

EBV-DNA、SAA 与一线化疗获益的转移性鼻咽癌维持治疗预后相关性研究

林欢¹, 陆颖^{1*}, 黄海欣¹, 杨慧¹, 胡晓桦², 黄昌杰³, 刘美莲⁴, 冯献斌⁵, 陈锡山¹, 许卓华¹, 江舟¹

¹ 广西医科大学第四附属医院肿瘤科 广西柳州

² 广西医科大学第一附属医院肿瘤科 广西南宁

³ 南宁市第二人民医院肿瘤科 广西南宁

⁴ 桂林医学院附属医院放疗科 广西桂林

⁵ 柳州市中医医院肿瘤科 广西柳州

【摘要】目的 探讨 EBV-DNA、SAA 与转移性鼻咽癌经一线化疗获益后使用替吉奥 (S1) 维持治疗疗效的相关性, 为转移性鼻咽癌一线标准治疗后的个体化维持治疗策略提供思路。**方法** 2015 年 5 月至 2019 年 5 月参与《替吉奥维持治疗一线化疗后转移性鼻咽癌多中心临床研究》的患者, 1:1 随机分为替吉奥维持治疗组 (S1-MT) 和非维持治疗组 (non-MT), 分析 EBV-DNA 及 SAA 状态与 PFS、OS 预后的相关性。**结果** 随访至 2021 年 5 月, 中位随访时间 24.3 (6.1-59.8) 月, 共纳入 183 例可评价病例 (S1-MT 组 88 例, non-MT 组 95 例)。与 non-MT 组比较, S1-MT 显著延长中位 PFS 和中位 OS (16.9 月 vs. 9.3 月, $P<0.001$; 33.6 月 vs. 20.6 月, $P<0.001$), 治疗耐受性良好。non-MT 组, 一线化疗后 EBV-DNA 阳性患者的 PFS 显著短于阴性患者 (7.5 vs 10.5 月, $P<0.001$); 而接受 S1-MT 治疗后, EBV-DNA 阳性患者 PFS 改善与阴性患者无差异 ($P=0.358$)。一线化疗后 SAA 持续下降患者, 在 non-MT 组中, PFS 和 OS 均显著低于 SAA 稳定患者 (4.5 vs. 10.5 月, $P<0.001$; 14.8 vs. 23.6 月, $P<0.001$); S1-MT 治疗显著改善 SAA 持续下降患者生存, PFS 和 OS 与稳定患者比较均无显著差异 ($P=0.292$; $P=0.051$)。**结论** S1 维持治疗可改善一线化疗获益的转移性鼻咽癌患者的 PFS 和 OS, 耐受性良好。一线化后 EBV-DNA 阳性、SAA 持续下降的患者可能从 S1 的维持治疗中获益。

【关键词】 转移性鼻咽癌; 替吉奥; 维持治疗; EBV-DNA; SAA

【基金项目】 柳州市科技计划项目 (编号: 2019AF10601)、柳州市科技计划项目 (编号: 2016G020203)、广西自然科学基金项目 (编号: 2017GXNSFBA198005)、广西壮族自治区卫生与计划生育委员会自筹经费科研项目 (编号: Z2016167)

Study on the correlation between EBV-DNA, SAA and the prognosis of maintenance therapy after first-line chemotherapy for metastatic nasopharyngeal carcinoma

Huan Lin¹, Ying Lu^{1*}, Haixin Huang¹, Hui Yang¹, Xiaohua Hu², Changjie Huang³, Meilian Liu⁴, Xianbin Feng⁵, Xishan Chen¹, Zhuohua Xu¹, Zhou Jiang¹

¹ Department of Oncology, The Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou City, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

² Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, China

³ Department of Oncology, the Second People's Hospital of Nanning, Nanning, China

⁴ Department of Radiotherapy, the Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin, China

⁵ Department of Oncology, Liuzhou Traditional Chinese Medical Hospital, Liuzhou, China

【Abstract】 Objective: To explore the correlation between EBV-DNA, SAA and maintenance treatment with S-1 following first-line chemotherapy (CT) for metastatic nasopharyngeal carcinoma, and to provide

*通讯作者: 陆颖

reference for individualized treatment. **Methods:** Patients enrolled in *A multicenter clinical study of Tiggio maintenance treatment for metastatic nasopharyngeal carcinoma after first-line chemotherapy* from May 2015 to May 2019, the patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma who had clinically benefited from first-line CT were randomly assigned centrally (1:1) to the maintenance group (S1-MT) or observation group (non-MT), and the correlation between plasma Epstein-Barr virus DNA (EBV-DNA), serum amyloid A (SAA) and progression-free survival (PFS), overall survival (OS) were analyzed. **Results:** Follow-up was performed until May 2021, there were 183 evaluable cases with a median follow-up time of 24.3 (6.1-59.8) months, including 88 cases in the S1-MT group and 95 cases in the non-MT group. Compared with the non-MT group, the median PFS and median OS of the S1-MT group were significantly prolonged (16.9 months vs. 9.3 months, $P < 0.001$; 33.6 months vs. 20.6 months, $P < 0.001$). Patients tolerate S1 well. In the non-MT group, EBV-DNA-positive patients had significantly shorter PFS than EBV-DNA-negative patients after first-line chemotherapy (7.5 vs 10.5 months, $P < 0.001$). However, after S1 treatment, the improvement of PFS in EBV-DNA positive patients was no different from that in EBV-DNA negative patients ($P = 0.358$). In the non-MT group, the mPFS of SAA-declining patients and SAA-stable patients were 4.5 and 10.5 months ($P < 0.001$); mOS was 14.8 and 23.6 months ($P < 0.001$), respectively. In the S1-MT group, there was no significant difference in mPFS and mOS between SAA-declining patients and SAA-stable patients ($P = 0.292$; $P = 0.051$). **Conclusion:** Maintenance treatment with S-1 following first-line chemotherapy could improve the PFS and OS of patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma, and the patients could tolerate the treatment well. Patients with positive EBV-DNA and continuous decline in SAA after first-line treatment can benefit more from S1 maintenance therapy.

【Keywords】 Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma, S-1, Maintenance Treatment, EBV-DNA, SAA

引言

鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma, NPC) 好发于东南亚地区及中国南方, 由于其特殊的解剖位置及对放射线的敏感性, 放射治疗是其主要治疗手段^[1]。但放疗为主的综合治疗后, 仍有 20-30% NPC 患者出现复发和/或转移, 铂类为基础的化疗是转移性 NPC 的主要治疗方案。在标准治疗获益后进行维持治疗, 可能阻断或延迟疾病进展, 在转移性结直肠癌、乳腺癌等多种实体肿瘤中取得成功。研究显示一线化疗后的药物维持治疗改善转移性 NPC 患者的生存, 中位 PFS 27.6 月, 3 年 PFS 率为 47.6%^[2]。本研究的前期数据也提示 S1 在转移性 NPC 维持治疗的有效及安全性^[3]。

NPC 是 EB 病毒 (EBV) 感染相关恶性肿瘤, EBV DNA 的状态与 NPC 预后存在密切关系^[1]; 而血清淀粉样蛋白 A (SAA) 是一组由多个基因编码的蛋白质, 与肿瘤负荷和预后相关^[4]; SAA 迅速上升, 可作为 NPC 进展的一种潜在的疾病监测标志物^[5]。本研究基于转移性 NPC 替吉奥维持治疗 (S1-MT) 的前瞻性、多中心、随机对照研究进一步随访数据, 探讨 EBV-DNA、SAA 状态与 S1-MT

获益之间的相关性, 可能帮助筛选潜在的 S1-MT 获益的患者, 为个体化治疗提供思路。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择 2015 年 5 月至 2019 年 5 月就诊于广西医科大学第四附属医院、南宁市第二人民医院、广西医科大学第一附属医院、柳州市中医医院、桂林医学院附属医院, 按入组标准纳入《替吉奥维持治疗一线化疗后转移性鼻咽癌多中心临床研究》的转移性 NPC 患者。研究入选标准: (1) 经病理诊断鼻咽未分化型非角化癌, 既往接受根治性治疗并首次出现远处转移; (2) 临床/病理诊断远处转移, 至少有一处可测量病灶; (3) 接受一线化疗 ≥ 4 周期, 疗效评价疾病控制 (disease control, DC); (4) ECOG 评分 < 2 分; (5) 签署知情同意。研究排除标准: ①合并其他恶性肿瘤; ②存在化疗禁忌症; ③对方案中任意药物存在过敏; ④口服药物或随访不能配合。项目经广西医科大学第四附属医院伦理委员讨论通过 (PJK2015221); 临床试验注册号 ChiCTR-OIC-16007939。

1.2 治疗方法

开放性随机对照临床研究,符合入排标准的患者随机数表分组,维持治疗(S1-MT)组:替吉奥(S1)维持治疗(体表面积 $<1.5\text{m}^2$, 50mg/次,体表面积 $>1.5\text{m}^2$, 60mg/次; 2次/日,口服2周休息1周)至疾病进展或不能耐受;非维持治疗(non-MT)组:观察随诊至疾病进展。S1-MT根据NCI-CTC 3.0毒性分级标准,连续两次出现 ≥ 3 级且经处理或停药(≤ 2 周)不能改善的不良反应,则下调至下一剂量等级; > 2 次下调剂量调整则终止治疗。首次S1用药不常规予以止吐或粒细胞集落刺激因子预防性治疗;后续周期根据个体情况予以调整。

1.3 评价标准

按实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)进行疗效评价:完全缓解(CR)、部分缓解(CR)、稳定(SD)、进展(PD)。参照NCI-CTC AE3.0常见药物不良反应分级标准进行不良反应评价。

1.4 EBV-DNA、SAA 检测

收集一线化疗前、每2个周期化疗后、维持治疗/观察随访期间(3月/次)外周血标本。应用PCR-荧光探针法检测标本血浆EBV-DNA水平,检测下

限为: $<5.0 \times 10^2$ IU/ml,试剂由中山大学达安基因股份有限公司(中国)提供。低于检测下限且无扩增为EBV-DNA阴性,反之为检测阳性。应用双抗体夹心法检测标本SAA水平,用酶标仪在450nm波长下测定吸光度(OD值),通过标准曲线计算样品中SAA浓度,试剂由上海研谨生物科技有限公司提供。

1.5 统计学方法

用IBM SPSS 22.0进行统计分析,组间比率采用 χ^2 检验,应用Kaplan-Meier生存曲线和log-rank分析,cox风险模型进行生存和预后相关性分析, $P < 0.05$ 认为差异有显著性。

2 结果

2.1 临床资料

可评价病例的183例,S1-MT组88例,non-MT组95例。全组中位年龄51岁(22-68岁);男性132例,女性51例,男:女=2.6:1;一线治疗均采用铂类为基础的联合治疗方案。两组患者的年龄、性别、转移部位、ECOG评分、一线治疗方案等基线特征差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组患者的临床参数比较

项目	病例数			X ²	P
	总数 (n=183)	S1-MT组 (n=88)	non-MT组 (n=95)		
中位年龄	51 (22-68)	51 (22-67)	52 (29-68)	2.945	0.314
性别					
男性	132	68	64	2.229	0.135
女性	51	20	31		
肿瘤转移部位					
单器官转移	33	15	18	0.112	0.738
多器官转移	150	73	77		
转移后一线化疗方案					
吉西他滨+铂类	105	45	60	2.710	0.258
紫杉醇/多西他赛+铂类	62	34	28		
5-FU+铂类	16	9	7		
ECOG评分					
0	13	8	5	1.014	0.393
1	170	80	90		
一线化疗后EBV状态					
EBV阳性	95 (51.9)	46 (52.3)	49 (51.6)	0.009	0.522
EBV阴性	88 (48.1)	42 (47.7)	46 (48.4)		
一线化疗后SAA状态					
SAA持续下降	85 (53.6)	41 (46.6)	44 (46.3)	0.001	0.544
SAA稳定	98 (46.1)	47 (53.4)	51 (53.7)		

2.2 疗效与不良反应

随访至 2021 年 5 月, 中位随访时间 24.3 (6.1-59.8) 个月, 与 non-MT 组比较, S1-MT 组患者的中位 PFS 和 OS 均显著延长 (16.9 vs. 9.3 月, $P<0.001$; 33.6 月 vs. 20.6 月, $P<0.001$); 不良预后风险显著改善 (PFS: $HR=0.445$, 95%CI: 0.327-0.634, $P<0.001$; OS: $HR=0.378$, 95%CI: 0.260-0.548, $P<0.001$)。

S1-MT 组 S1 的中位治疗疗程为 23 程 (8-71 程), 部分患者经过方案调整或短期治疗延迟 (<2 周) 均可耐受, 无因不良反应出组。1-2 级皮肤色素沉着、口腔黏膜炎、手足综合征为 S1 维持治疗的主要不良反应; 仅有 3.5% 的患者出现 3 级手足综合征, 3.4% 的患者出现 3 级中性粒细胞的下降, 未出现 4 级毒性反应。

2.3 EBV-DNA 与维持治疗预后相关性

S1-MT 组 EBV-DNA 阳性、EBV-DNA 阴性和 non-MT 组 EBV-DNA 阳性、EBV-DNA 阴性患者的中位 PFS 和 OS 分别为: 18.5、15.2、7.5、10.5 月, $P<0.001$; 34.1、33.6、18.6、21.6 月, $P<0.001$; 提示, 一线治疗后 EBV-DNA 阳性的转移性 NPC 更能从 S1 的维持治疗中获益。

在 non-MT 组中, 一线化疗后 EBV-DNA 阳性患者占 51.6% (49/95), 与 EBV-DNA 阴性患者比较, 尽管中位 OS 差异无显著性 (18.6 vs 21.6 个月, $P=0.069$), 但中位 PFS 显著缩短 (7.5 vs 10.5 个月, $P<0.001$), 不良预后风险显著增加 ($HR=2.115$, 95%CI: 1.341-3.335, $P<0.001$) (图 1A/B)。提示, 一线化疗后 EBV-DNA 阳性转移性 NPC 患者 PFS 预后不良。

接受 S1-MT 治疗的患者中, 52.3% (46/88) 的患者为一线化疗后 EBV-DNA 阳性。S1-MT 治疗维持治疗改善了 EBV-DNA 阳性患者的不良预后, 中位 PFS 和 OS 于均 EBV-DNA 阴性患者比较均无显著差异 (18.5 vs. 15.2 个月, $P=0.358$; 34.1 vs 33.6 个月, $P=0.183$) (图 1C/D)。提示, 尽管一线化疗后 EBV-DNA 阳性转移性 NPC 患者 PFS 预后欠佳, S1 维持治疗可改善患者的 PFS。

2.4 SAA 与维持治疗预后相关性

S1-MT 组 SAA 持续下降、SAA 稳定和 non-MT 组 SAA 持续下降、SAA 稳定患者的中位 PFS 和 OS 分别为: 18.5、16.2、4.5、10.5 月, $P<0.001$; 35.1、

28.6、14.8、23.6 月, $P<0.001$; S1 维持治疗显著改善一线治 SAA 持续下降患者的 PFS 和 OS。

non-MT 组一线治疗 SAA 持续下降患者占 46.3% (44/95), 中位 PFS 和 OS 显著低于 SAA 稳定患者 (4.5 vs.10.5 月, $P<0.001$; 14.8 vs.23.6 月, $P<0.001$), 不良预后分线显著增加 ($HR=3.096$, 95%CI: 1.931-4.963, $P<0.001$; $HR=2.628$, 95%CI: 1.666-4.146, $P<0.001$) (图 2A/B)。提示, 一线治疗 SAA 持续下降患者转移性 NPC 患者 PFS 和 OS 预后显著不良。

而 S1-MT 组中, 一线治疗 SAA 持续下降患者 (41/88, 占 46.6%) 的 PFS、OS 显著改善, 与 SAA 稳定患者比较均无显著差异 (18.5 vs. 16.2 月, $P=0.292$; 35.1 vs. 38.6 个月, $P=0.051$) (图 2 C/D)。提示, S1 维持治疗显著改善一线治疗后 SAA 持续下降患者的 PFS 和 OS。

3 讨论

NPC 中国南方高发, 对放化疗敏感, 但放化疗后仍有部分患者出现复发或转移, 化疗是转移性 NPC 主要治疗手段^[1]。2016 年, GEM20110714 研究^[6]显示复发或转移性 NPC 患者中, 与氟尿嘧啶+顺铂 (PF) 的经典方案相比, 吉西他滨与顺铂联合 (GP) 方案有更好的 PFS (7.0 vs. 5.6 个月, $P<0.0001$) 和 OS (29.1 vs. 20.9 个月, $P<0.0025$)。但是, 转移性 NPC 一线化疗的总体结果并不理想, 因此, 仍然需要更好的治疗策略来延缓一线治疗获益 NPC 患者的疾病进展。

维持治疗 (MT) 是一种在肿瘤负荷达最小的时候继续药物治疗的模式, 在多种实体瘤的治疗中已经取得了成功^[7]。节拍化疗通过连续的低剂量化疗来抑制肿瘤生长, 一项包含 240 名局部晚期头颈鳞癌患者的回顾性研究表明, 节拍化疗可显著改善 OS、DFS 和 DMFS, 且不良事件可耐受^[8]。在一项包含 37 例转移性 NPC 的研究中, 经过一线标准化疗后使用 S1 或卡培他滨维持化疗显示了良好的疗效, 且耐受性好^[2]。一个多中心、随机、开放的 3 期临床试验纳入了 141 例接受铂类全身化疗的转移性 NPC 患者 (中位随访时间 21 个月), 接受维持化疗的患者 2 年 OS 高于未接受维持化疗的患者 (78.9% vs. 62.7%, $P=0.016$)^[9]。Chen 等^[10]多中心临床研究也表明, 高危局部晚期 NPC 在标准治疗后给予卡培他滨节拍维持治疗, 其 3 年 DFS 率可提高 9.6%, OS 率提高 4.7%。

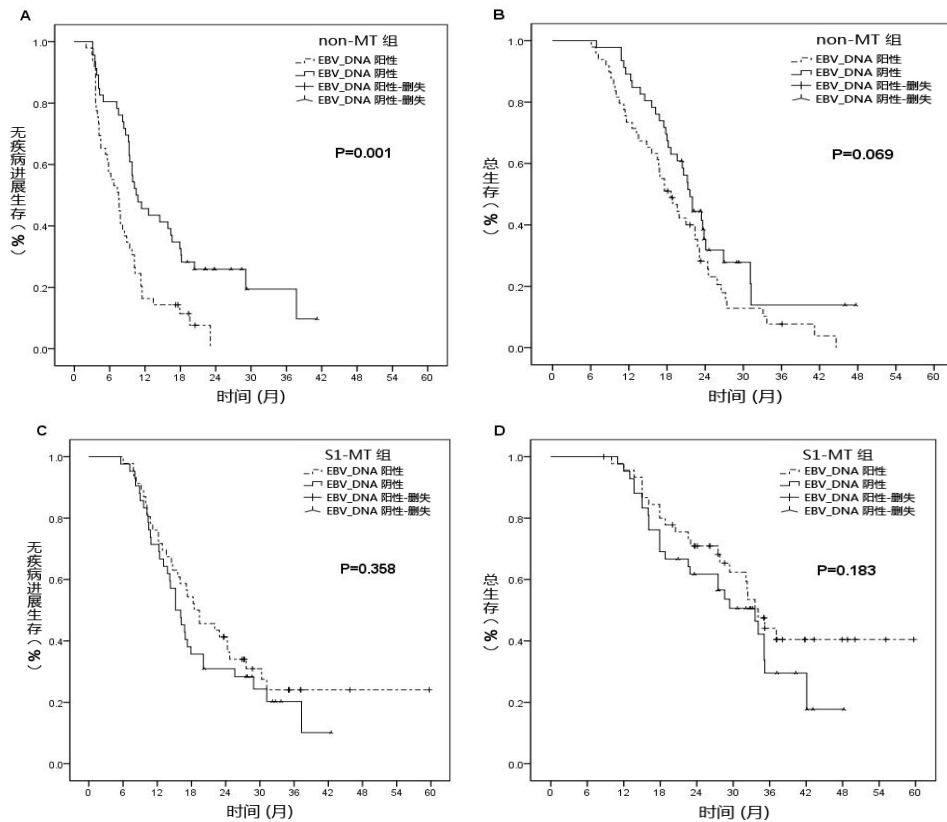


图 1 不同 EBV-DNA 状态 S1 维持治疗的 PFS 和 OS Kaplan-Meier 生存曲线比较

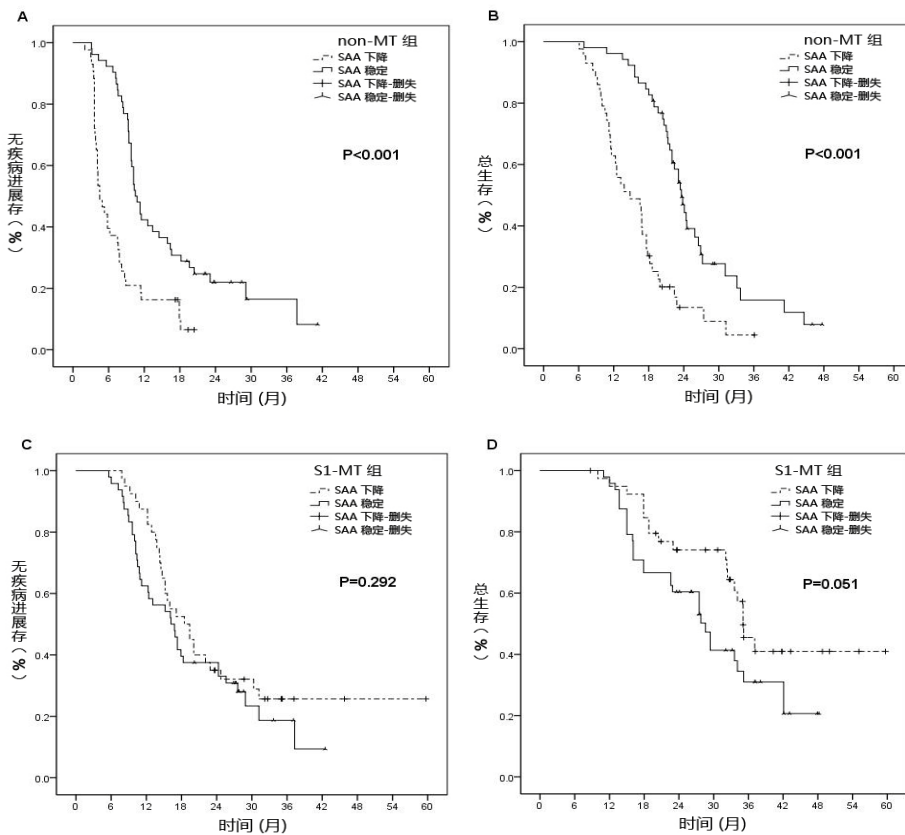


图 2 不同 SAA 状态 S1 维持治疗的 PFS 和 OS Kaplan-Meier 生存曲线比较

我们前期的多中心临床研究结果提示^[3], 与非维持治疗组比较, S1 维持治疗组的中位 PFS 显著延长(16.2 个月 vs. 8.7 个月)。而随着随访期的延长, 结论得到进一步的验证, 其结论与相关研究结论^[9,10]一致。本研究中替奥维持治疗组主要不良反应为 1-2 级皮肤色素沉着、口腔粘膜炎、手足综合征, 且经方案调整或短期治疗延迟均可耐受, 与国内外的研究结果一致^[11]。

国内外研究提示生物标志物在个体化指导转移性 NPC 治疗中具有一定作用。EBV 感染是 NPC 发生的病因^[1], PCR 可用于评估血浆中的 EBV-DNA 负载, 其敏感性和特异性值的范围分别为 53% 至 96% 和 88% 至 100%。有研究表明, 血浆 EBV DNA 的较高初始水平, 或在放疗结束时仍有高表达, 与治疗预后较差明显有关, 而经过治疗后血浆 EBV-DNA 消失与更好的生存率相关。在一项复发/转移 NPC 的研究中, 化疗第一个月后血浆 EBV-DNA 的清除率可预测肿瘤反应和患者生存率, 对于血浆 EBV-DNA 清除率缓慢的患者, 可考虑早期改变化疗方案^[12]。本研究结果提示转移性鼻咽癌 EBV-DNA 阳性患者 PFS 预后欠佳, 但 S1 维持治疗后可改善 PFS。

血清淀粉样蛋白 A (SAA) 是一种炎症急性期反应蛋白, 在发生炎症、新发肿瘤时, SAA 会迅速升高。SAA 可以诱导血管生成和金属蛋白酶表达, 从而促进肿瘤的生长及对周围组织侵犯^[13]。也有研究表明, SAA-ECM 复合物能够促进人类 T 淋巴细胞分泌 TNF- α 、促进纤溶酶原激活等, 从而促进肿瘤生长; SAA 蛋白还参与肿瘤转移及生物免疫调控, 影响细胞毒性和抗药性; 局部晚期或转移性疾病均可能表现出外周循环 SAA 水平升高^[14]。当 NPC 进展时 SAA 呈上升趋势, SAA 的下降与治疗有效有关, 持续的 SAA 下降意味着肿瘤负荷存在且仍潜在化疗反应^[5]。

EBV-DNA、SAA 等对指导 NPC 的个体化治疗有一定作用^[2]。一项纳入 304 例 NPC 患者的研究提示, SAA、EBV DNA 是 NPC 的独立预后因素, 将 SAA、EBV-DNA 进行整合分级, 对 NPC 的 OS 预后具有预测价值^[15]。本研究同时进行了转移性 NPC 疾病进展的生物学预测因子的探索, 经研究发现, 一线化疗后 EBV-DNA 阳性或 SAA 仍有持续下降的

患者可以从后续的替吉奥干预治疗中获益, 该研究与 Zhou^[9]的研究结论一致。

综上所述, 替吉奥维持治疗可改善一线化疗获益的转移性 NPC 患者的 PFS、OS, 耐受性良好。该模式可作为转移性 NPC 患者的治疗选择之一。而 EBV-DNA 阳性、SAA 持续下降的转移性 NPC 患者更能从 S1 的维持治疗中获益, 针对转移性 NPC 患者进行动态的 EBV-DNA、SAA 监测可为转移性 NPC 的个体化治疗提供参考。

参考文献

- [1] Chua M, Wee J, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. *The Lancet*, 2016, 387(10022): 1012-1024.
- [2] Guo Q, Chen M, Xu H, et al. Oral Maintenance Chemotherapy Using S-1/Capecitabine in Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma Patients After Systemic Chemotherapy: A Single-Institution Experience [Corrigendum][J]. *Cancer Management and Research*, 2020, Volume 12:2365-2366.
- [3] 杨慧, 陆颖, 黄海欣, 等. 转移性鼻咽癌一线化疗后替吉奥维持治疗的多中心随机对照研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(1):5.
- [4] Lin HY, Qiang G, et al. The prognostic value of serum amyloid A in solid tumors: a meta-analysis[J]. *Cancer cell international*, 2019, 20:19:62.
- [5] Chen QY, Tang QN, Tang LQ, et al. Pretreatment Serum Amyloid A and C-reactive Protein Comparing with Epstein-Barr Virus DNA as Prognostic Indicators in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma: A Prospective Study[J]. *Cancer Research & Treatment Official Journal of Korean Cancer Association*, 2018, 50(3):701-711.
- [6] APLZ, AYH, ASH, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *The Lancet*, 2016, 388(10054): 1883-1892.
- [7] Loree JM, Tan SK, Lafond LM, et al. Real-World Effect of Maintenance and Intermittent Chemotherapy on Survival in Metastatic Colorectal Cancer[J]. *Clinical*

- Colorectal Cancer, 2018, 17(1):65-72.
- [8] Yeh TJ , Chan LP , Tsai HT , et al. The Overall Efficacy and Outcomes of Metronomic Tegafur-Uracil Chemotherapy on Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Real-World Cohort Experience[J]. *Biology*, 2021, 10(2):168.
- [9] Zhou H, Lu T , Guo Q , et al. Effects of oral maintenance chemotherapy and predictive value of circulating EBV DNA in metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Medicine*, 2020, 9.
- [10] Chen YP, Liu X, Zhou Q, Yang KY,et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10297): 303-313.
- [11] 魏敏, 雷勇, 邵成泽,等. 替吉奥在一线化疗后晚期鼻咽癌患者维持治疗中的疗效观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2018(2):197-201.
- [12] Wang WY , Twu CW , Chen HH , et al. Plasma EBV DNA Clearance Rate as a Novel Prognostic Marker for Metastatic/ Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma[J]. *Clinical Cancer Research*, 2010, 16(3):1016-1024.
- [13] 宋事竑, 曾而明. 血清淀粉样蛋白 A 与血管新生最新研究进展[J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(02): 163-166.
- [14] Lee J , Beatty GL . Serum Amyloid A Proteins and Their Impact on Metastasis and Immune Biology in Cancer[J]. *Cancers*, 13(13):3179..
- [15] Li J, Lai C , Peng S , et al. The prognostic value of integration of pretreatment serum amyloid A (SAA)-EBV DNA (S-D) grade in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Clinical and Translational Medicine*, 2020, 9(1):2-.

收稿日期: 2022 年 3 月 18 日

出刊日期: 2022 年 4 月 24 日

引用本文: 林欢, 陆颖, 黄海欣, 杨慧, 胡晓桦, 黄昌杰, 刘美莲, 冯献斌, 陈锡山, 许卓华, 江舟, EBV-DNA、SAA 与一线化疗获益的转移性鼻咽癌维持治疗预后相关性研究[J]. *国际临床研究杂志*, 2022, 6(2) : 37-43.

DOI: 10.12208/j.ijcr.20220052

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS