



曹素梅, 医学博士, 研究员, 博士生导师, 中山大学肿瘤防治中心肿瘤预防研究科主任, 兼广东省癌症中心办公室主任。主要研究方向为鼻咽癌筛查与早诊指标研究、癌症筛查效果评价和肿瘤病因危险因素研究。开发了多个鼻咽癌筛查指标并建立了以EBV双抗体为基础的鼻咽癌筛查方案被国家卫健委纳入鼻咽癌筛查指南并向全国推广。建立了多个大型前瞻性鼻咽癌筛查队列并完成了国际上首个多中心、大规模鼻咽癌随机对照筛查试验。获国家自然科学基金3项, 美国国立癌症研究中心国际合作项目2项, 国家重点研发项目课题1项。获得教育部科学技术一等奖1项, 广东省科学技术三等奖1项。先后在*J Clin Oncol*、*Nat Commun*、*Ann Oncol*、*Clin Cancer Res*、*AJE*、*IJC*等高水平期刊发表论文数十篇, 以第一完成人获授权发明专利5项。

鼻咽癌筛查研究进展

吴智聪 李彤 陈华 叶俊平 周杭宁 马征 彭一楠 曹素梅*

(华南恶性肿瘤防治全国重点实验室, 广东省鼻咽癌诊治研究重点实验室, 广东省恶性肿瘤临床医学研究中心, 中山大学肿瘤防治中心, 广州 510060)

摘要 鼻咽癌在全球的分布具有显著的地域特征, 尤其高发于中国南方地区。人群筛查对高发区鼻咽癌防控具有重要意义。中国在鼻咽癌筛查领域取得了显著成就, 通过对高发区人群队列的追踪研究确立了EB病毒相关标志物与鼻咽癌发病风险增加的病因学关系, 为筛查策略的制定提供了依据。当前, 以EB病毒双抗体(VCA/EBNA1-IgA)检测为基础的人群筛查试验已证实可提高筛查地区人群的鼻咽癌早诊率和降低人群鼻咽癌死亡率, 并具有良好的成本效益。新型鼻咽癌筛查和分流指标的出现有望进一步提高筛查的效益, 实现精准筛查。该综述总结了鼻咽癌筛查的历史以及最新进展, 旨在为鼻咽癌防控提供依据并推动筛查效益的提高。

关键词 鼻咽癌; EB病毒; 筛查; 标志物; 早诊率

Research Progress on Nasopharyngeal Carcinoma Screening

WU Zhicong, LI Tong, CHEN Hua, YE Junping, ZHOU Hangning, MA Zheng, PENG Yinan, CAO Sumei*

(State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Key Laboratory of Nasopharyngeal Carcinoma Diagnosis and Therapy, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Cancer, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

Abstract NPC (nasopharyngeal carcinoma) has a distinct geographical distribution worldwide, with a notably high incidence in southern China. Population-based screening is crucial for NPC prevention and control in high-incidence regions. China has achieved significant progress in NPC screening, establishing an etiological link between EBV (Epstein-Barr virus)-related biomarkers and the increased risk of NPC through longitudinal studies in high-risk cohorts. This has provided a foundation for developing effective screening strategies. Current population-based screening trials, utilizing dual antibody (VCA/EBNA1-IgA) EBV testing, have demonstrated that

收稿日期: 2024-11-29

接受日期: 2025-01-13

*通信作者。Tel: 020-87345685, E-mail: caosm@sysucc.org.cn

Received: November 29, 2024

Accepted: January 13, 2025

*Corresponding author. Tel: +86-20-87345685, E-mail: caosm@sysucc.org.cn

an increased early detection rates for NPC cases, and reduced NPC mortality in screening regions, alongside favorable cost-effectiveness. Emerging screening and triage markers offer potential to further enhance screening efficacy, moving toward precision screening. This review summarizes the history and latest advancements in NPC screening, aiming to support NPC prevention and improve screening effectiveness.

Keywords nasopharyngeal carcinoma; Epstein-Barr virus; screening; biomarkers; early detection rate

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是发生于鼻咽黏膜上皮的恶性肿瘤,好发于咽隐窝,其分布极具地域性特征。目前,在全球每年新发病例(约13万)中约40%以上的病例发生在中国南方^[1],包括广东、广西、福建、湖南、江西、海南及香港地区^[2-3]。其中广东省是发病率最高的地区之一。我国学者在20世纪30年代开始认识这一疾病。20世纪70年代,在李振权、闵华庆等专家带领下,中山医学院肿瘤研究所(现中山大学肿瘤防治中心)抽调大批人员组成“肿瘤普查队”,奔赴省内110个县(市、区)进行肿瘤普查工作,覆盖人口4 500多万,基本摸清了广东省的肿瘤死亡分布及流行特征,并首次绘制了中国大陆鼻咽癌死亡地图。调查结果显示,广东省的中西部地区(肇庆、佛山和广州)是鼻咽癌的高发核心区。鼻咽癌排在全省恶性肿瘤死亡率第三位。无论高低发区,鼻咽癌发病以男性居多,男:女发病率比平均为2.5:1^[1]。鼻咽癌还是一种具有明显家族聚集性的肿瘤^[4-5],在鼻咽癌高发区和低发区均有高发家族的报道^[6]。鼻咽癌患者一级亲属的发病率是对照组的4~10倍^[7]。

鼻咽癌的发生与多种因素密切相关,包括家族遗传倾向、环境因素和EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染。其中,EBV感染被认为是高发区鼻咽癌发病的必要因素,病毒的基因及其产物在几乎所有鼻咽癌组织中均可被检测到。病毒在鼻咽癌细胞中主要以潜伏II型感染的形式存在,如表达特征性的潜伏期蛋白(EBNA1、LMP1、LMP2)和多种非编码RNA^[8]。近年来,研究进一步揭示了与EBV相关的特定基因突变在鼻咽癌发生中的重要作用。XU等^[9]的研究表明,不同亚型的EBV在鼻咽癌发病风险上存在显著差异。例如,感染EB病毒BALF2_CCT高危亚型人群的发病风险较低危亚型BALF2_ATC增加了约11倍,占鼻咽癌归因风险超过80%,而高危型在中国北方以及欧洲和非洲等地区人群中较罕见^[9]。除了病毒感染的因素外,生活环境因素,如食用腌制食物、吸烟等^[10-11]也与鼻咽癌的发病呈弱到

中等程度的相关。

鼻咽黏膜的具体癌变过程尚不清楚,并缺少有效的病因干预措施。在自然状态下,大多数病例在晚期才被诊断出来,此时5年生存率仅为50%;而早期肿瘤的5年总体生存率可高达90%。因此,国内外学者认为在高发区人群中开展筛查实现早诊早治是最有希望的防控措施。中山大学肿瘤防治中心学者从上世纪70年代开始开展了一系列针对高发区人群的鼻咽癌筛查研究,取得了可喜的成果。基于此,本综述将对我国鼻咽癌的筛查研究进展进行系统总结,旨在为制定鼻咽癌的预防和控制策略提供参考。

1 EBV再激活与鼻咽癌发病关系的血清流行病学证据

全球范围内,EBV感染非常普遍。病毒感染率随着年龄增加而上升,不同国家和地区间儿童的感染率存在差异。美国的6至19岁儿童及青少年感染率为50%~69%,成年人感染率达89%^[12-14];相较于西方国家,中国的3岁前儿童感染率大于50%,八九岁感染率已超过90%,成人感染率达95.4%^[15-18]。EBV感染后在宿主体内可分为三种不同状态:原发感染、潜伏感染和裂解复制性感染^[19]。大多数EBV原发感染后,病毒被宿主的免疫细胞识别控制后潜伏存在于B淋巴细胞内^[20]。当机体免疫力下降或在环境因素影响下,EBV可发生再激活,病毒子代可发生裂解性复制^[8,20-23]。在EBV感染的不同阶段,IgM、IgG和IgA抗体及其动态变化反映了宿主免疫系统对病毒的复杂反应,包括初次侵入的迅速应答和后续持续性应答。这些抗体的产生和持续存在有助于免疫系统有效控制病毒并提供免疫保护,而其在疾病状态下可出现特征性的改变。

EBV持续的再激活显著增加了鼻咽癌的发生风险。高发区多个人群队列(如广东中山市、肇庆市四会市以及广西梧州市)的长期血清流行病学研究发现,EBV在鼻咽癌发病前3~5年处于活跃复制

状态,多种病毒相关的抗体水平持续升高^[24-25],特别是IgA类抗体水平增加最具特征性^[26-28]。通过对广东肇庆市四会市18 986人群的20年随访检测发现,EB病毒VCA-IgA和EA-IgA抗体阳性者的鼻咽发病风险升高5倍以上,并呈明显的剂量-反应关系。鼻咽癌患者的抗体水平在发病前5年即开始升高,因此抗体水平可用于预测鼻咽癌发病风险^[29]。一项对中发区中国台湾地区9 688名男性进行的前瞻性队列研究也发现EB病毒VCA-IgA抗体或Dnase酶水平升高者鼻咽癌发病风险显著增加4倍^[30]。

2 EBV相关筛查指标

由于EBV与鼻咽癌的发病密切相关,所以,鼻咽癌的初筛指标通常选择EBV相关分子标志物。上世纪70年代,我国学者开始应用免疫酶法(immuno-fluorescence assay, IFA)检测EBV相关抗体作为鼻咽癌的筛查指标,并在广西梧州市(包括苍梧)以及广东中山市和肇庆市四会市等多个高发地区开展鼻咽癌人群筛查试验,结果均显示其具有提高早诊率的作用^[31-32]。LIU等^[33]基于酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)评价了六种EBV血清抗体标志物(VCA-IgA、EA-IgA、EBNA1-IgA、EBNA1-IgG、Zta-IgA、Rta-IgG)的临床检测性能,筛选的VCA-IgA联合EBNA1-IgA的双抗体筛查指标对鼻咽癌的诊断效能较IFA法检测显著提高了准确性,敏感度达95.3%,特异度达94.1%,且操作更加简便、稳定,成本低,适合基层单位应用。目前该双抗体筛查指标已被纳入多项全国性的筛查指南^[34-36],在高发区开展人群筛查中普遍应用。

新的EBV相关抗体及核酸标志物也显示了潜在的价值。LI等^[37]报道靶向EB病毒BNLF2b蛋白的总抗体指标P85-Ab具有更高的诊断性能,在2.5万筛查队列人群中经同期平行对照显示,敏感度和特异度分别为97%和98%,与双抗体联合可显著提高阳性预测值(positive prediction value, PPV),PPV可达29.6%。我国香港学者运用测序或定量PCR的方法检测血浆EBV-DNA也报道可以获得较好的诊断效能,敏感度为97%,特异度为99%^[38]。血浆EBV-DNA指标需进行两次检测,而单独检测时未显示诊断性能高于EBV抗体,其诊断效能还需要在更多地区和人群中开展独立的前瞻性验证^[39]。

3 风险预测模型

风险预测模型可判断个体患肿瘤的风险,以便对不同风险人群给予不同处理措施和复查间隔。LIU等^[33]基于病例对照研究建立了以EBV双抗体为基础的鼻咽癌发病风险的模型: $\log_{it}P = -3.934 + 2.203 \times \text{VCA-IgA} + 4.797 \times \text{EBNA1-IgA}$ 。根据P值判断个体的发病风险: $P < 0.65$,判定为低危; $0.65 \leq P < 0.98$,判定为中危; $P \geq 0.98$,判定为高危。该风险预测模型在筛查人群中进行了独立的验证,结果显示模型的5年风险预测敏感度为91%,特异度为87%,曲线下面积(area under curve, AUC)=0.95, PPV约为5%。而年龄、性别、家族史等因素未能纳入模型^[40]。

在排除EBV相关抗体的基础上,有研究者基于EBV高危亚型及遗传易感基因和生活环境因素建立了多种综合发病风险预测模型^[41-42]。这些模型能够为散发鼻咽癌高危人群提供个性化的长期风险评估,但整体预测性能未超过双抗体模型,与EBV抗体联合应用可提高阳性预测值,但总体敏感度明显下降。

4 筛查效果评价

高发区鼻咽癌筛查一般采用“二阶段”筛查模式。筛查对象为中国南方鼻咽癌高发区30至69岁人群,男、女均可。ELISA法通过检测VCA/EBNA1-IgA双抗体进行初筛,随后根据EBV双抗体风险预测模型筛选出高危人群并进行鼻咽纤维镜检查,当镜下发现可疑病变时进行活检。而中、低危人群进行不同间隔期的复查^[34-36]。

为评价鼻咽癌筛查的长期效果,中山大学肿瘤防治中心联合中山市人民医院、肇庆市四会市肿瘤研究所^[26-27,40,43]应用EBV双抗体筛查指标(VCA/EBNA1-IgA)开展了国际首个随机对照筛查试验,评估了EBV抗体筛查对鼻咽癌特异性死亡率的长期效果。该临床试验将中山市、肇庆市四会市的16个镇随机分为筛查组(17万)和对照组(18万),共招募到5.2万30至69岁居民参加血清EBV抗体检测,并进行12年的定期复查及追踪随访,结果显示筛查地区的鼻咽癌总死亡率相较于未筛查地区显著性下降达30%($P < 0.05$)^[43](图1和表1)。而筛查地区与对照地区的鼻咽癌累积发病率和总死亡率无差异。研究在国际上首次获得了EBV抗体筛查能降低筛查地区鼻咽癌死亡率的前瞻性流行病学证据。同时,也说明

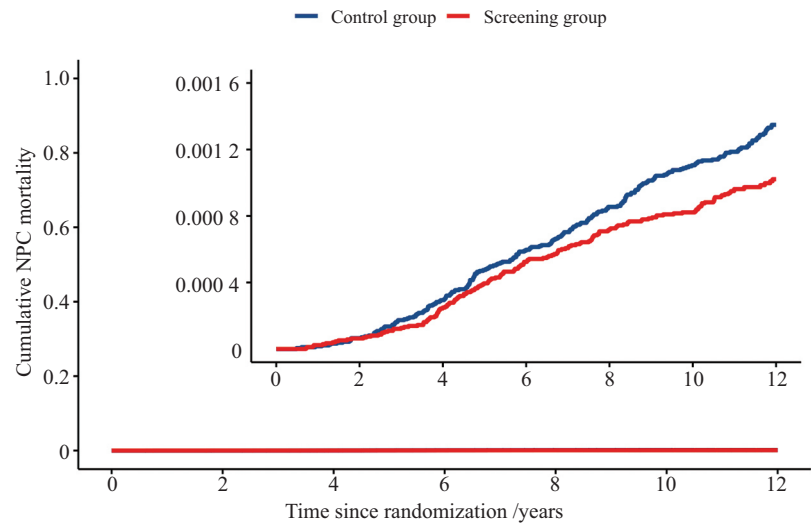


图1 EBV双抗体筛查组与对照组的累积死亡率对比

Fig.1 Comparison of cumulative mortality between the EBV antibody screening group and the control group

表1 EBV双抗体筛查组与对照组自随机分组后处于各分层中的人数

Table 1 Number at risk since randomization between the EBV antibody screening group and the control group

组别 Groups	自随机分组后处于各分层中的人数 Number at risk since randomization						
	0-year	2-year	4-year	6-year	8-year	10-year	12-year
Control group	186 263	184 571	182 486	179 946	176 918	173 536	116 451
Screening gorup	174 943	173 421	171 805	169 767	167 424	164 717	84 060

了开展鼻咽癌筛查不会出现过度诊断的问题。结果还显示鼻咽癌筛查降低死亡率获益主要集中在50岁以上和对筛查依从性好的人群中,而男、女性别间差别不明显。应用该方案进行筛查可将筛查组的早期鼻咽癌(I期和II期)发现率整体提高10.0%(筛查地区为30.5%,未筛查地区为20.5%)。提高早诊率的同时也可将10年生存率提高8%。

在我国香港地区开展了一项以血清EBV-DNA为筛查指标的前瞻性筛查队列研究。研究纳入了20 174人,两次血清检测间隔1个月的时间,共检出鼻咽癌患者34例,早诊率达70%。患者的3年生存率明显高于同地区历史对照人群^[38]。在经过43个月的中位随访时间后进行的第二轮的筛查研究结果显示,血浆EBV-DNA阳性的受试者在3~5年内发生鼻咽癌的风险显著高于阴性人群^[44]。

MILLER等^[45]运用Markov模型模拟了在鼻咽癌高发区广东和广西开展的12种筛查策略的成本效果,包括血清学、鼻咽拭子PCR、鼻咽内镜检查和MRI的不同筛查策略组合。研究发现血清学双抗体联合鼻咽纤维镜筛查是最具有成本效益的筛查

方式,增量成本效果比(Incremental cost-effectiveness ratio, ICER)为42 366元/生命年,约为人均GDP的50%。对35至59岁的人群开展为期5~15年的鼻咽癌筛查符合1.5人均国内生产总值/质量调整生命年(GDP/quality-adjusted life year, GDP/QALY)的支付意愿阈值。鼻咽拭子PCR分流可使内镜或核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)检查转诊率下降37%。一次性筛查即可将鼻咽癌死亡率降低约20%。增加MRI可提高筛查灵敏度,仍然符合成本效果原则。确定性敏感性分析显示,筛查手段的灵敏度和贴现率是对鼻咽癌筛查成本效益影响最大的两个因素。

5 鼻咽癌精准筛查

5.1 高危人群分流指标

由于鼻咽癌在目标人群中的发病率相对较低(20~50/1 000 000人年),EBV双抗体筛查的阳性预测值较低(<5%)^[39-40,46]。对初筛阳性的人群进行分流(triage)是提高筛查效益的一种可能方式^[47]。有数个研究基于鼻咽拭子采样的EBV-DNA载量检测显示

出了极高的敏感度(>90%)^[48-51], 将其作为EBV双抗体的分流指标可在保持敏感度达95%的基础上, 将阳性预测值提高到9.5%^[48]。此外, 多个研究报道EB病毒C启动子(C promoter, Cp)具有更优异的诊断效能^[49-50]。WU等^[52]进一步优化了Cp甲基化定量检测技术, 减少了55%以上的检测误差, 使敏感度增加到了96.4%, 特异度保持在了89%以上, 因此其有望应用于鼻咽癌高危人群分流并进一步提高阳性预测值。对于携带EBV BALF2_CCT高危亚型的人群, 这项技术的优化可以进一步增强对高危人群的识别能力, 从而更精准地浓缩高危个体, 并推动早期干预策略的实施。

另外, 血浆EBV的全基因组测序和全基因组甲基化测序也显示可浓缩血清EBV-DNA阳性的人群。我国香港学者报道, 结合血浆EBV甲基化差异模式、血浆EBV-DNA含量、片段长度等信息, 可将检测敏感度提高到100%, 特异度为87.5%~94.2%^[50]。但该检测的费用较为昂贵, 仍需进一步的卫生经济学研究评估其在真实世界中的应用价值。

5.2 MRI

鼻咽纤维镜检查是鼻咽癌筛查中对高危人群进行临床确诊的主要方法。当鼻咽纤维镜发现可疑病变时, 需行活检并做病理检查。单纯鼻咽纤维镜检查的敏感度较低, 65%~88%, 特别是对黏膜下、与增生淋巴组织混在一起及生长在咽隐窝部位的早期肿瘤容易漏诊。近年来3个鼻咽癌筛查研究均证实MRI检查可显著提高发现早期病变的能力, 敏感度>90%, 较单纯纤维镜检查提高了12%~34%。因而有条件的单位可进行MRI引导的靶向活检以提高早期病变的发现能力。但MRI的主要不足是特异度和阳性预测值较纤维镜检查偏低, 并且受到成本及资源的限制, 仍未能在鼻咽癌筛查中普遍应用^[53-55]。

综上所述, 高发区鼻咽癌的人群筛查研究已取得显著成果, 表现出可靠的效果。在现有的筛查方法中, EBV抗体检测(如EBNA1-IgA和VCA-IgA)因其成本低、操作简便且适合大规模人群筛查, 已成为高发地区的常用手段。针对现有的ELISA检测方案, 未来可进一步探索采用灵敏度更高的方法(如化学发光检测等)以提升诊断效果。外周血EBV-DNA检测的阳性预测值较高, 但其敏感度略显不足, 因此在大规模筛查中仍存在一定漏诊风险。随着分子诊

断技术的快速发展, 新型标志物[如EBV Cp甲基化、单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)及其他表观遗传学标志物]的研究取得了突破, 这些指标在提高诊断准确性方面表现出更大的潜力, 尤其在早期筛查中能够提供更为全面的分子信息。然而, 这些新标志物在大规模应用中的筛查效果和成本效益仍需进一步探讨和验证。

此外, 未来可以通过联合多项指标来弥补单一指标的局限性, 同时借助人工智能和机器学习技术对多项检测数据进行整合分析, 以实现更为精准的筛查结果。为了更好地发挥筛查效益, 未来还需扩大鼻咽癌筛查的覆盖面, 提升高发区人群的筛查依从性和可及性, 并积极营造有利于居民参与筛查的社会氛围, 从而降低鼻咽癌的危害。

参考文献 (References)

- [1] HAN B, ZHENG R, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.
- [2] CAO S M, XU Y J, LIN G Z, et al. Estimation of cancer burden in Guangdong province, China in 2009 [J]. Chin J Cancer, 2015, 34(12): 594-601.
- [3] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-32.
- [4] ZENG Y X, JIA W H. Familial nasopharyngeal carcinoma [J]. Semin Cancer Biol, 2002, 12(6): 443-50.
- [5] CHOW J C H, LEE A W M, WONG C H L, et al. Epstein-Barr virus directed screening for nasopharyngeal carcinoma in individuals with positive family history: a systematic review [J]. Oral Oncol, 2022, 133: 106031.
- [6] SNOW J B, Jr. Carcinoma of the nasopharynx in children [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1975, 84(6): 817-26.
- [7] WANG Y, SHEN C, LU X, et al. The incidence and prognosis of nasopharyngeal carcinoma patients with family history [J]. Oncotarget, 2017, 8(57): 97323-30.
- [8] DAMANIA B, KENNEY S C, RAAB-TRAUB N. Epstein-Barr virus: biology and clinical disease [J]. Cell, 2022, 185(20): 3652-70.
- [9] XU M, YAO Y, CHEN H, et al. Genome sequencing analysis identifies Epstein-Barr virus subtypes associated with high risk of nasopharyngeal carcinoma [J]. Nat Genet, 2019, 51(7): 1131-6.
- [10] YOO J Y, CHO H J, MOON S, et al. Pickled vegetable and salted fish intake and the risk of gastric cancer: two prospective cohort studies and a meta-analysis [J]. Cancers, 2020, 12(4): 996.
- [11] YONG S K, HA T C, YEO M C, et al. Associations of lifestyle and diet with the risk of nasopharyngeal carcinoma in Singapore: a case-control study [J]. Chin J Cancer, 2017, 36(1): 3.
- [12] DOWD J B, PALERMO T, BRITE J, et al. Seroprevalence of Epstein-Barr virus infection in U.S. children ages 6-19, 2003-2010 [J]. PLoS One, 2013, 8(5): e64921.
- [13] BALFOUR H H, Jr, SIFAKIS F, SLIMAN J A, et al. Age-specific

- ic prevalence of Epstein-Barr virus infection among individuals aged 6-19 years in the United States and factors affecting its acquisition [J]. *J Infect Dis*, 2013, 208(8): 1286-93.
- [14] BALFOUR H H, Jr, MEIRHAEGHE M R, STANCARI A L, et al. Declining Epstein-Barr virus antibody prevalence in college freshmen strengthens the rationale for a prophylactic EBV vaccine [J]. *Vaccines*, 2022, 10(9): 1399.
- [15] HUANG Y, WEI C, ZHENG K, et al. The impact of serological features in Chinese children with primary or past Epstein-Barr virus infections [J]. *Virol J*, 2013, 10: 55.
- [16] XIONG G, ZHANG B, HUANG M Y, et al. Epstein-Barr virus (EBV) infection in Chinese children: a retrospective study of age-specific prevalence [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99857.
- [17] DING B, ZHANG Y, WU Y, et al. Analysis of the epidemiology and clinical characteristics of Epstein-Barr virus infection [J]. *J Med Virol*, 2024, 96(10): e29960.
- [18] YE Z, CHEN L, ZHONG H, et al. Epidemiology and clinical characteristics of Epstein-Barr virus infection among children in Shanghai, China, 2017-2022 [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1139068.
- [19] BUSCHLE A, HAMMERSCHMIDT W. Epigenetic lifestyle of Epstein-Barr virus [J]. *Semin Immunopathol*, 2020, 42(2): 131-42.
- [20] YOUNG L S, YAP L F, MURRAY P G. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(12): 789-802.
- [21] CHEN Y, CHANG E T, LIU Q, et al. Environmental factors for Epstein-Barr virus reactivation in a high-risk area of nasopharyngeal carcinoma: a population-based study [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2022, 9(5): ofac128.
- [22] YU H, ROBERTSON E S. Epstein-Barr virus history and pathogenesis [J]. *Viruses*, 2023, 15(3): 714.
- [23] CASCO A, JOHANNSEN E. EBV reactivation from latency is a degrading experience for the host [J]. *Viruses*, 2023, 15(3): 726.
- [24] ZENG Y, ZHANG L G, WU Y C, et al. Prospective studies on nasopharyngeal carcinoma in Epstein-Barr virus IgA/VCA antibody-positive persons in Wuzhou city, China [J]. *Int J Cancer*, 1985, 36(5): 545-7.
- [25] JI M F, WANG D K, YU Y L, et al. Sustained elevation of Epstein-Barr virus antibody levels preceding clinical onset of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(4): 623-30.
- [26] JI M F, SHENG W, CHENG W M, et al. Incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma: interim analysis of a cluster randomized controlled screening trial (PRO-NPC-001) in southern China [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(10): 1630-7.
- [27] LIU Z, JI M F, HUANG Q H, et al. Two Epstein-Barr virus-related serologic antibody tests in nasopharyngeal carcinoma screening: results from the initial phase of a cluster randomized controlled trial in Southern China [J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 177(3): 242-50.
- [28] ARGIRION I, PFEIFFER R M, PROIETTI C, et al. Comparative analysis of the humoral immune response to the EBV proteome across EBV-related malignancies [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2023, 32(5): 687-96.
- [29] CAO S M, LIU Z, JIA W H, et al. Fluctuations of Epstein-Barr virus serological antibodies and risk for nasopharyngeal carcinoma: a prospective screening study with a 20-year follow-up [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e19100.
- [30] CHIEN Y C, CHEN J Y, LIU M Y, et al. Serologic markers of Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma in Taiwanese men [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(26): 1877-82.
- [31] YI Z, YUXI L, CHUNREN L, et al. Application of an immunoenzymatic method and an immunoradiographic method for a mass survey of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Intervirology*, 1980, 13(3): 162-8.
- [32] YANG Y, CAI Y. Pharynx: diagnosis and treatment [M]. BoD-Books on Demand, 2021.
- [33] LIU Y, HUANG Q, LIU W, et al. Establishment of VCA and EBNA1 IgA-based combination by enzyme-linked immunosorbent assay as preferred screening method for nasopharyngeal carcinoma: a two-stage design with a preliminary performance study and a mass screening in southern China [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(2): 406-16.
- [34] 朗锦义, 胡超苏, 马骏. 中国肿瘤整合诊治指南(CACA): 鼻咽癌[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2022.
- [35] 中国卫生部疾病预防控制局癌症早诊早治项目专家委员会. 癌症早诊早治项目技术方案[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [36] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)鼻咽癌诊疗指南: 2020[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [37] LI T D, LI F G, GUO X Y, et al. Anti-Epstein-Barr virus BNLF2b for mass screening for nasopharyngeal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(9): 808-19.
- [38] CHAN K C A, WOO J K S, KING A, et al. Analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA to screen for nasopharyngeal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(6): 513-22.
- [39] LOU P J, JACKY LAM W K, et al. Performance and operational feasibility of Epstein-Barr virus-based screening for detection of nasopharyngeal carcinoma: direct comparison of two alternative approaches [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(26): 4257-66.
- [40] CHEN G H, LIU Z, JI M F, et al. Prospective assessment of a nasopharyngeal carcinoma risk score in a population undergoing screening [J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(10): 2398-406.
- [41] ZHOU X, CAO S M, CAI Y L, et al. A comprehensive risk score for effective risk stratification and screening of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5189.
- [42] WANG T M, HE Y Q, XUE W Q, et al. Whole-exome sequencing study of familial nasopharyngeal carcinoma and its implication for identifying high-risk individuals [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2022, 114(12): 1689-97.
- [43] CHEN W J, YU X, LU Y Q, et al. Impact of an Epstein-Barr virus serology-based screening program on nasopharyngeal carcinoma mortality: a cluster-randomized controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2024, doi: JCO2301296.
- [44] CHAN K C A, LAM W K J, KING A, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA and risk of future nasopharyngeal cancer [J]. *NEJM Evid*, 2023, 2(7): EVID0a2200309.
- [45] MILLER J A, LIU Z, PINSKY B A, et al. Optimization and local cost-effectiveness of nasopharyngeal carcinoma screening strategies in southern China: secondary analysis of the Guangdong randomized trial [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2024, 33(7): 884-95.
- [46] MILLER J A, LE Q T, PINSKY B A, et al. Cost-effectiveness

- of nasopharyngeal carcinoma screening with Epstein-Barr virus polymerase chain reaction or serology in high-incidence populations worldwide [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(7): 852-62.
- [47] SIMMS K T, KEANE A, NGUYEN D T N, et al. Benefits, harms and cost-effectiveness of cervical screening, triage and treatment strategies for women in the general population [J]. *Nat Med*, 2023, 29(12): 3050-8.
- [48] CHEN G H, LIU Z, YU K J, et al. Utility of Epstein-Barr virus DNA in nasopharynx swabs as a reflex test to triage seropositive individuals in nasopharyngeal carcinoma screening programs [J]. *Clin Chem*, 2022, 68(7): 953-62.
- [49] ZHENG X H, WANG R Z, LI X Z, et al. Detection of methylation status of Epstein-Barr virus DNA C promoter in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(2): 592-600.
- [50] RAMAYANTI O, JUWANA H, VERKUIJLEN S A, et al. Epstein-Barr virus mRNA profiles and viral DNA methylation status in nasopharyngeal brushings from nasopharyngeal carcinoma patients reflect tumor origin [J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(1): 149-62.
- [51] ZHENG X H, LI X Z, ZHOU T, et al. Quantitative detection of Epstein-Barr virus DNA methylation in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma by blind brush sampling [J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(12): 2629-38.
- [52] WU Z C, LIN K N, LI X Q, et al. Development and analytical validation of a novel nasopharynx Swab-based Epstein-Barr virus C promoter methylation quantitative assay for nasopharyngeal carcinoma detection [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2024, 62(1): 187-98.
- [53] KING A D, WOO J K S, AI Q Y, et al. Early detection of cancer: evaluation of MR imaging grading systems in patients with suspected nasopharyngeal carcinoma [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2020, 41(3): 515-21.
- [54] KING A D, WOO J K S, AI Q Y, et al. Complementary roles of MRI and endoscopic examination in the early detection of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(6): 977-82.
- [55] LIU Z, LI H, YU K J, et al. Comparison of new magnetic resonance imaging grading system with conventional endoscopy for the early detection of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer*, 2021, 127(18): 3403-12.