

# 头颈肿瘤多组学研究进展\*

## Progress in multi-omic study of head and neck cancer

王斌全<sup>1</sup> 高伟<sup>1</sup> 吴勇延<sup>1</sup>

[关键词] 头颈部肿瘤;基因表达调控,肿瘤;基因组,人

**Key words** head and neck neoplasms; gene expression regulation, neoplastic; genome, human

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.23.001

[中图分类号] R739.91 [文献标志码] C



**专家简介:**王斌全,1960年生,教授、主任医师,博士生导师,博士后合作导师,高等学校教学名师,中央及省委联系的高级专家,国家卫生系统突出贡献人才,享受国务院特殊津贴专家,国家级教学团队负责人,致力于头颈肿瘤基础与临床研究。1997—1999年曾分别在德国洪堡大学及美国加州大学进行高级访问学者研究。现任山西医科大学第一医院院长、党委副书记、耳鼻咽喉头颈外科主任,耳鼻咽喉头颈肿瘤山西省重点实验室主任,山西医科大学耳鼻咽喉研究所所长,山西省头颈部恶性肿瘤精准诊疗重点科技平台负责人,耳鼻咽喉头颈肿瘤综合治疗山西省科技创新重点团队带头人。2013年被确定为山西省高端创新人才培养引进工程“院士后备人选”,山西省高校“131领军人才工程知名学者”。学术任职主要包括中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会山西省分会主任委员,

中华医学会健康管理学分会常委,中华抗癌协会头颈肿瘤专业常委,中国医疗保健国际交流促进会耳鼻咽喉外科分会第一届委员会常委,第五届中国残疾人康复协会无喉者康复专业委员会副主任委员,中国医院协会人力资源管理专业委员会常委,山西省医师协会耳鼻喉分会会长,山西省医师协会内镜医师分会耳鼻咽喉专业委员会主委等。主持完成的教学成果获得国家教学成果二等奖1项、省级教学成果一等奖5项;担任全国规划教材《耳鼻咽喉科学》(八年制及七年制)教材副主编,三年制《眼耳鼻咽喉口腔科学》教材主编,主持再版两次的《耳鼻咽喉-头颈应用解剖学》成为临床医师学习参考的专科书籍。完成科技论文260余篇,SCI收录19篇,获中华医学奖二等奖1项,省科技进步一等奖5项,二等奖7项,获得发明专利授权16项。完成国家自然科学基金项目3项,在研1项,同时承担省部级科研项目15项。

头颈部恶性肿瘤位居全球范围内恶性肿瘤的第7位,每年约有60万新发病例<sup>[1]</sup>,我国最新的统计数据显示其发病率约3.268%(7988/244366)<sup>[2]</sup>。头颈部恶性肿瘤发病隐匿,超过60%的患者在首诊时已处于晚期。尽管目前以外科手术、放化疗、靶向治疗为主的多学科治疗有了长足进展,但近几十年来患者的整体生存率仍未得到显著提高,5年的生存率仅为40%~50%<sup>[3]</sup>。头颈肿瘤发病危险因素复杂,包括基因遗传背景、吸烟饮

酒等生活习惯、病毒等生物因素、理化因素等。在后基因组学时代,利用高通量组学技术(包括基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等),结合生物信息学和系统生物学等,人们对肿瘤的发病原因、致癌机制有了更深层次的认识。高通量组学已成为现今进一步解析头颈肿瘤发生与侵袭转移的分子机制,挖掘早期诊断、预后评测、靶向治疗等新型分子靶标的重要手段。

近年来,随着基因芯片、高通量测序、质谱技术等一系列高通量组学技术的快速发展和应用,人们对疾病(包括肿瘤)在基因组、转录组、蛋白组和代谢组等层面有了更全面系统的认识。基因组研究包括以全基因组测序为目标的结构基因组学(structural genomics)和以基因功能鉴定为目标的功能基因组学(functional genomics)。目前结构基因组学的主要手段为GWAS、NGS、Hi-C等;功能

\* 基金项目:山西省头颈部恶性肿瘤精准诊疗重点科技创新平台专项(No:201605D151003);山西省科技成果转化引导专项(No:201604D131002)

<sup>1</sup> 山西医科大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科 耳鼻咽喉头颈肿瘤山西省重点实验室 头颈肿瘤生命组学转化研究 & MDT 中心(太原,030001)  
通信作者:王斌全, E-mail:wbq\_xy@sxent.org

基因组学则利用全转录组测序、表达谱芯片等技术探讨特定疾病或者细胞不同阶段中基因表达水平,推断某些未知基因相应功能,揭示特定基因的网络调控机制。蛋白质组是指在大规模水平上研究蛋白质的特征,包括蛋白质表达水平,翻译后修饰,蛋白与蛋白相互作用等,由此获得疾病发生过程中蛋白质整体水平上的变化特征,由于蛋白是上游基因组变化引发生物学功能的最终执行者,因此蛋白质组是疾病早期诊断、预后评测以及分子靶点挖掘高效且热门的方法。代谢组是指检测细胞在不同环境或阶段、某种特定疾病中组织或器官中所有代谢小分子组分的集合,系统研究代谢产物的变化规律,揭示生命活动或机体所处某种疾病下的代谢本质,挖掘疾病诊断和发病机制的代谢小分子特征或标记物。代谢组研究主要技术手段是核磁共振(NMR),质谱(MS),色谱(HPLC,GC)及色谱质谱联用等。

### 1 头颈肿瘤基因组学研究进展

肿瘤的发生与基因组结构的变异有着密切的联系。在肿瘤发生、发展、转移等过程中,往往伴随着基因结构的变异,包括 SNV(单碱基变异)、In/Del(小片段插入缺失)、CNV(拷贝数变异)、融合基因等。

Li 等<sup>[4]</sup>对 39 个头颈鳞状细胞癌细胞系和 106 个头颈肿瘤样本的基因组数据进行比较,发现在头颈鳞状细胞癌细胞系和肿瘤样本中同时有 8 个基因(*PIK3CA*、*EGFR*、*CCND2*、*KDM5A*、*ETBB2*、*PMS1*、*FGFR1* 和 *WHSCIL1*)拷贝数增加和 5 个基因(*CDKN2A*、*SMAD4*、*NOTCH2*、*NRAS* 和 *TRIM33*)拷贝数发生缺失。作为调控细胞分化、增殖的重要调控因子,EGFR 基因及其下游的 MAPK/PI3K 信号途径中,存在多个基因位点的突变。

Alexandrov 等<sup>[5]</sup>研究中将头颈癌的基因突变谱分为 APOBEC、年龄、吸烟相关 3 种类型。TCGA 研究团队通过对 279 例头颈癌(其中 243 例 HPV 阴性,36 例 HPV 阳性)的基因组和转录组测序,发现在 HPV 阳性样本里,*PIK3CA* 基因突变占主导地位,新发现 *TRAF3* 基因缺失以及细胞周期基因 *E2F1* 扩增。吸烟相关的头颈癌样本里,*TP53* 基因的功能失活性突变以及 *CDKN2A* 基因结构变异造成的失活极为普遍。一组预后良好的口腔癌亚型样本里,常常发生 *HRAS* 或 *PIK3CA* 基因组变异引起的激活,同时伴随 *CASP8*、*NOTCH1* 及 *TP53* 失活。在一组喉癌样本里,检测到染色质修饰基因 *NSD1*, WNT 通路基因 *AJUBA* 和 *FAT1*, 以及氧化压力活化因子 *NFE2L2* 等基因的功能失活性变异<sup>[6]</sup>。Seiwert 等<sup>[7]</sup>通过对 120 对头颈癌及癌旁样本(其中 42.5%

的样本 HPV 阳性)的 617 个肿瘤相关基因进行高通量测序发现,在检测的基因片段区域,HPV 阴性和 HPV 阳性样本的总体突变负荷比较相似,平均值分别是 15.2% 和 14.4%。HPV 阴性样本中的突变基因与肺鳞状细胞癌中已报道突变基因非常相似,其中包括 *TP53*、*CDKN2A*、*MLL2*、*CUL3*、*NSD1*、*PIK3CA* 和 *NOTCH*, HPV 阳性样本中,*DDX3X*、*FGFR2/3* 等基因的突变及 *PIK3CA*、*KRAS*、*MLL2/3* 和 *NOTCH1* 基因的畸变都显著富集。Henderson 等<sup>[8]</sup>通过分析 TCGA 数据库的头颈肿瘤相关基因组和转录组数据,发现 APOBEC 类型的突变在 HPV 阳性的样本中富集。进一步研究发现, APOBEC 介导多种肿瘤中 *PIK3CA* 基因的螺旋结构域热点突变。

### 2 头颈肿瘤转录组学研究进展

转录组是指特定物种基因组上转录的所有 RNA 的集合,包括 mRNA 和非编码 RNA。基因转录具有时空特异性,不同组织,或同一组织的不同阶段,表达的基因都可能发生变化。应用基因表达芯片或转录组测序能够研究转录组水平基因表达量的变化,利用转录组测序还可以分析转录本的 cSNP(编码序列单核苷酸多态性)、可变剪接等结构变异信息。

Suárez 等<sup>[9]</sup>应用基因芯片对 5 例口咽癌患者(3 例 HPV 阴性,2 例 HPV 阳性)进行表达谱分析,发现 HPV 阳性肿瘤较 HPV 阴性肿瘤中有 5 个显著上调表达的转录本(*Mup1*、*LRP1*、*P14KA*、*ALYREF* 和 *BHMT*)和 5 个转录水平显著下调的转录本(*PSME4*、*KEAP1*、*ELK3*、*FAM186B* 和 *PRELID1*)。这些差异转录本主要集中在细胞增殖、自由基清除、蛋白质合成和细胞发育等信号途径中。

Zou 等<sup>[10]</sup>分析 TCGA 数据库里的 422 例头颈肿瘤 lncRNA、miRNA 表达谱,发现 307 个差异表达的非编码基因与患者生存期相关,并且与 *TP53*、*CDKN2A*、*CASP8*、*PRDM9*、*FBXW7* 等基因突变及 3、5、7 号染色上的拷贝数变异具有关联性。Yan 等<sup>[11]</sup>通过对 TCGA 数据库 500 多例头颈肿瘤的 mRNA 和 miRNA 表达谱分析,共找出 2 594 个差异表达 mRNA(1 087 个上调,1 507 个下调)以及 25 个差异表达的 miRNA(8 个上调,17 个下调表达)。这些差异基因富集到有丝分裂、细胞周期、Wnt、JAK/STAT 和 TLR 等多个重要信号通路中。*CPBP*、*NF-AT1* 和 *miR-1* 位于 TF-miRNA-gene 调控网络的中心位置,提示它们可能在头颈肿瘤基因网络调控中具有重要作用。Meng 等<sup>[12]</sup>对 6 对鼻腔鳞状细胞癌及其癌旁组织进行了 lncRNA 和 mRNA 表达谱分析,发现了 1 924 个差异 mRNA(包括 821 个上调,1 103 个下调)以及

2 272个差异 lncRNA(1 174 个上调,1 098 个下调),通过 lncRNA-mRNA 共表达网络分析,发现 *EXO1*、*CDCA5*、*BUB1B*、*MAPK12*、*RAPGEF3* 和 *KIT* 可能在肿瘤发生中起到关键的调控作用。

Gao 等<sup>[13]</sup>利用基因芯片技术分析 6 对喉鳞状细胞癌(其中 3 对有淋巴结转移,3 对无淋巴结转移)的 mRNA、lncRNA 及 miRNA 表达差异。发现在淋巴结转移和无转移的喉鳞状细胞癌样本中,分别有 2 253 个和 600 个差异表达的 mRNAs、45 个和 34 个差异表达的 miRNAs、71 个和 48 个差异表达的 lncRNAs。维恩分析证实淋巴结转移喉鳞状细胞癌与非转移喉癌差异表达基因存在显著差异。分析发现一些重要的 mRNAs (*G6PD*、*SMC1A* 和 *CDK4*), miRNAs (*miR-1207-5p* 和 *miR-145-5p*)和 lncRNAs (*PVT1* 和 *LOC157273*)能够作为喉鳞状细胞癌潜在的生物标志物。

He 等<sup>[14]</sup>对 109 例喉鳞状细胞癌样品差异表达的 lncRNA、miRNA 及 mRNA 进行生物信息分析,建立喉鳞状细胞癌特异性炎症基因相关竞争性内源 RNA(ceRNA)网络,并对网络中结点基因重要程度进行计算,发现 ceRNA 网络中 lncRNA 和 mRNA 作为关键结点的基因发挥着重要作用,鉴定出 18 个 mRNA 和 1 个 lncRNA 组成,具有潜在预后价值的分子网络。以上研究表明,利用转录组学技术挖掘头颈鳞状细胞癌诊断及预后标志物已成为重要的研究手段。

### 3 头颈肿瘤蛋白质组学研究进展

蛋白质组是一个基因组表达的所有蛋白质,是基因组最终发挥生物学功能的最终执行者。蛋白质组的研究不仅能为生命活动规律提供物质基础,也能为多种疾病机制的阐明及攻克提供理论依据和解决途径。通过对正常个体及病理个体间的蛋白质组比较分析,可以找到某些“疾病特异性的蛋白质分子”,它们可成为新药物设计的分子靶点,或者也会为疾病的早期诊断提供分子标志。

Descamps 等<sup>[15]</sup>利用定量蛋白质组学分析技术(LC MS/MS)分析头颈癌细胞系,发现 HPV 阳性与阴性的细胞系之间存在 155 个差异表达的蛋白质。其中细胞增殖和恶性转化相关的基因 *PSCA* 在 HPV 阳性细胞系中上调表达,可能参与了 HPV 介导的癌变进程。此外,Guerrera 等<sup>[16]</sup>应用 iTRAQ 技术分析 6 例头颈癌样本及癌旁对照(其中 3 例 HPV 阳性,3 例 HPV 阴性)蛋白质组,发现 IL6 在 HPV 阳性肿瘤组织与 HPV 阴性肿瘤组织相比,显著下降。

Slebos 等<sup>[17]</sup>对 10 例 HPV 阳性、10 例 HPV 阴性口咽癌样本应用 LC-MS/MS 进行蛋白质组分析,鉴定出 31 个差异表达的蛋白质。在 HPV 阴性的口咽癌样本中,差异表达蛋白主要参与了上皮

细胞发育、角质化和细胞外基质的组成等;而在 HPV 阳性的癌样本中,差异表达蛋白则主要集中在 DNA 复制、细胞周期调控等通路中。Lo 等<sup>[18]</sup>对 11 例 HPV18 阳性和 71 例 HPV18 阴性的口腔鳞状细胞癌样本进行蛋白质组分析,发现在阳性样本中,异常高表达的蛋白有 *Stratifyn*、*CapZ alpha-1*、*ApoA-1*、*HSP27*、*Arginase-1* 和 *S100A8*,进一步研究证实 *S100A8* 可作为 HPV18 型感染口腔癌中重要的生物标志物及潜在的诊疗靶标。

### 4 头颈肿瘤代谢组学研究进展

代谢组学是继基因组学和蛋白质组学之后发展起来的新兴组学技术,是系统生物学的组成部分。代谢组学是对生物体内所有小分子代谢物进行定性定量分析,并寻找代谢物与生理病理变化相对关系的研究方式,其研究对象大都是分子量 1500 以内的小分子。

Kamarajan 等<sup>[19]</sup>利用代谢组学相关技术对 103 个头颈肿瘤样本进行分析,发现谷氨酸是头颈肿瘤新陈代谢的重要标志物,同时在该代谢途径中谷氨酰胺酶还可以与 *ALDH* 共同作用进而调控肿瘤干细胞的干性。Mukherjee 等<sup>[20]</sup>对 7 例头颈肿瘤患者的癌组织、癌旁组织、术前口腔漱口液和 7 例健康人的口腔漱口液共 28 个样本进行代谢组学分析,共检测出 422 个代谢物,其中与能量代谢相关的代谢产物在头颈肿瘤患者中均显著增加,acylcarnitine 和 2HG 可以作为头颈肿瘤中潜在的生物标志物<sup>[20]</sup>。Ohshima 等<sup>[21]</sup>分别对 22 例口腔鳞状细胞癌患者和 21 例健康人的唾液进行代谢组学分析,发现相比于健康人,口腔鳞状细胞癌患者中存在 25 个明显差异表达的代谢物,且这些代谢物可以作为生物标志物有效地辨别和区分口腔鳞状细胞癌患者和健康人,代谢组学分析可能成为口腔鳞状细胞癌患者无创筛查的新方法。

### 5 头颈肿瘤中多组学联合分析研究进展

肿瘤的发生发展涉及多个层面分子的变化,整合基因组、转录组、蛋白组及代谢组等信息进行多组学联合分析,可以更全面深入地理解肿瘤发生发展的分子机制。

Skinner 等<sup>[22]</sup>对 49 个 HPV 阴性的头颈鳞状细胞癌细胞系进行了转录组和蛋白质组学联合分析,发现 *PTK2/FAK* 过表达是头颈鳞状细胞癌放疗抵抗的重要标志物,抑制 *PTK2/FAK* 可致肿瘤细胞 G2/M 阻滞以及 DNA 损伤,进而显著提高细胞对放疗的敏感性。Zhang 等<sup>[23]</sup>对 TCGA 数据库中感染 HPV 的头颈鳞状细胞癌患者数据进行基因组和转录组联合分析,发现 HPV 影响宿主细胞 miRNA-mRNA 相互作用;HPV 感染后能够增强宿主细胞 DNA 修复能力,从而降低一些体细胞突变的可能性。Chandrani 等<sup>[24]</sup>对 4 种头颈鳞状细

胞癌细胞系进行核形分析、拷贝数变异分析、转录组测序及全外显子组测序,并结合 TCGA 头颈鳞状细胞癌数据进行联合分析,除验证 *TP53*、*PTEN*、*HRAS* 和 *MET* 等经典原癌和抑癌基因可作为头颈肿瘤标志物外,还鉴定出 4 个新的候选原癌基因 *NRBPI*、*UBR5*、*ZNF384* 和 *TERT*。Martin 等<sup>[25]</sup> 利用短串联重复分析技术 (STR)、全外显子测序技术和 mRNA 测序技术对 22 个头颈鳞状细胞癌细胞系进行分析,发现 *TP53*、*FAT1*、*CDK2NA*、*CASP8* 和 *NOTCH1* 等基因均发生突变,同时 *PIK3CA*、*HRA* 及 *PTEN* 等基因发生拷贝数变异。此外,该研究团队还发现在头颈鳞状细胞癌细胞系中,多个表观修饰因子 (如 *EP300*、*CREBP*、*MLL1*、*MLL3*、*KDM6A* 及 *KDM6B*) 均发生基因突变和拷贝数变异,提示这些突变的表观修饰因子在头颈肿瘤发生发展过程中发挥重要的调控作用。

## 6 结语与展望

基因组、转录组、蛋白质组和代谢组等大量组学技术以及高通量生物信息学联合分析方法或模式的出现,为头颈肿瘤临床分子病理诊断、分子分型、侵袭转移、放化疗抵抗与肿瘤异质性的分子标记挖掘提供了可能。头颈肿瘤基因组测序、基因表达谱分析的研究论文逐年增多,为揭示肿瘤发病机制和挖掘新的生物标志物提供了大量的基础数据,多组学联合分析方面虽有文章报道,但多是基于基因表达模式、基因突变为基础的推测编码氨基酸突变等进行的分析。未来的研究应对多组学联合分析的数据增加体内外功能实验验证、大样本重复验证,同时结合生物信息学方法及多个组学数据库 (TCGA、GEO 等),从多维度深入理解头颈肿瘤的生物学特质与发病机制,发现有价值的分子标记及新的治疗靶标并早日向临床应用转化。

## 参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66: 7—30.

[2] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66: 115—132.

[3] SIEGEL R, WARD E, BRAWLEY O, et al. Cancer statistics, 2011; the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61: 212—236.

[4] LI H, WAWROSE J S, GOODING W E, et al. Genomic analysis of head and neck squamous cell carcinoma cell lines and human tumors: a rational approach to preclinical model selection [J]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12: 571—582.

[5] ALEXANDROV L B, NIK-ZAINAL S, WEDGE D C, et al. Signatures of mutational processes in human

cancer [J]. *Nature*, 2013, 500: 415—421.

- [6] CANCER GENOME ATLAS NETWORK. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas [J]. *Nature*, 2015, 517: 576—582.
- [7] SEIWERT T Y, ZUO Z, KECK M K, et al. Integrative and comparative genomic analysis of HPV-positive and HPV-negative head and neck squamous cell carcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21: 632—641.
- [8] HENDERSON S, CHAKRAVARTHY A, SU X, et al. APOBEC-mediated cytosine deamination links PIK3CA helical domain mutations to human papillomavirus-driven tumor development [J]. *Cell Rep*, 2014, 7: 1833—1841.
- [9] SUÁREZ E, GONZÁLEZ L, PÉREZ-MITCHELL C, et al. Pathway Analysis using Gene-expression Profiles of HPV-positive and HPV-negative Oropharyngeal Cancer Patients in a Hispanic Population: Methodological Procedures [J]. *P R Health Sci J*, 2016, 35: 3—8.
- [10] ZOU A E, ZHENG H, SAAD M A, et al. The non-coding landscape of head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 51211—51222.
- [11] YAN L, ZHAN C, WU J, et al. Expression profile analysis of head and neck squamous cell carcinomas using data from The Cancer Genome Atlas [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13: 4259—4265.
- [12] MENG L Z, FANG J G, SUN J W, et al. Aberrant Expression Profile of Long Noncoding RNA in Human Sinonasal Squamous Cell Carcinoma by Microarray Analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 1095710.
- [13] GAO W, ZHANG C, MA T, et al. Potential biomarkers and their regulatory relationships in laryngeal squamous cell carcinoma with lymph node metastasis revealed by integrating mRNA, microRNA and long non-coding RNA profiles [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2016, 9: 5103—5116.
- [14] HE Q, TIAN L, JIANG H, et al. Identification of laryngeal cancer prognostic biomarkers using an inflammatory gene-related, competitive endogenous RNA network [J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 9525—9534.
- [15] DESCAMPS G, WATTIEZ R, SAUSSEZ S. Proteomic study of HPV-positive head and neck cancers: preliminary results [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 430906.
- [16] GUERRERA I C, QUETIER I, FETOUCHI R, et al. Regulation of interleukin-6 in head and neck squamous cell carcinoma is related to papillomavirus infection [J]. *J Proteome Res*, 2014, 13: 1002—1011.
- [17] SLEBOS R J, JEHLICH N, BROWN B, et al. Proteomic analysis of oropharyngeal carcinomas reveals novel HPV-associated biological pathways [J]. *Int J Cancer*, 2013, 132: 568—579.

(下转第 1792 页)

- al. Head and neck mucosal melanoma: a review[J]. *Am J Dermatopathol*, 2014, 36: 578–587.
- [4] CSCO 黑色素瘤专家委员会. 中国黑色素瘤诊治指南 (2015 版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2012, 17(2): 159–171.
- [5] SUN C Z, CHEN Y F, JIANG Y E, et al. Treatment and prognosis of oral mucosal melanoma[J]. *Oral Oncol*, 2012, 48: 647–652.
- [6] WANG X, WU H M, REN G X, et al. Primary oral mucosalmelanoma: advocate a wait-and-see policy in the clinically N0 patient[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 70: 1192–1198.
- [7] ROTH T N, GENGLER C, HUBER G F, et al. Outcome of sinonasal melanoma: clinical experience and review of the literature[J]. *Head Neck*, 2010, 32: 1385–1392.
- [8] LEDDEROSE G J, LEUNIG A. Surgical management of recurrent sinonasal mucosal melanoma: endoscopic or transfacial resection[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272: 351–356.
- [9] SCHAEFER T, SATZGER I, GUTZMER R. Clinics, prognosis and new therapeutic options in patients with mucosal melanoma: A retrospective analysis of 75 patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96: e5753.
- [10] 孙传政, 陈福进, 宋明, 等. 口腔黏膜黑色素瘤 51 例临床分析[J]. *中华口腔医学杂志*, 2011, 46(9): 528–530.
- [11] LIAO J J, PARVATHANENI U, LARAMORE G E, et al. Fast neutron radiotherapy for primary mucosal melanomas of the head and neck[J]. *Head Neck*, 2014, 36: 1162–1167.
- [12] OWENS J M, ROBERTS D B, MYERS J N. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003, 129: 864–868.
- [13] PLAVC G, BUT-HADŽIĆ J, ANICIN A, et al. Mucosal melanoma of the head and neck: a population-based study from Slovenia, 1985–2013 [J]. *Radiat Oncol*, 2016, 11: 137–138.

(收稿日期: 2017-06-25)

(上接第 1788 页)

- [18] LO W Y, LAI C C, HUA C H, et al. S100A8 is identified as a biomarker of HPV18-infected oral squamous cell carcinomas by suppression subtraction hybridization, clinical proteomics analysis, and immunohistochemistry staining[J]. *J Proteome Res*, 2007, 6: 2143–2151.
- [19] KAMARAJAN P, RAJENDIRAN T M, KINCHEN J, et al. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Metabolism Draws on Glutaminolysis, and Stemness Is Specifically Regulated by Glutaminolysis via Aldehyde Dehydrogenase[J]. *J Proteome Res*, 2017, 16: 1315–1326.
- [20] MUKHERJEE P K, FUNCHAIN P, RETUERTO M, et al. Metabolomic analysis identifies differentially produced oral metabolites, including the oncometabolite 2-hydroxyglutarate, in patients with head and neck squamous cell carcinoma[J]. *BBA Clin*, 2017, 7: 8–15.
- [21] OHSHIMA M, SUGAHARA K, KASAHARA K, et al. Metabolomic analysis of the saliva of Japanese patients with oral squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37: 2727–2734.
- [22] SKINNER H D, GIRI U, YANG L, et al. Proteomic Profiling Identifies PTK2/FAK as a Driver of Radioresistance in HPV-negative Head and Neck Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22: 4643–4650.
- [23] ZHANG W, EDWARDS A, FANG Z, et al. Integrative Genomics and Transcriptomics Analysis Reveals Potential Mechanisms for Favorable Prognosis of Patients with HPV-Positive Head and Neck Carcinomas [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24927.
- [24] CHANDRANI P, UPADHYAY P, IYER P, et al. Integrated genomics approach to identify biologically relevant alterations in fewer samples[J]. *BMC Genomics*, 2015, 16: 936–936.
- [25] MARTIN D, ABBA M C, MOLINOLO A A, et al. The head and neck cancer cell oncogenome: a platform for the development of precision molecular therapies [J]. *Oncotarget*, 2014, 5: 8906–8923.

(收稿日期: 2017-11-16)