

头颈鳞状细胞癌危险因素及遗传风险的研究进展*

涂晓敏¹ 任建君² 赵宇²

[摘要] 随着全球头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)发病率的逐年增加及流行病学趋势的改变,HNSCC发病危险因素的研究及其一级预防越来越受到关注。目前,关于HNSCC的多种相关危险因素研究较多,可分为遗传风险与非遗传危险因素两大类;其中在非遗传危险因素中,病毒感染(HPV病毒、EB病毒)、生活方式(吸烟、饮酒、饮食、咀嚼槟榔)、社会行为因素、免疫抑制、职业暴露等因素均与HNSCC发病息息相关。本文就HNSCC的发病相关危险因素及遗传风险研究进展进行综述,以期明确发病风险提供证据,降低风险行为以减少HNSCC的发病率。

[关键词] 头颈部肿瘤;癌,鳞状细胞;危险因素;遗传风险

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.05.015

[中图分类号] R739.91 **[文献标志码]** A

Advances in risk factors and genetic risk of head and neck squamous cell carcinoma

TU Xiaomin¹ REN Jianjun² ZHAO Yu²

(¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu, 611130, China; ²Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, West China Hospital, Sichuan University)

Corresponding author: ZHAO Yu, E-mail: yutzhao@vip.163.com

Summary With the incidence of head and neck squamous cell carcinoma increasing year by year and the epidemiological trend changes, the research on risk factors of head and neck squamous cell carcinoma and its primary prevention has attracted more and more attention. At present, many risk factors of head and neck squamous cell carcinoma have been studied, which can be divided into genetic factors and non-genetic factors. Among the non-genetic factors, viral infection (HPV virus, Epstein-Barr virus), lifestyle (smoking, drinking, diet, chewing betel nut), social behavior factors, immunosuppression, occupational exposure, and other factors are closely related to HNSCC incidence. In this paper, the research progress of HNSCC related risk factors is reviewed to provide evidence for the identification of the risk of head and neck squamous cell carcinoma and reduce the risk behaviors to reduce the incidence of head and neck squamous cell carcinoma.

Key words head and neck neoplasms; carcinoma, squamous cell; risk factors; genetic risk

全球疾病负担研究机构(GBD)估算2017年全球约有89万例新的头颈恶性肿瘤(HNC)患者,占所有癌症的5.3%,较1990年的发病数量增加了100%以上^[1]。并且同年全球约有50.7万例HNC患者死亡,严重威胁人类健康。90%的病理类型为头颈部鳞状细胞癌(HNSCC),包括:①口腔鳞状细胞癌,发生在口唇、舌体、口底、口腔等处;②咽鳞状

细胞癌:a.口咽鳞状细胞癌,即发生在软腭、舌根、扁桃体;b.下咽鳞状细胞癌,即发生在下咽及梨状窝;③喉鳞状细胞癌,发生于声门、声门上、声门下;④鼻及鼻咽鳞状细胞癌,发生于鼻腔、鼻窦、鼻咽。其余10%的HNC来自淋巴细胞、结缔组织细胞(肌肉、血管)和唾液腺细胞。GBD研究机构的最新数据显示,仅有30%~40%的HNC患者在早期(I~II阶段)诊断,经治疗5年生存率可达到70%~90%;而大多数的HNC是在晚期(III~IV阶段)诊断,药物治疗效果不佳,且手术治疗损害了言语和吞咽功能,在三级医疗中心诊治的HNC患者总体生存率为30%~40%^[2-3]。HNC的低生存率是诊断时间较晚和与风险相关的行为共同导致

*基金项目:国家自然科学基金青年基金(No:82002868);四川省卫生和计划生育委员会科研课题普及应用项目(No:20PJYY1597);四川省国际科技创新合作/港澳台科技项目(No:20GJHZ0193)

¹成都市第五人民医院耳鼻咽喉头颈外科(成都,611130)

²四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:赵宇,E-mail:yutzhao@vip.163.com

的,因此,减少危险行为并及早发现 HNC 是降低发病率和死亡率的关键。现对 HNSCC 的流行病学趋势和危险因素的最新研究进展进行综述,以期明确发病危险因素提供证据,降低风险行为以减少 HNSCC 的发病率(一级预防)。

1 HNSCC 的流行病学趋势

两项研究使用 GBD 的研究数据估算 1990—2017 年 HNSCC 的发病趋势变化^[4-5],发现鼻咽癌及喉癌的发病率呈下降趋势,口咽癌及下咽癌的发病率有所上升,而口腔癌的发病率增加最为明显;但 HNSCC 不同亚型的地理差异显著:口腔癌及咽癌南亚地区最高,其次是北美、欧洲和大洋洲;而鼻咽癌在亚洲国家更常见,其中病例最多的是中国,尤其是中国广东人群,发病率 $>20/100\ 000$ ^[6]。在全球范围内,性别的发病趋势亦开始发生变化,虽然男性的发病率仍高于女性,喉癌高约 5.75 倍,咽癌约 3 倍,口腔癌高 1.7 倍^[7],但是与男性相比,女性表现出更大的变化,研究发现口腔癌及咽癌在女性中的发病率显著增加,尤其是在 15~49 岁的女性中。同时 HNSCC 的发病年龄也发生变化,对 15~49 岁、50~69 岁和 ≥ 70 岁 3 个年龄段人群的研究发现,口腔癌在 15~49 岁的人群中发病风险最大,咽癌则在 ≥ 70 岁的人群中发病风险增加,而鼻咽癌的总发病率下降,特别是在 15~49 岁人群中的降幅最大^[4-5]。低社会经济地位的指标,包括教育程度低和收入低,与全球患 HNSCC 风险的增加密切相关。最近的一项综合分析表明,在 27 个国家的 23 964 例 HNSCC 确诊病例和 31 954 例对照病例中,最低的社会经济阶层患 HNSCC 的风险是最高的社会经济阶层的两倍多,其原因尚不清楚,可能与职业暴露、心理社会因素和其他未被识别的行为因素有关^[8]。

在目前的流行病学情况下 HNSCC 发生趋势的变化可能归因于病因和危险因素的差异,包括行为、饮食、病毒感染和遗传易感性。尽管吸烟和饮酒已被广泛认为是口腔癌和咽癌的主要危险因素,但对于鼻咽癌的证据有限,后者可能与遗传易感性和病毒感染有关,EB 病毒感染是鼻咽癌研究最广泛的病因,饮食和社会行为因素也可能导致鼻咽癌。然而,近 10 年来研究发现口咽癌的病毒感染很大程度上与人类乳头状瘤病毒(HPV)有关,HPV 感染的持续增加为口咽癌亚型的发病率增加提供了另一种解释。另外还有癌前病变(包括白斑、人类免疫缺陷病毒、免疫抑制)、职业暴露(包括木尘、石棉、其他)、紫外线暴露等可能也与 HNSCC 发病息息相关。

2 HNSCC 的遗传风险

HNSCC 的遗传易感性差异很小,在年轻患者中可能起更重要的作用。遗传学研究报道许多单

核苷酸多态(SNPs)与 HNC 有关^[9]。一项针对欧洲 8605 个 HNC 病例和 11 405 个对照人群的全基因组关联研究(GWAS)发现,5 个基因变异与欧洲人上呼吸道癌症(包括 HNC)的风险显著相关,其中 2 个变异基因是新的(位于 4q21 的 rs1494961 和 12q24 的 rs4767364),其余 3 个变异体(rs1573496、rs1229984 和 rs698)位于 ADH 基因中。同时,有研究团队也对中国人群进行上述变异基因研究,除上述 5 个 SNP 外,还在 ALDH2 中发现 1 个新的 SNP(位于 12q24 的 rs671),其中 2 个 SNP(位于 4q23 的 rs1229984 和 12q24 的 rs671)与中国人群 HNC 风险显著相关,而其他 4 个 SNP(rs1494961、rs1573496、rs698 和 rs4767364)与中国人群的 HNSCC 风险无关^[10];同时还发现位于 ALDH2 的 Lys/Lys 基因降低了中国人群 HNSCC 的风险。此外,关于 HNSCC 风险基因的综述报道在肿瘤发生的模型中,HNSCC 风险增加与 DNA 修复和 DNA 稳定基因有关;另外,涉及炎症和致癌代谢过程的基因多态性表达也增加了 HNSCC 的风险^[11]。

在不同部位的 HNC 遗传因素研究中也很多发现。在鼻咽癌的研究中,国内有研究发现位于 6 号染色体上的 5 个 SNPs(rs2076483、rs2975042、rs3129055、rs29232 和 rs9258122)和 13 号染色体上的 1 个 SNP(Rs9510787)与中国人群鼻咽癌的危险性显著相关^[12]。在中国人群另一个 GWAS 研究中发现了喉鳞状细胞癌的 3 个易感基因^[13],分别位于 11q12(Rs174549)、6p21(Rs2857595)和 12q24(Rs10492336)。欧洲、北美和南美洲关于口腔癌和口咽癌的 GWAS 研究中发现了 7 个新的基因位点,包括 6p21.32(rs3828805,HLA-DQB1)、10q26.13(rs201982221,LHPP)和 11p15.4(rs1453414,OR52N2-TRIM5)^[14]。

在 HNSCC 预后的遗传因素研究中发现,miRNA 相关的遗传变异与 HNSCC 的总体存活率相关^[15]。近期国内研究团队发现 4 个 SNP(rs16879870、rs2641256、rs2761591 和 rs854936)可能是影响 HNSCC 生存预后的独立因素。在这 4 个显著的遗传变异中,2 个 SNPs 有相应的靶基因,同时研究表明 rs16879870 靶基因 GJB7 和 rs854936 靶基因 RTN4R 可能是影响 HNSCC 预后的潜在危险因素^[16]。HNSCC 遗传基因的表达见表 1。

3 HNSCC 的非遗传危险因素

3.1 吸烟与饮酒

饮酒和吸烟是口腔、咽部和喉部等部位 HNSCC 的确定危险因素,而对于鼻咽癌的证据有限,但有些研究也表明其与鼻咽癌风险之间存在显著关联^[17-18],因此 HNSCC 不同亚型之间的风险可

能不同^[19];目前有基于人群的队列研究报告了饮酒、吸烟和 HNSCC 高风险^[20],同时还可能与其他癌症合并成上呼吸道癌。

饮酒是 HNSCC 发生的一个独立危险因素,饮酒量、持续时间和 HNSCC 风险的剂量反应相关,具有很强的剂量-反应关系^[20],但酒精饮料的类型(葡萄酒、啤酒或烈酒)是否会影响 HNSCC 风险尚不清楚。有研究表明,酒精在代谢后直接或间接作用于头颈鳞状细胞致癌,因为酒精饮料和乙醇的主要代谢物乙醛被归类为 I 类致癌物质,其形成

DNA 加合物,可能导致基因突变使 HNSCC 的发生风险大大增加^[19]。而酒精在 HNSCC 亚型之间有不同的风险,研究表明喉癌与饮酒的相关性最小,口腔癌和咽癌与饮酒的关系最大。HNSCC 亚型之间的不同风险很可能是与口腔和咽部相比,喉部直接接触酒精最少。有证据表明,女性饮酒患 HNSCC 的风险明显较男性更高,这可能是因为在相同的暴露水平下,酒精对于女性具有更强的致癌作用。

表 1 HNSCC 遗传基因的表达

类别	遗传基因
HNSCC 发病相关	
欧洲人群	4q21-rs1494961,12q24-rs4767364,ADH:rs1573496,rs1229984,rs698
中国人群	ALDH:4q23-rs1229984,12q24-rs671
HNSCC 预后相关	
总体生存率	CACNA2D1 和 ESRRG:GSV
放疗后总生存率	XPD 和 FGFR4:SNP
生存预后相关	rs16879870,rs2641256,rs2761591,rs854936
HNSCC 亚型相关	
喉鳞状细胞癌	11q12-rs174549,6p21-rs2857595,12q24-rs10492336,ESRRG
鼻咽癌	P450 2E1,人类白细胞抗原 A,人类白细胞抗原 B,hOGG1,GABBR1
口腔癌及口咽癌	6p21.32-rs3828805 及 HLA-DQB1,10q26.13-rs201982221 及 LHPP,11p15.4-rs1453414 及 OR52N2-TRIM5

吸烟与 HNSCC 总体和所有亚型的风险增加密切相关,与不吸烟者相比,大量吸烟者的 HNSCC 风险增加了 5~25 倍^[19-20]。此外,是否吸烟、吸烟的量和持续时间与 HNSCC 总体发病风险显著相关,尤其是咽癌和喉癌。有证据表明,烟草的致癌作用可能会改变具有代谢酶遗传易感性的 HNC 高风险个体^[21]。在亚型中,吸烟与口腔癌的关联最小,与咽癌和喉癌的关联最强。在一项 meta 分析中发现,喉部似乎最容易受到吸烟的影响,可能与上呼吸道呼吸气流的空气动力学有关,这种气流从口腔的层流转变为喉部的湍流,导致喉部和咽部比口腔更多地暴露在吸入的香烟烟雾中;同时,研究表明戒烟可导致 HNSCC 风险降低,停止吸烟 20 年后 HNSCC 的风险降低到接近吸烟前的状态。

有大量研究证明烟草和酒精与 HNSCC 发病风险独立相关,并具有正相关、倍增的相互作用。大多数来自病例对照研究的证据表明饮酒和吸烟之间的联合效应大于乘法效应^[19],而且两者之间在生物学上有相互作用,因为酒精可以作为香烟烟雾中致癌物的溶剂,并使黏膜对这些致癌物更具渗透性。因此,在饮酒与吸烟同时存在的情况下,这两种因素的致癌性可能会成倍增强^[22]。

3.2 HPV 感染

全球大约 25% 的 HNC 患者是由 HPV 感染引起的,主要引起口腔癌、口咽癌和喉癌这三种亚型。近 10 年来,与 HPV 相关的 HNSCC (HPV + HNC) 发病率在全球范围内一直在上升,其发病率不仅在不同的解剖区域之间不同,而且在不同的地理区域也不同。与亚洲、欧洲和非洲相比,北美的 HPV + 口咽鳞状细胞癌非常高;与中美洲/南美洲、欧洲和非洲相比,亚洲的 HPV + 口腔鳞状细胞癌较高;而与亚洲、欧洲和非洲相比,中美洲/南美洲的 HPV + 喉鳞状细胞癌较高。不同地理区域之间 HPV + HNC 发病率的差异可能与性偏好等社会经济活动的差异有关^[23]。头颈部区域的 HPV 感染主要通过口交传播(即口腔接触 HPV 感染),感染风险随着口交伴侣数量的增加而增加,在西方国家(北美和欧洲)和经济状况较好的国家(中美洲/南美洲和亚洲部分地区),口交的人数(84%)比非洲发展中国家(<47%)多^[24-25]。因此,口交偏好也是重要因素之一,是导致不同地理区域 HPV + HNC 患病率差异的原因之一。

截止目前,在已确定的 220 多种 HPV 亚型中,头颈部已检测到 19 种高危 HPV 类型(16、18、26、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、70、73 和 82),分别在口腔漱口液、扁桃体和口咽拭子

以及喉部组织样本中检测到^[26-27]。约 80% 的头颈部 HPV 感染的亚型可在 6~20 个月内自动清除, 而 HPV16 亚型的清除率最低, 感染持续时间长达 20 个月^[28]; 因此, 在全球 HPV + HNC 患者中, HPV16 亚型感染导致 HNC 者约占 85%, 其余约 15% 的 HPV + HNC 由其他高风险血清型 HPV 亚型引起; 此外, 诸如吸烟和免疫抑制等辅助因素也会通过干扰肿瘤抑制物 miRNA 并削弱免疫系统而促进 HPV + HNC 的进展, 但目前 HPV 感染的预防措施以及 HPV + HNC 的诊断和治疗仍然面临着巨大的挑战^[29]。

3.3 饮食

国际头颈癌协会 (INHANCE) 对 22 项饮食与 HNC 风险的研究发现, 食用水果和蔬菜可降低 HNC 风险, 而食用红肉和加工肉类可增加其风险; 抗氧化剂维生素和纤维消耗增加的饮食模式与 HNSCC 风险呈负相关, 而大剂量食用动物产品、谷物和脂肪则与 HNSCC 风险呈正相关^[30]。其他研究结果也与之一致, 即富含水果、蔬菜和瘦肉蛋白的饮食模式降低了 HNSCC 风险, 而高脂、加工肉和甜味的饮食模式与喉癌风险呈正相关。原因可能是饮食中的微量营养素, 尤其是水果和蔬菜中的抗氧化剂, 可以中和许多致癌物质如烟草和酒精的产物。因此, 水果和蔬菜的摄入与 HNSCC 呈反比关系。同时, 大量研究发现咸鱼、咸肉、咸蔬菜、烟熏肉等腌制食品的摄入以及习惯饮用凉茶与鼻咽癌的发病风险显著相关; 原因是用盐保存食物的过程会触发高亚硝酸胺积累, 其具有致癌性, 大量食用含有亚硝酸胺的各种腌制食品会增加鼻咽癌的发生率^[31]。Saraiya 等^[32]还对不同肿瘤部位与 HPV 状况、BMI、种族、吸烟、饮酒和饮食质量之间是否存在差异进行了相关研究。

3.4 免疫抑制

实体器官移植或 HIV 感染后继发的免疫抑制与 HNSCC 的风险增加有关。有研究报道在实体器官移植后, 唇癌的发病率增加了 10 倍或更多, 头颈部其他部位恶性肿瘤的发病率也增加了 2~5 倍^[33]。国外学者发现 HIV 感染的患者罹患 HNSCC 的风险增加了 2~5 倍, 在高效抗逆转录病毒疗法时代, 随着患者存活时间延长, 发展为非艾滋病定义的恶性肿瘤, 包括 HNSCC 的风险明显上升。

3.5 职业暴露

一些职业暴露被认为是某些 HNC 的危险因素。根据国际癌症研究机构 (IARC) 的研究, 所有形式存在的石棉均对人类致癌, 石棉暴露与咽、胃和结肠直肠癌之间存在正相关。IARC 还将木材和皮革粉尘也归为 I 类致癌物, 并且有足够的证据证明这些物质与鼻腔、鼻窦癌及鼻咽癌之间存在因

果关系^[34]。同时, IARC 还认为几种有毒金属和无机化合物 (包括镍、钴、铅、钒、铍、砷和铬) 是确定的可能致癌物。因此, 涉及这些暴露的职业与患 HNSCC 的较高风险密切相关, 其中包括: ① 服务人员: 厨师, 服务员, 调酒师, 清洁工; ② 生产及相关工人: 屠夫和肉食准备者, 涉及金属和机械工作的职业, 涉及处理和生产纺织品的职业, 木匠和其他建筑工人如油漆工, 建筑、物料搬运及相关设备的操作员, 码头工人和货运员, 机动车驾驶员和劳工, 橱柜制造商和相关木工, 橡胶和塑料制品制造商, 洗衣店、干洗店、木材制备工人等相关职业^[35]。

3.6 槟榔

全球大约有 6 亿人咀嚼槟榔, 特别是在南亚、东南亚和太平洋岛屿。槟榔是仅次于酒精、尼古丁和咖啡因的第四大精神活性物质。据报道, 大量的口咽癌和口腔癌可能与咀嚼槟榔相关, 是 HNSCC 的独立危险因素, 并且咀嚼的槟榔数量、咀嚼持续时间和 HNSCC 风险的剂量反应相关^[36]。

3.7 口腔卫生

INHANCE 在 13 项研究中研究了 5 个口腔卫生因素 (包括牙龈疾病, 假牙磨损, 牙齿缺失, 刷牙以及是否看牙医), 发现每天至少刷牙 1 次、每年至少看牙医 1 次, 并且少于 5 颗牙齿缺失与口腔鳞状细胞癌的风险降低相关^[37]。因此, 改善口腔卫生可能会对 HNSCC 产生适度的保护作用。

3.8 女性激素水平

INHANCE 对欧洲、北美和日本的 11 项女性激素的研究表明, 无论是外源性激素水平 (如激素替代疗法或口服避孕药), 还是内源性激素水平 (如妊娠和第一胎 < 35 岁), 女性激素均与 HNSCC 发病风险呈负相关^[38]。

4 小结

在全球范围内, 从 1990—2017 年, 喉癌和鼻咽癌的发病率下降, 而口咽癌及口腔癌的发病率上升。HNSCC 是一种异质性疾病, 遗传基因、烟草和酒精仍然是主要的危险因素; 与 HPV 相关的 HNSCC 发病率在很大程度上与地理区域之间与性偏好等社会经济活动的差异有关, 在高收入国家中这种情况有所增加; 许多职业也增加了发生 HNSCC 的风险; 牙齿外伤和持续的物理刺激物 (包括锯齿状牙齿) 的存在会增加口腔癌的风险; 摄入蔬菜和水果对 HNSCC 有保护作用。在 HNSCC 的一级预防中, 最重要的是识别危险因素、减少高风险的暴露以及进一步发展准确和可用的筛查。是否可以从基于危险因素的预防控制角度, 建立一个更为全面、精准的 HNSCC 发病风险的预测模型, 筛出高危人群, 制定筛查策略和健康管理计划, 为 HNSCC 的早期筛查和诊断提供可行策略, 具有重要的实践及探索价值; 同时有助于临床医师为高

风险人群制订更有针对性的一级预防策略,进而降低头颈恶性肿瘤的发病率,助力智慧医疗在头颈恶性肿瘤领域的探索和应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Abate D, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(12): 1749-1768.
- [2] Nandakumar A, Nandakumar A. Survival in Head and Neck Cancers-Results of A Multi-Institution Study [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(4): 1745-1754.
- [3] Hashim D, Genden E, Posner M, et al. Head and neck cancer prevention: from primary prevention to impact of clinicians on reducing burden[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5): 744-756.
- [4] Du M, Nair R, Jamieson L, et al. Incidence Trends of Lip, Oral Cavity, and Pharyngeal Cancers: Global Burden of Disease 1990-2017 [J]. *J Dent Res*, 2020, 99(2): 143-151.
- [5] Lin L, Yan L, Liu Y, et al. Incidence and death in 29 cancer groups in 2017 and trend analysis from 1990 to 2017 from the Global Burden of Disease Study [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 96.
- [6] Zhang LF, Li YH, Xie SH, et al. Incidence trend of nasopharyngeal carcinoma from 1987 to 2011 in Sihui County, Guangdong Province, South China; an age-period-cohort analysis [J]. *Chin J Cancer*, 2015, 34(8): 350-357.
- [7] Aupérin A. Epidemiology of head and neck cancers; an update [J]. *Curr Opin Oncol*, 2020, 32(3): 178-186.
- [8] Conway DI, Brenner DR, McMahon AD, et al. Estimating and explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): 1125-1139.
- [9] Wilkins OM, Titus AJ, Gui J, et al. Genome-scale identification of microRNA-related SNPs associated with risk of head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Carcinogenesis*, 2017, 38(10): 986-993.
- [10] Yuan H, Ma H, Lu F, et al. Genetic variants at 4q23 and 12q24 are associated with head and neck cancer risk in China [J]. *Mol Carcinog*, 2013, 52 Suppl 1: E2-9.
- [11] Brunotto M, Zarate AM, Bono A, et al. Risk genes in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis of last 5 years [J]. *Oral Oncol*, 2014, 50(3): 178-188.
- [12] Chin YM, Mushiroda T, Takahashi A, et al. HLA-A SNPs and amino acid variants are associated with nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(3): 678-687.
- [13] Wei Q, Yu D, Liu M, et al. Genome-wide association study identifies three susceptibility loci for laryngeal squamous cell carcinoma in the Chinese population [J]. *Nat Genet*, 2014, 46(10): 1110-1114.
- [14] Lesueur C, Diergaarde B, Olshan AF, et al. Genome-wide association analyses identify new susceptibility loci for oral cavity and pharyngeal cancer [J]. *Nat Genet*, 2016, 48(12): 1544-1550.
- [15] Wilkins OM, Titus AJ, Salas LA, et al. MicroRNA-Related Genetic Variants Associated with Survival of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(1): 127-136.
- [16] He Y, Ji P, Li Y, et al. Genetic Variants Were Associated With the Prognosis of Head and Neck Squamous Carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 372.
- [17] Okekpa SI, S M N Mydin RB, Mangantig E, et al. Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association with Lifestyle, Diets, Socioeconomic and Sociodemographic in Asian Region [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(11): 3505-3514.
- [18] Tsai CW, Chang WS, Gong CL, et al. Contribution of Matrix Metalloproteinase-1 Genotypes, Smoking, Alcohol Drinking and Areca Chewing to Nasopharyngeal Carcinoma Susceptibility [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(7): 3335-3340.
- [19] IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: personal habits and indoor combustions [M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2012: 1-538.
- [20] Marron M, Boffetta P, Zhang ZF, et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk [J]. *Int J Epidemiol*, 2010, 39(1): 182-196.
- [21] Singh SA, Choudhury JH, Kapfo W, et al. Influence of the CYP1A1 T3801C Polymorphism on Tobacco and Alcohol-Associated Head and Neck Cancer Susceptibility in Northeast India [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(16): 6953-6961.
- [22] Maasland DH, van den Brandt PA, Kremer B, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 187.
- [23] de Martel C, Plummer M, Vignat J, et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(4): 664-670.
- [24] Folan MO, Adebajo S, Adeyemi A, et al. Differences in Sexual Practices, Sexual Behavior and HIV Risk Profile between Adolescents and Young Persons in Rural and Urban Nigeria [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):

- e0129106.
- [25] Morhason-Bello IO, Kabakama S, Baisley K, et al. Reported oral and anal sex among adolescents and adults reporting heterosexual sex in sub-Saharan Africa: a systematic review[J]. *Reprod Health*, 2019, 16(1): 48.
- [26] DSouza G, Westra WH, Wang SJ, et al. Differences in the Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) in Head and Neck Squamous Cell Cancers by Sex, Race, Anatomic Tumor Site, and HPV Detection Method[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(2): 169-177.
- [27] Gelwan E, Malm IJ, Khararjian A, et al. Nonuniform Distribution of High-risk Human Papillomavirus in Squamous Cell Carcinomas of the Oropharynx: Rethinking the Anatomic Boundaries of Oral and Oropharyngeal Carcinoma From an Oncologic HPV Perspective[J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(12): 1722-1728.
- [28] Wood ZC, Bain CJ, Smith DD, et al. Oral human papillomavirus infection incidence and clearance: a systematic review of the literature[J]. *J Gen Virol*, 2017, 98(4): 519-526.
- [29] Tumban E. A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers[J]. *Viruses*, 2019, 11(10): 922.
- [30] De Vito R, Lee Y, Parpinel M, et al. Shared and Study-specific Dietary Patterns and Head and Neck Cancer Risk in an International Consortium[J]. *Epidemiology*, 2019, 30(1): 93-102.
- [31] Yong SK, Ha TC, Yeo MC, 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.
- [32] Saraiya V, Bradshaw P, Meyer K, et al. The association between diet quality and cancer incidence of the head and neck[J]. *Cancer Causes Control*, 2020, 31(2): 193-202.
- [33] Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis[J]. *Lancet*, 2007, 370(9581): 59-67.
- [34] Langevin SM, McClean MD, Michaud DS, et al. Occupational dust exposure and head and neck squamous cell carcinoma risk in a population-based case-control study conducted in the greater Boston area[J]. *Cancer Med*, 2013, 2(6): 978-986.
- [35] Khetan P, Boffetta P, Luce D, et al. Occupations and the Risk of Head and Neck Cancer: A Pooled Analysis of the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium [J]. *J Occup Environ Med*, 2019, 61(5): 397-404.
- [36] Guha N, Warnakulasuriya S, Vlaanderen J, et al. Betel quid chewing and the risk of oral and oropharyngeal cancers: a meta-analysis with implications for cancer control[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(6): 1433-1443.
- [37] Hashim D, Sartori S, Brennan P, et al. The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(8): 1619-1625.
- [38] Hashim D, Sartori S, La Vecchia C, et al. Hormone factors play a favorable role in female head and neck cancer risk[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(8): 1998-2007.

(收稿日期: 2021-08-04)

读者 · 作者 · 编者

医学名词术语使用规范

医学名词术语以全国科学技术名词审定委员会审定、公布,科学出版社出版的《医学名词》和相关学科的名词为准。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MeSH)》《医学主题词注释字顺表》《中医药主题词表》中的主题词。对没有通用译名的名词术语于文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版本《中华人民共和国药典》《中国药品通用名称》(中国药典委员会编写)为准,不应使用商品名。尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为英文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出英文全称和英文缩略语。临床医师比较熟悉的常用词汇在正文中首次出现时给出中文全称和英文缩略语即可,不用给出英文全称,再次出现时直接使用缩略语。不超过 4 个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。