

HPV 相关口咽癌诊疗现状及治疗研究进展

何美霖¹ 易俊林¹

[摘要] 口咽癌是常见的头颈部恶性肿瘤之一。近年来,人乳头状瘤病毒相关性口咽鳞状细胞癌(human papilloma virus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma, HPV-OPSCC)发病率呈逐年上升趋势。随着外科微创手术技术的进步、调强放射治疗的广泛应用,以及患者对器官功能保护和更高生活质量的需求,HPV-OPSCC 独特的生物学行为和较好的预后引发了一系列减毒治疗模式的探索。现结合相关报道就口咽癌诊疗现状及相关研究进展做一综述。

[关键词] 口咽肿瘤;人乳头状瘤病毒相关性口咽肿瘤;诊断;治疗策略;预后

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.09.009

[中图分类号] R739.8 **[文献标志码]** A

Research progress in diagnosis and treatment of HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma

HE Meilin YI Junlin

(Department of Radiation Oncology National Cancer Center/ National Clinical Research Center for Cancer/ Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100021, China)

Corresponding author: YI Junlin, E-mail: yijunlin1969@cicams.ac.cn

Abstract Oropharyngeal carcinoma is one of the most common malignant tumors of head and neck. In recent years, the incidence of Human papilloma virus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma(HPV-OPSCC) has been increasing year by year. With the advancement of minimally invasive surgical techniques, the wide application of intensity modulated radiation therapy, and the demand of patients for organ function protection and higher quality of life, the unique biological behavior and better prognosis of HPV-OPSCC have led to the exploration of a series of attenuated treatment modes. This article reviews the diagnosis and treatment status of oropharyngeal cancer and related research progress based on relevant reports.

Key words oropharyngeal carcinoma; HPV-associated oropharyngeal cancer; diagnosis; treatment strategy; prognosis

口咽癌(oropharyngeal cancer, OPC)是常见的头颈部恶性肿瘤之一,病理以鳞癌为主(oropharyngeal squamous cell carcinoma, OPSCC),解剖部位包括舌根、扁桃体、软腭、口咽侧壁及咽后壁。据国际癌症研究机构统计^[1],2018 年全球口咽癌新增 92 887 例,死亡 51 005 例;我国发病率及死亡率分别为 3.28/10 万和 1.48/10 万^[2]。既往大量烟酒消耗被认为是 OPSCC 的主要致病因素,近年来,与烟酒相关的 OPSCC 发病率在全球范围内呈下降趋势^[3],而人乳头状瘤病毒相关性口咽鳞状细胞癌(human papilloma virus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma, HPV-OPSCC)发病率却逐年上升,其在北美和北欧等地最为广泛(60%~90%)^[4],我国近年的发病率也明显升高

(20%~60%)^[5-6]。其独特生物学行为和较好的预后引发了临床对减毒治疗模式的探讨。本文将从口咽癌的病因学、诊断、治疗策略等方面进行综述。

1 发病机制及临床特点

HPV 是一种双链闭环小 DNA 病毒,性行为接触是 HPV 传播的主要途径,其致癌机制仍未完全阐明。一般认为,HPV 通过损伤的黏膜侵入基底细胞后不断分裂合成子代病毒,通过上皮迁移,导致上皮细胞持续感染,其表达的 E6、E7 蛋白分别通过与宿主细胞内抑癌基因 p53、pRb 结合抑制其功能,最终导致细胞凋亡受抑、增殖失控、致上皮细胞恶性转化^[7]。

HPV-OPSCC 趋向年轻化(40~50 岁)、非吸烟人群、男性为主,临床表现可概括为“小病灶大转移”,即原发灶体积较小,外生性生长为主,浸润较浅,早期可伴有明显淋巴结转移且多伴囊性变,临床实践中约 50% 患者以进行性增大的颈部包块为

¹ 国家癌症中心 肿瘤临床研究中心 北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院放疗科(北京,100021)

通信作者:易俊林, E-mail: yijunlin1969@cicams.ac.cn

首发症状,其最常见原发部位为扁桃体(75%)^[8]。病理多为低分化鳞状细胞癌。

2 口咽癌患者 HPV 的检测

HPV 感染检测的金标准为组织 E6/E7 mRNA,但其对标本、检测技术要求较高,难以广泛开展。HPV 整合到宿主 DNA 后可导致 p16 蛋白过表达,达到免疫组织化学可以轻易检测的水平,故 p16 是检测口咽癌中 HPV 感染可靠的替代指标^[9],其标准在各指南中略有差异,AJCC 提出,采用 p16 蛋白检测替代 HPV FISH 检测需满足以下要求,染色强度需要达到 2+~3+,70% 细胞表达;细胞核或核浆同时染色,单有细胞胞质染色不能诊断^[10];ASCO 则推荐,p16 免疫组织化学细胞核和胞质阳性表达 $\geq 70\%$ ^[11]。HPV 致癌亚型超过 15 种,而在头颈部肿瘤中 90% 的亚型为 HPV 16,其他还有 HPV 18、31 等,p16 检测阳性敏感性高(96%~100%),但特异性差(80%~85%),不能区分各亚型,适用于排除 HPV 阴性肿瘤,因此,很多中心辅以荧光原位杂交检测 HPV-DNA 亚型,该检测方法敏感度较低(80%~88%),但特异性高(94%~100%)。以上两者有机结合可提高 HPV 的检出率和准确率。

3 口咽癌患者的预后及预后分层模型

目前大样本研究均表明 HPV-OPSCC 预后好于非 HPV-OPSCC,Gillison 等^[12]研究首次证实,与非 HPV-OPSCC 比较,HPV-OPSCC 患者死亡风险降低 59%(HR 0.41;95%CI 0.20~0.88)。Huang 等^[13]报道了 810 例 I~IV 期口咽癌患者的预后,HPV-OPSCC(573 例)患者 I~IV 期 5 年总生存(overall survival, OS)分别为 88%、78%、71%、74%,而非 HPV-OPSCC(237 例)患者 I~IV 期 5 年 OS 为 70%、58%、50%、30%。HPV-OPSCC 因特殊的致病因素表现出独特的生物学特性,对放化疗敏感。体外试验表明,放疗后 HPV 阳性细胞的存活率明显低于 HPV 阴性细胞^[14]。可能的机制有:诱导肿瘤细胞凋亡;抑制 DNA 损伤修复;免疫微环境改善^[15]。免疫反应的特异性激活可增强 HPV-OPSCC 的放疗效果,这些机制为临床个性化降级治疗提供依据。Bristow 等^[16]研究表明 HPV-OPSCC 对放化疗敏感是因为不接触烟草和存在功能性未突变的 TP53,因此,OPSCC 患者吸烟状况会影响预后,Ang 等^[17]研究提示与 HPV-OPSCC 吸烟者比较,HPV-OPSCC 中从不吸烟者的生存率更高。国外的 HPV-OPSCC 大多为不吸烟年轻男性,放射敏感性高,预后好,但我国 HPV-OPSCC 患者同时合并大量吸烟史的比率较高,对治疗敏感性较低,这部分患者的预后如何尚无大样本回顾性报道。

HPV-OPSCC 的临床特征、对治疗的敏感性和预后不同于烟酒相关 OPSCC,AJCC 第 8 版对

HPV-OPSCC 提出了相应的分期系统,以便能更准确地反应患者的预后和指导治疗及开展相关临床研究。RTOG 0129 研究^[17]纳入 266 例 III~IV 期 OPSCC 患者,根据 p16 表达情况、吸烟及 TN 分期,将患者分为低、中、高危组,低危组:p16 阳性,吸烟包年数(pack year,py) ≤ 10 或 > 10 py 且 $< N2b$;中危组:p16 阳性,吸烟 > 10 py 且 $\geq N2b$;p16 阴性,吸烟 < 10 py 且 $T< 4$;高危组:p16 阴性且吸烟 > 10 py 或 T4,各组 3 年 OS 分别为 93.0%、70.8%、46.2%。此外,年龄、性别、治疗前血红蛋白、ECOG 评分等也在其他预后模型中展示出显著意义^[18-19],这些模型对生存的预测均优于 TNM 分期。将来,筛选有效的临床、病理及生物标志物对患者进行个体化预后分层,可为降级试验人群选择提供参考。

4 HPV-OPSCC 治疗研究进展

目前研究多以 HPV 感染与否提示预后,临床指南对于 OPSCC 的治疗策略并未因此区分。根据 2022 年 NCCN、CSCO 指南,T1-2N0 者可考虑手术或单纯放疗,T1-2N1(淋巴结小于 3 cm)者可考虑手术、放疗或同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy,CCRT),而 T3-4a 或 N2-3 者则可考虑手术、CCRT 或诱导化疗后序贯放化疗。

RTOG0129 亚组分析显示^[17],接受同等强度 CCRT 的局晚期 OPSCC,HPV-OPSCC 患者 8 年 OS 显著优于非 HPV-OPSCC 患者(70.9% vs 30.2%),但两者毒性反应发生率差异并不大,该研究明确了 HPV-OPSCC 预后好于非 HPV-OPSCC。由于 HPV-OPSCC 对放化疗敏感、预后较好,随着外科微创手术技术的进步、调强放射治疗的广泛应用,以及患者对器官功能保护和更高生活质量的需求,针对 HPV-OPSCC 开展了大量的降低治疗强度的临床研究。

4.1 早期患者微创手术与调强放射治疗

传统的开放性手术与根治性放化疗的肿瘤控制率相似,但常需要下颌骨裂开入路,手术创伤大且术后并发症发生率很高。经口机器人手术(transoral robotic surgery,TORS)的出现则使口咽癌手术治疗的创伤变小,并发症更低,功能保留更好。Nguyen 等^[20]回顾性研究发现早期口咽癌 TORS 手术在切缘阳性率(12.5% vs 20.3%, $P< 0.001$),术后辅助放化疗的使用率(28.6% vs 35.7%, $P< 0.001$),5 年 OS(84.8% vs 80.3%, $P=0.001$)方面较常规手术可能更好。随着手术方式的改革、放疗手段的进步及减毒治疗的研究,对早期 HPV-OPSCC 的最佳治疗方式临床上仍存争议。Nichols 等^[21]研究是目前唯一一项将 TORS 与根治性 CCRT 头对头比较的 II 期临床试验,研究将 68 例 T1~T2 期、N0-2 期(≤ 4 cm)口咽癌患者(80%为 p16+),随机分配(1:1)到放疗组(如果

N1-2 则联合化疗)与 TORS 加颈部清扫术(TORS +ND)组,主要终点是 MD 安德森吞咽困难量表(MDADI)在 1 年时吞咽生活质量。该研究结果示 2 组患者都展现了良好的 OS 和无进展生存(progression-free Survival,PFS),且 2 组差异无统计学意义;放疗组 1 年生活质量优于手术组,2 组 MDADI 评分分别为 86.9 分 vs 80.1 分($P = 0.042$),但差异未达到预先设定的认为有临床意义的差异阈值(10 分)。长期随访结果发现 2 组间吞咽相关的生活质量差异持续存在,但随时间而缩小^[22]。由于 HPV-OPSCC 较非 HPV-OPSCC 者有更好的预后,相关减毒研究也取得不错的结果,随后的 ORATOR2 研究^[23]拟评估初始减量放疗比较 TORS+ND 与减量辅助治疗的疗效及毒性。由于 TORS 组相关不良反应多,研究提前终止,最终入组 61 例 T1-2N0-2 期 HPV-OPSCC 患者,根据吸烟情况进行分层,将患者随机分配到 RT 组(30 例,给予 60 Gy 剂量,N+者同步每周顺铂化疗)与 TORS+ND 组(31 例),根据病理结果决定辅助减量放疗(50~60 Gy),主要研究终点为 2 组 OS,次要研究终点包括 PFS 及吞咽相关生活质量,对于 OS(3 例)及 PFS(4 例)终点事件,均发生在 TORS+ND 组,因此,OS 和 PFS 数据仍不成熟。2~5 级毒副作用在放射治疗组有 20 例(67%),在 TORS+ND 组有 22 例(71%)。2 组间 1 年 MDA-DI 评分相似(85.7 分)。早期 HPV-OPSCC 接受 TORS 手术和调强放射治疗总体疗效接近,毒副作用不一样,在治疗选择上,需要充分告知患者这 2 种治疗手段的利弊。

4.2 替代、减少或省略化疗

对于相对晚期的 HPV-OPSCC,CCRT 是标准的推荐,由于同期化疗的在血液学、消化道反应,黏膜和皮肤反应明显增加^[24-26]。基于 HPV-OPSCC 对放疗敏感性,如果能够用低毒性的药物来替代同期化疗,在不降低疗效的同时,减轻治疗相关毒副作用,是研究的一个重要方向。

4.2.1 同步靶向替代同步化疗 RTOG 1016^[27] 是一项大型 III 期随机非劣效试验,纳入 III~IV 期 HPV-OPSCC 患者共 987 例,对比放疗联合西妥昔单抗(C225)与放疗联合顺铂,结果 5 年 OS、PFS、局部区域失败率 C225 与顺铂组分别为 77.9% vs 84.6% ($P = 0.013$), 67.3% vs 78.4% ($P = 0.0002$), 17.3% vs 9.9% ($P = 0.005$),顺铂组均显著优于 C225 组,急性毒副反应顺铂组较高;远期毒副反应 2 组差异无统计学意义。另 2 项 III 期随机研究 De-ESCLALaTE^[28] 和 TROG12.01^[29] 也显示出相似的结果,综上,接受根治性放疗的 HPV-OPSCC,C225 替代顺铂无法起到减毒不减效的作用,放疗同步顺铂组拥有更好的 OS、PFS、LRC,临

床中除了年老体弱无法耐受顺铂化疗或拒绝使用化疗者,仍不建议用 C225 抗替代顺铂。

4.2.2 同步免疫替代同步化疗 基于 NRG HN002^[30] 的结果,NRG HN005 研究拟入组 711 例 p16+(AJCC 8 版 T1-2N1 和 T3N0-1)口咽患者,按照 1 : 1 : 1 随机分为 3 个治疗组:标准 CCRT 组(70 Gy 放疗同期顺铂),降低放疗剂量组(60 Gy 放疗同期顺铂),同期免疫治疗组(60 Gy 放疗同期纳武单抗),主要研究终点为 PFS 及 MDA-DI 评分。该研究目前正在入组中,免疫治疗能否替代同步化疗请大家拭目以待。

4.2.3 同步化疗可否取消 NRG HN002 入组了 306 例 p16+OPSCC 患者(T1-2N1-2b/T3N0-2b),2 组分别接受 CCRT(60 Gy/6 周同步顺铂)或单纯加速放疗(60 Gy/5 周),结果显示 2 组 2 年 OS 差异无统计学意义(96.7% vs 97.3%),但单纯放疗组局部复发率(41.7%)显著高于 CCRT 组(5.9%),最终单纯加速放疗组未达到试验设计时确定的界值,综上,目前 HPV-OPSCC 的临床治疗中仍不建议行单纯放疗。

4.3 降低 CCRT 中放疗强度

用低毒性的靶向药物替代同步顺铂未能得到令人期待的结果,那么降低 CCRT 中放疗的剂量是否可行。头颈部肿瘤的标准放疗通常包括原发灶(70 Gy)及选择性区域的治疗(50~60 Gy),从口咽癌患者治疗失败模式中发现,疾病复发主要集中在高剂量区。北卡研究^[31] 纳入 114 例 p16+口咽患者(T0-3N0-2c),给予低于标准剂量的 60 Gy/6 周常规分割放疗同步顺铂,2 年的 PFS、OS 为 86%、95%,不亚于其他研究中标准剂量(70 Gy)放疗组, ≥ 3 级的晚期毒副反应发生率为 0,低于其他标准剂量 CCRT 中 3 级晚期毒副反应发生率(17%~30%)^[27-28]。NRG HN002^[30] 纳入 306 例 p16+OPSCC(III~IV 期)患者,分为 60 Gy 常规分割放疗同步顺铂组与 60 Gy 加速分割单放组,2 组 2 年 PFS、OS 分别为 90.5% vs 87.6%,96.7% vs 97.3%,CCRT 组 ≥ 3 级急性毒性更高,该研究结果为后续的 III 期研究(NRG HN 005)对比降低剂量 CCRT 与标准治疗方案提供了基础。MSKCC^[32] 回顾分析了 276 例接受 CCRT 的 HPV-OPSCC 患者,预防性淋巴结区和亚临床区域接受 30 Gy/15 f 放疗后,对肉眼病灶给予 40 Gy/20 f 放疗,总剂量为 70 Gy,淋巴结阴性的高位咽后淋巴结区和双侧 I B、V 区不予照射,仅 7 例在原发灶/淋巴结复发,2 年的 PFS、OS 为 88.0%、95.1%。随访 2 年,大多数生活质量综合得分与基线测量相当,综上,对于 HPV-OPSCC 患者选择性放疗区域并降低剂量的模式有效且低毒,有待未来 III 期临床试验的进一步验证。

4.4 诱导化疗后降低治疗强度

4.4.1 诱导化疗后降低放疗剂量 一项Ⅱ期研究Quarterback^[33]纳入20例HPV-OPSCC患者(Ⅲ~Ⅳ期),接受TPF(多西紫杉醇+顺铂+5-Fu)诱导后被2:1随机分为56 Gy或70 Gy放疗组,2组均接受同步卡铂与C225,结果显示2组3年OS为83.3% vs 87.5%($P=0.85$),该研究提示TPF诱导有效者接受低剂量放疗的可行性。ECOG1308^[34]是第一个研究诱导化疗后减少放疗剂量的Ⅱ期试验,研究共纳入80例Ⅲ~Ⅳ期HPV-OPSCC患者(其中89%的患者<T4,69%的患者<N2c,84%的患者目前不吸烟,其中39%的患者有10年以上吸烟史),接受3周期诱导化疗(紫杉+顺铂+C225)后,达到完全缓解(cCR)者给予54 Gy放疗,未达cCR者给予69.3 Gy放疗,2组均同步C225,最终77例患者完成诱导化疗,56例原发灶cCR,其中51例接受了54 Gy的放疗,2年PFS、OS为80%、94%,后期分析发现其中27例<T4,<N2c,≤10年吸烟史的患者接受54 Gy放疗的2年PFS和OS为96%(1例死于非肿瘤因素),而35例无上述特征的患者接受54 Gy放疗2年PFS、OS仅为71%、91%,cCR组中局部失败患者多吸烟>10 py,由此可见患者的临床特征(TN分期和吸烟状况)比诱导效果和照射剂量更具预后意义。该研究的另一重要结果显示,低剂量组与高剂量组吞咽困难和营养不良的发生率分别为40% vs 89%($P=0.011$);10% vs 44%($P=0.02$)。综上,对于HPV-OPSCC,根据危险度和诱导化疗后效果分层降低放疗剂量的策略在长期随访中显示出较好的疗效及更低的毒性,但诱导化疗是否可作为减少毒性的必要干预有待进一步研究。

4.4.2 诱导化疗后缩小放疗靶区 RAVD^[35]纳入94例Ⅳa/b期HPV-OPSCC患者,研究了对于诱导化疗(紫杉+顺铂+C225+依维莫司)后有效者(退缩>50%)CCRT时仅照射原发灶,不给予预防照射的可行性,其中30例仅照射原发灶(75 Gy),29例同时给予相邻淋巴引流区照射(45 Gy),结果2组2年PFS分别为93.1% vs 74.0%($P=0.10$),仅照射原发灶组的鼻饲率明显低于预防照射组,该研究提示,对于诱导化疗后退缩>50%者仅给予原发灶照射(75 Gy)同步化疗也可达到较好的疗效。诱导化疗后的治疗可作为筛选减量人群的有效参考。

4.5 微创手术后,降低辅助治疗强度

4.5.1 微创手术后降低放疗剂量 TORS较传统手术而言损伤小,一项前瞻性Ⅱ期研究E3311^[36]评估了359例TORS术后的HPV-OPSCC患者根据病理危险因素给予分层治疗的疗效,低危组(A组38例):术后没有不良病理因素(T1-2、切缘>3 mm、N0-1、ENE-)采取观察策略;中危组(B、C

组):有中危因素(T1-2、切缘净但<3 mm、N1-2但ENE≤1 mm/2~4个转移性淋巴结、神经/脉管浸润)的患者随机分配到50 Gy放疗(B组100例)和60 Gy放疗(C组108例);高危组(D组113例):有高危因素(切缘阳性、ENE>1 mm/≥5枚阳性淋巴结)的患者给予标准CCRT治疗(66 Gy同步顺铂),结果示4组2年PFS分别为96.9%、94.9%、96.0%、90.7%。提示HPV-OPSCC经口切除安全有效,低危患者可术后观察;中危患者术后行50 Gy单纯放疗足够,该研究也为后续开展TORS联合术后50 Gy放疗与最佳非手术治疗的Ⅲ期临床研究奠定了基础。

4.5.2 微创手术后缩小放疗靶区 前瞻性Ⅱ期研究AVOID^[37]纳入60例p16+可手术切除(pT1-2, pN1-3)OPSCC患者,TORS+ND后(切缘阴性,无脉管瘤栓/神经侵犯),阳性、阴性淋巴结区分别给予60~66 Gy及54 Gy照射,即使不照射原发瘤床,其接受到的散射剂量约36.9 Gy,结果示2年的PFS、OS为96.2%、100%,仅1例在放疗后20个月复发,该研究提示:对于T1~2患者TORS术后只照射颈部区域,不照射原发灶瘤床可行。但同时也要注意,尽管原发灶未给予处方剂量,实际上还是接受约34~36 Gy的平均剂量,因此,这个研究结果需要谨慎对待。

5 总结与展望

综上,HPV-OPSCC具有不同于非HPV-OPSCC的生物学特性、较好的放化疗敏感性及良好预后,相关的降级治疗研究取得较好的结果,但在所有患者中普遍降低治疗强度风险较大且证据不足,在有经验的中心基于预后风险分层或早期治疗反应进行治疗强度的调整更能保证患者的疗效,依据预后因素精准分类下的HPV-OPSCC个体化去强度治疗的最佳模式将是主要的研究方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. Int J Cancer, 2019, 144(8):1941-1953.
- [2] Liu J, Yang XL, Zhang SW, et al. Correction to: Incidence, mortality, and temporal patterns of oropharyngeal cancer in China: a population-based study[J]. Cancer Commun(Lond), 2019, 39(1):6.
- [3] Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHSN-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2020, 31(11):1462-1475.
- [4] Marur S, DSouza G, Westra WH, et al. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epi-

- demic[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(8):781-789.
- [5] Liu J, Yang XL, Zhang SW, et al. Correction to: Incidence, mortality, and temporal patterns of oropharyngeal cancer in China: a population-based study[J]. *Cancer Commun(Lond)*, 2019, 39(1):6.
- [6] Xu T, Shen C, Wei Y, et al. Human papillomavirus (HPV) in Chinese oropharyngeal squamous cell carcinoma(OPSCC): A strong predilection for the tonsil[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(18):6556-6564.
- [7] Wiest T, Schwarz E, Enders C, et al. Involvement of intact HPV16 E6/E7 gene expression in head and neck cancers with unaltered p53 status and perturbed pRb cell cycle control[J]. *Oncogene*, 2002, 21(10):1510-1517.
- [8] Cianchetti M, Mancuso AA, Amdur RJ, et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site[J]. *Laryngoscope*, 2009, 119(12):2348-2354.
- [9] Shi W, Kato H, Perez-Ordóñez B, et al. Comparative prognostic value of HPV16 E6 mRNA compared with in situ hybridization for human oropharyngeal squamous carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(36):6213-6221.
- [10] Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2):122-137.
- [11] Fakhry C, Lacchetti C, Rooper LM, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(31):3152-3161.
- [12] Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(9):709-720.
- [13] Huang SH, Xu W, Waldron J, et al. Refining American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control TNM stage and prognostic groups for human papillomavirus-related oropharyngeal carcinomas[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(8):836-845.
- [14] Prevc A, Kranjc S, Cemazar M, et al. Dose-Modifying Factor of Radiation Therapy with Concurrent Cisplatin Treatment in HPV-Positive Squamous Cell Carcinoma: A Preclinical Study[J]. *Radiat Res*, 2018, 189(6):644-651.
- [15] Wang H, Wang B, Wei J, et al. Molecular mechanisms underlying increased radiosensitivity in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(6):1035-1043.
- [16] Bristow RG, Benchimol S, Hill RP. The p53 gene as a modifier of intrinsic radiosensitivity: implications for radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 1996, 40(3):197-223.
- [17] Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(1):24-35.
- [18] Rios Velazquez E, Hoebbers F, Aerts HJ, et al. Externally validated HPV-based prognostic nomogram for oropharyngeal carcinoma patients yields more accurate predictions than TNM staging[J]. *Radiother Oncol*, 2014, 113(3):324-330.
- [19] Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, et al. Development and Validation of Nomograms Predictive of Overall and Progression-Free Survival in Patients With Oropharyngeal Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(36):4057-4065.
- [20] Nguyen AT, Luu M, Mallen-St Clair J, et al. Comparison of Survival After Transoral Robotic Surgery vs Nonrobotic Surgery in Patients With Early-Stage Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(10):1555-1562.
- [21] Nichols AC, Theurer J, Prisman E, et al. Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(10):1349-1359.
- [22] Nichols AC, Theurer J, Prisman E, et al. Randomized Trial of Radiotherapy Versus Transoral Robotic Surgery for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: Long-Term Results of the ORATOR Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(8):866-875.
- [23] Palma DA, Prisman E, Berthelet E, et al. Assessment of Toxic Effects and Survival in Treatment Deescalation With Radiotherapy vs Transoral Surgery for HPV-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: The ORATOR2 Phase 2 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(6):1-7.
- [24] Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(5):1425-1439.
- [25] Eisbruch A. Dysphagia and aspiration following chemo-irradiation of head and neck cancer: major obstacles to intensification of therapy[J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(3):363-364.
- [26] Robbins KT. Barriers to winning the battle with head-and-neck cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53(1):4-5.
- [27] Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer(NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10166):40-50.
- [28] Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ES-

- CALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10166): 51-60.
- [29] Rischin D, King M, Kenny L, et al. Randomized Trial of Radiation Therapy With Weekly Cisplatin or Cetuximab in Low-Risk HPV-Associated Oropharyngeal Cancer (TROG 12.01)-A Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 111(4): 876-886.
- [30] Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ, et al. Reduced-Dose Radiation Therapy for HPV-Associated Oropharyngeal Carcinoma (NRG Oncology HN002) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(9): 956-965.
- [31] Chera BS, Amdur RJ, Green R, et al. Phase II Trial of De-Intensified Chemoradiotherapy for Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(29): 2661-2669.
- [32] Tsai CJ, McBride SM, Riaz N, et al. Evaluation of Substantial Reduction in Elective Radiotherapy Dose and Field in Patients With Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Carcinoma Treated With Definitive Chemoradiotherapy[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(3): 364-372.
- [33] Misiukiewicz K, Gupta V, Miles BA, et al. Standard of care vs reduced-dose chemoradiation after induction chemotherapy in HPV+ oropharyngeal carcinoma patients; The Quarterback trial[J]. *Oral Oncol*, 2019, 95: 170-177.
- [34] Marur S, Li S, Cmelak AJ, et al. E1308: Phase II Trial of Induction Chemotherapy Followed by Reduced-Dose Radiation and Weekly Cetuximab in Patients With HPV-Associated Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx-ECOG-ACRIN Cancer Research Group[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(5): 490-497.
- [35] Villaflor VM, Melotek JM, Karrison TG, et al. Response-adapted volume de-escalation (RAVD) in locally advanced head and neck cancer [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(5): 908-913.
- [36] Ferris RL, Flamand Y, Weinstein GS, et al. Phase II Randomized Trial of Transoral Surgery and Low-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy in Resectable p16 + Locally Advanced Oropharynx Cancer: An ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trial (E3311) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(2): 138-149.
- [37] Swisher-McClure S, Lukens JN, Aggarwal C, et al. A Phase 2 Trial of Alternative Volumes of Oropharyngeal Irradiation for De-intensification (AVOID): Omission of the Resected Primary Tumor Bed After Transoral Robotic Surgery for Human Papilloma Virus-Related Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 106(4): 725-732.
- [38] Seiwert TY, Foster CC, Blair EA, et al. OPTIMA: a phase II dose and volume de-escalation trial for human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(10): 1673.
- [39] Price K, Van Abel KM, Moore EJ, et al. Long-Term Toxic Effects, Swallow Function, and Quality of Life on MC1273: A Phase 2 Study of Dose De-escalation for Adjuvant Chemoradiation in Human Papillomavirus-Positive Oropharyngeal Cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 114(2): 256-265.
- [40] Owadally W, Hurt C, Timmins H, et al. PATHOS: a phase II/III trial of risk-stratified, reduced intensity adjuvant treatment in patients undergoing transoral surgery for Human papillomavirus (HPV) positive oropharyngeal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 602.

(收稿日期: 2023-07-18)

(上接第 733 页)

- [50] Piga I, Capitoli G, Clerici F, et al. Molecular trait of follicular-patterned thyroid neoplasms defined by MALDI-imaging [J]. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2020, 1868(11): 140511.
- [51] 王希, 汤冬娥, 蔡晚霞, 等. 空间代谢组学研究进展 [J]. *临床医学工程*, 2021, 28(S1): 36-40.
- [52] Sullivan LB, Gui DY, Vander Heiden MG. Altered metabolite levels in cancer: implications for tumour biology and cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(11): 680-693.
- [53] He MJ, Pu W, Wang X, et al. Comparing DESI-MSI and MALDI-MSI Mediated Spatial Metabolomics and Their Applications in Cancer Studies [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 891018.
- [54] Yang XH, Zhang XX, Jing Y, et al. Amino acids signatures of distance-related surgical margins of oral squamous cell carcinoma [J]. *EBioMedicine*, 2019, 48: 81-91.
- [55] Sun Y, Wang S, Zhang X, et al. Identification and Validation of PLOD2 as an Adverse Prognostic Biomarker for Oral Squamous Cell Carcinoma [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(12): 1842.
- [56] Schmidt J, Kajtár B, Juhász K, et al. Lipid and protein tumor markers for head and neck squamous cell carcinoma identified by imaging mass spectrometry [J]. *Oncotarget*, 2020, 11(28): 2702-2717.
- [57] Menetrey A, Legouffe R, Haouala A, et al. Tumor Distribution by Quantitative Mass Spectrometry Imaging of the Inhibitor of Apoptosis Protein Antagonist Xevinapant in Patients with Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (EudraCT Number: 2014-004655-31) [J]. *Anal Chem*, 2022, 94(36): 12333-12341.

(收稿日期: 2023-06-20)