doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.03.032

HPV-DNA、p16 和 EGFR 在口咽癌诊断中的临床价值分析 *

郭克锋[1] 常英英[2] 李宗民[1] 柳玉花[1] 员东星[3]

（1 河南科技大学附属黄河医院肿瘤科 河南 三门峡 472000；2 河南科技大学附属黄河医院检验科 河南 三门峡 472000；
3 河南科技大学附属黄河医院口腔科 河南 三门峡 472000）

摘要 目的：探讨人乳头状瘤病毒感染状态（HPV-DNA）、p16 基因和表皮生长因子受体（EGFR）在口咽癌诊断中的临床价值。**方法：**选取我院 2015 年 5 月到 2021 年 10 月共收治的口咽癌 60 患者作为研究对象，进行回顾性分析，分析 HPV-DNA、p16 和 EGFR 在口咽癌患者的表达情况，分析 HPV-DNA、p16 和 EGFR 与肿瘤病理的关系，之后对所有患者进行随访，应用 Cox 比例风险回归模型分析患者的生存情况与 HPV-DNA、p16 和 EGFR 的关系。**结果：**HPV-DNA、p16 和 EGFR 在口咽癌患者中的阳性表达对比无明显差异（$P<0.05$）；HPV-DNA 阳性患者与阴性患者性别、年龄对比无明显差异（$P>0.05$），肿瘤分期与淋巴结受累情况对比差异显著（$P<0.05$）；p16 阳性患者与阴性患者性别、年龄、肿瘤分期对比无差异（$P>0.05$），淋巴结受累情况对比差异显著（$P<0.05$）；EGFR 阳性患者与阴性患者性别、年龄对比无明显差异（$P>0.05$），肿瘤分期与淋巴结受累情况对比差异显著（$P<0.05$）；在患者生存分析之中，有 20 例患者因为随访数据不全被剔除，其中无病生存率之中，P16/EGFR、p16 对比差异显著（$P<0.05$），总生存率中淋巴结转移、P16/EGFR 对比差异显著（$P<0.05$）；口咽癌中 HPV-DNA 水平与 p16 水平呈现负相关关系，与 EGFR 呈现正相关关系，p16 与 EGFR 呈现负相关关系（$P<0.05$）。**结论：**p16 的表达是口咽癌最可靠的预后标志物，而且可能是 HPV 阳性口咽癌的替代标记物。HPV1/p161 肿瘤倾向于减少 EGFR 的表达，但使用两种免疫组织学标记物对预后有显著影响。

关键词：口咽癌；人乳头瘤病毒；表皮生长因子受体；p16

中图分类号：R739.8 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2023)03-560-05

Clinical Value of HPV-DNA, p16 and EGFR in Diagnosis of Oropharyngeal Carcinoma*

GUO Ke-feng[1], CHANG Ying-ying[2], LI Zong-min[1], LIU Yu-hua[1], YUAN Dong-xing[3]

(1 Department of Oncology, Huanghe Hospital Affiliated to Henan University of science and technology, Sanmenxia, Henan, 472000, China; 2 Department of Laboratory Medicine, Huanghe Hospital Affiliated to Henan University of science and technology, Sanmenxia, Henan, 472000, China; 3 Department of Stomatology, Huanghe Hospital Affiliated to Henan University of science and technology, Sanmenxia, Henan, 472000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical value of HPV-DNA, p16 gene and EGFR in the diagnosis of oropharyngeal carcinoma. **Methods:** 60 Patients with oropharyngeal cancer admitted to our hospital from May 2015 to October 2021 were selected as the research imagination. The expression of HPV-DNA, p16 and EGFR in oropharyngeal cancer patients was analyzed retrospectively. The relationship between HPV-DNA, p16 and EGFR and tumor pathology was analyzed. All patients were followed up. Cox proportional hazard regression model was used to analyze the survival of patients and HPV-DNA, p16 and E GFR relationship. **Results:** There was no difference in the positive expression of HPV-DNA, p16 and EGFR in oropharyngeal cancer patients ($P<0.05$); there was no difference in gender and age between HPV-DNA positive patients and negative patients ($P>0.05$), tumor stage and lymph node involvement were not different ($P>0.05$) There was no significant difference in gender, age and tumor stage between p16 positive patients and negative patients ($P>0.05$), but lymph node involvement was different($P<0.05$); there was no difference in gender and age between EGFR positive and negative patients($P>0.05$), but there was difference between tumor stage and lymph node involvement($P<0.05$); In the survival analysis of patients, 20 patients were excluded because of incomplete follow-up data. Among the disease-free survival rate, the difference between p16 / EGFR and p16 was significant ($P<0.05$), and the difference of lymph node metastasis and p16 / EGFR in overall survival rate was significant ($P<0.05$). The level of HPV-DNA in oropharyngeal carcinoma was negatively correlated with p16 level, positively correlated with EGFR, and negatively correlated with p16 and EGFR ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression of p16 is the most reliable prognostic marker of oropharyngeal carcinoma, and may be an alternative marker of HPV positive oropharyngeal carcinoma. HPV1 / p161 tumors tend to reduce the expression of EGFR, but the use of two immunohistochemical markers has a significant impact on the prognosis.

Key words: Oropharyngeal carcinoma; Human papillomavirus; Epidermal growth factor receptor; p16

Chinese Library Classification(CLC): R739.8 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2023)03-560-05

* 基金项目：河南省科技发展计划（河南省科技厅 豫科（2022）13 号）

作者简介：郭克锋（1978-），男，硕士，副主任医师，研究方向：肿瘤微创，介入，内科诊疗，电话：15890258320，E-mail：guo51648615@163.com

（收稿日期：2022-04-23 接受日期：2022-05-19）

前言

口咽癌是全世界第六大常见癌症,每年发生在口腔和咽部的病例超过 30 万例。尽管发达国家上呼吸道大多数肿瘤的发病率有所下降,但口咽癌呈上升趋势[1,2]。近年来口咽癌的总体预后未见改善,只有多模式治疗方案的实施才使口咽亚群的预后好转。在头颈部癌症研究发展中,对基因和分子改变的认识呈爆炸式增长[3,4]。因此,潜在的分子和预后标记物以及新的肿瘤治疗靶点被提出,基于这些分子靶点的个体化癌症治疗有望改善预后,减少副作用[5,6]。在过去的 5 年里,人们已经清楚地认识到口咽癌的一个子集与致癌的人乳头状瘤病毒(HPV)有关,HPV 阳性的口咽癌在肿瘤分化、危险因素和遗传变化方面与 HPV 阴性肿瘤不同,表明 HPV 阳性的口咽癌代表一个单独的肿瘤实体并且至少存在 2 条导致口咽癌的分子途径 [7,8]。根据 PCR 检测的 HPV-DNA,在许多研究中[9],HPV 的存在与良好的预后相关, 可能是由于并非所有 HPVDNA 阳性的口咽癌都显示病毒癌基因表达, 这被认为在 HPV 相关的癌变和肿瘤进展中至关重要[10]。因此,在这些病例中,HPV-DNA 检测的生物学意义值得深入研究。因此本文选取我院 2015 年 5 月到 2021 年 10 月共收治的口咽癌患者作为研究想象,进行回顾性分析,探讨 HPV-DNA、p16 和 EGFR 在口咽癌诊断中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2015 年 5 月到 2021 年 10 月共收治的口咽癌 60 患者作为研究想象, 进行回顾性分析。所有患者中男性 42 例,女性 18 例;年龄为 43 岁到 83 岁,平均年龄(65.34± 4.56)岁; 肿瘤分期根据 2002 年美国联合委员会癌症分期标准进行评估[11],其中 I 期患者 16 例,II 期患者 12 例;III 期患者 20 例,IV 期患者 12 例。

所有病例的肿瘤标本均在手术过程中获得,在液氮中立即冷冻, 并在 -80 ℃下保存。将组织固定在 4 %的缓冲福尔马林中。对所有块的切片进行选择,以选择肿瘤的最有代表性的区域以进行进一步的处理和免疫组化试验。区域选择的标准是取无坏死的重要肿瘤组织和有侵犯前沿。只有估计至少 70 %的肿瘤细胞被包括在内。

1.2 研究方法

1.2.1 标本制备、聚合酶链反应和 HPV 分型 组织按照上述方法进行处理。通过 b- 珠蛋白基因 PCR 确认 DNA 的完整性后,用简并引物 A10/A5-A6/A8 对 A 组(生殖道 / 粘膜)HPVs42 和 B1 组(皮肤 / 粘膜)HPVs42 和 CP62/70-CP65/69a 进行高灵敏度套式 PCR 检测,进行 HPV 分型。

1.2.2 免疫组织化学染色 2-3 m 的福尔马林固定和旁包埋的双视标本通过抗生物素 - 生物素 - 过氧化物酶复合物(ABC)方法进行处理(化学试剂检测试剂盒;Dako 细胞瘤,卡宾蒂亚,加利福尼亚州)。非变性扁桃体周围鳞状细胞上皮作为阴性对照。强核染色和强细胞质染色被认为是 p16 表达的阳性。P16 免疫染色呈强、弥漫性,且 60 %以上的肿瘤细胞呈 P16 阳性,则视为过度表达[12]。当肿瘤细胞膜 50 %以上完全染色时,EGFR 表达为阳性[13]。细胞浆染色不考虑此分层。

1.3 统计学方法

采取 SPSS 23.0 分析,计数资料以(n/%)表示,进行 x^2 检验;计量资料以符($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,以 $P<0.05$ 表示具有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV-DNA、p16 和 EGFR 在口咽癌患者的表达情况

HPV-DNA 阳性患者为 38 例, 占比 63.3 %,p16 阳性患者为 29 例,占比 48.3 %,EGFR 阳性患者为 34 例,占比 56.7 %,HPV-DNA、p16 和 EGFR 在口咽癌患者中的阳性表达对比无明显差异($P>0.05$),如表 1 所示。

表 1 HPV-DNA、p16 和 EGFR 在口咽癌患者的表达情况(n,%)

Table 1 Expression of HPV-DNA, p16 and EGFR in patients with oropharyngeal carcinoma(n, %)

Index	Cases	Positive	Negative
HPV-DNA	60	38(63.3%)	22(36.7%)
p16	60	29(48.3%)	31(51.7%)
EGFR	60	34(56.7%)	26(43.3%)
x^2		4.571	
P		0.102	

2.2 HPV-DNA、p16 和 EGFR 与肿瘤病理的关系

HPV-DNA 阳性患者与阴性患者性别、年龄对比无差异($P>0.05$), 肿瘤分期与淋巴结受累情况对比差异显著 ($P<0.05$);p16 阳性患者与阴性患者性别、年龄、肿瘤分期对比无差异($P>0.05$),淋巴结受累情况对比差异显著($P<0.05$);EGFR 阳性患者与阴性患者性别、年龄对比无差异($P>0.05$),肿瘤分期与淋巴结受累情况对比差异显著($P<0.05$),如表 2 所示。

2.3 Cox 比例风险回归模型分析

在患者生存分析之中, 有 20 例患者因为随访数据不全被剔除, 其中无病生存率之中,P16/EGFR、p16 对比差异显著($P<0.05$), 总生存率中淋巴结转移、P16/EGFR 对比差异显著($P<0.05$),如表 3 所示。

2.4 HPV-DNA、p16 和 EGFR 在肿瘤中相互关系分析

口咽癌中 HPV-DNA 水平与 p16 水平呈现负相关关系,与 EGFR 呈现正相关关系,p16 与 EGFR 呈现负相关关系,见表4。

表 2 HPV-DNA、p16 和 EGFR 与肿瘤病理的关系(n)

Table 2 Relationship between HPV-DNA, p16 and EGFR and tumor pathology(n)

Index	HPV-DNA		*P*	p16		*P*	EGFR		*P*
	Positive (n=38)	Negative (n=22)		Positive (n=29)	Negative (n=31)		Positive (n=34)	Negative (n=26)	
Sex									
Male	24	14	0.980	17	20	0.468	22	15	0.595
Female	14	8		12	11		12	11	
Age (years)									
≥60years	21	11	0.800	15	17	0.860	20	12	0.180
<60years	17	11		14	14		14	14	
Tumor stage									
I-II	14	14	0.013	13	15	0.664	10	17	0.001
III-IV	24	8		16	16		24	9	
Lymph node metastasis									
Yes	25	8	0.004	19	14	0.041	21	10	0.018
No	13	14		10	17		13	16	

表 3 Cox 比例风险回归模型分析

Table 3 Cox proportional hazards regression model analysis

Index	Disease-free survival(95%CI)	*P*	Overall survival(95%CI)	*P*
Lymph node metastasis				
Yes	65.0(40.0-90.0)	0.201	85.0(69.0-101.0)	0.009
No	52.0(40.0-74.0)		42.0(26.0-59.0)	
Tumor stage				
I-II	65.0(40.0-90.0)	0.635	71.0(52.0-90.0)	0.100
III-IV	52.0(40.0-74.0)		49.5(35.0-64.0)	
P16/EGFR				
Negative/Positive	93.0(79.0-106.0)	0.003	79.0(57.0-100.0)	0.010
Positive/Negative	39.0(16.0-62.0)		38.0(17.0-59.0)	
HPV DNA				
Negative	53.0(37.0-68.0)	0.083	51.0(36.0-65.0)	0.231
Positive	74.0(54.0-94.0)		70.0(51.0-89.0)	
EGFR				
Negative	74.0(58.0-90.0)	0.084	70.0(56.0-85.0)	0.100
Positive	47.0(27.0-66.0)		45.0(27.0-63.0)	
p16				
Negative	49.0(31.0-66.0)	0.009	49.0(33.0-65.0)	0.070
Positive	84.0(67.0-101.0)		73.0(54.0-91.0)	

3 讨论

口咽癌在病因、生物学行为和预后方面是一个异质性的恶性肿瘤。虽然许多临床病理学参数已被用来预测预后,但除了TNM 分期外,目前还没有此类标记物用于临床实践[14,15]。然而,最近对 HNSCC 发生的分子变化研究发现了新的潜在预测指标,如 p16、EGFR 和 HPV 状态[16]。关于 p16 在头颈部鳞状细胞癌中的预后意义的现有数据存在争议。在前舌癌以及扁桃体癌

表 4 HPV-DNA、p16 和 EGFR 在肿瘤中相互关系分析(rs/P)

Table 4 Analysis of the relationship between HPV-DNA, p16 and EGFR in tumors(rs/P)

Index	HPV-DNA	p16	EGFR
HPV-DNA	-	-0.564/0.023	0.449/0.036
p16	-	-	-0.316/0.042
EGFR	-	-	-

和口腔鳞状细胞癌中,p16 表达缺失与预后差有关。相比之下,其他研究发现不同位置的头颈部鳞状细胞癌中 p16 失活对预后无显著影响。这可能是由于头颈部不同黏膜区域内的肿瘤生物学差异所致[17]。p16 蛋白使 cdk4 和 cdk6 环化复合物的功能失活,其关键底物之一是通过视网膜母细胞瘤(pRb)-E2F 蛋白复合物的磷酸化释放 E2F[18,19]。因此,p16 通过抑制 pRb 的高磷酸化来负性调节细胞增殖, 另一方面,pRb 是 p16 表达的负调节因子。在多种肿瘤中,p16 的功能丧失已被证实[20,21]。相反,在 HPV 相关癌症中,p16 失活非常罕见。此外,在宫颈鳞状细胞癌和不典型增生中观察到 p16 的过度表达。这与病毒癌蛋白 E7 灭活 pRb 蛋白的事实一致,后者也会抑制 p16 的转录,相关研究显示: 在 HPV 阳性的口腔鳞状细胞癌中 p16 的表达显著增加[22,23]。相反,对于 HPV 非依赖性头颈部鳞状细胞癌,p16 经常因转录沉默或基因改变而失活,p21 染色体异常被报道为发育的早期事件,且在未进行 HPV-DNA 检测的 p16 失活口咽癌患者中,生存率降低[24,25]。表皮生长因子受体(EGFR)的表达除了 p16 作为口咽癌潜在的预后标记外,一直是研究热点[26]。在正常细胞表面,表皮生长因子受体呈低水平表达,且发现 EGFR 在口咽癌中过度表达。EGFR 的过度表达与临床行为、治疗抵抗及预后不良有关[27-29]。但目前尚无相关报道,基于此,本研究在一系列原发性口腔鳞状细胞癌中联合应用最有前景的口腔鳞状细胞癌预测标记物, 包括 HPV-DNA 检测、p16 和 EGFR 表达,深入探究其在口咽癌中的价值。

本研究结果表明,HPV-DNA、p16 和 EGFR 在口咽癌患者中的阳性表达对比无明显差异($P>0.05$),相关研究显示[11],口咽癌中 HPV 阳性肿瘤的患病率更高。本研究中 HPV-DNA 阳性患者占比 63.0 %,存在一定差异可能是口咽内病变的精确解剖分层和使用不同检测方法的结果。然而,由于在本研究中使用多重和套式 PCR 检测 HPV-DNA, 我们不太可能漏掉任何 HPV 阳性病例。且大量证据表明,在口咽癌中检测 HPV-DNA 可作为预测预后的指标, 这可能归因于其对放疗的更高敏感性。报道显示[12,13],p16 的表达与口咽癌中 HPV-DNA 的存在高度相关,这证实了本研究对口咽癌患者的研究结果;HPV-DNA 阳性患者与阴性患者性别、年龄对比无差异($P>0.05$),肿瘤分期与淋巴结受累情况对比差异显著($P<0.05$);p16 阳性患者与阴性患者性别、年龄、肿瘤分期对比无明显差异($P>0.05$),淋巴结受累情况对比差异显著($P<0.05$),由此证明 HPV-DNA、p16 和 EGFR 在一定程度上与口咽癌患者的病理具有相关性;EGFR 阳性患者与阴性患者性别、年龄对比无差异($P>0.05$),肿瘤分期与淋巴结受累情况对比差异显著($P<0.05$);在患者生存分析之中,有 20 例患者因为随访数据不全被剔除,其中无病生存率之中,P16/EGFR、p16 对比差异显著($P<0.05$),总生存率中淋巴结转移、P16/EGFR 对比差异显著($P<0.05$)。分析可知:P16 的表达被发现是 5 年无病生存率的一个很强的独立预后因素,并且显示出更好的 5 年总生存率的趋势。在本研究 Cox 分析中,p16 仍然是一个独立的预后因素,该因子表达的无病生存期预测优于所有临床病理参数,通常用于治疗决策和预后评估。在当前研究人群中,与 p16 阳性肿瘤患者相比,p16 阴性口腔鳞状细胞癌患者因任何原因死亡的风险增加了 4 倍,复发癌症的风险增加了 7.5 倍[30]。尽管 p16 阳性和 HPV 阳性肿瘤的预后增加,但其更易分化不良。肿瘤分级与预后无相关性。因此,数据表明,组织学分级越高意味着预后越差的一般规律并非 p16 阳性的口咽癌。

综上所述,p16 的表达是口咽癌最可靠的预后标志物,而且可能是 HPV 阳性口咽癌的替代标记物。HPV1/p161 肿瘤倾向于减少 EGFR 的表达,但使用两种免疫组织学标记物对预后有显著影响。

参 考 文 献(References)

[1] Cunha A, BigoniA, AntunesJ, et al. The impact of inequalities and health expenditure on mortality due to oral and oropharyngeal cancer in Brazil[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 12845

[2] Rischin D, King M T, Kenny L M, et al. Randomized trial of radiotherapy with weekly cisplatin or cetuximab in low risk HPV associated oropharyngeal cancer (TROG 12.01): A Trans-Tasman Radiation Oncology Group study [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15): 6012-6012

[3] Panarese I, Aquino G, Ronchi A, et al. Oral and Oropharyngeal squamous cell carcinoma: prognostic and predictive parameters in the etiopathogenetic route [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2019, 19(2): 105-119

[4] Laban S, Brand M, Ezi¿ J, et al. Tumorbiologie des Oropharynxkarzinoms [Tumor biology of oropharyngeal carcinoma][J]. HNO, 2021, 69(4): 249-255

[5] Dietz A, Wichmann G, Wiegand S. Update zur Therapie des HPV-16-positiven Oropharynxkarzinoms [Update Treatment HPV-16-positive Oropharyngeal Carcinoma] [J]. Laryngorhinootologie, 2021, 100(10): 832-844

[6] 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

[7] Fujita A, Buch K, Li B, et al. Difference Between HPV-Positive and HPV-Negative Non-Oropharyngeal Head and Neck Cancer: Texture Analysis Features on CT[J]. J Com Assist Tomog, 2016, 40(1): 43-47

[8] Beltz A, Zimmer S, Michaelides I, et al. Significance of Extranodal Extension in Surgically Treated HPV-Positive Oropharyngeal Carcinomas[J]. Front Oncol, 2020, 10(2): 1394

[9] Faden D L, O'Boyle C J, Lin D T, et al. Prospective assessment of multiple HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinomas [J]. Oral Oncol, 2021, (10): 105212

[10] Haring C T, Swiecicki P L, Jewell B, et al. Circulating Tumor HPV DNA Characteristics in High Risk Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Bio Phy, 2020, 106(5): 1185-1186

[11] Mclean T, Fitzgerald C, Boyle JO. Therapeutic strategies: Surgery for human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinoma[J]. J Surg Oncol, 2021, 124(6): 935-944

[12] Umbreit C, Flanjak J, Weiss C, et al. Incomplete epithelial-mesenchymal transition in p16-positive squamous cell carcino ma cells correlates with β-catenin expression [J]. Anticancer Res, 2014, 34(12): 7061-7069

[13] Strippoli A, Cocomazzi A, Basso M, et al. c-MYC Expression Is a Possible Keystone in the Colorectal Cancer Resistance to EGFR Inhibitors[J]. Cancers, 2020, 12(3): 638

[14] Parmar A, Macluskey M, Mc Goldrick N, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 12(12): CD006386

[15] Abdelhakam DA, Huenerberg KA, Nassar A. Utility of p16 and HPV testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: An institutional review[J]. Diagn Cytopathol, 2021, 49(1): 54-59

[16] Shestakova A, Tarabay J, Burtsev A, et al. Increased PD-L1 and p16 expression are common in oropharyngeal squamous cell carcinoma [J]. Future Sci OA, 2021, 7(9): FSO768

[17] Carey RM, Brody RM, Shimunov D, et al. Locoregional Recurrence in p16-Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma After TORS[J]. Laryngoscope, 2021, 131(12): E2865-E2873

[18] Rezaei M, Mohajerani H, Moslemi H, et al. Does P16 Protein Expression Affect Treatment Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma - A Comparative Study[J]. Ann Maxillofac Surg, 2021, 11 (1): 17

[19] 崔湘凝, 张欣, 徐婧, 等. 口咽鳞癌组织中 HPV16 感染和 p16 蛋白表达的临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(13): 6

[20] Lin K, Bieri G, Gontier G, et al. MHC class I H2-Kb negatively regulates neural progenitor cell proliferation by inhibiting FGFR signaling[J]. PLoS Bio, 2021, 19(6): e3001311

[21] Nardone V, Barbarino M, Angrisani A, et al. CDK4, CDK6/cyclin-D1 Complex Inhibition and Radiotherapy for Cancer Control: A Role for Autophagy[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16): 8391

[22] Vineeta S, Nuzhat H, Naseem A, et al. p16 and p53 in HPV-positive versus HPV-negative oral squamous cell carcinoma: do pathways differ?[J]. J Oral pathol med, 2021, 46(9): 744-751

[23] Jiarpinitnun C, N Larbcharoensub, Pattaranutaporn P, et al. Characteristics and Impact of HPV-Associated p16 Expression on Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Thai Patients [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2020, 21(6): 1679-1687

[24] Berdugo J, Rooper LM, Chiosea SI. RB1, p16, and Human Papillomavirus in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma[J]. Head Neck Pathol, 2021, 15(4): 1109-1118

[25] Shinn JR, Davis SJ, Lang-Kuhs KA, et al. Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma With Discordant p16 and HPV mRNA Results: Incidence and Characterization in a Large, Contemporary United States Cohort[J]. Am J Surg Pathol, 2021, 45(7): 951-961

[26] Suzuki Y, Fukumura Y, Asahina M, et al. EGFR Protein Expression Relates with Tumor Histology, Methylation Status of EGFR and HPV16 E6 Viral Load in Oropharyngeal Carcinoma [J]. Head Neck Pathol, 2021, 15(3): 743-756

[27] Sivarajah S, Kostiuk M, Lindsay C, et al. EGFR as a biomarker of smoking status and survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2019, 48(1): 1

[28] Zhang M, Han N, Jiang Y, et al. EGFR confers radioresistance in human oropharyngeal carcinoma by activating endoplasmic reticulum stress signaling PERK-eIF2α-GRP94 and IRE1 α-XBP1-GRP78 [J]. Cancer Med, 2018, 7(12): 6234-6246

[29] Steuer CE, Griffith CC, Nannapaneni S, et al. A Correlative Analysis of PD-L1, PD-1, PD-L2, EGFR, HER2, and HER3 Expression in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma[J]. Mol Cancer Ther, 2018, 17(3): 710-716

[30] 崔力方, 曲丛玲, 赵洪禹, 等. 喉鳞状细胞癌组织 HPV16 和 p16 表达的临床意义[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(9): 7

(上接第 544 页)

[22] 巴高, 王志丹, 李琦, 等. 腔镜下腺体切除术对早期乳腺癌患者血清免疫球蛋白及 TNF-α、IL-10 水平变化的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(21): 4118-4122

[23] Yanagiya M, Dawood RIH, Maishi N, et al. Correlation between endothelial CXCR7 expression and clinicopathological factors in oral squamous cell carcinoma[J]. Pathol Int, 2021, 71(6): 383-391

[24] Potić Floranović M, Ristić Petrović A, Veličković F, et al. Expression and prognostic value of CXCL12/CXCR4/CXCR7 axis in clear cell renal cell carcinoma[J]. Clin Exp Nephrol, 2021, 25(10): 1057-1069

[25] Chen F, Yang D, Ru Y, et al. MicroRNA-101 Targets CXCL12-Mediated Akt and Snail Signaling Pathways to Inhibit Cellular Proliferation and Invasion in Papillary Thyroid Carcinoma [J]. Oncol Res, 2019, 27(6): 691-701

[26] Feng Y, Zhang W, Luo C. Analysis of the clinical value of multi-slice spiral computed tomography (MSCT), magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasound (US) in the diagnosis of retroperitoneal tumors [J]. Transl Cancer Res, 2021, 10(5): 2247-2254

[27] Yang D, Zhou Y, Peng Z, et al. Effects of MSCT enhanced scan image diagnosis on clinical outcome of patients after radical gastrectomy and its influence on misdiagnosis rate[J].J BUON, 2021, 26(4): 1479-1484

[28] 张雪瑞, 白汉林, 刘士梅. 甲状腺腺瘤与乳头状癌的 CT、MRI 研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(5): 4-6