

頭頸癌 HPV 相關 vs HPV 陰性：治療差別、預後與 de-escalation

HPV-positive versus HPV-negative head and neck cancer

林協霆, MD, 內科專科醫師, 腫瘤內科專科醫師

醫療財團法人辜公亮基金會和信治癌中心醫院 腫瘤內科部 · ORCID: [0009-0002-3974-4528](https://orcid.org/0009-0002-3974-4528)

發表日期：2026/05/11 · 最後更新：2026/05/11 · 審稿：林協霆 (2026/05/11) · 主題：頭頸鱗狀細胞癌 (Head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)

DOI: 10.5281/zenodo.20115181 · 此版本 10.5281/zenodo.20115182 ·

<https://lin.hsiehting.com/posts/2026/head-neck-hpv-positive-vs-negative/>

摘要 · ABSTRACT

AJCC 第八版起 HPV+ 口咽癌獨立分期，5 年 OS 約 75–85% 顯著優於 HPV– 之 40–50%；RTOG 1016 顯示 cetuximab 不能取代 cisplatin，NRG-HN002 探索放療減量；本文整理 de-escalation 試驗、KEYNOTE-048 一線免疫與 HPV 疫苗初級預防。

頭頸癌的世界在過去十五年被 HPV 改寫。**HPV 相關 (p16 陽性) 口咽鱗狀細胞癌的 5 年整體存活率約 75–85%，遠高於 HPV 陰性的 40–50%**，AJCC 第八版自 2018 年起為其訂定獨立分期 (Lydiatt CA Cancer J Clin 2017)；但隨之而來的問題是：既然預後這麼好，能不能少打一點放療、少用一點化療？RTOG 1016 (Gillison Lancet 2019) 給出第一個明確答案——不可以拿 cetuximab 取代 cisplatin；NRG-HN002 (Yom JCO 2021) 則嘗試把放療從 70 Gy 減到 60 Gy。本文整理 HPV+ 與 HPV– 頭頸癌在流行病學、分期、治療強度與預後上的差異，並說明 de-escalation 仍處於試驗階段，以及 9 價 HPV 疫苗在初級預防上的角色。

閱讀對象

本文設定讀者為剛被告知口咽癌或下咽／喉／口腔癌診斷、想了解 HPV 檢測意義與治療選項的病友與家屬，以及對 de-escalation 試驗格局與台灣 HPV 疫苗政策感興趣的同業。所有實際治療決策請與您的耳鼻喉頭頸外科、放射腫瘤科與腫瘤內科團隊討論。



為什麼要分 HPV+ 與 HPV– ？

頭頸鱗狀細胞癌 (HNSCC) 依解剖位置分為口腔、口咽、下咽、喉、鼻咽等。**HPV 相關的腫瘤幾乎集中在口咽 (扁桃腺與舌根)**，其餘部位仍以菸酒檳榔相關為主。兩種腫瘤儘管組織學都是鱗狀細胞癌，分子驅動、預後、治療反應卻明顯不同：

特徵	HPV+ (p16+) 口咽癌	HPV- (多為其他部位)
主要病因	持續性 HPV-16 感染	菸、酒、檳榔
好發族群	中年男性、白領、性伴侶數多	重度菸酒史、年齡較高
分子特徵	E6/E7 → p53、Rb 失活；TP53 多為野生型	TP53 突變、CDKN2A 失活、染色體不穩
5 年整體存活率	約 75-85%	約 40-50%
對放化療反應	高	中等
AJCC 第八版分期	獨立系統（淋巴結降階）	傳統 TNM
de-escalation 試驗	多	少

p16 IHC 是臨床的代用標記

分子層面真正的「HPV 陽性」應為 HPV DNA/RNA 偵測，但臨床常用 p16 免疫組織染色（IHC）作為代用標記，定義為 $\geq 70\%$ 的腫瘤細胞核與細胞質染色強陽性。在口咽部位，p16 與 HPV 高度相關（陽性預測值 $> 90\%$ ）；但在非口咽（如口腔、下咽）一致性較差，建議搭配 HPV ISH 或 PCR 確認。

分期：AJCC 第八版的關鍵變動

Lydiatt 等於 *CA Cancer J Clin* 2017 提出 AJCC 第八版分期，最重要的調整是把 **HPV+ (p16+) 口咽癌獨立列為一章**，並大幅放寬淋巴結分期門檻：

- 過去單側 ≤ 3 cm 淋巴結即列入 N1，HPV+ 第八版則容許 **同側多顆 ≤ 6 cm 仍為 N1**。
- T4a / T4b 細分被精簡。
- 同樣 T3N2 的 HPV+ 病人，第七版屬第四期，第八版可能下修為第二期；這並不是病情變輕，而是更貼近其 75-85% 的 5 年 OS 真相。

分期下修 ≠ 可以減量治療

即便 HPV+ 病人分期由第四期下修為第二期，**標準治療仍是 cisplatin + 70 Gy 同步放化療**。AJCC 第八版只是讓統計與預後溝通更準確，不是減量授權書。

治療現況：HPV+ 與 HPV- 的差別在哪？

局部晚期 HPV+ 口咽癌（第三期 cT1–T3 / cN0–N2，依第八版）

標準：cisplatin 100 mg/m² q3w + 放療 70 Gy / 35 fractions 同步進行。對無法耐受 cisplatin 者，現行指引允許 carboplatin/5-FU 或單純放療；RTOG 1016 已排除 cetuximab 作為對等替代（見下）。

局部晚期 HPV- HNSCC

依部位（口腔、下咽、喉）選擇手術為主或同步放化療為主。HPV- 對放化療反應較差，5 年 OS 約 40–50%，目前無 de-escalation 空間；反而是積極評估手術切除、保留器官策略與術後放化療強度。

復發／轉移性 HNSCC (R/M HNSCC)

依 PD-L1 CPS 分流：

- **CPS ≥ 1**：pembrolizumab 單藥或 pembrolizumab + 化療（cisplatin/carboplatin + 5-FU）為第一線首選（KEYNOTE-048, Burtness Lancet 2019）。
- **CPS < 1**：EXTREME 方案（cisplatin/carboplatin + 5-FU + cetuximab，Vermorken NEJM 2008）仍是合理選項。

RTOG 1016：為什麼不能用 cetuximab 取代 cisplatin？

Gillison 等於 Lancet 2019 發表 RTOG 1016 第三期試驗，將 p16+ 口咽癌局部晚期病人隨機分派至 cisplatin + 放療或 cetuximab + 放療（n = 805），主要終點為非劣性 OS：

- 5 年 OS：cetuximab 組 77.9% vs. cisplatin 組 84.6%（HR 1.45，非劣性未達）。
- 5 年局部區域復發率：cetuximab 組 17.3% vs. cisplatin 組 9.9%。
- 第 3–4 級急性毒性：兩組相當（77.4% vs. 81.7%），但毒性 profile 不同。

結論：cetuximab 不能取代 cisplatin，即使預期 cetuximab 較不傷腎、較不引起耳毒性。對於真的不能用 cisplatin 的病人，目前選項仍是 carboplatin/5-FU、單純放療或臨床試驗。

NRG-HN002：放療減量到 60 Gy 還可行嗎？

Yom 等於 JCO 2021 發表 NRG-HN002 第二期試驗，將精選低風險 HPV+ 口咽癌病人（T1–T2 N1–N2b 或 T3 N0–N2b、≤ 10 包年菸史）隨機分至：

- **Arm A**：60 Gy IMRT + weekly cisplatin 40 mg/m²
- **Arm B**：60 Gy 加速 IMRT（六週改五週，無化療）

終點	Arm A (60 Gy + cis)	Arm B (60 Gy 單純放療)
2 年 PFS	90.5%	87.6%
2 年 OS	96.7%	97.3%
急性 ≥ 第 3 級毒性	79.6%	52.4%
1 年吞嚥功能 (MDADI)	顯著恢復	顯著恢復

Arm A 達成預設 PFS 門檻、Arm B 未達。研究結論是**對精選低風險 HPV+ 病人，60 Gy + cisplatin 可作為後續第三期試驗 (NRG-HN005) 的探索手臂**，但 60 Gy 單純放療尚未達標。

De-escalation 仍在試驗中，不可外推

NRG-HN002 與後續的 NRG-HN005、ECOG E3311、PATHOS、ORATOR2 等試驗仍在收案或追蹤。**目前臨床試驗外的標準治療仍是 70 Gy + cisplatin**。任何「少打一點」的決定，必須在符合資格的臨床試驗下進行，並有正式收案、追蹤、安全性監控。私下減量、不收進試驗，等同剝奪病人應有的存活率。

KEYNOTE-048：復發轉移性 HNSCC 一線免疫的依據

Burtneess 等於 *Lancet* 2019 發表 KEYNOTE-048 第三期試驗 (n = 882)，**將復發或轉移性 HNSCC 第一線隨機分為：**

- Pembrolizumab 單藥
- Pembrolizumab + 化療 (cisplatin/carboplatin + 5-FU)
- EXTREME (cetuximab + 化療，對照組)

主要結果 (按 PD-L1 CPS 分層)：

族群	Pembro 單藥 mOS	Pembro + 化療 mOS	EXTREME mOS
CPS ≥ 20	14.9 個月 (HR 0.61)	14.7 個月 (HR 0.60)	10.7 個月
CPS ≥ 1	12.3 個月 (HR 0.78)	13.6 個月 (HR 0.65)	10.3 個月
整體族群	11.5 個月 (HR 0.83, 未達)	13.0 個月 (HR 0.77)	10.7 個月

結論： CPS ≥ 20 用 pembrolizumab 單藥；CPS ≥ 1 用 pembrolizumab ± 化療；CPS < 1 用 EXTREME。這套分流寫進 NCCN，影響至今。

副作用、適應症與禁忌症摘要

Cisplatin 同步放化療

- 任何級別：噁心、嘔吐、嗜中性白血球下降、貧血、口腔黏膜炎
- 嚴重不良反應：腎毒性（須水化）、耳毒性（高頻聽力下降）、周邊神經病變
- 急性放療毒性：黏膜炎（≥ 第 3 級 約 40%）、吞嚥困難、體重下降
- 慢性後遺症：口乾、纖維化、骨壞死、頸動脈病變

Cetuximab + 放療

- 任何級別：痤瘡樣皮疹、低血鎂、輸注反應
- 嚴重：輸注過敏（首劑優先準備腎上腺素）、嚴重皮膚反應
- 較不傷腎、聽力，但 RTOG 1016 顯示存活較差，不可作 cisplatin 替代

Pembrolizumab

- 免疫相關 AE：肺炎、肝炎、大腸炎、甲狀腺異常、腎上腺功能不全、垂體炎、第 1 型糖尿病
- KEYNOTE-048 中嚴重免疫相關 AE 約 7%
- 嚴重時須暫停或永久停藥並用類固醇

適應症（試驗中或已核准）

- HPV+ 局部晚期口咽癌：cisplatin + 70 Gy 同步放化療
- 復發／轉移性 HNSCC：依 PD-L1 CPS 分流 pembrolizumab ± 化療 或 EXTREME
- 體能狀態 ECOG PS 0–1 為主要試驗收案標準
- 完整 staging（PET-CT、MRI）、聽力評估、腎功能評估、口腔牙科處置已完成

一般禁忌症與謹慎使用

- 對藥物成分過敏者（特別是 cetuximab 之 α -gal IgE）
- 嚴重腎功能不全（cisplatin 禁用）
- 活動性間質性肺病（pembrolizumab 需謹慎）
- 活動性自體免疫疾病（影響免疫治療決策）
- 妊娠與授乳期應避免使用
- 嚴重共病無法耐受同步放化療者，須考慮單純放療或臨床試驗

HPV 疫苗：能不能預防口咽癌？

Journa 等於 *NEJM* 2015 發表 9 價 HPV 疫苗（Gardasil 9）的關鍵試驗（n = 14,215，16–26 歲女性），對 5 種額外型別（HPV-31/33/45/52/58）相關之高度子宮頸／外陰／陰道病灶，保護效力 96.7%（95% CI 80.9–99.8）。對 HPV-6/11/16/18 之效力與 4 價疫苗一致。

雖然 9 價疫苗對口咽癌的直接 RCT 證據仍有限（口咽癌潛伏期數十年，難以設計直接終點試驗），間接證據顯示：

- 接種 4 價或 9 價疫苗者的口腔 HPV 感染率較未接種者低約 88%。
- 澳洲、英國等高接種率國家的口咽 HPV 感染率與相關癌症發生率已開始下降。

台灣公費 HPV 疫苗

- **國中女生**：全國公費接種，預設兩劑（0、6 個月）。
- **國中男生**：部分縣市試辦公費接種。
- **跨齡補接種**：26 歲（部分縣市至 45 歲）以下可自費或經補助接種，9–14 歲兩劑、15 歲以上三劑（0、2、6 個月）。
- 已罹癌、活動性感染、妊娠期不建議接種；過敏體質者依說明書評估。

初級預防 vs de-escalation 的順序

公衛意義上，**HPV 疫苗的初級預防**遠比治療階段的 de-escalation 重要。前者可阻止口咽癌與子宮頸癌發生（潛在 5 年 OS = 100%，因為根本沒發病），後者只是讓已發病的病人少受一點放療之苦。鼓勵家中青少年依公費時程接種，是頭頸腫瘤醫師對社會最具影響力的貢獻之一。

對病人與家屬的實務建議

確認病理報告寫了 p16 IHC

口咽癌（扁桃腺、舌根）的病理報告應包含 p16 IHC，並建議在非典型口咽部位加做 HPV ISH 或 PCR。p16 結果直接影響分期（AJCC 第八版獨立分期）、預後溝通與治療強度討論。

詢問是否符合 de-escalation 試驗條件

若為 p16+、菸史 ≤ 10 包年、T1–T3、N0–N2b 之低風險族群，可主動詢問所在醫學中心是否有 NRG-HN005、PATHOS、ECOG E3311 之收案。試驗外的減量在現階段不建議。

與主治醫師討論時可帶的問題清單

1. 我的病理報告是 p16 陽性還是陰性？做的是哪一種染色／檢測？
2. 用 AJCC 第八版我是第幾期？對應的 5 年 OS 預估範圍是多少？
3. 為什麼用 cisplatin 而不是 cetuximab？我的腎功能、聽力能耐受嗎？
4. 是否符合任何 de-escalation 臨床試驗？需要在哪裡收案？
5. 同步放化療的口腔、吞嚥、口乾後遺症怎麼預防？牙科要先處理嗎？
6. 復發或轉移時，PD-L1 CPS 會檢測嗎？影響後線選擇。
7. 家中青少年子女或伴侶建議何時接種 HPV 疫苗？



參考文獻

1. 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.** *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):122-137. doi:10.3322/caac.21389
2. 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.** *Lancet.* 2019;393(10166):40-50. doi:10.1016/S0140-6736(18)32779-X
3. Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ, et al. **Reduced-Dose Radiation Therapy for HPV-Associated Oropharyngeal Carcinoma (NRG Oncology HN002).** *J Clin Oncol.* 2021;39(9):956-965. doi:10.1200/JCO.20.03128
4. Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, et al. **Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study.** *Lancet.* 2019;394(10212):1915-1928. doi:10.1016/S0140-6736(19)32591-7
5. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. **Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer (EXTREME).** *N Engl J Med.* 2008;359(11):1116-1127. doi:10.1056/NEJMoa0802656
6. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. **A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women.** *N Engl J Med.* 2015;372(8):711-723. doi:10.1056/NEJMoa1405044

引用整理協力：OpenEvidence (Ask OpenEvidence Light, 2026/05/11 查詢)。

SOURCE <https://lin.hsiehting.com/posts/2026/head-neck-hpv-positive-vs-negative/>

CITATION 林協霆. 頭頸癌 HPV 相關 vs HPV 陰性：治療差別、預後與 de-escalation. 林協霆 · 臨床筆記. 2026/05/11. doi:10.5281/zenodo.20115181

LICENSE CC BY-NC-ND 4.0 — 文章內容依 [Creative Commons 姓名標示-非商業性-禁止改作 4.0 國際](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) 授權公開使用。

DISCLAIMER 本文整理公開發表之臨床試驗結果與 NCCN/ASCO/ESMO 治療指引，僅供醫學新知與病人衛生教育參考，不構成個別醫療建議，亦不取代主治醫師之診療判斷。實際治療決策請與您的主治團隊面對面討論。