

## 肿瘤多学科研究专题

早期口腔鳞状细胞癌浸润深度及侵袭模式  
在评估其复发及预后中的价值储伟明<sup>1</sup>, 郭爱军<sup>1</sup>, 蒋记心<sup>2</sup>, 戈杰<sup>3</sup>, 薛雨<sup>1</sup>, 管玮<sup>1</sup>

(扬州大学附属苏北人民医院, 1. 口腔科, 2. 病理科, 江苏扬州, 225000;

3. 常州市第一人民医院 口腔颌面外科, 江苏常州, 213000)

**摘要:**目的 探讨早期口腔鳞状细胞癌(OSCC)浸润深度(DOI)和侵袭模式(POI)在其复发预测和预后评价中的价值。**方法** 回顾性收集109例原发OSCC患者资料。临床资料分类变量的比较采用卡方检验。临床资料与肿瘤复发的相关性研究采用单因素和多因素Logistic回归分析。临床资料与患者总体生存期的相关性研究采用Cox回归分析。**结果** 单因素分析结果表明,POI、DOI和病理分级与早期OSCC复发及不良预后具有相关性。多因素Logistic回归分析显示,DOI为OSCC复发(OR=4.515, 95%CI: 1.283~15.894,  $P<0.05$ )及预后(HR=2.993, 95%CI: 1.225~7.317,  $P<0.05$ )的影响因素。OSCC的POI与DOI间有高度相关性。**结论** DOI $\geq 5$  mm被认为是早期OSCC复发和不良预后的相关因素。

**关键词:** 口腔鳞状细胞癌; 浸润深度; 侵袭模式; 复发; 预后; 淋巴结转移

中图分类号: R 782; R 780.2; R 329.2 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)12-026-05 DOI: 10.7619/jcmp.20240834

Value of invasion depth and invasion pattern in evaluating  
recurrence and prognosis of early oral  
squamous cell carcinomaCHU Weiming<sup>1</sup>, GUO Aijun<sup>1</sup>, JIANG Jixin<sup>2</sup>, GE Jie<sup>3</sup>, XUE Yu<sup>1</sup>, GUAN Wei<sup>1</sup>

(1. Department of Stomatology, 2. Department of Pathology, Northern Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225000; 3. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Changzhou First People's Hospital, Changzhou, Jiangsu, 213000)

**Abstract: Objective** To investigate the value of depth of invasion (DOI) and pattern of invasion (POI) in predicting recurrence and evaluating prognosis of early oral squamous cell carcinoma (OSCC). **Methods** Data of 109 patients with primary OSCC were retrospectively collected. The chi-square test was used to compare categorical variables of clinical data. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to analyze the correlation between clinical data and tumor recurrence. Cox regression analysis was used to analyze the correlation between clinical data and overall survival of patients. **Results** Univariate analysis showed that POI, DOI and pathological grade were correlated with recurrence and poor prognosis of early OSCC. Multivariate Logistic regression analysis indicated that DOI was an influencing factor for OSCC recurrence (OR = 4.515, 95% CI, 1.283 to 15.894,  $P<0.05$ ) and prognosis (HR = 2.993, 95% CI, 1.225 to 7.317,  $P<0.05$ ). There was a high correlation between POI and DOI of OSCC. **Conclusion** DOI  $\geq 5$  mm is considered as a relevant factor for recurrence and poor prognosis of early OSCC.

**Key words:** oral squamous cell carcinoma; depth of invasion; pattern of invasion; recurrence; prognosis; lymph node metastasis

口腔鳞状细胞癌(OSCC)是头颈部最常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。OSCC具有很强的浸润和侵袭能

力,易复发和转移,患者病情进展迅速,通常预后不良<sup>[2-4]</sup>。文献<sup>[5]</sup>报道,在OSCC进行首次手术

治疗后, 20% ~ 30% 的病例会复发, 其中约 76% 的复发发生在前 2 年内。目前, 影响患者预后和肿瘤复发的最常见因素包括淋巴结转移、肿瘤分期和手术方式, 病理组织学特征在预测 OSCC 复发及评价预后中的研究较少。肿瘤浸润深度 (DOI) 已被纳入到第 8 版美国癌症联合委员会 (AJCC) 口腔癌 T 分期标准中。近年来, 研究发现, DOI 可作为区域复发和隐匿淋巴结转移的独立预测因子, 并可作为颈部淋巴结清扫的标准。此外, 研究<sup>[6]</sup>证实肿瘤侵袭前沿 (TIF) 的细胞形态与中央和浅表的肿瘤细胞具有明显差异。肿瘤侵袭模式 (POI) 常提示 OSCC 的侵袭性, 也可以反映肿瘤的进展。在食管肿瘤研究中发现, 肿瘤 POI 可作为转移和预后的预测因子<sup>[7]</sup>。本研究探讨病理特征 (包括 DOI 及 POI) 对早期 OSCC 局部复发和预后的预测价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性收集 2015 年 1 月—2018 年 12 月扬州大学附属苏北人民医院口腔科就诊的 109 例原发 OSCC 患者资料。纳入标准: ① 初次诊断为 OSCC 者; ② 接受了手术治疗, 术中阴性切缘 > 5 mm 者; ③ 患者依据 AJCC 第 8 版术后诊断 TNM 分期为 cT<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>; ④ 手术后未接受放疗或化疗治疗者; ⑤ 随访时间从术后开始至 2023 年 10 月截止, 随访资料完整者。排除标准: ① 淋巴结转移阳性者; ② 既往存在其他恶性肿瘤者; ③ 缺乏完整临床资料或病理数据者。本研究经扬州大学附属苏北人民医院伦理委员会批准 (批准号: 2022ky036)。

### 1.2 方法

收集患者临床资料, 包括年龄、性别、吸烟饮酒习惯及肿瘤病理特征、发生部位和治疗方式等。肿瘤病理特征主要包括 DOI、POI 及分化程度。POI 根据 RIVERA C 等<sup>[8]</sup>对 TIF 的生长模式分类进行确定。DOI 由 2 位不同病理专家在组织切片上进行测量, 定义为肿瘤侵入到正常组织的最大深度, 分类标准依据 AJCC 标准确定。总体生存期 (OS) 为初次手术至末次随访或死亡时间。

### 1.3 统计学分析

所有数据采用 SPSS 19.0 软件进行分析。临床资料分类变量比较采用卡方检验。临床资料与肿瘤复发的相关性研究采用单因素和多因素

Logistic 回归分析。通过 Log-rank 检验比较生存差异, 并绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。临床资料与患者 OS 的相关性研究采用单因素和多因素 Cox 回归分析。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

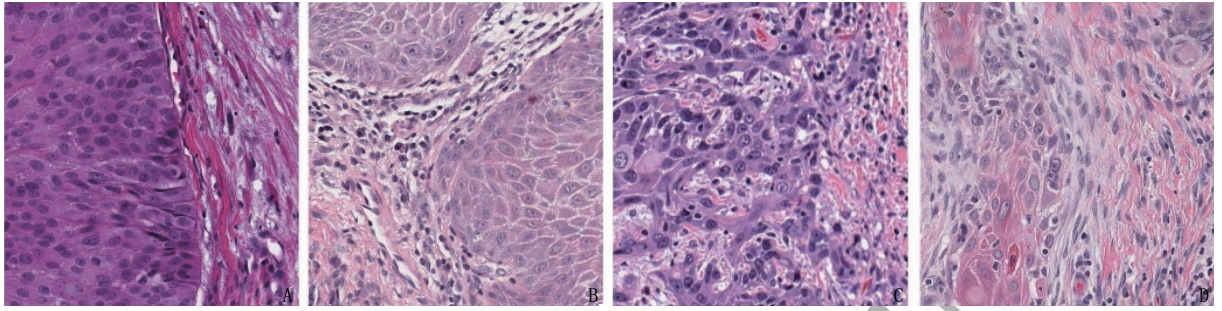
### 2.1 研究人群基本情况

本研究共纳入 109 例 OSCC 患者, 其中男 59 例, 女 50 例; 复发 30 例 (27.5%), 未复发 79 例 (72.5%)。大多数肿瘤位于颊部 ( $n = 38$ ) 及舌部 ( $n = 31$ )。40 例患者为 T<sub>1</sub> 期, 69 例患者为 T<sub>2</sub> 期。85 例患者在肿瘤切除同期行颈淋巴清扫术, 另外 24 例仅接受原发肿瘤扩大切除术。

根据 AJCC 标准, 以 5 mm 为界对肿瘤的 DOI 进行划分, 其中 31 例患者的 DOI  $\geq 5$  mm。28 例患者的肿瘤为高分化型, 81 例患者的肿瘤呈中-低分化。患者的基线资料见表 1。肿瘤复发患者表现出明显的病理特征改变, 包括 POI、DOI 和病理分化程度 ( $P < 0.05$ )。根据 POI 的形态特征, 将样本分为团块状和条索状 (见图 1), 62 例患者 POI 呈团块状, 47 例为条索状。

表 1 109 例患者基线资料 [ $n$  (%) ]

临床特征	分类	合计	复发 ( $n = 30$ )	未复发 ( $n = 79$ )	$P$
性别	男	59 (54.1)	18 (16.5)	41 (37.6)	0.448
	女	50 (45.9)	12 (11.0)	38 (34.9)	
年龄	< 60 岁	29 (26.6)	6 (5.5)	23 (21.1)	0.228
	60 ~ 75 岁	67 (61.5)	18 (16.5)	49 (45.0)	
	> 75 岁	13 (11.9)	6 (5.5)	7 (6.4)	
吸烟史	有	52 (47.7)	16 (14.7)	36 (33.0)	0.469
	无	57 (52.3)	14 (12.8)	43 (39.5)	
饮酒史	有	51 (46.8)	13 (11.9)	38 (34.9)	0.656
	无	58 (53.2)	17 (15.6)	41 (37.6)	
侵袭模式	团块状	62 (56.9)	10 (9.2)	52 (47.7)	0.002
	条索状	47 (43.1)	20 (18.3)	27 (24.8)	
浸润深度	< 5 mm	78 (71.6)	14 (12.8)	64 (58.7)	< 0.001
	$\geq 5$ mm	31 (28.4)	16 (14.7)	15 (13.8)	
分化程度	高分化	28 (25.7)	3 (2.8)	25 (22.9)	0.021
	中-低分化	81 (74.3)	27 (24.8)	54 (49.5)	
发病部位	颊黏膜	38 (34.9)	13 (11.9)	25 (22.9)	0.486
	舌	31 (28.4)	10 (9.2)	21 (19.3)	
	牙龈	16 (14.7)	3 (2.8)	13 (11.9)	
	唇	13 (11.9)	1 (0.9)	12 (11.0)	
	腭部	3 (2.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	
	其他部位	8 (7.3)	2 (1.8)	6 (5.5)	
T 分期	T <sub>1</sub> 期	40 (36.7)	8 (7.3)	32 (29.4)	0.181
	T <sub>2</sub> 期	69 (63.3)	22 (20.2)	47 (43.1)	
治疗方式	原发灶切除术	24 (22.0)	4 (3.7)	20 (18.3)	0.178
	原发灶切除术 +	85 (78.0)	26 (23.9)	59 (54.1)	
	颈部淋巴结清扫				



A,B 为团块状, C,D 为条索状, 放大倍数为 40 倍。

图 1 OSCCPOI 的形态特征

### 2.2 临床病理特征与早期 OSCC 复发

采用单因素、多因素 Logistic 回归分析法分析临床病理特征与 OSCC 复发的相关性, 结果见表 2。条索状的 POI 相比, 团块状生长的肿瘤复发风险更高 (OR = 3.852, 95% CI: 1.582 ~ 9.381,  $P < 0.01$ )。DOI  $\geq 5$  mm 也是肿瘤复发的危险因素

(OR = 3.937, 95% CI: 1.598 ~ 9.702,  $P < 0.01$ )。中-低分化的肿瘤呈现更高的复发概率 (OR = 4.167, 95% CI: 1.154 ~ 15.040,  $P < 0.05$ )。多因素分析显示, DOI 为 OSCC 复发的影响因素 (OR = 4.515, 95% CI: 1.283 ~ 15.894,  $P < 0.05$ )。

表 2 临床病理特征与 OSCC 复发之间的单因素与多因素 Logistic 回归分析

临床特征	分类	单因素 Logistic 回归分析		多因素 Logistic 回归分析	
		P	OR(95% CI)	P	OR(95% CI)
性别	男	—	—	—	—
	女	0.449	0.719(0.306 ~ 1.689)	0.596	0.612(0.100 ~ 3.759)
年龄	<60 岁	—	—	—	—
	60 ~ 75 岁	0.522	1.408(0.494 ~ 4.017)	0.735	1.246(0.349 ~ 4.443)
	>75 岁	0.099	3.286(0.800 ~ 13.497)	0.935	1.081(0.168 ~ 6.968)
吸烟史	有	0.469	0.733(0.315 ~ 1.702)	0.324	0.472(0.106 ~ 2.097)
	无	—	—	—	—
饮酒史	有	0.656	1.212(0.520 ~ 20.825)	0.135	3.442(0.680 ~ 17.413)
	无	—	—	—	—
侵袭模式	团块状	0.003	3.852(1.582 ~ 9.381)	0.069	2.985(0.919 ~ 9.696)
	条索状	—	—	—	—
浸润深度	<5 mm	0.003	3.937(1.598 ~ 9.702)	0.019	4.515(1.283 ~ 15.894)
	$\geq 5$ mm	—	—	—	—
分化程度	高分化	0.029	4.167(1.154 ~ 15.040)	0.107	3.623(0.758 ~ 17.314)
	中-低分化	—	—	—	—
发病部位	颊黏膜	—	—	—	—
	舌	0.864	0.916(0.334 ~ 2.509)	0.711	0.797(0.239 ~ 2.650)
	牙龈	0.263	0.444(0.107 ~ 1.842)	0.074	0.188(0.030 ~ 1.179)
	唇	0.095	0.160(0.019 ~ 1.372)	0.090	0.132(0.013 ~ 1.375)
	腭部	0.975	0.962(0.080 ~ 11.624)	0.657	0.494(0.022 ~ 11.077)
	其他部位	0.615	0.641(0.113 ~ 3.634)	0.824	0.795(0.105 ~ 6.009)
T 分期	T <sub>1</sub> 期	0.184	1.872(0.742 ~ 4.724)	0.357	1.726(0.540 ~ 5.512)
	T <sub>2</sub> 期	—	—	—	—
治疗方式	原发灶切除术	0.185	2.203(0.685 ~ 7.088)	0.824	1.258(0.166 ~ 9.511)
	原发灶切除术 + 颈部淋巴结清扫	—	—	—	—

### 2.3 临床病理特征与早期 OSCC 预后

预后分析结果显示, POI、DOI 会显著影响 OSCC 患者的预后, 见图 2、图 3。进一步采用 Cox 回归分析法分析临床病理特征对 OSCC 预后的影响, 结果见表 3。单因素分析结果显示, 条索状 POI 患者预后更差 (HR = 3.115, 95% CI: 1.447 ~

6.708,  $P < 0.01$ )。DOI  $\geq 5$  mm 是不良预后的危险因素 (HR = 3.372, 95% CI: 1.622 ~ 7.010,  $P < 0.01$ )。中-低分化的肿瘤患者预后较差 (HR = 3.331, 95% CI: 1.008 ~ 11.011,  $P < 0.05$ )。多因素分析中, DOI 为 OSCC 预后的影响因素 (HR = 2.993, 95% CI: 1.225 ~ 7.317,  $P < 0.05$ )。

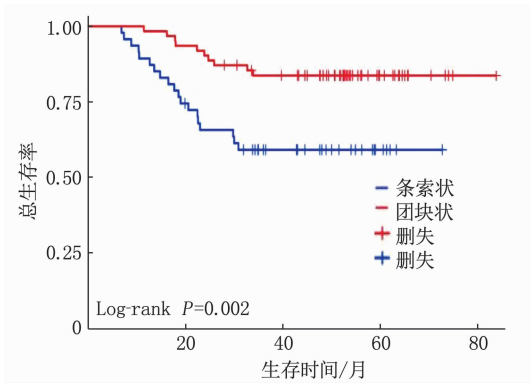


图 2 不同 POI 患者的生存分析曲线

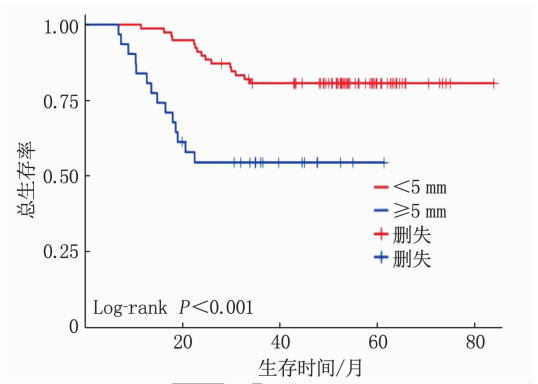


图 3 不同 DOI 患者的生存分析曲线

表 3 临床病理特征与 OSCC 预后之间的单因素与多因素 Cox 回归分析

临床特征	分类	单因素 Cox 回归分析		多因素 Cox 回归分析	
		P	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)
性别	男	—	—	—	—
	女	0.564	0.804(0.384 ~ 1.684)	0.498	0.612(0.148 ~ 2.532)
年龄	<60 岁	—	—	—	—
	60 ~ 75 岁	0.651	1.240(0.489 ~ 3.145)	0.872	0.920(0.335 ~ 2.531)
	>75 岁	0.113	2.495(0.804 ~ 7.738)	0.728	0.792(0.212 ~ 2.952)
吸烟史	有	—	—	—	—
	无	0.613	0.828(0.400 ~ 1.717)	0.502	0.672(0.210 ~ 2.146)
饮酒史	有	—	—	—	—
	无	0.545	1.256(0.600 ~ 2.631)	0.116	2.616(0.789 ~ 8.677)
侵袭模式	团块状	—	—	—	—
	条索状	0.004	3.115(1.447 ~ 6.708)	0.068	2.393(0.938 ~ 6.104)
浸润深度	<5 mm	—	—	—	—
	≥5 mm	0.001	3.372(1.622 ~ 7.010)	0.016	2.993(1.225 ~ 7.317)
分化程度	高分化	—	—	—	—
	中-低分化	0.049	3.331(1.008 ~ 11.011)	0.238	2.165(0.600 ~ 7.812)
发病部位	颊黏膜	—	—	—	—
	舌	0.987	1.007(0.435 ~ 2.330)	0.763	0.876(0.369 ~ 2.077)
	牙龈	0.416	0.591(0.167 ~ 2.097)	0.167	0.383(0.098 ~ 1.493)
	唇	0.137	0.213(0.028 ~ 1.635)	0.121	0.191(0.024 ~ 1.545)
	腭部	0.974	1.035(0.134 ~ 7.959)	0.814	0.762(0.079 ~ 7.358)
	其他部位	0.669	0.721(0.161 ~ 3.224)	0.854	0.859(0.169 ~ 4.363)
T 分期	T <sub>1</sub> 期	—	—	—	—
	T <sub>2</sub> 期	0.206	1.692(0.749 ~ 3.821)	0.234	1.724(0.703 ~ 4.228)
治疗方式	原发灶切除术	—	—	—	—
	原发灶切除术 + 颈部淋巴结清扫	0.214	1.954(0.680 ~ 5.616)	0.854	1.164(0.229 ~ 5.915)

2.4 早期口腔癌 DOI 与 POI 的相关性

肿瘤的 POI 与 DOI 间有强相关性 (OR = 8.199, 95% CI: 3.100 ~ 21.681, P < 0.001)。在

复发肿瘤患者中, 肿瘤的 POI 与 DOI 关系密切 (P = 0.002)。见表 4。

表 4 OSCC 的 DOI 及 POI 间的相关性分析

肿瘤类型	侵袭模式	浸润深度		P	OR(95% CI)
		<5 mm	≥5 mm		
复发/个	团块状	9	1	0.002	21.000(2.155 ~ 204.614)
	条索状	6	14		
未复发/个	团块状	46	6	0.007	4.510(1.421 ~ 14.313)
	条索状	17	10		
总数/个	团块状	55	7	<0.001	8.199(3.100 ~ 21.681)
	条索状	23	24		

### 3 讨论

肿瘤复发显著影响 OSCC 患者的预后,是患者死亡的主要原因。OSCC 具有高度侵袭性,易复发,患者病死率较高<sup>[9]</sup>。肿瘤的侵袭能力是肿瘤复发和患者预后的重要评估指标。相较于影像学检查和基因检测等复杂手段,病理图像特征在判断肿瘤的侵袭能力方面更为直观。本研究主要探讨了患者的临床和病理特征与早期 OSCC 局部复发及预后间的相关性。本研究采用卡方检验和 Logistic 单因素分析明确了 POI、DOI 和病理分级等病理特征与早期 OSCC 复发及预后的相关性。此外,在多变量分析中,DOI  $\geq 5$  mm 被认为是早期 OSCC 复发和不良预后的相关因素。

近年来,肿瘤 DOI 在预测恶性肿瘤患者淋巴结转移、复发和生存率中的价在临床中广泛探讨<sup>[10-11]</sup>。既往研究<sup>[12]</sup>结果表明,DOI  $> 4.11$  mm 的早期 OSCC 患者提示淋巴结转移率较高,这与 AMBROSCH P 等<sup>[13]</sup>研究结果相近。关于早期舌鳞癌的研究<sup>[14]</sup>表明,DOI 与舌鳞癌的局部复发呈正相关。为了评估 DOI 与生存结果和复发的关系,NEWMAN M 等<sup>[15]</sup>对 102 例 T<sub>3</sub> 期 OSCC 患者进行回顾性研究。其研究结果强调了 DOI 的增加与较高复发率和较差 OS 间的相关性。上述研究大多包括了切缘阳性和淋巴结转移阳性的患者,不能低估其对局部复发的影响。本研究中,仅选择了 cT<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 的患者,使研究对象趋于同质化,因此结果相对更加可信。

本研究中,OSCC 侵袭前缘的 POI 被分为团块状和条索状。在本研究样本中没有观察到单个浸润细胞的模式<sup>[8]</sup>。早在 1984 年,研究<sup>[16]</sup>发现,OSCC 呈索状类型转移的风险较高,这与本研究结果趋势一致。在 POI 的形态学研究<sup>[17]</sup>中发现,条索状的 POI 比团块状的 POI 区域淋巴结转移可能性更高。在 TNM 分期和肿瘤分级更趋恶性的肿瘤组织中,条索状 POI 在 TIF 出现得更为频繁<sup>[18]</sup>。在 POI 的生物学特征研究中,肿瘤细胞的上皮-间充质转化(EMT)和肿瘤微环境(TME)是最受关注的 2 个方向。在肿瘤细胞中,Zeb-1 和 Zeb-2 等 EMT 转录因子上调,可导致 E-钙黏蛋白的转录抑制和 N-钙黏蛋白、波形蛋白的升高。肿瘤细胞可通过这一过程,发生细胞形态改变,并促进细胞侵袭和转移<sup>[19]</sup>。TME 是由肿瘤/非肿瘤细胞和血管、基质等成分构成,与肿瘤的免疫抑制密

切相关<sup>[20]</sup>。研究<sup>[21]</sup>表明,肿瘤细胞通常通过酶、抑制剂和受体分子的调节,在细胞外基质(ECM)屏障中进行黏附、去黏附和蛋白水解,从而实现向外迁移。研究<sup>[22]</sup>发现,在早期 OSCC 中,DOI 可以随 POI 而变化。本研究结果同样证实了两者的相关性,尽管 POI 与早期 OSCC 复发及预后的相关性尚无法阐明,但其趋势明确存在,未来还需进行多中心、大样本量的研究进一步验证。

本研究结果表明,POI、DOI 和病理分级与早期 OSCC 复发及预后具有相关性。DOI  $\geq 5$  mm 是早期 OSCC 复发和不良预后的相关因素,且 OSCC 的 POI 与 DOI 之间具有较强相关性。

#### 参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] ZIBELMAN M, MEHRA R. Overview of current treatment options and investigational targeted therapies for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Am J Clin Oncol*, 2016, 39(4): 396-406.
- [3] WILLIAM W N Jr, PAPANIMITRAKOPOULOU V, LEE J J, *et al.* Erlotinib and the risk of oral cancer: the erlotinib prevention of oral cancer (EPOC) randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(2): 209-216.
- [4] CHEUNG L C, RAMADAS K, MUWONGE R, *et al.* Risk-based selection of individuals for oral cancer screening[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(6): 663-674.
- [5] BOYSEN M, LÖVDAL O, TAUSJÖ J, *et al.* The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Eur J Cancer*, 1992, 28(2/3): 426-430.
- [6] BÄNKFALVI A, PIFFKÖ J. Prognostic and predictive factors in oral cancer: the role of the invasive tumour front[J]. *J Oral Pathol Med*, 2000, 29(7): 291-298.
- [7] MIYATA H, YOSHIOKA A, YAMASAKI M, *et al.* Tumor budding in tumor invasive front predicts prognosis and survival of patients with esophageal squamous cell carcinomas receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. *Cancer*, 2009, 115(14): 3324-3334.
- [8] RIVERA C, VENEGAS B. Histological and molecular aspects of oral squamous cell carcinoma (Review)[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(1): 7-11.
- [9] GLEBER-NETTO F O, BRAAKHUIS B J, TRIANTAFYLLOU A, *et al.* Molecular events in relapsed oral squamous cell carcinoma: recurrence vs. secondary primary tumor[J]. *Oral Oncol*, 2015, 51(8): 738-744.
- [10] 王昊, 赵伟, 石磊. 胃肠间质瘤组织中第 10 号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物基因蛋白和磷酸化蛋白激酶 B 蛋白的表达及其对患者预后的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(18): 53-59.

线疗法治疗晚期食管鳞癌的临床疗效及安全性[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(19): 17-21.

- [11] 裴书飞, 张向东, 卢万里. 盐酸安罗替尼联合多西他赛治疗晚期食管癌的疗效及对血清肿瘤标志物和免疫功能的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(4): 443-446.
- [12] 翟雪蕊, 惠周光, 梁军, 等. 同步尼妥珠单抗联合化疗治疗不可切除局部晚期食管鳞癌的疗效分析[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(9): 1052-1055.
- [13] 王源舒, 王颖, 林辰雨, 等. 长链非编码 RNA 在食管鳞癌中的功能及临床应用价值[J]. 药学进展, 2017, 41(6): 411-418.
- [14] 马可, 杨晓冬, 孙奉昊, 等. PD-1/PD-L 通路在食管癌中的表达及临床意义的研究进展[J]. 复旦学报: 医学版, 2018, 45(3): 408-412.
- [15] 李雪娣, 韩啸. PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗治疗晚期食管鳞癌患者的临床疗效及安全性[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(23): 4138-4141.
- [16] 陆坤, 沈辉, 陈茜, 等. 卡瑞利珠单抗联合化疗对局部晚期非小细胞肺癌患者生存预后的影响[J]. 医学研究与战创伤救治, 2023, 36(10): 1066-1071.
- [17] 刘娟, 冉立. SCC-Ag 在宫颈癌中应用的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 8(2): 328-331.
- [18] 钱程程, 袁海花, 姜斌. 头颈部鳞癌预后相关肿瘤标志物的研究现状[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(5): 888-892.
- [19] CHENG C, YANG Y G, YANG W, *et al.* The diagnostic

value of CEA for lung cancer-related malignant pleural effusion in China: a meta-analysis[J]. Expert Rev Respir Med, 2022, 16(1): 99-108.

- [20] 张心阳, 赵爱民. 血清生物标志物预测早期妊娠结局的研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 8(8): 851-854.
- [21] 张伟, 任丽丽, 宋艺玲, 等. 肺癌放疗后放射性肺炎患者 T 淋巴细胞亚群、中性粒细胞与淋巴细胞比值的测定[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2023, 58(4): 544-548.
- [22] 郭小英, 谢海林, 祈秉民, 等. 肺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚型与抗核抗体之间的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(10): 1960-1963, 1973.
- [23] LEE P H, YANG T Y, CHEN K C, *et al.* Higher CD4/CD8 ratio of pleural effusion predicts better survival for lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 9381.
- [24] 张莹, 张玲玲, 热依娜·吾甫里. 系统性疼痛护理管理对晚期癌症患者疼痛程度、心理情绪与生活质量的影响[J]. 河北医药, 2022, 8(1): 154-156.
- [25] 樊晓静, 史志涛, 孙昕. 活血健脾中药联合顺铂化疗对直肠癌患者肿瘤相关指标、Karnofsky 评分及 ECOG 评分的影响分析[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(11): 2969-2972.

(本文编辑: 周冬梅 钱锋; 校对: 梁琥)

(上接第 30 面)

- [11] 周立志, 张忠伟, 向立斌, 等. 结直肠癌组织中 Rictor 蛋白的表达及其与临床病理特征、预后的关系[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(15): 80-83, 88.
- [12] 楚晨, 薛雨, 闫周, 等. cT1N0M0 口腔鳞状细胞癌浸润深度对预测淋巴结转移和评价预后的影响[J]. 口腔颌面外科杂志, 2024, 34(1): 40-44.
- [13] AMBROSCH P, KRON M, FISCHER G, *et al.* Micrometastases in carcinoma of the upper aerodigestive tract: detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion[J]. Head Neck, 1995, 17(6): 473-479.
- [14] DANG R R, KIM J, QURESHI M M, *et al.* Impact of depth of invasion on local recurrence in R0 resected node-negative oral tongue squamous cell carcinoma[J]. Head Neck, 2023, 45(3): 561-566.
- [15] NEWMAN M, DZIEGIELEWSKI P T, NGUYEN N T A, *et al.* Relationship of depth of invasion to survival outcomes and patterns of recurrence for T3 oral tongue squamous cell carcinoma[J]. Oral Oncol, 2021, 116: 105195.
- [16] YAMAMOTO E, MIYAKAWA A, KOHAMA G. Mode of invasion and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity[J]. Head Neck Surg, 1984, 6(5): 938-947.
- [17] WU K L, WEI J S, LIU Z W, *et al.* Can pattern and depth of

invasion predict lymph node relapse and prognosis in tongue squamous cell carcinoma[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 714.

- [18] KOPECKÁ K, PINK R. Pattern of invasion of oral squamous cell carcinoma and its relation to the presence of nodal metastases- a review[J]. Acta Chir Plast, 2023, 65(1): 28-33.
- [19] CHU W M, SONG X M, YANG X M, *et al.* Neuropilin-1 promotes epithelial-to-mesenchymal transition by stimulating nuclear factor-kappa B and is associated with poor prognosis in human oral squamous cell carcinoma[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e101931.
- [20] BILOTTA M T, ANTIGNANI A, FITZGERALD D J. Managing the TME to improve the efficacy of cancer therapy[J]. Front Immunol, 2022, 13: 954992.
- [21] PENG C, XU Y L, WU J, *et al.* TME-related biomimetic strategies against cancer[J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19: 109-135.
- [22] PU Y M, DING L, WANG Y J, *et al.* Biopsy pattern of invasion type to determine the surgical approach in early-stage oral squamous cell carcinoma[J]. Virchows Arch, 2021, 479(1): 109-119.

(本文编辑: 周娟 钱锋; 校对: 梁琥)