

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.027

· 临床研究 ·

浸润深度在口腔鳞状细胞癌预后中的价值

周瑜¹, 段贤捷¹, 翁海燕², 司呈云¹, 安星妃¹, 章礼玉¹,

1. 中国科学技术大学附属第一医院口腔颌面外科, 安徽 合肥 230001; 2. 中国科学技术大学附属第一医院病理科, 安徽 合肥 230001

摘要: **目的** 探讨肿瘤浸润深度 (depth of invasion, DOI) 在口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 中的预后价值。**方法** 测量 2008 年 12 月至 2016 年 12 月间于中国科学技术大学附属第一医院行口腔颌面外科手术 111 例原发性 OSCC 患者的 DOI。分别应用国际抗癌联盟 (Union for International Cancer Control, UICC) 第 7 版 (UICC7) 及第 8 版 (UICC8) T 分期系统对患者重新分类, 了解分期变化及由此引起的术后局部复发、颈部淋巴结转移及生存率的差异, 探究 DOI 对患者预后的临床意义。**结果** 根据 UICC8 的 pT 分期重新分类后, 患者 pT 分期出现明显的升级 ($P < 0.01$)。在 UICC7 的 pT1 期患者中, DOI ≤ 5 mm 的患者颈部淋巴结转移率和术后局部复发率分别为 6.4% 和 3.1%, 当 $5 \text{ mm} < \text{DOI} \leq 10 \text{ mm}$ 或 $\text{DOI} > 10 \text{ mm}$ 时, 颈部淋巴结转移率分别升至 17.1% 和 75.0% ($P = 0.002$), 而患者术后局部复发率分别升至 60.0% 及 75.0% ($P < 0.01$)。Kaplan-Meier 法作生存分析表明, 随着 DOI 的增加, UICC7 的 pT1 期患者的 5 年总生存率和疾病特异性生存率均降低 (均 $P < 0.01$)。多因素 Cox 回归分析显示, DOI 是影响 OSCC 患者总生存率的重要危险因素 ($P = 0.020$)。**结论** DOI 可以将 OSCC 尤其是早期 OSCC 中的高危患者进行危险分层, 是 OSCC 患者总生存相关的重要危险因素, 对患者的临床预后具有重要价值。

关键词: 口腔鳞状细胞癌; 浸润深度; TNM 分期; 预后

在口腔颌面部不同组织来源的恶性肿瘤中, 口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 构成比最高, 每年全球范围内约有 30 万例新增 OSCC, 10 万例患者发生死亡^[1]。尽管自 20 世纪 70 年代以来诊断及治疗技术已有显著进步, 但口腔癌的总生存率仍没有显著改善。OSCC 的治疗主要包括手术根治性切除原发灶、颈淋巴结清扫以及术后辅助放疗等, 而合理的治疗方案的制定则取决于患者的肿瘤分期和分级^[2]。

为了统一口腔癌的分类标准, 美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 以及国际抗癌联盟 (Union for International Cancer Control, UICC) 制定了 TNM 临床分期标准以应用于标准化治疗方案、预后评估以及评价治疗效果^[3]。第 8 版 TNM 分期系统于 2018 年开始实施, 其分期方法较之前版本发生了较为明显的变化, 主要表现在肿瘤浸润深度 (depth of invasion, DOI) 和淋巴结外侵犯 (extranodal extension, ENE) 被分别纳入 T 分期和 N 分期^[4]。传统的 T 分期只注重对肿瘤表面大小的评估, 但通过多中心研究发现, DOI 是影响肿瘤预后的一个极其重要的临床指标, 随着肿瘤 DOI 的增加, 患者术后局部复发

和区域淋巴结转移的风险也升高, 生存率降低, 预后变差^[5]。这种分期迁移变化主要表现为: 当 pT1 肿瘤 (第 7 版) 的 $\text{DOI} > 5 \text{ mm}$ 时升级至第 8 版 pT2, 而当 $\text{DOI} > 10 \text{ mm}$ 时, 则原 T1 和 T2 直接升级至 T3 期^[6]。还有研究报道, 当 $\text{DOI} > 4 \text{ mm}$ 时即预示这预后开始变差^[7]。本文旨在通过分析口腔鳞癌患者分期升级迁移后的临床病理特征及其复发、颈部转移及生存率的变化, 了解 DOI 作为独立危险因素对口腔黏膜鳞状细胞癌预后评估的临床研究价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2008 年 12 月至 2016 年 12 月于中国科学技术大学附属第一医院口腔颌面外科接受手术治疗的 111 例 OSCC 患者。纳入标准: (1) 年龄 > 18 周岁; (2) 术后病理证实为原发性口腔黏膜鳞状细胞癌; (3) 术前未接受放疗; (4) 病理资料完整, 术后随访资料完整; (5) DOI 可测得。本研究严格按照《赫尔辛基宣言》的指导方针和临床治疗原则进行, 同时由于是回顾性分析研究, 已获得医院伦理委员会的伦理豁免批准 (编号: 2021-RE-075)。

1.2 研究方法

按照国际公认的标准,通过数字显微镜和计算机(日本奥林巴斯生物显微镜,型号:BX53F)对DOI重新测量^[8]。其定义为从邻近正常黏膜基底层距肿瘤侵袭最前沿的垂直距离^[9]。肿瘤T分期升级是指同一患者从UICC第7版(UICC7)的T分期迁移到较高的UICC第8版(UICC8)的T分期^[10]。

分别根据UICC7及UICC8的口腔癌TNM分期标准^[6],对符合入组条件的111例患者重新进行T分期分类,分析2个版本下OSCC患者T分期的分布变化及其对患者术后局部和区域性复发及生存率的影响,并分析UICC7分类中,因DOI升级与未升级的患者之间预后的差别,了解DOI对OSCC患者预后的临床预测价值。

1.3 预后指标

总生存期(overall survival, OS)是从首次手术到患者死亡或最后1次回访的时间。疾病特异性生存期(disease-specific survival, DSS)是从首次手术到因OSCC所致死亡或最后1次随访时间^[11]。术后放疗定义为OSCC患者术后3个月内对头颈部进行的放疗,同步放化疗是在放疗开始后14d内同时进行的化疗^[12]。术后局部复发或颈淋巴结转移的标准为术后≥3个月发生的由组织病理学证实的局部肿瘤再生或颈部复发^[13]。

随访截止至2020年3月,中位随访时间为80个月,所有患者随访资料完整。随访方式为电话随访及术后复诊,随访内容包括患者术后恢复情况、术后是否转移或复发、术后是否参与其他治疗、生存情况和死亡原因等。

1.4 统计学分析

采用SPSS 26.0版统计学软件进行数据分析。计数资料采用频数(百分比)表示,两组间比较采用 χ^2 检验,精准检验使用Fisher精确检验。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验。采用Kaplan-Meier生存曲线分析生存率,组间差异比较采用log-rank检验。采用Cox回归方法进行单因素和多因素分析,多因素分析使用逐步回归的方法进行变量筛选。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征

111例OSCC患者中,男性60例,女性51例(表

1)。患者年龄30~85岁,中位年龄为60岁。患者的平均DOI为7.43 mm;DOI ≤ 5 mm 37例(33.3%),5 mm < DOI ≤ 10 mm 50例(45.1%),DOI > 10 mm 24例(21.6%)。同期行选择性颈淋巴清扫(包括I~III区、I~IV区或I~V区)83例,其中19例术后病理检查示颈淋巴结阳性(17.1%)。术后颈淋巴结转移20例,术后局部复发40例,远处转移2例。

表1 111例OSCC患者基本临床资料

临床特征	例数(%)
性别	
男性	60(54.1)
女性	51(45.9)
年龄	
≤60岁	57(51.4)
>60岁	54(48.6)
肿瘤部位	
舌部	47(42.3)
颊部	33(29.7)
牙龈	13(11.8)
口底	10(9.0)
硬腭	8(7.2)
浸润深度	
≤5 mm	37(33.3)
>5~10 mm	50(45.1)
>10 mm	24(21.6)
分化程度	
高分化	49(44.2)
中分化	48(43.2)
低分化	14(12.6)
辅助治疗	
无	50(45.0)
术后放化疗	61(55.0)
手术方式	
口腔癌扩大切除术同期行选择性颈淋巴结清扫术伴淋巴结阳性	19(17.1)
口腔癌扩大切除术同期行选择性颈淋巴结清扫术伴淋巴结阴性	64(57.7)
口腔癌扩大切除术后颈部观察随访	28(25.2)
术后局部复发	
复发	40(36.0)
未复发	71(64.0)
颈淋巴结转移	
转移	20(18.0)
未转移	91(82.0)
远处转移	
转移	2(1.8)
未转移	109(98.2)

2.2 OSCC 患者的 pT 分期迁移情况

UICC7 的 pT 分期中, pT1 期 64.9%, pT2 期 29.7%, pT3 期 4.5%, pT4 期 1.9% (表 2)。根据 UICC8 的 pT 分期标准, pT1 期 29.7%, pT2 期 45.0%, pT3 期 25.3%, pT4 期 0%。UICC8 的 pT 分期较 UICC7 发生明显改变, 其中 pT4 分期虽发生改变, 但其变化原因并非因为 DOI 的加入才发生改变, 而是因为 UICC8 的 pT4a 期不再以舌肌受侵犯作为标准, 故未算进统计结果。入组患者中, 共 56 例 (50.9%) 因 DOI 的加入发生升级, UICC7 和 UICC8 的 pT 分期比较, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=32.66, P<0.01$)。

表 2 111 例 OSCC 患者 UICC7 和 UICC8 的 pT 分期迁移情况 (例, %)

pT 分期	UICC7	迁移情况	UICC8
pT1	72 (64.9)	pT1 : 33 (45.8) pT2 : 35 (48.6) pT3 : 4 (5.6)	33 (29.7)
pT2	32 (28.8)	pT2 : 15 (48.5) pT3 : 17 (51.5)	50 (45.0)
pT3	5 (4.5)	pT3 : 5 (100.0)	28 (25.3)
pT4	2 (1.8)	pT3 : 2 (100.0)	0 (0.0)

注 UICC : 国际抗癌联盟 (Union for International Cancer Control)

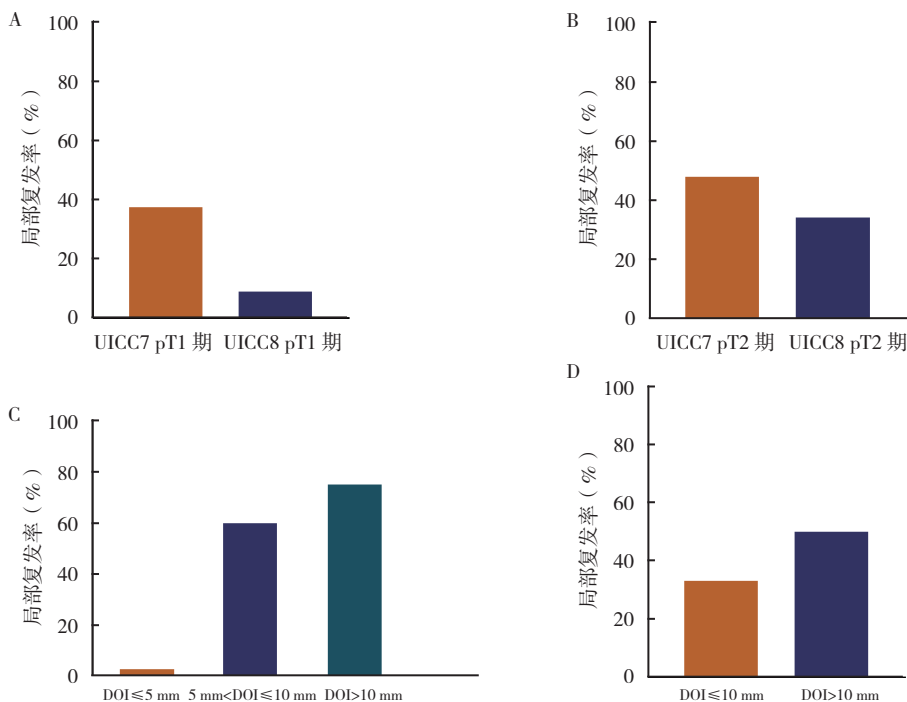
2.3 pT 迁移及 DOI 对患者术后局部复发的影响

入组患者中, 40 例肿瘤术后局部复发, 复发率为 36.0%。UICC8 的 pT1 期患者复发率较 UICC7 的下降 (9.1% vs 37.5%, $P=0.003$; 图 1A)。UICC8 的 pT2 期患者复发率较 UICC7 有上升趋势, 但差异无统计学意义 (48.0% vs 34.4%, $P=0.224$; 图 1B)。

在 UICC7 的 pT1 期患者中, 5 mm<DOI≤10 mm 和 DOI>10 mm 的患者分别升至 UICC8 的 pT2 及 pT3 期。UICC7 的 pT1 期患者随着 DOI 升高, 肿瘤复发率升高, DOI≤5 mm、5 mm<DOI≤10 mm 及 DOI>10 mm 的患者肿瘤复发率分别为 3.1%、60.0% 和 75.0% ($P<0.01$, 图 1C)。UICC7 的 pT2 期患者中, DOI>10 mm 的升至 UICC8 的 pT3 期, 其复发率较 DOI≤10 mm 的患者也有提高的趋势, 但是差异无统计学意义 (50.0% vs 33.3%, $P=0.063$, 图 1D)。

2.4 pT 迁移及 DOI 对患者术后颈淋巴结转移的影响

入组患者术后共 20 例发生颈部淋巴结转移, 转移率为 18.0%。UICC8 的 pT1 和 pT2 期患者术后颈淋巴结转移率与 UICC7 的 pT1 和 pT2 期患者比较, 差异均无统计学意义 (pT1 期 : 6.4% vs 15.7%, $P=0.334$; pT2 期 : 21.2% vs 23.5%,



注 A : UICC7 和 UICC8 的 pT1 期患者术后局部复发率比较 ; B : UICC7 和 UICC8 的 pT2 期患者术后局部复发率比较 ; C : UICC7 的 pT1 期患者中, DOI≤5 mm、5 mm<DOI≤10 mm 及 DOI>10 mm 组患者术后局部复发率比较 ; D : UICC7 的 pT2 期患者中, DOI≤10 mm 和 DOI>10 mm 组患者术后局部复发率比较 ; UICC : 国际抗癌联盟 (Union for International Cancer Control) ; DOI : 浸润深度 (depth of invasion)

图 1 UICC7 和 UICC8 的 pT 分期及不同大小的浸润深度对 OSCC 患者术后局部复发的影响

<https://www.academax.com/doi/10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.027>

$P=0.690$; 图 2A~2B)。

在 UICC7 的 pT1 期患者中, 5 mm<DOI≤10 mm 和 DOI>10 mm 的患者颈部淋巴结转移率(17.1% 和 75.0%) 较 DOI≤5 mm 的患者的淋巴结转移率(6.4%) 升高 ($P=0.002$)。在 UICC7 的 pT2 期患者中, DOI>10 mm 与 ≤10 mm 的患者颈部淋巴结转移率比较, 差异无统计学意义 (31.2% vs 25.0%, $P=0.688$; 图 2D)。

2.5 DOI 与患者 5 年 OS 和 DSS 率的关系

UICC7 的 pT1 期患者 DOI≤5 mm、5 mm<DOI≤10 mm 及 DOI>10 mm 组患者的 5 年 OS 率分别为 87.9%、34.3% 和 25.0% ($P<0.01$, 图 3A), 5 年 DSS 率分别为 90.6%、38.7 和 25.0% ($P<0.01$, 图 3B)。UICC7 的 pT2 期患者中, DOI>10 mm 组患者较 DOI≤10 mm 组 5 年 OS 率 (18.8 % vs 50.0%, $P=0.063$) 和 5 年 DSS 率(21.4% vs 50.0%, $P=0.110$) 均下降(图 3C~3D)。

2.6 生存影响因素的单因素及多因素 Cox 回归分析

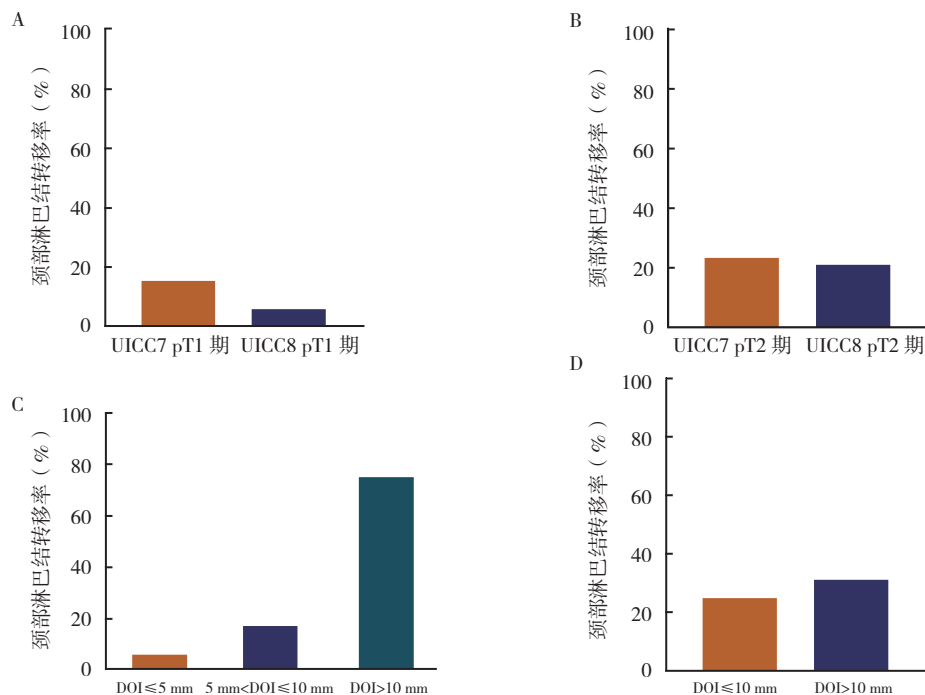
单因素分析显示, 肿瘤大小 ($P=0.049$)、DOI ($P<0.01$)、术后辅助治疗的加入 ($P=0.029$)、颈部淋巴结转移 ($P<0.01$) 及术后局部复发 ($P<0.01$) 是影响 OSCC 患者 OS 率的暴露因素 (表 3)。多因素分析显示, DOI ($HR=1.66$, 95%CI : 1.08~2.56,

$P=0.020$)、颈部淋巴结转移 ($HR=2.11$, 95%CI : 1.17~3.82, $P=0.013$) 及术后局部复发 ($HR=3.66$, 95%CI : 2.01~6.66, $P<0.01$) 是影响患者 OS 的危险因素 (表 4)。

3 讨论

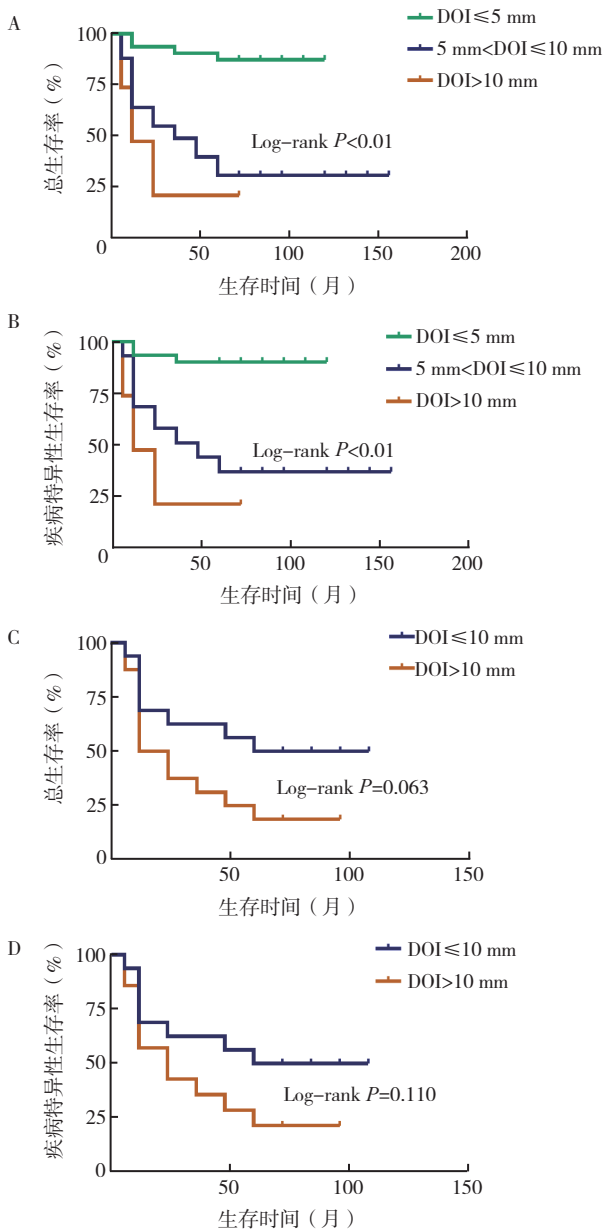
准确的 TNM 分期是决定 OSCC 治疗和预后的基础, 而不准确的分期则会导致 OSCC 患者的过度治疗或治疗不足^[14]。这也是近年来 OSCC 患者生存率无明显改善的主要原因之一。2018 年, AJCC 的 TNM 分期手册第 8 版发布, 与第 7 版比较, DOI 和 ENE 被纳入 OSCC 的病理 TNM 分类^[6]。DOI 已被广泛研究并作为预后较差的标志, DOI 的增加常提示不良的预后^[11]。

第 8 版 UICC TNM 分期强调只有 DOI 才可被纳入 pT 分期中, 而不是肿瘤厚度^[15], 因此首先要区分 DOI 和肿瘤厚度 (tumor thickness, TT)。早期研究表明, TT 与肿瘤转移^[16] 及预后有关^[17], 但随着 DOI 概念的提出, 后者已逐渐被证明是一个更可靠的预测指标^[18]。DOI 的定义是从肿瘤邻近的正常黏膜的基底膜水平线到肿瘤侵袭最深处间的距离, 而 TT 通常是指从肿瘤黏膜表面到肿瘤浸润的最深点。由于肿瘤生长方式存在外生型和



注 A : UICC7 和 UICC8 的 pT1 期患者颈部淋巴结转移率比较 ; B : UICC7 和 UICC8 的 pT2 期患者颈部淋巴结转移率比较 ; C : UICC7 的 pT1 期患者中, DOI≤5 mm、5 mm<DOI≤10 mm 及 DOI>10 mm 组患者颈部淋巴结转移率比较 ; D : UICC7 的 pT2 期患者中, DOI≤10 mm 及 DOI>10 mm 组患者颈部淋巴结转移率比较 ; UICC : 国际抗癌联盟 (Union for International Cancer Control) ; DOI : 浸润深度 (depth of invasion)

图 2 UICC7 与 UICC8 的 pT 分期及不同大小的浸润深度对 OSCC 患者术后颈部淋巴结转移的影响



注 A : UICC7 的 pT1 期患者 DOI $\le 5\text{ mm}$ 、 $5\text{ mm} < \text{DOI} \le 10\text{ mm}$ 及 DOI $> 10\text{ mm}$ 组患者总生存曲线比较 ; B : UICC7 的 pT1 期患者 DOI $\le 5\text{ mm}$ 、 $5\text{ mm} < \text{DOI} \le 10\text{ mm}$ 及 DOI $> 10\text{ mm}$ 组患者疾病特异性生存曲线比较 ; C : UICC7 的 pT2 期患者 DOI $\le 10\text{ mm}$ 及 DOI $> 10\text{ mm}$ 组总生存曲线比较 ; D : UICC7 的 pT2 期患者 DOI $\le 10\text{ mm}$ 及 DOI $> 10\text{ mm}$ 组疾病特异性生存曲线比较 ; UICC : 国际抗癌联盟 (Union for International Cancer Control) ; DOI : 浸润深度 (depth of invasion)

图 3 UICC7 的 pT1 和 pT2 期患者不同浸润深度分组的总生存和疾病特异性生存曲线比较

浸润型, 简单的使用 TT 代替 DOI 容易造成高估或低估 DOI。研究表明, 以往分期较低但浸润较深的肿瘤往往比外生型肿瘤具有更强的侵袭性^[19]。

根据第 8 版 UICC pT 分期标准, UICC7 的 pT1

表 3 111 例 OSCC 患者总生存影响因素的单因素 Cox 回归分析

变量	HR	95%CI	P 值
年龄			0.971
≤ 60 岁	1		
> 60 岁	1.01	0.59~1.72	
性别			0.852
男性	1		
女性	1.05	0.62~1.80	
肿瘤部位			0.414
硬腭	1		
舌部	0.61	0.23~1.65	0.335
颊部	0.93	0.34~2.52	0.888
牙龈	0.89	0.28~2.81	0.845
口底	1.41	0.45~4.43	0.562
肿瘤大小			0.049
$\le 2\text{ cm}$	1		
$> 2\sim 4\text{ cm}$	1.84	1.06~3.19	0.029
$> 4\text{ cm}$	0.41	0.07~3.02	0.382
DOI			< 0.01
$\le 5\text{ mm}$	1		
$> 5\sim 10\text{ mm}$	8.04	2.84~22.74	< 0.01
$> 10\text{ mm}$	9.75	3.26~29.10	< 0.01
治疗方式			0.641
口腔癌扩大切除术后 颈部观察随访	1		
口腔癌扩大切除术同期行 选择性颈淋巴结清扫术	0.87	0.47~1.59	
辅助治疗			0.029
无	1		
术后放化疗	1.90	1.07~3.38	
颈部淋巴结转移			< 0.01
未转移	1		
转移	3.65	2.07~6.44	
术后局部复发			< 0.01
未复发	1		
复发	5.27	2.96~9.37	

注 DOI : 浸润深度 (depth of invasion)

表 4 111 例 OSCC 患者总生存影响因素的多因素 Cox 回归分析

变量	B (SE)	Wald 值	P 值	HR (95%CI)
DOI	0.51 (0.22)	5.39	0.020	1.66 (1.08~2.56)
颈部淋巴结转移	0.75 (0.30)	6.11	0.013	2.11 (1.17~3.82)
术后局部复发	1.30 (0.31)	17.95	< 0.01	3.66 (2.01~6.66)

注 DOI : 浸润深度 (depth of invasion)

期患者中, DOI 为 >5~10 mm 的患者升级为 pT2 期, DOI>10 mm 的 pT1 和 pT2 期患者被重新分期为 pT3 期^[6]。本研究中, 56 例因 DOI 的加入, pT 分期发生升级, 比例高达 50.6%。经过比较发现, 在 UICC7 中分别有 54.2% 和 51.5% 的 pT1 和 pT2 期患者因 DOI 的加入导致分期升级(表 2)。DOI 指标能在很大程度上反映肿瘤的浸润范围及程度, 尤其是与颈部淋巴结转移密切相关^[20]。本研究显示, UICC8 与 UICC7 的 pT1 期患者比较, 术后复发率降低 ($P=0.003$)。将 UICC7 的 pT1 期患者根据 DOI 分为 ≤ 5 mm、>5~10 mm 及 >10 mm 组后进行分析显示, DOI 升高后, 患者局部复发率和颈部淋巴结转移率均增加(均 $P<0.01$)。对于口腔癌患者而言, 第 1 次手术切除的彻底性至关重要, 再次复发或转移的患者, 即使是早期口腔癌通常也意味着较低的生存率。而引入 DOI 正是将原本属于较低 pT 分期中的口腔癌患者进行危险分层, 使一些高危患者进入更高的 pT 分期中。由于 pT 分期的升级, 切除范围尤其是深度的扩大, 即使肿瘤直径较小的患者也将施行选择性颈部淋巴结清扫, 从而可大大地降低术后局部复发及颈部淋巴结转移的可能性。

本研究显示, UICC7 的 pT1 期患者 5 年 OS 率 ($P<0.01$) 和 5 年 DSS 率 ($P<0.01$) 均随着 DOI 的增加而下降。单因素 Cox 回归分析显示, 肿瘤大小 ($P=0.049$)、DOI ($P<0.01$)、术后辅助治疗的加入 ($P=0.029$)、颈部淋巴结转移 ($P<0.01$) 及术后局部复发 ($P<0.01$) 是影响患者 OS 的暴露因素, 而多因素分析显示, DOI 是影响患者术后 OS 的重要预测因素 ($HR=1.66$, $95\%CI: 1.08\sim 2.56$, $P=0.020$)。

根据新的 TNM 分期系统, 相当多的患者将受益于因分期升级而强化的治疗方案。然而, 这种转变的合理性需要在未来的前瞻性系列中得到进一步优化。本研究中使用的数据均来源于病理信息, 由于肿瘤切除后标本缩小和检查数据误差等原因, 可能造成术前临床分期和术后病理分期间存在偏差, 而对 OSCC 手术方案制定的最重要依据是术前患者的临床 TNM 分期, 因此如何提高术前临床检查的准确性及如何通过 MRI 等影像学检查准确获取 DOI 等指标是未来临床工作的重点, 这对于提高早期肿瘤的治愈率至关重要^[21]。

总而言之, 引入 DOI 最大的意义在于对早期口腔癌患者的分层筛选。有助于临床医师将原来

UICC7 中肿瘤范围不大但 DOI 较大的高危患者筛选出来升级至 pT2 期甚至 pT3 期, 从而制定更加规范和彻底的治疗方案, 提高这些患者的生存率。

参考文献:

- [1] Siegel R, Ma JM, Zou ZH, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA A Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29.
- [2] Cheraghlou S, Schettino A, Zogg CK, et al. Changing prognosis of oral cancer: an analysis of survival and treatment between 1973 and 2014[J]. Laryngoscope, 2018, 128(12): 2762-2769.
- [3] Kano S, Sakashita T, Tsushima N, et al. Validation of the 8th edition of the AJCC/UICC TNM staging system for tongue squamous cell carcinoma[J]. Int J Clin Oncol, 2018, 23(5): 844-850.
- [4] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2): 93-99.
- [5] Tam S, Amit M, Zafereo M, et al. Depth of invasion as a predictor of nodal disease and survival in patients with oral tongue squamous cell carcinoma[J]. Head Neck, 2019, 41(1): 177-184.
- [6] 尚伟, 郑家伟. 口腔及口咽癌新版 TNM 分期与 NCCN 诊治指南部分解读[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2018, 16(6): 533-546.
- [7] Kozak MM, Shah J, Chen M, et al. Depth of invasion alone as a prognostic factor in low-risk early-stage oral cavity carcinoma[J]. Laryngoscope, 2019, 129(9): 2082-2086.
- [8] Heerema MG, Melchers LJ, Roodenburg JL, et al. Reproducibility and prognostic value of pattern of invasion scoring in low-stage oral squamous cell carcinoma[J]. Histopathology, 2016, 68(3): 388-397.
- [9] Moore C, Kuhns JG, Greenberg RA. Thickness as prognostic aid in upper aerodigestive tract cancer[J]. Arch Surg, 1986, 121(12): 1410-1414.
- [10] Dirven R, Ebrahimi A, Moeckelmann N, et al. Tumor thickness versus depth of invasion-analysis of the 8th edition American Joint Committee on Cancer Staging for oral cancer[J]. Oral Oncol, 2017, 74: 30-33.
- [11] Ebrahimi A, Gil Z, Amit M, et al. Depth of invasion alone as an indication for postoperative radiotherapy in small oral squamous cell carcinomas: an international collaborative study[J]. Head Neck, 2019, 41(6): 1935-1942.
- [12] 吴海霞, 傅燕, 鞠进. 头颈部肿瘤术后放疗后淋巴水肿发生的影响因素[J]. 实用肿瘤杂志, 2017, 32(4): 329-

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.028

· 综述 ·

纳米医学在肿瘤治疗中的应用进展

张百红¹, 岳红云²

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院肿瘤科, 甘肃 兰州 730050; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院眼科, 甘肃 兰州 730050

通信作者: 张百红, E-mail: bhzhang1999@126.com

摘要: 纳米医学最早用于增加化疗药物的肿瘤摄入和减少脱靶毒性。现在纳米医学主要用于输送化疗药物、提高免疫治疗、干扰微生物群、重构基因治疗以及激活光热和光遗传治疗。无机材料、有机材料或生物材料纳米微粒已经用于肿瘤的不同治疗, 未来机器学习分析纳米微粒与肿瘤细胞的相互作用将提高肿瘤纳米治疗的效果。

关键词: 肿瘤; 纳米医学; 药物传输系统

纳米医学指纳米技术在医学中的应用, 其在肿瘤治疗方面的研究主要是 <100 nm 颗粒构成的纳米药物设计、制造、调节和应用^[1]。纳米颗粒本身尺寸小和面积体积比大的特性使其能够高效地结合、吸收和递送小分子药物、DNA、RNA、蛋白质和探针等复合物, 其可变的大小、形状和表面特征也使其具有高稳定性、高承载力、结合亲水或疏水物质的特性以及不同给药途径的相容

性。纳米颗粒能够作为化疗药物的携带者提高药物的治疗指数, 也能够作为免疫治疗、微生物治疗、基因治疗、光热和光遗传治疗的药物载体而用于肿瘤临床。肿瘤的纳米治疗时代已经来临。

1 输送化疗药物

纳米颗粒的增强渗透滞留效应可以更加精确和有效地将治疗药物递送到靶组织、细胞或器官,

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (1308RJZA181)

- 331.
- [13] Subramaniam N, Balasubramanian D, Murthy S, et al. Predictors of locoregional control in stage I/II oral squamous cell carcinoma classified by AJCC 8th edition[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(11): 2126–2130.
- [14] 叶显宗, 齐兴峰, 江碧兰, 等. 口腔梭形细胞鳞状细胞癌二例临床病理分析[J]. *实用肿瘤杂志*, 2021, 36(4):352–354.
- [15] Almangush A, Pirinen M, Youssef O, et al. Risk stratification in oral squamous cell carcinoma using staging of the eighth American Joint Committee on Cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *Head Neck*, 2020, 42(10): 3002–3017.
- [16] Huang SH, Hwang D, Lockwood G, et al. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies[J]. *Cancer*, 2009, 115(7): 1489–1497.
- [17] Tomar AS, Finger PT, Gallie B, et al. Retinoblastoma seeds: impact on American Joint Committee on Cancer clinical staging[J]. *Br J Ophthalmol*, 2021: bjophthal-mol-bjophtha2021-318892.
- [18] D'Cruz AK, Dhar H, Vaish R, et al. Depth of invasion in early oral cancers—is it an independent prognostic factor? [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47(8): 1940–1946.
- [19] Amit M, Tam S, Takahashi H, et al. Prognostic performance of the American Joint Committee on Cancer 8th edition of the TNM staging system in patients with early oral tongue cancer[J]. *Head Neck*, 2019, 41(5): 1270–1276.
- [20] Aaboubout Y, van der Toom QM, de Ridder MAJ, et al. Is the depth of invasion a marker for elective neck dissection in early oral squamous cell carcinoma? [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 628320.
- [21] Sambasivan K, Sassoan I, Thavaraj S, et al. TNM 8 staging is a better prognosticator than TNM 7 for patients with locally advanced oral cavity squamous cell carcinoma treated with surgery and post-operative radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 160: 54–60.

(收稿日期: 2022-04-17)