

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2023.03.005

· 临床研究 ·

基于浸润深度的术后放化疗在口腔鳞状细胞癌预后中的价值

段贤捷^{1,2}, 翁海燕³, 沈国栋⁴, 司呈云¹, 安星妃¹, 章礼玉², 周瑜^{1,2}

1. 蚌埠医学院口腔医学院, 安徽 蚌埠(233000); 2. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)口腔颌面外科, 安徽 合肥(230001); 3. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)病理科, 安徽 合肥(230001); 4. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)分子医学实验室, 安徽 合肥(230001)

【摘要】 目的 探究基于浸润深度的术后放化疗在口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)患者预后中的价值。方法 收集2008至2016年于某医院接受手术治疗的OSCC患者的临床病理信息,使用卡方检验比较浸润深度对患者术后局部复发、颈淋巴结转移的影响;并分析不同浸润深度时,术后放化疗对患者术后局部复发、颈淋巴结转移及生存率的影响。结果 纳入研究的OSCC患者共111例,其中 $5\text{ mm} < \text{浸润深度} \leq 10\text{ mm}$ 及 $\text{浸润深度} > 10\text{ mm}$ 的患者术后局部复发率($P < 0.05$)及颈淋巴结转移率($P < 0.05$)显著高于 $\text{浸润深度} \leq 5\text{ mm}$ 的患者。患者复发时间集中在术后2年,浸润深度越大的患者,术后复发时间越短($P < 0.05$)。而术后放化疗的加入,对不同浸润深度患者的术后局部复发率、颈淋巴结转移率及生存率均没有明显改善($P > 0.05$)。结论 浸润深度对OSCC患者术后复发、颈淋巴结转移及生存率具有重要的预测价值,但浸润深度并不能作为指导OSCC患者术后是否需要做放化疗的单独指标。

【关键词】 癌; 口腔鳞状细胞癌; TNM分期; 浸润深度; 预后; 治疗方式; 放疗; 化疗

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2023)03-0186-06

【引用著录格式】 段贤捷,翁海燕,沈国栋,等.基于浸润深度的术后放化疗在口腔鳞状细胞癌预后中的价值[J].口腔疾病防治,2023,31(3):186-191. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2023.03.005.

Value of Chemoradiotherapy based on the depth of invasion for the prognosis of oral squamous cell carcinoma

DUAN Xianjie^{1,2}, WENG Haiyan³, SHEN Guodong⁴, SI Chengyun¹, AN Xingfei¹, ZHANG Liyu², ZHOU Yu^{1,2}. 1. Department of Stomatology, Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China; 2. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, the First Affiliated Hospital of USTC (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China; 3. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of USTC (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China; 4. Molecular Medicine Laboratory, the First Affiliated Hospital of USTC (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China

Corresponding author: ZHOU Yu, Email: zyugj@sina.com, Tel: 86-551-62283374

【Abstract】 Objective To explore the prognostic value of chemoradiotherapy based on the depth of invasion (DOI) in patients with oral squamous cell carcinoma. **Methods** Patients with oral squamous cell carcinoma who received surgical treatment in a hospital from 2008 to 2016 were enrolled. The chi-square test was used to compare the effects of DOI on postoperative cervical lymph node metastasis and local recurrence. The effects of chemoradiotherapy on postoperative cervical lymph node metastasis, local recurrence, and survival were analyzed based on the DOI. **Results** A total of 111 patients with oral squamous cell carcinoma were included in this study. The postoperative local recurrence rate ($P < 0.05$) and cervical lymph node metastasis rate ($P < 0.05$) of patients with $5\text{ mm} < \text{DOI} \leq 10\text{ mm}$ and $\text{DOI} > 10\text{ mm}$ were significantly higher than those with $\text{DOI} \leq 5\text{ mm}$. The time of postoperative recurrence was concentrated within two years after the operation. The greater the DOI was, the shorter the time to postoperative recurrence ($P < 0.05$). The addition of postoperative chemoradiotherapy did not significantly improve the postoperative local recurrence rate, cervical lymph

【收稿日期】 2022-04-15; **【修回日期】** 2022-08-16

【基金项目】 安徽省国际科技合作专项(202004b11020019)

【作者简介】 段贤捷, 医师, 硕士, Email: 2197535266@qq.com

【通信作者】 周瑜, 副主任医师, 博士, Email: zyugj@sina.com, Tel: 86-551-62283374



微信公众号

node metastasis or survival rate of patients with different DOIs ($P > 0.05$). **Conclusion** DOI has important predictive value for postoperative recurrence, cervical lymph node metastasis and survival rate. However, DOI cannot be used as an independent index to guide whether chemoradiotherapy is needed after oral cancer surgery.

【Key words】 cancer; oral squamous cell carcinoma; TNM stage; depth of invasion; prognosis; therapy method; radiotherapy; chemotherapy

J Prev Treat Stomatol Dis, 2023, 31(3): 186-191.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from Anhui International Science and Technology Cooperation Project (No.202004b11020019).

为了降低局部复发和颈淋巴结转移风险,对于复发风险较大的口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)患者在手术切除原发灶后常进行辅助治疗,包括术后放疗和/或全身化疗。尽管大量研究证明浸润深度是影响患者预后的重要因素,甚至在很多研究中广泛使用浸润深度 > 4 mm 作为选择性颈淋巴结清扫术(elective neck dissection, END)的适应证^[1-2],但仅基于浸润深度来判断患者是否需要接受术后辅助治疗并以此来提高患者的预后是否可行,目前尚不明确。本研究旨在通过分析浸润深度对 OSCC 患者术后局部复发、颈部淋巴结转移的影响,以及基于浸润深度选择的术后放化疗对患者预后的作用。

1 资料和方法

1.1 病例资料

收集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 OSCC 患者共210例。纳入标准:①年龄大于18周岁;②病理证实为原发性 OSCC;③术前未接受放疗;④病理资料完整;⑤术后随访资料完整。排除标准为:①年龄小于18周岁;②复发性或转移性肿瘤;③术前接受过放射治疗;④无法获得完整的临床资料或术后失访;⑤无法测得肿瘤浸润深度。最终有111例患者纳入研究。本研究为回顾性研究,已获得医院伦理委员会的伦理豁免批准(审批号:2021-RE-075)。

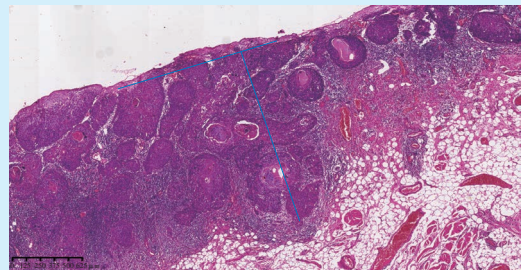
1.2 研究方法

根据手术方式对纳入的111例 OSCC 患者分为 END 组(83例)和非 END 组(28例)。END 组同期行选择性颈淋巴结清扫术,颈淋巴结清扫术范围包括 I ~ III 区、I ~ IV 区或者 I ~ V 区淋巴结;非 END 组患者颈部观察随访。辅助治疗包括术后放疗和/或同步化疗,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,同步化疗定义为在放

疗开始后14 d内同时进行的化疗^[3]。

1.3 浸润深度的测量及分组定义

所有肿瘤石蜡切片的病理标本均由两名头颈病理学专家单独进行评估,并通过数字显微镜(BX53F, 奥林巴斯生物显微镜, 日本)和计算机测量浸润深度。浸润深度按照国际公认的标准,其定义为:从邻近正常黏膜基底膜距肿瘤侵袭最前沿的垂直距离^[4]。具体测量是根据 OSCC 患者肿瘤标本的 HE 染色切片,连接距离肿瘤两侧最近正常黏膜上皮的基底膜做一条直线,将此直线至肿瘤侵袭最深处的垂直距离作为浸润深度(图1)。



Bar=125 μ m

Figure 1 Depth of invasion was measured according to the HE stained paraffin sections of patients with oral squamous cell carcinoma

图1 根据口腔鳞状细胞癌患者术后肿瘤 HE 染色的石蜡切片测得浸润深度

根据浸润深度的大小,将研究对象分为浸润深度 ≤ 5 mm、 5 mm $<$ 浸润深度 ≤ 10 mm 以及浸润深度 > 10 mm 3组,比较3组患者术后局部复发和颈淋巴结转移的差异,以及不同浸润深度分组中,术后放化疗的选择对患者术后局部复发、颈淋巴结转移及生存率的影响。

1.4 预后指标

总体生存率(overall survival, OS)定义为从首次手术到患者死亡或最后一次回访的时间,疾病

特异性生存率(disease-specific survival, DSS)是从首次手术到因OSCC所致死亡或最后一次随访时间^[5]。术后局部复发和颈淋巴结转移的标准为手术后至少3个月以上发生的由组织病理学证实的局部肿瘤复发或颈部淋巴结转移^[6]。

1.5 统计学分析

所有数据使用SPSS软件(26.0版,IBM公司)进行统计分析。组间分类变量比较采用卡方检验,均值比较采用 t 检验。运用Cox回归方法进行单变量危险因素分析,生存率采用Kaplan-Meier生存曲线分析,组间差异采用Log-rank方法比较。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 OSCC患者基本临床病理信息

共计111例OSCC患者纳入研究,年龄中位数为60.83岁。患者的浸润深度均值为7.54 mm,浸润深度 ≤ 5 mm的有35例,手术方案为原发灶的扩大切除 \pm 同侧肩胛舌骨上颈淋巴结清扫 \pm 术后放化疗;5 mm $<$ 浸润深度 ≤ 10 mm的有50例,手术方案为原发灶的扩大切除 \pm 同侧根治性颈淋巴结清扫术 \pm 术后放化疗;浸润深度 > 10 mm的有26例,手术方案为原发灶的扩大切除 \pm 选择性颈淋巴结清扫(范围包括I-III区、I-IV区或者I-V区淋巴结) \pm 术后放化疗,对于缺损较大的肿瘤,术中行前臂皮瓣修复术或股前外侧皮瓣修复术。具体的临床病理信息见表1。

截止最终随访时间,患者超过5年存活总数为55例,5年总体生存率为49.5%。其中浸润深度、病理淋巴结阳性、颈淋巴结转移及术后局部复发对患者生存率的影响均具有统计学意义($P < 0.05$)。

生存相关单因素分析显示,肿瘤大小、浸润深度、术后放化疗的加入、病理淋巴结阳性、颈淋巴结转移及术后局部复发是影响患者生存率的暴露因素($P < 0.05$)。

2.2 浸润深度对OSCC患者术后局部复发的影响

入组患者共有40例出现术后局部复发,复发率为36.0%,浸润深度均值为7.73 mm。将患者分为浸润深度 ≤ 5 mm,5 mm $<$ 浸润深度 ≤ 10 mm及浸润深度 > 10 mm三组,三组患者肿瘤复发率分别为14.3%、52.0%和34.6%。如表2所示,浸润深度增加后,患者的术后局部复发率明显升高($P = 0.002$)。其次,通过术后随访观察患者的复发时间,将复发时间分为术后1年内、1~2年、3年及以

上,3组患者术后复发率分别为20.7%、10.8%和4.5%,随着浸润深度的增加,患者术后复发的时间明显缩短($P = 0.042$)。

2.3 浸润深度对OSCC患者颈淋巴结转移的影响

出现颈淋巴结转移的患者有20例,转移率为18.0%,浸润深度均值为8.63 mm。浸润深度 ≤ 5 mm、5 mm $<$ 浸润深度 ≤ 10 mm及浸润深度 > 10 mm的患者,颈淋巴结转移率分别为5.7%、20%和30.8%,随着浸润深度的增加,患者的颈淋巴结转移率也随之升高($P = 0.037$)(表3)。

2.4 基于浸润深度的术后放化疗对OSCC患者术后局部复发的影响

入组患者中有61例接受术后放化疗,另50例为单纯手术治疗,接受术后放化疗的患者中有26例出现术后局部复发,复发率为42.6%;单纯手术的患者有14例术后局部复发,复发率为28.0%。如表4所示,在3组不同浸润深度组别中,无论患者是否做过术后放化疗,其术后复发率均没有显著性差异($P > 0.05$)。

2.5 基于浸润深度的术后放化疗对OSCC患者颈淋巴结转移的影响

本研究中,术后接受放化疗的患者中共有11例术后颈淋巴结转移,转移率为18.0%,未做过术后放化疗的患者有9例术后局部复发,转移率为18.0%。如表5所示,在3组不同浸润深度组别中,术后放化疗对术后颈淋巴结转移的影响均没有显著性差异($P > 0.05$)。

2.6 基于浸润深度的术后放化疗对OSCC患者生存率的影响

患者5年总体疾病特异性生存率为53.4%,如图2所示,在不同浸润深度的组别里,追加术后放化疗均不能有效提高患者的生存率($P > 0.05$)。

3 讨论

OSCC是头颈部发病率最高的恶性肿瘤,具有较高的复发率和淋巴结转移率^[7];即使经过根治性手术和适当的辅助治疗后,OSCC术后复发率仍高达47%^[8];而当存在颈淋巴结转移时,患者的生存则降低50%^[9]。在本研究中,111例OSCC患者的5年总体生存率为49.5%,肿瘤的术后局部复发和颈淋巴结转移均为影响患者5年总体生存率的主要因素,除此之外,浸润深度对患者5年总体生存率的影响也具有统计学意义。值得注意的是,浸润深度已被纳入第八版TNM分期系统,用于指导口腔癌的T分类标准^[10]。

表1 OSCC患者基本信息及生存相关单因素分析

Table 1 Basic information and survival related univariate analysis of OSCC patients

n = 111

Variable	Number of people(%)	5-year overall survival		P	Univariate analysis				
		Survival (n = 55)	Death (n = 56)		HR	95%CI	P		
Age/year				0.392					0.971
≤60	56(50.5)	30	26		1				
> 60	55(49.5)	25	30		1.01	0.59 - 1.72			
Gender				0.387					0.852
Male	60(54.1)	32	28		1				
Female	51(45.9)	23	28		1.05	0.62 - 1.80			
Tumor site				0.617					0.414
Floor of mouth	8(7.2)	3	5		1				
Tongue	47(42.3)	27	20		0.61	0.23 - 1.65			0.335
Buccal	33(29.7)	16	17		0.93	0.34 - 2.52			0.888
Gingiva	13(11.8)	5	8		0.89	0.28 - 2.81			0.845
Hard palate	10(9.0)	4	6		1.41	0.45 - 4.43			0.562
Tumor size/cm				0.276					0.049
≤2	72(64.9)	39	33		1				
> 2 and≤4	34(30.6)	13	21		1.84	1.06 - 3.19			0.029
> 4	5(4.5)	3	2		0.41	0.07 - 3.02			0.382
DOI/mm				< 0.001					< 0.001
DOI≤5	35(31.5)	29	6		1				
5<DOI≤10	50(45.1)	18	32		8.04	2.84 - 22.74			< 0.001
DOI>10	26(23.4)	8	18		9.75	3.26 - 29.10			< 0.001
Tumor differentiation				0.215					0.245
Well	48(43.2)	25	23		1				
Moderate	48(43.2)	20	28		0.60	0.23 - 1.58			0.302
Poor	15(13.6)	10	5		1.30	0.75 - 2.26			0.351
Treatment				0.413					0.641
Observation	28(25.2)	12	16		1				
Neck dissection	83(74.8)	43	40		0.87	0.47 - 1.59			
Chemoradiotherapy				0.396					0.029
No	50(45.0)	27	23		1				
Yes	61(55.0)	28	33		1.90	1.07 - 3.38			
Cervical lymph node				0.006					0.001
Negative	92(82.9)	51	41		1				
Positive	19(17.1)	4	15		2.67	1.47 - 4.48			
Neck lymph node metastasis				< 0.001					< 0.001
No	91(70.9)	55	36		1				
Yes	20(29.1)	0	20		3.65	2.07 - 6.44			
Local recurrence				< 0.001					< 0.001
No	71(64.0)	52	19		1				
Yes	40(36.0)	3	37		5.27	2.96 - 9.37			

DOI: depth of invasion. OSCC: oral squamous cell carcinoma

表2 浸润深度与OSCC患者术后复发的相关性分析

Table 2 Correlation analysis between DOI and postoperative recurrence of patients with OSCC

n = 111

DOI	Local recurrence		χ^2	P	Recurrence time/year			χ^2	P
	Yes	No			≤1	1-2	≥3		
≤5 mm	5	30	12.73	0.002	1	1	3	9.92	0.042
5 mm < DOI ≤ 10 mm	26	24			14	10	2		
DOI > 10 mm	9	17			6	1	2		
Total	40	71	-	-	21	12	7	-	-

DOI: depth of invasion. OSCC: oral squamous cell carcinoma

原发肿瘤的浸润深度是影响OSCC术后复发的重要危险因素,在本研究中,浸润深度≤5 mm、5 mm < 浸润深度≤10 mm及浸润深度>10 mm三组患者术后局部复发率分别为14.3%、52.0%和34.6%。当浸润深度>5 mm后,患者的复发率显著

升高。对于OSCC患者,第一次手术切除的彻底性至关重要,再次复发的患者,即使是早期OSCC通常也意味着明显降低的生存率,其5年总体生存率从70%降至30%^[11]。其次,复发时间对OSCC患者的生存率也有重要影响。本研究结果显示,浸润

表3 浸润深度对OSCC患者术后颈淋巴结转移的影响

Table 3 Effect of DOI on postoperative cervical lymph node metastasis in OSCC patients

DOI	Neck lymph node metastasis		Total	χ^2	P
	Yes	No			
≤5 mm	2	33	35	6.58	0.037
5 mm < DOI ≤ 10 mm	10	40	50		
DOI > 10 mm	8	18	26		
Total	20	91	111	-	-

DOI: depth of invasion. OSCC: oral squamous cell carcinoma

表4 术后放化疗对不同浸润深度OSCC患者术后局部复发的影响

Table 4 Effect of chemoradiotherapy on postoperative local recurrence in OSCC patients with different DOIs

Variable	Chemoradiotherapy		Total	χ^2	P
	Yes	No			
DOI ≤ 5 mm					
Recurrence	3	2	5	-	1.000*
No-recurrence	15	15	30		
5 mm < DOI < 10 mm					
Recurrence	17	9	26	1.12	0.271
No-recurrence	12	12	24		
DOI > 10 mm					
Recurrence	6	3	9	-	0.429*
No-recurrence	8	9	17		
Total	61	50	111	-	-

DOI: depth of invasion. OSCC: oral squamous cell carcinoma. *: Fisher precision test

深度与复发时间之间存在显著相关性 ($P = 0.042$)。考虑到病例数量较少,文献中没有明确的

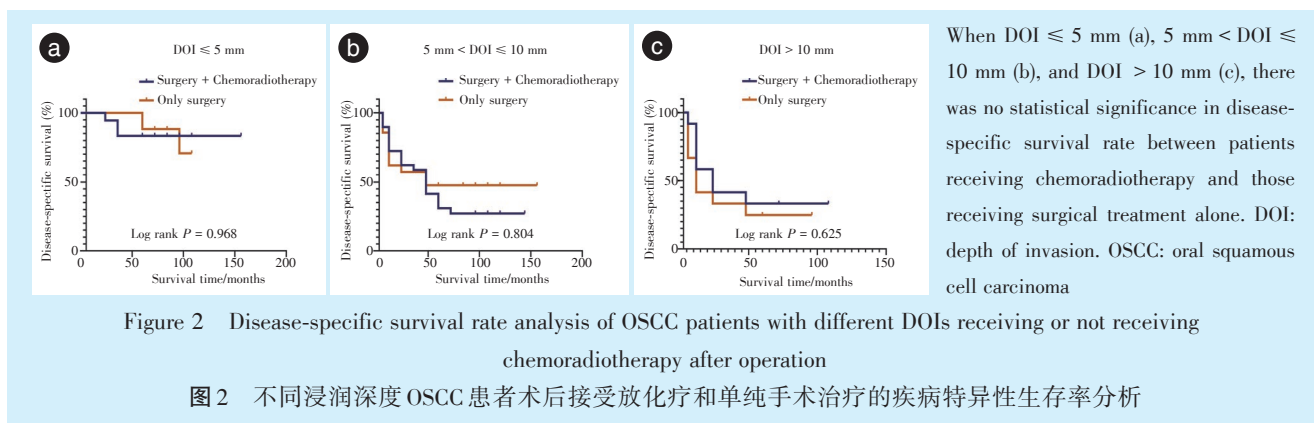
表5 术后放化疗对不同浸润深度OSCC患者术后颈淋巴结转移的影响

Table 5 Effect of chemoradiotherapy on postoperative cervical lymph node metastasis in OSCC patients with different DOIs

Variable	Chemoradiotherapy		Total	χ^2	P
	Yes	No			
DOI ≤ 5 mm					
Metastasis	1	1	2	-	1.000*
No-metastasis	17	16	33		
5 mm < DOI < 10 mm					
Metastasis	7	4	11	0.18	0.668
No-metastasis	22	17	39		
DOI > 10 mm					
Metastasis	3	4	7	-	0.665*
No-metastasis	11	8	19		
Total	61	50	111	-	-

DOI: depth of invasion. OSCC: oral squamous cell carcinoma. * Fisher precision test

时间框架,尽管其他研究小组指出复发的时间对结果有很大影响,但没有明确复发时间在复发中的标准分类^[8, 12]。在本研究中,主要对复发时间在1年内、1~2年和3年及以上进行研究,其复发率分别为20.7%、10.8%和4.5%,肿瘤复发主要集中在术后两年内,两年之后患者的症状逐渐趋于稳定,因此在术后的两年时间内应加强患者的随访。浸润深度越高,术后复发时间更短,复发时间是衡量患者生存率的重要指标,对于早期复发的患者,应采取更为积极的治疗方式,降低患者的死亡率。



浸润深度可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。在本研究中,患者术后颈淋巴结转移与浸润深度密切相关,浸润深度 ≤ 5 mm、5 mm < 浸润深度 ≤ 10 mm 以及浸润深度 > 10 mm 患者的颈淋巴结转移率分别为5.7%、20%和30.8%,浸润深度越高的患

者,术后颈淋巴结转移率也随之升高。

肿瘤浸润深度的增加与T分类、病理淋巴结阳性、淋巴结外扩展、边缘阳性以及神经周侵犯之间存在较大的关联^[13]。但浸润深度是否可以作为追加术后辅助治疗的独立预测指标,目前尚存在争议。本研究结果显示,在浸润深度 ≤ 5 mm 的患者

中,术后放化疗的加入并不能改善患者术后局部复发、颈淋巴结转移及生存状况。即使在浸润深度较大(包括5 mm < 浸润深度 ≤ 10 mm 和浸润深度 > 10 mm)的患者中,也未能发现术后放化疗在改善患者预后中的价值,单纯的基于浸润深度的术后放化疗对患者的生存率并不会显著改善。其次,术后放化疗的增加并非没有副作用,甚至有研究表明在T₁-T₂N₀M₀的早期OSCC患者中,接受手术联合放化疗的患者的预后明显更差^[14]。而对于复发性OSCC,首次手术后接受过放化疗的患者的治疗更具挑战性,早期复发的风险更高^[15]。因此在临床中应关注患者的整体情况,制定合理化、个性化的治疗方案,从而有效提高患者术后的生存质量及生存率。

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、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之间存在偏差,而对于OSCC手术方案制定最重要的依据,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等影像学检查准确地获取浸润深度等指标,是未来临床工作的重点。

浸润深度对OSCC患者的预后具有很好的预测价值,浸润深度较大的患者,其术后局部复发率及颈淋巴结转移率也随之升高,术后复发时间会明显变短。其次,本研究结果未能证明仅基于浸润深度采取的术后放化疗对提高OSCC患者的预后会有明显改善,因此对于浸润深度大的患者,彻底的根治性手术仍然是提高患者生存率最主要的方式,而术前准确测量浸润深度并进行准确分期尤为重要。

[Author contributions] Duan XJ was responsible for the concept presentation, data analysis, article writing. Weng HY contributed to evaluation of pathological specimens. Shen GD, Si CY, An XF, Zhang LY assisted the data collection and analysis. Zhou Y guided the writing of the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

[1] Aaboubout Y, Van DQ, De Ridder M, 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. doi: 10.3389/fonc.2021.628320.

[2] Lee N, Eskander A, Park HS, et al. Pathologic staging changes in oral cavity squamous cell carcinoma: stage migration and implications for adjuvant treatment[J]. *Cancer*, 2019, 125(17): 2975-2983. doi: 10.1002/cncr.32161.

[3] van Lanschot C, Klazen YP, de Ridder M, et al. Depth of invasion in early stage oral cavity squamous cell carcinoma: the optimal cut-off value for elective neck dissection[J]. *Oral Oncol*, 2020, 111: 104940. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104940.

[4] 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. doi: 10.1016/j.ejso.2021.03.243.

[5] 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. doi: 10.1002/hed.25633.

[6] 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. doi: 10.1016/j.ejso.2019.05.018.

[7] Cai H, Zhu Y, Wang C, et al. Neck nodal recurrence and survival of clinical T1-2 N0 oral squamous cell carcinoma in comparison of elective neck dissection *versus* observation: a meta-analysis[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2020, 129(4): 296-310. doi: 10.1016/j.oooo.2019.10.012.

[8] Weckx A, Riekert M, Grandoch A, et al. Time to recurrence and patient survival in recurrent oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2019, 94: 8-13. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.05.002.

[9] Liu M, Wang SJ, Yang X, et al. Diagnostic efficacy of sentinel lymph node biopsy in early oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis of 66 studies[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170322. doi: 10.1371/journal.pone.0170322.

[10] 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. doi: 10.3322/caac.21388.

[11] Safi AF, Kauke M, Grandoch A, et al. Analysis of clinicopathological risk factors for locoregional recurrence of oral squamous cell carcinoma -- retrospective analysis of 517 patients[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2017, 45(10): 1749-1753. doi: 10.1016/j.jcms.2017.07.012.

[12] Gañún L, López M, García J, et al. Management of recurrent head and neck cancer: variables related to salvage surgery[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(12): 4417-4424. doi: 10.1007/s00405-016-4093-3.

[13] Kuan EC, Mallen-St CJ, Badran KW, et al. How does depth of invasion influence the decision to do a neck dissection in clinically N0 oral cavity cancer[J]. *Laryngoscope*, 2016, 126(3): 547-548. doi: 10.1002/lary.25707.

[14] 卢美琪, 包晓丹, 张彦伟, 等. T₁₋₂N₀M₀期口腔癌患者治疗方式与预后的关联[J]. *中华疾病控制杂志*, 2020, 24(2): 194-199. doi: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2020.02.014.

[15] Lu MQ, Bao XD, Zhang YW, et al. Relationship between treatment and prognosis in patients with T₁₋₂N₀M₀ oral cancer[J]. *Chin J Dis Contr Prev*, 2020, 24(2): 194-199. doi: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2020.02.014.

[15] Hamoir M, Holvoet E, Ambrose J, et al. Salvage surgery in recurrent head and neck squamous cell carcinoma: oncologic outcome and predictors of disease free survival[J]. *Oral Oncol*, 2017, 67: 1-9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.01.008.

(编辑 张琳,刘曙光)



官网