



SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE 学者介绍



何悦 博士
HE Yue Ph.D

教授、博士生导师

Professor, Doctoral Supervisor

ORCID ID: 0000-0003-2105-5249



何悦 (1973—), 上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面-头颈肿瘤科副主任, 上海交通大学口腔医学院口腔颌面外科学系副主任。目前担任国际牙医师学院院士、亚洲口腔颌面外科医师协会执行委员、中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会副主任委员、中国抗癌协会口腔肿瘤整合医学青年专业委员会主任委员、中国抗癌协会口腔肿瘤整合医学专业委员会常委、中国医师协会毕业后医学教育口腔颌面外科学试点专科委员会副总干事、中国康复医学会口腔疾病预防与康复专业委员会常委、*Clinical Oral Investigations* 副编审、《组织工程与重建外科》杂志常务编委。长期致力于口腔颌面-头颈肿瘤及相关疾病(颌骨坏死)的临床与基础转化研究。曾获上海市优秀学科带头人、上海市劳动模范、上海市曙光学者、上海市科技启明星等称号。相关研究成果曾获上海市科技进步奖一、二、三等奖, 华夏医学科技奖二等奖, 中华口腔医学会科技奖三等奖, 中国抗癌协会科技奖三等奖, 上海市抗癌协会科技奖二等奖, 上海市康复医学科技奖二等奖等。主持国家自然科学基金课题5项, 省部、局级课题10余项。以第一或通信作者身份发表论文130余篇, 其中SCI收录论文72篇。牵头制订学科相关指南1项、专家共识3项; 主编著作4部, 副主编著作1部; 获得授权专利4项; 主持国家级继续教育项目2项。

该研究依托上海市教育委员会高峰高原学科建设计划—“研究型医师”项目。

代表性论著

1. He Y, Liu ZL, Sheng SR, Gao WJ, Tang X, Li XG, Ma CY. Salvage surgery for patients with residual/persistent diseases after improper or insufficient treatment of oral squamous cell carcinoma: can we rectify these mistakes? [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 878.
2. Gong D, Yin YC, Chen HL, Guo B, Wu P, Wang Y, Yang Y, Li ZK, He Y and Zeng GF. Interfacial ions sieving for ultrafast and complete desalination through 2D nanochannel defined graphene composite membranes[J]. ACS Nano, 2021, 15(6): 9871–9881.
3. Liu ZL, Deng YW, Li T, Zhu FS, Zhou XJ, He Y. The opposite functions of miR-24 in the osteogenesis and adipogenesis of adipose-derived mesenchymal stem cells are mediated by the HOXB7/p-catenin complex[J]. FASEB J, 2020, 34(7): 9034–9050.
4. Liu ZL, Li T, Zhu FS, Deng SN, Li XG, He Y. Regulatory roles of miR-22/Redd1-mediated mitochondrial ROS and cellular autophagy in ionizing radiation-induced BMSC injury[J]. Cell Death Disease, 2019, 10(3): 227.
5. Liu ZL, Li T, Deng SN, Fu ST, Zhou XJ, He Y. Radiation induces apoptosis and osteogenic impairment through miR-22 mediated intracellular oxidative stress in bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Stem cell Int, 2018, 2018: 5845402.



病例报告

救治性手术联合放疗与化疗序贯免疫检查点抑制剂治疗复发转移舌鳞癌 1 例报道

丁继平¹, 李晓光², 刘忠龙², 邓 刚², 姚 原¹, 何 悦²

1. 上海交通大学医学院附属第九人民医院肿瘤放疗科, 上海 200011; 2. 上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面-头颈肿瘤科, 国家口腔疾病临床医学研究中心, 上海市口腔医学重点实验室, 上海市口腔医学研究所, 上海 200011

[摘要] 患者, 男, 55 岁, 左舌鳞癌术后 5 年复发。患者因体质差、病灶范围广泛, 入院后先行介入治疗但效果不佳, 后行复发舌癌的救治性手术。术后仅 1 个月又发生双侧颈部淋巴结转移, 予颈部淋巴结清扫术辅以放射治疗和化学治疗。放射治疗结束后 1 个月, 两肺转移灶进一步增大。予化学治疗联合免疫检查点抑制剂治疗 4 个周期后转移灶全部消失。免疫检查点抑制剂单药维持 9 个周期后因发生免疫性心肌炎而停药, 疗效评价达到完全缓解。

[关键词] 舌癌; 救治性手术; 复发; 转移; 免疫检查点抑制剂; 放射治疗

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.12.023 **[中图分类号]** R739.8; R782 **[文献标志码]** B

A case report of recurrent and metastatic tongue squamous cell carcinoma treated with salvage surgery combined with chemoradiotherapy and sequential immune checkpoint inhibitor

DING Ji-ping¹, LI Xiao-guang², LIU Zhong-long², DENG Gang², YAO Yuan¹, HE Yue²

1. Department of Radiation Oncology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; 2. Department of Oral Maxillofacial & Head and Neck Oncology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; National Clinical Research Center for Oral Diseases; Shanghai Key Laboratory of Stomatology & Shanghai Research Institute of Stomatology, Shanghai 200011, China

[Abstract] A 55-year-old male patient was admitted to hospital with recurrence of left tongue cancer 5 years after surgery. The patient with poor physical fitness and extensive lesions received salvage surgery for recurrent tongue cancer. Only 1 month after operation, bilateral cervical lymph node metastasis occurred. Cervical lymph node dissection was performed sequentially with radiotherapy and chemotherapy. One month after the end of radiotherapy, the metastatic foci in both lungs further increased. After 4 cycles of chemotherapy combined with immune checkpoint inhibitor, all the metastases disappeared. After 9 cycles of immune checkpoint inhibitor maintenance, the drug was stopped due to the occurrence of immune myocarditis, and the efficacy evaluation achieved complete remission.

[Key words] tongue cancer; salvage surgery; recurrence; metastasis; immune checkpoint inhibitor; radiotherapy

舌癌在口腔癌中所占比例最高 (占 1/3~1/2), 在发病率上呈现出逐年递增的趋势, 好发年龄为 50~70 岁^[1]。舌癌通常恶性程度较高, 复发和转移是影响舌癌预后的最主要因素。救治性手术是一种有可能根治复发性舌癌的治疗方法^[2]。然而, 再次手术治疗后, 仍有 39.7%~54.9% 的患者出现复发^[3-4]。目前, 免疫治疗已经显示出广阔的前景, 丰富了晚期口腔癌的治疗手段, 但如何与救治性手术结合值得探索。上海交通大学医学院附属第九人民医院收治 1 例复发转移舌鳞癌患者, 经救治性手术、放射治疗 (放疗)、化学治疗 (化疗) 及免疫治疗等综合治疗取得了满

意的近期疗效, 现结合相关文献对该病例进行分析和总结。

1 临床资料

1.1 患者基本情况

患者, 男, 55 岁, 因“左舌癌术后 5 年, 左舌肿胀 2 月余”于 2019 年 8 月 6 日于上海交通大学医学院附属第九人民医院就诊。患者因“左舌肿瘤”曾于 2014 年 8 月 26 日在上海交通大学医学院附属第九人民医院行“左舌颌颈

[基金项目] 上海市教育委员会高峰高原学科建设项目 (20152222); 上海交通大学医学院附属第九人民医院基础研究助推计划 (JYZZ055)。

[作者简介] 丁继平 (1983—), 男, 主治医师, 硕士; 电子信箱: dingjiping2013@163.com。

[通信作者] 何 悦, 电子信箱: william5218@126.com。

[Funding Information] Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support (20152222); Fundamental Research Program of Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (JYZZ055)。

[Corresponding Author] HE Yue, E-mail: william5218@126.com。

联合根治术+左前臂皮瓣修复重建术”。术后病理示左舌黏膜鳞状细胞癌Ⅰ级，切缘及淋巴结均阴性。诊断为左舌鳞癌（pT2N0M0）术后，定期随访且未行进一步治疗。患者自2019年6月起左舌溃疡经久不愈，肿胀疼痛进行性加重，再至医院就诊。专科检查：神志清，颌面部表情痛苦，面部消瘦，呈恶病质状；张口受限，张口度约一指；左舌根触及一肿物，大小约4 cm×4 cm×3 cm，质硬，活动度差，界不清，累及上腭，周围触诊疼痛明显；左舌皮瓣在位，色、形、质尚可；双侧颈部未触及明显肿大淋巴结。2019年8月9日外院行正电子发射计算机断层显像（positron emission tomography and computed tomography, PET/CT）示左侧舌癌术后，左侧腭部、舌缘及舌根不规则软组织增厚伴18 氟-氟代脱氧葡萄糖（¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose, FDG）摄取增高；考虑肿瘤复发，邻近下颌骨累及（图1）；诊断为舌癌术后复发（rT4N0M0）。

1.2 诊疗过程

1.2.1 复发舌癌的救治性手术 2019年8月21日—28日期间行2次动脉化疗（经左侧舌动脉注射表柔比星30 mg和洛铂50 mg）。介入治疗后患者仍诉疼痛、肿胀明显。2019年9月26日颌面部增强磁共振成像示舌左侧恶性肿瘤术后，残存舌左缘、舌根、腭部软组织增厚伴异常强化灶；考虑术后复发，左侧上颌骨受累。于2019年9月

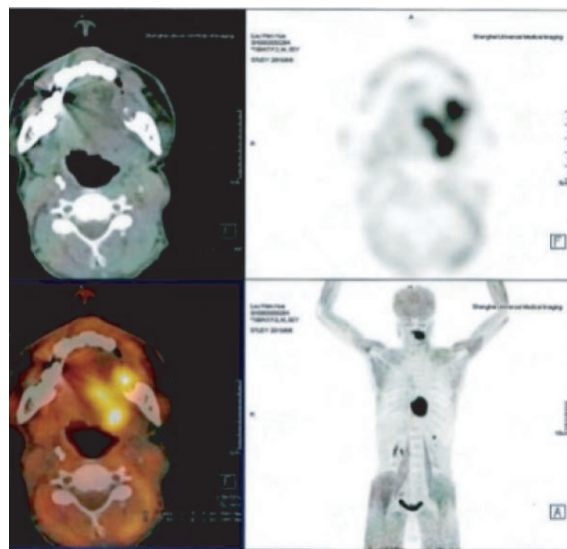


图1 PET/CT示舌癌术后复发

Fig 1 Recurrence of tongue cancer showed by PET/CT

29日行左舌颌颈联合根治术+上颌骨次全切除术+下颌骨方块切除术+股前外侧皮瓣修复重建术+气管切开术（图2）。术后病理示：左舌、口底黏膜鳞状细胞癌Ⅱ级（复发），肿瘤侵犯神经，咽旁黏膜鳞状细胞癌Ⅱ级，送检切缘均阴性。采用Dako22C3试剂盒（DAKO公司，丹麦）检测程序性死亡配体1（programmed death-ligand 1, PD-L1）表达，结果呈阳性，综合阳性评分（Combined Positive Score, CPS）为70分。



Note: A. After excision of the primary tumor. B. Tumor excision specimen. C. Repairing the surgical space with anterolateral thigh flap.

图2 复发舌癌的救治性手术

Fig 2 Salvage surgery for recurrent tongue cancer

1.2.2 颈部淋巴结清扫术及术后放疗与化疗 患者救治性手术后恢复良好。放疗前行颌面部增强CT检查（2019年11月5日），提示右颈ⅠB区及颈Ⅱ区多发淋巴结转移。进一步行PET/CT检查（2019年11月6日）示双侧颈部淋巴结转移，其中右侧颈深间隙及左侧锁骨上窝可见数枚增大淋巴结，大者短径约2.1 cm，FDG摄取增高，SUV_{max}=10.3（图3）。2019年11月12日行根治性颈淋巴结清扫（右侧）+颈淋巴结切除术（左侧）。术后淋巴结病理诊断：右颈Ⅱ区共清扫25枚淋巴结，其中2枚有肿瘤（鳞状细胞癌）转移，右颈Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ区共44枚均阴性；左锁骨上1枚淋巴结内见肿瘤细胞。患者术后恢

复良好。鉴于患者病情进展迅速，经多学科讨论（multi-disciplinary treatment, MDT）予同步放疗、化疗联合靶向治疗。2019年12月2日—2020年1月16日顺利完成术后调强适形放疗，每周5次，放疗剂量63 Gy/30 Fx/6周；同步每周予尼妥珠单抗200 mg靶向治疗；2019年12月12日、2020年1月31日分别予TP方案化疗（第1日脂质体紫杉醇150 mg+第1~2日顺铂30 mg）2周期。

1.2.3 针对肺转移的化疗联合免疫检查点抑制剂治疗 放疗前胸部CT检查发现两肺多发微小结节，2个月后两肺多发实性结节明显增大，考虑为转移灶（图4A、B）。患者拒绝手术及活检，鉴于患者舌癌标本PD-L1高表达，

经MDT讨论后予化疗联合免疫治疗。自2020年2月26日起,每3周予帕博利珠单抗200 mg免疫治疗联合TP方案化疗(第1日脂质体紫杉醇180 mg+第1~2日顺铂30 mg)共4个周期;自2020年5月19日起,每3周定期予帕博利珠单抗200 mg单药维持治疗9个周期。2020年6月11日复查胸部CT,两肺多发结节灶已完全消失(图4C)。2020年11月24日,患者因甲状腺功能减退合并无症状心肌炎停用帕博利珠单抗,并经口服左甲状腺素钠片及低剂量糖皮质激素治疗后好转。2021年1月5日(救治性手术后15个月)复查全身PET/CT,未见复发或转移征象(图5)。疗效评价为完全缓解(complete remission, CR)。

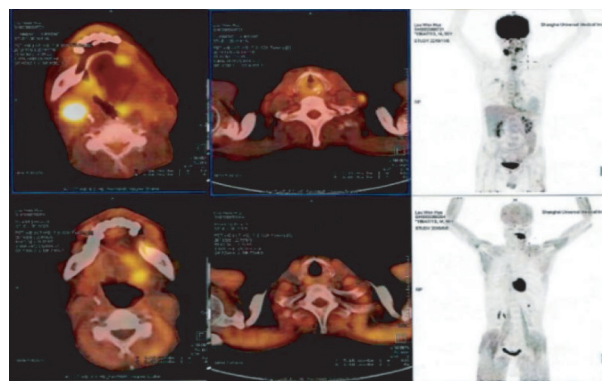
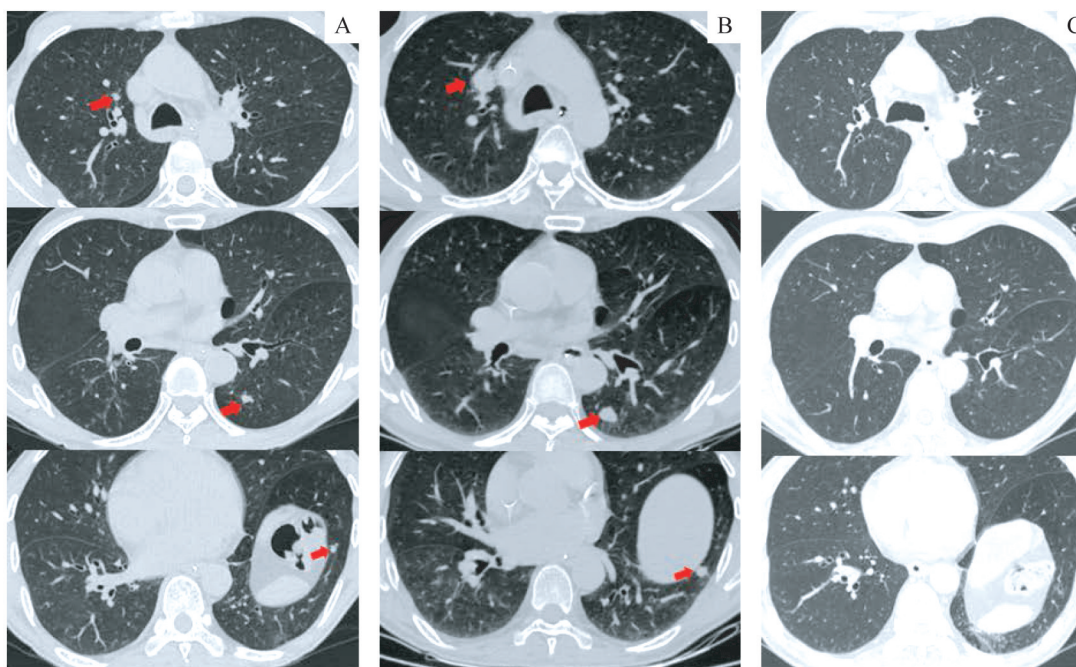


图3 救治性术后1个月PET/CT示双侧颈部淋巴结转移

Fig 3 Bilateral cervical lymph node metastasis 1 month after salvage surgery showed by PET/CT



Note: A. Multiple microscopic nodules (arrows) in both lungs before radiotherapy. B. Multiple nodules (arrows) significantly increased in both lungs 1 month after the end of radiotherapy. C. Multiple nodules disappeared in both lungs after chemotherapy combined with immunotherapy.

图4 肺CT显示两肺结节治疗前后变化

Fig 4 Changes of pulmonary nodules before and after treatment showed by CT

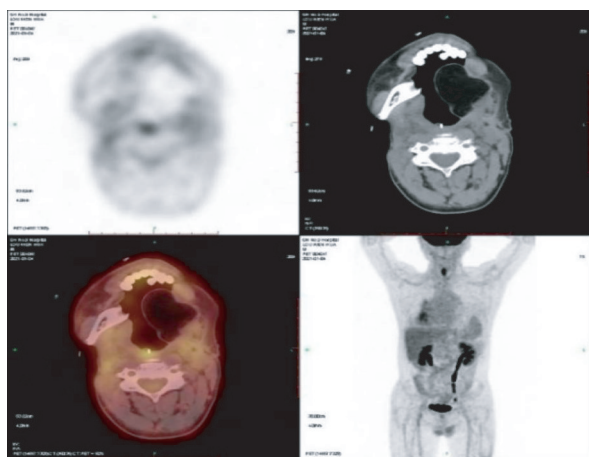


图5 救治性手术后15个月PET/CT图像示完全缓解

Fig 5 CR showed by PET/CT 15 months after salvage surgery

2 讨论

舌癌是口腔颌面部常见恶性肿瘤。由于舌体活动部、口底淋巴引流丰富,导致其颈部淋巴结转移风险较高,伴有对侧颈部淋巴结转移的患者预后更差^[5]。以手术为基础并辅以术后放/化疗的综合治疗是目前局部晚期口腔癌的标准治疗模式,但5年生存率仅为50%左右^[6]。局部或区域复发是口腔癌治疗失败的主要原因,该类患者通常预后较差,5年生存率仅为18%左右^[7-8]。因此,积极探索合理、有效的治疗方式成为临床亟需解决的难题。大多数头颈肿瘤医师都认为救治性手术是最好的治疗方法^[9-10]。

当复发性口腔癌能够完全切除时,救治性手术是首选的治疗方式,但5年总生存率仍低于50%^[11-12]。Horn等^[13]回顾性研究32例复发性口腔鳞状细胞癌患者行救治性手术治疗的效果,结果显示:R0(无肿瘤残留)切除16例(50%),所有患者术后均恢复良好,2年的总生存率和无病生存率分别为37.8%和30.9%;最常见的严重并发症为游离皮瓣失败(7例,24.1%);R1(显微镜下见残留肿瘤)切除是治疗失败的独立预测因素。Horn等^[14]进一步开展了前瞻性研究,证实救治性手术是复发性口腔鳞状细胞癌唯一潜在的治疗选择,并认为免疫治疗与救治性手术结合的治疗效果值得进一步研究。Jung等^[15]回顾性研究救治性手术切除后二次游离皮瓣修复重建25例复发性口腔癌患者的资料(其皮瓣成活率达96.8%,5年总生存率达62.5%),认为该方案安全可行。Patil等^[16]对113例晚期头颈癌患者进行随访,结果表明救治性手术组患者的中位生存期较未手术组明显延长(分别为22个月和9.7个月)。救治性手术强调延长患者生存期的同时注重提高其生活质量,不放弃对晚期癌症患者的治疗;但其手术范围广、难度高,且涉及MDT^[17-18]。因此,对于医师和患者而言,救治性手术都是相当具有挑战性的。该类手术可能引起各种并发症、永久性功能丧失、显著的面容畸形甚至围手术期死亡。

没有明确的临床病理因素可以预测哪些复发口腔癌患者适合进行救治性手术。因此,充分识别最有可能从救治性手术中获益的患者是至关重要的。Chung等^[19]回顾性分析73例接受救治性手术的复发性口腔癌患者的资料(局部复发29例,区域复发29例,局部区域复发15例),结果显示患者5年总生存率和无病生存率分别是54.8%和49.3%;作者认为重要的不良预后因素包括初始N分期较晚、已接受过术后辅助放/化疗、局部区域复发、复发T分期较晚、无病生存期小于8个月、治疗野内复发。研究^[20]结果表明,初始治疗后的无病间歇期是救治性手术能否成功的最重要因素;如无病间歇期短,则可能预示该肿瘤具有更大的侵袭性。在手术后至放疗前这一时间段内,早期复发现象并不鲜见。Hosni等^[21]回顾性分析88例口腔癌术后放疗患者,发现舌癌、切缘阳性、pT3~4期、pN2~3期与放疗前早期复发相关。但部分患者接受救治性手术后,仍会复发或转移^[22]。本例舌癌患者首次术后5年局部复发,累及

多个解剖部位,行救治性手术后1个月拟行放疗前又发生区域淋巴结转移。对体质虚弱的患者,立即再行颈部淋巴结清扫术具有一定的挑战性。

舌癌远处转移并不常见,较常见的远处转移部位是肺、肝、骨^[23]。一旦发生远处转移,通常预后较差。寡转移患者经积极局部治疗,预后明显优于多发转移患者^[7]。近年来,免疫治疗彻底颠覆了晚期头颈鳞癌的治疗格局^[24-25]。KEYNOTE-048研究^[26]结果表明:在PD-L1表达阳性(CPS≥20)患者中,帕博利珠单抗一线单药治疗将中位总生存期从标准治疗的10.8个月延长到14.9个月,降低了39%的疾病死亡风险($HR=0.61$),4年生存率也从8.0%提高到21.6%;在全部患者中,采用帕博利珠单抗治疗,相比标准治疗,其不良反应发生率大幅下降(58.3% vs 96.9%),3级以上不良反应发生率仅为对照组的1/4(17.0% vs 69.3%)。基于PD-L1表达作为生物标志物筛选优势人群的帕博利珠单抗,目前已获批成为国内首个头颈部鳞癌的免疫一线治疗药物。PD-L1是反映头颈癌中PD-1单抗药物作用效果的确切生物标志物,PD-L1高表达与患者对PD-1单抗的治疗反应存在正相关的关系^[27-29]。Tang等^[30]报道1例高表达PD-L1伴多发颈部淋巴结转移和肺转移的晚期牙龈癌患者,在放疗、靶向联合免疫治疗的干预下获得了非常满意的疗效。本例患者PD-L1亦是高表达,多发肺转移灶位于两肺不同肺叶不同节段,患者及家属拒绝手术及活检,原则上以全身治疗为主。免疫治疗一般起效慢,一旦起效则长期有效;而化疗具有起效快的特点。在化疗联合免疫检查点抑制剂治疗4个周期后病灶全部消失,继而免疫单药维持治疗半年以上,最后因发生甲状腺功能减退和无症状免疫性心肌炎而停用免疫药物,停药2个月后复查仍保持无瘤状态。

如何合理有效地治疗复发转移性舌癌,目前还存在争议,全身治疗和局部治疗都不可或缺^[31]。复发性舌癌治疗方案的选择,很大程度上取决于肿瘤复发的部位、范围及初始治疗效果。当复发性舌癌能够完全切除时,救治性手术无疑是首选的治疗方式,为后续进一步巩固治疗创造了机会。现已迈入头颈鳞癌免疫治疗时代,基于PD-1单抗的免疫治疗的成功为舌癌救治性手术的积极开展开拓了思路。期待更多的临床研究来佐证以救治性手术为核心的综合治疗对晚期舌癌具有重要价值。

参·考·文·献

- [1] Marur S, Forastiere AA. Head and neck squamous cell carcinoma: update on epidemiology, diagnosis, and treatment[J]. Mayo Clin Proc, 2016, 91(3): 386-396.
- [2] 张志愿, 张陈平. 口腔颌面部及头颈部肿瘤患者救治性手术[J]. 中国医学文摘(耳鼻咽喉科学), 2007, 22(6): 319-320.
- [3] 王友元, 张大明, 范松, 等. 局部晚期复发口腔癌挽救性手术近期疗效分析[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2015, 13(4): 341-347.
- [4] 陈睿, 杨朝晖, 陈伟良, 等. 18例侵犯颈动脉的复发性口腔、咽喉鳞状细胞癌的挽救性手术治疗效果评价[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2017, 15(3): 277-281.
- [5] Tian Z, Wang S, Xia R, et al. Salvage surgery for recurrent tongue cancer with contralateral neck metastasis [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2021, 79(2): 490-500.
- [6] Zhong LP, Zhang CP, Ren GX, et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(6): 744-751.
- [7] Borsetto D, Higginson JA, Aslam A, et al. Factors affecting prognosis in locoregional recurrence of oral squamous cell carcinoma[J]. J Oral Pathol Med, 2019, 48(3): 206-213.
- [8] Leeman JE, Li JG, Pei X, et al. Patterns of treatment failure and postrecurrence outcomes among patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy using modern radiation techniques[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(11): 1487-1494.
- [9] 黄冠江, 张靖萱, 罗梦思, 等. 复发性头颈鳞状细胞癌的挽救性手术的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(20): 1659-1663.
- [10] 陈义波, 李超, 周雨秋, 等. 晚期复发舌癌挽救性手术和一蒂三瓣修复全舌及颈部复杂缺损1例[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(22): 1165-1166.
- [11] Tam S, Araslanova R, Low TH, et al. Estimating survival after salvage surgery for recurrent oral cavity cancer[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 143(7): 685-690.
- [12] Van Weert S, Leemans CR. Salvage surgery in head and neck cancer[J]. Oral Dis, 2021, 27(1): 117-124.
- [13] Horn D, Bodem J, Freudlsperger C, et al. Outcome of heavily pretreated recurrent oral squamous cell carcinoma after salvage resection: a monocentric retrospective analysis[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2016, 44(8): 1061-1066.
- [14] Horn D, Zittel S, Moratin J, et al. Prospective feasibility analysis of salvage surgery in recurrent oral cancer in terms of quality of life[J]. Oral Oncol, 2020, 102: 104580.
- [15] Jung TY, Sung KW, Park SY, et al. Salvage surgery with second free flap reconstruction for recurrent oral squamous cell carcinoma [J]. Heliyon, 2020, 6(6): e04014.
- [16] Patil VM, Noronha V, Thiagarajan S, et al. Salvage surgery in head and neck cancer: does it improve outcomes? [J]. Eur J Surg Oncol, 2020, 46(6): 1052-1058.
- [17] 廖贵清, 苏宇雄, 侯劲松, 等. 累及相邻器官的晚期舌癌的手术治疗: 附1例报告[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2004, 2(4): 309-311.
- [18] 徐立群, 张陈平, 竺涵光, 等. 晚期头颈肿瘤术后合并肺不张的诊治体会(附1例报告)[J]. 上海口腔医学, 2002, 11(1): 84-85.
- [19] Chung EJ, Park MW, Kwon KH, et al. Clinical outcomes and prognostic factor analysis after salvage surgery for recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2020, 49(3): 285-291.
- [20] Ganan L, Lopez M, Garcia J, et al. Management of recurrent head and neck cancer: variables related to salvage surgery[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016, 273(12): 4417-4424.
- [21] Hosni A, Huang SH, Chiu K, et al. Predictors of early recurrence prior to planned postoperative radiation therapy for oral cavity squamous cell carcinoma and outcomes following salvage intensified radiation therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019, 103(2): 363-373.
- [22] Chen W, Yang Z, Zhang D, et al. Second salvage surgery with extended vertical lower trapezius island myocutaneous flap reconstruction for advanced re-recurrent oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2014, 43(5): 531-538.
- [23] Das Majumdar SK, Sahoo TK, Parida DK. Cutaneous and cardiac metastases in carcinoma of anterior tongue [J]. J Cancer Res Ther, 2020, 16(3): 680-682.
- [24] Szturz P, Vermorken JB. Translating KEYNOTE-048 into practice recommendations for head and neck cancer[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(15): 975.
- [25] 郭伟. 晚期头颈恶性肿瘤程序性细胞死亡蛋白1免疫治疗的临床研究述评[J]. 华西口腔医学杂志, 2020, 38(5): 489-494.
- [26] Burtneß 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[J]. Lancet, 2019, 394(10212): 1915-1928.
- [27] Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1856-1867.
- [28] Ueki Y, Takahashi T, Ota H, et al. Role of programmed death-ligand 1 in predicting the treatment outcome of salvage chemotherapy after nivolumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma [J]. Head Neck, 2020, 42(11): 3275-3281.
- [29] Kraft S, Gadkaree SK, Deschler DG, et al. Programmed cell death ligand-1 and cytotoxic T cell infiltrates in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. Head Neck, 2020, 42(11): 3226-3234.
- [30] Tang X, Chen SQ, Sui QQ, et al. Response to nivolumab combining radiotherapy and nimotuzumab in metastatic oral squamous cell carcinoma patient with strong PD-L1 expression: a case report[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(6): 402.
- [31] Szturz P, Vermorken JB. Management of recurrent and metastatic oral cavity cancer: raising the bar a step higher[J]. Oral Oncol, 2020, 101: 104492.

[收稿日期] 2021-05-11

[本文编辑] 吴 洋