

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202524341

· 头颈肿瘤专栏 ·

头颈部鳞状细胞癌远处转移相关标志物的研究进展

王颂洋¹, 于明², 龚正鹏¹

(1. 贵州医科大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州中医药大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 贵州 贵阳 550001)

摘要:头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)远处转移是临床治疗中的一大挑战,一旦发生远处转移,患者的5年生存率与健康预期寿命将受到严重影响。远处转移是一种受多种因素影响的复杂病理过程。尽管HNSCC的多学科综合治疗模式不断有新的进展,但该病全球发病率仍呈上升趋势,我国确诊病例及死亡人数亦持续增加。因此,预测患者的转移风险并实施积极的预防措施,对于有效治疗该病并提升患者生存率至关重要。HNSCC的远处转移涉及众多临床、病理学指标以及分子水平的异常,至今尚缺乏系统的总结。因此,本文旨在综述与HNSCC远处转移相关的临床病理因素及分子标志物,以期风险评估和个体化治疗策略提供科学依据。

关键词:头颈部鳞状细胞癌;远处转移;临床因素;分子标志物;研究进展

中图分类号:R739.91

Research progress on markers related to distant metastasis of head and neck squamous cell carcinoma

WANG Songyang¹, YU Ming², GONG Zhengpeng¹

(1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China)

Abstract:It is a major clinical challenge for treatment of distant metastasis of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). If distant metastasis occurs, the five-year survival rate and healthy life expectancy of patients will be seriously affected. The complex pathological process of distant metastasis is influenced by multiple factors. Despite the continuous new progress in the multidisciplinary comprehensive treatment model for HNSCC, the global incidence is still on the rise, and incidence and deaths of our country is also increasing. Therefore, predicting the risk of metastasis and implementing the preventive measures are of vital importance for effectively treating this disease and improving the survival rate of patients. So far, there is still a lack of systematic summaries for distant metastasis of HNSCC associated with numerous abnormalities pathological indicators as well as abnormalities at the molecular level. Therefore, the paper aims to review the clinicopathological factors and molecular markers related to distant metastasis of HNSCC. it is expected to provide a scientific basis for risk assessment and individualized treatment strategies.

Keywords:Head and neck squamous cell carcinoma; Distant metastasis; Clinical factors; Molecular markers; Research progress

头颈部肿瘤作为全球第六大常见恶性肿瘤^[1],其中超过90%病理表现为头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)^[2]。在中国, HNSCC的发病率居常见癌症第9位,死亡率高

居第7位^[3]。尽管近几十年来国内外学者进行了大量研究,但是HNSCC的预后仍不理想,5年生存率仅为40%~60%。当HNSCC进展至中晚期,30%~50%的患者在疾病进展中会发生复发或远处

基金项目:贵州省科学技术基金(黔科合基础-ZK[2022]411)。

第一作者简介:王颂洋,男,硕士,主治医师。

通信作者简介:龚正鹏,男,主任医师。

转移,进而导致1~3年生存率进一步降低^[4]。证据表明 HNSCC 的远处转移是一个多因素影响下的复杂过程,涉及多个临床因素、病理指标以及分子标志物。近年来,虽然有大量关于 HNSCC 远处转移的研究^[5-7],但肿瘤研究的快速进展与肿瘤生物学的复杂性导致对该领域研究进展的系统性综述仍显不足。因此,本文目的在于综合分析 HNSCC 远处转移涉及的临床、病理和分子生物学标志物,旨在为风险评估和制定针对 HNSCC 远处转移的个性化诊疗策略提供理论依据。

1 HNSCC 远处转移相关的临床病理因素

1.1 临床标志物

肿瘤远处转移是一个复杂的病理学行为,其发展涉及多种因素,包括肿瘤自身的特性、个体的免疫状态以及外部感染。在临床实践中,TNM 分期系统作为一种标准化工具有助于详细描述 HNSCC 的进展和扩散情况^[8]。Chiesa-Estomba 等^[9]对1 272 篇文献进行荟萃分析发现,根据 T 分期(T1、T2 vs T3、T4)对患者进行分层时,HNSCC 远处转移的发生率分别为 4.85% (95% CI: 4.05% ~ 5.65%, $P = 0.000\ 1$) 和 14.00% (95% CI: 4.05% ~ 5.65%, $P = 0.000\ 1$)。根据 N 分期(N0 vs N+)分层时,远处转移发生率分别为 3.27% (95% CI: 2.62% ~ 3.92%, $P = 0.000\ 1$) 和 19.40% (95% CI: 17.70% ~ 21.05%, $P = 0.000\ 1$)。这表明,随着 T、N 分期的提升,HNSCC 远处转移的风险显著增加。嗜酸性粒细胞作为终末分化的白细胞,在肿瘤导致的慢性炎症微环境中扮演关键角色^[10]。在多种癌症中,肿瘤相关组织嗜酸性粒细胞增多症的现象,即肿瘤或其毗邻组织中存在增多的嗜酸性粒细胞,被发现与不良预后相关^[11]。Lee 等^[12]发现肿瘤相关组织嗜酸性粒细胞增多症增加了 HNSCC 肿瘤部位和邻近组织的血管生成,促进了 HNSCC 肿瘤迁移。同时,肿瘤相关组织嗜酸性粒细胞增多症还能与免疫抑制性肿瘤微环境共存。在 HNSCC 的转移过程中,病毒感染同样起到了推动作用,特别是人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)。Sabatini 等^[13]研究发现 HPV 病毒通过其 E6 和 E7 两种蛋白质的机制,扰乱了 p53 和 Rb 蛋白的正常功能,通过破坏这些关键的细胞周期检查点,HPV 能够促进细胞的不受控增殖,进而导致癌变过程的加速。党瑶等^[14]通过对我国喉癌患者 HPV 阳性率进行 Meta 分析,发现国内喉癌

患者中高危型 HPV 阳性率较低危型高。诸多文献^[15-17]调研发现,HPV 感染的 HNSCC 可能通过促进血管生成和淋巴管生成来增强肿瘤的侵袭性和远处转移能力。在 HNSCC 的临床管理中,肿瘤 T、N 分期,肿瘤相关组织嗜酸性粒细胞增多症以及 HPV 感染状态等关键指标对于疾病的早期发现、治疗过程中的监测以及预后的评估均具有不可忽视的作用。这些临床标志物的监测对于预测 HNSCC 的远处转移风险和评估患者的生存预期具有显著意义。

1.2 病理标志物

在 HNSCC 的诊断过程中,病理学评估是确诊恶性肿瘤的关键方法,且在这一评估中,肿瘤的组织学分化水平是病理报告中一个至关重要的指标。这一指标反映了肿瘤细胞与正常组织的差异,分为高分化、中分化和低分化 3 个等级。低分化肿瘤细胞通常生长迅速,侵袭性强,更易通过血管和淋巴管发生远处转移。Majitha 等^[18]对 501 例 HNSCC 患者进行研究分析后发现,10% (50 例)的患者存在远处转移,且低分化癌症患者的远处转移率较高。另外,肿瘤出芽已被证实为一个关键的生物学标志物,这一特征不仅与肿瘤的侵袭性行为紧密相连,还对肿瘤的转移潜力和患者的整体预后具有显著影响^[19]。Mäkitie 等^[20]研究也证实,肿瘤出芽不仅增强 HNSCC 的侵袭性,也提高了其转移风险。在此过程中,淋巴结转移伴随结外扩展同样至关重要,它描述了恶性肿瘤细胞从淋巴结向外扩散至邻近组织的过程。这一过程涵盖了两个关键阶段:首先是肿瘤细胞突破淋巴结的包膜,其次是它们进一步侵入周围的组织结构。因此,淋巴结转移伴随结外扩展不仅标志着肿瘤的局部侵袭性,也是评估患者预后和制定治疗计划时必须考虑的因素^[21]。HNSCC 中,淋巴结转移伴随结外扩展是公认的不良预后因素,与肿瘤远处转移风险增加有关。Reticker-Flynn 等^[22]研究发现,具有强淋巴结转移伴随结外扩展能力的癌细胞株能上调干扰素诱导基因的表达,帮助肿瘤细胞逃避自然杀伤(natural killer, NK)细胞及 T 细胞的免疫杀伤从而定植淋巴结,成功实现淋巴转移的肿瘤细胞会促进调节性 T 细胞分化,为远端转移营造免疫抑制的微环境,进而促进肿瘤远端转移。HNSCC 的肿瘤转移风险与多种病理标志物密切相关,包括组织学分化程度、肿瘤出芽以及淋巴结转移时的结外扩展。对这些病理特征的监测,对于预测 HNSCC 的转移潜力至关重要,有助于指导临床治疗策略的制定。

2 HNSCC 远处转移相关分子标志物

肿瘤的远处转移包括肿瘤细胞侵袭毗邻组织、经内皮转运进入血管、免疫逃避及建立有利于定植的微环境等^[23]。这些生物学过程涉及复杂的、多方面的分子机制,在2022年的研究中,Hanahan等^[24]对癌症的特征进行了全面的总结,其中包括了癌症细胞的一系列关键功能特性:持续的增殖信号、逃避生长抑制因子^[25]、抵抗细胞死亡^[26]、诱导血管生成^[27]、激活侵袭和转移^[23]、重编程细胞代谢^[28]以及避免免疫破坏^[29]。随着癌症研究的不断进展,该领域的认知也在不断深化,新增了非突变性表观遗传重编程^[30]和多态性微生物组^[31]作为癌症发展中的使能特征,同时识别了细胞衰老^[32]在肿瘤微环境中的关键作用,这为癌症的特征列表增添了新的维度。基于这些深入的理解和新的发现,我们的研究专注于探索与HNSCC远处转移的相关分子标志物,旨在揭示这些标志物在肿瘤转移过程中的具体作用和潜在的临床应用价值。

2.1 增殖信号与HNSCC远处转移

肿瘤细胞的无限增殖特性有助于其原位侵袭,并提升了远处转移的风险^[33],表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)便是一种重要的增殖信号,它能激活EGF受体的蛋白激酶活性,引发包括多种底物蛋白酪氨酸残基的磷酸化在内的生化过程,这些过程在肿瘤的生长与增殖中起着启动、促进和维持的作用^[34]。EGF受体在多种人类肿瘤,特别是HNSCC中的作用至关重要。多项研究证实,HNSCC中EGF受体通常被过度激活,导致以PI3K/Akt/mTOR为代表的下游信号调控混乱^[35]。Chiang等^[36]通过一系列基础实验证实EGF激活的PGE2/ANGPTL4轴增强了HNSCC的转移。这种信号通路的破坏会促进HNSCC的进展,加速肿瘤生长、侵袭和转移。此外,EGF受体还能通过改变细胞形态增强细胞流动性、增加基质金属蛋白-9表达、诱导上皮间充质转化,以及通过c-MET/HGF通路促进细胞侵袭,为远处转移提供条件。

此外,肝细胞生长因子也属增殖信号,它由肝细胞产生,作为一种多功能细胞因子,最初被发现是因为其对肝细胞有促进生长和再生的作用。之后的研究发现,肝细胞生长因子在肿瘤增殖转移中也扮演着重要角色,Guo等^[37]研究发现肝细胞生长因子可通过激活HNSCC细胞中的JNK信号通路,促进癌症转移。

在细胞增殖的信号传递过程中,癌基因作为一类分子标志物,不仅可以促进肿瘤细胞的侵袭和迁移,还可以通过多种机制影响肿瘤的发展。在肿瘤的微环境中,可能会诱发原癌基因的突变或非正常激活,进而促进肿瘤生长速率,并提升其远处转移的可能性^[38]。Chen等^[39]将生物信息学分析、基因表达模式的评估、免疫组化技术以及临床数据的审查相结合,以识别与HNSCC的远处转移风险最密切相关的中心基因。研究结果表明,癌基因*EIF5A*在具有远处转移特性的HNSCC肿瘤组织中呈现显著的表达上调,从而成为预测HNSCC远处转移风险的一个关键生物标志物。Liu等^[40]研究发现,癌基因*IFIT3*在HNSCC中高表达,体外实验显示,可促进恶性行为;体内实验则证实其促进HNSCC肿瘤生长和肺转移。该研究揭示了癌基因*IFIT3*通过靶向程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)来增强HNSCC中的PI3K/AKT信号通路、进而促进肿瘤远处转移的分子机制。

2.2 上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)与HNSCC远处转移

EMT是指上皮细胞丧失其特有的形态与功能,并向间质样细胞表型转变的过程,该过程与肿瘤的再发及转移具有密切的联系^[41]。肿瘤细胞通过EMT获得迁移性,进而从原发灶脱离进入血液,随血液循环流动,然后从血管溢出并定植,形成转移灶^[42]。EMT的调节机制涉及多种因素,包括E-钙黏蛋白的缺失、转化生长因子 β 的活性、Wnt信号通路的调控、微小RNA的作用以及多种转录因子的调控等^[41]。于娟等^[43]通过综述相关文章证实EMT在HNSCC转移中起着关键性作用,使癌细胞获得侵袭和转移能力,加重肿瘤的恶性程度。同时,外泌体在HNSCC进展中,负责传递肿瘤细胞间或肿瘤细胞与肿瘤微环境间的信息,进而调节EMT过程,促进HNSCC转移。Chang等^[44]指出,*Claudin-1*基因在HNSCC中发挥致癌作用,其过表达通过上调EMT,增强HNSCC的侵袭能力,从而促进肿瘤生长和转移。Yuan等^[45]发现,致癌基因*KDM5B*在HNSCC组织中显著上调,并与转移呈正相关,并通过Wnt/ β -连环蛋白途径促进EMT,增加HNSCC的转移风险。Ma等^[46]基于癌症基因组图谱数据,对*LIMA1*在HNSCC中的作用进行了多组学研究及体外实验验证,发现*LIMA1*能促进EMT,进而引发HNSCC的侵袭和转移。Yun等^[47]研究显示,*CBRI*基因的缺失激活并参与肿瘤的EMT途径,从而增加了HNSCC的转移风险。

2.3 血管生成与 HNSCC 远处转移

肿瘤新生血管系统通过血管生成过程形成,它不仅满足了实体肿瘤的生长和营养需求,而且这些血管通常具有高通透性,有利于肿瘤细胞进入血管,促进其侵袭和远处转移^[48-49]。血管内皮生长因子和血小板反应蛋白(thrombospondins, TSP)作为血管生成的重要调节因子,分别扮演着诱导和抑制的角色,受到广泛关注。Butkiewicz 等^[50]通过单核苷酸多态性分析指出,血管内皮生长因子可作为预测 HNSCC 患者无转移生存期的生物标志物。Hefni 等^[51]发现,血管生成素样蛋白 4 在 HNSCC 中的高表达可作为早期预测远处转移的分子标志物。肿瘤微环境中的免疫细胞和细胞因子也参与血管生成和转移过程^[52], Lee 等^[53]发现,嗜酸性粒细胞可促进肿瘤的血管生成,且 HNSCC 样本中嗜酸性粒细胞的浸润与侵袭性病理特征相关,可能导致不良临床结果。Zhang 等^[54]通过实验证明,肿瘤微环境中的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)能促进 HNSCC 中的淋巴血管生成,增加转移风险。Yan 等^[55]发现,肿瘤微环境中的肿瘤相关巨噬细胞衍生的外泌体 miR21-5p 通过调节 YAP1/HIF-1 α 轴促进肿瘤血管生成,增加 HNSCC 远处转移的可能性。同时, Sato 等^[56]发现,肿瘤微环境中的细胞外囊泡能通过激活肾上腺素反向信号传导促进 HNSCC 的血管生成。综上,血管生成是肿瘤转移的关键环节,通过促进肿瘤血管生成和提供转移途径,它在肿瘤侵袭和远处转移中扮演着重要角色。

2.4 代谢重编程与 HNSCC 远处转移

肿瘤细胞为了适应其快速增殖的需求以及绕过免疫监视,会经历代谢重编程,即调整其代谢途径和能量代谢机制,癌症代谢不仅影响癌症信号传导,还影响免疫细胞和免疫相关因子的表达,这些因子调节抗肿瘤免疫信号机制。这种代谢机制适应性改变使得肿瘤细胞能够在低氧和营养受限的严峻环境中维持生存并继续扩散^[57-58]。在癌症的发展过程中,癌细胞不得不应对多重代谢压力,这包括适应原发肿瘤部位的营养变化和缺氧微环境、进入血管并实现非锚定依赖性生长,以及在与原发部位环境迥异的远端器官中成功定植。这些挑战要求癌细胞在癌症进展的每个阶段对其代谢状态进行重新编程。目前,代谢重编程被视为癌细胞的一个关键特征,它对于支持癌症的生长和进展至关重要^[59]。代谢重编程促进肿瘤转移的机制多样,主要包括: Warburg 效应(有氧糖酵解)、代谢信号通路的激活、促进肿瘤免疫逃逸、提升肿瘤细胞可塑性以及肿瘤微环境中

的代谢交互等。这些机制不仅支持肿瘤在原发部位的生长,还促进其在体内的侵袭和转移^[60]。在 HNSCC 中,可见葡萄糖摄取和有氧糖酵解明显增加,这导致异常的葡萄糖摄取和乳酸积累,从而赋予 HNSCC 肿瘤细胞生长优势^[61]。Ohashi 等^[62]研究发现, HNSCC 中 Warburg 效应所致的乳酸分泌增加,抑制了宿主的抗癌免疫反应,进而促进肿瘤的发展。Li 等^[63]研究指出, Yes 相关蛋白在 HNSCC 代谢重编程中发挥作用,其新靶点 APIP 通过 GSK3 β 磷酸化促进甲硫氨酸循环,从而促进 HNSCC 转移。

2.5 表观遗传不稳定性与 HNSCC 远处转移

表观遗传学的不稳定性在正常细胞恶性转变过程中起着推动作用,同时也是肿瘤基因表达调控的重要途径^[64]。这种不稳定性是由多种分子机制协同作用的结果,涵盖了 DNA 甲基化引起的靶基因转录异常、非编码 RNA 对转录目标基因的调控作用,以及组蛋白修饰后引起的染色质结构和 DNA 可及性的变化^[65]。

DNA 甲基化作为表观遗传调控的关键方式,通过在 DNA 特定碱基上附加甲基团来控制基因的表达^[66]。在 HNSCC 中, DNA 甲基化模式的改变能够调节靶基因的功能,进而促进肿瘤的远处转移^[67]。Guo 等^[68]研究揭示了 RNA 甲基转移酶 METTL3 在 HNSCC 肿瘤生长、转移和血管生成中的作用及其机制,指出 METTL3 促进了 CDC25B mRNA 的 N6-甲基腺苷修饰,从而推动 HNSCC 的恶性进展。Zhou 等^[69]发现, HOXA9 启动子的高甲基化增加了 HNSCC 的进展和转移风险。Arumugam 等^[70]研究则将 N6-甲基腺苷调控基因的改变与 HNSCC 的发生和转移联系起来。

非编码 RNA 是一类不参与蛋白质合成的 RNA 分子,其在生物体的生理与病理过程中发挥的调控功能日益得到关注,其包含各种类别,参与调节各种癌症的进展^[71]。诸如环状 RNA、长链非编码 RNA 以及微小 RNA 等,在众多恶性肿瘤的基因表达调控网络中起到了至关重要的作用。梁冀望等^[72]研究发现,长链非编码 RNA NEAT1 可促进喉鳞状细胞癌细胞迁移和侵袭,从而增加肿瘤细胞定居远处器官的风险。Wei 等^[73]发现 circRFWD3 在 HNSCC 组织和细胞系中显著上调,并在体内外促进 HNSCC 细胞的转移。Duan 等^[74]研究发现,长链非编码 RNAMALAT1 通过 EZH2 的非典型功能抑制肿瘤抑制因子 VHL,从而促进 HNSCC 的生长和转移。同时, Lu 等^[75]发现 miR-4295 通过靶向 NPTX1 促进了

HNSCC 的细胞增殖和转移。Wang 等^[76]研究发现,长链非编码 RNA SOX2-OT 在体内外均能促进 HNSCC 细胞的增殖和转移。

在肿瘤转移的路径中,蛋白磷酸化作用亦扮演着关键角色,该过程涉及在蛋白质分子的特定氨基酸位点引入磷酸基团,从而调控其活性、稳定性等生物化学特性。Coopman^[77]通过聚焦于蛋白磷酸化在癌症中的作用机制研究,证实蛋白磷酸化是激酶和磷酸酶之间微调平衡的结果,且影响着细胞的增殖、迁移及代谢过程,尤其是在信号传导途径中扮演着重要角色。综上所述,表观遗传不稳定性与肿瘤转移密切相关,DNA 甲基化、组蛋白修饰的磷酸化、非编码 RNA 在肿瘤的发生、发展及转移过程中起着关键作用。

3 结论

HNSCC 的远处转移是影响患者预后和生存率的关键因素之一。本文系统综述了与 HNSCC 远处转移相关的临床病理因素和分子标志物,旨在为风险评估和个体化治疗策略提供科学依据。研究表明,T、N 分期、嗜酸性粒细胞增多、HPV 感染等临床标志物显著影响 HNSCC 的远处转移风险。此外,肿瘤出芽、淋巴结转移伴随结外扩展及组织学分化程度等病理学指标也与远处转移密切相关。在分子水平上,HNSCC 远处转移涉及多种信号通路和生物学过程。增殖信号 EGF、肝细胞生长因子、癌基因以及相关通路的异常激活,促进了肿瘤细胞的增殖和侵袭能力。EMT 通过调控细胞形态和功能变化,增强了肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。血管生成相关血管内皮生长因子、ANGPTL4、TNF- α 等因子的异常表达促进了肿瘤新生血管的形成,从而为肿瘤细胞的转移提供了途径。代谢重编程,如 Warburg 效应,通过改变肿瘤细胞的能量代谢方式,赋予其在恶劣环境下的生存和扩散能力。表观遗传不稳定性,包括 DNA 甲基化、非编码 RNA 和组蛋白修饰等,通过调控基因表达和信号通路,进一步促进了肿瘤的侵袭和转移。综上所述,HNSCC 的远处转移是一个多因素、多层次的复杂过程。未来的研究应进一步深入探讨各类分子标志物及其相互作用机制,以便更精准地预测 HNSCC 的远处转移风险。此外,基于这些分子标志物的个体化治疗策略,有望显著改善 HNSCC 患者的预后和生存率。通过多学科合作,整合临床、病理和分子生物学信息,将有助于构建更全面的 HNSCC 远处转移风险评估体系,从而

实现精准医疗和个性化治疗。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, et al. Head and neck squamous cell carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 92.
- [3] Pan R, Zhu M, Yu C, et al. Cancer incidence and mortality: A cohort study in China, 2008–2013[J]. Int J Cancer, 2017, 141(7): 1315–1323.
- [4] Perner S, Idel C. Editorial for the special issue “squamous cell cancer of the head and neck—time to arrive in the 21st century of oncology”[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1592.
- [5] Alfieri S, Carenzo A, Platini F, et al. Tumor biomarkers for the prediction of distant metastasis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Cancers, 2020, 12(4): 922.
- [6] Demurtas S, Ingargiola R, Orlandi E, et al. How can we address the challenge of distant metastases in HNSCC prognosis? [J]. Exp Rev Anticancer Ther, 2022, 22(8): 781–783.
- [7] Duprez F, Berwouts D, De Neve W, et al. Distant metastases in head and neck cancer: Distant metastases in head and neck cancer [J]. Head Neck, 2017, 39(9): 1733–1743.
- [8] 张少秋,燕丽,李瑞辰,等.头颈部鳞状细胞癌免疫微环境及其作用机制的最新研究进展及展望[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(6): 629–636.
- [9] Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Ayad T, et al. Clinical and histopathological risk factors for distant metastasis in head and neck cancer patients[J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2021, 41(1): 6–17.
- [10] Tao Z, Zhu H, Zhang J, et al. Recent advances of eosinophils and its correlated diseases [J]. Front Public Health, 2022, 10: 954721.
- [11] Hu G, Wang S, Zhong K, et al. Tumor-associated tissue eosinophilia predicts favorable clinical outcome in solid tumors: a meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 454.
- [12] Lee TL, Chen TH, Kuo YJ, et al. Tumor-associated tissue eosinophilia promotes angiogenesis and metastasis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Neoplasia, 2023, 35: 100855.
- [13] Sabatini ME, Chiocca S. Human papillomavirus as a driver of head and neck cancers[J]. Brit J Cancer, 2020, 122(3): 306–314.
- [14] 党瑶,高伟,车琴,等.人乳头状瘤病毒感染与国内喉鳞状细胞癌相关性的 Meta 分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2020, 26(2): 176–181.
- [15] Riva G, Albano C, Gugliesi F, et al. HPV meets APOBEC: New players in head and neck cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3): 1402.
- [16] Nakagawa T, Kurokawa T, Mima M, et al. DNA methylation and

- HPV-associated head and neck cancer [J]. *Microorganisms*, 2021, 9(4):801.
- [17] Melo BAC, Vilar LG, Oliveira NR de, et al. Human papillomavirus infection and oral squamous cell carcinoma-a systematic review [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2021, 87(3): 346–352.
- [18] Majitha C, Nayak DR, Shetty S, et al. Distant metastasis at the time of presentation of head and neck squamous cell carcinoma; a retrospective chart review from a tertiary cancer care centre[J]. *J Laryngol Otol*, 2024, 138(6): 661–666.
- [19] Chiesa-Estomba CM, Thompson L, Agaimy A, et al. Predictive value of tumor budding in head and neck squamous cell carcinoma: an update[J]. *Virch Arch*, 2023, 483(4): 441–449.
- [20] Mäkitie AA, Almangush A, Rodrigo JP, et al. Hallmarks of cancer: Tumor budding as a sign of invasion and metastasis in head and neck cancer[J]. *Head Neck*, 2019, 41(10): 3712–3718.
- [21] 彭俊, 曾泉. 头颈鳞状细胞癌淋巴结外侵犯研究进展[J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 46(1): 23.
- [22] Reticker-Flynn NE, Zhang W, Belk JA, et al. Lymph node colonization induces tumor-immune tolerance to promote distant metastasis[J]. *Cell*, 2022, 185(11): 1924–1942. e23.
- [23] Liu Z, Chen J, Ren Y, et al. Multi-stage mechanisms of tumor metastasis and therapeutic strategies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 270.
- [24] Hanahan D. Hallmarks of cancer: New dimensions[J]. *Cancer Dis*, 2022, 12(1): 31–46.
- [25] Saint A, Van Obberghen-Schilling E. The role of the tumor matrix environment in progression of head and neck cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2021, 33(3): 168–174.
- [26] Vitale I, Pietrocola F, Guilbaud E, et al. Apoptotic cell death in disease-current understanding of the NCCD 2023[J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(5): 1097–1154.
- [27] Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(9): 1745–1770.
- [28] Nong S, Han X, Xiang Y, et al. Metabolic reprogramming in cancer: Mechanisms and therapeutics[J]. *MedComm*, 2023, 4(2): e218.
- [29] Li YR, Halladay T, Yang L. Immune evasion in cell-based immunotherapy: unraveling challenges and novel strategies[J]. *J Biom Sci*, 2024, 31(1): 5.
- [30] Yücel AD, Gladyshev VN. The long and winding road of reprogramming-induced rejuvenation[J]. *Nat Comm*, 2024, 15(1): 1941.
- [31] Wu L, Wang XW, Tao Z, et al. Data-driven prediction of colonization outcomes for complex microbial communities [J]. *Nat Comm*, 2024, 15(1): 2406.
- [32] Crosas-Molist E, Samain R, Kohlhammer L, et al. Rho GTPase signaling in cancer progression and dissemination[J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(1): 455–510.
- [33] Liu M, Yang J, Xu B, et al. Tumor metastasis: Mechanistic insights and therapeutic interventions [J]. *MedComm*, 2021, 2(4): 587–617.
- [34] 吴美玉, 阮靖华, 钟伯雄. 人表皮生长因子的研究进展[J]. *生物工程学报*, 2020, 36(12): 2813–2823.
- [35] Marquard FE, Jücker M. PI3K/AKT/mTOR signaling as a molecular target in head and neck cancer [J]. *Bioch Pharmacol*, 2020, 172: 113729.
- [36] Chiang KH, Shieh JM, Shen CJ, et al. Epidermal growth factor-induced COX-2 regulates metastasis of head and neck squamous cell carcinoma through upregulation of angiopoietin-like 4 [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(6): 2004–2015.
- [37] Guo N, Liang J, Gao X, et al. Overexpressed HGF promotes metastasis of squamous cell carcinoma of the head and neck through the PI3K/Akt and JNK signaling pathways [J]. *Future Oncol*, 2021, 17(33): 4527–4543.
- [38] Neophytou CM, Panagi M, Stylianopoulos T, et al. The role of tumor microenvironment in cancer metastasis: Molecular mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Cancers*, 2021, 13(9): 2053.
- [39] Chen X, Zhang Y, Chen S, et al. Construction of a nomogram for predicting HNSCC distant metastasis and identification of EIF5A as a hub gene[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 13367.
- [40] Liu P, Kong X, Yi S, et al. IFIT3 accelerates the progression of head and neck squamous cell carcinoma by targeting PD-L1 to activate PI3K/AKT signaling pathway [J]. *World J Surg Oncol*, 2024, 22(1): 34.
- [41] Yang J, Antin P, Berx G, et al. Guidelines and definitions for research on epithelial-mesenchymal transition[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(6): 341–352.
- [42] 路小超, 宗如月, 罗新鹏, 等. 基质细胞调节的 EMT 在肿瘤浸润转移中作用的研究进展[J]. *生命科学*, 2021, 33(1): 95–103.
- [43] 于娟, 沈世敏, 王有虎. 外泌体调节头颈部鳞状细胞癌上皮间充质转化的研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024, 30(4): 107–112.
- [44] Chang JW, Seo ST, Im MA, et al. Claudin-1 mediates progression by regulating EMT through AMPK/TGF- β signaling in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Transl Res*, 2022, 247: 58–78.
- [45] Yuan W, Hu J, Wang M, et al. KDM5B promotes metastasis and epithelial-mesenchymal transition via Wnt/ β -catenin pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Mol Carcinog*, 2024, 63(5): 885–896.
- [46] Ma W, Liao Y, Gao Z, et al. Overexpression of LIMA1 indicates poor prognosis and promotes epithelial-mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2022, 16: 11795549221109493.
- [47] Yun M, Choi AJ, Woo SR, et al. Inhibition of carbonyl reductase 1 enhances metastasis of head and neck squamous cell carcinoma through β -catenin-mediated epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Cancer*, 2020, 11(3): 533–541.
- [48] 宗如月, 罗新鹏, 路小超, 等. 血管生成在恶性肿瘤中作用及靶向治疗策略的研究进展[J]. *生命科学*, 2022, 34(6): 644–652.
- [49] Shi X, Wang X, Yao W, et al. Mechanism insights and therapeutic intervention of tumor metastasis: latest developments and per-

- spectives[J]. *Signal Transduct Targeted Ther*, 2024, 9(1): 192.
- [50] Butkiewicz D, Gdowicz-Kłosok A, Krześniak M, et al. Association of genetic variants in ANGPT/TEK and VEGF/VEGFR with progression and survival in head and neck squamous cell carcinoma treated with radiotherapy or radiochemotherapy [J]. *Cancers*, 2020, 12(6):1506.
- [51] Hefni E, Menon D, Ma T, et al. Angiopoietin-like 4 induces head and neck squamous cell carcinoma cell migration through the NRPI/ABL1/PXN pathway [J]. *Cellular Signall*, 2023, 108: 110697.
- [52] 黄思佳,邱旭东,李文彦,等. 肿瘤微环境中的细胞调控网络及促瘤机制[J]. *生命科学*, 2020,32(4): 315–324.
- [53] Lee TL, Chen TH, Kuo YJ, et al. Tumor-associated tissue eosinophilia promotes angiogenesis and metastasis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Neoplasia*, 2023, 35: 100855.
- [54] Zhang C, Zhu M, Wang W, et al. TNF- α promotes tumor lymph angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma through regulation of ERK3[J]. *Transl Cancer Res*, 2019, 8(6):2439–2448.
- [55] Yan Q, Liu J, Liu Y, et al. Tumor-associated macrophage-derived exosomal miR21-5p promotes tumor angiogenesis by regulating YAP1/HIF-1 α axis in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Cellular Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 179.
- [56] Sato S, Vasaikar S, Eskaros A, et al. EPHB2 carried on small extracellular vesicles induces tumor angiogenesis via activation of ephrin reverse signaling[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(23): 132447.
- [57] 吴建春,钱俏红,方志红,等. 代谢重编程介导肿瘤微环境免疫抑制的研究评述[J]. *中国肿瘤临床*, 2022,49(3): 129–135.
- [58] Katopodi T, Petanidis S, Anastakis D, et al. Tumor cell metabolic reprogramming and hypoxic immunosuppression; driving carcinogenesis to metastatic colonization[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1325360.
- [59] Ohshima K, Morii E. Metabolic reprogramming of cancer cells during tumor progression and metastasis[J]. *Metabolites*, 2021, 11(1): 28.
- [60] Perri F, Della Vittoria Scarpati G, Pontone M, et al. Cancer cell metabolism reprogramming and its potential implications on therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck; a review[J]. *Cancers*, 2022, 14(15): 3560.
- [61] 田开赛,乔培培,陈晓平,等. 糖酵解途径在头颈鳞状细胞癌顺铂耐药的相关研究[J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 46(3): 140.
- [62] Ohashi T, Inoue N, Aoki M. The warburg effect and M2 macrophage polarization in head and neck cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2020, 47(1): 6–10.
- [63] Li J, Wang R, Li M, et al. APIP regulated by YAP propels methionine cycle and metastasis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Letters*, 2024, 588: 216756.
- [64] Laisné M, Lupien M, Vallot C. Epigenomic heterogeneity as a source of tumour evolution[J]. *Nat Rev Cancer*, 2025,25(1): 7–26.
- [65] Yang J, Xu J, Wang W, et al. Epigenetic regulation in the tumor microenvironment; molecular mechanisms and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 210.
- [66] 袁明波,叶国华,杨丹,等. DNA 甲基化测序技术研究进展[J]. *生物技术通报*, 2024,40(5): 58–65.
- [67] Ghafarpour V, Khansari M, Banaei-Moghaddam AM, et al. DNA methylation association with stage progression of head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Comput Biol Med*, 2021, 134: 104473.
- [68] Guo YQ, Wang Q, Wang JG, et al. METTL3 modulates m6A modification of CDC25B and promotes head and neck squamous cell carcinoma malignant progression [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1): 14.
- [69] Zhou C, Li J, Li Q, et al. The clinical significance of HOXA9 promoter hypermethylation in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *J Clin Lab Analysis*, 2019, 33(5): e22873.
- [70] Arumugam P, George R, Jayaseelan VP. Aberrations of m6A regulators are associated with tumorigenesis and metastasis in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Arch Oral Biol*, 2021, 122: 105030.
- [71] Yan H, Bu P. Non-coding RNA in cancer [J]. *Essays Biochem*, 2021, 65(4): 625–639.
- [72] 梁冀望,高小卓,杨骁,等. 长链非编码 RNA 核富集转录体 1 促进喉鳞状细胞癌细胞迁移和侵袭的机制研究[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024,30(3): 9–15.
- [73] Wei Z, Wang Y, Peng J, et al. CircRFWD3 promotes HNSCC metastasis by modulating miR-27a/b/PPAR γ signaling [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 285.
- [74] Duan Y, Yue K, Ye B, et al. LncRNA MALAT1 promotes growth and metastasis of head and neck squamous cell carcinoma by repressing VHL through a non-canonical function of EZH2 [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2): 149.
- [75] Lu S, Zhou C, Zou B, et al. MiR-4295 facilitates cell proliferation and metastasis in head and neck squamous cell carcinoma by targeting NPTX1 [J]. *Genes Imm*, 2020, 21(1): 4–12.
- [76] Wang R, Yang Y, Wang L, et al. SOX2-OT binds with ILF3 to promote head and neck cancer progression by modulating crosstalk between STAT3 and TGF- β signaling [J]. *Cancers*, 2023, 15(24):5766.
- [77] Coopman P. Protein phosphorylation in cancer: Unraveling the signaling pathways [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(8): 1036.

(收稿日期:2024–09–02)

本文引用格式:王颂洋,于明,龚正鹏.头颈部鳞状细胞癌远处转移相关标志物的研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2025, 31(4):49–55. DOI:10.11798/j.issn.1007–1520.202524341

Cite this article as:WANG Songyang, YU Ming, GONG Zhengpeng. Research progress on markers related to distant metastasis of head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2025,31(4):49–55. DOI:10.11798/j.issn.1007–1520.202524341