

福建省口腔鳞状细胞癌预后指数构建

伍俊锋 林李嵩 陈法 刘凤琼 鄢灵君 包晓丹 汪靖 王瑞 林亮坤 邱宇
郑晓燕 胡志坚 蔡琳 何保昌

350108 福州,福建医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系(伍俊锋、陈法、刘凤琼、鄢灵君、包晓丹、汪靖、王瑞、林亮坤、胡志坚、蔡琳、何保昌); 350004 福州,福建医科大学附属第一医院口腔颌面外科(林李嵩、邱宇、郑晓燕)

伍俊锋与林李嵩同为第一作者

通信作者:何保昌, Email:hbc517@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.06.028

【摘要】 目的 探讨福建省口腔鳞状细胞癌(OSCC)患者预后影响因素并构建预后指数(PI)。方法 收集福建医科大学附属第一医院口腔颌面外科2004年1月至2016年6月经病理确诊634例OSCC患者的临床资料,并进行随访,将患者随机分为建模组(建模组,318例)和验证模型组(验证组,316例)。在建模组,运用Kaplan-Meier法计算生存率,log-rank检验比较生存率差别,采用Cox比例风险回归模型探讨OSCC患者预后影响因素并计算死亡风险比值(HR)及其95%CI,以模型组中有意义的预测变量的 β 值计算PI。运用三分位法将患者分为高危组、中危组和低危组,并在验证组中采用赤池信息准则(AIC)和Harrell一致性指数(Harrell's c-index, C)检验模型的预测效能。结果 Cox比例风险回归模型分析发现,OSCC患者中年龄 ≥ 55 岁的HR值(95%CI)为2.22(1.45~3.39);口腔卫生较差的HR值(95%CI)为2.12(1.27~3.54);首诊淋巴结转移的HR值(95%CI)为5.78(3.60~9.27);TNM分期为III~IV期(I期为参照)的HR值(95%CI)为2.43(1.10~5.37);组织分化程度为低分化(高分化为参照)的HR值(95%CI)为2.53(1.60~4.01)。建模组和验证组中预后模型的预测效能良好(AIC和C值分别为1 205.80、0.700 2和1 150.47、0.737 3)。结论 年龄、口腔卫生、首诊淋巴结转移、TNM分期和组织病理学分级是OSCC预后影响因素,构建PI模型可有效指导临床治疗。

【关键词】 口腔肿瘤; 预后指数; Cox回归

基金项目:福建省科技厅科研项目(2015J01304);福建省科技创新联合资金(2016Y9033);福建省卫生计生科研人才培养项目(2017-ZQN-57)

A novel prognostic index for oral cancer in Fujian province Wu Junfeng, Lin Lisong, Chen Fa, Liu Fengqiong, Yan Lingjun, Bao Xiaodan, Wang Jing, Wang Rui, Lin Liangkun, Qiu Yu, Zheng Xiaoyan, Hu Zhijian, Cai Lin, He Baochang

Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China (Wu JF, Chen F, Liu FQ, Yan LJ, Bao XD, Wang J, Wang R, Lin LK, Hu ZJ, Cai L, He BC); Department of Stomatology, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China (Lin LS, Qiu Y, Zheng XY)

Wu Junfeng and Lin Lisong are the first authors who contributed equally to the article.

Corresponding author: He Baochang, Email: hbc517@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the survival factors and construct a prognostic index (PI) for oral squamous cell carcinoma (OSCC). **Methods** From January 2004 to June 2016, a total of 634 patients with pathologically confirmed OSCC were recruited in a hospital of Fujian. The clinical and follow-up data of all the patients with pathologically confirmed OSCC were collected to identify the factors influencing the prognosis of OSCC. All the patients were randomly divided into two groups: modeling group (modeling dataset, $n=318$) and validation group (validation dataset, $n=316$). Randomization was carried out by using computer-generated random numbers. In the modeling dataset, survival rates were calculated using Kaplan-Meier method and compared using the log-rank test. Cox regression model was used to estimate the hazard ratio (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) of prognosis factors. An PI for OSCC patients prognostic prediction model was developed based on β value of each

significant variable obtained from the multivariate Cox regression model. Using the tertile analysis, patients were divided into high-risk group, moderate-risk group, and low-risk group according to the PI, the Akaike information criterion (AIC) and Harrell's c-statistic (C index) were used to evaluate the model's predictability. **Results** Results from the multivariate Cox regression model indicated that aged ≥ 55 years ($HR=2.22$, 95% CI : 1.45–3.39), poor oral hygiene ($HR=2.12$, 95% CI : 1.27–3.54), first diagnosis of lymph node metastasis ($HR=5.78$, 95% CI : 3.60–9.27), TNM stage III–IV (stage I as reference) ($HR=2.43$, 95% CI : 1.10–5.37) and poor differentiation (well differentiation as reference) ($HR=2.53$, 95% CI : 1.60–4.01) were the risk factors influencing the prognosis of OSCC. The PI model had a high predictability in modeling group and validation group (AIC and C index were 1 205.80, 0.700 2 and 1 150.47, 0.737 3). **Conclusion** Age, poor oral hygiene, first diagnosis of lymph node metastasis, TNM stage and histological grade were factors associated with the prognosis of OSCC, and the PI model has a certain significance in the clinical treatment of OSCC.

【Key words】 Oral carcinoma; Prognostic index; Cox regression

Fund programs: Natural Science Foundation of Fujian Province (2015J01304); Fujian Science and Technology Innovation Joint Fund Project (2016Y9033); Scientific Research Talents Training Project of Health and Family Planning Health Commission in Fujian Province (2017–ZQN–57)

口腔癌主要病理类型为鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)^[1]。近年来 OSCC 患者的死亡率略有下降,但 5 年生存率仍徘徊在 50%^[2]。有研究显示,临床病理特征、治疗方式、吸烟、饮酒、口腔卫生、HPV 感染等均为影响 OSCC 患者的主要预后因素^[3–6],由于个体差异、预后因素暴露不同等情况,影响 OSCC 患者预后的评价,因而构建一个 OSCC 患者的预后综合指标尤为重要。目前国内外学者提出的预后指数模型得到广泛关注^[7–8],但在 OSCC 患者中构建预后指数的研究鲜有报道。本研究针对福建地区 OSCC 患者开展大样本的预后随访调查,在 Cox 比例风险模型分析的基础上构建预后指数(prognostic index, PI),并验证模型检验效能,旨在为 OSCC 患者个体化治疗和改善预后提供科学依据。

对象与方法

1. 研究对象:收集 2004 年 1 月至 2016 年 6 月福建医科大学附属第一医院口腔颌面外科确诊的 634 例 OSCC 患者,其中男性 408 例,女性 226 例,年龄中位数 57(18~90)岁。纳入标准:①手术或活检标本经病理确诊的原发性 OSCC;②均经手术治疗;③在福建省本地居住 >10 年;④排除其他继发性 OSCC、伴有其他口腔相关疾病和病情危重不能清晰回答问题者。通过计算机产生随机数字,以 1:1 的比例将纳入的调查对象随机分为建立模型组(建模组)和验证模型组(验证组),其中建模组 318(男性 206、女性 112)例,验证组 316(男性 202、女性 114)例。本研究通过福建医科大学伦理委员会批准[批号:(2012)福医伦理审字第(120)号]。

2. 研究方法:

(1)问卷调查:采用统一编制的调查问卷,经患

者知情同意,在入院后进行面访调查。包括一般情况(年龄、性别、文化程度、身高、体重等)、吸烟史、饮酒史、口腔卫生状况、肿瘤家族史等。登记患者诊治情况表,主要包括诊断情况(OSCC 确诊时间、肿瘤部位、TNM 分期、组织学分级等)和治疗情况(手术、放疗、化疗等)。

(2)随访调查:2004 年 1 月 1 日至 2017 年 7 月采用电话随访。每 6 个月收集 1 次随访信息,以 1 周内连续 3 次不同时间随访失败定为失访。失访、死于其他原因或随访截止时仍存活着视为删失,作截尾处理。随访截止时共收集 634 例,截尾数据 398 例(62.78%),其中失访 88 例(13.88%),死于其他疾病 13 例(2.05%),终止 297 例(46.85%),完全数据者 236 例(37.22%)。共随访 22 319.567 人月。

3. 相关定义:①吸烟:累计吸烟 >100 支^[9];②饮酒:每周至少 1 次,持续 >6 个月^[10–12];③TNM 分期:口腔癌分期按 2002 年 AJCC 唇及口腔癌分期方案进行确定^[13];④口腔卫生:根据简化软垢指数(debris index-simplified)进行评定,得分为 0~1 分为口腔卫生好,2~3 分为口腔卫生差^[14–16];⑤PI^[17]:利用多因素模型中有意义变量的回归系数 β 值构建 PI 模型。 $PI = \beta_1/\beta_{\text{最小}} + \beta_2/\beta_{\text{最小}} \cdots + \beta_n/\beta_{\text{最小}}$ 。

4. 统计学分析:采用 EpiData 3.1 软件建立数据库,进行数据双录入。应用 χ^2 检验比较组间差异;log-rank 检验比较生存差别;采用 Cox 比例风险回归模型对影响生存时间的因素进行单因素分析,纳入所有因素(性别、年龄、BMI、文化程度、职业、居住地、肿瘤家族史、治疗前吸烟、治疗前饮酒、口腔卫生、TNM 分期、组织分化程度、治疗方式、首诊淋巴结转移)进入多因素 Cox 比例风险回归模型,并做共线性诊断判断纳入因素是否存在多重共线性,使用逐步回归分析法对变量进行筛选,变量进入模型的

入选标准为0.05,剔除标准为0.10。以多因素模型中每个有统计学意义的预测变量的β值构建预后指数PI。采用三分位数确定PI的截断点,将患者按PI值划分为不同的亚组,采用Kaplan-Meier法计算生存率并绘制生存曲线。运用赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)和Harrell一致性指数(Harrell's c-statistic, C)在验证组中反映预后指数模型的预测效能^[18]。统计学分析采用Stata 13.0软件, P值均为双侧概率检验,检验水准α=0.05。

结 果

1. 一般特征:建模组318例,1、3、5年生存率为73.29%、63.48%、56.93%,中位随访时间为34.33个月;验证组316例,1、3、5年生存率为76.96%、63.14%、56.40%,中位随访时间为35.72个月。经log-rank检验,两组OSCC患者生存率的差异无统计学意义($\chi^2=0.42, P=0.518$)。此外两组患者性别、年龄、BMI、文化程度、职业、居住地和肿瘤家族史分布的差异均无统计学意义(表1)。

表1 两组口腔鳞状细胞癌患者基线特征

特征	建模组 (n=318)	验证组 (n=316)	χ^2 值	P值
性别			0.051	0.822
男	206(64.78)	202(63.92)		
女	112(35.22)	114(36.08)		
年龄组(岁)			0.221	0.638
<55	123(38.68)	128(40.51)		
≥55	195(61.32)	188(59.49)		
BMI(kg/m ²)			2.040	0.361
18.5~23.9	185(58.18)	199(62.97)		
<18.5	64(20.12)	51(16.14)		
≥24.0	69(21.70)	66(20.89)		
文化程度			1.719	0.423
文盲	39(12.26)	29(9.18)		
小学及初中	226(71.07)	236(74.68)		
高中及以上	53(16.67)	51(16.14)		
职业			1.165	0.559
农民	129(40.57)	137(43.35)		
工人	85(26.73)	73(23.10)		
其他	104(32.70)	106(33.55)		
居住地			0.152	0.696
城市	137(43.08)	141(44.62)		
农村	181(56.92)	175(55.38)		
肿瘤家族史			0.424	0.515
无	306(96.23)	307(97.15)		
有	12(3.77)	9(2.85)		

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%)

2. OSCC预后影响因素:单因素分析显示建模组人群中年龄、TNM分期、N分期、组织病理分级、治疗方式、首诊淋巴结转移均为口腔癌预后的影响

因素($P<0.05$)(表2)。纳入所有影响因素(共线性诊断提示不存在多重共线性,所有纳入变量VIF<3)进入Cox比例风险回归模型,采用逐步回归分析法进行多因素分析,结果显示年龄、口腔卫生、首诊淋巴结转移、TNM分期和病理学分级是影响OSCC患者预后的因素(表3)。

3. 建模组与验证组PI、生存曲线比较:根据多因素有意义的β值计算PI,按三分位将PI分为低危、中危和高危组,经单因素Cox风险比例回归模型得出中危组和高危组相对于低危组可增加口腔癌死亡风险,且趋势性 χ^2 检验提示差异有统计学意义($P<0.001$)。在验证组中检验其预测效能,结果显示检验效能较好(AIC=1 150.470, C=0.737 3)(表4)。建模组以低危组为对照组,结果显示中危组和高危组预后情况较差,并在验证组中得到验证(图1)。

讨 论

本研究在福建地区开展大样本OSCC预后随访调查,通过Cox风险比例模型筛选出OSCC相关的预后因素。结果发现年龄、口腔卫生、首诊淋巴结转移、TNM分期和组织病理学分级是OSCC预后影响因素,并构建PI模型验证其效能,显示可较好反映OSCC患者的生存状况。

肿瘤病理学分级是反映肿瘤细胞破坏性和增殖速度的指标^[19],影响患者预后。本研究结果显示,相对于OSCC高分化的患者,低分化可增加患者死亡风险。肿瘤TNM分期同样严重影响预后。本研究发现,TNM分期为Ⅲ~Ⅳ期相对于Ⅰ期可增加OSCC的死亡风险(调整HR=2.43),与Gao等^[20]的报道一致。此外,手术联合放疗并未比单纯手术有更好的预后(HR=1.73),其原因可能与患者的TNM分期有关^[21]。但此结果在多因素Cox模型中无统计学意义,可能是由于同时进行手术合并放疗的例数较少,有待扩大样本进一步研究。肿瘤患者若出现淋巴结转移及复发,其预后不良^[22-24],与本研究OSCC患者首诊淋巴结转移可增加死亡风险的结果一致。口腔卫生是影响OSCC预后的主要因素之一。本研究结果显示较差的口腔卫生状况可增加患者的死亡风险。较差的口腔卫生可增加口腔内牙周病相关菌群,从而导致癌症的发生,并在患者术后康复的过程中引起手术切缘炎症反应的发生,从而影响患者的预后^[4]。此外,研究中还发现年龄≥55岁可增加OSCC死亡的风险,高龄口腔癌患者由于年龄的增加,机体对突变细胞的免疫监视减弱,对肿瘤

表 2 建模组口腔鳞状细胞癌预后单因素分析

特征	删失 ^a	死亡 ^a	5年总生存率(%)	P值	HR值(95%CI)
性别				0.551	
男	121(63.35)	85(66.93)	56.39		1.00
女	70(36.65)	42(33.07)	57.85		0.89(0.62 ~ 1.30)
年龄组(岁)				0.014	
<55	80(41.88)	43(33.86)	62.34		1.00
≥55	111(58.12)	84(66.14)	53.69		1.59(1.10 ~ 2.32)
BMI(kg/m ²)				0.945	
18.5 ~ 23.9	112(58.64)	73(57.48)	56.84		1.00
<18.5	36(18.85)	28(22.05)	56.27		1.04(0.67 ~ 1.61)
≥24.0	43(22.51)	26(20.47)	57.89		0.95(0.61 ~ 1.48)
文化程度				0.629	
文盲	25(13.09)	14(11.02)	58.62		1.00
小学及初中	130(68.06)	96(75.59)	55.27		1.08(0.62 ~ 1.90)
高中以上	36(18.85)	17(13.39)	64.93		0.84(0.42 ~ 1.71)
职业				0.556	
农民	75(39.27)	54(42.52)	56.88		1.00
工人	47(24.61)	38(29.92)	52.44		1.13(0.74 ~ 1.72)
其他	69(36.12)	35(27.56)	61.76		0.87(0.57 ~ 1.34)
居住地				0.169	
城市	88(46.07)	49(38.58)	60.91		1.00
农村	103(53.93)	78(61.42)	54.00		1.29(0.90 ~ 1.85)
肿瘤家族史				0.323	
无	184(96.34)	122(96.06)	57.45		1.00
有	7(3.66)	5(3.94)	42.00		1.57(0.64 ~ 3.85)
治疗前吸烟				0.749	
无	124(64.92)	84(66.14)	56.48		1.00
有	67(35.08)	43(33.86)	57.85		1.06(0.73 ~ 1.54)
治疗前饮酒				0.782	
无	137(71.73)	97(76.38)	56.34		1.00
有	54(28.27)	30(23.62)	58.78		0.94(0.63 ~ 1.42)
口腔卫生				0.065	
好	65(34.03)	26(20.47)	60.32		1.00
差	126(65.97)	101(79.53)	55.11		1.50(0.97 ~ 2.32)
TNM分期				<0.001	
I	26(13.61)	8(6.30)	84.30		1.00
II	70(36.65)	33(25.98)	64.91		1.65(0.76 ~ 3.58)
III ~ IV	95(49.74)	86(67.72)	47.19		3.14(1.52 ~ 6.52)
T分期				0.062	
T ₁	31(16.24)	14(11.02)	70.99		1.00
T ₂	80(41.88)	48(37.80)	58.71		1.57(0.86 ~ 2.85)
T ₃₋₄	80(41.88)	65(51.18)	51.61		1.96(1.09 ~ 3.51)
N分期				<0.001	
N ₀	150(78.53)	69(54.33)	68.18		1.00
N ₁	22(11.52)	27(21.26)	30.90		3.05(1.94 ~ 4.79)
N ₂₋₃	19(9.95)	31(24.41)	19.22		4.52(2.92 ~ 7.00)
M分期				0.168	
M ₀	190(99.48)	123(96.85)	57.55		1.00
M ₁	1(0.52)	4(3.15)	27.78		1.99(0.73 ~ 5.41)
病理分级				<0.001	
高分化	92(48.17)	43(33.86)	65.72		1.00
中分化	80(41.88)	46(36.22)	57.99		1.28(0.84 ~ 1.94)
低分化	19(9.95)	38(29.92)	35.32		2.55(1.64 ~ 3.95)
治疗方式				0.031	
单纯手术	53(27.75)	25(19.69)	68.17		1.00
手术+化疗	42(21.99)	23(18.11)	72.58		0.94(0.53 ~ 1.69)
手术+放疗	29(15.18)	19(14.96)	49.79		1.29(0.71 ~ 2.34)
手术+放化疗	67(35.08)	60(47.24)	43.46		1.73(1.08 ~ 2.76)
首诊淋巴结转移				<0.001	
否	140(73.3)	75(59.06)	68.18		1.00
是	51(26.7)	52(40.94)	16.71		4.95(3.33 ~ 7.36)

注: *括号外数据为例数, 括号内数据为构成比(%); P值采用log-rank检验方法

表3 建模组口腔鳞状细胞癌预后多因素分析

特征	β 值	Wald χ^2 值	s_e	P值	HR值(95%CI)	预后得分
年龄组(岁)						1.06
≥55	0.797	0.479	13.616	<0.001	2.22(1.45~3.39)	
口腔卫生						1.00
差	0.752	0.555	8.294	0.004	2.12(1.27~3.54)	
首诊淋巴结转移						2.33
是	1.754	1.394	52.853	<0.001	5.78(3.60~9.27)	
TNM分期						1.18
II	0.513	0.687	1.563	0.212	1.67(0.75~3.74)	
III~IV	0.890	0.983	4.840	0.028	2.43(1.10~5.37)	
病理分级						1.23
中分化	0.087	0.243	0.152	0.696	1.09(0.71~1.69)	
低分化	0.928	0.595	15.603	<0.001	2.53(1.60~4.01)	

注: <55岁、口腔卫生好、首诊无淋巴结转移、TNM分期I期、病理分级高分化为对照

表4 两组患者口腔鳞状细胞癌预后指数(PI)比较

预后指数 分组	建模组(n=318)		验证组(n=316)	
	例数	HR值(95%CI)	例数	HR值(95%CI)
低危(0.00~2.18)	108	1.00	125	1.00
中危(2.19~3.47)	104	1.64(1.01~2.66)	88	2.53(1.58~4.06)
高危(3.48~6.80)	106	6.89(4.27~11.13)	103	10.16(6.23~16.57)
势性 χ^2 检验	<0.001		<0.001	
AIC	1 205.80		1 150.470	
C	0.700 2		0.737 3	

注: AIC为赤池信息准则; C为Harrell一致性指数

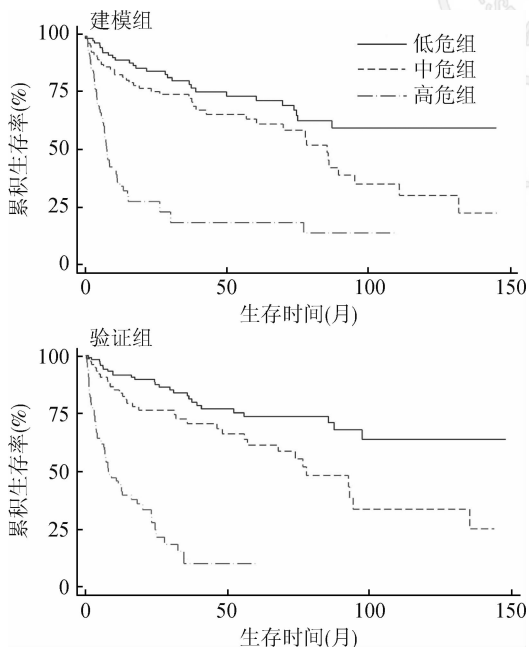


图1 建模组和验证组口腔鳞状细胞癌预后指数生存曲线

的免疫效应降低^[25]。OSCC是常见的口腔恶性肿瘤,在一些亚洲地区,其占有恶性肿瘤病例的10%以上^[26],其预后差,是患者死亡的主要原因之一。

本文通过Cox风险比例模型筛选出OSCC预后影响因素,通过最小 β 权重法构建PI模型,并根据PI

三分位数将患者分为低危组、中危组和高危组,在验证组中验证其效能,对OSCC患者生存情况进行评估。结果显示高危组相对于低危组其口腔癌死亡风险更高,且其检验效能良好(AIC和C值分别为1 150.47和0.737 3),与Chen等^[27]研究结果一致。提示在OSCC患者的治疗中可计算PI得分,在不进行生化检测情况下,根据患者年龄、口腔卫生、首诊淋巴结转移、TNM分期和组织病理学分级等信息预测其生存情况,并根据患者的危险分组实施针对性治疗方案。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer[J]. Oral Oncol, 2009, 45(4/5): 309-316. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.002.
- [2] Patmanathan SN, Johnson SP, Lai SL, et al. Aberrant expression of the S1P regulating enzymes, SPHK1 and SGPL1, contributes to a migratory phenotype in OSCC mediated through S1PR2 [J]. Sci Rep, 2016, 6: 25650. DOI: 10.1038/srep25650.
- [3] Bu JQ, Bu X, Liu B, et al. Increased expression of tissue/salivary transgelin mRNA predicts poor prognosis in patients with Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) [J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 2275-2281. DOI: 10.12659/MSM.893925.
- [4] Sato J, Goto J, Harahashi A, et al. Oral health care reduces the risk of postoperative surgical site infection in inpatients with oral squamous cell carcinoma [J]. Support Care Cancer, 2011, 19(3): 409-416. DOI: 10.1007/s00520-010-0853-6.
- [5] Grimm M. Prognostic value of clinicopathological parameters and outcome in 484 patients with oral squamous cell carcinoma: microvascular invasion (V+) is an independent prognostic factor for OSCC [J]. Clin Transl Oncol, 2012, 14(11): 870-880. DOI: 10.1007/s12094-012-0867-2.
- [6] Zhang M, Rose B, Lee CS, et al. In vitro 3-dimensional tumor model for radiosensitivity of HPV positive OSCC cell lines [J]. Cancer Biol Ther, 2015, 16(8): 1231-1240. DOI: 10.1080/15384047.2015.1056410.
- [7] Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era [J]. Blood, 2014, 123(6): 837-842. DOI: 10.1182/blood-2013-09-524108.
- [8] Sposito C, Di Sandro S, Brunero F, et al. Development of a prognostic scoring system for resectable hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(36): 8194-8202. DOI: 10.3748/wjg.v22.i36.8194.

- [9] World Health Organization. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic [M]. Geneva: World Health Organization, 1998.
- [10] Yan LJ, Chen F, He BC, et al. A novel environmental exposure index and its interaction with familial susceptibility on oral cancer in non-smokers and non-drinkers: a case-control study [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274 (4) : 1945-1950. DOI: 10.1007/s00405-016-4427-1.
- [11] 张林峰, 赵连成, 周北凡, 等. 男性饮酒与缺血性脑卒中发病关系的研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2004, 25 (11) : 954-957. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2004.11.009.
- Zhang LF, Zhao LC, Zhou BF, et al. Alcohol consumption and incidence of ischemic stroke in male Chinese [J]. *Chin J Epidemiol*, 2004, 25 (11) : 954-957. DOI: 10.3760/j.issn: 0254-6450.2004.11.009.
- [12] World Health Organization. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm [M]. Geneva: World Health Organization, 2000.
- [13] Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. AJCC cancer staging handbook [M]. 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002: 47-60.
- [14] Llana-Puy C. The rôle of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis [J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2006, 11 (5): E449-E455.
- [15] Greene JG, Vermillion JR. The simplified oral hygiene index [J]. *J Am Dent Assoc*, 1964, 68(1): 7-13. DOI: 10.14219/jada.archive.1964.0034.
- [16] Greene JC. Oral hygiene and periodontal disease [J]. *Am J Public Health Nations Health*, 1963, 53 (6) : 913-922. DOI: 10.2105/AJPH.53.6.913.
- [17] Bower M, Gazzard B, Mandalia S, et al. A prognostic index for systemic AIDS-related non-Hodgkin lymphoma treated in the era of highly active antiretroviral therapy [J]. *Ann Intern Med*, 2005, 143 (4) : 265-273. DOI: 10.7326/0003-4819-143-4-200508160-00007.
- [18] Lee CC, Ho HC, Su YC, et al. The prognostic ability of log odds of positive lymph nodes in oral cavity squamous cell carcinoma [J]. *Medicine*, 2015, 94 (27) : e1069. DOI: 10.1097/MD.0000000000001069.
- [19] 黄江峰, 王靖雯, 何保昌, 等. 口腔鳞状细胞癌患者生存影响因素研究 [J]. *中华预防医学杂志*, 2016, 50 (10) : 880-886. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.10.009.
- Huang JF, Wang JW, He BC, et al. Study of survival factors of oral squamous cell carcinoma [J]. *Chin J Prev Med*, 2016, 50 (10): 880-886. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.10.009.
- [20] Gao CH, Wang ZJ, Li C, et al. A functional polymorphism (rs10817938) in the XPA promoter region is associated with poor prognosis of oral squamous cell carcinoma in a Chinese Han population [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (9) : e0160801. DOI: 10.1371/journal.pone.0160801.
- [21] Goldstein M, Kastan MB. The DNA damage response: implications for tumor responses to radiation and chemotherapy [J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 129-143. DOI: 10.1146/annurev-med-081313-121208.
- [22] Vázquez-Mahía I, Seoane J, Varela-Centelles P, et al. Predictors for tumor recurrence after primary definitive surgery for oral cancer [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 70 (7) : 1724-1732. DOI: 10.1016/j.joms.2011.06.228.
- [23] Zhang YY, Wang DC, Su JZ, et al. Clinicopathological characteristics and outcomes of squamous cell carcinoma of the tongue in different age groups [J]. *Head Neck*, 2017, 39 (11) : 2276-2282. DOI: 10.1002/hed.24898.
- [24] Cadoni G, Giraldo L, Petrelli L, et al. Prognostic factors in head and neck cancer: a 10-year retrospective analysis in a single-institution in Italy [J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2017, 37 (6): 458-466. DOI: 10.14639/0392-100X-1246.
- [25] 刘善廷, 吴俊福, 郑荣寿, 等. 2009年中国口腔癌和咽喉癌发病与死亡情况分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2013, 47 (7) : 586-591. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2013.07.003.
- Liu ST, Wu JF, Zheng RS, et al. Incidence and mortality of oral cavity and pharyngeal cancer in China, 2009 [J]. *Chin J Prev Med*, 2013, 47 (7) : 586-591. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2013.07.003.
- [26] Zhang W, Gao CH, Zhang SH, et al. Serum annexin A2 level is associated with diagnosis and prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 75 (5) : 1081-1087. DOI: 10.1016/j.joms.2016.10.032.
- [27] Chen F, Cao YJ, Huang JF, et al. A novel prognostic index for oral squamous cell carcinoma patients with surgically treated [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(33): 55525-55533. DOI: 10.18632/oncotarget.14821.

(收稿日期: 2017-09-15)

(本文编辑: 张林东)