



[专家论坛]

2022年WHO头颈部肿瘤分类（第5版） 的解读：口腔和舌体上皮性肿瘤

李金薇，沙桐，郑凯娟，聂孟冬，关苇杭，史册
(吉林大学口腔医院口腔病理科, 吉林省牙发育及颌骨重塑与再生重点实验室, 长春 130021)

[摘要] 2022年3月,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布了第5版《头颈部肿瘤分类》。第5版的口腔和舌体肿瘤部分中,上皮性肿瘤相较于2017年的第4版作出了一些修改,其中包括将口腔潜在恶性疾病(oral potentially malignant disorders, OPMD)和口腔上皮异常增生(oral epithelial dysplasia, OED)作了分开阐述,并详细讨论了黏膜下纤维性变(submucous fibrosis, SF)和人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)相关性口腔上皮异常增生(HPV-associated oral epithelial dysplasia, HPVOED);在鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)部分,介绍了穿掘性癌(carcinoma cuniculatum, CC)和疣状癌(verrucous carcinoma, VC),并阐述了其特有的临床和组织学特征。本文总结了自2017年来口腔和舌体的上皮性肿瘤相关内容在临床、组织学和分子学研究中的最新进展。

[关键词] 世界卫生组织; 口腔和舌体肿瘤; 非肿瘤性病变; 上皮性肿瘤

[中图分类号]R782;R739.8 **[文献标志码]**A DOI:10.12439/kqhm.1005-4979.2024.02.001

Interpretation of the WHO 2022 classification of head and neck tumours (5th Edition): The epithelial tumours of oral cavity and mobile tongue

LI Jinwei, SHA Tong, ZHENG Kaijuan, NIE Mengdong, GUAN Weihang, SHI Ce
(Department of Oral Pathology, Hospital of Stomatology, Jilin University, Jilin Provincial Key
Laboratory of Tooth Development and Bone Remodeling, Changchun 130021, China)

[Abstract] The 5th edition of the Classification of Head and Neck Tumours by the World Health Organization (WHO) was published in March 2022. In the section on oral cavity and mobile tongue tumours, the classification of epithelial tumours in the 5th edition has undergone several modifications compared to the 4th edition published in 2017. Notably, oral potentially malignant disorders (OPMD) and oral epithelial dysplasia (OED) have been addressed separately, and in-depth discussions have been included regarding submucosal fibrosis (SF) and human papillomavirus (HPV)-associated oral epithelial dysplasia (HPVOED). Additionally, the section on squamous cell carcinoma (SCC) now includes carcinoma cuniculatum (CC) and verrucous carcinoma (VC), emphasizing their distinctive clinical and histological characteristics. This review provides a comprehensive overview of the most recent advancements in clinical, histological, and molecular research on epithelial tumours of oral cavity and mobile tongue since 2017.

[Keywords] World Health Organization; oral cavity and mobile tongue tumours; non-neoplastic lesions; epithelial tumours

2022年3月,世界卫生组织(WHO)发布了第5版《头颈部肿瘤分类》^[1](以下简称“第5版分类”)。在口腔和舌体肿瘤部分中,上皮性肿瘤的相关内容相较于2017年的第4版《头颈部肿瘤分类》^[2](以下

简称“第4版分类”)有所修改。在第4版分类的口腔和舌体的上皮性肿瘤部分,首先介绍了口腔癌;而第5版分类该部分则按照肿瘤的生物行为进行了整理,具体变化见表1。第5版分类详细讨论了口腔潜在恶性疾病(OPMD)、口腔上皮异常增生(OED)、黏膜下纤维性变(SF)和人乳头瘤病毒相关性口腔上皮异常增生(HPVOED)。OED的诊断标准中加入了更多的结构特征和细胞学特征。由于口腔是穿掘性癌(CC)和疣状癌(VC)的好发部位,且

收稿日期: 2023-12-03 接受日期:2024-01-24
基金项目: 国家自然科学基金(82270959、81970903);吉林大学白求恩计划项目(2023B28);中央高校基本科研业务费专项资金
作者简介: 李金薇,住院医师. E-mail: jwli22@mails.jlu.edu.cn
通信作者: 史册,教授. E-mail: ceshi@jlu.edu.cn

两者的临床和组织学表现不同于常见的鳞状细胞癌(SCC),因此第5版在SCC部分详细介绍了这2种疾病。本文着重阐述了第5版分类中有关口腔和舌体上皮性肿瘤部分的更新内容,以期为临床医师的诊断和治疗提供帮助。

表1 WHO《头颈部肿瘤分类》2022和2017版口腔和舌体上皮性肿瘤的比较

Table 1 Comparison of epithelial tumours of oral cavity and mobile tongue in the classification of the 2017 and 2022 editions of the head and neck tumours by WHO

第4版分类	第5版分类
SCC	乳头状瘤
OPMD和OED	鳞状细胞乳头状瘤
OPMD	尖锐湿疣
OED	寻常疣
增殖性疣状白斑	OPMD和OED
乳头状瘤	OPMD
鳞状细胞乳头状瘤	OED
尖锐湿疣	增殖性疣状白斑
寻常疣	SF
多灶性上皮增生(第5版分类已将多灶性上皮增生移到非肿瘤性病变中)	HPVOED
	SCC
	口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)
	口腔和舌体 VC
	CC

1 乳头状瘤

乳头状瘤包括鳞状细胞乳头状瘤、尖锐湿疣和寻常疣。乳头状瘤的诊断标准包括以下几点:外生性乳头状结构,有蒂或无蒂;上皮增生,可以是正角化或不全角化;存在纤维血管轴心;无上皮异常增生;若上皮浅层见凹空细胞,可辅助诊断^[1]。

2 OPMD和OED

与第4版分类不同的是,第5版分类对OPMD和OED分别进行讨论,并对SF和HPVOED进行详细介绍。

2.1 OPMD

除红斑、白斑等疾病外,第5版分类还对OPMD的其他相关内容进行了更新。例如:目前无法预测口腔扁平苔藓的恶变风险^[3-4],口腔苔藓样病表现与口腔扁平苔藓类似,但缺乏特征性的临床或组织学表现,难以与口腔扁平苔藓鉴别;无烟烟草角化症的患病风险与烟草类型有关;患有恶性血液疾病同时接受了同种异体干细胞移植的患者好发口腔移植植物抗宿主病^[5]。虽然红斑狼疮仍然被列为

OPMD,但其好发部位可能不仅限于唇红,也可能发生于口腔其他部位^[5]。家族性癌症综合征包括先天性角化不良(dyskeratosis congenita)、范可尼贫血(Fanconi anaemia)、着色性干皮病(xeroderma pigmentosum)、利-弗劳梅尼综合征(Li Fraumeni syndrome)、布卢姆综合征(Blooms's syndrome)、毛细血管扩张性共济失调综合征(ataxia telangiectasia)和Cowden综合征(Cowden's syndrome)。第5版将慢性念珠菌病(chronic candidiasis)、梅毒性舌炎(syphilitic glossitis)和光线性角化病(actinic keratosis)从OPMD中移除。

2.2 OED

第5版分类对OED的诊断标准进行了修改,具体变化详见表2^[6]。由于世界各地的标准不同,OED的分级尚未达成共识^[6-8]。第5版分类仍采用传统的三分法,即根据上皮异常增生所影响的上皮层范围,分为轻度、中度和重度。对于重度OED的诊断标准,第5版分类作出了补充:若上皮异常增生局限于上皮下1/3,但有较明显的细胞非典型性时,包括球状钉突、出芽和基底细胞排列紊乱等,则诊断为上皮重度异常增生。然而,三分法过于简单化,不能完全体现OED的复杂性^[6,9]。一些学者^[9-11]倡导采用二分法,即低级别和高级别,但该分类在预测疾病恶变方面的证据尚不足。关于OED的分级

表2 OED诊断标准的改变

Table 2 Modifications to the WHO diagnostic criteria for OED

上皮结构特征	细胞学特征
第4版分类	第4版分类
上皮层次紊乱	细胞核大小不一
基底细胞极性丧失或排列紊乱	细胞核形态异常
滴状钉突	细胞大小不一
有丝分裂活性增加(第5版已归入细胞学特征)	细胞形态异常
异常的浅层有丝分裂(第5版为上皮内有丝分裂增加)	核质比例增加
单个细胞成熟前角化(第5版为广泛的成熟前角化)	异常核分裂象
钉突内出现角化珠	核仁增大、数量增加
细胞间黏附下降	核深染
第5版分类新增	第5版分类新增
基底细胞聚集/成巢	单个细胞角化
增殖区域扩大	有丝分裂活性增加
成熟细胞中出现有丝分裂	细胞核增大
角化模式改变	凋亡,有丝分裂
疣状或乳头状结构	
沿小唾液腺导管的变化	
异常增生的上皮与正常上皮变化突然	
多种不同模式的异常增生	
多灶或跳跃性病变	

标准仍需进一步研究来明确和完善。

此外,第5版分类新增了苔藓样免疫反应,表现为淋巴细胞带状浸润及T细胞介导的上皮细胞破坏^[12]。其组织病理学特点与口腔扁平苔藓易混淆,但若存在上皮异常增生则可与口腔扁平苔藓鉴别^[6,13]。若缺乏或仅有少量上皮异常增生的细胞学特点,则很难对OED进行分级。第5版分类认为原位癌等同于重度异常增生,且不推荐在口腔中使用原位癌这个术语。

2.3 增殖性疣状白斑(proliferative verrucous leukoplakia, PVL)

PVL具有多灶性、持续性和进展性特点,并且有较高的复发率和癌变风险。早期PVL具有特征性的表现,可见上皮呈波浪状或较平坦,过度正角化或过度不全角化,伴乳头状-疣状结构,有时可见少量的细胞非典型性改变。这种独特的结构特征在其他口腔病变中较为罕见,若仅存在疣状表现而不伴有细胞非典型性,则应考虑为轻度异常增生^[7-8,12]。早期病变中有时还可观察到成熟前角化、尖锐的侧缘(sharp lateral margins)、跳跃性角化(skip keratoses)和角蛋白增加(increased keratin)。随着疾病进展,PVL呈外生性或内生性生长,表面疣状或结节状,甚至可见大面积病变,伴有多种异常增生。若PVL的上皮和固有层交界处存在带状的淋巴细胞浸润,则易被误诊为口腔扁平苔藓,但两者可根据是否存在完整的基底细胞和/或异常增生进行鉴别^[6-8,12-13]。

2.4 口腔黏膜下纤维性变(oral submucous fibrosis, OSF)

OSF是一种慢性隐匿性疾病,其特征是口腔及口咽部黏膜下组织进行性纤维化,有转变为SCC的风险。在第4版分类中,OSF被归为OPMD;而在第5版分类中,OSF首次作为独立的疾病被详细介绍。在南亚,OSF恶变率约为4.2%(95%CI=2.7%~5.6%),若存在OED,恶变风险则明显增加^[14]。目前尚无明确的分子预测标志物。据报道^[14-15],13q14-q33基因区域的杂合性缺失、缺氧和活性氧增加可能对恶变有一定的预测价值。

OSF与嚼槟榔的习惯高度相关,并呈明显的地域分布特征^[16]。在世界范围内,OSF患病率为4.96%(95%CI=2.28~8.62)^[17]。在疾病的不同阶段,临床表现也有所不同。主要表现为颊、唇、腭部可触及黏膜

下纤维条带,导致进行性的张口受限^[18]。患者可出现口腔灼痛、舌乳头消失、黏膜变白呈皮革样^[19]。

光镜下,起始期可见上皮增生,继而表现为显著的萎缩和上皮钉突消失。上皮异常增生最初表现为球状钉突。黏膜下层在早期变化轻微,可见轻度的血管增生、炎细胞浸润、胶原纤维和胶原纤维束增加,成纤维细胞散在分布;胶原呈均质性,近上皮下方出现玻璃样变^[20-21]。晚期病例可见血管消失,纤维增生可扩展至深层肌肉,并可见肌肉被纤维组织完全取代。

2.5 人乳头瘤病毒相关性口腔上皮异常增生(HPVOED)

HPVOED由转录活跃的高危型HPV感染引起,可见病毒感染所导致的特征性细胞改变,且有发展为SCC的风险。自第4版分类发布以来,研究者又补充了HPVOED的临床和组织学特征。此外,考虑到其与OED的区别,第5版分类详细介绍了HPVOED。

HPVOED多见于男性,男女比例为6:1,发病年龄广泛,50~60岁多见^[1]。舌腹、舌侧缘和口底是常见发病部位,也可见于颊黏膜、腭、唇黏膜和牙龈^[22-24]。临床上可见白色、红/白或红色斑块,表面平坦,边界清楚,与口腔白斑难以鉴别。HPVOED通常是由高危型HPV(尤其是HPV16)引起的上皮感染,但其发病机制仍不清楚,可能与HPV相关的宫颈上皮异常增生类似^[22-24]。

光镜下,大多数HPVOED上皮表面呈嗜酸性的不全角化,可见异常增生,如单个角质形成细胞呈基底细胞样,核质比例高,上皮浅层偶见多形细胞和凹空细胞^[22-25]。HPVOED存在2种特征性的细胞类型:核碎裂细胞和凋亡细胞。核碎裂细胞表现为染色质粗糙,类似于有丝分裂的细胞,可见细胞周晕(peri-cellular halo);凋亡细胞的胞质为浓缩的嗜酸性。WHO推荐诊断HPVOED时,除了要具备OED的表现外,还需要通过免疫组织化学染色明确细胞核和细胞质p16的弥漫强阳性,同时通过DNA或RNA原位杂交或PCR证明存在高危型HPV感染。需要注意的是,仅p16强阳性或PCR检测不足以诊断该感染。此外,5%~15%的病例可发展为侵袭性SCC^[23]。目前尚无对HPVOED进行分级的标准,建议在进一步研究明确其分级之前,仍采取传统的OED分级标准。

3 SCC

除了 SCC,口腔还是 CC 和 VC 的好发部位。与 SCC 相比,CC 和 VC 在临床和组织学上表现出不同的特点。因此,在第 5 版分类中对 CC 和 VC 进行了详细介绍。

3.1 OSCC

OSCC 是发生于口腔黏膜上皮的恶性肿瘤,以不同程度的鳞状分化为特征。OSCC 是世界上第 16 位常见的癌症,每年新增病例超过 37.7 万例,其中男性占 70%^[26]。不同地区的发病率存在显著差异,其中,美拉尼西亚和中南亚的预估发病率最高^[27]。据报道^[28],世界范围内 45 岁以下人群中舌癌的发病率也呈上升趋势,但其病因尚不明确。烟草是 OSCC 的主要致病因素,槟榔也是口腔癌发生的危险因素之一^[29-30]。此外,有报道^[31]称高危型 HPV 可能参与口咽 SCC 的发生和发展,但其是否是 OSCC 的重要病因尚未得到证实。大多数 OSCC 是由先前存在的 OED 发展而来的,但对于 OED 恶变的原因仍了解甚少^[6-7,32]。可能的原因是,大部分 OSCC 存在基因不稳定,具有明显的染色体变异和高的体细胞突变负荷^[6-7,32]。已经明确的体细胞突变基因包括 NOTCH1、KMT2D、CASP8、AJUBA、NSD1、HLA-A 和 TGFBR2。

大多数发生于口腔和舌体的癌为传统的角化型 SCC。常见的 OSCC 倾向于局部侵袭和早期淋巴结转移,其组织学分级与预后并不完全相关。然而,当组织学上出现非黏附性侵袭方式(a non-cohesive pattern of invasion)、肿瘤出芽、神经周围浸润(perineural invasion)、淋巴血管浸润、骨侵袭(bone invasion)、浸润深度>5 mm、肿瘤最差侵袭方式 5(worst pattern of invasion 5)、间质肿瘤比例>50%、淋巴结转移,尤其是出现淋巴结外扩展(extranodal extension, ENE)时,提示预后不良^[33-38]。

3.2 口腔和舌体 VC

VC 是一种非转移性的高分化 SCC 亚型,以外生性、疣状缓慢生长和边缘推压为特征,缺乏细胞学上的恶性表现。第 4 版 WHO 分类将 VC 描述在咽、喉、气管和咽旁间隙章节中。由于其在口腔中的表现不同于其他部位,且口腔黏膜是 VC 最常见的好发部位,占头颈部 VC 的 50%~75%,因此在第 5 版的口腔和舌体肿瘤章节中增加了 VC 的内容。

在口腔中,VC 最常发生于颊黏膜、牙龈和舌,肿瘤色白,呈外生性缓慢生长,可侵犯并破坏骨组织。口腔和舌体 VC 约占口腔癌的 2%~16%,多见于男性,尤其是 50 岁以上的人群^[39]。VC 的组织学表现同第 4 版分类。与常见的 SCC 相比,VC 预后较好,5 年生存率达 77%~86%^[39-40]。约 20% 的口腔 VC 会发展为 OSCC。若存在局灶性异常增生或浸润深度≤2 mm 的情况,则提示无不良预后,应按 VC 治疗^[41]。

3.3 CC

CC 是一种分化较好的、具有局部破坏性、非转移性的 SCC 亚型,呈现特征性的洞穴侵袭方式(burrowing invasive pattern),第 5 版分类对其进行了详细描述。CC 最常见于下颌牙龈-牙槽骨复合体(the gingiva-alveolar complex of the mandible),上颌骨也可发生,其他口腔部位较为罕见^[42]。CC 无明显性别差异,好发于 70~80 岁的老年人^[43]。其组织学特征较典型,主要表现为内生性生长模式,分化良好的鳞状上皮呈迷宫状或隧道样,形成与表面连通的隐窝,其内充满角蛋白^[44-45]。上皮内和间质中见大量中性粒细胞浸润,可见角蛋白微脓肿。若出现死骨则提示有骨侵袭^[46]。通常将肿瘤完全切除后,局部复发罕见。

综上所述,2022 年 WHO《头颈部肿瘤分类》(第 5 版)中口腔和舌体上皮性肿瘤部分与 2017 年的第 4 版分类相比,发生了一些变化,增加了近年来有关各种疾病在临床、组织学及分子水平方面的研究进展,对疾病的认识更加清晰。但还存在一些问题,如 OED 的分级过于简单,口腔扁平苔藓和口腔苔藓样病变易混淆等,因此,仍需进一步研究来明确和完善。

参考文献:

- [1] WHO Classification of Tumours Editorial Board. Head and neck tumours: WHO classification of tumours series[M].5th ed. Lyon (France): IARC Press, 2022.
- [2] El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, et al. WHO classification of head and neck tumours[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2017: 204-260.
- [3] Van der Meij EH, Mast H, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A prospective five-year follow-up study of 192 patients[J]. Oral Oncol, 2007, 43(8): 742-748.
- [4] Ramos-García P, González-Moles MÁ, Warnakulasuriya

- S. Oral cancer development in lichen planus and related conditions-3.0 evidence level: A systematic review of systematic reviews[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(8): 1919-1935.
- [5] Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(8): 1862-1880.
- [6] Odell E, Kujan O, Warnakulasuriya S, et al. Oral epithelial dysplasia: Recognition, grading and clinical significance[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(8): 1947-1976.
- [7] Woo SB. Oral epithelial dysplasia and premalignancy[J]. *Head Neck Pathol*, 2019, 13(3): 423-439.
- [8] Müller S. Oral epithelial dysplasia, atypical verrucous lesions and oral potentially malignant disorders: Focus on histopathology[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2018, 125(6): 591-602.
- [9] Yan F, Reddy PD, Nguyen SA, et al. Grading systems of oral cavity pre-malignancy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020, 277(11): 2967-2976.
- [10] Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, et al. Oral epithelial dysplasia classification systems: Predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement[J]. *J Oral Pathol Med*, 2008, 37(3): 127-133.
- [11] Nankivell P, Williams H, Matthews P, et al. The binary oral dysplasia grading system: Validity testing and suggested improvement[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2013, 115(1): 87-94.
- [12] Thompson LDR, Fitzpatrick SG, Müller S, et al. Proliferative verrucous leukoplakia: An expert consensus guideline for standardized assessment and reporting[J]. *Head Neck Pathol*, 2021, 15(2): 572-587.
- [13] Müller S. Oral lichenoid lesions: Distinguishing the benign from the deadly[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(s1): S54-S67.
- [14] Kujan O, Mello FW, Warnakulasuriya S. Malignant transformation of oral submucous fibrosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(8): 1936-1946.
- [15] Ekanayaka RP, Tilakaratne WM. Oral submucous fibrosis: Review on mechanisms of malignant transformation[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2016, 122(2): 192-199.
- [16] IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Betel-quid and areca-nut chewing and some areca-nut derived nitrosamines[J]. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 2004, 85: 1-334.
- [17] Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL, et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(7): 633-640.
- [18] Rao NR, Villa A, More CB, et al. Oral submucous fibrosis: A contemporary narrative review with a proposed inter-professional approach for an early diagnosis and clinical management[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 49(1): 3.
- [19] Bhatt P, Manjunath M, Khakhla D, et al. Assessment and correlation between functional and histological staging of oral submucous fibrosis: A clinicohistopathologic study[J]. *Natl J Maxillofac Surg*, 2019, 10(1): 27-32.
- [20] Peng Q, Li HY, Chen J, et al. Oral submucous fibrosis in Asian countries[J]. *J Oral Pathol Med*, 2020, 49(4): 294-304.
- [21] Shen YW, Shih YH, Fuh LJ, et al. Oral submucous fibrosis: A review on biomarkers, pathogenic mechanisms, and treatments[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7231.
- [22] Lerman Mark A, Soulafe A, Neal L, et al. HPV-16 in a distinct subset of oral epithelial dysplasia[J]. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*, 2017, 30(12): 1646-1654.
- [23] Hendawi N, Niklander S, Allsobrook O, et al. Human papillomavirus (HPV) can establish productive infection in dysplastic oral mucosa, but HPV status is poorly predicted by histological features and p16 expression[J]. *Histopathology*, 2020, 76(4): 592-602.
- [24] Oh JK, Choi HY, Han MJ, et al. Prevalence of human papillomavirus-related diseases in the Republic of Korea: a cross-sectional study[J]. *Sex Transm Infect*, 2019, 95(4): 292-299.
- [25] Khanal S, Trainor PJ, Zahin M, et al. Histologic variation in high grade oral epithelial dysplasia when associated with high-risk human papillomavirus[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2017, 123(5): 566-585.
- [26] 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.
- [27] Kuruvilla J, Nayar KR. Distribution pattern and its correlation for oral cancer rate and human development rank for countries: An ecological approach[J]. *Contemp Clin Dent*, 2021, 12(1): 9-13.
- [28] Ng JH, Iyer NG, Tan MH, et al. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study[J]. *Head Neck*, 2017, 39(2): 297-304.
- [29] Asthana S, Labani S, Kailash U, et al. Association of smokeless tobacco use and oral cancer: A systematic global review and meta-analysis[J]. *Nicotine Tob Res*, 2019,

- 21(9): 1162-1171.
- [30] Gupta B, Johnson NW. Systematic review and meta-analysis of association of smokeless tobacco and of betel quid without tobacco with incidence of oral cancer in South Asia and the Pacific[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e113385.
- [31] Zafereo ME, Xu L, Dahlstrom KR, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity often overexpresses p16 but is rarely driven by human papillomavirus[J]. Oral Oncol, 2016, 56: 47-53.
- [32] de Freitas Silva BS, Batista DCR, de Souza Roriz CF, et al. Binary and WHO dysplasia grading systems for the prediction of malignant transformation of oral leukoplakia and erythroplakia: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Oral Investig, 2021, 25(7): 4329-4340.
- [33] Subramaniam N, Balasubramanian D, Murthy S, et al. Adverse pathologic features in early oral squamous cell carcinoma and the role of postoperative radiotherapy-a review[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2017, 124(1): 24-31.
- [34] Almangush A, Alabi RO, Troiano G, et al. Clinical significance of tumor-stroma ratio in head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 480.
- [35] Xu B, Salama AM, Valero C, et al. The prognostic role of histologic grade, worst pattern of invasion, and tumor budding in early oral tongue squamous cell carcinoma: A comparative study[J]. Virchows Arch, 2021, 479(3): 597-606.
- [36] Almangush A, Mäkitie AA, Triantafyllou A, et al. Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update[J]. Oral Oncol, 2020, 107: 104799.
- [37] Caldeira PC, Soto AML, de Aguiar MCF, et al. Tumor depth of invasion and prognosis of early-stage oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis[J]. Oral Dis, 2020, 26(7): 1357-1365.
- [38] Almangush A, Pirinen M, Heikkinen I, et al. Tumor budding in oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis[J]. Br J Cancer, 2018, 118(4): 577-586.
- [39] Alonso JE, Kuan EC, Arshi A, et al. A population-based analysis of verrucous carcinoma of the oral cavity[J]. Laryngoscope, 2018, 128(2): 393-397.
- [40] Koch BB, Trask DK, Hoffman HT, et al. National survey of head and neck verrucous carcinoma: Patterns of presentation, care, and outcome[J]. Cancer, 2001, 92(1): 110-120.
- [41] Patel KR, Chernock RD, Sinha P, et al. Verrucous carcinoma with dysplasia or minimal invasion: A variant of verrucous carcinoma with extremely favorable prognosis[J]. Head Neck Pathol, 2015, 9(1): 65-73.
- [42] Farag AF, Abou-Alnour DA, Abu-Taleb NS. Oral carcinoma cuniculatum, an unacquainted variant of oral squamous cell carcinoma: A systematic review[J]. Imaging Sci Dent, 2018, 48(4): 233-244.
- [43] Datar UV, Kale A, Mane D. Oral carcinoma cuniculatum: A new entity in the clinicopathological spectrum of oral squamous cell carcinoma[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(1): ZD37-ZD39.
- [44] Padilla RJ, Murrar VA. Carcinoma cuniculatum of the oral mucosa: A potentially underdiagnosed entity in the absence of clinical correlation[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2014, 118(6): 684-693.
- [45] Fonseca FP, Pontes HAR, Pontes FSC, et al. Oral carcinoma cuniculatum: Two cases illustrative of a diagnostic challenge[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2013, 116(4): 457-463.
- [46] Zhang CY, Hu YH, Tian Z, et al. Oral carcinoma cuniculatum presenting with moth-eaten destruction of the mandible[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2018, 125(4): e86-e93.

[专家介绍] 史册,教授,主任医师,博士研究生导师。吉林大学超分子结构与材料国家重点实验室博士后;美国密西根大学牙学院访问学者。中华口腔医学会口腔病理学专业委员会常务委员;国际牙医师学院(international college of dentists, ICD) Fellow。主要从事牙和骨发育生物学与再生医学研究。主持国家自然科学基金项目3项、中国博士后科学基金特别资助项目1项、吉林省科技发展计划优秀青年人才基金项目1项、其他省级项目4项。入选吉林省高校优秀青年科研创新人才储备库、吉林大学优秀青年培育计划、吉林大学“励新优秀青年教师培养计划”(精英培养阶段)。共发表SCI收录论文30篇,其中第一作者/通信作者15篇。曾获口腔医学青年科学家论坛最具潜力奖、口腔病理杰出青年研究论坛奖、口腔生物医学新锐奖、吉林省优秀博士学位论文、“超星杯”第二届吉林省本科高校智慧课堂教学创新大赛一等奖。作为主要参加人,获省科技进步一等奖1项、省教学成果一等奖1项。主讲《口腔组织病理学》,作为负责人,获批第二批国家级一流本科课程(线上、线下混合式)。