

本文引文格式:凌小芳,姚金光.舌癌复发转移相关机制的研究进展[J].
右江民族医学院学报,2022,44(2):284-288.

【医学综述】

舌癌复发转移相关机制的研究进展

凌小芳¹,姚金光²

1. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院口腔医学院,广西 百色 533000

摘要: 舌鳞状细胞癌是最具有侵袭性的头颈部鳞癌,其局部复发风险高,存活率低于一般头颈癌组,以手术治疗为主,放射和化学治疗为辅。然而,多数舌癌患者对疗效的反应有限,存在局部复发和转移率高,预后不佳。目前靶控舌癌复发和转移的确切机制仍不清楚,但它却提供了一个广阔的研究空间来阐明其奥秘。舌癌细胞中有着较为复杂的生物学相互作用,这将有助于开发有希望的策略来克服复发和转移,进一步提高患者的生存率。本文将对近年来与舌癌复发转移密切相关的机制进行综述。

关键词: 舌肿瘤;复发;转移

中图分类号:R739.87

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2022)02-0284-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.02.029

口腔舌鳞状细胞癌(oral tongue squamous cell carcinoma, OTSCC)在口腔癌中发病率最高,约占三分之一^[1]。OTSCC的发病率在增加,且年轻女性患者也增多^[2]。此外,与牙龈、口底、硬腭、颊黏膜及磨牙后三角区的口腔其他亚部位的口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)相比,OTSCC死亡率更高^[3],死亡原因有免疫逃逸、局部复发、转移和治疗抗性等,5年生存率低于50%^[4]。肿瘤局部复发的定义^[5]是在第一次最终治疗后的5年内,口腔内发生的与原发肿瘤相关的病变超过6周。在原发部位和或仅发生颈部的复发也被认为是局部复发。病程、肿瘤生长方式、颈部隐匿性淋巴转移、手术切缘状态^[6]为TSCC复发的重要危险因素,也是不良的预后因素。TSCC在临床前期症状相对隐蔽,从癌前状态发展为浸润性癌,没有明显临床症状,易导致诊断延误。加之舌体的特殊性(血管和淋巴管丰富、舌的连续活动),早期可出现通过血液、淋巴管转移^[7],并具有侵袭性。故需要根据具体情况进行多模式治疗(如手术切除、辅助放疗和或化学治疗)。尽管如此,仍有TSCC患者出现治疗后复发和转移。Weckx A等^[8]研究表明,60% TSCC患者第一次治疗后的前2年复发,2年后复发者约占40%,故临床上建议至少进行5年的密切监测。TSCC复发和转移涉及许多复杂的生物学相互作用,

例如遗传、转录、环境、内分泌信号传导和代谢等,但具体调控分子机制仍未明确。因此,进一步探索影响TSCC复发转移的相关机制具有深远意义,有望提高患者的生存率。本文对近年来与舌癌复发转移密切相关的机制进行综述。

1 肿瘤干细胞

1.1 概述 癌症干细胞假说提出,每个肿瘤中有特定的癌细胞亚群负责肿瘤的起始,称为肿瘤起始细胞或癌症干细胞(cancer stem cells, CSCs),占肿瘤体积的<0.1%^[9],存在于白血病、乳腺、结肠等实体肿瘤中,具有高度失调的自我更新和分化。异常核型,有丝分裂的活性低于其他癌细胞,且能产生表型多样的后代,并有助于肿瘤的发生、进展、临床复发、转移性传播,以及对药物或放疗的抵抗^[10],常被认为是癌症有价值的预后和治疗靶点。近年来人们关注的是从CSC群体的鉴定和表征入手,从肿瘤组织中分离或产生足够数量的CSCs并扩增CSCs^[11],在体外进行一系列大规模研究。

1.2 CSCs与舌癌复发转移 有关研究发现,在OSCC中鉴定出CSCs^[12],CD44⁺/CD24⁻的OSCC细胞具有CSC样特征^[13],Todoroki K等^[13]在OSCC中鉴定了CD44阳性肿瘤起始细胞群,Tanaka T等^[14]报道OSCC具有潜在的以ALDH1为特征的CSC。同理,

基金项目:国家自然科学基金项目(81660495)

第一作者简介:凌小芳(1993-),女,在读硕士研究生,研究方向:口腔肿瘤,E-mail:842293935@qq.com

通讯作者简介:姚金光(1965-),男,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:头颈肿瘤侵袭、转移分子机制研究,E-mail:yao7760698@126.com

舌癌也具有异质性癌症干细胞样的细胞群,被鉴定为舌癌干细胞,存在于正在发育的肿瘤中。而复发和或不良预后是由于存在一个小的肿瘤起始亚群,这些亚群对传统的放化疗具有内在的抵抗力,又称“化学抗性细胞亚群”^[15]。一般来说^[16],TSCC细胞在应用顺铂后获得癌症干细胞样特性和EMT特征,这是因为CSCs主要处于非活动G0期,从而避免被靶向活跃分裂的癌细胞的辅助放疗和部分化疗破坏。因此,在积极对症治疗的同时,也存在着对治疗术后癌细胞群中的CSCs产生富集作用,为局部区域复发和放化疗抗性细胞的远处转移提供了便利^[12-17-18]。由此,在临床环境中,根除CSCs可以预防肿瘤复发、转移。

1.3 鉴定和治疗策略 CSCs可以通过其特异性细胞表面标志物的表达或球体形成方法检测到。以ALDH、CD133、CD44、CD24等标记物的表达来识别CSCs为目前流行的方法。其中ALDH作为实体瘤CSCs的通用标志物^[19]。Wang K等^[20]认为,TSCC的CSCs表面标志物可能是多种细胞表型的组合,目前尚未有确切的标志物。有部分研究表明,p75NTR^[21]、ALDH^[22]、舌上皮中的多梳复合蛋白Bmi1阳性细胞^[23],具有TSCC的CSC的潜能。Baillie R等^[12]研究发现,CSC标志物SOX2在中度分化TSCC的肿瘤巢核内表达,CD44 mRNA也有表达。Jiang XD等^[24]Oct4和SOX2的表达水平与TSCC的组织学分级,且表达较高的病例总生存期最差,其中Oct4表达水平与淋巴结转移显著相关,SOX2表达和淋巴结转移是TSCC患者总生存期的独立预后因素。CSCs标志物CD44v6和ABCG2表达分别与TSCC区域淋巴结转移、浸润模式、浸润深度、神经周围浸润和局部复发显著相关^[25]。因此,探索TSCC相关的CSCs,对于减少或消除CSCs的数量是有意义的^[26],目的是寻找新的治疗TSCC的有效靶点。

2 肿瘤微环境

2.1 概述 肿瘤的发生和发展依赖于肿瘤细胞与相关环境之间的双向通讯,不再被视为大量癌细胞聚集,而是被视为一个复杂的肿瘤微环境(the tumor micro-environment, TME)。肿瘤细胞存在的细胞外环境,由致癌细胞、癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAF)、免疫细胞、肿瘤血管系统和细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)组成^[27]。这些细胞类型中的每一种都具有独特的免疫能力,彼此之间相互作用,并与癌细胞相互作用,可决定肿瘤是否会存活并影响邻近细胞。有研究表明^[28],TME中的非恶性细胞不仅仅是沉默的旁观者,还是通过促进肿瘤发生、恶性进展、转移和治疗抗性的关键调节剂^[29]。

2.2 TME与舌癌复发转移 有关的舌肿瘤微环境被

认为是舌肿瘤发生和转移的关键因素,也是潜在的治疗靶点^[30]。Vered M等^[31]研究发现,TME中的CAFs是重要的侵袭促进剂,可通过上皮间质转化促进TSCC侵袭的作用^[32],还可调节肿瘤药物敏感性。同时,还与TSCC局部复发显著相关,并作为TSCC的共同迁移者出现在区域淋巴结转移瘤中。

2.3 治疗策略 一项临床前研究表明TME是潜在的治疗靶点^[33],以针对TME的方法来逆转对放疗、化疗和免疫治疗的耐药性,如二甲双胍联合放疗靶向头颈部鳞癌^[28]。现已广泛地开展关于干扰肿瘤与TME中组成成分、信号通路联系的研究工作,以实现抑制癌症生长和转移。但多数研究都是基于体外耐药细胞,适应性和非适应性抗性的机制,故还需要在实际的TME中进一步研究^[34]。再者TME在肿瘤的发展和治疗过程中会发生动态变化,也需了解和监测影响靶向TME治疗效果的因素,以提高患者的安全性和生存率^[35]。总之,专门破坏促肿瘤发生、复发和转移的TME是一项具有挑战性的工作。希望随着我们对TME内在生物学的理解得到改善,能更有能力抢占或逆转癌症治疗耐药性。

3 自噬

3.1 概述 自噬(autophagy)是广泛存在于真核细胞中的一种溶酶体依赖降解途径,也是细胞维持生存的一种重要机制^[36]。尽管在某些情况下自噬抑制肿瘤发生,但在大多数情况下自噬促进肿瘤发生。癌细胞依赖自噬,在许多情况下,它们比正常细胞和组织更依赖自噬生存^[37],这可能是由于微环境的固有缺陷以及增殖失调导致的代谢和生物合成需求增加。

3.2 自噬与舌癌复发转移的关系 自噬在舌癌的复发和转移中扮演重要的角色。研究表明^[38],通过沉默致癌KRAS诱导肿瘤消退的胰腺癌小鼠模型中,在完全抑制致癌驱动因素后仍然存在罕见的存活癌细胞依赖于自噬。癌细胞在休眠状态下,通过自噬维持自己的生存,进而长期保持在静止期,以逃避肿瘤化疗药物的杀伤,当自噬水平增强时,促进残留休眠的癌细胞复发。自噬中的跨膜蛋白ATG9A在癌细胞细胞质中的存在应被视为OSCC复发和存活的新候选生物标志物。自噬与肿瘤转移也具有复杂的关系,在癌症转移的早期阶段,自噬可能通过限制肿瘤坏死和炎症细胞浸润以及减轻癌基因诱导的衰老来抑制肿瘤转移。而在转移的晚期阶段,自噬倾向于通过促进与ECM分离的转移细胞在远处存活和定植,并通过诱导在新环境中未能与ECM建立接触的转移细胞进入休眠状态而充当转移的促进剂^[39]。Alexandra T等^[40]研究发现,自噬调节基因Beclin1可能导致TSCC细胞的恶性表型,BECN1是吞噬细胞成核的重要调节剂,其减少

会导致 ATG4、ATG5 和 LC3-II 水平降低,并加剧舌 SCC 细胞的增殖、迁移和侵袭。Beclin1 的过表达抑制了 TSCC 细胞的增殖、迁移和侵袭^[41]。

3.3 治疗策略 目前了解到自噬和舌癌复杂的相互作用的研究正处于初、中阶段,但很明显的是,自噬与新陈代谢、应激反应和细胞死亡途径密切相关。近年来,在理解自噬机制和自噬如何调控方面取得了重大进展。已有些癌症鉴定出与自噬调节有关的癌基因和肿瘤抑制基因^[37-39]。但现有疗法会间接造成代谢压力,这如何受到肿瘤细胞自噬能力的影响尚不清楚。也许使用人类癌症的小鼠模型,可能会提供信息。此外,建立人类肿瘤自噬功能能力的分子标志物及其与预后的可能关联,可能有助于开发新的癌症疗法。

4 上皮间质转化

4.1 概述 上皮间质转化(epithelial mesenchymal transformation, EMT)在胚胎发育、组织修复和肿瘤发生过程中被激活,是一种短暂且可逆的转分化程序,即从上皮细胞失去它们的顶端-基底极性和细胞-细胞黏附的程序^[42]。它涉及以逐步方式发生的多种遗传、表观遗传改变,并导致沿上皮到间充质轴产生处于中间状态的细胞,包括混合亚群^[43]。在癌症中,EMT 激活后,可以放松细胞-细胞黏附复合物并赋予细胞增强的迁移和侵袭特性,可以在转移过程中被癌细胞选择,作为转移集落的创建者。同时,经历过 EMT 的癌细胞更具侵袭性,显示出对细胞凋亡的抵抗力^[44]。此外,EMT 还包括与驱动癌细胞产生促炎因子、肿瘤发生、肿瘤干细胞和治疗耐药性相关^[45]。有实验发现^[46],通过筛选了皮肤、乳腺原发性肿瘤中的大量细胞表面标志物,确定了与不同 EMT 阶段相关的多种肿瘤亚群的存在,它们的克隆能力、分化、侵袭性和转移潜能与有关的不同特性相关。

4.2 EMT 与舌癌复发转移的关系 EMT 程序的激活与癌症干细胞理论之间存在联系,已被证明可增强细胞可塑性和肿瘤内异质性,并可能通过 CSC 发展促进耐药性,使小部分肿瘤细胞逃避化疗、存活并最终形成新的抗药性肿瘤驱动^[47],这是导致肿瘤复发的原因之一。在 OSCC 和胰腺导管腺癌的病例中^[48],E-钙粘蛋白表达的改变伴随着肿瘤芽内 EMT 转录因子的增加,证实了 EMT 和肿瘤出芽之间存在潜在联系。Han MW^[49-50]等研究表明,TSCC 患者的阳性淋巴结,与 EMT 表达显著相关,是预测舌癌淋巴结转移和肿瘤复发的重要生物标志物。此外,EMT 在癌症转移过程中促进迁移和存活,包括在 TME 中起到重要作用。研究发现,成纤维细胞生长因子 1 与其受体成纤维细胞生长因子受体 1 相互作用后通过 EMT 途径促进 TSCC 的转移^[51]。同时,还有部分研究结果表明,ln-

cRNA (NKILA)低表达与 TSCC 转移和患者预后不良显著相关,以及高迁移率组 2 是一种染色质重塑因子,其表达可通过激活 EMT 促进 TSCC 侵袭和转移^[52]。

4.3 治疗策略 越来越多的证据表明^[53],EMT 会诱导化疗耐药性和干性,并可能涉及转移进展的特定步骤,也是调节 microRNA、长链非编码 RNA 和 EMT 转录因子之间的串扰。回顾文献发现,研究 EMT 的大多数可用模型,要么是基于细胞的模型(迁移、体外侵袭性),要么是小鼠模型,与人的炎症标志物有差异,细胞模型无法重建生活环境中的复杂性,将小鼠模型转化为人类,数据也会变得复杂。至今,尚未成功解决 EMT 阳性肿瘤细胞。由于 60% 的 TSCC 患者在对治疗产生初步反应后的 2 年内复发,改善其复发、预后的障碍之一是防治化疗耐药性的发展。最近的研究^[42-43,51,53]表明,EMT 调节的 microRNA、lncRNA、CSCs 以及包括其本身都可作为 TSCC 预后和治疗靶点的生物标志物,并通过各种新型疗法,包括纳米医学和免疫疗法等进行靶向作用。

5 总结与展望

对于大多数复发和或转移的 TSCC 患者,治疗仍然是姑息性的。我们的主要目标是减少与局部复发相关的症状,延长生命,同时保持生活质量。但这是一个很大的挑战。临床上,可通过放疗的高质量初级治疗减少局部复发以及局部复发的早期检测可以减少继发性转移。也可以通过除了常规治疗外,使用选择性靶向 CSC 的抑制剂进行治疗,以降低疾病复发、转移的风险,从而提高生存率。

正因耐药性、肿瘤复发和转移的持续出现,迫切需要开发新的舌癌治疗策略。近些年,越来越多学者利用生物信息学工具、癌症数据库和可用的软件包工具,并进一步总结组学研究(基因组学、蛋白质组学、代谢组学)中涉及 TSCC 生物标志物开发的不同策略,帮助临床医生做出更好的评估。经多年的研究并发现了数千种候选 TSCC 生物标志物,但只有少数已转变为临床常规使用。其可能的原因是 TSCC 在复发和转移过程中,受多种机制调控,而特异或确切的机制尚未明确,所以寻找控制 TSCC 复发和转移的策略任重道远,需更多的实验进一步验证。我们希望看到的是,在不久的将来,可以预见 TSCC 疗法与多种靶向策略相结合的进一步发展。

参考文献:

- [1] Farhood Z, Simpson M, Ward GM, et al. Does anatomic subsite influence oral cavity cancer mortality? A SEER database analysis[J]. Laryngoscope, 2019, 129(6): 1400-

- 1406.
- [2] Paderno A, Morello R, Piazza C. Tongue carcinoma in young adults: a review of the literature[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2018, 38(3): 175-180.
- [3] Kim YJ, Kim JH. Increasing incidence and improving survival of oral tongue squamous cell carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 7877.
- [4] Naruse T, Yanamoto S, Okuyama K, et al. Immunohistochemical Study of PD-1/PD-L1 Axis Expression in Oral Tongue Squamous Cell Carcinomas; Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on Local Recurrence[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(2): 735-742.
- [5] Yanamoto S, Yamada S, Takahashi H, et al. Expression of the cancer stem cell markers CD44v6 and ABCG2 in tongue cancer: effect of neoadjuvant chemotherapy on local recurrence[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(4): 1153-1162.
- [6] Wunschel M, Neumeier M, Utpatel K, et al. Staging more important than grading? Evaluation of malignancy grading, depth of invasion, and resection margins in oral squamous cell carcinoma[J]. *Clin Oral Investig*, 2021, 25(3): 1169-1182.
- [7] Li PC, Zhang SS, Mo YZ, et al. Long non-coding RNA expression profiles and related regulatory networks in areca nut chewing-induced tongue squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(6): 302.
- [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.
- [9] Visweswaran M, Arfuso F, Warriar S, et al. Aberrant lipid metabolism as an emerging therapeutic strategy to target cancer stem cells[J]. *Stem Cells*, 2020, 38(1): 6-14.
- [10] Reddy KB. Stem Cells: Current Status and Therapeutic Implications[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(11): 1372.
- [11] Choudhury AR, Gupta S, Chaturvedi PK, et al. Mechanobiology of Cancer Stem Cells and Their Niche[J]. *Cancer Microenviron*, 2019, 12(1): 17-27.
- [12] Baillie R, Tan ST, Itinteang T. Cancer Stem Cells in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Review[J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 112.
- [13] Todoroki K, Ogasawara S, Akiba J, et al. CD44v3⁺/CD24⁻ cells possess cancer stem cell-like properties in human oral squamous cell carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(1): 99-109.
- [14] Tanaka T, Atsumi N, Nakamura N, et al. Bmi1-positive cells in the lingual epithelium could serve as cancer stem cells in tongue cancer[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39386.
- [15] Xie SL, Fan S, Zhang SY, et al. SOX8 regulates cancer stem-like properties and cisplatin-induced EMT in tongue squamous cell carcinoma by acting on the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(6): 1252-1265.
- [16] Xie SL, Fan S, Zhang SY, et al. SOX8 regulates cancer stem-like properties and cisplatin-induced EMT in tongue squamous cell carcinoma by acting on the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(6): 1252-1265.
- [17] Rodrigues M, Xavier F, Andrade NP, et al. Prognostic implications of CD44, NANOG, OCT4, and BMI1 expression in tongue squamous cell carcinoma[J]. *Head Neck*, 2018, 40(8): 1759-1773.
- [18] Varun BR, Jayanthi P, Ramani P. Cancer stem cells: A comprehensive review on identification and therapeutic implications[J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2020, 24(1): 190.
- [19] Toledo-Guzman ME, Hernandez MI, Gomez-Gallegos A A, et al. ALDH as a Stem Cell Marker in Solid Tumors[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2019, 14(5): 375-388.
- [20] Wang K, Zhou XK, Wu M, et al. Role of CD133⁺ cells in tongue squamous carcinomas: Characteristics of 'stemness' in vivo and in vitro[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(2): 863-870.
- [21] Tong DD, Sun J, Huang P, et al. p75 neurotrophin receptor: A potential surface marker of tongue squamous cell carcinoma stem cells[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(5): 2521-2529.
- [22] 郝伟亮. ALDH 作为人舌癌肿瘤干细胞标志因子的可行性分析[D]. 天津: 天津医科大学, 2016.
- [23] Tanaka T, Atsumi N, Nakamura N, et al. Bmi1-positive cells in the lingual epithelium could serve as cancer stem cells in tongue cancer[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39386.
- [24] 姜新娣, 罗刚, 王新红, 等. Oct4 与 Sox2 在舌鳞状细胞癌中的表达及临床意义[J]. *中华口腔医学杂志*, 2017, 52(1): 27-33.
- [25] Yanamoto S, Yamada S, Takahashi H, et al. Expression of the cancer stem cell markers CD44v6 and ABCG2 in tongue cancer: effect of neoadjuvant chemotherapy on local recurrence[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(4): 1153-1162.
- [26] Gan RH, Lin LS, Xie J, et al. FLI-06 Intercepts Notch Signaling And Suppresses The Proliferation And Self-renewal Of Tongue Cancer Cells[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 7663-7674.
- [27] Belli C, Trapani D, Viale G, et al. Targeting the microenvironment in solid tumors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 65: 22-32.
- [28] Anderson NM, Simon MC. The tumor microenvironment[J]. *Curr Biol*, 2020, 30(16): 921-925.
- [29] Cassim S, Pouyssegur J. Tumor Microenvironment: A Metabolic Player that Shapes the Immune Response[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 157.
- [30] Tao W, Li-Juan Z, Kan L, et al. The Microenvironment of Tongue Cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1296: 49-78.

- [31] Vered M, Dayan D, Yahalom R, et al. Cancer-associated fibroblasts and epithelial-mesenchymal transition in metastatic oral tongue squamous cell carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(6):1356-1362.
- [32] Zhou B, Chen WL, Wang YY, et al. A role for cancer-associated fibroblasts in inducing the epithelial-to-mesenchymal transition in human tongue squamous cell carcinoma[J]. *J Oral Pathol Med*, 2014, 43(8):585-592.
- [33] Jin MZ, Jin WL. The updated landscape of tumor microenvironment and drug repurposing[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):166.
- [34] Zhou ZH, Piao Y, Hao LQ, et al. Acidity-responsive shell-sheddable camptothecin-based nanofibers for carrier-free cancer drug delivery [J]. *Nanoscale*, 2019, 11(34):15907-15916.
- [35] Zhong Z, Virshup DM. Wnt Signaling and Drug Resistance in Cancer[J]. *Mol Pharmacol*, 2020, 97(2):72-89.
- [36] Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(3):460-473.
- [37] White E. The role for autophagy in cancer[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1):42-46.
- [38] Viale A, Pettazoni P, Lyssiotis CA, et al. Oncogene ablation-resistant pancreatic cancer cells depend on mitochondrial function [J]. *Nature*, 2014, 514(7524):628-632.
- [39] Su ZY, Yang ZZ, Xu YQ, et al. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14:48.
- [40] Alexandra T, Marina IM, Daniela M, et al. Autophagy-A Hidden but Important Actor on Oral Cancer Scene[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23):9325.
- [41] Weng JQ, Wang C, Wang YW, et al. Beclin1 inhibits proliferation, migration and invasion in tongue squamous cell carcinoma cell lines[J]. *Oral Oncol*, 2014, 50(10):983-990.
- [42] Loret N, Denys H, Tummers P, et al. The Role of Epithelial-to-Mesenchymal Plasticity in Ovarian Cancer Progression and Therapy Resistance[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(6):838.
- [43] Palamaris K, Felekouras E, Sakellariou S. Epithelial to Mesenchymal Transition: Key Regulator of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Progression and Chemoresistance[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(21):5532.
- [44] Suarez-Carmona M, Lesage J, Cataldo D, et al. EMT and inflammation; inseparable actors of cancer progression [J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(7):805-823.
- [45] Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, et al. EMT: 2016 [J]. *Cell*, 2016, 166(1):21-45.
- [46] Pastushenko I, Brisebarre A, Sifrim A, et al. Identification of the tumour transition states occurring during EMT[J]. *Nature*, 2018, 556(7702):463-468.
- [47] Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging Biological Principles of Metastasis[J]. *Cell*, 2017, 168(4):670-691.
- [48] Jensen DH, Dabelsteen E, Specht L, et al. Molecular profiling of tumour budding implicates TGF β -mediated epithelial-mesenchymal transition as a therapeutic target in oral squamous cell carcinoma[J]. *J Pathol*, 2015, 236(4):505-516.
- [49] Han MW, Lee JC, Kim YM, et al. Epithelial-mesenchymal transition: clinical implications for nodal metastasis and prognosis of tongue cancer [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 152(1):80-86.
- [50] Okuyama K, Suzuki K, Yanamoto S, et al. Anaplastic transition within the cancer microenvironment in early-stage oral tongue squamous cell carcinoma is associated with local recurrence[J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(4):1713-1720.
- [51] Jiao J, Zhao X, Liang Y, et al. FGF1-FGFR1 axis promotes tongue squamous cell carcinoma (TSCC) metastasis through epithelial-mesenchymal transition (EMT) [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 466(3):327-332.
- [52] Zhao XP, Zhang H, Jiao JY, et al. Overexpression of HMGA2 promotes tongue cancer metastasis through EMT pathway[J]. *J Transl Med*, 2016, 14:26.
- [53] Shibue T, Weinberg RA. EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(10):611-629.

收稿日期:2021-12-07;修回日期:2022-01-22