

口腔鳞状细胞癌嗜神经侵袭的研究进展

李冰芷 刘云坤 王文轩 侯泽宇 唐金茹 李龙江

口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心 国家口腔疾病临床医学研究中心
四川大学华西口腔医院头颈肿瘤外科 成都 610041

[摘要] 口腔鳞状细胞癌 (OSCC) 是头颈部最常见的恶性肿瘤, 具有侵袭、转移、复发的特点, 严重影响患者的生命健康。嗜神经侵袭 (PNI) 是 OSCC 一个常见且隐匿的病理学特征, 降低了患者的生存率, 但目前临床上对这种肿瘤高危生物学行为的认识仍不足。近年的研究发现 PNI 是肿瘤与神经双向的信号交互过程, 多种细胞、信号分子参与其中, 有可能成为未来治疗干预的靶点。本文就 OSCC 中 PNI 的分子病理机制、对预后的影响和临床治疗的研究进展作一综述。

[关键词] 口腔鳞状细胞癌; 嗜神经侵袭; 预后; 分子机制

[中图分类号] R781 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2024043



开放科学 (资源服务)
标识码 (OSID)

Research progress on perineural invasion of oral squamous cell carcinoma

Li Bingzhi, Liu Yunkun, Wang Wenxuan, Hou Zeyu, Tang Jinru, Li Longjiang

State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Head and Neck Oncology, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China (82141130, 82372735)

Correspondence: Li Longjiang, Email: muzili63@163.com

[Abstract] Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common malignant tumor in the head and neck. OSCC seriously hampers patients' life and health because of its invasion, metastasis, and recurrence characteristics. Perineural invasion (PNI) is a common but occult pathologic characteristic of OSCC that reduces the survival rate of patients. However, the clinical understanding of this high-risk biological behavior ability and mechanism remains insufficient. Recent studies have found that perineural invasion is a reciprocal communication between the tumor and nerves, which involves a variety of cells and molecules, and may become the target of future therapeutic intervention. This article reviews the research progress on the molecular pathological mechanism, prognostic value, and treatment of PNI in OSCC.

[Key words] oral squamous cell carcinoma; perineural invasion; prognosis; molecular mechanism

文献报道90%以上的头颈癌是鳞状细胞癌, 其中以口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 最为常见, 嗜神经侵袭 (perineural invasion, PNI) 是 OSCC 常见的病理特征之一, 其发病隐匿, 发生率为8%~82%, 文献报告的发生

率差异与检测方法、肿瘤类型等相关^[1-3], 有学者^[4]复查 OSCC 患者病理切片检出 PNI 阳性率从 30% 提高至 62%, 辅之以免疫组化染色则阳性率为 82%。PNI 的发生与患者 5 年生存率降低相关^[5], 但临床上对 PNI 临床意义与机制的认知有限, 目前仍未有针对 PNI 阳性 (PNI+) 的 OSCC 患者的治疗指南和个性化治疗方案。本文从 OSCC 中 PNI 的分子机制、PNI 对 OSCC 患者的预后影响和 PNI 阳性患者的临床治疗方案进行了总结, 旨在为 OSCC 患者中 PNI 的治疗和研究提供理论依据。

[收稿日期] 2023-07-17; **[修回日期]** 2024-01-27

[基金项目] 国家自然科学基金 (82141130, 82372735)

[作者简介] 李冰芷, 硕士, Email: libingzhi25@163.com

[通信作者] 李龙江, 教授, 博士, Email: muzili63@163.com

1 PNI概述

PNI较为广泛接受的定义是:肿瘤细胞侵犯神经内膜、神经束膜和神经外膜任何一层或者肿瘤细胞紧邻神经并包绕神经周长33%以上^[6]。PNI较常见于舌及口底癌,其发生与淋巴结分期、肿瘤深度及肿瘤原发位置有关^[7]。Schmitd等^[8]研究发现靠近肿瘤的神经表现出独特的转录组特征,轴突生长和应激反应相关基因表达上调,证实神经与肿瘤直接接触之前已经产生了交流,且两者的距离对预后有良好的预测性,因此建议将靠近肿瘤的神经即视为PNI阳性。

2 PNI的分子病理机制

近年研究发现PNI可能是一个依赖肿瘤和神经成分之间的双向信号传导的复杂动态过程。OSCC细胞可能分泌神经营养因子,在周围微环境中被施万细胞(Schwann cell, SC)和神经元识别接收,开启进一步的信号传导促进癌细胞侵袭和神经轴突生长等,神经的损伤和修复再生反应也是其中重要的一环^[2,9],这些过程中的信号分子有望成为未来的治疗靶点。

靠近肿瘤的神经上调了多个轴突生长及应激反应相关基因的表达,包括骨架排列相关基因如Cofilin1(CFL1)、MARCKS,参与内质网应激的ATF4,细胞解毒相关的FABP5、GSTP1等^[8]。CELSR3基因编码的非典型钙黏蛋白是非经典Wnt/平面细胞极化通路(noncanonical Wnt/planar cell polarity pathway, Wnt/PCP)通路组分,主要发挥胚胎发育与神经发生相关功能。CELSR3在OSCC中与PNI发生和不良预后有关,生物信息学分析发现CELSR3高表达组上调了轴突生长、神经元迁移和细胞凋亡、细胞黏附相关的基因表达,尤其是CB1和GHRH表达显著增高,但CELSR3参与PNI的具体机制仍有待探索^[10]。

在肿瘤与神经周围微环境中研究最多的分子是神经生长因子(nerve growth factor, NGF)及其受体,多个研究发现NGF在PNI+的OSCC细胞中表达明显上调^[11-13],并与淋巴结转移、淋巴-血管浸润以及预后相关^[5,13-14]。NGF可以通过磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)通路开启下游信

号传导^[11],该通路可以促进上皮-间充质转化从而提高癌细胞的运动能力和侵袭性^[2]。同样可能通过PI3K/Akt通路发挥作用的还有ICAM-5,它是一种仅在端脑神经元中表达的细胞间黏附分子,但有研究^[15]发现其在多种癌细胞系中表达上调,且ICAM-5高表达与OSCC中PNI发生相关,可能在肿瘤发生和神经侵袭中发挥作用。

微小RNA(MicroRNA)参与了肿瘤增殖、凋亡、侵袭、转移、血管生成等多种生物学行为调控,在PNI的进展中也起到了一定作用。位于染色体17q23.2上的MIR21基因编码的MicroRNA-21可以通过调节生长信号加速轴突生长和抑制神经元凋亡^[16]。MicroRNA-21高表达预示着OSCC患者PNI+的可能性及不良预后,其促进PNI的发生可能是通过下调抑癌基因PTEN的表达来实现的^[17]。此外,MicroRNA-370是肿瘤抑制因子,在PNI+的OSCC中MicroRNA-370表达下降, MicroRNA-370可通过下调IRS-1和靶向调控RAF-1和PIK3CD(MAPK/AKT通路的核心成分)发挥抑制肿瘤迁移、生长的作用^[18-19]。

神经和周围微环境中的细胞在PNI中的角色同样不可忽视。Deborde等^[20]揭示了SC通过与肿瘤细胞直接接触引导PNI的关键机制——SC与肿瘤细胞直接接触后会引导肿瘤细胞形成突起并向SC方向迁移,SC也能通过自身细胞突起阻断肿瘤细胞之间的联系导致肿瘤细胞的分散,NCAM1是SC与肿瘤细胞接触中的关键调节分子之一。Santi等^[21]研究将SC与人OSCC细胞系共同培养后进行RNA测序分析,证实SC能诱导肿瘤细胞改变细胞表型,转化代谢方式,促进侵袭和增殖等。脑源性神经营养因子和其受体可能会促进SC与癌细胞之间的相互作用^[22],激活Akt信号,诱导上皮-间充质转化,增强OSCC的侵袭性^[2]。除了SC外,Tassone等^[23]的研究发现PNI+神经周围的成纤维细胞会过表达基质金属蛋白酶-2,这是促进PNI可能的机制之一。

Lin等^[24]研究证实程序性死亡受体配体1在PNI+的头颈部鳞状细胞癌细胞中表达显著增高,且与胶质细胞源性神经营养因子表达呈正相关。Fu等^[25]检测了PNI+患者中各种免疫细胞的数量,发现总T细胞、细胞毒性T细胞、B细胞数目都显著减少,说明免疫功能下降可能也是促进PNI发展的原因之一。

PNI的发生是一个复杂的动态过程,涉及了肿

瘤和神经及周围成分的双向信号交互、神经营养因子及其受体、MicroRNA的调控、免疫系统的失衡等。

3 PNI对OSCC患者预后的影响

现有的研究已基本达成一个共识，即OSCC患者PNI+提示预后较差，PNI+会降低患者5年总体生存率(overall survival, OS)、5年疾病特异性生存率(disease-specific survival, DSS)和5年无病生存率(disease-free survival, DFS)^[5,8,17,26-27]，且PNI可以作为5年OS、DSS、DFS的独立预测因素^[28-30]。

PNI+患者更常出现颈部淋巴转移、血管浸润、淋巴-血管浸润^[8,26,31-33]，但PNI能否独立预测颈部淋巴转移和远处转移风险尚有争议^[30,34]。Quintana等^[3]分析得出PNI+的局部区域复发相对风险比为2.09(95% CI为1.86~2.35)，说明PNI阳性与局部区域复发风险呈正相关；另一项Meta分析^[35]认为PNI对于早期舌癌的局部区域复发率有影响。

对PNI进行分类将有助于更精准地预测预后，依据PNI发生的位置可将PNI分为肿瘤外PNI与肿瘤内PNI。出现肿瘤内PNI的患者可能有更高的淋巴结转移风险^[31]，而出现肿瘤外PNI的患者5年OS及5年DFS均低于发生肿瘤内PNI的患者，发生肿瘤外PNI指向更差的预后，需要更积极的治疗干预^[32]。根据PNI的病灶数目可分为单灶性和多灶性PNI。Hasmat等^[36]研究发现多灶性PNI比肿瘤浸润深度(depth of invasion, DOI)在5~10 mm或>10 mm对5年DSS影响更大，其对预后的影响与肿瘤出现淋巴结转移但未发生淋巴结包膜外侵犯相近。

PNI的发生与OSCC患者的远期生存率降低相关，PNI阳性患者有更高的淋巴结转移、局部区域复发风险，可作为筛选风险人群的指征之一。依据PNI发生的位置和灶区数目进一步分类，可以为治疗方式的选择提供参考。

4 OSCC中PNI的临床治疗

4.1 选择性颈淋巴清扫术(elective neck dissection, END)

PNI+对淋巴结转移有一定预测性，对于cN0/pN0但PNI+的早期OSCC患者是否采取END仍存在争议。

Chatzistefanou等^[37]与Hatten等^[38]认为PNI+的OSCC早期患者行END可能降低区域复发率，改善生存率。Tai等^[39]的研究发现行END显著改善了临床分期为cN0，合并PNI+的患者($n=62$)的5年DSS(82.1% vs 36%, $P=0.0071$)，并降低了其颈部复发率(18% vs 83.3%, $P<0.001$)。

Feng等^[40]对临床TNM分期为cT1N0M0的OSCC患者进行的一项多中心、双向性队列研究结果显示，患者2年淋巴结转移率与DOI相关性强于PNI，PNI对于END的决策价值存疑。Alzahrani等^[41]同样指出采用DOI作为临床分期分级依据后，PNI阳性与否对患者的临床分期分级没有太大的参考价值，但该研究局限之处在于仅有8例PNI+患者。Nguyen等^[42]研究中，术后发现淋巴结转移的危险因素包括DOI、PNI和肿瘤分化程度，END能使局部复发率降低12.6%，5年DFS提高6.2%。因此建议对所有临床TNM分期为T1N0M0，DOI ≥ 3 mm的患者都进行END，DOI < 3 mm进行原发灶清除，在最终病理结果中上存在PNI+或组织分化不良的患者考虑第二阶段行颈部清扫术。

综上，对早期临床分期为N0的PNI+患者可考虑行END，有一定降低颈部复发风险的作用，临床上建议将PNI与DOI、肿瘤分化程度等指标相结合作为手术决策的依据。

4.2 辅助放射和化学治疗

辅助放射治疗对于PNI+的OSCC治疗效果目前还不确切。Hasmat等^[36]的研究表明辅助放射治疗对PNI+的OSCC患者局部控制情况和5年DSS没有明显改善作用。Vonk等^[43]认为现有的研究证据不能支持对单独存在PNI+的OSCC患者进行术后放射治疗。Nair等^[28]在一项研究中对DOI ≥ 10 mm或肿瘤分化差的OSCC患者进行辅助化学治疗，结果显示对于临床分期为N0的PNI+患者，辅助放射治疗可以提高患者的5年OS。Rajappa等^[44]在一项回顾性分析中纳入了169名N0 PNI+的OSCC患者，研究显示术后放射治疗对患者5年OS无明显影响($P=0.54$)，但提高了患者的5年DFS($P=0.047$)，学者建议对于PNI+的早期OSCC患者也应考虑行术后放射治疗。

PNI与化学治疗的研究较为有限。Fan等^[45]的研究将PNI与其他风险因素包括病理分期pT4、pN1、切缘 ≤ 4 mm、肿瘤低分化、肿瘤侵犯淋巴管和DOI ≥ 11 mm共同考虑，当PNI阳性合并有上述风险因素多于2项时，建议对患者进行术后放射和化

学治疗。化学治疗的加入可以提高患者的5年OS和无复发生存率。

目前的研究建议对于单独存在PNI+的患者无需进行辅助放射和化学治疗,对于PNI+同时存在其他高危因素比如DOI \geq 10 mm或肿瘤分化较差的患者建议行术后放射和化学治疗。目前放射和化学治疗对于肿瘤PNI的作用研究仍较为有限,主要的限制在于PNI临床检出率有限,临床上仍缺乏对PNI统一标准化的组织病理学定义。未来要想明确放射和化学治疗对于PNI的作用,仍需从机制着手,进一步探索PNI的发生发展机制。

5 总结与展望

作为OSCC常见的病理特征之一,PNI+可预测OSCC的不良预后,与淋巴结转移、局部区域复发存在一定相关性。对于PNI+的早期OSCC患者,建议结合DOI和组织病理学结果等考虑是否行END,术后放射和化学治疗的指征和效果尚未明确。PNI的发生是一个肿瘤和神经成分双向进行诱导及信号传导的动态过程,在此过程中,SC可能通过直接接触肿瘤细胞而诱导PNI,肿瘤-神经微环境中的神经生长因子、MicroRNA等作为促进PNI的信号分子,免疫功能的抑制进一步促进PNI进展。随着PNI研究的深入,上述细胞及信号分子未来有机会成为PNI的特异性治疗靶点。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

6 参考文献

- [1] 王泽坤,罗京伟.头颈部恶性肿瘤嗜神经侵袭临床诊治现状[J].中华放射肿瘤学杂志,2020,29(2): 146-149.
Wang ZK, Luo JW. Clinical diagnosis and treatment of perineural invasion of head and neck malignant tumors[J]. Chin J Radiat Oncol, 2020, 29(2): 146-149.
- [2] Misztal CI, Green C, Mei C, et al. Molecular and cellular mechanisms of perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: potential targets for therapeutic intervention[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(23): 6011.
- [3] Quintana DMVO, Dedivitis RA, Kowalski LP. Prognostic impact of perineural invasion in oral cancer:

- a systematic review[J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2022, 42(1): 17-25.
- [4] Kurtz KA, Hoffman HT, Zimmerman MB, et al. Perineural and vascular invasion in oral cavity squamous carcinoma: increased incidence on re-review of slides and by using immunohistochemical enhancement[J]. Arch Pathol Lab Med, 2005, 129(3): 354-359.
- [5] Alkhadar H, Macluskey M, White S, et al. Perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: incidence, prognostic impact and molecular insight[J]. J Oral Pathol Med, 2020, 49(10): 994-1003.
- [6] Liebig C, Ayala G, Wilks JA, et al. Perineural invasion in cancer: a review of the literature[J]. Cancer, 2009, 115(15): 3379-3391.
- [7] Kim RY, Helman JI, Braun TM, et al. Increased presence of perineural invasion in the tongue and floor of the mouth: could it represent a more aggressive oral squamous cell carcinoma, or do larger aggressive tumors cause perineural invasion[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2019, 77(4): 852-858.
- [8] Schmitd LB, Perez-Pacheco C, Bellile EL, et al. Spatial and transcriptomic analysis of perineural invasion in oral cancer[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(16): 3557-3572.
- [9] Amit M, Na'ara S, Gil Z. Mechanisms of cancer dissemination along nerves[J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(6): 399-408.
- [10] Zheng K, Lan T, Li GP, et al. Evaluated expression of CELSR3 in oral squamous cell carcinoma is associated with perineural invasion and poor prognosis [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2022, 133(5): 564-573.
- [11] Alkhadar H, Macluskey M, White S, et al. Nerve growth factor-induced migration in oral and salivary gland tumour cells utilises the PI3K/Akt signalling pathway: is there a link to perineural invasion[J]. J Oral Pathol Med, 2020, 49(3): 227-234.
- [12] Kolokythas A, Cox DP, Dekker N, et al. Nerve growth factor and tyrosine kinase A receptor in oral squamous cell carcinoma: is there an association with perineural invasion[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2010, 68(6): 1290-1295.
- [13] Shen WR, Wang YP, Chang JY, et al. Perineural in-

- vasion and expression of nerve growth factor can predict the progression and prognosis of oral tongue squamous cell carcinoma[J]. *J Oral Pathol Med*, 2014, 43(4): 258-264.
- [14] Yu EH, Lui MT, Tu HF, et al. Oral carcinoma with perineural invasion has higher nerve growth factor expression and worse prognosis[J]. *Oral Dis*, 2014, 20(3): 268-274.
- [15] Maruya SI, Myers JN, Weber RS, et al. ICAM-5 (telencephalin) gene expression in head and neck squamous carcinoma tumorigenesis and perineural invasion[J]. *Oral Oncol*, 2005, 41(6): 580-588.
- [16] Zhang M, Xian HC, Dai L, et al. MicroRNAs: emerging driver of cancer perineural invasion[J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 117.
- [17] Yu EH, Tu HF, Wu CH, et al. MicroRNA-21 promotes perineural invasion and impacts survival in patients with oral carcinoma[J]. *J Chin Med Assoc*, 2017, 80(6): 383-388.
- [18] Chang KW, Chu TH, Gong NR, et al. miR-370 modulates insulin receptor substrate-1 expression and inhibits the tumor phenotypes of oral carcinoma[J]. *Oral Dis*, 2013, 19(6): 611-619.
- [19] Dou ZC, Gao L, Ren WH, et al. CiRS-7 functions as a ceRNA of RAF-1/PIK3CD to promote metastatic progression of oral squamous cell carcinoma via MAPK/AKT signaling pathways[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 396(2): 112290.
- [20] Deborde S, Omelchenko T, Lyubchik A, et al. Schwann cells induce cancer cell dispersion and invasion[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1538-1554.
- [21] Santi MD, Zhang M, Salvo E, et al. Schwann cells induce phenotypic changes in oral cancer cells[J]. *Adv Biol (Weinh)*, 2022, 6(9): e2200187.
- [22] Ein L, Mei C, Bracho O, et al. Modulation of BDNF-TRKB interactions on schwann cell-induced oral squamous cell carcinoma dispersion *in vitro*[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(11): 5933-5942.
- [23] Tassone P, Caruso C, White M, et al. The role of matrix metalloproteinase-2 expression by fibroblasts in perineural invasion by oral cavity squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2022, 132: 106002.
- [24] Lin CZ, Cao W, Ren ZH, et al. GDNF secreted by nerves enhances PD-L1 expression via JAK2-STAT1 signaling activation in HNSCC[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(11): e1353860.
- [25] Fu Y, Zhang XW, Ding Z, et al. Worst pattern of perineural invasion redefines the spatial localization of nerves in oral squamous cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 766902.
- [26] Spoerl S, Spoerl S, Reil S, et al. Prognostic value of perineural invasion on survival and recurrence in oral squamous cell carcinoma[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(5): 1062.
- [27] Cracchiolo JR, Xu B, Migliacci JC, et al. Patterns of recurrence in oral tongue cancer with perineural invasion[J]. *Head Neck*, 2018, 40(6): 1287-1295.
- [28] Nair D, Mair M, Singhvi H, et al. Perineural invasion: independent prognostic factor in oral cancer that warrants adjuvant treatment[J]. *Head Neck*, 2018, 40(8): 1780-1787.
- [29] Yang X, Tian XR, Wu KL, et al. Prognostic impact of perineural invasion in early stage oral tongue squamous cell carcinoma: results from a prospective randomized trial[J]. *Surg Oncol*, 2018, 27(2): 123-128.
- [30] Ting KC, Lee TL, Li WY, et al. Perineural invasion/lymphovascular invasion double positive predicts distant metastasis and poor survival in T3-4 oral squamous cell carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 19770.
- [31] Caponio VCA, Troiano G, Togni L, et al. Pattern and localization of perineural invasion predict poor survival in oral tongue carcinoma[J]. *Oral Dis*, 2023, 29(2): 411-422.
- [32] Lee LY, de Paz D, Lin CY, et al. Prognostic impact of extratumoral perineural invasion in patients with oral cavity squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(14): 6185-6194.
- [33] Zhang Y, Chen MT, Liu ZQ, et al. The neuropeptide calcitonin gene-related peptide links perineural invasion with lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1254.
- [34] Jin WY, Zhu M, Zheng Y, et al. Perineural invasion, lactate dehydrogenase, globulin, and serum sodium predicting occult metastasis in oral cancer[J]. *Oral Dis*, 2022, 28(1): 132-141.
- [35] Li JJ, Liu S, Li ZG, et al. Prognostic value of peri-

- neural invasion in oral tongue squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 683825.
- [36] Hasmat S, Ebrahimi A, Gao K, et al. Multifocal perineural invasion is a better prognosticator than depth of invasion in oral squamous cell carcinoma[J]. *Head Neck*, 2019, 41(11): 3992-3999.
- [37] Chatzistefanou I, Lubek J, Markou K, et al. The role of perineural invasion in treatment decisions for oral cancer patients: a review of the literature[J]. *J Cranio-maxillofac Surg*, 2017, 45(6): 821-825.
- [38] Hatten KM, Gupta N, Strome SE. What additional treatment is indicated for oral cavity cancer with isolated perineural invasion[J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(9): 1965-1966.
- [39] Tai SK, Li WY, Yang MH, et al. Treatment for T1-2 oral squamous cell carcinoma with or without perineural invasion: neck dissection and postoperative adjuvant therapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(6): 1995-2002.
- [40] Feng ZE, Cheng AM, Alzahrani S, et al. Elective neck dissection in T1N0M0 oral squamous cell carcinoma: when is it necessary[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2020, 78(12): 2306-2315.
- [41] Alzahrani S, Feng ZE, Cheng AM, et al. Is perineural invasion a reasonable indicator for neck dissection in cT1N0M0 squamous cell carcinoma of the oral cavity[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2021, 79(3): 704-711.
- [42] Nguyen E, McKenzie J, Clarke R, et al. The indications for elective neck dissection in T1N0M0 oral cavity squamous cell carcinoma[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2021, 79(8): 1779-1793.
- [43] Vonk J, Smit KA, Roodenburg JLN, et al. Effect of adjuvant radiotherapy on the local recurrence of oral squamous cell carcinoma with perineural invasion: a systematic review[J]. *Clin Otolaryngol*, 2019, 44(2): 131-137.
- [44] Rajappa SK, Ram D, Shukla H, et al. Oncological benefits of postoperative radiotherapy in node-negative early stage cancer of the oral cavity with isolated perineural invasion[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2019, 57(5): 454-459.
- [45] Fan KH, Chen YC, Lin CY, et al. Postoperative radiotherapy with or without concurrent chemotherapy for oral squamous cell carcinoma in patients with three or more minor risk factors: a propensity score matching analysis[J]. *Radiat Oncol*, 2017, 12(1): 184.

(本文编辑 吴爱华)

《口腔临床免疫学实验技术》 出版发行

书籍名称: 口腔临床免疫学实验技术

主编: 陈万涛

出版社: 人民卫生出版社

出版时间: 2023年11月

内容简介: 本书聚焦口腔免疫学领域, 根据近年来国内外免疫学及口腔免疫学的基础和临床研究的新进展新成果编写而成。全书编写内容循序渐进, 分别为口腔免疫学基础知识, 口腔及口腔颌面部常见的免疫反应性疾病的免疫机制及特点, 病毒免疫和基因工程抗体, 口腔主要免疫系统和特点, 口腔肿瘤免疫和免疫治疗, 黏膜免疫和免疫调节, 免疫检查点和免疫治疗等内容。本书内容层次分明, 丰富全面, 重点突出, 便于学生理解和掌握, 参考性强。

