

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2018.01.012

· 综述 ·

口腔鳞癌颈部隐匿性转移淋巴结研究进展

孙明宇 综述; 吴汉江 审校

中南大学湘雅二医院口腔颌面外科, 湖南 长沙(410000)

【摘要】 口腔鳞癌是人类常见的头颈部恶性肿瘤, 颈部淋巴结是否转移直接影响口腔鳞癌患者的预后。隐匿性淋巴结检测方法的探索与研究, 对早期口腔鳞癌患者的预后改善有积极的意义。本文从超声引导下针吸细胞学检查、正电子发射体层摄影术、前哨淋巴结活检术、分子生物学检测、纳米技术与量子点技术方面对口腔鳞癌隐匿性淋巴结转移研究进展作一综述。

【关键词】 口腔鳞癌; 颈部淋巴结; 隐匿性转移; 微转移; 诊断

【中图分类号】 R739.8 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2018)01-0061-05

【引用著录格式】 孙明宇, 吴汉江. 口腔鳞癌颈部隐匿性转移淋巴结研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(1): 61-65.

Research progresses in occult lymph node metastasis of oral squamous cancer SUN Mingyu, WU Hanjiang.

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China

Corresponding author: WU Hanjiang, Email: wuhanjiang163@126.com, Tel: 0086-13873196061

【Abstract】 Oral cancer is a common malignant tumor in head and neck cancers, and the metastasis of cervical lymph nodes directly affects the prognosis of patients with oral cancer. Exploration and study on the detection of occult lymph nodes in patients with negative cervical lymph nodes is of great importance to improve the prognosis of patients with early oral cancer. This article reviews some progresses of occult lymph node metastasis of oral cancer in ultrasound guided fine-needle aspiration cytology (US-FNAC)、positron emission tomography and single-photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT) fusion technology, sentinel lymph node biopsy technique (SLNB) and molecular biological detection、nanotechnology and quantum dot technology.

【Key words】 Oral carcinoma; Cervical lymph nodes; Occult metastasis; Micrometastasis; Diagnosis

颈部淋巴结的隐匿性转移(occult metastasis)一直是头颈外科的研究热点。至今仍没有一种广泛应用的检测手段可以无创检测出颈部淋巴结内的微小隐匿性转移灶^[1](occult metastatic cells)。发生于口腔鳞癌的隐匿性淋巴结转移一直是口腔医学研究的焦点。对于临床检查中颈部淋巴结阴性(clinical lymph node-negative, cN0)的患者, 是否行颈部淋巴结的清扫术成为研究的热点^[2]。因此, 对口腔鳞癌隐匿性淋巴结转移检测手段的研究与更

新迫在眉睫^[1]。本文从超声引导下针吸细胞学检查、正电子发射体层摄影术、前哨淋巴结活检术、分子生物学检测、纳米技术与量子点技术方面对口腔鳞癌隐匿性淋巴结转移研究进展作一综述。

1 颈部隐匿性转移淋巴结的定义

临床上对扪诊、影像学检查(CT、MRI及B超等)阴性、而术中或术后病理学检查阳性的淋巴结称为隐匿性转移淋巴结^[3], 也有学者将称之为临床阴性淋巴结^[4](clinical lymph node negative, cN0)。光学显微镜病理诊断示未见转移的淋巴结称之为病理阴性淋巴结^[5](pathological negative lymph nodes, pN0)。

【收稿日期】 2016-11-09; **【修回日期】** 2016-12-16

【作者简介】 孙明宇, 医师, 硕士, Email: sunmy2016@126.com

【通信作者】 吴汉江, 教授, 硕士, Email: wuhanjiang163@126.com

早期口腔鳞癌隐匿转移率为19.8%~38.1%^[6-8]。黄建瑶等^[9]对160例口腔鳞癌患者的回顾性研究显示cN0口腔鳞癌患者总隐匿性转移率为28.1%，舌癌隐匿性转移率最高，为33.9%。范靖华等^[10]对417枚pN0的口腔鳞癌患者的淋巴结进行免疫组化检测，发现两处颈部微转移灶。岳琨等^[11]运用单克隆抗体对678枚pN0牙龈癌的淋巴结进行免疫组化检测也发现4枚淋巴结有微转移，发生率为0.59%，当应用敏感度更高的量子点荧光探针技术检测时，颈部淋巴结微转移的发生率可以达到33.33%^[11]。

有学者提出常规HE染色切片仅能检出体积较大的颈部隐匿性转移淋巴结，应设计更为合适的染色方法，如SSS-HE染色^[12]、角蛋白免疫组化染色结合半连续切片技术等^[13]可以检测出体积较小的颈部淋巴结微转移。

综上所述，颈部隐匿性转移淋巴结应该归为两种，一种是临床检查阴性但在常规染色及普通光学显微镜下观察到的转移淋巴结。另一种为上述检查均为阴性的微小癌团块或者孤立的癌细胞，通过连续切片和免疫组化检查才能发现的，称为颈部隐匿性微转移淋巴结(occult cervical lymph node micrometastasis)^[14-15]。

2 颈部隐匿性转移淋巴结的诊断方法

2.1 超声引导下针吸细胞学检查

超声检查是用来评估淋巴结的一种实用可靠的影像学方法，有研究表明超声引导下细针穿刺可有效评估早期颈部转移的淋巴结^[16]，其敏感度远远大于CT和MRI。这种检查手段价格相对较低，并可对淋巴结的外形进行成像，在对术后患者的密集随访中，推荐采用此法^[17]。超声引导下针吸细胞学检查虽然确诊率高，可以早期发现患者颈部隐匿性转移的淋巴结，但此法十分依赖术者的操作熟练程度，人为影响因素较大^[18-19]。并且颈部有很多重要的血管及神经，彩色多普勒、能量多普勒、及三维能量多普勒引导下的检查则更具有安全性及准确性^[20]。况且此法确诊的指标——细胞学检查偏重于细胞形态的描述，无法进行量化，对阅片者的经验要求较高，而且对<5 mm直径的淋巴结性质无法给出确切判断^[21]，对隐匿性转移的微小病灶提供的信息较少，有时不能反映病变特性。因此，若将超声引导下针吸细胞学检查与免疫组织化学结合，可以提高转移淋巴结的

检出率^[22]。

2.2 正电子发射体层摄影术(position emission tomography, PET)

国外学者^[23]对160例口腔鳞癌患者的临床回顾性研究中认为，普通CT对病灶大小判断往往较模糊，而对淋巴结转移方面判断力也不足，不管是高分辨力的CT或是MRI，其敏感度都不高(65%左右)。而PET-CT是利用正电子核素进行功能显像的技术。临床数据反映PET-CT可以准确对头颈部肿瘤进行分期，并对其治疗反应作出评估，从而决定着治疗策略的制定，尤其对肝癌及肺癌早期局灶性病变的早期发现具有重要的参考价值^[24-27]。但由于颈部隐匿性淋巴结特殊的解剖结构与回流特点，以及对隐匿性淋巴结糖代谢的不活跃，PET-CT对于颈部淋巴结转移术前诊断的准确性还存在很大争议^[28]。同时，由于该检查技术价格昂贵，其推广应用尚存在争议^[29]。

2.3 前哨淋巴结活检术

肿瘤组织引流到达的第一站淋巴结称为前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)^[30]。前哨淋巴结活检术(sentinel lymph node biopsy, SLNB)是一种较为保守的治疗方法，检测肿瘤转移的第一站淋巴结是否有转移，如果病理证实为阳性，则做淋巴结清扫，如果阴性，则结束手术^[31]。Bums等^[32]在对前哨淋巴结活检术的研究中发现这种手术能早期发现隐匿性转移的淋巴结，并简化手术流程。

在对SLN的定位识别中，Elizabeth等^[33]用吲哚氰绿示踪宫颈癌的SLN，提高了SLN的检出率。随着材料学的不断进步，包裹式共轭齐聚物纳米粒子(encapsulated conjugated oligomer nanoparticles)、金纳米(gold nanoparticles)、量子点(quantum dots, QDs)等纳米材料已逐步应用于前哨淋巴结活检术的定位^[34-35]。随着医学影像设备的不断更新，Martinovic等^[36]等利用^{99m}Tc单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT)与电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)的同机融合技术显著提高了前哨淋巴结活检术对隐匿性转移淋巴结的检出率。

2.4 分子生物学检测

2.4.1 荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)

用荧光标记的特定DNA片段作探针，与环境基因组的核苷酸片段进行杂交配对，

进而测量该特定核苷酸序列是否存在并测量其丰度^[37]。研究发现口腔鳞癌患者位于11q13区段的受体型酪氨酸蛋白磷酸酶相互作用蛋白 $\alpha 1$ (receptor-type tyrosine-protein phosphatase F interacting protein alpha 1, PPFIA1)基因^[38]及人表皮生长因子瘤样受体(human epidermal growth factor receptor/neural, HER-2/neu)基因在口腔鳞癌患者中的过表达^[39]与淋巴结的转移有关。

2.4.2 RT-PCR RT-PCR是目前检测淋巴结微转移敏感度最高的技术^[40]。PCR扩增的底物来源于RNA逆转录形成的DNA,根据链式反应的特点选择性扩增只在肿瘤细胞中表达的mRNA,使得RT-PCR的灵敏度非常高。Oka等^[41]使用逆转录PCR技术发现,除了以往发现的角蛋白I型细胞骨架19(keratin, type I cytoskeletal 19, KRT19)mRNA外,膜联蛋白A8(annexin A8, ANXA8)mRNA的表达水平也与口腔鳞癌患者淋巴结的转移有关。

2.4.3 蛋白免疫印迹杂交 蛋白免疫印迹杂交通过聚丙烯酰胺电泳对样本蛋白质进行分离,以杂交膜(blot)作为反应场所,再用一抗/二抗复合物筛选特定的靶蛋白,进而测量靶蛋白的表达强度^[42]。研究表明成纤维细胞生长因子受体1(fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1)蛋白在口腔鳞癌高表达,可以利用蛋白免疫印迹杂交(Western Blot)技术对口腔鳞癌淋巴结微转移灶中FGFR1蛋白的表达进行检测^[43]。但是这种技术的特异性也不如免疫组化法^[44],所以找到高特异性的蛋白标志物是这一技术的关键。近期国外学者发现,激活素A作为转化生长因子- β 族蛋白,其表达水平可以较好预测口腔鳞癌患者的隐匿性淋巴结转移^[45]。不仅如此,学者们通过细胞周期蛋白D1在口腔鳞癌隐匿性转移患者中的高表达现象,成功找到其调控基因—细胞周期蛋白D1(cyclin-D1, CCND1)基因^[46]。

2.5 纳米技术与量子点技术

近年来,纳米技术方兴未艾^[47]。量子点作为一种直径为1~10 nm、能够激发特定的纳米颗粒^[48],发出不同的荧光,而经过改造的纳米颗粒能与蛋白质、DNA、RNA等结合,从而应用于分子成像及分子病理等领域,在临床中崭露头角。人们利用“机器自主认知”、“虚拟流式图”,勾勒出各量子点信号位于肿瘤细胞的亚结构,描绘各处结构信号的表达强度并模拟出“虚拟流式图”,成功对非小细胞肺癌的浸润及转移进行了预测^[49-50]。Hu

等^[51]结合头颈癌患者的生物模型特点,通过复合量子点技术标记E-钙黏着蛋白、波形蛋白等,对隐匿性淋巴结转移的预测取得了良好效果。更有国外学者将量子点与光动力结合,用光的热效应对转移灶进行治疗^[52]。

3 前景展望

头颈部的淋巴引流较身体其他部位复杂,而口腔鳞癌患者的预后很大程度取决于患者颈部淋巴是否转移^[53-54]。对cN0患者,若能发现其隐匿性转移的淋巴结并行颈清扫,其预后要大大优于观察到淋巴结再清扫的效果^[55],对于未发生隐匿性转移的患者,则可以避免一次颈清手术^[56]。

超声引导下针吸细胞学检查由于对临床经验的要求较高,一般难以开展。PET-CT等先进的影像设备的逐渐普及,可以较好评估口腔鳞癌患者的术前淋巴结状况,但其费用高昂,难以作为常规的术前评判指标。对于淋巴结的分子生物学检测及纳米与量子点技术,其前提必须是在取得前哨淋巴结的基础上进行检测,故笔者对于前哨淋巴结活检术持乐观态度。是否可以循乳腺癌之路而对cN0的口腔鳞癌患者开展口腔鳞癌前哨淋巴结活检术,则需要大量的随机对照病例研究和长期的随访^[57],才能真正给口腔鳞癌的患者送去光明。

参考文献

- [1] De Bree R, Takes RP, Castelijns JA, et al. Advances in diagnostic modalities to detect occult lymph node metastases in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Head Neck, 2015, 37(12): 1829-1839.
- [2] Kuriakose MA. Commentary on elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer[J]. Indian J Med Paediatr Oncol, 2016, 36(3): 137-139.
- [3] Quade G, Impresum. Metastatic squamous neck cancer with occult primary treatment (PDQ[®])[M]. National Cancer Institute (US), 2014.
- [4] 张铁柱, 姜颖, 陈坤, 等. 临床颈部淋巴结阴性舌鳞癌中肿瘤转移相关因子1的表达及与病理分级的关系[J]. 广东医学, 2016, 37(10): 1531-1533.
- [5] Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(7): 609-618.
- [6] 韩尚志. cN0口腔鳞状细胞癌颈部淋巴结转移的临床分析[D]. 石河子: 石河子大学, 2014.

- [7] 刘湘奇, 梁玉洁, 郑广森, 等. cT₁₋₂N₀M₀口腔鳞状细胞癌隐匿性淋巴转移规律及相关因素分析[J]. 中华口腔医学研究杂志电子版, 2015, 9(2): 26-30.
- [8] 栾修文, 李晓娜, 毛驰. cN₀口腔鳞癌颈部淋巴结转移的术后回顾性分析[J]. 广东牙病防治, 2007, 15(6): 251-253.
- [9] 黄建瑶, 李志勇, 丁鑫, 等. cN₀口腔鳞癌颈部淋巴结转移情况临床研究[C]//2011国际暨全国第十一届头颈肿瘤学术大会论文集, 杭州, 2011.
- [10] 范靖华, 齐伟, 毛驰. cN₀口腔鳞癌颈部Ⅱb区淋巴结的微小转移分析[J]. 口腔颌面外科杂志, 2015, 25(6): 417-420.
- [11] 岳琨. 细胞角蛋白在牙龈鳞癌颈淋巴结中的表达及临床意义[D]. 青岛: 青岛大学, 2014.
- [12] 张铁柱, 陈坤, 李尔涛, 等. 量子点荧光探针检测cN₀舌鳞癌颈淋巴结微转移的研究[J]. 口腔医学研究, 2014, 30(1): 70-72.
- [13] 李文晋, 牛金亮, 金慧兰, 等. 头颈部肿瘤颈淋巴结隐匿性转移的病理实验研究[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(12): 1533-1535.
- [14] 杨爽, 王佃灿, 毛驰. 阳性淋巴结率对口腔鳞状细胞癌预后意义的研究进展[J]. 中华口腔医学杂志, 2015, 50(11): 696-698.
- [15] 张胜, 陈伟良, 李冠谋, 等. 舌癌患者非前哨淋巴结转移的预测因素[J]. 广东牙病防治, 2013, 21(7): 379-382.
- [16] Gule-Monroe MK, Kwon M, Shah KB, et al. Ultrasound characteristics and ultrasound - guided fine - needle aspiration of lymph nodes in the cervical soft tissues: a radiology perspective[m]//advanced thyroid and parathyroid ultrasound[M]. Switzerland: Springer International Publishing, 2017: 227-239.
- [17] 余清, 聂佳, 吴宁, 等. 148例体表淋巴结针吸细胞学检查诊断分析[J]. 西部医学, 2016, 28(7): 1013-1016, 1029.
- [18] Chaturvedi P, Datta S, Arya S, et al. Prospective study of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology and sentinel node biopsy in the staging of clinically negative T1 and T2 oral cancer[J]. Head Neck, 2015, 37(10): 1504-1508.
- [19] De Bondt RB, Nelemans PJ, Hofman PA, et al. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and Mr imaging[J]. Eur J Radiol, 2007, 64(2): 266-272.
- [20] Frasoldati A, Pacella CM, Papini E, et al. Ultrasound of the Neck Lymph Nodes[M]// Thyroid Cancer. New York: Springer, 2016: 455-470.
- [21] 谭勇刚, 邱艳, 张秀英, 等. 彩超引导下细针吸取细胞学检查(US-FNAC)对诊断颈部淋巴结结核的价值[J]. 实用预防医学, 2011, 18(8): 1531-1532.
- [22] Wang Q, Balakrishnan D, Wu M. Ultrasound guided fine needle aspiration cytology diagnosis of collision tumor in a lymph node: Lymphoma and metastatic adenocarcinoma[J]. Case Reports in Clinical Pathology, 2017, 4(2): 1.
- [23] Park JT, Roh JL, Kim JS, et al. ¹⁸F FDG PET/CT versus CT/Mr imaging and the prognostic value of contralateral neck metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma[J]. Radiology, 2016, 279(2): 481-491.
- [24] Gholami S, Salavati A, Houshmand S, et al. Assessment of atherosclerosis in large vessel walls: A comprehensive review of FDG-PET/CT image acquisition protocols and methods for uptake quantification[J]. J Nucl Cardiol, 2015, 22(3): 468-479.
- [25] Plaxton NA, Brandon DC, Corey AS, et al. Characteristics and limitations of FDG PET/CT for imaging of squamous cell carcinoma of the head and neck: a comprehensive review of anatomy, metastatic pathways, and image findings[J]. AJR Am J Roentgenol, 2015, 205(5): W519-W531.
- [26] Hwang SH, Lee JW, Cho HJ, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis on preoperative ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with very early and early hepatocellular carcinoma[J]. Clin Nucl Med, 2017, 42(1): 34-39.
- [27] Tang W, Kuruvilla SA, Galitovskiy V, et al. Targeting histone deacetylase in lung cancer for early diagnosis: ¹⁸F-FAHA PET/CT imaging of NNK-treated A/J mice model[J]. Am J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 4(4): 324-332.
- [28] Ow TJ, Myers JN. Current management of advanced resectable oral cavity squamous cell carcinoma[J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2011, 4(1): 1-10.
- [29] 蒋昕捷, 张馨苑. 争议PET-CT体检: 爆红的防癌设备, 潜伏的风险隐患[J]. 健康管理, 2013 (11): 12-15.
- [30] Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study[J]. Ann Surg, 2010, 251(4): 595-600.
- [31] Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(7): 609-618.
- [32] Burns P, Foster A, Walshe P, et al. Sentinel lymph node biopsy in node-negative squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx[J]. J Laryngol Otol, 2009, 123(4): 439-443.
- [33] Jewell EL, Huang JJ, Abu-Rustum NR, et al. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies[J]. Gynecol Oncol, 2014, 133(2): 274-277.
- [34] Cai X, Liu X, Liao LD, et al. Encapsulated conjugated oligomer nanoparticles for real-time photoacoustic sentinel lymph node imaging and targeted photothermal therapy[J]. Small, 2016, 12(35): 4873-4880.
- [35] Lee J, Chatterjee DK, Lee MH, et al. Gold nanoparticles in breast cancer treatment: promise and potential pitfalls[J]. Cancer Lett, 2014, 347(1): 46-53.
- [36] Martinovic A, Kocic MK, Oruci Mo, et al. 前哨淋巴结活检术 with Tc-99m at clinic for surgical oncology NCRC of Serbia in year 2013[J]. Eur J Surg Oncol, 2014, 40(11): S176.
- [37] 何世斌, 柴连琴, 谭珺隽, 等. 荧光原位杂交技术的研究进展[J]. 植物科学学报, 2014, 32(2): 199-204.
- [38] Blessmann M, Al-Dam A, Hanken H, et al. Amplification of the PPF1A1 gene region on 11q13 in oral squamous cell carcinomas

- (OSCC)[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2013, 41(8): 845-849.
- [39] Scheer M, Prange W, Petmecky K, et al. Evaluation of her-2/neu amplification/overexpression in OSCC with fluorescence in situ hybridization (FISH) and immunohistochemistry[J]. Mund Kiefer Gesichtschir, 2003, 7(3): 138-145.
- [40] Yashiro M, Matsuoka T. Sentinel node navigation surgery for gastric cancer: Overview and perspective[J]. World J Gastrointest Surg, 2015, 7(1): 1-9.
- [41] Oka R, Nakashiro K, Goda H, et al. Annexin a8 is a novel molecular marker for detecting lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(4): 4882-4889.
- [42] 谭伟, 黄莉, 谢芝勋. 蛋白质组学研究方法及应用的研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2014, 41(9): 40-46.
- [43] Freier K, Schwaenen C, Sticht C, et al. Recurrent FGFR1 amplification and high FGFR1 protein expression in oral squamous cell carcinoma (OSCC)[J]. Oral Oncol, 2007, 43(1): 60-66.
- [44] Schönland SO, Hegenbart U, Bochtler T, et al. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients[J]. Blood, 2012, 119(2): 488-493.
- [45] Kelner N, Rodrigues PC, Bufalino A, et al. Activin a immunoexpression as predictor of occult lymph node metastasis and overall survival in oral tongue squamous cell carcinoma[J]. Head Neck, 2015, 37(4): 479-486.
- [46] Noorlag R, Boeve K, Witjes MJ, et al. Amplification and protein overexpression of cyclin D1: Predictor of occult nodal metastasis in early oral cancer[J]. Head Neck, 2017, 39(2): 326-333.
- [47] Roco MC, Mirkin CA, Hersam MC. Nanotechnology research directions for societal needs in 2020: summary of international study [J]. J Nanopart Res, 2011, 13(3): 897-919.
- [48] 吴添舒, 唐萌. 荧光探针量子点的免疫毒性研究进展[C]//中国毒理学会免疫毒理专业委员会 2014 年学术会议论文集, 洛阳, 2014.
- [49] Huang DH, Peng XH, Su L, et al. Comparison and optimization of multiplexed quantum dot-based immunohistochemistry[J]. Nano Res, 2010, 3(1): 61-68.
- [50] Huang DH, Su L, Peng XH, et al. Quantum dot-based quantification revealed differences in subcellular localization of EGFR and E-cadherin between EGFR-TKI sensitive and insensitive cancer cells[J]. Nanotechnology, 2009, 20(22): 225102.
- [51] Hu Z, Qian G, Müller S, et al. Biomarker quantification by multiplexed quantum dot technology for predicting lymph node metastasis and prognosis in head and neck cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(28): 44676-44685.
- [52] Lloyd-Hughes H, Shiatis AE, Pabari A, et al. Current and future nanotechnology applications in the management of melanoma: a review[J]. J Nanomed Nanotechnol, 2015, 6(6): 1.
- [53] Wegner I, Hooft L, Reitsma JB, et al. MRI versus CT versus 18F-FDG PET-CT for detecting lymph node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma[J]. The Cochrane Library, 2016.
- [54] 杨爽, 王佃灿, 毛驰. 阳性淋巴结率对口腔鳞状细胞癌预后意义的研究进展[J]. 中华口腔医学杂志, 2015, 50(11): 696-698.
- [55] 田鑫. cN₀舌癌颈淋巴结转移相关因素及其外科处理[D]. 南宁: 广西医科大学, 2012.
- [56] Liao LJ, Lo WC, Hsu WL, et al. Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck - a meta-analysis comparing different imaging modalities[J]. BMC Cancer, 2012, 12(1): 1-7.
- [57] Werner JA, Dünne AA, Ramaswamy A, et al. The sentinel node concept in head and neck squamous cell carcinoma -- a critical analysis in 100 patients[J]. Laryngorhinootologie, 2002, 81(1): 31-39.

(编辑 张琳)