

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.23.008

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230907.1611.004\(2023-09-07\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230907.1611.004(2023-09-07))

全程热疗治疗鼻咽癌颈部转移淋巴结的疗效及 对免疫功能的影响^{*}

罗 焱,谢 悦,李晓宇,闫 瑾,刘德清,王雨晴,杨丽娜,王 颖[△]
(重庆大学附属肿瘤医院放疗科,重庆 400030)

[摘要] **目的** 探讨局部晚期鼻咽癌诱导化疗及同步放化疗期间联合颈部转移淋巴结热疗的近期疗效及对外周血淋巴细胞亚群的影响。**方法** 收集2021年7月至2022年7月该院病理确诊的60例局部晚期鼻咽癌患者为研究对象,根据治疗方式的不同分为观察组(诱导化疗+同步放化疗联合热疗)和对照组(诱导化疗+同步放化疗),每组30例。记录并比较两组一般情况、近期疗效、EB病毒(EBV)DNA水平、不良反应发生情况、外周血淋巴细胞亚群和热休克蛋白90α(HSP90α)水平。**结果** 与对照组比较,观察组客观缓解率更高(100% vs. 90.0%),诱导化疗后EBV阳性率更低(20.0% vs. 46.7%),≥3级的放射性皮炎发生率更高(30.0% vs. 6.7%),放疗后自然杀伤(NK)细胞水平更高[(25.89±5.53)% vs. (19.18±6.41)%],治疗后HSP90α水平更高[(91.19±9.18)ng/mL vs. (67.22±11.02)ng/mL],差异有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前比较,放疗后观察组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平下降,对照组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平下降($P<0.05$),但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 热疗可提高鼻咽癌颈部转移淋巴结局控,改善免疫功能。

[关键词] 热疗;同步放化疗;鼻咽癌;免疫功能;淋巴细胞亚群

[中图法分类号] R739.63 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)23-3567-05

Efficacy of whole course hyperthermia on cervical metastatic lymph nodes of nasopharyngeal carcinoma and its effects on immune function^{*}

LUO Yan,XIE Yue,LI Xiaoyu,YAN Jin,LIU Deqing,WANG Yuqing,YANG Li'na,WANG Ying[△]
(Department of Radiotherapy,Affiliated Tumor Hospital of Chongqing
University,Chongqing 400030,China)

[Abstract] **Objective** To study the short-term efficacy of combined cervical metastatic lymph nodes hyperthermia during locally advanced nasopharyngeal carcinoma induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy and its effect on peripheral blood lymphocyte subsets. **Methods** Sixty patients with pathologically diagnosed nasopharyngeal carcinoma in this hospital from July 2021 to July 2022 were collected as the study subjects and divided into the observation group (induction chemotherapy + concurrent chemoradiotherapy combined with hyperthermia) and control group (induction chemotherapy + concurrent chemoradiotherapy), 30 cases in each group. The general information,short term efficacy,EB virus (EBV) DNA level,adverse reactions occurrence,peripheral blood lymph cell subsets and hot shock protein 90α (HSP90α) were recorded and compared between the two groups. **Results** Compared with the control group,the objective remission rate in the observation group was higher (100.0% vs. 90.0%),the EBV positive rate after induction chemotherapy was lower (20.0% vs. 46.7%),the occurrence rate of ≥3 grade radiation dermatitis was higher (30.0% vs. 6.7%),the level of natural killer (NK) cells after radiotherapy was increased [(25.89±5.53)% vs. (19.18±6.41)%],the HSP90α level after treatment was increased [(91.19±9.18)ng/mL vs. (67.22±11.02)ng/mL],and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with before treatment,the levels of CD3⁺,CD4⁺,CD4⁺/CD8⁺ after radiotherapy in the observation group were decreased,the levels

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(82272755);重庆市自然科学基金项目(2022NSCQ-MSX0706);重庆市沙坪坝区科技局决策咨询与管理创新项目(Jcd202279)。 作者简介:罗焱(1983—),副主任医师,博士,主要从事肿瘤放射治疗研究。 [△] 通信作者,E-mail:13996412826@163.com。

of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ in the control group were decreased, but the differences between the two groups were not statistically significant ($P < 0.05$), while the proportion of peripheral blood NK cells in the experimental group was significantly increased compared with the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Hyperthermia can improve the local control of nasopharyngeal carcinoma cervical lymph node metastasis and improve the immune function.

[Key words] hyperthermia; concurrent chemoradiotherapy; nasopharyngeal carcinoma; immune function; lymphocyte subsets

鼻咽癌区域淋巴结转移率高达 90%^[1], 诱导化疗后同步放化疗是局部晚期鼻咽癌的标准治疗手段, 放化疗后区域淋巴结总体局部控制率约为 90%^[2-3]。但体积大、中心液化坏死、淋巴结包膜外受侵的转移淋巴结疗效差, 残留率高, 是复发与远处转移的根源^[4]。同时, 放化疗诱导免疫原性细胞死亡增强免疫效应的概率低, 而热疗通过影响肿瘤微环境调节免疫系统显示出巨大的潜力^[5-6]。本研究旨在探讨放化疗联合热疗在肿瘤杀伤、免疫调节方面的协同作用, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 7 月至 2022 年 7 月本院收治的 60 例鼻咽癌患者为研究对象。纳入标准: (1) 年龄 18~69 岁; (2) 经病理确诊的鼻咽部非角化性鳞状细胞癌, 且为初治患者; (3) 鼻咽癌分期采用美国癌症联合委员会(AJCC)第 8 版 TNM 分期, 淋巴结分期为 N1、N2、N3 且 TNM 分期为 III、IVa 期; (4) 颈部转移淋巴结直径 ≥ 4 cm、直径 ≥ 2 cm 且伴有中心液化坏死、影像学判断的淋巴结包膜外受侵; (5) 治疗前 Karnofsky 功能状态量表(KPS)评分 > 70 分; (6) 治疗前白细胞计数 $> 3.5 \times 10^9/L$ 、血小板计数 $> 100 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 > 90 g/L, 且心、肺、肝、肾功能正常; (7) 诱导化疗选择 GP 方案(吉西他滨 1000 mg/ m^2 + 顺铂 80 mg/ m^2 , 3 周 1 次), 同步化疗选择顺铂, 放疗方案参照本院放疗科常规放疗方案; (8) 所有患者签署知情同意书。排除标准: (1) 妊娠及哺乳期妇女; (2) 有心、肝、肾及造血功能等异常及精神病者; (3) 颈部热疗区域皮肤有破溃者; (4) 颈部合并软组织感染者; (5) 高热患者; (6) 治疗过程中配合性差者。60 例研究对象中男 33 例, 女 27 例, 年龄 (44.9 ± 8.3) 岁。N1 期 6 例、N2 期 35 例、N3 期 19 例。根据治疗方式的不同, 所有研究对象分为观察组(诱导化疗 + 同步放化疗联合热疗)和对照组(诱导化疗 + 同步放化疗), 每组 30 例, 均按治疗计划完成所有治疗并规律随访。

1.2 方法

(1) 热疗实施: GP 方案诱导化疗期间完成 3 次热疗(化疗第 1、3、8 天), 同步放化疗期间至少完成 5 次热疗(2 次/周)。热疗仪器采用 BSD2000 热疗仪

2 450 MHz, 于放化疗前 1 h 热疗, 温度 $41 \sim 42$ $^{\circ}C$, 时间 30~60 min; (2) 诱导化疗实施: 至少完成 2 个周期 GP 方案诱导化疗; (3) 同步放化疗实施: 阳性淋巴结剂量 69.96 Gy/33 F (Varian 直线加速器, 6-MV X 线, 2.12 Gy/F, 每周 5 F, 共 7 周), 同步化疗采用顺铂(每 3 周 100 mg/ m^2 , 总剂量 ≥ 200 mg/ m^2)。

1.3 观察指标

(1) 近期疗效。所有患者于治疗前、诱导化疗后、放疗后 1 个月、放疗后 3 个月完成鼻咽颈部增强 MRI、颈部增强 CT 及其他必需的全身检查。阳性淋巴结疗效评价采用实体瘤疗效评价标准(RECIST) 1.1: 完全缓解(CR)定义为所有靶病灶消失 1 个月以上; 部分缓解(PR)定义为靶病灶总径与基线相比缩小 $\geq 30\%$; 疾病稳定(SD)定义为介于 PR 和 PD; 疾病进展(PD)定义为以靶病灶直径和的最小值为参照, 直径和增加 $\geq 20\%$, 除此之外, 必须满足直径和的绝对值增加 ≥ 5 mm, 或出现 1 个或多个新病灶。设置主要研究终点为放疗后 3 个月颈部阳性淋巴结的客观缓解率(CR 率 + PR 率)。(2) EB 病毒(EBV)DNA 定量检测。分别于治疗前、诱导化疗后、放疗后 1 个月、放疗后 3 个月进行检测, 每次抽取外周血 3 mL, 加入乙二胺四乙酸抗凝管中, 2000 r/min 离心 5 min, 取适量血浆进行定量 PCR 检测, 将血浆 EBV DNA > 500 拷贝/mL 判定为阳性。(3) 不良反应发生情况。在治疗过程中对患者发生的骨髓抑制、恶心呕吐、口腔黏膜炎、放射性皮炎等不良反应进行监测, 采用放射治疗协会(RTOG)标准进行评判。(4) 外周血淋巴细胞亚群。治疗前、诱导化疗后、放疗后抽取外周血流式检测免疫功能, 检测 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 及自然杀伤(NK)细胞水平。(5) 热休克蛋白 90 α (HSP90 α)定量检测。于治疗前、治疗后进行检测, 每次抽取外周血 3 mL 加入乙二胺四乙酸抗凝管中, 在 $2 \sim 8$ $^{\circ}C$ 条件下 3000 r/mL 离心 30 min, 取适量上清液进行 ELISA 检测(试剂盒购自广州奥瑞达生物科技有限公司)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以例数或百分比表示, 比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组近期疗效比较

观察组客观缓解率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=10.526,P=0.001$),见表 1。

表 1 两组近期疗效评价[n(%),n=30]

组别	CR	PR	SD	PD	客观缓解
观察组	25(83.3)	5(16.7)	0	0	30(100)
对照组	21(70.0)	6(20.0)	3(10.0)	0	27(90.0)

2.2 两组 EBV DNA 比较

治疗前,观察组 EBV DNA 拷贝数为 0~2.67×10⁶/mL,对照组为 0~4.15×10⁵/mL,两组 EBV DNA 拷贝数平均值及阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。诱导化疗后,观察组 EBV 阳性率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。对照组 2 例患者完成治疗后仍未转阴,其中 1 例放疗后 3 个月 EBV DNA 升高,完善检查后确定远处转移。

表 2 两组 EBV DNA 比较[n(%),n=30]

项目	观察组	对照组	χ^2	P
治疗前			<0.001	>0.999
阴性	2(6.7)	3(10.0)		
阳性	28(93.3)	27(90.0)		
诱导化疗后			4.800	0.028
阴性	24(80.0)	16(53.3)		
阳性	6(20.0)	14(46.7)		
放疗后 1 个月			0.517	0.472
阴性	30(100)	28(93.3)		
阳性	0	2(6.7)		
放疗后 3 个月			<0.001	>0.999
阴性	30(100)	29(96.7)		
阳性	0	1(3.3)		

2.3 两组不良反应发生情况比较

观察组≥3 级的放射性皮炎发生率高于对照组($P<0.05$),发生部位与热疗部位一致,见表 3。

2.4 两组外周血淋巴细胞亚群计数比较

治疗前两组外周血各淋巴细胞亚群计数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,放疗后观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平下降,对照组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平下降($P<0.05$)。放疗后观察组 NK 细胞水平较治疗前升高,且高于对照组($P<0.05$),见表 4。

2.5 两组 HSP90α 水平比较

治疗前两组 HSP90α 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后观察组 HSP90α 水平较治疗前

升高,且高于对照组($P<0.05$),见表 5。

表 3 两组不良反应发生情况比较[n(%),n=30]

项目	观察组	对照组	χ^2	P
骨髓抑制			0.098	0.754
≤Ⅱ度	23(76.7)	24(80.0)		
≥Ⅲ度	7(23.3)	6(20.0)		
恶心呕吐			0.131	0.718
≤2 级	26(86.7)	25(83.3)		
≥3 级	4(13.3)	5(16.7)		
口腔黏膜炎			0.098	0.754
≤2 级	24(80.0)	23(76.7)		
≥3 级	6(20.0)	7(23.3)		
放射性皮炎			5.455	0.020
≤2 级	21(70.0)	28(93.3)		
≥3 级	9(30.0)	2(6.7)		

表 4 两组外周血淋巴细胞亚群计数比较(n=30, $\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	诱导化疗后	放疗后
CD3 ⁺			
观察组	1 224±323	1 224±516	451±159 ^a
对照组	1 043±309	977±385	514±236 ^a
CD4 ⁺			
观察组	723±359	658±358	164±74 ^a
对照组	607±205	565±232	177±77 ^a
CD8 ⁺			
观察组	490±193	468±255	247±112 ^a
对照组	378±168	369±222	292±183
CD4 ⁺ /CD8 ⁺			
观察组	1.56±0.73	1.66±0.94	0.85±0.46 ^a
对照组	1.83±0.83	1.76±0.76	0.80±0.57 ^a
NK 细胞(%)			
观察组	16.47±10.77	16.12±12.29	25.89±5.53 ^{ab}
对照组	21.51±12.1	14.44±8.27	19.18±6.41

^a: $P<0.05$,与治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组比较。

表 5 两组 HSP90α 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

项目	观察组(n=7)	对照组(n=5)	t	P
治疗前	57.17±12.30	51.02±5.52	1.425	0.175
治疗后	91.19±9.18 ^a	67.22±11.02	4.110	0.002

^a: $P<0.05$,与治疗前比较。

3 讨 论

颈部淋巴结转移是鼻咽癌最常见的首发表现之一。对于局部晚期鼻咽癌,中国临床肿瘤学会鼻咽癌诊治指南、中国放射治疗指南等均提出诱导化疗后同步放化疗是目前的标准治疗手段^[7-9],5 年总生存率在 80% 以上,5 年局部及区域控制率高达 90%~95%^[10-11]。但在临床实践中发现,直径较大(≥4

cm)、伴中心液化坏死(直径 ≥ 2 cm)或淋巴结包膜外受侵的转移淋巴结经标准治疗后残留率较高,后续往往还需要辅助或挽救治疗,增加患者经济负担且影响疗效,同时还是局部复发和远处转移的根源。有研究报道,颈部转移淋巴结的大小与放疗结束后的残留率具有相关性^[12-13]。因此,对部分患者增加局部治疗强度是必要的。

有研究表明,热疗与放化疗具有协同作用^[14-15],热疗可改善肿瘤区域乏氧、增加放疗敏感性、增加化疗药物进入肿瘤细胞^[15-16];热疗与放疗可作用于不同细胞周期的肿瘤细胞^[17],两者互补;热疗增加化疗药物与肿瘤细胞 DNA 的作用^[18],增加杀伤作用,并能促进肿瘤细胞凋亡与抑制耐药基因表达、延缓放疗所致的亚致死性损伤的修复^[19-20]。因此,本研究将热疗提前至诱导化疗阶段,在诱导化疗、同步放化疗阶段全程介入。结果显示,与对照组比较,放疗后 3 个月观察组客观缓解率更高(100% vs. 90.0%, $P < 0.05$),显示出热疗与放化疗具有协同效应。同时,诱导化疗后 EBV 阳性率明显低于对照组(20.0% vs. 46.7%, $P < 0.05$),表明观察组 EBV DNA 得到更快速、有效的控制。但热疗联合放疗还是不同程度地增加了颈部皮肤放射性皮炎的发生率,尤其是 ≥ 3 级的放射性皮炎(30.0% vs. 6.7%, $P < 0.05$),值得引起重视,需要进一步优化热疗联合治疗的时机和强度。而本研究中观察组 ≥ 3 级的放射性皮炎发生率高于既往文献报道,可能与样本量较小有关。两组骨髓抑制、恶心呕吐、口腔黏膜炎发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),考虑这些不良反应主要来自化疗药物及放疗自身带来的副作用。

T 细胞亚群是抗肿瘤细胞免疫反应的主要免疫细胞,研究较多的包括现 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞^[21]。传统的化疗、放疗等抗肿瘤治疗手段在杀伤肿瘤细胞的同时,也会无差别地杀灭机体的免疫活性细胞^[22]。研究显示,热疗可以增加肿瘤部位淋巴细胞的浸润^[23-24],增强对肿瘤细胞的杀伤作用。本研究在 7 例观察组患者和 5 例对照组患者中检测了血清 HSP90 α 的表达情况,结果显示观察组 HSP90 α 的表达水平较治疗前升高,且高于对照组,表明热疗可促进免疫细胞在体内的快速迁移、渗出血管,增强肿瘤免疫细胞浸润,但本研究中检测 HSP90 α 的样本量较小,临床意义还需要进一步探讨。本研究中,两组诱导化疗后外周血各淋巴细胞亚群稍有下降,表明短周期数的诱导化疗对机体的免疫功能损伤相对较小。而放疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平明显下降,表明放疗对机体免疫系统的损伤更大,且主要损伤的是辅助性 T 细胞。观察组 NK 细胞比例升高,且高于对照组($P < 0.05$),表明热疗对放化疗

后免疫功能损伤具有一定的正向调节作用,但局部热疗作用范围有限,尚不足以引发全身免疫功能重塑。同样,程序性死亡受体 1(PD-1)作为共刺激分子参与 T 细胞的免疫应答,并在肿瘤免疫逃逸机制中发挥重要作用,研究中 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平下降可能与 PD-1 的高表达密切相关。

综上所述,针对本研究筛选入组高危型颈部转移淋巴结的鼻咽癌患者,诱导化疗及同步放化疗阶段全程介入热疗能增加近期疗效,且对免疫功能具有一定的正向调节作用,具有临床应用价值。后续可以设计热疗通过 HSP90 α 的高表达增强免疫应答、放化疗后 CD4⁺ T 细胞下降与 PD-1 表达之间的关系进行研究,进一步阐明热疗参与鼻咽癌放化疗过程免疫调节的机制。

参考文献

[1] 李智慧,郭文艳,蒋朝阳,等. 基于 2013 版颈部淋巴结分区指南的鼻咽癌 V 区转移规律研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2022,31(2):115-119.

[2] 吴事海,徐钢全,任翠,等. 鼻咽癌调强放疗疗效及预后影响因素分析(附 691 例)[J]. 现代肿瘤医学,2022,30(5):801-806.

[3] XU A A, MIAO J J, WANG L, et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy alone for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term follow-up analysis[J]. Radiat Oncol, 2023,18(1):63.

[4] OU X, YAN W, HUANG Y, et al. Unraveling the patterns and pathways of local recurrence of nasopharyngeal carcinoma: evidence for individualized clinical target volume delineation[J]. Radiat Oncol, 2023,18(1):55.

[5] COVARRUBIAS G, LORKOWSKI M E, SIMS H M, et al. Hyperthermia-mediated changes in the tumor immune microenvironment using iron oxide nanoparticles [J]. Nanoscale Adv, 2021,3(20):5890-5899.

[6] WAN MOHD ZAWAWI W F A, HIBMA M H, SALIM M I, et al. Hyperthermia by near infrared radiation induced immune cells activation and infiltration in breast tumor[J]. Sci Rep, 2021,11(1):10278.

[7] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会,中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 中国鼻咽癌放射治疗指南(2022 版)[J]. 中华肿瘤防治杂志,2022,29(9):611-622.

- [8] 潘锋. 鼻咽癌国际指南实现我国肿瘤学发展历史性突破[J]. 中国当代医药, 2021, 28(4): 1-3.
- [9] 周亚娟, 牟艳花, 胡德胜. II ~ IV a 期鼻咽癌根治性放疗; 2021 年 CSCO/ASCO 国际循证指南解读[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(5): 553-562.
- [10] YANG X L, ZHANG L L, KOU J, et al. Cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy improved the survival of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma after induction chemotherapy by reducing early treatment failure[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 1230.
- [11] MA Z, UMEZAWA R, YAMAMOTO T, et al. IMRT improves local control in patients with nasopharyngeal carcinoma compared with conventional radiotherapy: propensity score-matched analysis[J]. Jpn J Clin Oncol, 2021, 51(9): 1444-1451.
- [12] 胡晨, 薛继尧, 龚洪立, 等. 鼻咽癌放射治疗或放射化学治疗后颈淋巴结残留或复发的颈淋巴结清扫术[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2020, 20(5): 352-355.
- [13] LI Y, ZANG J, LIU J, et al. Residual volume of lymph nodes during chemoradiotherapy based nomogram to predict survival of nasopharyngeal carcinoma patient receiving induction chemotherapy[J]. Front Oncol, 2021, 11: 739103.
- [14] KHURSHED M, PRADES-SAGARRA E, SAL EH S, et al. Hyperthermia as a potential cornerstone of effective multimodality treatment with radiotherapy, cisplatin and PARP inhibitor in IDH1-mutated cancer cells[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(24): 6228.
- [15] DE-COLLE C, BELLER A, GANI C, et al. Radiotherapy and hyperthermia for breast cancer patients at high risk of recurrence[J]. Int J Hyperthermia, 2022, 39(1): 1010-1016.
- [16] ZHENG N, XU A, LIN X, et al. Whole-body hyperthermia combined with chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for treatment of advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study with propensity score matching[J]. Int J Hyperthermia, 2021, 38(1): 1304-1312.
- [17] SHI L, CAO H, FU S, et al. Cordycepin enhances hyperthermia-induced apoptosis and cell cycle arrest by modulating the MAPK pathway in human lymphoma U937 cells[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(9): 8673-8683.
- [18] NI L P, SUN H T, WANG P, et al. Hyperthermia enhances the efficacy of chemotherapeutic drugs in heat-sensitive cells through interfering with DNA damage repair[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(8): 463.
- [19] 尹竺晟, 梁新军. 肿瘤热疗与抗肿瘤免疫的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(8): 827-831.
- [20] 中国临床肿瘤学会肿瘤热疗专家委员会, 中日医学科技交流协会热疗专家委员会, 中华医学会放疗分会热疗学组. 肿瘤热疗中国专家共识[J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35(1): 1-10.
- [21] NOROUZIAN M, MEHDIPOUR F, ASHRAF M J, et al. Regulatory and effector T cell subsets in tumor-draining lymph nodes of patients with squamous cell carcinoma of head and neck[J]. BMC Immunol, 2022, 23(1): 56.
- [22] 刘莎, 陶丽菊. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者化疗前后免疫功能变化的临床意义[J]. 右江医学, 2022, 50(12): 950-955.
- [23] LIU P, YE M, WU Y, et al. Hyperthermia combined with immune checkpoint inhibitor therapy: synergistic sensitization and clinical outcomes[J]. Cancer Med, 2023, 12(3): 3201-3221.
- [24] ISSELS R D, NOESSNER E, LINDNER L H, et al. Immune infiltrates in patients with localised high-risk soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy without or with regional hyperthermia: a translational research program of the EORTC 62961-ESHO 95 randomised clinical trial[J]. Eur J Cancer, 2021, 158: 123-132.

(收稿日期: 2023-01-25 修回日期: 2023-07-21)

(编辑: 袁皓伟)