

Ib2-IIa 期巨块型宫颈癌热疗联合同步放化疗与同步放化疗的疗效比较

徐西伟, 黄晓萍, 刘巧丹, 王思阳, 程志斌
(中山大学附属第五医院肿瘤放疗科, 广东 珠海, 519000)

摘要:【目的】比较早期巨块型宫颈癌腹盆腔深部热疗联合同步放化疗和同步放化疗的疗效和安全性之间的差异。【方法】收集 2005 年 3 月 16 日至 2009 年 5 月 20 日经中山大学附属第五医院治疗的 I B2 期和巨块型 II A 期的宫颈癌 82 例, 随机分为腹盆腔热疗加同步放化疗组(42 例)和同步放化疗组(40 例)。两组放化疗方案一致: 盆腔外照射(30Gy/15F)+腔内放疗(A 点剂量 36Gy/6F), 同期静脉 TP 方案化疗 2 周期。热放化疗组采用区域深部热疗, 2 次/周, 每次 60 min, 每次热疗均在放疗前 1h 内进行。【结果】热放化疗组完全缓解率、5 年无复发生存率及 5 年生存率分别为 88.1%、83% 及 85%, 单纯放化疗组分别为 70.0%、70% 及 75%, 两组比较均有统计学意义, P 值分别为 0.043、0.049 及 0.039; 远处转移率热放化疗组(4.7%)与放化疗组(10.0%)比较差异无统计学意义($P = 0.397$); 骨髓抑制、膀胱及胃肠反应等毒副反应 2 组比较无显著差异($P > 0.05$)。【结论】与同期放化疗相比, 局部热疗联合同步放化疗更能提高宫颈癌完全缓解率, 提高 5 年生存率及无复发生存率, 未增加远处转移机会, 治疗毒副反应无明显增加, 安全有效。

关键词: 宫颈肿瘤; 热疗; 同期放化疗; 预后; 毒副反应

中图分类号: R737.33 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2016)05-0751-06

Comparison of Effect of Hyperthermia Combined with Concurrent Chemoradiotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy for Stage I b2- II a Bulky Cervical Carcinoma

XU Xi-wei, HUANG Xiao-ping, LIU Qiao-dan, WANG Si-yang, CHENG Zhi-bin
(The Fifth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Zhuhai 519000, China)
Corresponding to: WANG Si-yang; E-mail: 13570608929@163.com

Abstract: 【Objective】 To compare the curative effect and safety of abdominal and pelvic deep hyperthermia combined with chemoradiotherapy and chemoradiotherapy in early-stage bulky cervical carcinoma. 【Methods】 82 cases with stage I B2 and bulky II A cervical cancer treated in the Fifth Affiliated Hospital Sun Yat-sen University from March 16, 2005 to May 20, 2009 were randomly divided into two groups, group 1 (Hyperthermia group) (42 cases) treated by anterior abdominal pelvic hyperthermia combined with concurrent chemoradiotherapy, group 2 (Control group) (40 cases) by concurrent chemoradiotherapy. Two groups were treated with the same scheme of chemoradiotherapy: two cycles of intravenous chemotherapy with TP and concurrent external radiotherapy to the pelvic cavity with a dose of 30 Gy/15F and intracavitary brachytherapy. The test group was treated with pelvic deep hyperthermia: 2 times per week, 60 minutes every time. Each hyperthermia is conducted within 1 hour before radiotherapy. Both groups then underwent regularly follow-up and review after therapy. 【Results】 The complete remission rates in the Hyperthermia group and the control group were 88.1% and 70.0%, respectively ($P = 0.043$), the relapse-free survival rates for five years were 83% and 70%, respectively ($P = 0.049$), the five-year survival rates were 85% and 75%, respectively ($P = 0.039$), there were all significant statistical difference in comparison of two groups. There was no significant statistical difference in distant metastasis rate, 4.7% versus 10.0% ($P = 0.397$); The difference in bone marrow suppression, bladder and gastrointestinal reactions side effects of 2 groups were not statistically significant ($P > 0.05$). 【Conclusion】 Compared with the concurrent chemoradiation, hyperthermia combined with concurrent chemoradiotherapy is more effective in improving complete response rate, can prolong the relapse-free survival and overall

收稿日期: 2015-03-28

作者简介: 徐西伟, 学士, 主治医师, E-mail: xxw124@163.com; 王思阳, 通信作者, 学士, 副主任医师, E-mail: 13570608929@163.com

survival time in patients with early-stage bulky cervical carcinoma. The combination of hyperthermia and concurrent chemoradiotherapy did not increase the treatment related toxicities and the chance of distant metastasis which may be a safe and effective treatment in patients for early-stage bulky cervical carcinoma.

Key words: cervix neoplasms; hyperthermia; chemoradiotherapy; survival; toxicity

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2016, 37(5): 751-756]

宫颈癌是常见妇科恶性肿瘤之一, 发病率及死亡率仅次于乳腺癌。Ib2-IIa 期巨块型宫颈癌是一组具有高危因素的宫颈癌, 其局部控制率及治愈率均较低, 需多学科综合治疗以提高疗效, 如何进行有效的治疗成为临床研究的热点。目前, NCCN 指南及文献^[1]认为: 含顺铂的同步放化疗可以显著改善早期巨块型宫颈癌患者的生存率; 肿瘤的加温治疗依靠其确切的生物学基础, 以及在加温技术上的不断进步, 也越来越受到临床重视。我院前瞻性入组了 82 例 I B2 及 II A 期宫颈癌患者接受腹盆腔深部热疗联合含顺铂的同步放化疗或含顺铂的同步放化疗, 就两种治疗方式的疗效和安全性之间的差异进行探讨。结果总结如下。

1 材料与方 法

1.1 病例选择及一般资料

中山大学附属第五医院(以下简称本院)收治的 2005 年 3 月 16 日至 2009 年 5 月 20 日首次治疗的期巨块型宫颈癌患者。入组标准: ①年龄 28~67 岁, 中位年龄 50 岁; ②所有患者均经本院宫颈活检病理学确诊为宫颈癌; ③卡氏评分 > 70 分; ④白细胞 > $4 \times 10^9/L$ 、血小板 > $100 \times 10^9/L$; ⑤肝肾功能正常; ⑥按 1995 年国际妇产科联盟 FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 标准临床分期为: I B2 及巨块型 II A 期; ⑦有完整随访资料。排除标准: ①年龄 < 28 岁或 > 67 岁; ②未经病理确诊为宫颈癌; ③卡氏评分 < 70 分; ④白细胞 < $4 \times 10^9/L$ 、血小板 < $100 \times 10^9/L$; ⑤存在肝肾功能异常; ⑥临床分期非 I B2

及巨块型 II A 期; ⑦随访资料不完整。根据入组标准和排除标准选择 82 例患者进行研究。根据入组标准和排除标准选择 82 例患者进行研究。用信封法随机将患者分为两组: 腹盆腔热疗加同步放化疗组(试验组)和同期放化疗组(对照组)。表 1 所示, 实验组 42 例, 对照组 40 例, 2 组患者之间在年龄、临床分期、病理类型、分化和肿瘤大小等方面的差异无统计学意义, $P > 0.05$ 。本临床研究所有试验程序均经中山大学附属第五医院伦理委员会审核批准, 所有参加研究的患者均知情同意并签署了知情同意书。

1.2 方 法

1.2.1 设 备 西门子直线加速器, 192Ir 源后装治疗机, 和佳 HG-2000 高频热疗机, 以上 3 种设备均来自中山大学附属第五医院

1.2.2 治疗方法 对照组放疗采用外照射加腔内放疗; 直线加速器进行体外照射治疗, 采用盆腔三维适形放疗, CT(computed tomography)扫描范围: 腰 2 至坐骨结节下 4 cm。CTV (clinical target volume): 阴道上部、宫颈、全子宫、宫旁组织、髂总、髂内外淋巴结区(增强血管外扩 2 cm)、闭孔淋巴结区、骶前区: 包骶前淋巴结及宫骶韧带。PTV (planning target volume)=CTV+外扩 1 cm。常规分割, 每次照射 2Gy(gray), 每周 5 次, 剂量给到 50Gy/25F(frequency)。腔内放疗于盆腔外照射剂量达到 30GY/15F 后开始, 每周 1 次, A 点每次剂量 6 Gy, 共 6 次, 腔内放疗当天不做外照射放疗。外照射放疗开始后第 2 天同时加 TP (Paclitaxel+ Cisplatin) 方案化疗, 即紫杉醇 $135 \text{ mg}/\text{m}^2$, d(day) 1, 顺铂 $80 \text{ mg}/\text{m}^2$, d1, 21d 为 1 个周期, 化疗 2

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of clinical information between two groups

Group	n	Age (year)	FIGO stage		Pathology		Differentiation			Diameter/(cm)		
			I b2	II a	Ca	Non	High	Middle	Low	≥4<5	5-6	>6≤7
Experimental	42	48	19	23	36	6	8	23	11	14	16	12
Control	40	51	18	22	35	5	11	21	8	12	15	13

个周期。试验组外照射放疗开始后第2天,即同期化疗当天开始行盆腹腔热疗,每次热疗60分钟,放疗期间每周2次(每周1、4或每周2、5),宫颈表面温度为43~43.5℃。于热疗后1h内行放射治疗,放、化方法同对照组。两组在治疗期间均监测血常规,如果出现Ⅲ度及Ⅲ度以上骨髓抑制,则暂停放化疗并给予粒细胞集落刺激因子(G-CSF)治疗。

1.3 疗效评定标准

于治疗前及治疗结束3个月后分别进行彩超、CT和磁共振及妇科检查,根据肿瘤直径及盆腔情况评价临床缓解率,参照2000年WHO(World Health Organization)疗效判断标准^[2]:完全缓解(complete response, CR)指肿瘤完全消失且无新病灶;部分缓解(partial response, PR)指肿瘤缩小 $\geq 50\%$,且无新病灶;疾病稳定(stable disease, SD):肿瘤增大不超过25%或缩小 $< 50\%$,且无新病灶出现;进展(progressive disease, PD):肿瘤增大超过25%或出现新病灶。以CR+PR计算有效率。毒副反应评价参照“WHO抗癌药急性及亚急性毒性表现及分级标准”以及“RTOG(radiation therapy oncology group)急性放射损伤分级标准”,分为0-IV级。

1.4 随访资料

对参加研究的82例患者进行随访,治疗后第3、6、9、12月返院复查复查包括妇科检查及盆腔MR检查,于第6、12月复查胸片、腹部B超及骨ECT;以后每半年返院复查一次,3年后每年复查一次,检查的内容包括妇科检查、盆腔MR、胸片、腹部B超及骨ECT等;另外每3个月电话随访一次。随访截止时间:2014年5月30日。热放化疗组2例失访,放化疗组3例失访,失访病例按删失数据来计算。随访时间范围:7.43~95.54月,中位随访时间68.8月。

1.5 统计学方法

采用SPSS16.0统计软件对资料进行分析处

理。组间均数比较采用单因素方差分析F检验,率比较采用 χ^2 检验。生命表法计算无复发生存率及总生存率,Kaplan-Meier法绘制生存曲线。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗后肿块退缩情况

试验组完全缓解37例,部分缓解4例,完全缓解率88.1%,有效率(CR+PR)97.6%;对照组完全缓解28例、部分缓解9例,完全缓解率70%,有效率(CR+PR)92.5%,两组有效率均较高,差异无统计学意义, $\chi^2 = 1.157, P = 0.282$;完全缓解率试验组较对照组明显提高,差异有统计学意义, $\chi^2 = 4.082, P = 0.043$

2.2 毒副反应

两组近期毒副反应均为骨髓抑制、膀胱及胃肠反应,经对症处理后缓解或消失,不影响治疗进行。骨髓抑制表现为I-II级白细胞减少,胃肠反应中恶心、呕吐均为I-II级,另外直肠反应表现为轻重不等的便血和(或)腹泻,膀胱反应为轻重不等的尿中带血、尿频、尿急及排尿不畅,两组之间的骨髓抑制、膀胱及胃肠反应两两比较无显著性差异($P > 0.05$,表2)。

两组在长期随访中直肠反应表现为轻重不等的便血,膀胱反应为轻重不等的尿中带血。其中,III-IV级直肠反应:实验组19例,对照组17例,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.062, P = 0.803$);II-III级膀胱反应:实验组4例,对照组2例,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.618, P = 0.432$)。

2.3 复发与生存率

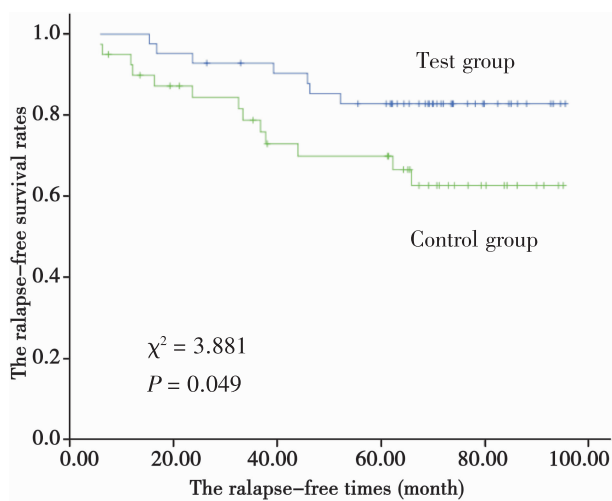
试验组有2例失访,对照组3例失访。试验组7例复发,5年无复发生存率为83%;对照13例复发,5年无复发生存率为70%,两组差异有统计学意义, $\chi^2 = 3.881, P = 0.049$ (图1)。5年生存率试验

表2 二组近期毒副反应比较

Table 2 Comparison of recent adverse reaction between two groups

[n(%)]

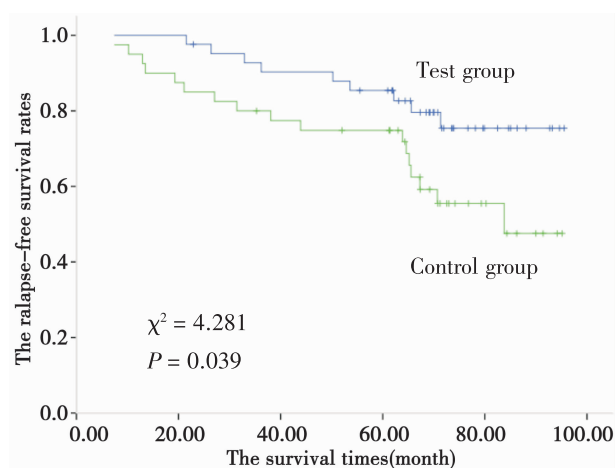
Group	n	Leukopenia	Nausea	Rectal reaction	Cyst reaction
Experimental	42	26(61.9)	33(78.6)	14(33.3)	6(14.3)
Control	40	28(70.0)	27(67.5)	12(30.0)	5(12.5)
χ^2		0.597	1.279	0.105	0.056
P		0.440	0.258	0.746	0.813



Test group	42	40	36	32	9	0
Control group	40	32	24	23	8	0

图 1 两组无复发生存率图

Fig.1 The relapse-free survival of two groups



Test group	42	42	37	34	9	0
Control group	40	35	30	28	6	0

图 2 两组总生存率图

Fig.2 The overall survival of two groups

组为 85%，对照组为 75%，两组差异有统计学意义， $\chi^2 = 4.281$ ， $P = 0.039$ (图 2)。试验组 2 例出现远处转移 (1 例肺转移，1 例肝转移)，远处转移率 4.7%；对照组 4 例出现远处转移 (2 例肺，肝、骨转移各一例)，远处转移率 10.0%，两组差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.718$ ， $P = 0.397$)。

3 讨论

近年来早期宫颈癌治疗疗效明显提高，但 I b2、II a 期巨块型宫颈癌因肿瘤体积较大、负荷重，常伴有肿瘤浸润性生长以及未能诊断的宫旁侵犯、淋巴脉管侵犯、淋巴结转移等影响预后的危险因素，导致局部控制率及治愈率低，复发率高，5 年生存率明显降低^[3-4]，一直是治疗中的难点。文献报道热、放、化疗三因素合用具有协同作用^[5]。三者联合进一步提高对宫颈的巨大肿瘤及盆腔转移淋巴结的控制，减少局部复发，改善生存^[6-7]。因此本研究针对 Ib2 期、II a 期巨块型宫颈癌患者采用盆腔同期放化疗与腹盆腔热疗联合同期放化疗进行比较。

热疗是肿瘤综合治疗的一种重要方法，热损伤主要作用于细胞膜，受热后细胞膜的主要成分磷脂质、脂肪酸、胆固醇、蛋白质等受到影响，使细胞膜的流动性和通透性均发生改变，膜的功能受到影响，从而导致细胞死亡；另外热疗还可以抑制 RNA、DNA 和蛋白质的合成。在对小白鼠乳腺癌的组织化学观察发现，高热作用后，肿瘤细胞内的酸性磷酸酶颗粒立即增大增多，遍布全胞质，数小时后，溶酶体聚集成小块，酶活性明显增强；高热使细胞呼吸受到抑制，细胞内的无氧糖酵解增加，乳酸堆积，酸度升高，也能激活溶酶体，加速细胞破坏^[8-9]。Sagowski 等^[10]研究证实，肿瘤血管在发育、组织和效率上均比正常血管差。热疗可使本来血流缓慢的肿瘤组织血管发生淤滞、阻塞，而正常组织血循环散热良好，致使肿瘤组织的温度高于肿瘤附近的正常组织，这样既能杀灭癌细胞而又不损伤正常组织细胞。热疗可抑制亚致死性损伤修复及潜在致死性的损伤修复，提高肿瘤细胞对放疗的敏感性；对于肿瘤细胞的 S 期最敏感，有助于杀伤对放射线抗拒的乏氧细胞，使对放射治疗不敏感的肿瘤变为敏感肿瘤，从而提高完全缓解率^[11]。Mohamed 等^[12]的动物实验证实，热疗可促进一些化疗药物如多西紫杉醇、奥沙利铂等的细胞毒作用，发挥增效作用，并提高肿瘤内部化疗药物的浓度，有助于逆转或推迟某些化疗药物的耐受性；而化疗对热疗效果也有增强作用^[13]。Bergs 等^[14]回顾性分析显示出 3 种模式联合治疗较单一模式或双重模式治疗疗效更好，且毒性反应在允许范围内，

是可行的。

本研究通过对热、放、化三联疗法(试验组)与放化疗治疗(对照组)宫颈癌疗效观察对比结果显示:热放化疗组完全缓解率优于对照组,有统计学意义,提示早期巨块型宫颈癌患者热疗放化疗在缩小肿瘤体积、降低癌细胞活性作用方面效果优于放化疗。热放化疗组有效率较放化疗组也有所提高,但两组比较无统计学差异,可能与样本量小有一定关系。热放化疗组5年无复发生存率及5年总生存率均明显优于放化疗组,差异有统计学意义,且并未增加患者毒副反应发生率。考虑其疗效提高是由于热放化疗协同增加了宫颈肿瘤细胞的杀伤作用,提高了未诊断的宫旁侵犯及盆腔淋巴结转移的控制,提高了完全缓解率,目前研究证实宫旁侵犯及盆腔淋巴结转移与宫颈癌预后相关,治疗后肿瘤残留是宫颈癌局部治疗失败的主要因素,治疗后肿瘤完全缓解的病例的复发转移率明显低于残留的病例^[15-17]。

本研究结果显示热放化疗组较放化疗组远处转移率降低,而且在实验组中白细胞减少患者较对照组少,符合学者证实局部热疗能短期解除恶性肿瘤患者的免疫抑制,使热休克蛋白 HSP70 的表达上调,同时增强 T 淋巴细胞、NK 细胞和巨噬细胞的细胞免疫,从而提高抗肿瘤免疫作用,降低远处转移机制^[18-19];另外,Luchetti 等^[20]认为局部热疗启动凋亡,同时在凋亡肿瘤细胞及活肿瘤细胞的表面分子 CD11a 表达下降,影响肿瘤细胞的黏附,降低转移性播散。本研究结果显示的局部热疗降低了肿瘤远处转移机会,未获得统计学意义,考虑与本研究样本量小相关。

笔者认为,与同期放化疗相比,热疗联合同步放化疗提高了早期巨块型宫颈癌的未诊断的宫旁侵犯及盆腔淋巴结的控制,提高了完全缓解率,延长总生存率及无复发生存率,未增加远处转移机会,且毒副反应无明显增加,安全有效,可被患者接受。

参考文献

- [1] 黄敏,邵淑丽. IB 期子宫颈癌 1197 例临床分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2013, 25(06): 420-421.
HUANG M, SHAO SL. Clinical analysis of 1197 cases of stage IB cervical cancer [J]. Cancer Res Clinic, 2013, 25(06): 420-421
- [2] THERASSE P, ARBUCK SG, EISENHAEUER EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (RECIST Guidelines) [J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(3): 205-216.
- [3] MIKA OKAZAWA, SEIJI MABUCHI, FUMIAKI ISOHASHI, et al. Impact of the addition of concurrent chemotherapy to pelvic radiotherapy in surgically treated stage IB1 -IIB cervical cancer patients with intermediate -risk or high -risk factors: a 13 -year experience [J]. Int J Gynecol Cancer, 2013, 23(3): 567-575.
- [4] JIAN-HONG FU, ZHAN GAO, CHEN-CHEN REN, et al. Comparison of clinical efficacy of three different neoadjuvant approaches (chemotherapy combined vaginal intracavitary irradiation, neoadjuvant chemotherapy alone or radiotherapy) combined with surgery for patients with stage Ib2 and IIa2 cervical cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(4): 2377-2381.
- [5] 闫向勇,刘文超. 热疗在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 09(2): 213-216.
YAN XY, LIU WC. The enhancement Of hyperthermia study on patient with tumor [J]. World J Integrated Traditional and Western Me, 2014, 09(2): 213-216.
- [6] 张彩红,陈心秋. 热疗在晚期宫颈癌重的研究和应用进展[J]. 中华临床医师杂志, 2011, 05(6): 1655-1657.
ZHANG CH, CHEN XQ. New findings about hyperthermia in advanced stage cervical cancer [J]. Chinese J Clinicians: Electronic Edition, 2011, 05(6): 1655-1657.
- [7] 王晓珊,陈琳,梁良. 热疗联合同步放化疗治疗局部晚期宫颈癌的 Meta 分析[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(03): 304-307.
WANG XS, CHEN L, LIANG L. Meta-analysis of hyperthermia combined with concurrent radiochemotherapy for locally advanced cervical carcinoma [J]. The Practical J Cancer, : 304-307.
- [8] 曾智帆,崔念基. 热疗[M]. 万德森. 临床肿瘤学. 3 版. 北京: 科学出版社, 2010: 191-192.
ZENG ZF, CUI NJ. Hyperthermia [M]. WAN DE SEN. Lin Chuang Zhong Liu Xue. the third edition. Beijing: CSPM, 2010: 191-192.
- [9] 王晓东,刘学政. 肿瘤热疗机制及临床应用研究进展 [J]. 辽宁医学院学报, 2011, 32(04): 373-374.
WANG XD, LIU XZ. The progress of tumor hyperthermia and its clinical application [J]. Liaoning

- Medical University, 2011, 32(04): 373-374.
- [10] SAGOWSKI C, JAEHNE M, KEHRL W, et al. Tumor oxygenation under combined whole-body-hyperthermia and polychemotherapy in a case of recurrent carcinoma of the oral cavity[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2002, 259(1): 27-31.
- [11] 万丹丹, 王宏, 温镭, 等. 放射治疗热增敏作用研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2012, 36(3): 160-163.
- WAN DD, WANG H, WEN L, et al. Progress on thermal sensitization of radiotherapy [J]. *International J Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2012, 36(3): 160-163.
- [12] MOHAMED F, MARCHETTINI P, STUART OA, et al. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia[J]. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10(4): 463-468.
- [13] MASUNAGA S, ONO K, TAKAHASHI A, et al. Usefulness of combined treatment with mild temperature hyperthermia and/or tirapazamine in the treatment of solid tumors: its independence of p53 status[J]. *Cancer Sci*, 2003, 94(1): 125-133.
- [14] BERGS JW, FRANKEN NA, HAVEMAN J, et al. Hyperthermia, cisplatin and radiation trimodality treatment: a promising cancer treatment? a review from preclinical studies to clinical application [J]. *Int J Hyperthermia*, 2007, 23(4): 329-341.
- [15] 邓欢, 李政, 李文超, 等. 314 例 I b ~ II a 期宫颈癌预后及淋巴结转移危险因素研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(10): 711-714.
- DENG H, LI Z, LI WC, et al. Prognosis and risk factors of lymph node metastasis analysis in 314 patients with stage Ib to IIa cervical cancer [J]. *Chinese J Clinical Oncol*, 2012, 39(10): 711-714.
- [16] 陆晓楣, 李晶, 刘畅浩, 等. 年轻宫颈癌患者的病理特点和预后分析[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2011, 12(1): 10-13.
- LU XM, LI J, LIU CH, et al. Analysis of pathological features and prognosis of young patients with cervical cancer [J]. *Chinese J Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2011, 12(1): 10-13.
- [17] 张蓉, 李林, 雷呈志, 等. 淋巴脉管间隙浸润对早期宫颈癌预后的影响[J]. *中华临床医师杂志*, 2013, 7(16): 51-55.
- ZHANG R, LI L, LEI CZ, et al. Prognostic impact of lymphovascular space invasion in women with early-stage cervical carcinoma [J]. *Chinese J Clinicians (Electronic Edition)*, 2013, 7(16): 51-55.
- [18] YAOMING HE, HAIYAN GE, SHUPING LI. Haematoporphyrin based photodynamic therapy combined with hyperthermia provided effective therapeutic vaccine effect against colon cancer growth in mice[J]. *International J Med Sci*, 2012, 9(8): 627-633.
- [19] 周岐, 范钰. 局部亚高温热疗对肿瘤患者免疫功能的影响[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2013, 34(19): 2859-2860.
- ZHOU Q, FAN Y. Immunological effects of local sub-hyperthermia on malignancy patients[J]. *J Qiqihar Univ Med*, 2013, 34(19): 2859-2860.
- [20] LUCHETTI F, CANONICO B, DELLA FELICE M, et al. Hyperthermia triggers apoptosis and affects cell adhesiveness in human neuroblastoma cells [J]. *Histol Hstopathol*, 2003, 18(4): 1041-1052.

(编辑 王晓鹰)