Vietnam Journal of Community Medicine, Vol. 67, No. 10, 189-192

ASSOCIATION BETWEEN EPSTEIN-BARR VIRUS AND T LYMPHOCYTES IN NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

Luong Thi Phuong Anh[1,2], Nguyen Kim Dong[1], Vu Xuan Tung[1], Nguyen Huu Quoc[1], Pham Huy Tan[1], Can Thi Phuong[1], Nguyen Hoang Viet[1*]

[1]*Hanoi Medical University - 1 Ton That Tung, Kim Lien ward, Hanoi city, Vietnam*
[2]*Dai Nam University - 1 Xom street, Phu Luong ward, Hanoi city, Vietnam*

Received: 22/7/2026
Reviced: 24/8/2026; Accepted:

ABSTRACT

Objective: To determine the association between T-cell tumor-infiltrating lymphocytes and EBV load in tumor tissues of undifferentiated nasopharyngeal carcinoma.

Methods: Our study was conducted on 91 formalin-fixed paraffin-embedded tissue samples from patients with undifferentiated nasopharyngeal carcinoma at Hanoi Medical University Hospital. EBV load in tumor tissue was quantified by Real-time PCR. TILs were evaluated on Hematoxylin-Eosin stained sections. Among these samples, 30 samples were accessed T-cell expression via CD3 staining by immunohistochemistry and evaluated in the inner-tumor, outer-tumor, and whole-tumor.

Results: The mean age of the patients was 54.05 ± 13.39 years, and the EBV positive rate was 90.1%. TIL level 3 accounted for the highest proportion (42.9%), followed by level 2 (36.3%). EBV load differed significantly between the low- and high-TIL groups (p = 0.007). Among the T-cell expression group, EBV load in the tumors with CD3 low expression was higher than in tumors with CD3 high expression; the difference was statistically significant in the inner-tumor and whole-tumor, but not in the outer-tumor (p = 0.128).

Conclusion: High EBV load in nasopharyngeal carcinoma tissues with low CD3 expression suggests that immune escapes, such as T-cell attack, might boost EBV replication.

Keywords: EBV, TILs, CD3, T cells, nasopharyngeal carcinoma.

*Corresponding author
Email: hoangviet@hmu.edu.vn **Phone**: (+84) 367224640 **DOI:** 10.52163/yhc.v66iCD14.3052

MỐI LIÊN QUAN GIỮA EPSTEIN-BARR VIRUS VỚI TẾ BÀO LYMPHO T XÂM NHẬP KHỐI U TRONG UNG THƯ VÒM HỌNG

Lương Thị Phương Anh[1,2], Nguyễn Kim Đồng[1], Vũ Xuân Tùng[1], Nguyễn Hữu Quốc[1], Phạm Huy Tần[1], Cấn Thị Phương[1], Nguyễn Hoàng Việt[1]*

[1]Trường Đại học Y Hà Nội - 1 Tôn Thất Tùng, phường Kim Liên, thành phố Hà Nội, Việt Nam
[2]Trường Đại học Đại Nam - 1 phố Xốm, phường Phú Lương, thành phố Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 22/7/2026
Ngày chỉnh sửa: 24/8/2026; Ngày duyệt đăng:

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định mối liên quan giữa mức độ xâm nhiễm tế bào lympho T và tải lượng EBV trong mô u ung thư vòm họng không biệt hóa.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 91 mẫu mô u đúc nến ung thư vòm họng không biệt hóa tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Tải lượng EBV trong mô u được định lượng bằng Real-time PCR. Lympho bào xâm nhiễm (TILs) được đánh giá trên tiêu bản Hematoxylin-Eosin; 30 mẫu được nhuộm hóa mô miễn dịch CD3 để đánh giá biểu hiện của tế bào lympho T tại vùng nội u, ngoại u và toàn mô u.

Kết quả: Tuổi trung bình của bệnh nhân là 54,05 ± 13,39; tỷ lệ EBV dương tính là 90,1%. TILs mức 3 chiếm tỷ lệ cao nhất (42,9%). Tải lượng EBV khác biệt giữa nhóm TILs thấp và cao (p = 0,007). Trong 30 ca phân tích biểu hiện tế bào lympho T, tải lượng EBV cao hơn ở nhóm CD3 thấp so với nhóm CD3 cao, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở vùng nội u và toàn mô u, nhưng không có khác biệt ở vùng ngoại u (p = 0,128).

Kết luận: Tải lượng EBV tăng cao trong mô u ung thư vòm họng có biểu hiện CD3 thấp cho thấy sự lẩn trốn miễn dịch đối với tế bào T có thể làm gia tăng sự nhân bản của EBV, đặc biệt là trong vùng nội u.

Từ khóa: EBV, TILs, CD3, tế bào T, ung thư vòm họng.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm họng là ung thư biểu mô vùng đầu cổ có phân bố địa lý đặc thù, gặp nhiều tại Đông Nam Á và miền Nam Trung Quốc. Theo GLOBOCAN 2022, Việt Nam nằm trong nhóm quốc gia có số ca ung thư vòm họng (UTVH) mới cao trên thế giới, với 5613 ca mắc mới và 3453 ca tử vong [1]. Nhiễm Epstein-Barr virus (EBV), cùng với yếu tố di truyền và môi trường, được xem là một thành phần quan trọng trong sinh bệnh học của UTVH, đặc biệt ở thể ung thư biểu mô không biệt hóa [2, 3].

Tế bào lympho xâm nhập u (TILs) phản ánh đáp ứng miễn dịch tại vi môi trường khối u [4]. Trong UTVH, sự xâm nhập lympho thường phong phú nhưng có thể đi kèm các cơ chế ức chế miễn dịch do EBV và vi môi trường u điều hòa. Các nghiên cứu trước đây cho thấy TILs, đặc biệt các quần thể tế bào T, có liên quan đến tiên lượng, tuy nhiên kết quả còn khác nhau tùy phương pháp đánh giá, khoang mô được phân tích và đặc điểm quần thể nghiên cứu [5].

CD3 là dấu ấn của tế bào lympho T, cho phép đánh giá tổng quần thể tế bào T trong mô u. Việc phân biệt CD3 ở vùng nội u, ngoại u và toàn mô có thể giúp nhận diện kiểu phân bố không gian của đáp ứng miễn dịch, thay vì chỉ dựa vào một chỉ số trung bình trên toàn bộ bệnh phẩm [6]. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm khảo sát mối liên quan giữa tải lượng EBV và mức xâm nhiễm tế bào lympho T trong UTVH.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1.Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện tại Trung tâm nghiên cứu Gen-Protein, Trường Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

2.3. Đối tượng nghiên cứu

Mẫu mô u đúc nến của người bệnh được chẩn đoán UTVH tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong năm 2023.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: người bệnh được chẩn đoán UTVH thuộc loại ung thư biểu mô không biệt hóa bằng các xét nghiệm tế bào học và mô bệnh học.
- Tiêu chuẩn loại trừ: các trường hợp mắc UTVH cùng với các loại ung thư khác. Các trường hợp mẫu nến bị hao mòn hoặc hao hụt không tìm thấy vùng mô u.

2.4. Cỡ mẫu, chọn mẫu

Lấy mẫu toàn bộ và có chủ đích, chọn mẫu thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu. Các chỉ tiêu được thu thập theo mẫu thống nhất.

2.5. Phương pháp nghiên cứu

- Tách chiết DNA bằng QIAamp DNA FFPE Tissue kit (QIAGEN, 56404) theo hướng dẫn của nhà sản xuất, bảo quản ở nhiệt độ -20 độ C.
- Xác định nồng độ EBV trong mẫu mô bằng kỹ thuật Realtime-PCR: sử dụng bộ kit GeneProof EBV PCR (EBV/ISEX/100), thực hiện trên hệ thống QuantStudio3 của Applied Biosystems theo khuyến cáo của nhà sản xuất. Do kích thước khối u không đồng nhất nên giá trị kết quả nồng độ EBV của mẫu có đơn vị là số bản sao/µg DNA.
- Xác định mức độ TILs: 91 mẫu được đánh giá trên tiêu bản khối u nhuộm Hematoxylin-Eosin và được chia theo các mốc khuyến cáo như sau: 1+ (thưa thớt) < 10%; 2+ (ít nhẹ): 10-40%; 3+ (vừa phải): 40-70% và 4+ (đậm đặc): > 70%. Nhóm TILs cao bao gồm 3+ và 4+; nhóm TILs thấp bao gồm 1+ và 2+.

Trong 91 mẫu nghiên cứu, 30 mẫu được lựa chọn để nhuộm hóa mô miễn dịch CD3 dựa trên tiêu chí còn đủ mô

*Tác giả liên hệ
Email: hoangviet@hmu.edu.vn **Điện thoại**: (+84) 367224640 **DOI:** 10.52163/yhc.v66iCD14.3052

u, chất lượng mô bảo đảm, không hoại tử hoặc bong tróc nhiều, có thể xác định được vùng nội u, ngoại u và toàn mô u. Các mẫu được lựa chọn nhằm đại diện cho các mức độ TILs và tình trạng EBV khác nhau trong nhóm nghiên cứu.

- Quy trình nhuộm hóa mô miễn dịch CD3: lam cắt chứa mẫu u được nhuộm hóa mô miễn dịch bằng thiết bị BenchMark XT/ultra theo quy trình khuyến cáo của hãng. Kháng thể đơn dòng CD3 kháng thỏ được sử dụng làm kháng thể thứ nhất (Ventana). Kháng thể kháng thỏ được sử dụng như kháng thể thứ 2 sử dụng ultraView Universal DAB Detection Kit (Roche).

Trong 30 mẫu mức độ xâm nhiễm của tế bào lympho T thông qua CD3 được đánh giá trên tiêu bản nhuộm hóa mô miễn dịch theo phương pháp bán định lượng, dựa trên tỷ lệ diện tích trường quan sát có tế bào CD3 dương tính để đánh giá xâm nhiễm tế bào T tại 3 vùng: nội u, ngoại u và toàn mô u. Kết quả đánh giá được phân thành 2 nhóm theo BMC Cancer như sau: CD3 thấp (< 40%) và CD3 cao (≥ 40%) [6] để phân tích so sánh với tải lượng EBV và các đặc điểm lâm sàng.

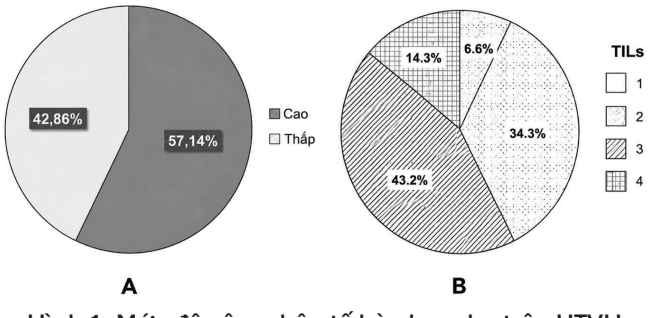
2.6. Xử lý số liệu

Kết quả được xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0. Kiểm định Fisher được sử dụng để đánh giá mối liên quan giữa TILs với EBV. Kiểm định Mann-Whitney được dùng để đánh giá mức độ xâm nhiễm giữa tế bào lympho T và tải lượng EBV. Kiểm định được coi là có ý nghĩa khi p < 0,05.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu gồm 91 trường hợp UTVH. Tuổi trung bình là 54,05 ± 13,39 tuổi, thấp nhất 18 và cao nhất 91. Có 82/91 mẫu dương tính với EBV, chiếm 90,1%. Trong 30 mẫu được nhuộm CD3, có 24 mẫu EBV dương tính và 6 mẫu EBV âm tính.

3.1. Mức độ TILs và mối liên quan đặc điểm lâm sàng trong UTVH



Hình 1. Mức độ xâm nhập tế bào lympho trên UTVH

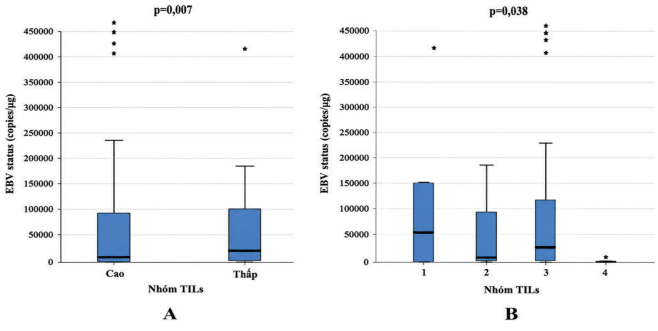
Hình 1 cho thấy khi phân loại TILs thành 2 nhóm, nhóm TILs cao chiếm 57,14% và nhóm TILs thấp chiếm 42,86% (hình 1A). Khi đánh giá theo 4 mức độ xâm nhập TILs, TILs mức 3 chiếm tỷ lệ cao nhất với 42,9%, tiếp theo là TILs mức 2 với 36,3%, TILs mức 4 chiếm 14,3%, trong khi TILs mức 1 chiếm tỷ lệ thấp nhất với 6,6% (hình 1B).

Bảng 1. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng của UTVH với mức độ xâm nhập TILs

Yếu tố		TILs thấp (n = 39)	TILs cao (n = 52)	p
Nhóm tuổi	< 50 tuổi	14 (15,4%)	17 (18,7%)	0,75
	≥ 50 tuổi	25 (27,5%)	35 (38,5%)	
Giới tính	Nam	29 (31,9%)	27 (29,7%)	0,088
	Nữ	10 (11,0%)	25 (27,5%)	
Nhiễm EBV	Dương tính	36 (39,6%)	46 (50,5%)	0,543
	Âm tính	3 (3,3%)	6 (6,6%)	

Bảng 1 cho thấy 91 mẫu bệnh nhân UTVH không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các đặc điểm nhóm tuổi, giới tính, EBV dương hoặc âm tính của bệnh nhân UTVH và nhóm TILs cao/thấp (p > 0,05).

3.2. Mức độ xâm nhập TILs và tải lượng EBV trong khối u của UTVH



Hình 2. Mối tương quan giữa mức độ TILs và tải lượng EBV trong khối u

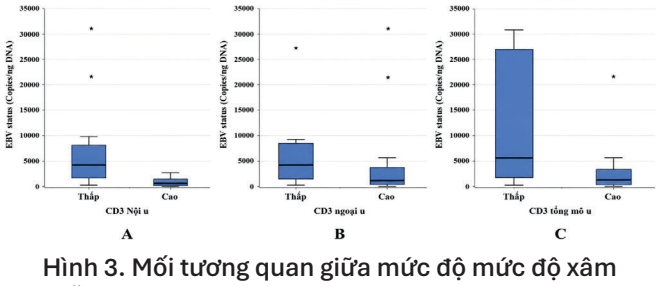
Hình 2 cho thấy tải lượng EBV phân bố không đồng nhất giữa các nhóm TILs. Khi phân thành 2 nhóm TILs thấp và TILs cao, tải lượng EBV có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05) (hình 2A). Khi phân tích theo 4 mức TILs, sự khác biệt tải lượng EBV giữa các mức cũng có ý nghĩa thống kê (p < 0,05). Các biểu đồ cho thấy có một số giá trị ngoại lai tải lượng EBV cao, đặc biệt ở các nhóm TILs mức 2 và mức 3. Kết quả này gợi ý tải lượng EBV có liên quan đến cường độ phản ứng lympho tại mô u.

3.3. Đánh giá mức độ xâm nhiễm của tế bào lympho T và EBV trong UTVH

Bảng 2. Vai trò của biểu hiện CD3 trong mô u với sự có mặt của EBV-DNA

Xâm nhiễm lympho T	Biểu hiện CD3	EBV âm tính (n = 6)	EBV dương tính (n = 24)	p
Nội u	CD3 thấp	5 (83,3%)	13 (54,2%)	0,192
	CD3 cao	1 (16,7%)	11 (45,8%)	
Ngoại u	CD3 thấp	2 (33,3%)	9 (37,5%)	0,850
	CD3 cao	4 (66,7%)	15 (62,5%)	
Toàn vùng u	CD3 thấp	2 (33,3%)	10 (41,7%)	0,709
	CD3 cao	4 (66,7%)	14 (58,3%)	

Bảng 2 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p > 0,05) giữa tình trạng EBV âm tính/dương tính với mức xâm nhiễm lympho T tại vùng nội u, ngoại u và toàn mô u, với p lần lượt là 0,192; 0,850 và 0,709. Ở vùng nội u, tỷ lệ CD3 thấp cao hơn ở cả nhóm EBV âm tính và EBV dương tính. Trong khi đó, tại vùng ngoại u và toàn mô u, tỷ lệ CD3 cao chiếm ưu thế ở cả hai nhóm.



Hình 3. Mối tương quan giữa mức độ mức độ xâm nhiễm của tế bào CD3 và tải lượng EBV trong khối u

Hình 3 cho thấy tải lượng EBV ở nhóm có mức độ biểu hiện CD3 thấp có xu hướng cao hơn so với nhóm CD3 cao tại vùng nội u (A), vùng ngoại u (B) và toàn mô u (C). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở vùng nội u và toàn mô u ($p < 0,05$), trong khi không có sự khác biệt thống kê ở vùng ngoại u ($p = 0,128$).

4. BÀN LUẬN

Nhiễm virus là một trong những yếu tố quan trọng tham gia vào quá trình hình thành và tiến triển của nhiều loại ung thư. Trong UTVH, EBV được xem là tác nhân có liên quan chặt chẽ với cơ chế bệnh sinh, đặc biệt ở thể ung thư biểu mô không biệt hóa [2]. Tuy nhiên, mối liên quan giữa EBV, mức độ lympho bào xâm nhập u và đáp ứng miễn dịch tại chỗ trong UTVH vẫn chưa hoàn toàn thống nhất giữa các nghiên cứu. Trong các nghiên cứu trước, sự khác biệt này có thể liên quan đến cỡ mẫu, đặc điểm địa lý, loại mô bệnh học, phương pháp phát hiện EBV, cách đánh giá TILs và các dấu ấn miễn dịch được sử dụng [5, 7, 8].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát 91 mẫu UTVH không biệt hóa, trong đó tỷ lệ EBV dương tính là 90,1%. Kết quả này phù hợp với đặc điểm của UTVH không biệt hóa tại các vùng lưu hành, nơi EBV thường được phát hiện với tỷ lệ cao trong mô u [2]. Khi đánh giá mức độ TILs trên tiêu bản Hematoxylin-Eosin, TILs mức 3 chiếm tỷ lệ cao nhất, tiếp theo là mức 2. Điều này cho thấy phần lớn mẫu UTVH trong nghiên cứu có mức xâm nhập lympho bào từ nhẹ đến vừa, phù hợp với đặc điểm mô bệnh học thường gặp của thể UTVH không biệt hóa, vốn là loại u giàu thành phần lympho bào [2, 5].

Khi phân tích mối liên quan giữa TILs với các đặc điểm lâm sàng, chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt rõ ràng theo nhóm tuổi, giới tính hoặc tình trạng EBV âm tính/dương tính. Điều này cho thấy mức độ TILs trong UTVH có thể không phụ thuộc trực tiếp vào các yếu tố lâm sàng cơ bản này. Tuy nhiên, khi đánh giá EBV dưới dạng tải lượng tích lũy trong mô u, kết quả cho thấy có sự khác biệt giữa nhóm TILs thấp và TILs cao, đồng thời khác biệt khi phân tích theo 4 mức độ TILs. Như vậy, tải lượng EBV có thể cung cấp thông tin chi tiết hơn so với phân loại EBV âm tính/dương tính đơn thuần. Trong bối cảnh phần lớn mẫu nghiên cứu đều có EBV dương tính, việc chỉ phân nhóm EBV âm/dương tính có thể chưa đủ để phản ánh mối tương tác giữa virus và đáp ứng miễn dịch trong mô u [2, 5].

Kết quả nghiên cứu cho thấy EBV có thể tác động đến môi trường miễn dịch của UTVH theo nhiều cơ chế khác nhau. Sự hiện diện của EBV trong tế bào u có thể tạo ra các kháng nguyên virus, từ đó kích thích sự huy động lympho bào vào mô u. Các nghiên cứu trước đây đã chứng minh, EBV cũng có thể tham gia vào các cơ chế né tránh miễn dịch, làm giảm hiệu quả nhận diện và tiêu diệt tế bào ung thư của hệ miễn dịch [2, 9]. Vì vậy, mức độ TILs cao không nhất thiết phản ánh một đáp ứng miễn dịch chống u hiệu quả. Điều này có thể giải thích tại sao mối liên quan giữa EBV và TILs trong UTVH thường không đơn giản, và kết quả giữa các nghiên cứu có thể khác nhau.

Trong nhóm 30 mẫu được nhuộm hóa mô miễn dịch CD3, nghiên cứu ghi nhận tải lượng EBV cao hơn ở nhóm biểu hiện CD3 thấp tại vùng nội u và toàn mô u. Kết quả này gợi ý rằng tải lượng EBV cao có thể liên quan đến mức xâm nhập tế bào lympho T thấp hơn trong mô u, đặc biệt ở vùng nội u. Đây là điểm đáng chú ý, vì vùng nội u là nơi tế bào T cần xâm nhập để tiếp xúc trực tiếp với tế bào ung thư. Nếu tế bào T hiện diện nhiều ở vùng xung quanh nhưng ít đi vào vùng tế bào u, đáp ứng miễn dịch tại chỗ có thể bị hạn chế. Nhận định này phù hợp với các nghiên cứu cho thấy sự xâm nhiễm tế bào T, trong đó có CD3+ TILs, có liên quan đến đặc điểm sinh học và tiên lượng của UTVH [6, 10].

Bên cạnh đó, khi so sánh mức độ xâm nhiễm lympho T không phân bố đồng đều giữa vùng nội u, ngoại u và toàn mô u. Nhóm CD3 thấp chiếm ưu thế hơn ở vùng nội u, trong khi nhóm CD3 cao thường gặp hơn ở vùng ngoại u và toàn mô u. Kết quả này cho thấy đáp ứng miễn dịch qua tế bào T trong UTVH có sự khác biệt theo vị trí trong mô u. Do đó, đánh giá CD3 riêng theo từng vị trí không gian có thể cung cấp thông tin rõ hơn so với chỉ đánh giá chung trên toàn bộ mẫu bệnh phẩm.

Tóm lại, kết quả nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa EBV và đáp ứng miễn dịch trong UTVH không thể chỉ được đánh giá bằng tình trạng EBV âm tính hoặc dương tính. Tải lượng EBV, mức độ TILs và sự phân bố tế bào lympho T theo vị trí mô u cần được xem xét phối hợp để hiểu rõ hơn đặc điểm vi môi trường miễn dịch của khối u. Tuy nhiên, nghiên cứu này còn một số hạn chế như thiết kế cắt ngang, số mẫu nhuộm đánh giá CD3 còn ít và sự biểu hiện CD3 mới chỉ là dấu ấn chung của tế bào lympho T, chưa phân biệt được các phân nhóm tế bào T có chức năng khác nhau. Các nghiên cứu tiếp theo cần mở rộng cỡ mẫu, bổ sung các dấu ấn miễn dịch như CD8, CD4, FOXP3, PD-1/PD-L1 và kết hợp dữ liệu lâm sàng để đánh giá rõ hơn vai trò của EBV và đáp ứng miễn dịch trong UTVH [7, 10].

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy EBV hiện diện với tỷ lệ cao trong UTVH không biệt hóa, tuy nhiên tình trạng EBV âm tính/dương tính đơn thuần chưa phản ánh đầy đủ mối liên quan với đáp ứng miễn dịch tại mô u. Tải lượng EBV tích lũy trong mô u có liên quan rõ hơn với mức độ TILs và mức xâm nhiễm tế bào lympho T, đặc biệt tại vùng nội u và toàn bộ mô u. Mức xâm nhiễm lympho T thấp có liên quan tới sự gia tăng lượng EBV trong UTVH, đặc biệt là vùng nội u. Kết quả nghiên cứu gợi ý rằng tải lượng EBV cao có thể liên quan đến hiện tượng suy giảm xâm nhập của tế bào lympho T trong mô u, phản ánh các cơ chế né tránh miễn dịch của EBV ở UTVH.

6. TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today (GLOBOCAN 2022). International Agency for Research on Cancer, 2024. https://gco.iarc.who.int/

[2] Yu-Pei Chen et al. Nasopharyngeal carcinoma. The Lancet, 2019, 394 (10192): 64-80. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30956-0

[3] Nguyen Hoang Viet et al. Genetic variants in NKG2D axis and susceptibility to Epstein-Barr virus-induced nasopharyngeal carcinoma. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2021, 147 (3): 713-723. doi: 10.1007/s00432-020-03475-5

[4] Prasetyo A et al. The relationship between tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and nasopharyngeal carcinoma (NPC): a systematic review. Iranian Journal of Otorhinolaryngology, 2021, 33 (117): 191-200. doi: 10.22038/ijorl.2021.51405.2733

[5] Ooft M.L et al. Prognostic role of tumor infiltrating lymphocytes in EBV positive and EBV negative nasopharyngeal carcinoma. Oral Oncology, 2017, 71: 16-25. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.05.015

[6] Al-Rajhi N et al. CD3+ T-lymphocyte infiltration is an independent prognostic factor for advanced nasopharyngeal carcinoma. BMC Cancer, 2020, 20 (1): 240. doi: 10.1186/s12885-020-06757-w

[7] Hendry S et al. Assessing tumor-infiltrating lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the host immune response, TILs in invasive breast carcinoma and ductal carcinoma in situ, metastatic tumor deposits and areas for further research. Advances in Anatomic Pathology, 2017, 24 (5), 235-251. doi: 10.1097/PAP.0000000000000162

[8] Liu W et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes and macrophages in nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 2022, 279 (1): 25-35. doi: 10.1007/s00405-021-06879-2

[9] Zhang Y.L et al. Different subsets of tumor infiltrating lymphocytes correlate with NPC progression in different ways. Molecular Cancer, 2010, 9: 4. doi: 10.1186/1476-4598-9-4

[10] Wang Y.Q et al. Prognostic value of immune score in nasopharyngeal carcinoma using digital pathology. Journal for Immuno Therapy of Cancer, 2020, 8 (2): e000334. doi: 10.1136/jitc-2019-000334