

· 讲座 ·

乳腺癌治疗中热疗的研究进展

黄乾鹏 朱立新 许小亮

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,也是引起女性死亡的重要病因;乳腺癌的发病率呈逐年上升趋势。根据乳腺癌目前的发病趋势,预计到 2030 年,乳腺癌的发病和死亡人数将分别到达 264 万和 170 万^[1]。乳腺癌的传统治疗方法包括手术治疗、化学药物治疗、内分泌疗法、放射疗法和生物疗法等。热疗(thermotherapy)作为一种新的治疗方法,它是指用加热的方式使肿瘤组织温度上升到一定程度并维持一段时间,导致肿瘤细胞生长受阻或死亡,但又不损伤正常细胞的一种治疗方法。热疗还可以使细胞蛋白质变性或者使肿瘤细胞对传统治疗如放射疗法、化疗更加敏感从而改善患者预后。

1 热疗治疗肿瘤的机制

1.1 热疗对肿瘤的直接杀伤作用(热消融作用)

热疗是一种非侵袭性的抗肿瘤方法。热疗可使蛋白质失活,导致细胞膜发生改变,从而使细胞发生不可逆的破坏。因此,热疗可以直接杀伤肿瘤细胞和增加传统治疗效果来达到抑制肿瘤细胞的增殖^[2]。Furukawa 等^[3]研究发现,热疗后小鼠乳腺癌细胞膜对钙离子的通透性增大,细胞对 ATP 和缓激肽的敏感性降低,并推测这可能与热疗破坏了正常的信号转导通路有关。

乳腺癌干细胞(breast cancer stem cells, BCSCs)是乳腺癌组织中的一小部分细胞,对传统的放、化疗都不敏感,与乳腺癌的复发、转移及多种药物耐药有关^[4]。Burke 等^[5]发现,这类细胞对传统的热疗效果不理想,但是纳米管介导的热处理可以抑制 BCSCs 细胞增殖,使生物体内的肿瘤消退,并可以使接种 BCSCs 的小鼠长期存活。同时,作

者还发现纳米管介导的热处理能通过透膜作用而促使 BCSCs 死亡。研究显示,纳米管介导的热处理不仅可以使分化的肿瘤细胞死亡而且可以消除 BCSCs 介导的肿瘤生长和复发^[5]。

1.2 热疗与细胞凋亡

通过热疗可抑制 DNA、RNA 和蛋白质的合成,诱导细胞发生凋亡。李相武等^[6]研究发现,热疗后乳腺癌细胞株 MCF-7 胞内的 Bcl-2 基因表达明显下降,而 Bax 基因表达明显升高,表明热疗可以调节细胞内的凋亡基因 Bcl-2 和 Bax 的表达,从而诱导细胞凋亡。Bax 高表达时,可抑制 Bcl-2 表达,同时 Bax 通过形成同源二聚体加速细胞凋亡^[6]。加热可诱导 Bax 表达、抑制 Bcl-2 表达,增加线粒体的通透性,从而激活线粒体途径来杀伤肿瘤细胞^[7]。

1.3 热疗与肿瘤血管及机体免疫

肿瘤组织的血管网没有正常组织发达,调节作用差,当给予热疗时,肿瘤内热量比正常组织消散慢,从而使肿瘤组织和肿瘤血管更容易受到损伤^[8]。同时,热疗还可以通过抑制血管内皮生长因子表达、阻碍肿瘤血管内皮细胞增殖,从而抑制肿瘤组织的生长^[9-10]。热疗可以增加 NK 细胞、T 淋巴细胞和巨噬细胞的活力从而增强机体对肿瘤组织的免疫力,这种免疫效果的产生与热休克蛋白有关^[11]。

2 热疗方法

2.1 全身热疗

全身热疗是一种提高患者机体温度从而达到抑制并杀伤肿瘤的治疗方法。但是,人体的极限温度是 41.8℃,温度过高,危险增大,不良反应也增多。近几年全身热疗在临床的应用并不多见。Huang 等^[12]认为 39~41℃持续 90 min 的热疗,可以增强体液免疫和细胞免疫,提高抗肿瘤作用。Udagawa 等^[13]用红外线全身热疗患有乳腺癌的小鼠后,发现在合适的温度下全身热疗可以明显抑制乳腺细胞增殖。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2013.05.012

基金项目:国家自然科学基金资助项目(51272246, 81172082)

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院普外科(黄乾鹏、朱立新);230026 合肥,中国科学技术大学物理系纳米功能材料实验室(许小亮)

通信作者:朱立新,Email: lx-zhu@163.com;许小亮,Email: xlxu@ustc.edu.cn

乳腺癌转移是导致乳腺癌患者疼痛的一个重要原因。转移灶可以侵蚀和压迫神经而产生疼痛,肿瘤细胞释放的细胞因子介导的神经细胞炎症也可以加重这种疼痛。Schencking 等^[14]对 1 例因乳腺癌转移压迫右侧 L5/S1 神经根而产生持续性疼痛的患者,采用了 6 个疗程的红外线全身热疗(红外线波长为 600 ~ 1300 nm,患者体内核心温度 38.5 °C),治疗后 3 ~ 24 周内疼痛得到明显缓解;说明红外线全身热疗对于乳腺癌转移产生的剧烈疼痛有较好的疗效。

2.2 局部热疗

局部热疗是指在影像学引导下,通过不同致热原理产生局部热效应,导致肿瘤组织凝固性坏死从而达到杀灭肿瘤细胞目的的一种热疗方法^[15]。局部热疗主要是针对肿瘤组织,其加热范围较全身热疗小,从而大大降低了热疗对机体的损害,同时也提高了机体对于局部热疗的耐受性。Li 等^[16]研究发现,热疗联合放射治疗对于乳腺癌局部复发的患者可以达到较好的治疗效果,尤其是对于放射治疗后复发的乳腺癌患者。Kouloulis 等^[17]研究发现,局部热疗能够明显改善乳腺癌患者对多柔比星脂质体的耐受性。Feyerabend 等^[18]研究发现,局部热疗联合放、化疗对于乳腺癌术后复发的患者起到缓解肿瘤生长的作用,而且不良反应较小。

3 热疗与其他疗法的联合应用

3.1 热疗与放射治疗联合

热疗与放射治疗联合应用可以提高乳腺癌的治疗效果^[19]。Heese 等^[20]对 39 例胸壁附近转移且对放化疗均有抵抗的患者进行研究后发现,应用热疗和外粒子束放射治疗后可以明显减轻患者的疼痛,改善患者的生活质量。Linthorst 等^[21]对乳腺癌术后复发的患者进行再次放射治疗和热疗后发现,热疗后临床完全缓解率是 80%,3 年和 5 年局部控制率分别是 74% 和 69%,平均生存时间为 55 个月,证明对于乳腺癌复发的患者,进行再放射治疗配合热疗是安全的,并且可以提高患者的生存率。Wang 等^[22]研究发现,热疗可以通过凋亡机制来介导肿瘤细胞死亡,增加放射治疗对癌细胞的杀伤作用。在放射治疗作用下,加用热疗可以增强细胞免疫作用,增强其对肿瘤细胞的杀伤作用。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9 于放射治疗作用下在细胞中呈高表达,它能够促进肿瘤细胞肺转移,并且可以提高肿瘤

细胞对放射治疗的抵抗力;而热疗可以下调 MMP-9 的表达;这揭示了放射治疗和热疗对于肿瘤细胞代谢的影响及其机制^[23]。

3.2 热疗与化疗联合

化疗是治疗晚期乳腺癌的重要方法之一,但多次化疗后患者出现的药物耐受是导致治疗效果不理想的主要原因。裴玲^[24]等对 43 例乳腺癌胸壁转移的患者进行了热疗和化疗,发现配合微波局部热疗的患者其治疗有效率达到 81.8%,远高于只用化疗组 47.6% 的有效率($P < 0.05$)。张霖等^[25]在试验中发现,用热疗配合化疗药物治疗乳腺癌细胞后,细胞生长和细胞周期没有明显变化,但是,对多种临床一线化疗药物的耐药性均产生下调效应,提高了对化疗药物的敏感性($P < 0.01$);定量 PCR 未检测到 *mdr1* 基因表达的明显变化,而流式细胞仪检测显示 *P-gp* 基因表达显著降低。作者推测热疗逆转肿瘤细胞的耐药性可能与在翻译水平下调 *P-gp* 表达有关。

3.3 热疗与放化疗联合

热疗与放化疗联合应用可以明显改善乳腺癌患者的治疗效果,尤其是乳腺癌复发患者^[26]。Zagar 等^[27]对 27 例接受放射治疗、化疗和热疗联合治疗的患者进行了研究,发现 3 种方法联合应用能长期减轻患者疼痛,延长局部进展期乳腺癌患者的存活时间,尤其是对于治疗后达到完全缓解的患者。Yamamoto 等^[28]对 1 例放化疗均无效的病例进行了热疗。该患者接受 8 周的放射治疗、化疗与热疗联合治疗后,腋下肿瘤明显缩小,生活质量得到明显改善。热疗提高了放化疗对肿瘤治疗的有效率,为不能切除的乳腺癌提供了一种新的治疗方法。

3.4 热疗与生物疗法的联合

乳腺癌的生物治疗在临床上已逐步得到推广,尤其是对 HER-2 过表达的患者有效^[29]。热疗联合生物治疗对乳腺癌细胞的凋亡和乳腺癌细胞的生命周期都有明显的影响。Kanaya 等^[30]用雌激素、托瑞米芬和热疗对种植了 MCF-7 乳腺癌细胞的小鼠进行分组试验治疗,21 d 后发现联合治疗的效果明显好于单用生物治疗,联合治疗组的 ER 表达量明显减弱,肿瘤细胞大量停留在 G₀、G₁ 期,而 S 期细胞明显减少,细胞凋亡指数明显升高,肿瘤内的血管变异度减弱。

3.5 热疗与其他治疗方法的联合

Dong 等^[31]研究发现,冷热交替治疗小鼠可以增强小鼠的抗肿瘤免疫反应。Hachisuka 等^[32]报

道了 1 例乳腺癌术后复发伴锁骨下淋巴结转移并有严重皮肤破溃的病例,该患者应用放化疗的效果均不佳,给予冷冻手术后仅对较小的肿物有效,给予冷冻手术联合热疗后效果明显。

4 纳米金应用于乳腺癌的光热治疗

纳米金是利用物理、化学等方法制备的一种直径在 1~100 nm 的金微小颗粒。这种微粒既有纳米微粒的基本特性,如量子尺寸效应、表面效应等,还具有协同效应、量子耦合效应和独特的光学特性^[33]。近年来,由于纳米粒子具有独特的尺寸、性能和在分子水平的可操作性,被广泛应用于大分子的转移、细胞显影、医学诊断和治疗等诸多领域^[34-37]。有研究者利用纳米金粒子易于控制的表面化学能力进行物理或化学修饰后制成生物探针,将其用于 DNA 的检测^[38]。Visaria 等^[39]用连接肿瘤坏死因子的纳米金预处理实验动物,给予热疗后,与对照组相比发现,热疗在抑制肿瘤细胞的生长和降低肿瘤细胞生存率及肿瘤组织的血供等方面效果理想。

利用纳米金的理化特性和生物兼容性,研究者将生物分子(如乳腺癌表达的特异性抗体)结合到纳米金颗粒的表面上,使纳米金靶向结合到肿瘤细胞上并大量富集于肿瘤组织;再用近红外激光照射肿瘤部位,利用纳米金颗粒的局域表面等离子体共振特性,使纳米金大量吸收近红外激光,并将光能转换为热能,对肿瘤局部加热,导致蛋白质变性,促进肿瘤细胞凋亡^[8,40]。纳米金介导的光热疗法与传统的肿瘤治疗方法相比具有特异性强和创伤小的优势。Stuchinskaya 等^[41]研究发现,连接抗 HER-2 抗体的纳米金经激光照射后能够选择性地靶向杀伤过表达 HER-2 的乳腺癌细胞,表明连有抗体的纳米金是一种介导光热疗法的有效介质。Huang 等^[42]研究发现连接抗 EGFR 抗体的纳米金可以靶向结合到过表达 EGFR 的乳腺癌细胞,从而可以在较低激光功率下杀死肿瘤细胞而不至于使正常细胞受到高热的破坏。

5 结语

有关纳米金技术介导热疗治疗乳腺癌的研究已经取得了一定进展,并为今后乳腺癌的治疗提供了新的思路。但是,目前纳米金应用于乳腺癌的热疗仍处于初期阶段,想将这一技术应用于临床还有不少问题有待解决。例如,在治疗过程中

纳米金使用的时间和剂量、近红外光照射的强度、纳米金的毒性、在人体内的代谢途径以及对患者的潜在危害等都有待进一步研究。相信随着研究的不断深入,热疗这一新的治疗方法必将给乳腺癌患者带来福音。

【关键词】 透热疗法; 乳腺肿瘤; 纳米金

【中图分类号】 R456+.1;R737.9 【文献标志码】 A

参考文献

- [1] Akarolo-Anthony SN, Ogundiran TO, Adebamowo CA. Emerging breast cancer epidemic: evidence from Africa [J]. Breast Cancer Res, 2010, 12(Suppl 4): S8.
- [2] Fernandez Cabada T, de Pablo CS, Serrano AM, et al. Induction of cell death in a glioblastoma line by hyperthermic therapy based on gold nanorods [J]. Int J Nanomedicine, 2012, 7: 1511-1523.
- [3] Furukawa M, Enomoto K, Kato H, et al. Effects of hyperthermia on intracellular calcium concentration and responses of cancerous mammary cells in culture[J]. Cell Biochem Funct, 1992, 10(4): 225-232.
- [4] Gangopadhyay S, Nandy A, Hor P, et al. Breast cancer stem cells: a novel therapeutic target [J]. Clin Breast Cancer, 2013, 13(1): 7-15.
- [5] Burke AR, Singh RN, Carroll DL, et al. The resistance of breast cancer stem cells to conventional hyperthermia and their sensitivity to nanoparticle-mediated photothermal therapy[J]. Biomaterials, 2012, 33(10): 2961-2970.
- [6] 李相武, 李丹. 热疗对人乳腺癌细胞 MCF-7 凋亡的影响 [J]. 实用预防医学, 2008, 15(1): 81-84.
- [7] 彭远飞, 郑民华. 肿瘤热疗的细胞分子作用机制及应用进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(12): 1319-1323.
- [8] Terentyuk GS, Maslyakova GN, Suleymanova LV, et al. Laser-induced tissue hyperthermia mediated by gold nanoparticles: toward cancer phototherapy [J]. J Biomed Opt, 2009, 14(2): 021016.
- [9] Sawaji Y, Sato T, Takeuchi A, et al. Anti-angiogenic action of hyperthermia by suppressing gene expression and production of tumour-derived vascular endothelial growth factor *in vivo* and *in vitro* [J]. Br J Cancer, 2002, 86(10): 1597-1603.
- [10] 冉娜, 杨泽然, 冯振中, 等. 热疗对血管内皮细胞增殖和迁移的影响及其在肿瘤热疗中的意义 [J]. 实用肿瘤杂志, 2005, 20(2): 144-147.
- [11] Todryk S, Melcher AA, Hardwick N, et al. Heat shock protein 70 induced during tumor cell killing induces Th1 cytokines and targets immature dendritic cell precursors to enhance antigen uptake [J]. J Immunol, 1999, 163(3): 1398-1408.
- [12] Huang YH, Haegerstrand A, Frostegard J. Effects of *in vitro* hyperthermia on proliferative responses and lymphocyte activity [J]. Clin Exp Immunol, 1996, 103(1): 61-66.
- [13] Udagawa Y, Nagasawa H, Kiyokawa S. Inhibition by whole-body hyperthermia with far-infrared rays of the growth of spontaneous mammary tumours in mice [J]. Anticancer Res, 1999, 19(5B): 4125-4130.

- [14] Schencking M, Frese T, Sandholzer H. Treatment of a radiculopathy by whole-body hyperthermia [J]. *Forsch Komplementmed*, 2008, 15(5): 273-276.
- [15] Nie W, Ma XL, Sang YX, et al. Synergic antitumor effect of SKLB1002 and local hyperthermia in 4T1 and CT26[J]. *Clin Exp Med*, 2012, 13(5): 342-343.
- [16] Li G, Mitsumori M, Ogura M. Local hyperthermia combined with external irradiation for regional recurrent breast carcinoma [J]. *Int J Clin Oncol*, 2004, 9(3): 179-183.
- [17] Kouloulis VE, Dardoufas CE, Kouvaris JR, et al. Liposomal doxorubicin in conjunction with reirradiation and local hyperthermia treatment in recurrent breast cancer: a phase I/II trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(2): 374-382.
- [18] Feyerabend T, Wiedemann GJ, Jäger B, et al. Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in recurrent breast cancer is feasible and effective except for inflammatory disease [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49(5): 1317-1325.
- [19] Zagar TM, Oleson JR, Vujaskovic Z, et al. Hyperthermia combined with radiation therapy for superficial breast cancer and chest wall recurrence: a review of the randomised data[J]. *Int J Hyperthermia*, 2010, 26(7): 612-617.
- [20] Heese C, Lavagnini P, Mills P, et al. Superficial hyperthermia plus external beam radiation in the palliation of locally progressive chemoradiation-resistant breast cancer [J]. *Case Rep Oncol*, 2012, 5(3): 520-523.
- [21] Linthorst M, van Rhon GC, van Geel AN, et al. The tolerance of reirradiation and hyperthermia in breast cancer patients with reconstructions[J]. *Int J Hyperthermia*, 2012, 28(3): 267-277.
- [22] Wang H, Li X, Xi X, et al. Effects of magnetic induction hyperthermia and radiotherapy alone or combined on a murine 4T1 metastatic breast cancer model [J]. *Int J Hyperthermia*, 2011, 27(6): 563-572.
- [23] Thews O, Lambert C, Kelleher DK, et al. Impact of therapeutically induced reactive oxygen species and radical scavenging by alpha-tocopherol on tumor cell adhesion [J]. *Oncol Rep*, 2007, 18(4): 965-971.
- [24] 裴玲, 马昌义, 唐文. 局部微波热疗与化疗联合应用于胸壁复发乳腺癌的疗效观察[J]. *四川医学* 2011, 32(4): 489-491.
- [25] 张霖, 杨毅. 热疗逆转乳腺癌细胞系耐药的实验研究[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2007, 1(4): 105-107.
- [26] Feyerabend T, Wiedemann GJ, Jäger B, et al. Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in recurrent breast cancer is feasible and effective except for inflammatory disease[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49, (5): 1317-1325.
- [27] Zagar TM, Higgins KA, Miles EF, et al. Durable palliation of breast cancer chest wall recurrence with radiation therapy, hyperthermia, and chemotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2010, 97(3): 535-540.
- [28] Yamamoto D, Inui T, Tsubota Y, et al. The utility of hyperthermia for local recurrence of breast cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10: 201.
- [29] Baretta Z, Guindalini RS, Khramtsova G, et al. Resistance to trastuzumab in HER2-positive mucinous invasive ductal breast carcinoma[J]. *Clin Breast Cancer*, 2013, 13(2): 156-158.
- [30] Kanaya Y, Doihara H, Shiroma K, et al. Effect of combined therapy with the antiestrogen agent toremifene and local hyperthermia on breast cancer cells implanted in nude mice [J]. *Surg Today*, 2008, 38(10): 911-920.
- [31] Dong J, Liu P, Xu LX. Immunologic response induced by synergistic effect of alternating cooling and heating of breast cancer[J]. *Int J Hyperthermia*, 2009, 25(1): 25-33.
- [32] Hachisuka J, Doi K, Furue M, et al. Combination cryosurgery with hyperthermia in the management of skin metastasis from breast cancer: a case report[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2012, 3(2): 68-69.
- [33] Prasad BL, Sorensen CM, Klabunde KJ. Gold nanoparticle superlattices[J]. *Chem Soc Rev*, 2008, 37(9): 1871-1883.
- [34] Ghosh P, Han G, De M, et al. Gold nanoparticle in delivery application[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(11): 1307-1315.
- [35] Qiao G, Gao Y, Li N, et al. Simultaneous detection of intracellular tumor mRNA with bi-color imaging based on a gold nanoparticle/molecular beacon[J]. *Chemistry*, 2011, 17(40): 11210-11215.
- [36] Hainfeld JF, O'Connor MJ, Dilmanian FA, et al. Micro-CT enables microlocalisation and quantification of Her 2-targeted gold nanoparticles within tumour regions [J]. *Br J Radiol*, 2011, 84 (1002): 526-533.
- [37] Unak G, Ozkaya F, Medine EI, et al. Gold nanoparticle probes: design and *in vitro* applications in cancer cell culture [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2012, 90: 217-226.
- [38] Ryu SW, Kim CH, Han JW, et al. Gold nanoparticle embedded silicon nanowire biosensor for applications of label-free DNA detection[J]. *Biosens Bioelectron*, 2010, 25(9): 2182-2185.
- [39] Visaria RK, Griffin RJ, Williams BW, et al. Enhancement of tumor thermal therapy using gold nanoparticle-assisted tumor necrosis factor-alpha delivery [J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(4): 1014-1020.
- [40] 孔猛, 曾常春, 熊红莲, 等. 纳米金粒子对裸鼠胃癌组织近红外光谱范围的组织光学特性影响 [J]. *光学学报*, 2011, 31(3): 209-213.
- [41] Stuchinskaya T, Moreno M, Cook MJ, et al. Targeted photodynamic therapy of breast cancer cells using antibody-phthalocyanine-gold nanoparticle conjugates [J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2011, 10(5): 822-831.
- [42] Huang X, Jain PK, El-Sayed IH, et al. Determination of the minimum temperature required for selective photothermal destruction of cancer cells with the use of immunotargeted gold nanoparticles[J]. *Photochem Photobiol*, 2006, 82(2): 412-417.

(收稿日期: 2013-03-05)

(本文编辑: 罗承丽)