

热疗对宫颈癌免疫功能影响的研究进展

聂夏子 王慧霞 冯石芳 曲波*

甘肃省人民医院 甘肃兰州 730000

【摘要】宫颈癌是全球女性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率均居高不下。宫颈癌的治疗多采取综合治疗,热疗是其治疗手段之一,目前已联合手术、放疗、化疗、免疫治疗等手段运用于临床治疗中。热疗不仅对肿瘤细胞具有直接的杀伤作用,同时也对机体免疫细胞、免疫因子有一定的作用。本文主要就热疗对宫颈癌患者免疫功能的影响及其可能的作用机制进行探讨。

【关键词】热疗;肿瘤;免疫功能;研究进展

宫颈癌是全球女性第四大肿瘤,高危人乳头瘤病毒检测在宫颈癌筛查中的应用及宫颈癌疫苗的应用使宫颈癌发病整体呈下降趋势,呈现地域差异,与人类发展指数成反比^[1]。早期宫颈癌的局部病变可通过手术、放疗或化疗治愈。对于局部晚期和转移性病例,上述治疗方法的效果并不理想,5年生存率分别仅为57.1%和17.3%。晚期和复发病例的生存率更低。新的治疗模式研究对改善晚期和复发宫颈癌患者的预后具有重要意义。目前,随着分子细胞生物学和免疫学的快速发展,免疫治疗已逐渐成为宫颈癌的一种新的治疗方式。越来越多的证据表明,肿瘤免疫细胞浸润与恶性肿瘤的发生、发展密切相关,宫颈癌的发生与高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染密切,相关免疫系统受损会增加HPV感染的风险,并降低治疗的成功率^[2]。热疗是利用生物热效应和非电离辐射物理因素加热组织,将温度升至39℃至45℃之间,促进肿瘤细胞凋亡或坏死的物理疗法,通过增加血管通透性,减轻肿瘤组织缺氧、促进免疫细胞和因子转运,改善免疫抑制;并可通过增加免疫原性、促进先天免疫细胞浸润和改善肿瘤微环境增强肿瘤免疫。越来越多的研究表明,热疗也可作为癌症免疫治疗的辅助手段,在肿瘤的治疗中发挥着越来越重要的作用^[3]。本文就热疗对宫颈癌免疫功能影响进行阐述,了解热疗在免疫调节方面的作用机制,为宫颈癌热疗联合免疫治疗提供理论依据。

1. 热疗对宫颈癌的治疗作用

热疗可有效杀伤宫颈癌细胞,同时可作为局部晚期及转移性宫颈癌放疗和/或化疗增敏剂,尤其应用于铂类禁忌患者,并可改善局部晚期宫颈癌生存率,毒副作用无明显增加。热疗可直接造成双链DNA断裂或阻断DNA修复杀伤肿瘤细胞;热疗可直接作用于肿瘤细胞或间接提高机体的抗肿瘤免疫,抑制转移;热疗促使肿瘤细胞膜特性改变,对药物更具渗透性,为传统癌症治疗的应用创造了有利的环境^[4];肿瘤脉管系统在升高的温度下变得更具渗透性,从而导致增加的肿瘤灌注和免疫细胞向肿瘤的迁移,并可改善灌注,增加的肿瘤丰度可以促进免疫细胞在肿瘤空间内的运输,进一步改善HT的抗肿瘤免疫应答。热疗还可以通过增加血流增强肿瘤氧合来缓解缺氧,使肿瘤细胞更容易接受放疗和化疗等疗效。肿瘤的酸性环境保护肿瘤免受治疗,并增强其侵袭性趋势,热疗可通过调节肿瘤pH值来抵消提高联合治疗的效果;热疗通过诱导活性氧(ROS)产生,激活应激活化蛋白激酶(JNK)信号转导通路和抑制丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT)通路活化,诱导细胞凋亡,为肿瘤治疗提供新的思路^[5]。

2. 热疗对宫颈癌免疫功能的影响

在过去的几十年里,越来越多的证据表明,将肿瘤加热到39-43℃之间可以提供抗肿瘤免疫力,并在联合治疗中特别有用,包括作为临床

免疫治疗的佐剂。热疗通过诱导抗肿瘤免疫应答来刺激全身抗肿瘤免疫应答,免疫相关细胞死亡(ICD)和逆转免疫抑制性肿瘤免疫微环境(TME),且热疗诱导的细胞凋亡一定程度上促进ICD的发生,其中产生的凋亡、坏死的细胞碎片也可作为抗原,从而诱导特异性抗肿瘤免疫反应^[6]。局部和全身细胞因子水平的变化可以反映癌细胞诱导的淋巴细胞群的免疫应答,宫颈癌与病变部位的炎症以及整体全身免疫应答失调相关,持续HPV感染可导致免疫缺陷,引起宫颈癌复杂的TME,导致免疫细胞的无效浸润和低免疫应答率,极大地限制了免疫疗法在宫颈癌中的临床应用。免疫治疗联合放疗、化疗及靶向治疗在各种癌症的治疗中取得了成功,但也报告了严重的不良反应和治疗抗性,但免疫治疗和热疗的组合通过激活增强抗肿瘤治疗的关键全身免疫应答产生协同效应,且不良反应最小,联合治疗已显示出有前途的临床应用潜力^[7]。因此,在以免疫治疗为中心的癌症治疗中探索热疗和免疫治疗的组合具有相当大的价值,其目标是改善患者的临床结果。宫颈癌放射治疗可引起放射诱导的炎症和损伤内皮细胞,受损的血管抑制CD8+T细胞向肿瘤中的浸润,并且免疫抑制途径被激活,热疗可显著改善肿瘤的免疫微环境,许多使用热疗结合ICIs治疗宫颈癌的床研究在进行中,并显示出克服ICIs局限的可能性,展现出极大的应用前景^[8]。

2.1 热疗对免疫细胞影响

研究表明,肿瘤患者通常会出现不同程度的免疫缺陷,其特征是CD4+T细胞减少,CD8+T细胞增加,CD4+/CD8+T比值降低,这些免疫缺陷使肿瘤逃避免疫监视并促进肿瘤生长,活化的免疫细胞无法有效地进入肿瘤,为了解决这些局限性,免疫疗法与增加肿瘤免疫原性的其他治疗干预措施(如化疗、放疗和热疗)的组合已被广泛研究^[9],在这些组合方法中,热疗以最小的毒性解决了免疫治疗局限性特别适合作为辅助手段。宫颈癌的化疗和放射治疗与所有亚群中T淋巴细胞下降时间延长相关,这转化为不良治疗结局以及循环CD4+T细胞上的PD-1表达上调,热疗通过诱导CD4+T细胞分化为Th1细胞并将Treg细胞转化为Th17细胞,重建TME,从而实现PD-1/PD-L1单克隆抗体的有效应答^[10]。与单独放疗相比,联合热疗能调节肿瘤微环境,并上调Th1/Th2比例。热疗通过调节表面受体和促炎细胞因子、增加抗原释放、免疫细胞增殖和增加活化和免疫应答,免疫效应细胞的迁移,所有这些协同作用可增加针对肿瘤细胞的细胞毒性。在Stawarz等人进行的一项研究中,发现与治疗前的比值相比,局部高热可改善患者CD4+/CD8+T细胞比值,增强人体免疫功能。热疗可增强巨噬细胞、DC、NK细胞、T细胞和B细胞的浸润和功能,从而激活免疫系统并调节TME的免疫状态^[11]。值得注意的是,当温度高于40℃时,热疗可能对NK细胞的肿瘤细胞杀伤活性具有增强和抑制作

用^[11]。

2.2 热疗对免疫因子的影响

肿瘤细胞释放的细胞外热休克蛋白 (HSP) 是肿瘤抗原呈递的有效增强剂并用于刺激抗肿瘤免疫应答, 热疗刺激肿瘤细胞产生热休克蛋白热疗可以触发热应激反应, 作为信号分子, 转录因子, 这反过来又激活免疫系统, 以调节 TME 的免疫功能^[12]。热疗可刺激包括 IL-1、干扰素- γ 和肿瘤坏死因子 (TNF) - α 刺激促炎因子的分泌, 直接破坏肿瘤细胞并激活抗原呈递细胞 (APC) 以将它们吸引到肿瘤部位, 这些因子在免疫应答的多个阶段中具有活性, 并促进免疫细胞在 TME 中的浸润。炎性细胞产生的细胞因子 (即 IL-6、TNF α 、IL-1 β) 的信号传导激活上皮细胞中的表观遗传机制, 包括 DNA 和组蛋白修饰 (Dnmt 1、Dnmt 3、DOTL 1)、调节癌基因和肿瘤抑制因子表达水平的 miRNA 和 lncRNA 组分, 可以有效地调节外周血 T 细胞亚群的分布, 引起肿瘤免疫逃逸。在热应激诱导的细胞因子和趋化因子中, IL-6 在肿瘤微环境中起着非常重要的作用, 热疗诱导的富含 IL-6 的急性促炎症反应可促进 DC 表型成熟、CD4+T 细胞分化和 Th1 抗肿瘤免疫^[13], 联合热疗对调节免疫抑制细胞群具有重要意义, 从而将平衡转移到更免疫反应的环境中。在一项关于接受放疗的头颈部癌症对细胞因子影响的研究中观察到 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平有增长的趋势, 并与照射剂量相关, 热疗促使 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10 等炎性因子在多个步骤中发挥作用, 有利于淋巴细胞浸润肿瘤微环境中, 并在免疫级联中攻击实体瘤^[14]。NK 和 CD8+T 细胞对肿瘤细胞的裂解可以通过提供一个由精氨酸驱动的炎症微环境来进一步改善抗肿瘤免疫应答, 加热的肿瘤细胞 (43 $^{\circ}$ C, 30 分钟) 可以表现出增加的 MHC 表达, 尽管有降低 NK 细胞毒性的潜力, 但这允许更好地被 CD8+ T 细胞识别; 体外加热 CD 8 + T 细胞 (39.5 $^{\circ}$ C, 6 h) 可增加抗原特异性 IFN γ 的产生, 并改善肿瘤细胞杀伤。IL-2 活化的 NK 细胞已显示在加热 (39 $^{\circ}$ C, 6 小时) 后在体外显示出改善的裂解活性^[15]。

结论与展望

热疗作为一种辅助治疗方法, 在宫颈癌的免疫治疗中发挥了重要作用。通过促进肿瘤细胞凋亡、增强免疫细胞活性和抑制肿瘤血管生成等机制, 热疗可以显著提高宫颈癌的治疗效果, 而且免疫治疗疗程长, 患者通常在数月甚至数年里每 2-3 周接受治疗, 热疗辅助治疗时无限制, 允许长期和重复使用, 同时保持良好的毒性特征, 可作为免疫联合疗法中的替代方案。然而, 目前关于热疗在宫颈癌免疫治疗中的研究仍存在一定的局限性, 如热疗参数的优化、热疗与其他治疗方法的联合应用时热疗免疫刺激的不同机制, 通过体外和一些体内研究证明, 可能提供了广泛的潜在策略, 以改善临床结果。虽然需要进行大量的研究来阐明诱导给定免疫治疗所需的免疫应答所需的热疗剂量, 但有一些证据表明, 更短的治疗时间将提供更有利的治疗效果, 并可能促进免疫治疗的更优化。因此, 未来需要进一步深入研究热疗在宫颈癌免疫治疗中的机制和应用, 为宫颈癌特别是晚期、复发转移宫颈癌的治疗提供新的思路和方法。

参考文献:

[1]SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209-49.

[2]YANG X, CHENG Y, LI C. The role of TLRs in cervical cancer with HPV infection: a review [J]. Signal Transduct Target Ther, 2017, 2 (17055).

[3]SKITZKI J J, REPASKY E A, EVANS S S. Hyperthermia as an immunotherapy strategy for cancer [J]. other, 2009, 10 (6):

[4]GAGO L, QUIÑONERO F, PERAZZOLI G, et al. Nanomedicine and Hyperthermia for the Treatment of Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review [J]. Pharmaceutics, 2023, 15 (7):

[5]王琳, 刘新奎, 吴拥军. 活性氧在热化疗抑制人肺肿瘤细胞生长中的作用 [J]. 实用医学杂志, 2010, 24): 3.

[6]YAN B, LIU C, WANG S, et al. Magnetic hyperthermia induces effective and genuine immunogenic tumor cell death with respect to exogenous heating [J]. J Mater Chem B, 2022, 10 (28): 5364-74.

[7]HURWITZ M D. Hyperthermia and immunotherapy: clinical opportunities [J]. Int J Hyperthermia, 2019, 36 (sup1): 4-9.

[8]DORTA-ESTREMER S, COLBERT L E, NOOKALA S S, et al. Kinetics of Intratumoral Immune Cell Activation During Chemoradiation for Cervical Cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018, 102 (3): 593-600.

[9]OSHI S, DURDEN D L. Combinatorial Approach to Improve Cancer Immunotherapy: Rational Drug Design Strategy to Simultaneously Hit Multiple Targets to Kill Tumor Cells and to Activate the Immune System [J]. J Oncol, 2019, 2019 (5245034).

[10]DUAN X H, LI H, HAN X W, et al. Upregulation of IL-6 is involved in moderate hyperthermia induced proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells [J]. Eur J Pharmacol, 2018, 833 (230-6).

[11]HUANG L, LI Y, DU Y, et al. Mild photothermal therapy potentiates anti-PD-L1 treatment for immunologically cold tumors via an all-in-one and all-in-control strategy [J]. Nat Commun, 2019, 10 (1): 4871.

[12]CALDERWOOD S K. Heat shock proteins and cancer: intracellular chaperones or extracellular signalling ligands? [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2018, 373 (1738):

[13]LIU K, HE K, XUE T, et al. The cryo-thermal therapy-induced IL-6-rich acute pro-inflammatory response promoted DCs phenotypic maturation as the prerequisite to CD4 (+) T cell differentiation [J]. Int J Hyperthermia, 2018, 34 (3): 261-72.

[14]FU J, WANG W, WANG Y, et al. The role of squamous cell carcinoma antigen (SCC Ag) in outcome prediction after concurrent chemoradiotherapy and treatment decisions for patients with cervical cancer [J]. Radiat Oncol, 2019, 14 (1): 146.

[15]OSTBERG J R, DAYAN B E, YUAN M, et al. Enhancement of natural killer (NK) cell cytotoxicity by fever-range thermal stress is dependent on NKG2D function and is associated with plasma membrane NKG2D clustering and increased expression of MICA on target cells [J]. J Leukoc Biol, 2007, 82 (5): 1322-31.

【基金项目】甘肃省科学技术厅, 自然科学基金 (编号: 22JR5A693)