

热疗对骨转移癌疼痛治疗的研究现状

高音¹, 勾涛², 冯利¹, 王芳¹

(1. 中国中医科学院望京医院, 北京 100102; 2. 首都医科大学附属北京安贞医院, 北京 100029)

【摘要】 热疗是通过致热源产生的热效应, 将局部组织或全身加热至一定温度范围, 对细胞进行杀伤的治疗方法, 是肿瘤重要的治疗方法之一, 以往研究和治疗的重点在肿瘤本身, 但疗效并不能替代传统方法, 而近年来利用热疗对骨转移癌疼痛开展的止痛治疗研究显示良好效果, 通过多机制共同作用控制疼痛, 具有作用范围广、起效快、无创性等特点, 已得到广泛认可, 有望成为治疗骨转移癌疼痛的又一经典方法。

【关键词】 热疗; 骨转移癌; 疼痛; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2013.04.023

Update of research on hyperthermia in relief of bone metastasis pain GAO Yin, GOU Tao*, FENG Li, and WANG Fang.

*Beijing An-zhen Hospital, Beijing 100029, China

ABSTRACT Hyperthermia is an efficient type of cancer treatment in which body tissue is exposed to high temperatures to damage and kill cancer cells. Previous studies have focused on the treatment of tumor, however, it can not substitute for traditional methods. In recent years, new research in shows hyperthermia plays an important role in bone metastasis pain control because of the advantages of wide range, rapid onset and noninvasive, and it is therefore well used in. It is also becoming one of classical methods for bone metastasis from cancer. This article reviews recent research and progress of mechanisms of hyperthermia in relief of bone metastasis pain.

KEYWORDS Hyperthermia; Bone metastatic cancer; Pain; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2013, 26(4):354-356 www.zggszz.com

目前恶性肿瘤患者带瘤长期生存的概念已经被广泛接受, 而对于疼痛的控制也成为评价骨转移癌患者生活质量最重要的指标。传统治疗方法包括放疗、化疗及双磷酸盐等, 作用机制各异, 疗效亦有差别, 而局限性明显。热疗应用于骨转移癌疼痛治疗弥补了其他方法的不足^[1], 通过局部及全身作用, 在缓解疼痛的同时杀灭肿瘤, 并最大程度减少机体损伤。

1 骨转移癌与骨转移癌疼痛特点

骨转移癌是指骨外其他组织、器官的恶性肿瘤经血液循环或淋巴系统转移至骨, 是最常见的恶性骨肿瘤, 是仅次于肺和肝第 3 位易发生肿瘤血行转移的器官, 约占 27%^[2]。任何恶性肿瘤都可转移至骨, 以癌多见, 占 80%~90%。转移的发生有器官倾向性, 分为亲骨性肿瘤和厌骨性肿瘤, 亲骨性肿瘤包括前列腺癌、甲状腺癌、乳腺癌、肾癌和肺癌等, 约占 80%, 厌骨性肿瘤包括食管癌、胃癌、结肠癌、皮肤癌及口腔癌。好发部位最常见于脊柱、骨盆等中轴骨, 其次为肋骨和股骨^[3]。高发病率及发生部位的重要性等特点使得骨转移癌从未被忽视, 而针对性的研究也一直在进行。

疼痛是骨转移癌的最常见症状和主要就诊原因^[4]。疼痛机制兼具癌性与骨性疼痛特点, 多机制的共同作用使得骨转移癌疼痛的产生变得更为复杂。首先肿瘤的侵犯使骨组织发生缺氧、酸性 pH 和过高的细胞外钙离子浓度等局部微环境的变化^[5], 同时成骨细胞和破骨细胞的平衡被打破, 激活的破骨细胞可分泌酸和溶解酶降解骨基质导致骨吸收引起疼痛。

在这一过程中 RANK 信号途径起了关键作用。RANK 配体 (receptor activator of NF- κ B ligand, RANK-L)、成骨细胞表达产物和集落刺激因子-1 (colony stimulating factor-1, CSF-1) 等联合激活了破骨细胞^[6], 导致骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 相对不足, 加重了骨破坏^[7]。肿瘤本身直接压迫骨与骨膜的感觉神经并侵蚀感觉神经末梢, 肿瘤细胞及相关免疫细胞释放一系列炎症因子, 如前列腺素、内皮素、白细胞介素-1、白细胞介素-6、缓激肽、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β) 等, 致敏外周伤害感受器, 导致疼痛的产生和维持^[8]。疼痛刺激初级传入 C 纤维可引起脊髓背角神经元兴奋性的持续升高, 即中枢神经系统致敏, 并对骨癌痛的维持起重要作用。在分子水平上, 细胞外伤害性感受信号向胞核内转导需要细胞内信号分子的参与, 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK) 级联效应是细胞内主要的共同信号转导系统。

2 热疗治疗骨转移癌疼痛机制

热疗 (hyperthermia) 与其他治疗方法单一的作用机制不同, 是通过多重机制共同作用来缓解骨转移癌疼痛。一方面热疗过程中的热效应使瘤体周围正常组织血管扩张血流得到改善, 细胞膜通透性升高, 加速了局部代谢尤其是炎症因子的代谢过程, 缓解了组织缺氧, 改善了局部营养状况, 从而达到了止痛效果。同时, 瘤体组织由于血流缓慢, 甚至出现血管闭塞致使代谢产物无法排出, 导致局部 pH 降低及免疫产物增多造成了对肿瘤的杀伤作用, 有缩小肿瘤的效果, 缓解了由于肿

瘤压迫而引起的疼痛。这就是为什么骨转移癌痛与热疗虽然都产生白细胞介素等细胞因子和酸性 pH, 但热疗却能缓解骨转移癌痛的原因。另外一个可能的止痛机制是热疗可提高机体的免疫功能, 降低感觉神经的敏感性, 从一定程度上起到了缓解疼痛的作用。另一方面, 热疗止痛的机制是通过杀灭肿瘤细胞控制肿瘤生长^[9], 起到缓解直接压迫, 达到镇痛的作用, 包括: ①热疗能通过诱导野生型 p53、TNF、bax 等促细胞凋亡基因的表达同时下调突变型 p53、Bcl-2 等细胞凋亡抑制基因的表达, 快速肿瘤细胞凋亡^[10]; ②热疗还可通过抑制肿瘤源性的血管内皮生长因子 (VEGF) 及其产物的表达阻止肿瘤血管的生成, 抑制肿瘤生长; ③热疗可促进 NK 细胞、T 淋巴细胞和巨噬细胞等免疫细胞的活性, 促进白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等细胞因子的合成, 使肿瘤生长速度下降, 体积逐渐缩小^[11-12]。

3 热疗联合治疗骨转移癌疼痛

各种骨转移癌疼痛治疗手段中, 以热疗的短期效果最为突出, 单纯局部热疗起效快、短期效果明显^[13], 可有效弥补其他治疗方式的不足, 使患者短期内疼痛即可得到明显改善。在联合应用中更具优势, 除了自身作用外还可与其他治疗产生明显的协同作用, 使得各自止痛效果都得到放大。

3.1 热疗联合放疗 热疗联合放疗用于肿瘤的治疗已有确切的生物学基础, 联合应用可以克服各自的缺陷, 具有明显的协同和相加作用。高温可以抑制肿瘤细胞对放射线所致亚致死损伤和潜在致死损伤的修复, 提高局部控制率。对放疗不敏感的肿瘤细胞, 尤其是乏氧细胞和 S 期细胞对热疗反而具有高敏性。热疗对肿瘤中央部的杀伤作用强于肿瘤周边细胞, 而放疗失败的主要原因则是肿瘤的中心复发。另一方面, 放疗可减少肿瘤细胞的热耐受性, 提高热疗效果。

热疗的时机通常选择在放疗后 1 h 内进行, 钟敏钰等^[14]对 50 例患者的 91 处恶性肿瘤骨转移疼痛部位进行止痛治疗, 热疗在放疗后 1 h 内进行, 放疗加热疗组重度痛 (NRS 评分 7~10 分) 缓解率好于单纯放疗组 ($P=0.000\ 695$)。但也有研究认为只要热疗与放疗时间间隔不要过长并不会影响最终治疗效果。陈宏等^[15]的研究将热疗置于放疗前 30~60 min 进行, 同样取得良好效果, 放热疗联合组效率 91.6%, 好于单纯放疗组 ($P<0.05$)。邹庆华等^[16]将 56 例骨转移癌患者随机分为治疗组和对照组各 28 例, 治疗组患者放疗后 1~4 h 进行热疗, 治疗组疼痛缓解总有效率 82.14%, 明显优于对照组的 57.14% ($P<0.05$)。

另外, 局部热疗在杀灭肿瘤细胞的同时作为增敏剂联合乙二胺四亚甲基膦酸 (153 Sm-EDTMP) 内照射治疗骨转移癌性疼痛也取得了较好的效果^[17]。

3.2 热疗联合化疗 在肿瘤的治疗过程中, 很少单纯因为疼痛应用化疗药物, 其止痛效果不确定、起效慢, 而热疗的加入可明显改变这一劣势。化疗过程中联合应用热疗能破坏肿瘤细胞的稳定性, 增加细胞膜的通透性, 有利于化疗药物的渗透吸收。高温改善了肿瘤周围血液循环, 使药物更易达到肿瘤, 提高了局部浓度^[18], 增强了对肿瘤的化疗效果, 通过控制、缩小肿瘤, 减轻其对局部的压迫作用。高温同时改变了化疗药物的细胞毒作用。热疗本身与多种化疗药物在体内有协同作用, 包括: 甲氨蝶呤、环磷酰胺、亚硝基胍类、阿霉素、博来霉素及顺铂等^[19]。Ko 等^[20]通过对黑色素瘤的研究证实了二者协同作

用, 局部化疗时加用热疗, 可较单纯化疗明显延缓肿瘤生长 ($P=0.02$), 热疗增强了替莫唑胺的抗肿瘤增殖作用, 加速了细胞凋亡。姜玉石等^[21]的研究在对有骨转移癌疼痛的晚期肿瘤患者行化疗同时加用每周 2 次, 每次 60 min 的内生场热疗后, 观察到热疗组疼痛分级下降率为 82.85%, 较单纯化疗组止痛效果明显 ($P<0.05$), 而影像学转移灶评价热疗组有效率亦有优势, 表明化疗同时行热疗比单纯化疗除在缓解疼痛方面有更好效果外, 亦能增强对于转移灶的控制。

3.3 热疗联合双膦酸盐 双膦酸盐类药物是治疗晚期转移性骨肿瘤的常用药物, 可通过抑制破骨细胞活性, 诱导其凋亡^[22], 还可以抑制骨细胞介导的细胞因子 (如白细胞介素-6, TNF) 的产生^[23], 起到减少骨质破坏、缓解骨痛的作用, 临床有效率为 40%~70%^[24]。此外, 双膦酸盐还可抑制肿瘤细胞对骨基质的侵犯和黏附, 抑制肿瘤细胞增殖, 促进其凋亡^[25]。唑来膦酸是目前抗骨吸收能力最强的双膦酸盐药物, 属第 3 代双膦酸盐药物。

骨转移癌患者临床单独应用双膦酸盐缓解疼痛时起效较慢, 局部控制率低, 通常需联合其他治疗方式以提高疗效, 与放疗联合是较常用的一种方法。Kijima 等^[26]对比了肾癌患者骨相关事件的发生, 唑来膦酸加放疗组明显少于单纯放疗组 ($P=0.003$), 无骨相关事件的中位生存期也更长 ($P=0.046$)。而近年来的研究表明热疗联合唑来膦酸的协同作用对骨转移癌疼痛的缓解效果同样明显, 骆益宙等^[27]将 48 例转移性骨肿瘤患者分为两组, 双膦酸盐加热疗治疗组和单纯双膦酸盐治疗组, 所有患者均静脉用唑来膦酸钠治疗, 双膦酸盐加热疗组于骨转移局部射频热疗 6 次, 治疗 3 周后评估, 加热疗组疼痛减轻更明显, 并能减少止痛药用量, 从而证实了热疗与双膦酸盐的协同作用。

4 展望

热疗作为一种重要的辅助治疗方法以其起效快、无创性、协同性好的特点已被广泛应用于骨转移癌疼痛的治疗中。但由于缺乏热疗与放疗、药物等常规治疗方法的循证医学比较研究, 因此, 尚不能完全替代常规肿瘤治疗手段。合理的热疗方式选择、严格的热疗时机掌握、熟练的技术操作是保证疗效的关键。热疗联合治疗的协同作用机制、放疗联合热疗后能否减少放疗剂量等一系列问题有待深入研究, 进行高质量的循证医学对比研究及长期的临床随访是当前研究的重要任务。相信随着研究的深入及临床应用的广泛开展, 热疗必定会发挥其独特的优势, 成为独立的、安全有效地骨转移癌疼痛常规治疗手段。

参考文献

- [1] Matsumine A, Takegami K, Asanuma K, et al. A novel hyperthermia treatment for bone metastases using magnetic materials [J]. *Int J Clin Oncol*, 2011, 16(2): 101-108.
- [2] 丁建平, 李石玲, 刘斯润, 等. 骨与软组织肿瘤影像诊断学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 90-92.
Ding JP, Li SL, Liu SR, et al. *Image Diagnosis of Bone and Soft Tissue Tumor* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009: 90-92. Chinese.
- [3] 张新涛, 徐栋梁, 谭本前, 等. 转移性骨肿瘤 897 例临床分析 [J]. *中国骨肿瘤骨病杂志*, 2005, 4(3): 135-138.
Zhang XT, Xu DL, Tan BQ, et al. The clinical analysis of 897 pa-

- tients with metastatic bone tumor[J]. *Zhongguo Gu Zhong Liu Gu Bing Za Zhi*, 2005, 4(3): 135-138. Chinese.
- [4] Matza LS, Fallonfield LJ, Chung KC, et al. Patient-reported outcome instruments used to assess pain and functioning in studies of bisphosphonate treatment for bone metastases[J]. *Support Care Cancer* 2012, 20(4): 657-677.
- [5] Kingsley LA, Fournier PG, Chirgwin JM, et al. Molecular biology of bone metastasis[J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(10): 2609-2617.
- [6] Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL, et al. Osteoclast differentiation and activation[J]. *Nature*, 2003, 423(6937): 337-342.
- [7] Kinder M, Chislock E, Bussard KM, et al. Metastatic breast cancer induces an osteoblast inflammatory response[J]. *Exp Cell Res*, 2008, 314(1): 173-183.
- [8] Adinolfi E, Amoroso F, Giuliani AL. P2X7 receptor function in bone-related cancer[J]. *J Osteoporos*, 2012; 1-10.
- [9] Falk MH, Issels RD. Hyperthermia in oncology[J]. *Int J Hyperthermia*, 2001, 17(1): 1-18.
- [10] Wang H, Li X, Xi XP, 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.
- [11] Kaur P, Hurwitz MD, Krishnan S, et al. Combined hyperthermia and radiotherapy for the treatment of cancer[J]. *Cancers*, 2011, 3(4): 3799-3823.
- [12] Song HZ, Chen LB, Wang JH, et al. Regional hyperthermia combined with intrapleural chemotherapy in patients with malignant pleural effusion[J]. *Chinese-German J Clinical Oncology*, 2011, 6(10): 360-365.
- [13] 苏德庆, 李江涛, 张瑞兰, 等. 热疗与放疗骨转移癌性疼痛的近期疗效观察[J]. *中国肿瘤临床*, 1996, 23(8): 598.
- Su DQ, Li JT, Zhang RL, et al. Clinical observation of hyperthermia and radiotherapy in bone metastasis pain[J]. *Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang*, 1996, 23(8): 598. Chinese.
- [14] 钟敏钰, 徐晓安. 放疗联合热疗治疗恶性肿瘤骨转移疼痛疗效观察[J]. *首都医药*, 2008, 12, 28.
- Zhong MY, Xu XA. Clinical observation of hyperthermia and radiotherapy in treating malignancy bone metastasis pain[J]. *Shou Du Yi Yao*, 2008, 12, 28. Chinese.
- [15] 陈宏, 王永刚, 丁云霞, 等. 放疗联合内生场热疗治疗骨转移癌疗效观察[J]. *现代肿瘤医学杂志*, 2010, 18(2): 354-357.
- Chen H, Wang YG, Ding YX, et al. Study on the effects of radiotherapy combined with local endogenous thermotherapy in patients with cancer and bone metastases[J]. *Xian Dai Zhong Liu Yi Xue Za Zhi*, 2010, 18(2): 354-357. Chinese.
- [16] 邹庆华, 熊露宁, 王帅兵, 等. 放疗联合内生场热疗对骨转移癌疗效的临床研究[J]. *中国骨肿瘤骨病*, 2008, 7(5): 276-278.
- Zou QH, Xiong LN, Wang SB, et al. Therapeutic response of radiotherapy combined with endogenous field tumor hyperthermia system in bone metastases patients[J]. *Zhongguo Gu Zhong Liu Gu Bing*, 2008, 7(5): 276-278. Chinese.
- [17] 潘琳莉, 许妍, 吴杰, 等. 热疗联合 153Sm-EDTMP 治疗骨转移癌 44 例临床分析[J]. *山东医药*, 2008, 48(27): 118.
- Pan LL, Xu Y, Wu J, et al. Clinical analysis of 44 bone metastasis patients treated by hyperthermia combined with 153Sm-EDTMP[J]. *Shan Dong Yi Yao*, 2008, 48(27): 118. Chinese.
- [18] Yudina A, Moonen C. Ultrasound-induced cell permeabilisation and hyperthermia; strategies for local delivery of compounds with intracellular mode of action[J]. *Int J Hyperthermia*, 2012, 28(4): 311-319.
- [19] Takahashi I, Emi Y, Hasuda S, et al. Clinical application of hyperthermia combined with anticancer drugs for the treatment of solid tumors[J]. *Surgery*, 2002, 131(1 Suppl): 78-84.
- [20] Ko SH, Ueno T, Yoshimoto Y, et al. Optimizing a novel regional chemotherapeutic agent against melanoma: hyperthermia-induced enhancement of temozolomide cytotoxicity[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(1): 289-297.
- [21] 姜玉石, 邹庆华. 化疗联合内生场热疗治疗骨转移癌 35 例疗效分析[J]. *中国骨肿瘤骨病*, 2007, 6(5): 290-292.
- Jiang YS, Zou QH. Analysis of therapeutic effect of chemotherapy combined with hyperthermia with endogenous field tumor hyperthermia system in 35 patients with cancer and bone metastases[J]. *Zhongguo Gu Zhong Liu Gu Bing*, 2007, 6(5): 290-292. Chinese.
- [22] Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(9): 1125-1132.
- [23] Rosen CJ, Kessenich CR. Comparative clinical pharmacology and therapeutic use of bisphosphonates in metabolic bone disease[J]. *Drugs*, 1996, 51(4): 537-551.
- [24] 沈丹华, 郭卫, 杨毅, 等. 骨转移癌临床及病理学研究[J]. *中华病理学杂志*, 2006, 13(1): 324-326.
- Shen DH, Guo W, Yang Y, et al. Clinicopathologic analysis of 141 cases of metastatic carcinoma in bone[J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2006, 13(1): 324-326. Chinese.
- [25] 姚强, 华东, 魏巍. 伊班膦酸对人肺癌细胞株 A549 生长及其对 VEGF 表达的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2009, 17(4): 635-637.
- Yao Q, Hua D, Wei W. Study of anti-proliferation and mechanism of ibandronic acid on human lung cancer cell line A549 in vitro[J]. *Xian Dai Zhong Liu Yi Xue*, 2009, 17(4): 635-637. Chinese.
- [26] Kijima T, Fujii Y, Suyama T, et al. Radiotherapy to bone metastases from renal cell carcinoma with or without zoledronate[J]. *BJU Int*, 2009, 103(5): 620-624.
- [27] 骆益宙, 廖辉, 刘曼佳, 等. 唑来膦酸钠加射频热疗治疗转移性骨肿瘤[J]. *生物医学工程研究*, 2008, 27(1): 66-68.
- Luo YZ, Liao H, Liu MJ, et al. Effect of zoledronic acid combing with radio frequency hyperthermia on managing bone metastasis tumor[J]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Yan Jiu*, 2008, 27(1): 66-68. Chinese.

(收稿日期: 2012-09-23 本文编辑: 李宜)