

^{89}Sr 与硫酸吗啡控释片治疗恶性肿瘤骨转移性疼痛疗效比较

A Comparison of Strontium-89 and MS Contin in Treatment for Bone Pain Caused by Malignant Metastasis // FAN Yi-xiang, LIU Qing-zhu, JIANG Shu-chang, et al.

范义湘, 刘青竹, 江树昌, 李科斌, 肖 汉, 宋维舒

(广东省第二人民医院, 广东 广州 510317)

摘要: [目的] 评价并比较 ^{89}Sr 与硫酸吗啡控释片(美施康定)对骨转移瘤骨痛的效果及不良反应。[方法] 骨转移瘤患者 107 例, 60 例行 ^{89}Sr 治疗(^{89}Sr 组), 另 47 例行美施康定治疗(MST 组)。两组止痛效果分为显效、有效及无效并采用 χ^2 检验比较, 观察两组患者治疗后不良反应及血象变化。[结果] ^{89}Sr 组与 MST 组止痛有效率分别为 78.3% 和 87.2%, 二者无显著差异($\chi^2=1.429, P=0.391$)。 ^{89}Sr 起效时间为 7~15d, 平均维持 12 周; MST 组起效时间为 1~12d, 平均(6 $\pm$ 2)d, 一般需持续服药。 ^{89}Sr 组治疗后 1 个月白细胞及血小板显著降低, 经对症治疗后恢复正常。MST 组治疗前后血象无明显变化, 但出现便秘、恶心、呕吐等不良反应, 发生率为 80.1%(38/47), 9 例(19.1%)有 2 种以上不良反应, 3 例因反应严重中止治疗。[结论] ^{89}Sr 与美施康定治疗骨转移瘤骨痛疗效相当, 但前者不良反应少。预计患者生存期较长时, 宜采用 ^{89}Sr 缓解骨痛, 以避免过早使用美施康定而产生耐受; 预计生存期较短时, 可用美施康定或 ^{89}Sr 联合美施康定止痛。

关键词: 骨肿瘤; 肿瘤转移; 锶; 放射性同位素; 内照射治疗

中图分类号: R730.5 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2015)07-0615-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.07.B017

恶性肿瘤容易发生骨转移, 骨转移后肿瘤性骨溶解引起的骨结构破坏, 常导致顽固性疼痛, 严重影响患者的生存质量。因此, 缓解骨转移产生的疼痛, 对改善患者的生存质量具有重要的临床价值^[1]。本研究对 60 例骨转移疼痛患者进行 ^{89}Sr 内照射治疗, 并与 47 例进行硫酸吗啡控释片(美施康定 MS Contin)治疗的患者, 进行疗效比较, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

107 例恶性肿瘤患者为 1995 年 1 月~2002 年 12 月广东省第二人民医院住院患者, 原发恶性肿瘤均经病理组织学证实。所选病例均有明显骨疼痛, 经 X 光、CT、ECT 检查诊断为骨转移, 且转移部位在 2 个或 2 个以上, 经化疗和放疗无效。将患者随机分为 ^{89}Sr 治疗组(^{89}Sr 组)和美施康定组(MST 组)。 ^{89}Sr 组 60 例, 其中男性 36 例, 女性 24 例, 年龄 22~72 岁, 中位年龄 56.5 岁。原发肿瘤包括肺癌 23 例, 鼻咽癌 17 例, 乳腺癌 11 例, 前列腺癌 5 例, 胃癌、肝癌各 2 例。MST 组 47 例, 男性 31 例, 女性 16 例, 年龄 28~71 岁, 中位年龄 56.6

岁。原发肿瘤包括肺癌 12 例, 鼻咽癌 11 例, 乳腺癌 8 例, 肝癌 7 例, 前列腺癌 4 例, 胃癌 3 例, 大肠癌 2 例。

1.2 治疗方法

$^{89}\text{SrCl}_2$ 注射液由上海科兴药业公司购进, 为无色澄明液体, 无菌、无热原。根据文献[2]的方法, 按 2.6MBq/kg 体重确定给药剂量, 由肘静脉一次性注射。 ^{89}Sr 组治疗前白细胞 $>3.0 \times 10^9/\text{L}$, 血小板 $>90 \times 10^9/\text{L}$, 停止放疗及化疗 1 个月以上, 并停止钙治疗。根据病情及第 1 次疗效确定是否再次治疗, ^{89}Sr 组 52 例治疗 1 次, 5 例治疗 2 次, 3 例治疗 3 次。美施康定(硫酸吗啡控释片)由北京萌蒂医药有限公司生产, 30mg/片, 10 片/盒。MST 组适应证为骨痛明显, 应用弱阿片药无效者。患者每次口服 30mg, 每隔 12 小时口服 1 次, 并酌情增加剂量。该组治疗时间 10~95d, 平均(29 $\pm$ 5)d, 有 9 例治疗时间在 2 个月以上。

1.3 止痛效果评定

^{89}Sr 组治疗前和治疗后 3 个月内对患者疼痛情况及不良反应各随访 1 次。MST 组在治疗前和在连续服药 7d 后开始观察止痛效果和不良反应。治疗后疼痛缓解程度分为: ①显效(CR): 治疗后疼痛消失, 无需服用止痛药物; ②有效(PR): 疼痛较治疗前明显减轻, 止痛药物用量减少, 睡眠基本不受干扰, 能正常生活; ③无效(NR): 与治疗前比较疼痛无减轻。并参照文献[3], 对治疗前后患者的疼痛进行量化评分。疼痛评分=疼痛程度量化值 $\times$ 疼痛频率量化值。

1.4 不良反应

记录患者服用美施康定后不良反应。观察患者在注射 ^{89}Sr 后有无发热、恶心、呕吐以及生命体征变化。同时所有患者治疗前和治疗后 1 个月、3 个月检查患者血常规, 以评价骨髓损害程度。

1.5 统计学处理

^{89}Sr 组与 MST 组之间治疗效果的比较采用 χ^2 检验, 治疗前后疼痛评分的变化以及白细胞与血小板的变化采用 t 检验。

2 结果

2.1 止痛效果

^{89}Sr 组与 MST 组止痛有效率经比较差异无统计学意义

通讯作者: 范义湘, 主任, 主任医师, 博士; 广东省第二人民医院核医学科, 广东省广州市海珠区新港中路 466 号(510317); E-mail: fanyix06@sohu.com

收稿日期: 2014-09-28; **修回日期:** 2014-12-02

Table 1 Comparative analgesic effects between ⁸⁹Sr group and MST group

Group	N	CR	PR	NR	Analgesic rate(%)
⁸⁹ Sr	60	18	29	13	78.3
MST	47	15	26	6	87.2

($\chi^2=1.429, P=0.391$)(Table 1)。⁸⁹Sr 治疗起效时间为注射后 7~15d,疗效维持约 10~25 周,平均 12 周。7 例患者在注射后 3~5d 疼痛加重,持续 2~5d 后疼痛逐渐缓解,比治疗前明显减轻。MST 组起效时间为服药后 1~12d,平均(6±2)d,26 例无需增加剂量疼痛即控制,服药 5~9d 后 16 例需增加剂量才能止痛,最长达 180mg/d,5 例虽加量,疼痛始终未缓解或仅略缓解,3 例服药后疼痛加重,增加剂量仍不能止痛,需注射杜冷丁。

⁸⁹Sr 组治疗前疼痛评分为 7.6±3.3, 治疗后为 5.2±3.6, 治疗后明显降低($t=3.806, P=0.001$)。MST 组治疗前评分为 7.4±3.7, 治疗后 4.5±3.5, 亦明显降低($t=3.903, P=0.001$)。治疗后 ⁸⁹Sr 组与 MST 组疼痛得分差异无统计学意义 ($t=1.458, P=0.158$)。

2.2 不良反应

血象变化:⁸⁹Sr 组在治疗后血象下降。以白细胞为例,治疗后 1 个月可见明显降低 ($t=4.050, P=0.001$), 降低幅度约 27.6%,其中 19 例仅轻微降低,降低后血象仍处于正常范围。而降至异常的 41 例中,经对症治疗后 32 例在 3 个月时恢复至治疗前水平,治疗后 3 个月血象总正常率为 85.0%(51/60), 与治疗前比较无明显差异($t=1.680, P=0.072$)。MST 组治疗后 1 个月($t=1.406, P=0.152$)及 3 个月($t=0.412, P=0.573$)与治疗前比较无明显变化(Table 2)。

Table 2 Hemogram change of ⁸⁹Sr group and MST group after treatment (×10⁹/L)

Phase	⁸⁹ Sr group		MST group	
	WBC	PLT	WBC	PLT
Before treatment	5.8 ± 2.4	114.8 ± 37.1	5.5 ± 2.4	131.8 ± 41.5
1 month after treatment	4.2 ± 1.9	92.3 ± 26.7	6.4 ± 3.7	149.7 ± 32.9
3 month after treatment	5.0 ± 2.8	107.2 ± 38.7	5.7 ± 2.3	124.6 ± 26.7

其他不良反应:⁸⁹Sr 组所有患者胃肠道及肝肾生化功能治疗前后无明显改变,未出现恶心、呕吐及皮肤过敏反应。MST 组服药后 1~19d 开始出现不良反应,其中便秘 24 例(51.1%), 恶心/呕吐 9 例 (19.1%), 嗜睡、头晕各 4 例 (17.0%), 排尿困难 2 例(4.2%), 震颤 1 例(2.1%), 全组未出现呼吸抑制。47 例中有 38 例出现了不同程度的不良反应,发生率为 80.1%(38/47),其中 9 例(19.1%)有 2 种以上反应。3 例因明显的便秘或头晕、恶心、呕吐而中止治疗。

3 讨论

目前治疗骨转移癌疼痛的手段有三阶梯止痛疗法、局部放疗、同位素内照射和双膦酸盐类药物等^[4]。在 WHO 制定的癌症疼痛治疗指南中,吗啡控释片是首推的第三阶梯药品。

吗啡具有止痛效果强、不良反应小、作用时间长、使用方便等优点^[5],但对于多发性骨转移癌引起的顽固性疼痛,常常需要加大剂量,而加大剂量后势必引起更强烈的副作用,如产生便秘、恶心、呕吐以及其它胃肠道反应,并发肝肾损害,并可发生头晕、神志模糊、呼吸减弱或排尿困难等副作用^[6]。本研究不良反应发生率在 80%以上。而且有研究显示,某些不良反应发生率与临床使用剂量大小呈正相关^[7]。明显的副作用给部分晚期肿瘤合并骨转移的患者带来生活上的较大不便,以致部分患者拒绝使用吗啡控释片。个别患者即使加大剂量后,仍需注射杜冷丁止痛。久服该药患者容易产生耐受甚至成瘾^[6]。

⁸⁹Sr 是第一个用于骨转移瘤内照射治疗的放射性核素,发射纯 β 射线,其半衰期长达 50.6d,在体内有效作用时间长。⁸⁹Sr 亲骨性强,在骨转移灶的聚集量是正常骨的 2~25 倍^[8]。静脉注射后大部分 ⁸⁹Sr 到达骨转移灶,利用其发射的 β 射线杀死周围肿瘤细胞,从而达到止痛、缩小转移灶的目的。本组资料显示,⁸⁹Sr 内照射治疗后,有 18 例患者骨痛完全消失,部分缓解位 29 例,总有效率为 78.3%,与 MST 组相近,二者没有显著性差异($\chi^2=1.429, P>0.05$)。美施康定虽然显效较快,一般服药 1~2d 即止痛,但疗效维持时间短,需持续服药方能止痛。部分患者持续服药后可能出现耐受。而 ⁸⁹Sr 一次注射,骨痛缓解维持时间可达 3 个月左右,有效地减少了患者地服药次数,患者更容易接受。此外,美施康定治疗过程常出现便秘、恶心、呕吐、嗜睡、排尿困难等不良反应,影响了患者的生活质量,严重时甚至需要中止治疗以缓解不良反应。而本研究 ⁸⁹Sr 治疗过程中仅 1 例出现恶心、纳差症状,但 1 周后自行

恢复,可能与该患者处于化疗期间有关。多数患者出现白细胞及血小板降低,但一般可以自行恢复正常。由于 ⁸⁹Sr 治疗的副作用轻微,可以视疗效重复使用,患者也更愿意接受。另有报道,⁸⁹Sr 发射的 β 射线能杀死肿瘤细胞,并能降低碱性磷酸酶,有减轻骨质溶解,修复骨质的作用,使骨转移灶减小或消失。因此与美施康定比较,不仅可以缓解疼痛,改善生存质量,还可以缓解病情,延长生命。因此,作者认为,对于恶性肿瘤多发性骨转移患者,临床预计生存期较长时,宜采用 ⁸⁹Sr 缓解骨痛和缩小病灶,达到“标本兼治”的目的,而应谨慎使用美施康定,以避免过早产生耐受,使晚期止痛治疗更加棘手。而预计生存期较短时,可以应用美施康定或 ⁸⁹Sr 联合美施康定进行止痛治疗。

参考文献:

[1] Wang T. Adjuvant treatment efficacy of morphine sulphate sustaine-release tablets in the treatment of cancer pain[J] Clinical Rational Drug Use,2012,5(6c):46-47.[汪涛.硫酸吗啡缓释片辅助治疗癌性疼痛的疗效观察[J]临床合理用药杂志,2012,5(6c):46-47.]

- [2] Kuroda I. Strontium-89 for prostate cancer with bone metastases: the potential of cancer control and improvement of overall survival [J]. *Ann Nucl Med*, 2014, 28(1): 11–16.
- [3] Lin XT. About the therapeutic effect of radionuclide to the bone pain caused by osseous metastases [J]. *Chinese Journal Nuclear of Medicine*, 1995, 15(2): 123. [林祥通. 关于放射性核素治疗骨转移瘤所致骨痛的疗效评价 [J]. *中华核医学杂志*, 1995, 15(2): 123.]
- [4] Zenda S, Nakagami Y, Toshima M, et al. Strontium-89 (Sr-89) chloride in the treatment of various cancer patients with multiple bone metastases [J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19(4): 739–743.
- [5] Holgado MA, Iruin A, Alvarez-Fuentes J, et al. Development and in vitro evaluation of a controlled release formulation to produce wide dose interval morphine tablets [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 70(2): 544–549.
- [6] Liu W, Xie S, Yue L, et al. Investigation and analysis of oncologists' knowledge of morphine usage in cancer pain treatment [J]. *Oncol Targets Ther*, 2014, 13(7): 729–737.
- [7] Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, et al. A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2014, 47(4): 772–785.
- [8] Zhang W, Zhao W, Jia Z, et al. Strontium-89 therapy for the treatment of huge osseous metastases in prostate carcinoma: a case report [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(2): 608–610.

《肿瘤学杂志》投稿征订须知

《肿瘤学杂志》为面向全国肿瘤学术类科技月刊, 中国科技核心期刊, 中国科技论文统计源期刊 (ISSN 1671-170X, CN 33-1266/R)。由浙江省卫生和计划生育委员会主管, 浙江省肿瘤医院和浙江省抗癌协会联合主办。本刊公平、公正, 择优录用稿件, 好稿快发。设有专题报道、基础·临床研究、综述、经验交流、短篇报道等栏目, 刊登肿瘤临床与基础类学术论文, 重点为常见恶性肿瘤诊治研究, 报道我国肿瘤学术研究领域的新技术、新成果和新进展, 以指导临床实践和科研。

《肿瘤学杂志》大 16 开, 80 页, 单价 8 元, 全年 96 元, 邮发代号: 32-37。读者可在当地邮局订阅, 漏订者可向编辑部补订。

作者投稿注意事项:

1. 文稿务必材料可靠, 数据准确, 论点清楚, 论据充足, 结论明确。
2. 文字通顺、准确和简练, 重点突出, 层次清楚。论著需附结构式摘要, 包括目的、方法、结果、结论四部分。中文摘要 200~300 字; 英文摘要务必与中文摘要一一对应翻译。英文摘要前加英文文题、作者姓名汉语拼音、单位英文全称、所在城市名及邮政编码。
3. 图表请附中英文各一份, 包括图表的题目、内容及注释。
4. 所列参考文献以作者亲自阅读的已发表的近 3 年文献为主, 按文内引用先后顺序列于文末, 并在正文内引文处右上角以 [] 号注明序号。

注意所有中文文献, 需同时附原刊物中的英文翻译。

具体格式举例如下:

① 英文期刊文献: [1] Arap W, Kolonin MG, Trepel M, et al. Steps toward mapping the human vasculature by phage display [J]. *Nat Med*, 2002, 8(2): 121–127.

② 中文期刊文献: [2] Huang GJ, Fang DK, Cheng GY, et al. Surgical therapeutic strategy for non-small cell lung cancer with (N2) mediastinal lymph node metastasis [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2006, 28(1): 62–64. [黄国俊, 方德康, 程贵余, 等. 非小细胞肺癌纵隔淋巴结转移 (N2) 的外科治疗选择 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2006, 28(1): 62–64.]

③ 书籍: [3] He J, Chen WQ. Chinese cancer registry annual report 2012 [M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2012. [赫捷, 陈万青. 2012 年中国肿瘤登记年报 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012.]

④ 学位论文: [4] Li YH, Zhang SW. Studies of intensity-modulated radiation therapy in patients with early-stage breast cancer after breast-conserving [D]. Beijing: Peking University, 2008. [李永恒, 张珊文. 早期乳腺癌保乳术后调强放疗研究 [D]. 北京: 北京大学, 2008.]

⑤ 电子文献: WHO. Preparing to confront Ebola—just in case [EB/OL]. <http://www.who.int/en/>, 2014-12-14.

5. 有通讯作者的文稿, 请在文章首页左下角注明通讯作者职务、职称、学位、工作单位 (详细到科室)、详细通讯地址、邮编) 和 E-mail。

6. 本刊启用稿件远程处理系统, 只接受网上投稿, 网址为 <http://www.chinaoncology.cn>。不再接收电子邮件投稿和纸质稿。第 1 次使用本系统投稿的作者, 必须在“作者登录”中注册后才能投稿。已注册过的作者, 请不要重复注册, 否则将导致查询稿件信息不完整。如果遗忘密码, 可以致电编辑部查询。投稿成功后, 系统自动发送回执邮件, 作者投稿后请随时关注邮箱提示, 也可随时点击“作者登录”, 获知该稿件的审理情况等。

7. 来稿需附单位介绍信。介绍信应注明作者单位对稿件的审查意见以及无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等项。编辑部对来稿有文字修改权, 凡涉及内容的修改, 则提请作者考虑, 文责自负。来稿不收审稿费, 一经录用, 收取一定版面费, 发表后寄赠当期杂志 2 册。

8. 来稿一经采用, 由作者亲笔签署肿瘤学杂志社论文著作权转让协议书, 该论文的著作权及相关财产权即归肿瘤学杂志社所有。杂志社有权以电子期刊、光盘版、网络出版等其他方式出版该论文。未经杂志社允许, 该论文的任何部分不得转载他处。

如有任何问题, 请与《肿瘤学杂志》编辑部联系。

地址: 浙江省杭州市半山桥广济路 38 号 (310022)

E-mail: zlxzz04@126.com

咨询电话: 0571-88122280

<http://www.chinaoncology.cn>