

⁸⁹Sr 治疗骨转移癌疼痛研究

殷铁军¹, 鲜于志群², 胡长耀³

A study on pain relief of malignant bone metastasis with ⁸⁹Sr radionuclide therapy

YIN Tie-jun, XIAN YU Zhi-qun, HU Chang-yao

Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract: Objective The aims were to evaluate the effectiveness of pain relief and toxicity of the ⁸⁹Sr radionuclide therapy for bone metastatic cancer and preliminarily determine the indication for pain relief of malignant bone metastasis. **Methods** The effect of pain relief, the level of tumor markers and the side effects of 35 cases of bone metastatic cancer were observed. The blood routine and blood biochemistry were retested. **Results** The total response rate was 71.4%, while the response rate of bone metastasis originated from prostatic cancer and breast cancer was 80.0%. The level of tumor markers in a few cases reduced slightly. The mild reversible decrease of white blood cells, hemoglobin and platelets were the main side effect. ⁸⁹Sr had little effect on blood biochemistry. **Conclusion** ⁸⁹Sr radionuclide therapy was an effective and well-tolerated method on bone metastatic cancer.

Keywords: ⁸⁹Sr; Radionuclide therapy; Bone metastatic cancer; Pain relief

摘要:目的 评价放射性核素⁸⁹锶(⁸⁹Sr)对骨转移癌的止痛疗效和不良反应,并探讨其在癌性骨痛治疗中的应用范围。方法 观察 35 例骨转移癌患者使用⁸⁹Sr 治疗后的止痛疗效、肿瘤标记物水平的变化、不良反应及血液学毒副反应。结果 ⁸⁹Sr 止痛总有效率为 71.4% ,其中来源于前列腺癌和乳腺癌的骨转移癌患者有效率达到 80.0% 。少数肿瘤标记物水平有下降。副反应主要为轻度可逆性的骨髓造血功能损害。⁸⁹Sr 对血生化无明显不良影响。结论 ⁸⁹Sr 是治疗骨转移癌疼痛的一种安全有效的方法。

关键词: ⁸⁹锶; 放射性核素治疗; 骨转移癌; 止痛

中图分类号: R738.1; R737.25

文献标识码: A

文章编号: 1000-8578(2003)03-0233-03

0 引言

癌症患者疼痛最常见类型为骨痛,目前对其治疗手段虽多,但各种方法均有一定局限性。不断寻求更加安全有效的方法一直是肿瘤治疗学研究的课题。70 年代末,国外开始研究应用放射性核素⁸⁹锶(⁸⁹Sr)治疗骨转移癌的疼痛。90 年代末,国内引进并用于临床。为了确定其止痛疗效、不良反应及应用范围,我们应用⁸⁹Sr 治疗 35 例骨转移癌患者,并进行观察研究。

1 材料与与方法

1.1 病例来源

1999 年 8 月~2002 年 1 月共观察本院 35 例骨转移癌患者。上述病例均经影像学证实为骨转移癌。患者中来源于前列腺癌 12 例、肺癌 10 例、乳腺癌 8 例、胃癌 2 例、鼻咽癌 1 例、宫颈癌 1 例、肾癌 1 例。

男性 22 例、女性 13 例。年龄在 38~80 岁,平均为 58 岁。

1.2 ⁸⁹Sr 物理参数及用法

⁸⁹Sr 由上海科兴药业公司提供。物理半衰期为 50.56 天,射线能量为 1.46MeV,无 γ 射线。所有被观察病例均以同一剂量静脉注射给药,即 4mCi/人。其中 1 例患者应用⁸⁹Sr 治疗 3 次,6 例患者应用⁸⁹Sr 治疗 2 次,其余患者则治疗 1 次。重复治疗多需间隔 12 周,但 1 例患者因病情需要仅间隔 10 周。随访时间均在 12 周以上。

1.3 观察指标及疼痛评定标准

监测治疗前及治疗后 30min 患者的生命体征、一般情况、注射局部反应及消化系副反应。及时评估患者疼痛的变化、睡眠情况及活动能力,并确定止痛疗效。

根据疼痛强度采用 VRS (visual rating scale) 疼痛分级法。疼痛分级 (VRS):

0 度: 无痛;

1 度: 轻度疼痛,可耐受,不影响睡眠,可正常生

收稿日期: 2003-03-25; 修回日期: 2003-04-24

作者单位: 1. 430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院综合医疗科, 2. 核医学科, 3. 肿瘤科

活;

度:中度疼痛,疼痛明显,睡眠受干扰,需用非阿片类止痛药、镇静药、安眠药;

度:重度疼痛,疼痛剧烈,伴有植物神经功能紊乱,睡眠严重受干扰,需用阿片类药物止痛。

疗效分为显著有效、部分有效及无效。显著有效:疼痛减轻 度或以上;部分有效:疼痛减轻 度;无效:疼痛未减轻或加重。上述情况中,显著有效及部分有效为治疗有效。

治疗前及治疗后每 1~2 周复查血常规 1 次,每 2~3 周复查血生化 1 次,持续 8 周以上。毒副反应按 WHO 抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准分为 0~ 度评价。所有病人治疗前白细胞均 $>3.5 \times 10^9/L$, 血小板均 $>80 \times 10^9/L$ 。前列腺癌、乳腺癌、乳腺癌、胃腺癌的相应肿瘤标记物 PSA 及 CEA 于治疗前及治疗后每 1~2 月复查 1 次。

2 结果

2.1 疗效观察

2.1.1 起效时间、有效率及疗效维持时间

在治疗有效的患者中除 1 例注射药物当天疼痛即明显缓解外,其余患者疼痛均在用药后 5~14 天后明显缓解。显效率为 31.4% (11/35),部分有效率为 40.0% (14/35),总有效率为 71.4% (25/35),无效率为 28.6% (10/35)。其中来源于前列腺癌和乳腺癌的骨转移癌有效率达 80.0% (16/20)。在观察有效的病例中疼痛控制时间为 2~9 月,平均为 3.5 月。

2.1.2 肿瘤标记物水平的变化

5 例前列腺癌的 PSA 治疗后有不同程度的下降,但均未降至正常;肺癌及乳腺癌各 1 例表现为 CEA 略有下降。

2.2 不良反应

2.2.1 一般不良反应

治疗前后患者的生命体征均未出现明显异常,均未发现皮疹、过敏、头晕、头痛、晕厥、恶心、呕吐、腹泻、发热等现象,但有 5 例患者诉在注射药物瞬间有注射肢体或全身灼热感,但体温无变化,约 30min 后上述症状自行缓解。其余无明显不适。

2.2.2 血液学毒副反应

治疗前后肝功能、肾功能及电介质无明显变化。治疗后血常规结果显示,白细胞有 度毒副反应 6 例、度 2 例;血小板 度毒副反应 5 例,度 1 例;血红蛋白 度毒副反应 7 例、度 2 例,均无、度毒副反应。白细胞及血小板减少多发生于治疗后 5~8 周,血红蛋白减少可发生于治疗后 6~12 周。上述毒副反应经口服中药或应用促红细胞生成素及集落细胞刺激因子均能显著改善。

3 讨论

骨转移癌多来自于前列腺癌、乳腺癌及肺癌等,它常导致患者剧烈疼痛、行走困难,从而严重影响患者的生存质量。目前还不能治愈这类患者,治疗目的除预防或延迟骨折等并发症的出现、延长患者生存时间外,另一很重要的目的就是有效止痛来提高患者生存质量。目前癌性骨痛的治疗方法较多,各有其适应范围。体外放射治疗针对局限病灶具有较好的疗效,但对于多发性病灶则不适宜广泛照射,而且局部复发病灶重复放疗往往副反应大。因骨转移癌常常是多灶性转移,所以全身性药物治疗(止痛药物治疗、化疗等)具有一定优越性,但也存在着用药繁琐和具有一定毒副反应的缺点。有时因其毒副反应限制了用药剂量,从而达不到理想疗效。因此人们不断寻找新的治疗手段。有报道放射性核素⁸⁹Sr 治疗骨转移癌疼痛取得了较好疗效^[1-3]。

⁸⁹Sr 生化性质类似于钙,静脉注射后约 50% ⁸⁹Sr 聚集在骨。⁸⁹Sr 在骨转移灶内的聚集量约是正常骨的 2~25 倍^[4,5]。⁸⁹Sr 在正常骨代谢的半衰期为 14 天,但注射 3 个月后在骨转移灶仍有 12%~90% 的滞留^[6]。⁸⁹Sr 只发射 射线,射线在骨内的射程仅为 3mm。上述理化性质使其在治疗学上具有以下特点:(1)亲骨性,这有利于减少对内脏软组织的辐射;(2)亲病灶性,从而减少对正常骨的辐射;(3)在转移灶内的长半衰期表明治疗作用持久;(4)射线射程短,导致辐射局限,周围正常组织受到的辐射小。综上,在理论上⁸⁹Sr 已具备疗效好、副反应轻的理化基础。

⁸⁹Sr 止痛总有效率为 71.4%,疼痛控制时间为 2~9 月,本研究结果表明了⁸⁹Sr 治疗骨转移癌疗效确切、作用持久。此结果与有关报导相近^[2,3,7]。而来源于前列腺癌和乳腺癌的骨转移癌患者的有效率高达 80.0%,显示性激素依赖性肿瘤的止痛效果较其他肿瘤更好。另有学者研究显示,接受⁸⁹Sr 治疗的患者出现新的疼痛部位的机率明显低于接受局部放疗或半身放疗的患者,说明其疗效略优于常规体外放疗^[7]。

⁸⁹Sr 的理化特性,使其具有良好的放射剂量分布,即肿瘤组织剂量大而周围正常组织剂量小,所以应具有毒副反应小的优点。我们的研究结果也证明了这一点。应用⁸⁹Sr 后患者无明显不良反应,少数患者即使出现骨髓毒副反应也仅为可逆性的、度副反应,而且⁸⁹Sr 对肝功能、肾功能、电解质无明显不良影响。这些结果与文献报道一致^[1,3]。

因经济原因本组应用⁸⁹Sr 治疗的患者均为中、重度疼痛。但 Porter 将其用于不伴疼痛的骨转移癌治

疗,结果表明接受安慰剂治疗的病人发生新的疼痛部位的机率是接受⁸⁹Sr 治疗病人的 2 倍^[8]。综上,对于中、重度疼痛,特别是有广泛骨转移癌的患者均为其良好适应证。此外,因⁸⁹Sr 治疗安全方便,故较适宜于门诊治疗。无痛性的骨转移癌患者预防性治疗,则因其较贵不太适合我国国情。

尽管本研究止痛效果较好,但仅有少数患者的肿瘤标记物水平有下降。这是为什么呢?已知肿瘤标记物水平的高低,并不与肿瘤数目呈正比,它与肿瘤细胞的分化程度、肿瘤异质性及基因调控表达水平等多种因素相关。所以会出现止痛疗效与肿瘤标记物水平变化并不平行的现象。此外,应用⁸⁹Sr 治疗中仍有一些问题值得进一步探讨,如:量效关系及个体化治疗问题。相信随着研究的进一步广泛深入,其应用会更加合理有效。

综上所述,⁸⁹Sr 治疗癌性骨痛具有疗效确切和安全可靠的优点,为癌性骨痛的治疗提供有益的手段。

参考文献:

[1] Dafermou A, Colamussi P, Gigananti M, et al. A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone

metastases of prostate cancer [J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28 (7): 788-798.

[2] Giannarile F, Monetti T, Reschel B. Bone pain palliation with strontium-89 in cancer patients with bone metastases [J]. Q J Nucl Med, 2001, 45 (1): 78-83.

[3] Robinson RG, Preston DF, Schiefelbein M, et al. Strontium-89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases [J]. JAMA, 1995, 274 (5): 420-424.

[4] Crawford ED, Balmer C, Kozlowski JM, et al. The use of strontium-89 for palliation of pain from bone metastases associated with hormone refractory prostate cancer [J]. Urology, 1994, 44 (4): 481-485.

[5] Blake GM, Zivanovic MA, McEwan AJ, et al. Strontium-89 therapy: strontium-89 kinetics in disseminated carcinoma of the prostate [J]. Eur J Nucl Med, 1986, 12 (9): 447-454.

[6] Lain g AH, Ackery DM, Bailey RJ, et al. Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy [J]. British J Radiol, 1991, 64 (765): 816-822.

[7] Quilt y PM, Kirk D, Bolger JJ, et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer [J]. Radiother Oncol, 1994; 31 (1): 33-40.

[8] Porter AT, McEwan AJ. Strontium-89 as an adjunct to external beam radiation improves pain relief and delays disease progression in advanced prostate cancer: results of a randomized controlled trial [J]. Semin Oncol, 1993, 20 (3 Suppl 2): 38-43.

(周永红校对)

· 动态· 简讯 ·

“上海疫苗国际会议”征文通知

由上海市科学与技术委员会、国家科技部中国生物工程中心、国家自然科学基金委员会联合主办、第二军医大学免疫学研究所承办的“上海疫苗国际会议(International Conference on Vaccines)”将于 2003 年 8 月 27~31 日在上海召开。会议的主题是疫苗的基础研究和临床应用,具体包括:1) 疫苗设计的基础科学问题;2) 疫苗设计、应用的新方式、新策略;3) 树突状细胞相关疫苗研究;4) 疫苗与感染性疾病的防治;5) 疫苗与肿瘤、移植排斥、自身免疫性疾病及免疫相关性疾病的防治等。会议特邀并已确认来上海参加此次会议的国外著名学者有 21 位,均是该领域的国际一流科学家,包括三位美国科学院院士以及多位中国科学院和工程院院士等。

欢迎国内专家学者踊跃投稿并参加会议。

征稿要求:内容为研究报告的英文摘要,以一页为限,不要制图和列表。请用 A4 大小的白纸打印,并用 Times New Roman 10 号字体。题目全部大写;作者拼音姓名,名在前,姓在后(国际学术会议的要求)。作者姓名下一行是工作单位及城市名。全部英语。但在摘要本页的底脚请用中文附注作者的详细地址:城市、街道、门牌号、单位、科室、邮编、e-mail、电话传真号。以便发通知及修稿联系。

报名或投寄摘要截止时间:2003 年 7 月 15 日。

稿件及软盘投寄地址:

上海市翔殷路 800 号(200433)

第二军医大学免疫学研究所

收件人:于益芝

Tel:021-25070316-22 或 63 分机

Fax:021-65382502

E-mail: vaccines@immunol.org

Website: WWW.immunol.org