

· 临床研究 ·

^{89}Sr 在老年骨转移癌止痛康复治疗中的意义

殷铁军 鲜于志群 胡长耀

【摘要】目的 明确放射性核素 ^{89}Sr 对老年骨转移癌的止痛疗效、对骨转移灶影像学的影响以及患者在治疗中的耐受情况,评价其在老年骨转移癌止痛康复治疗中的意义。方法 观察 27 例老年骨转移癌患者使用 ^{89}Sr 治疗后的止痛效果,比较治疗前、后骨转移灶的影像学变化,监测一般不良反应及血液学毒副反应。结果 止痛总有效率为 70.4%,来源于前列腺癌及乳腺癌的骨转移癌止痛有效率为 78.9%。治疗后部分患者转移灶消失或放射性浓聚变淡。副反应主要表现为对骨髓造血功能的轻度可逆性损害,而对肝、肾功能无明显不良影响。结论 ^{89}Sr 是治疗老年骨转移癌疼痛的一种安全有效的方法,为老年骨转移癌止痛康复治疗提供了一种有益的新方法。

【关键词】 ^{89}Sr ; 止痛; 癌症; 老年患者

A study on ^{89}Sr Strontium radionuclide therapy for pain-relief and rehabilitation of senile patients with bone metastatic cancer YIN Tie-jun*, XIAN YU Zhi-qun, HU Chang-yao. * Department of Comprehensive Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and the toxicity of ^{89}Sr radionuclide therapy for the senile patients with bone metastatic cancer, and study the effects of ^{89}Sr on the image of bone metastasis, and to assess the utility of ^{89}Sr treatment for the senile patients in rehabilitation. Methods The effect on pain relief and the side effects of 27 senile patients with bone metastatic cancer were observed. The bone SPECT image was compared between those before and after the treatment, blood routine and blood biochemistry was tested. Results The total response rate was 70.4%, while the response rate of bone metastasis originated from prostatic cancer and breast cancer was 78.9%. A few metastasis sites in bone image disappeared or the concentration in the image became weak. A mild reversible harm to bone marrow function was the main side effect. ^{89}Sr had a little effect on blood biochemistry. Conclusion Radionuclide therapy with ^{89}Sr was an effective and well-tolerated method for the senile patients with bone metastatic cancer, which was a novel approach for pain-relief and rehabilitation of senile patients with bone metastatic cancer.

【Key words】 ^{89}Sr ; Pain relief; Rehabilitation; Cancer; Senile patient

癌症康复治疗学是由康复医学和肿瘤学发展起来的新学科,是使癌症患者战胜疾病、延长生命、提高生活质量、回归社会的重要手段,主要包括躯体功能康复、心理康复及止痛治疗。癌性骨痛是癌症患者疼痛中最常见类型,严重影响了患者的生存质量。目前对其治疗手段很多,如体外放射、应用药物进行三阶梯止痛治疗等,但均有其局限性。近年来,应用放射性核素治疗癌性骨痛取得了良好的疗效^[1-3]。我们采用放射性核素 ^{89}Sr (^{89}Sr) 治疗 27 例老年骨转移癌患者,并进行临床观察研究,初步探讨其在癌症康复治疗中的意义。

资料与方法

一、一般资料

1999 年 8 月~2001 年 11 月共观察本院 27 例骨

转移癌患者,均有不同程度的癌性骨痛,经 SPECT 骨显像及相关影像学辅助检查证实为骨转移癌。其中男 19 例,女 8 例;年龄 60~81 岁,平均 62.6 岁;源于前列腺癌 12 例,乳腺癌 7 例,肺癌 7 例,胃癌 1 例。

二、放射性核素 ^{89}Sr 的物理参数及用法

$^{89}\text{SrCl}_2$ 由上海科兴药业公司提供。物理半衰期为 50.56 d, β 粒子的能量为 1.43 MeV, 无 γ 射线释放,在组织中射程为 3 mm。

所有被观察病例均以 4 mCi/人经静脉注射给药。其中 1 例患者应用 ^{89}Sr 治疗 3 次,6 例患者治疗 2 次,其余患者均治疗 1 次。重复治疗者每次治疗需间隔 10~12 周。随访时间均在 10 周以上。

三、观察指标及疗效评定标准

治疗前及治疗后 30 min,监测患者生命体征、一般情况、注射局部及消化系统反应。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。

根据主诉疼痛程度分级法 (verbal rating scale,

作者单位: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(殷铁军),核医学科(鲜于志群),肿瘤科(胡长耀)

VRS)^[4], 将疼痛程度分级如下: 0 度——无痛; I 度——轻度疼痛, 可耐受, 不影响睡眠, 可正常生活; II 度——中度疼痛, 疼痛明显, 睡眠受干扰, 需用一般性止痛、镇静、安眠药物; III 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 2 度或以上; 部分有效: 疼痛减轻 1 度; 无效: 疼痛未减轻或加重。显著有效及部分有效均为治疗有效。

治疗后 2~9 个月, 有 19 例患者行 SPECT 骨显像复查及相关影像学辅助检查。

治疗前查血常规、血生化, 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, 连续 8 周以上。血液学毒副反应的评定按 WHO 抗癌药物毒副反应分度标准^[4], 由轻到重分为 0~IV 度。

结 果

一、疗效观察

(一) 止痛起效时间、有效率及疗效维持时间

3.7% (1/27) 患者注射放射性核素⁸⁹Sr 当天疼痛即明显缓解; 18.5% (5/27) 患者注射⁸⁹Sr 3~6 d 后有疼痛加剧现象, 疼痛持续 2~4 d, 以后逐渐缓解; 其余止痛有效患者起效时间在 7~14 d。有效病例中, 疼痛控制时间为 2~9 个月, 平均 3.5 个月。显著有效 8 例, 部分有效 11 例, 总有效率为 70.4% (19/27)。其中来源于前列腺癌及乳腺癌的骨转移癌止痛有效率达 78.9% (15/19)。

(二) 影像学变化

19 例复查 SPECT 骨显像患者中, 经 SPECT 及 CT 证实, 1 例患者仅有的 2 处骨转移灶完全消失, 4 例患者骨转移灶的放射性浓聚较治疗前明显变淡, 其余 14 例患者骨转移灶的放射性浓聚较治疗前无明显变化。说明经⁸⁹Sr 治疗, 部分患者的骨转移灶有骨重建和修复现象。

二、毒副反应

(一) 一般不良反应

用药前、后患者生命体征均未出现明显异常。所有患者均未发现皮疹、过敏、头晕、头痛、晕厥、恶心、呕吐、腹泻及发热等症状, 仅有 3 例患者诉在注射瞬间有注射肢体灼热感, 但体温不高, 约 30 min 后自行缓解, 其余无明显不适。

(二) 血液学毒副反应

所有患者治疗前, 白细胞均 $>3.5 \times 10^9$ 个/L, 血小板均 $>80 \times 10^9$ 个/L。应用⁸⁹Sr 治疗后, 仅部分患者出现骨髓造血功能的 I、II 级损害, 且多为终末期患者, 经口服中药及应用集落细胞刺激因子后, 其白细

胞、血小板及血红蛋白的减低情况均有明显改善; 所有患者均无明显的肝、肾功能损害(表 1)。说明应用⁸⁹Sr 治疗后, 其血液学毒副反应不重。

表 1 ⁸⁹Sr 治疗前、后患者血液学毒副反应分度比较(例)

观察指标	0	I	II	III	IV
白细胞					
治疗前	25	2	0	0	0
治疗后	21	5	1	0	0
血小板					
治疗前	25	2	0	0	0
治疗后	22	4	1	0	0
血红蛋白					
治疗前	20	6	1	0	0
治疗后	15	9	3	0	0
肝功能					
治疗前	25	2	0	0	0
治疗后	25	2	0	0	0
肾功能					
治疗前	26	1	0	0	0
治疗后	26	1	0	0	0

讨 论

癌症康复治疗是新近发展起来的康复医学和肿瘤学的一个分支, 贯穿于癌症患者的诊断、治疗、治疗后、终末期的全过程中。这是一项全面、系统的工作, 需要多种专业人员的密切协作, 才能获得最佳的效果——帮助癌症患者尽可能回复到患病前的状态或努力提高其生存质量。但目前, 国内将癌症康复仅仅集中在对癌症已治愈患者的恢复性治疗, 而忽视了心理康复及止痛治疗^[4]。

骨转移性癌多来自于前列腺癌、乳腺癌及肺癌等, 常导致患者剧烈的骨痛、行走困难、高钙血症等, 严重影响了患者的生存质量。病理性骨折可使患者的活动受限, 更可导致并发症增多和死亡率明显上升。由于临床上还不能治愈这类患者, 所以其康复治疗目的除延长患者生存时间外, 更重要的就是减轻患者疼痛、预防或延缓并发症的发生、最大限度地保持或恢复功能、提高其生存质量。

目前, 骨转移癌疼痛的治疗方法较多, 各有其适应范围。体外放射治疗针对局限性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, 而且局部重复治疗往往副反应大。晚期癌症患者对于化疗药物常常难以耐受, 而且止痛疗效有限。双磷酸盐类药物止痛效果较好, 但对于老年患者的肝、肾功能有一定不良影响。对于性激素依赖性肿瘤可采用内分泌治疗, 但仅对受体阳性的患者有效, 而且有效患者长期应用也会出现失效。药物止痛是骨转移癌疼痛治疗应用最多的方法, 可

选药物种类较多,且疗效肯定,但也存在着毒副反应,有时因其毒副反应限制了用药剂量,从而达不到理想疗效。

本研究应用 ^{89}Sr 治疗老年骨转移癌疼痛,总有效率为 70.4%,疼痛控制时间较长,平均 3.5 个月。提示应用 ^{89}Sr 治疗老年骨转移癌疼痛疗效明显且持久,同时使部分骨重构和修复的患者肢体运动功能得到一定改善,表明 ^{89}Sr 能够提高老年骨转移癌患者生存质量,具有显著的康复治疗意义。此外,来源于前列腺癌及乳腺癌的骨转移癌患者止痛有效率为 78.9%,略高于总有效率,表明 ^{89}Sr 对性激素依赖性肿瘤的疗效略优于其它肿瘤。上述结果与国外相关报道相似^[3,5]。 ^{89}Sr 对骨转移癌疼痛的作用除了与 ^{89}Sr 可降低患处前列腺素 E 等致痛因子的浓度、减轻骨溶解、促进骨修复等病理生理机制有关外,还与 ^{89}Sr 的理化特性密切相关。研究证实, ^{89}Sr 在骨转移灶的摄取量是正常骨摄取量的 2~25 倍^[6,7],即具有易浓聚于骨转移灶组织的特点; ^{89}Sr 产生的纯 β 射线在骨组织中的放射范围仅为 3 mm,即对周围正常组织辐射很少,使患处照射剂量分布更为合理,可增强疗效。而且 ^{89}Sr 半衰期长(50.56 d),90 d 后,其在骨转移灶内的滞留量仍达 20%~88%,从而使疗效更为持久^[6,7]。上述理化特性保证了 ^{89}Sr 疗效确切而且持久,同时也为其毒副反应较轻提供了理化依据。

老年癌症患者多合并多种慢性疾病,如糖尿病、高血压等,降低了患者对各种治疗毒副反应的耐受性,在老年骨转移癌止痛康复治疗中应给予重视。本研究应用 ^{89}Sr 治疗 27 例老年骨转移癌患者,均未见过敏以及呼吸、循环系统的不良反应。仅少数患者出现 I、II 级可逆性骨髓造血功能损害,且多为终末期患者,经口服中药及应用集落细胞刺激因子后,其白细胞、血小板及血红蛋白减低情况均明显改善。所有患者均未见明显肝、肾功能异常。说明应用 ^{89}Sr 具有安全性高和耐受性好的特点。此外,由于 ^{89}Sr 止痛疗效确切,减少了止痛药物应用的种类或剂量,从而降低了其毒副反应。

18.5% (5/27) 患者注射 ^{89}Sr 3~6 d 后有疼痛加剧

现象,疼痛持续 2~4 d,以后逐渐缓解,但恰恰是这部分患者止痛效果最好、疗效持续时间最长。有关文献有类似报道^[6],但机制不明。作者认为这可能是因为此类肿瘤细胞对 ^{89}Sr 辐射敏感,短期内细胞大量崩解,释放出大量致痛因子而导致疼痛加重;但同时因其对辐射敏感,疗效也较好。

虽然 ^{89}Sr 对老年癌性骨痛患者止痛疗效确切,并可改善患肢运动功能,但对转移灶影像学影响并不大。此外,因其价格较贵,影响了进一步的广泛应用。当然,随着 ^{89}Sr 国产化进程的加速,价格必将下调,会有更多患者从中受益。

因此, ^{89}Sr 治疗老年骨转移癌疼痛具有安全性高和止痛疗效确切的优点,为老年骨转移癌患者生活水平提高及肢体运动功能康复提供了有益的新方法。

参 考 文 献

- 1 Dafermou A, Colamussi P, Giganti M, et al. A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer. *Eur J Nucl Med*, 2001, 28: 788-798.
- 2 Giammarile F, Mognetti T, Resche I. Bone pain palliation with strontium-89 in cancer patients with bone metastases. *Q J Nucl Med*, 2001, 45: 78-83.
- 3 Robinson RG, Preston DF, Schiefelbein M, et al. Strontium 89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases. *JAMA*, 1995, 274: 420-424.
- 4 李同度. 癌症疼痛的处理. 见: 张天泽, 徐光炜, 主编. 肿瘤学. 天津: 天津科学技术出版社, 1999. 2708, 2727.
- 5 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. *Urology*, 1994, 44: 481-485.
- 6 Blake GM, Zivanovic MA, McEwan AJ, et al. Sr-89 therapy: strontium kinetics in disseminated carcinoma of the prostate. *Eur J Nucl Med*, 1986, 12: 447-454.
- 7 Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ, et al. Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. *Br J Radiol*, 1991, 64: 816-822.

(修回日期: 2003-09-05)

(本文编辑: 吴 倩)

· 消息 ·

Rehabilitation Medicine: principles & Practice 中文版即将出版

由国际康复医学界权威 DeLisa 教授主编的 *Rehabilitation Medicine: principles & Practice* 一书, 是美国和欧洲物理医学与康复专科医师考试与资格认证委员会规定的必读书。该书论述全面, 有四大部分 71 章 2 千余页, 涵盖康复医学的所有理论与技术, 非常实用。现已由武汉同济医院南登崑和郭正成两位教授领衔、国内 20 余所医学院校和大型医院的专家教授共同参与翻译成中文, 书名《康复医学—理论与实践》, 中文版序言由 DeLisa 教授亲自提笔撰写。是各医学院校、医院教师、医师、治疗师学习和参考的必备书籍。

中文版将于 2004 年 1 月由世界图书出版西安公司出版发行, 国际书号 ISBN7-5062-6132-4/R0636。每本定价 580 元, 该书印数不多, 订购者请速与该公司联系。地址: 710001 西安南大街 17 号; 电话: 029-87283990, 87233647; 传真: 029-87279676 或 87279675; 开户银行: 建行西安南大街支行; 帐号: 575-26329858; 责任编辑: 王佳(wang_6514@sohu.com)。

(武汉同济医院康复资源中心 供稿)