

## 《癌性爆发痛专家共识》(2019年版) 解读

郑华<sup>1</sup> 王昆<sup>2</sup> 张咸伟<sup>1</sup>

(1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院麻醉科, 武汉 430030; 2. 天津医科大学肿瘤医院疼痛治疗科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

**摘 要** 癌性爆发痛是恶性肿瘤患者的常见症状,也是临床工作中的难点。为规范国内癌性爆发痛的诊疗过程,中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会难治性癌痛学组联合中华医学会疼痛学分会癌痛学组,共同撰写了《癌性爆发痛专家共识(2019年版)》(简称《共识》)。该文对《共识》相关重点内容进行解读,以期加深医务工作者对《共识》的认识,促进爆发痛的规范化治疗。

**关键词** 癌症疼痛; 爆发痛; 癌性; 专家共识; 解读

中图分类号 R971.2; R730.5

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2021)01-0020-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2021.01.002

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



## Interpretation of Experts' Consensus on Breakthrough Cancer Pain in 2019

ZHENG Hua<sup>1</sup>, WANG Kun<sup>2</sup>, ZHANG Xianwei<sup>1</sup> (1. Department of Anesthesiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 2. Department of Pain Medicine, Tianjin Medical University Cancer Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China)

**ABSTRACT** Breakthrough pain is a common challenging pain that is particularly found in patients with cancer. In order to standardize the clinical pathway of breakthrough cancer pain, experts from the committee of rehabilitation and palliative care and Chinese association for the study of pain published a consensus in 2019. The aim of this article is to interpret the key points of this experts' consensus in order to serve for clinical practice.

**KEY WORDS** Cancer pain; Breakthrough cancer pain; Experts' consensus; Interpretation

恶性肿瘤是世界范围内的主要死亡原因,全球每年新发恶性肿瘤患者高达1800万例<sup>[1]</sup>,其中38%患者合并中重度癌症疼痛(简称癌痛)<sup>[2]</sup>。在癌痛患者中,难治性癌痛特别是癌性爆发痛(breakthrough cancer pain, BTcP)的诊治一直是困扰患者和医务人员的难题<sup>[3]</sup>。让恶性肿瘤患者免受疼痛的折磨,是评价医疗服务水平和国家药品管理政策的重要指标之一。欧美国家的相关学会对于癌性爆发痛的诊治相继出台了指南和共识,但是我国在这一领域尚属空白<sup>[1]</sup>。此外,国外指南和共识中推荐的治疗药物和方案并不完全符合我国的国情。为规范癌痛的诊疗过程,提升医疗服务质量,中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业

委员会难治性癌痛学组继2017年发布《难治性癌痛专家共识》<sup>[4]</sup>后,联合中华医学会疼痛学分会癌痛学组,共同撰写了《癌性爆发痛专家共识(2019年版)》<sup>[5]</sup>(简称《共识》)。该《共识》涵盖了癌性爆发痛的定义、诊断标准、分类、评估、治疗原则等各个方面。为了方便相关专业的医务工作者更好更快地了解本《共识》,笔者就《共识》的内容和特点进行解读。

## 1 癌性爆发痛的定义和诊断标准

目前,对于癌性爆发痛全世界尚无普遍接受的统一定义<sup>[6]</sup>。《共识》提出只要同时达到以下三个条件就可以诊断为癌性爆发痛,包括:①存在慢性癌痛的基础;②近期癌痛已得到充分的控制;③疼痛突然短暂地加重。2009年,英国和爱尔兰姑息治疗学会将癌性爆发痛定义为在基础疼痛得到稳定和充分控制的前提下,自发或触发引起的短暂疼痛加重<sup>[7]</sup>。2012年,欧洲姑息治疗委员会对癌性爆发痛的定义强调了疼痛的不可预测性<sup>[8]</sup>。2016年,意大利癌痛专家协作组将癌性爆发痛的定义进一步细化,提出癌性爆发痛的前提是患者接受充分的药物镇痛治疗后疼痛缓解,背景疼痛的程度是轻度,且爆发痛的程度是重度<sup>[9]</sup>。从以上各个国家的定义可以看出,癌性爆发痛从本质上来说

收稿日期 2020-09-04 修回日期 2020-09-25

**作者简介** 郑华(1980-),男,湖北潜江人,副主任医师,博士,主要从事疼痛、认知功能障碍相关研究。ORCID: 0000-0003-0134-0990,电话:027-83663173, E-mail: hzheng@ hust.edu.cn。

**通信作者** 王昆(1960-),男,天津人,主任医师,博士,主要从事癌痛治疗和相关研究。E-mail: wangk1128@sina.com。

**通信作者** 张咸伟(1962-),男,湖北武汉人,主任医师,博士,从事疼痛相关研究。ORCID: 0000-0003-0907-7621,电话:027-83663173, E-mail: painfree@ qq.com。

是一种难治性癌痛,以突然发生、瞬间达峰、疼痛剧烈为特征,超出了患者已控制的背景痛水平。此外,大多数的癌性爆发痛都与肿瘤进展和活性增强相关<sup>[10]</sup>,因此,对于癌性爆发痛应该给予足够的重视。

## 2 癌性爆发痛的机制

癌性爆发痛的机制还不完全清楚<sup>[10]</sup>,《共识》指出可能与肿瘤、肿瘤治疗以及其他良性疾病导致的外周敏化和中枢敏化有关,表现为伤害感受性疼痛、神经病理性疼痛以及混合性疼痛等不同的病理生理学特征。根据是否有明确的诱因,《共识》将爆发痛分为诱发病和自发痛,前者可因活动、咳嗽等而诱发,后者无明显诱因,随机发生,不可预测。对于临床中由于镇痛药物剂量不足而导致的剂量末期疼痛(end-of-dose pain)<sup>[11]</sup>,因其可预测性,也可通过调整给药方案缓解,因此《共识》未将其纳入癌性爆发痛的范畴。

## 3 癌性爆发痛的评估

爆发痛是一种疼痛动态变化的状态,存在较大的个体差异性,也会受个体自身情况的影响。因此,《共识》指出全面准确的评估对癌性爆发痛的治疗至关重要。通过病史采集和身体检查,可了解疼痛部位、疼痛性质、疼痛严重程度、疼痛发作的时间、疼痛加重和缓解因素、对镇痛药物或介入治疗的反应等内容。考虑到疼痛对恶性肿瘤患者日常活动的影响,恰当地评价患者的精神、日常活动能力、社会状况也是非常必要的。除数字化疼痛评分(numeric rating scales,NRS)、视觉模拟评分(visual analogue scales,VAS)等简单评估疼痛强度的量表之外,《共识》介绍了在欧美国家常用的多维评估量表包括爆发痛问卷(breakthrough pain questionnaire,BPQ)<sup>[12]</sup>和爆发痛评估工具(breakthrough pain assessment tool,BAT)<sup>[13]</sup>。其中,BPQ 目前应用最为广泛。

## 4 癌性爆发痛的治疗

爆发痛的治疗应建立在全面评估的基础上实施个体化治疗,从而降低爆发痛的发作次数和发作强度,减少疼痛对患者的不良影响,提高恶性肿瘤患者的生活质量。《共识》指出,对于有明确诱因的爆发痛,应该以病因治疗为主。对于难以去除病因的患者,特别是中晚期肿瘤患者,需要及时给予对症治疗。根据爆发痛的特点,理想的解救药物应满足起效迅速、作用持续时间短、耐受性好、不良反应小、价格低廉等特点。目前临床上尚无满足以上所有要求的药物,需根据爆发痛的类型、频率和治疗条件综合考虑。

### 4.1 药物治疗

#### 4.1.1 传统的短效阿片类药物 目前临床上一般以

强阿片类药物作为爆发痛的治疗药物,在国内以即释吗啡为主导。从药效学和药动学角度分析,口服吗啡起效时间(20~30 min)、达峰时间(60~90 min)和持续时间(3~6 h)均较长,并不符合爆发痛的特点,所以该类药物并非治疗爆发痛的最佳选择。但是,对于可预测、发作缓慢、持续时间长的癌痛,口服即释吗啡仍是常用的治疗方式。对于使用剂量,《共识》推荐初始剂量采用每日背景剂量的10%~20%,然后根据镇痛效果和不良反应逐步滴定,并建议在疼痛事件发生前提前用药。鉴于口服给药的局限性,如果条件许可时,可考虑其他途径给药。与口服给药相比,静脉、皮下或肌肉注射给药起效迅速,生物利用度更高,但通常仅作为住院患者的临时治疗方案。

**4.1.2 新型快速起效的阿片类药物** 由于不同的制剂生物利用度、药效学和药动学参数等存在差异,《共识》建议快速起效阿片类药物用于爆发痛治疗时通过个体化滴定达到有效镇痛剂量。目前,欧美国家广泛应用于治疗爆发痛的快速起效阿片类药物(rapid-onset opioids,ROOs)均是基于芬太尼的制剂,通过口腔或鼻腔黏膜给药,起效迅速、镇痛效能强、作用时间短,符合爆发痛的发作特征<sup>[14]</sup>。但是,该类药物目前在国内尚未上市。其中,芬太尼口腔泡腾片于2006年被FDA批准用于爆发痛的治疗,可以在10 min内降低疼痛强度,是爆发痛治疗的重大进展<sup>[15]</sup>。芬太尼口腔泡腾片疗效不受患者年龄、性别、种族等因素的影响,但口腔干燥可能会影响药物的吸收。芬太尼鼻喷剂是治疗爆发痛的另一种制剂,于2009年获得欧盟委员会批准。其镇痛作用起效时间为6~8 min,持续时间为56 min,适合用于伴有恶心、呕吐、口干综合征及口腔黏膜炎的患者<sup>[16]</sup>。

此外,要特别强调,对于频繁发作的爆发痛,除了考虑增加基础阿片类药物的剂量或药物转换外,《共识》推荐针对不同的病理生理机制联合使用非甾体类抗炎药、抗惊厥药及抗抑郁药等协同镇痛,减少爆发痛的发生。

**4.2 微创介入治疗** 微创介入治疗是临床治疗爆发痛的主要方法之一,可根据患者爆发痛的病理生理机制、伴随的功能障碍、治疗单位开展介入技术的安全性和成熟性来考虑治疗方案<sup>[4]</sup>。其中,《共识》推荐能够发挥解救镇痛作用的是患者自控镇痛(patient-controlled analgesia,PCA)技术和鞘内药物输注系统植入术(implantable drug delivery system,IDDS)。

**4.2.1 PCA 技术** PCA 技术是一种由患者根据自身疼痛的剧烈程度自己控制给予预设剂量镇痛药物的镇

痛方法<sup>[17]</sup>。通过胃肠外途径例如静脉和皮下,PCA 给药及时、起效迅速。当患者出现爆发痛时无需等待医护人员开具处方、准备药品,患者可以积极参与治疗过程,从而提高其依从性和满意度。在我国目前尚无通过口腔或鼻腔黏膜快速起效阿片类药物的情况下,应根据临床需要开展 PCA 技术。此外,PCA 技术也可以用于阿片类药物的滴定,然后转换为口服或其他制剂<sup>[18]</sup>。PCA 常用的阿片类药物以  $\mu$  受体激动剂为主。其中,相对于经典的强阿片类药物吗啡,氢吗啡酮镇痛效价更高,更适合持续模式给药<sup>[19]</sup>。由于镇痛强度有限,《共识》不推荐使用  $\mu$  受体部分激动剂或激动-拮抗剂。需要强调的是,PCA 成功而安全地应用有赖于医护人员、患者及其家属对 PCA 技术的了解和正确使用。因此,在使用前应做好相应的宣教,使用过程中要进行科学的管理。

**4.2.2 IDDS** IDDS 是另一种胃肠外给药模式,与全身用药相比,鞘内注射镇痛药物用量小,因而不良反应更小<sup>[20]</sup>。要保证获得良好的治疗效果,IDDS 应严格把握适应证和禁忌证,选择合适的患者,选择恰当的植入时机和药物。对频繁发作的爆发痛、采用多模式治疗方法后疼痛未得到充分缓解、无法耐受阿片类药物等治疗的不良反应者、预计生存期超过 3 个月的难治性癌痛患者,IDDS 是较为理想的选择。IDDS 应以单一阿片类药物为主导。最近一项由中华医学会疼痛学分会牵头的多中心研究结果表明,氢吗啡酮鞘内给药治疗难治性癌痛的临床成功率与吗啡相当,但氢吗啡酮组剂量增加速度更低,按压次数更少,不良反应如便秘的发生率更低,提示氢吗啡酮鞘内给药相较于吗啡更具优势<sup>[21]</sup>。此外,使用 IDDS 需要预防和处理潜在的并发症,包括手术操作相关并发症、药物相关并发症等,从而保障患者的安全。

总体而言,癌性爆发痛是恶性肿瘤患者的常见症状,目前临床控制不佳,需要临床医生加深对爆发痛的认识、加强患者教育。本《共识》为爆发痛的规范化、个体化治疗提供了参考依据,为多学科协作管理爆发痛提供了指导性意见。希望通过不断地临床实践,在以后的修订中进一步完善和丰富《共识》内容,为更加有效地控制癌性爆发痛提供更好的临床指引。

#### 参考文献

- [1] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(8): 1941–1953.
- [2] VAN DEN BEUKEN-VAN EVERDINGEN M, HOCHS-

TENBACH L, JOOSTEN E, et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and Meta-analysis [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2016, 51(6): 1070–1090.

- [3] DEANDREA S, CORLI O, CONSONNI D, et al. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2014, 47(1): 57–76.
- [4] 王昆, 金毅. 难治性癌痛专家共识(2017年版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(16): 787–793.
- [5] 王昆. 癌性爆发痛专家共识(2019年版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(6): 267–271.
- [6] DAVIES A, ELSNER F, FILBET M, et al. Breakthrough cancer pain (BTcP) management: a review of international and national guidelines [J]. *BMJ Support Palliat Care*, 2018, 8(3): 241–249.
- [7] DAVIES A, DICKMAN A, REID C, et al. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland [J]. *Eur J Pain*, 2009, 13(4): 331–338.
- [8] CARACENI A, HANKS G, KAASA S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): e58–68.
- [9] MERCADANTE S, MARCHETTI P, CUOMO A, et al. Breakthrough pain and its treatment: critical review and recommendations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group [J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(2): 961–968.
- [10] MERCADANTE S. Breakthrough pain in cancer patients: prevalence, mechanisms and treatment options [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2015, 28(5): 559–564.
- [11] HAUGEN D, HJERMSTAD M, HAGEN N, et al. Assessment and classification of cancer breakthrough pain: a systematic literature review [J]. *Pain*, 2010, 149(3): 476–482.
- [12] PORTENOY R, PAYNE D, JACOBSEN P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain [J]. *Pain*, 1999, 81(1/2): 129–134.
- [13] WEBBER K, DAVIES A, ZEPPELELLA G, et al. Development and validation of the breakthrough pain assessment tool (BAT) in cancer patients [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2014, 48(4): 619–631.
- [14] LOHRE E, THRONAES M, KLEPSTAD P. Breakthrough cancer pain in 2020 [J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2020, 14(2): 94–99.
- [15] MERCADANTE S. Fentanyl buccal tablet for the treatment

- of cancer-related breakthrough pain [J]. Expert Rev Clin Pharmacol 2015 8( 1) : 9-13.
- [16] DIETRICH E ,GUMS J. Intranasal fentanyl spray: a novel dosage form for the treatment of breakthrough cancer pain [J]. Ann Pharmacother 2012 46( 10) : 1382-1391.
- [17] NARDI-HIEBL S ,EBERHART L H J ,GEHLING M ,et al. Quo vadis PCA? A review on current concepts ,economic considerations , patient-related aspects , and future development with respect to patient-controlled analgesia [J]. Anesthesiol Res Pract ,2020. DOI: 10. 1155/2020/9201967.
- [18] SOUSA A ,DE SANTANA NETO J ,GUIMARAES G ,et al. Safety profile of intravenous patient-controlled analgesia for breakthrough pain in cancer patients: a case series study [J]. Support Care Cancer 2014 22( 3) : 795-801.
- [19] BAO Y ,HOU W ,KONG X ,et al. Hydromorphone for cancer pain [J]. Cochrane Database Syst Rev ,2016 ,10( 10) : CD011108.
- [20] DUPOIRON D. Intrathecal therapy for pain in cancer patients [J]. Curr Opin Support Palliat Care 2019 ,13( 2) : 75-80.
- [21] MA K ,JIN Y ,WANG L ,et al. Intrathecal delivery of hydromorphone vs morphine for refractory cancer pain: a multicenter , randomized , single-blind , controlled noninferiority trial [J]. Pain ,2020. DOI: 10. 1097/j. pain. 0000000000001957.

## 《医药导报》对论文中有关缩略语表达的要求

《医药导报》对已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用。而对于不常用的、未被公知公认的缩略语，在文章中第一次出现时，应先写中文全称，在圆括号内写出英文全称和英文缩略语，两者之间用“，”分开。同一篇文章以后再出现时，则直接用英文缩略语。对于中文原词过长在文章中多次出现者，可在文章中第一次出现时写全称，在圆括号内写出中文缩略语。

本刊直接使用的英文缩略语如下：5-HT( 5-羟色胺)、ACEI( 血管紧张素转换酶抑制药)、ACTH( 促肾上腺皮质激素)、ADP( 二磷酸腺苷)、ADR( 药物不良反应)、AIDS( 艾滋病)、Alb( 白蛋白)、ALP( 碱性磷酸酶)、ALT( 丙氨酸氨基转移酶)、AMOs( 单胺氧化酶抑制药)、Ang II( 血管紧张素 II)、AST( 天冬氨酸氨基转移酶)、ATP( 三磷酸腺苷)、AUC( 血药浓度-时间曲线下面积)、bFGF( 碱性成纤维细胞生长因子)、BMI( 体质指数)、CMC-Na( 羧甲基纤维素钠)、CO<sub>2</sub>( 二氧化碳)、CT( 电子计算机断层扫描)、DBP( 舒张压)、DMEM( 达尔伯克改良伊格尔培养液)、DMSO( 二甲亚砜)、DNA( 脱氧核糖核酸)、ECG( 心电图)、EDTA( 乙二胺四乙酸)、ELISA( 酶联免疫吸附实验)、ESBLs( 超广谱 β 内酰胺酶)、FBS( 胎牛血清)、FDA( 美国食品药品监督管理局)、GABA( γ-氨基丁酸)、HAV( 甲型肝炎病毒)、Hb( 血红蛋白)、HBcAg( 乙型肝炎病毒核心抗原)、HBeAg( 乙型肝炎病毒 e 抗原)、HBsAg( 乙型肝炎病毒表面抗原)、HBV( 乙型肝炎病毒)、HDL-C( 高密度脂蛋白胆固醇)、HE 染色( 苏木精-伊红染色)、HIV( 人类免疫缺陷病毒)、HPLC( 高效液相色谱)、HR( 心率)、ICU( 重症监护病房)、IgA、IgG、IgM、IgE( 免疫球蛋白 A、G、M、E)、IL( 白细胞介素)、INF( 干扰素)、INR( 国际标准化比值)、LC-MS/MS( 液相色谱-质谱联用)、LDH( 乳酸脱氢酶)、LDL-C( 低密度脂蛋白胆固醇)、MAP( 平均动脉压)、MDA( 丙二醛)、MIC( 最低抑菌浓度)、MMPs( 基质金属蛋白酶)、MRI( 磁共振成像)、MRSA( 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌)、MTT( 噻唑蓝)、OR 值( 比值比)、PaCO<sub>2</sub>( 动脉血二氧化碳分压)、PaO<sub>2</sub>( 动脉血氧分压)、PBS( 磷酸盐缓冲溶液)、PCR( 聚合酶链反应)、PPIs( 质子泵抑制药)、RBC( 红细胞)、RNA( 核糖核酸)、RP-HPLC( 反相高效液相色谱)、RR 值( 相对危险度)、RSD( 相对偏差)、RT-PCR( 反转录-聚合酶链反应)、r 值( 相关系数)、SaO<sub>2</sub>( 动脉血氧饱和度)、SBP( 收缩压)、SD 大鼠( 斯泼累格·多雷大鼠)、SOD( 超氧化物歧化酶)、SPF( 无特定病原体)、T-Bil( 总胆红素)、TC( 总胆固醇)、TG( 三酰甘油)、TNF( 肿瘤坏死因子)、VEGF( 血管内皮生长因子)、WBC( 白细胞)、WHO( 世界卫生组织)、抗-HBc( 乙型肝炎病毒核心抗体)、抗-HBe( 乙型肝炎病毒 e 抗体)、抗-HBs( 乙型肝炎病毒表面抗体)。