

文章编号 1006-8147(2019)02-0132-04

论著

CT引导下¹²⁵I粒子植入对缓解胰腺癌疼痛的疗效观察

王艳, 郭志, 杨雪玲, 于海鹏, 司同国, 张炜浩, 常旭

(天津医科大学肿瘤医院介入科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

摘要 目的: 观察胰腺癌患者行¹²⁵I粒子植入术后的疼痛缓解情况, 评价粒子植入治疗的有效性及其安全性。方法: 28例晚期不可手术切除胰腺癌伴癌痛患者, 术前应用治疗计划系统(TPS)计算布源, 在CT引导下将¹²⁵I粒子植入胰腺病灶。随访观察患者疼痛缓解率, 术前与术后疼痛视觉模拟评分(VAS)变化情况, 阿片类止痛药使用情况以及生活质量评分情况。结果: ¹²⁵I粒子植入术后1周、1月及3月, 患者疼痛缓解有效率分别为82.1%(23/28)、67.9%(19/28)、57.1%(16/28)。VAS疼痛评分分别为(2.3±1.2)、(2.9±1.5)、(4.1±1.4)分, 明显低于术前基线水平[(7.2±1.1)分]。阿片类止痛药使用量明显降低($P<0.01$), 总体生活质量较前明显改善($P<0.01$)。近期不良反应轻微, 无严重并发症。结论: CT引导下¹²⁵I粒子植入可以有效缓解胰腺癌患者疼痛状况, 明显改善患者总体生活质量。

关键词 胰腺癌; 近距离放射疗法; 疼痛

中图分类号 R735.9

文献标志码 A

CT-guided iodine-125 seeds implantation therapy for pancreatic cancer patients with pain

WANG Yan, GUO Zhi, YANG Xue-ling, YU Hai-peng, SI Tong-guo, ZHANG Wei-hao, CHANG Xu

(Department of Interventional Therapy, Cancer Institute and Hospital, Tianjin Medical University, National Clinical Research Center of Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin, Tianjin 300060, China)

Abstract Objective: To evaluate the safety and efficacy of CT-guided radioactive seeds ¹²⁵I implantation in relieving the pain of advanced pancreatic cancer patients. **Methods:** Twenty-eight unresectable pancreatic cancer patients with pain were studied. Treatment plan system(TPS) was used to determine the number and distribution of ¹²⁵I seeds. ¹²⁵I seeds were implanted into the lesions under CT-guided. The assessment included the visual analogue scale (VAS), quality of life, and 24 h consumption of opioids. **Results:** The effective rates of pain relief in patients were 82.1% (23/28), 67.9% (19/28), 57.1% (16/28) at 1 week, 1 month and 3 months post-procedure. VAS scores decreased from 7.2±1.1 to 2.3±1.2, 2.9±1.5 and 4.1±1.4 at 1 week, 1 month and 3 months post-procedure, respectively. With the quality of life significantly improved ($P<0.01$), 24h consumption of opioids were decreased significantly compared with pre-procedure ($P<0.01$). No severe complications caused by technique were detected. **Conclusion:** CT-guided radioactive ¹²⁵I seeds implantation is safe and effective in relieving the pain and improving the quality of life of pancreatic cancer patients.

Key words pancreatic cancer; brachytherapy; pain

胰腺癌是全球最常见也是致死率最高的恶性肿瘤之一, 预后极差, 手术切除仍是主要治疗手段, 但手术切除率仅为10%~20%, 术后5年生存率仅为25%^[1-2]。患者大多因腹部或腰背部疼痛就诊, 剧烈腹痛往往是中晚期胰腺癌患者的首发症状^[3]。癌痛严重影响患者生存质量, 加剧病情恶化。因此, 早期有效地镇痛, 提高患者生存质量已成为中晚期胰腺癌综合治疗的重要部分^[4-5]。目前, 针对胰腺癌疼痛的治疗方法匮乏, 我科自2006年1月应用CT引导¹²⁵I粒子植入治疗晚期胰腺癌患者, 疼痛控制满意。现报道如下。

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81471761、81501568)

作者简介 王艳(1993-), 男, 硕士在读, 研究方向: 影像医学与核医学(介入方向); 通信作者: 郭志, E-mail: cjr.guozhi@vip.163.com。

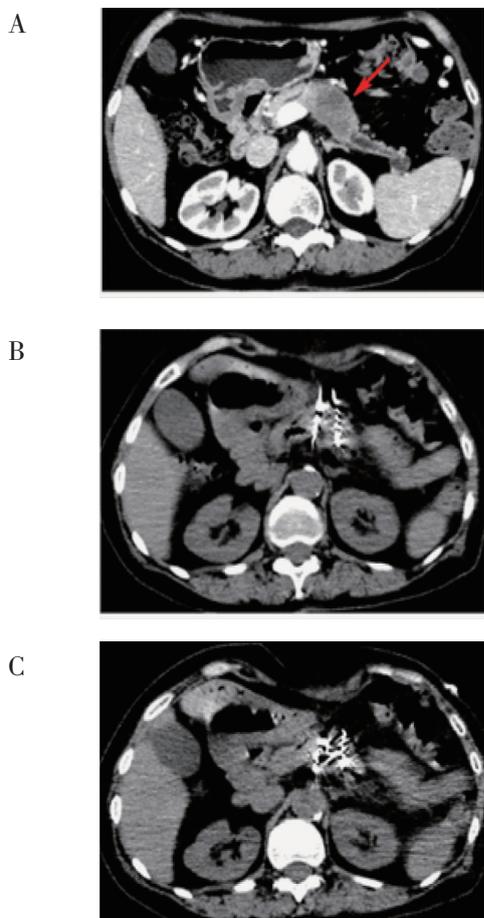
1 对象与方法

1.1 一般资料 本研究共纳入28例患者, 其中男性18例, 女性10例。中位年龄60岁(36~80岁)。其中胰头癌16例, 胰体/尾部癌12例, 平均肿瘤直径5.2 cm(1.5~7.6 cm)。全部病例均经病理证实或临床诊断为胰腺癌。患者均有明显腹部或腰背部疼痛, 且疼痛评分大于4分(VAS法)。所有患者身体状态良好, 无严重心、肺、肝、肾功能及凝血功能异常, 预计生存期≥3个月。根据2014版《胰腺癌诊治指南》^[6], 术前患者或被授权的亲属均签订手术知情同意书。

1.2 仪器与设备 东芝Aquilion16排螺旋CT扫描仪; 治疗计划系统(Treatment planning system, TPS)(型号: HGGR-3000)购自珠海和佳有限公司; 转盘式粒子植入枪(型号: JA-FHQ型)及18G粒子植入

针(型号:日本八光 PTC-B 穿刺针)购自北京原子高科股份有限公司;放射性¹²⁵I粒子(型号:CIAE-6711)由北京原子高科股份有限公司生产,放射性¹²⁵I粒子的平均能量为27~35 keV,半衰期为59.6 d,单个粒子的放射性活度为0.63~0.81 mCi,组织穿透能力为1.7 cm。

1.3 手术方法 患者术前常规行血常规、血凝常规、肝肾功能及心肺功能检查,同时行腹部强化CT扫描以明确肿瘤大小、位置及与周围毗邻结构关系。应用TPS计划系统确定¹²⁵I粒子数量及分布。计划靶区体积(planning target volume, PVT)定义为肿瘤靶区外扩1 cm,匹配周边剂量(matched peripheral dose, MPD)为110~160 Gy。术中由CT扫描定位后,选择合适穿刺路径及穿刺点。穿刺部位消毒、铺巾、5%利多卡因局部麻醉,在CT引导下经皮穿刺植入¹²⁵I粒子,间距0.5~1 cm。术后复查CT进行放射剂量评估,放射“冷区”给予补充植入粒子。影像资料见图1。



A. 粒子植入术前, B. 粒子植入术中, C. 粒子植入术后(红色箭头指示为病灶)

图1 CT引导下植入¹²⁵I粒子

Fig 1 CT-guided percutaneous ¹²⁵I seeds implantation

1.4 疗效评价

1.4.1 疼痛感评分 观察患者术前、术后疼痛变化情况,疼痛评价方法采用VAS评分记录。0分为无痛;10分为剧烈疼痛;1~3分为轻度疼痛;4~6分为中度疼痛;7~9分为重度疼痛。记录时间为治疗前和治疗后1周、1个月、3个月。

1.4.2 阿片类止痛药使用情况 24 h患者口服盐酸羟考酮剂量。

1.4.3 生活质量评估 生活质量评估根据欧洲癌症治疗功能评价系统(Functional Assessment of Cancer Therapy, FACT)第4版评分。该表可以对肿瘤患者的生理状态,社会/家庭状况和功能状况以及情感状态进行评估,每条0~4分,分数越高,生活质量越好。

1.5 统计学分析 应用SPSS22.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疼痛缓解情况 3例患者经TPS系统验证治疗未达到要求,在“冷区”补充粒子。患者平均植入¹²⁵I粒子26颗(9~44颗),平均手术时间72.2 min(60~90 min),平均住院时间3.2 d(2~5 d)。术后1周疼痛完全缓解4例,轻度疼痛19例,中度疼痛5例,重度疼痛0例。疼痛缓解有效率(完全缓解+轻度疼痛)为82.1%(23/28)。术后1月完全缓解3例,轻度疼痛16例,中度疼痛7例,重度疼痛2例,疼痛缓解有效率为67.9%(19/28)。术后3月,完全缓解2例,轻度疼痛14例,中度疼痛8例,重度疼痛4例(11.1%),疼痛缓解有效率为57.1%(16/28)。术后1周、1月及3月VAS疼痛评分分别为(2.3±1.2)、(2.9±1.5)、(4.1±1.4)分,明显低于术前基线水平[(7.2±1.1)分],差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗前后疼痛程度变化情况见表1。

表1 治疗前后患者疼痛程度变化情况[n(%)]

Tab 1 Changes of pain degree in patients before and after treatment

	[n(%)]			
疼痛程度	术前	术后1周	术后1月	术后3月
无疼痛	0(0.0)	4(14.3)	3(10.7)	2(7.1)
轻度疼痛	0(0.0)	19(67.9)	16(57.1)	14(50.0)
中度疼痛	16(57.1)	5(17.9)	7(25)	8(28.6)
重度疼痛	12(42.9)	0(0.0)	2(7.1)	4(14.3)

2.2 阿片类药物定量变化 患者术前每日口服盐酸羟考酮量为(122.8±35.1)mg,术后1周、1月及3月分别为(77.8±21.3)mg、(85.7±25.4)mg、(103.5±18.1)mg,每日口服止痛药剂量明显减少,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 生活质量评分(FACT)变化情况 粒子植入术后,患者总体生活质量、生理状况、功能状况较治疗前有明显改善,差异有统计学意义($P<0.01$)。情感状

况评分也有所提高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。社会/家庭状况改善不明显,差异无统计学意义($P>0.05$)(表 2)。

表 2 ^{125}I 粒子植入前后生活质量评分比较(分)

Tab 2 Comparison of quality of life evaluation before and after ^{125}I seeds implantation(score)

生活质量参数	术前	术后 1 周	<i>P</i>	术后 1 月	<i>P</i>	术后 3 月	<i>P</i>
生理状况	13.67±1.49	12.72±1.22	0.070	16.44±1.54	<0.001	15.50±1.82	0.001
社会/家庭状况	16.78±1.63	17.83±1.76	0.059	16.06±1.66	0.193	15.89±1.53	0.110
情感状况	12.44±1.69	11.17±1.34	0.017	13.83±1.62	0.010	12.78±1.59	0.525
功能状况	13.00±1.32	11.67±1.41	0.002	15.48±0.97	<0.001	14.28±1.07	0.002
总分	55.89±3.79	53.39±2.91	0.023	61.33±3.34	<0.001	58.44±2.74	0.020

2.4 并发症 所有患者均未出现腹腔出血、急性胰腺炎等严重不良反应。其中 10 例患者术后出现血淀粉酶升高 3.6%(1/28)、腹痛 25%(7/28)、体温升高 7.1%(2/28)等不良反应,经积极对症处理后在 1~3 d 内症状均明显缓解。

3 讨论

胰腺癌是一种恶性度极高的消化系统肿瘤,手术切除率低,预后极差。80%~85%的晚期胰腺癌患者都有不同程度的癌痛症状。胰腺癌癌痛不仅使患者难以忍受,大大影响患者生存质量,并且可能导致患者出现一系列负面情绪,影响治疗效果。目前现有的治疗方法尚不能明显延长胰腺癌患者生存时间,因此,缓解患者疼痛,提高患者生存质量已成为胰腺癌综合治疗的重要部分。

胰腺癌患者疼痛产生的机制十分复杂,其中最主要的机制是胰腺癌细胞浸润或压迫腹腔神经丛引起的疼痛,即胰腺癌的噬神经特性,因此胰腺癌的神经浸润明显高于其他肿瘤。而肿瘤细胞不但可以直接浸润神经引起疼痛,而且可以作用于神经髓鞘,增加疼痛传导通路作用,使其对疼痛递质的敏感性增高,加重疼痛^[7]。目前报道较多的缓解胰腺癌疼痛的局部治疗方法为外放射治疗(external beam radiation therapy, EBRT)和腹腔神经丛阻滞(celiac plexus blockade, CPN)。尽管 EBRT 治疗胰腺癌的疼痛缓解率可以达到 50%~80%,但胰腺对其敏感度较低,且副反应大^[8]。而 CPN 治疗胰腺癌疼痛的短期疗效显著,但长期疼痛控制率欠佳,疼痛复发率高,甚至有些患者术后疼痛加重,并且术后并发症相对较多^[9]。

^{125}I 粒子是一种放射性核素,可以持续释放低剂量的 γ 射线,损伤肿瘤细胞的 DNA,诱导肿瘤细胞的凋亡^[10-11]。 ^{125}I 粒子植入作为一种安全有效的局部内放射治疗手段已经广泛用于前列腺癌、肝癌、胰

腺癌、卵巢癌等多种实体肿瘤的治疗^[12-15]。近年来,近距离内放射治疗癌性疼痛取得了较好疗效,其癌性疼痛缓解的机制可能有以下几个方面:(1)射线杀伤肿瘤细胞,降低前列腺素等致痛细胞因子的释放;(2)局部内放射治疗缩小了肿瘤体积,使肿瘤负荷降低,减轻了肿瘤对神经的压迫及侵犯;(3)粒子内照射致使肿瘤周围传导神经髓鞘变性,阻断疼痛传导通路从而缓解疼痛。Jim 等^[16]报道 ^{125}I 粒子植入术后 1 周及 1 月 VAS 评分分别为(1.73±1.91)和(3.53±1.51)分,较术前(5.07±2.63)分明显降低。在其他的研究中, ^{125}I 粒子植入术后疼痛缓解有效率(VAS 评分 ≤ 3)可以达到 69.24%(9/13)及 87.5%(7/8)^[17]。本研究中, ^{125}I 粒子植入术后 1 周及 1 月患者疼痛明显缓解,阿片类止痛药的剂量也明显减少($P<0.01$),生活质量明显改善。但是在术后 3 月,VAS 评分及 24 h 阿片类止痛药使用剂量都有小幅度上升,考虑可能为疾病进展,肿瘤负荷增加压迫或者侵犯胰腺周围神经引起患者疼痛感增加,需服用更多的止痛药物。

本研究应用 ^{125}I 粒子植入治疗胰腺癌癌痛患者,术后患者总体生活质量明显改善($P<0.01$),其中生理状况和功能状况显著提高($P<0.01$)。可能是患者经过粒子植入治疗后,疼痛有所缓解,肿瘤负荷减轻,同时睡眠质量大大提高,体力状况有所恢复,可以从事更多的社会生活,并且许多患者的自卑心理有所缓解,情感状况也较之前有所好转,可能是治疗后,身体一般状况有所改善,增加了对治疗的信心,但无统计学意义($P>0.05$)。社会/家庭状况在术后 1 周有所提升,但是在术后 1 月得分降至基线以下,原因可能为由于治疗费用升高或疾病进展,患者家庭及朋友对治疗的支持态度较治疗前有所降低。

^{125}I 粒子植入不仅可以缓解疼痛,而且相对于

CPN,粒子植入对病灶本身也有治疗作用。另外,近年来有研究发现,¹²⁵I粒子植入可以刺激机体免疫功能,提高机体抵抗肿瘤的能力,即辐射兴奋作用。因此,放射性¹²⁵I粒子植入不仅是胰腺癌局部治疗的重要手段,而且对于激活整个人体适应性免疫亦有重要作用^[18]。

综上所述,放射性¹²⁵I粒子植入治疗胰腺癌癌痛患者,安全有效且创伤小,并发症少,短期疗效显著,可明显缓解患者疼痛症状,提高患者生活质量。

参考文献:

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5):E359
- [2] Bosetti C, Bertuccio P, Negri E, et al. Pancreatic cancer: overview of descriptive epidemiology[J]. *Mol Carcinog*, 2012, 51(1):3
- [3] Grahm A L, Andren-Sandberg A. Prospective evaluation of pain in exocrine pancreatic cancer[J]. *Digestion*, 1997, 58(6):542
- [4] Kiagia M, Syrigos K N, Saif M W. Quality of Life in patients with pancreatic cancer[J]. *JOP*, 2014, 15(4):317
- [5] Velanovich V. The association of Quality-of-Life measures with malignancy and survival in patients with pancreatic pathology[J]. *Pancreas*, 2011, 40(7):1063
- [6] 杨尹默,刘子文,赵玉沛,等.胰腺癌诊治指南(2014)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 12: 1240
- [7] Dobosz L, Kaczor M, Stefaniak T J. Pain in pancreatic cancer: review of medical and surgical remedies[J]. *ANZ J Surg*, 2016, 86(10):756.
- [8] Wolny-Rokicka E, Sutkowski K, Grzadziel A, et al. Tolerance and efficacy of palliative radiotherapy for advanced pancreatic cancer: A retrospective analysis of single-institutional experiences[J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 4(6):1088
- [9] Nagels W, Pease N, Bekkering G, et al. Celiac plexus neurolysis for abdominal cancer pain: a systematic review[J]. *Pain Med*, 2013, 14(8): 1140
- [10] Ma Z H, Yang Y, Zou L, et al. ¹²⁵I seed irradiation induces up-regulation of the genes associated with apoptosis and cell cycle arrest and inhibits growth of gastric cancer xenografts[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31:61
- [11] Ma J X, Jin Z D, Si P R, et al. Continuous and low-energy ¹²⁵I seed irradiation changes DNA methyltransferases expression patterns and inhibits pancreatic cancer tumor growth[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30:35
- [12] 张炜浩,郭志,李保国,等. CT导向下¹²⁵I粒子植入补救治疗盆腔恶性肿瘤近期疗效评价[J]. *介入放射学杂志*, 2013, 4: 308
- [13] 王莹,郭志,张炜浩,等.CT引导下¹²⁵I粒子植入治疗复发性卵巢癌17例[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24(1):55
- [14] Wu H M, Lü J, Hu W L, et al. Combination of transrectal ¹²⁵I seeds implantation brachytherapy and intermittent hormonal therapy for locally advanced prostate cancer[J]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2013, 19(7): 617
- [15] Liu K, Ji B, Zhang W, et al. Comparison of iodine-125 seed implantation and pancreaticoduodenectomy in the treatment of pancreatic cancer[J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(9):893
- [16] Jin Z, Du Y, Li Z, et al. Endoscopic ultrasonography-guided interstitial implantation of Iodine 125-seeds combined with chemotherapy in the treatment of unresectable pancreatic carcinoma: a prospective pilot study[J]. *Endoscopy*, 2008, 40(4):314
- [17] Wang Z M, Liu Y, Liu F J, et al. Clinical efficacy of CT-guided iodine-125 seed implantation therapy in patients with advanced pancreatic cancer[J]. *Eur Radiol*, 2010, 20(7):1786
- [18] 刘树铮. 辐射免疫学研究的回顾与展望[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2005, 24(2): 92

(2017-12-30 收稿)

欢迎投稿 欢迎订阅