

•非血管介入 Non-vascular intervention•

CT 引导下 ^{125}I 粒子植入治疗合并癌痛难治性恶性肿瘤

郭金友, 郑家平, 费 伦

【摘要】 目的 评价 CT 引导下放射性 ^{125}I 粒子植入治疗合并癌痛难治性恶性肿瘤的临床疗效。**方法** 43 例伴有癌痛难治性恶性肿瘤患者,在 CT 引导下行放射性 ^{125}I 粒子植入。分别在术后 24 h、3 d、7 d、30 d、90 d 5 个时间点评价患者疼痛指标的变化并评估肿瘤近期疗效。**结果** 43 例患者 ^{125}I 粒子植入手术操作成功率 100%,治疗后各时间点疼痛数字分级评分法(NRS)评分均较治疗前降低($P<0.01$),植入后 24 h 疼痛缓解有效率 67.4%($P<0.01$);植入后 3 d、7 d、30 d、90 d 疼痛缓解有效率分别为 86%、83.7%、79.1%、79.1%($P<0.01$)。临床近期疗效,CR 4 例,PR 16 例,SD 17 例,PD 6 例,总客观有效率(RR)为 55.8%,疾病获益率(CR+PR+SD)为 83.7%。不同疼痛缓解程度的患者的客观有效率及获益也无统计学差异($P>0.05$)。未观察到严重不良反应。**结论** ^{125}I 放射性粒子组织间植入治疗伴癌性疼痛的难治性恶性肿瘤起效迅速、疗效持续,无不良反应,值得临床进一步推广。

【关键词】 ^{125}I 粒子; 恶性肿瘤; CT 引导下; 癌痛; 治疗

中图分类号:R735 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-02-0141-04

CT-guided ^{125}I seed implantation for the treatment of refractory malignant tumor accompanied with cancerous pain GUO Jin-you, ZHENG Jia-ping, FEI Lun. Department of Radiology, Second People's Hospital, Yuhuan County, Taizhou, Zhejiang Province 317605, China

Corresponding author: ZHENG Jia-ping, E-mail: zhengjp_2013@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical effect of CT-guided radioactive ^{125}I seed implantation in treating refractory malignant tumor associated with cancerous pain. **Methods** A total of 43 patients with refractory malignant tumor associated with cancerous pain were treated with CT-guided ^{125}I seed implantation treatment. The changes of pain indicators and the short-term effect were respectively evaluated at the 5 points of time (24 h, 3 d, 7 d, 30 d and 90 d after treatment). **Results** Technical success of ^{125}I seed implantation was achieved in all 43 patients with a success rate of 100%. After the treatment, the numerical rating scale (NRS) scores of pain at each time point were decreased when compared with the preoperative ones ($P<0.01$). At 24 h after implantation, the pain remission rate was 67.4% ($P<0.01$); at 3 d, 7 d, 30 d and 90 d after ^{125}I seed implantation the pain remission rates were 86%, 83.7%, 79.1% and 79.1% respectively ($P<0.01$). Evaluation of short-term effect showed that CR was obtained in 4 patients, PR in 16 patients, SD in 17 patients and PD in 6 patients; the overall response rate (RR) was 55.8% and the disease benefit rate (CR+PR+SD) was 83.7%. No statistically significant differences in objective efficacy and benefit existed between patients with different degrees of pain relief ($P>0.05$). No severe complications were observed. **Conclusion** For the treatment of refractory malignant tumor associated with cancerous pain, CT-guided radioactive ^{125}I seed interstitial implantation has some advantages; the onset of effect is rapid, the curative effect lasts longer, no adverse reaction occurs, etc. Therefore, this technique is worthy of further clinical promotion. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 141-144)

【Key words】 ^{125}I seed; malignant tumor; CT-guidance; cancerous pain; therapy

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2016.02.012

作者单位: 317605 浙江省台州市玉环县第二人民医院放射科(郭金友、费 伦);浙江省肿瘤医院介入治疗科(郑家平)

通信作者: 郑家平 E-mail: zhengjp_2013@126.com

恶性肿瘤已成为严重威胁人类健康的主要疾病,癌痛是患者的常见症状,也是影响患者生活质量的重要因素^[1]。特别是对于合并有癌痛的难治性恶性肿瘤,是临床治疗的难点,也是肿瘤医师所面临的重大挑战。对于顽固性疼痛或需要大剂量阿片类药物止痛的癌痛患者,传统治疗往往效果欠佳。近年来,临床治疗中¹²⁵I 粒子植入对癌痛也具有一定作用,本研究旨在评估 CT 引导下放射性¹²⁵I 粒子植入治疗合并癌痛的难治性恶性肿瘤患者近期疗效和安全性,希望为临床癌痛治疗提供新方法。

1 材料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 入选标准 ①经临床、影像学和病理学检查确诊为合并有癌痛的难治性恶性肿瘤,并接受过化疗、手术、放疗、药物等一种以上治疗,疼痛控制欠佳。②疼痛强度中度以上,即 NRS 评分法 >3 分。③预计生存期 3 个月以上。④CT 平扫下肿瘤轮廓显示清楚,且有安全的穿刺路径。⑤血常规 WBC $\geq 3.6 \times 10^9/L$, PLT $\geq 60 \times 10^9/L$,凝血功能 PT 延长 ≤ 3 s。排除标准:①先前接受过任何方式的内照射治疗者。②先前诊断非癌痛且症状持续者。③无法耐受¹²⁵I 粒子植入手术者。

1.1.2 一般资料 选取 2007 年 1 月—2014 年 9 月期间收治入院确诊癌痛的肿瘤患者 43 例,所有患者治疗前均签署知情同意书。男 24 例,女 19 例,年龄 34~79 岁,平均年龄 56.1 岁。其中肺癌 9 例,肝癌 3 例,胰腺癌 8 例,食管癌 3 例,结直肠癌 5 例,宫颈癌 5 例,膀胱癌 3 例,乳腺癌 2 例,鼻咽癌、甲状腺癌、上颌窦癌、胸膜间皮瘤及子宫内膜癌各 1 例。疼痛采用疼痛数字分级评分法(NRS)评分标准,中度疼痛 32 例,重度疼痛 11 例。

1.1.3 仪器设备 治疗设备包括治疗计划系统(TPS);美国通用电器公司单排螺旋 CT;射线探测仪;¹²⁵I 放射性粒子、弹夹式植入枪、18 G 粒子植入针。治疗用单个¹²⁵I 粒子活度为 0.6~0.8 mCi,为外包钛的密封结构大小为 4.5 mm \times 0.8 mm,半衰期 59.7 d,组织间有效作用直径 17 mm,经高压干热消毒。

1.2 方法

1.2.1 治疗计划 根据入选标准严格筛选入组患者。粒子植入前行 CT 扫描并将相关数据输入计算机立体 TPS,勾画出肿瘤轮廓进行治疗计划设计。90%等剂量曲线包括 90%肿瘤靶体积,周边匹配剂量 D_{90} 为 100~150 Gy,肿瘤计划靶区(PTV)较 CT 影

像肿瘤区(GTV)外放 0.5 cm。按照粒子数目和活度订购¹²⁵I 粒子。植入完成后即刻 CT 扫描,行质量验证。

1.2.2 植入方法^[2] 术前使用放射 TPS 指导布源,计划靶体积为临床靶体积外放 0.5 cm。所有患者均在 CT 引导下¹²⁵I 粒子植入治疗,共治疗病灶 43 个,其中原发肿瘤病灶 12 例,转移病灶 31 例。术中患者取俯卧或仰卧位,经 CT 扫描定位、体表标记后,常规消毒铺无菌单,0.5% 利多卡因局部浸润麻醉,以粒子植入针穿刺靶区,经 CT 扫描确认针尖位于预定靶区后,植入粒子,按间距 0.5~1 cm 布源。术后行 CT 扫描检查,确定粒子在病灶内的分布情况,并将图像输入 TPS 进行质量验证。对分布不理想者,于 1 个月内补充植入粒子。全程观察患者反应并及时处理并发症。术后给予抗感染、止血治疗,监测血压和心率。

1.2.3 疗效评价

1.2.3.1 疼痛评分和疗效评估标准^[3]:NRS 评分:用 0~10 代表不同程度疼痛,0 为无痛,10 为剧痛。疼痛程度分级标准为:0,无痛;1~3,轻度疼痛;4~6,中度疼痛;7~10,重度疼痛。

疼痛缓解度: $>75\%$ 为明显缓解、50%~75%为中度缓解、25%~50%为轻度缓解、 $<25\%$ 为无效,依据疼痛缓解度计算疼痛缓解率,治疗前后疼痛评分差值除以治疗前疼痛评分即疼痛缓解率。

1.2.3.2 近期疗效评估:采用 mRECIST 标准^[2]评价肿瘤近期疗效。

1.3 统计学分析

所有数据采用 SPSS 17.0 软件进行分析。计量资料若符合正态分布,应用均数 \pm 标准差描述,否则用中位数、极差等描述;计量资料若符合正态分布、方差齐性,采用 t 检验,否则用秩和检验;计数资料描述用百分比、率;各组率的比较用卡方检验;所有检验采取双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疼痛缓解情况

43 例患者¹²⁵I 粒子植入手术成功率 100%,共植入 2 467 枚,平均每人 57.37 枚。植入后 24 h、3 d、7 d、30 d 和 90 d 疼痛有效率及相应 NRS 评分变化见表 1、表 2,43 例患者治疗前后 NRS 评分对比统计学处理差异有统计学意义(见表 2, $P<0.01$),治疗后各时间监测点的 NRS 评分都较治疗前下降,尤其在 3 d 时评分最低。

表 1 术后各时间段疼痛的缓解情况

术后时间	总例数/n	有效/n	有效率/%
24 h	43	29	67.4
3 d	43	37	86.0
7 d	43	36	83.7
30 d	43	34	79.1
90 d	43	34	79.1

表 2 治疗前后 NRS 评分对比 ($\bar{x} \pm s$)

NRS 评分	治疗前	治疗后				
		24 h	3 d	7 d	30 d	90 d
分值	5.56±1.53	2.91±1.43	2.47±1.26	2.84±1.27	3.07±1.26	3.14±1.27
t 值		11.12*	12.44*	12.57*	11.35*	11.46*

注: * 与治疗前相比, $P < 0.01$

分组比较术后 24 h 中度及重度患者各时间点疼痛缓解率, 32 例中度疼痛患者疼痛缓解有效率 62.5% (20/32), 11 例重度疼痛患者疼痛缓解有效率 81.8% (9/11), 两者差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

术后 72 h 患者 NRS 疼痛评分比较, 32 例中度疼痛患者疼痛缓解有效率 84.4% (26/32), 11 例重度疼痛患者疼痛缓解有效率 90.9% (10/11), 两者差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

术后 7 d 患者 NRS 疼痛评分比较, 32 例中度疼痛患者疼痛缓解有效率 81.3% (26/32), 11 例重度疼痛患者疼痛缓解有效率 90.9% (10/11), 两者差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

术后 30 d 患者 NRS 疼痛评分比较, 32 例中度疼痛患者疼痛缓解有效率 75% (24/32), 11 例重度疼痛患者疼痛缓解有效率 90.9% (10/11), 两者差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

术后 90 d 患者 NRS 疼痛评分比较, 32 例中度疼痛患者疼痛缓解有效率 75% (24/32), 11 例重度疼痛患者疼痛缓解有效率 90.9% (10/11), 两者差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 肿瘤近期疗效

本组共 43 例患者均获得疗效评估, 其中 CR 4 例, PR 16 例, SD 17 例, PD 6 例, 总客观有效率 (RR) 55.8%, 疾病获益率 (CR+PR+SD) 为 83.7%。中度疼痛和重度疼痛患者进行比较, 客观有效率及获益率两者差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 3)。提示疼痛缓解程度与肿瘤客观有效率和临床获益率不一定相关。

2.3 不良反应

穿刺后 10 例患者出现穿刺点疼痛, 给予布桂嗪等止痛后疼痛可缓解。2 例患者局部皮肤红斑 1 周, 局部治疗后消失。术中穿刺过程中少量出血者 5

表 3 治疗 30 d 后不同疼痛程度患者近期疗效 ($n=43$)

疼痛程度	CR	PR	SD	PD	客观有效 (%)	获益率 (%)
中度 (32)	3	11	13	5	43.8	84.4
重度 (11)	1	5	4	1	54.5	90.9
合计	4	16	17	6	46.5	86.0

注: * 中度与重度患者比较, $\chi^2=0.383$, $P > 0.05$, 客观有效率两者无统计学差异; ** 中度与重度患者比较, $\chi^2=0.001$, $P > 0.05$, 获益率两者无统计学差异。

例, 给予明胶海绵封堵针道并术后酌情给予巴曲酶等药物出血停止。4 例肺内植入者术后 1 例发生气胸, 经引流及吸氧后完全吸收; 术中和术后未出现生命体征明显变化, 未出现手术相关大出血、胆汁瘘、胰瘘、粒子迁移以及重度骨髓抑制等严重并发症及治疗相关死亡。

3 讨论

以往临床研究显示, ^{125}I 粒子植入治疗伴有癌性疼痛的恶性肿瘤安全有效, 术后 3 个月疼痛缓解率为 75%~80%^[4-5]。我们进一步研究显示, 伴有癌性疼痛难治性恶性肿瘤, 行 ^{125}I 粒子植入起效快, 术后 24 h 多数患者即出现疼痛评分下降, 疼痛缓解有效率 67.4%, 且止痛效果持久, 72 h、7 d、30 d 和 90 d 有效率 86%、83.7%、79.1% 和 79.1%。以上数据说明粒子植入术后 24 h 快速起效, 30~90 d 后疗效仍稳定, 具有起效迅速, 疗效持续的特点。分析原因可能与 ^{125}I 的放射学特性有关。研究表明, ^{125}I 粒子的近距离照射作用在 2 周达到高峰, ^{125}I 粒子半衰期为 59.7 d, 释放 X 射线和 γ 射线, 有效照射时间持续约 8 个月, 故疗效持续^[6]。

我们进一步对中度及重度疼痛患者进行分组对比研究, 结果显示术后 24 h、72 h、7 d、30 d 和 90 d 各时间点两组患者疼痛缓解有效率无统计学差异 ($P > 0.05$)。说明术前的疼痛程度不影响术后的疼痛缓解效果, 中度及重度疼痛患者都能取得较好的缓解。

另外我们对本组肿瘤近期疗效进行评估, 其中 CR 4 例, PR 16 例, SD 17 例, PD 6 例, 总客观有效率 (RR) 55.8%, 疾病控制率 (CR+PR+SD) 为 83.7%。多数病灶经 ^{125}I 粒子植入治疗后有明显缩小, 部分病灶在治疗后 1~2 个月后完全消失。说明在粒子局部照射作用可直接毁损肿瘤病灶同时疼痛可得到相当程度的缓解, 这是该治疗的一大优势。病灶的损毁程度与癌痛的治疗效果相关性尚待进一步研究。

^{125}I 粒子组织间植入治疗疼痛的机制^[7]: ①近距

离持续照射并杀死肿瘤细胞,使肿瘤体积缩小,减轻了肿瘤的张力或对周围神经与脏器的压迫;②杀伤癌细胞,减少或终止了 5-羟色胺、缓激肽、前列腺素等致痛因子的释放;③肿瘤体内或癌旁血管血栓的形成或纤维化,使致痛因子通透受阻。临床观察的结果证实了该治疗的有效性,但未能直接证明上述理论,研究中受条件所限未能对致痛因子水平进行观察,并缺少治疗前后靶区组织的病理资料,影响了临床观察的深度,应加以改进。同时如能根据肿瘤来源、靶区位置、有无神经损伤等因素进行分组对比,可作为下一步的研究方向。

^{125}I 粒子植入可有效治疗癌痛,具有起效迅速、疗效持续以及适用人群广的优点;在治疗癌痛的同时,可通过对癌灶的放射治疗缩小瘤体积,延长生存期;手术创伤小,定位精确,适用于多种恶性肿瘤伴癌痛的治疗,并可应用于晚期癌症患者,适用范围广,有进一步推广的价值。

[参考文献]

- [1] 聂 鑫,刘淑俊,邸立军,等. 癌痛及其对癌症患者生活质量影响的调查[J]. 中华肿瘤杂志, 2000, 23: 80-82.
- [2] 郑家平,邵国良,罗 君,等. CT 引导下 ^{125}I 粒子组织间植入治疗难治性肝癌[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 260-264.
- [3] 李同度. 癌症疼痛控制与姑息治疗分册[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1999: 1-18.
- [4] 林振文,初 虹,窦永充,等. CT 引导下 ^{125}I 粒子组织间植入治疗疼痛性淋巴结转转移性腺癌[J]. 放射学实践, 2011, 26: 762-765.
- [5] 孙美玲,王 娟,唐富龙,等. ^{125}I 粒子植入与药物治疗头颈部复发转移癌性疼痛疗效比较[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31: 1348-1350.
- [6] Sneed PK, McDermott MW, Gutin PH. Interstitial brachytherapy procedures for brain tumors[J]. Semin Surg Oncol, 1997, 13: 157-166.
- [7] 靳妍霞,刘宪红. ^{125}I 粒子组织间植入在癌性疼痛中的应用[J]. 国际肿瘤学杂志, 2008, 35: 426-428.

(收稿日期:2015-05-07)

(本文编辑:俞瑞纲)