

·综述 General review·

胰腺癌性疼痛介入治疗的研究进展

张婉迪, 张晓福, 王宝山, 郝国君, 李培永, 申东峰

【摘要】 胰腺癌是一种具有高度侵袭性的肿瘤,嗜神经生长是胰腺癌的重要生物学特点,其对神经的侵犯给患者带来极大的疼痛负担,严重影响患者生存质量和生存意志。世界卫生组织(World Health Organization,WHO)癌痛“三阶梯镇痛原则”是传统治疗癌性疼痛的治疗方案,但由于其毒副作用明显、疗效差、易成瘾、易耐药以及医师临床用药不规范等因素,无法满足患者病情需要。近年来,随着介入技术的发展以及广泛的临床试验的开展,介入作为癌痛管理的“第四阶梯”,其治疗手段以及各种影像引导方式的发展与应用,如神经毁损术、¹²⁵I 粒子植入术、患者自控镇痛泵技术、鞘内药物输注系统植入术等,临床疗效得到了有力证明,为癌痛患者提供了方便、安全、有效的治疗方式。

【关键词】 胰腺肿瘤; 癌症疼痛; 神经毁损术; ¹²⁵I 粒子植入术; 鞘内药物输注系统植入术; 患者自控镇痛泵技术

中图分类号:R735.9 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2024)-07-0801-07

Advances in interventional therapies for pancreatic cancer pain ZHANG Wandi, ZHANG Xiaofu, WANG Baoshan, HAO Guojun, LI Peiyong, SHEN Dongfeng. Department of Interventional Vascular Surgery, Shanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine; Shanxi Provincial Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan, Shanxi Province 030032, China

Corresponding author: SHEN Dongfeng, E-mail: shendongfeng@sohu.com

【Abstract】 Clinically, pancreatic cancer is a highly aggressive tumor, and neurotropic growth is an important biological feature of pancreatic cancer. Nerve invasion brings great pain burden to patients, and it seriously affects the quality of life and the will to survive of patients. The “three-step analgesia principle” for the management of cancer pain proposed by World Health Organization (WHO) is a traditional therapeutic regimen for cancer pain. However, because of its obvious toxic side effects, poor efficacy, easy addiction, easy drug resistance, non-standard medication of clinical physicians, etc., the “three-step analgesia principle” is unable to meet the needs of the patient’s condition. In recent years, with the development of interventional technology and the development of extensive clinical trials, the interventional means, which is regarded as the “fourth step” of cancer pain management, has achieved great clinical effect, it includes various therapeutic methods and imaging-guided techniques such as neural destruction(denervation), ¹²⁵I particle implantation, patient-controlled analgesic pump technology, implantation of intrathecal drug infusion system, etc., and clinical practice has proved that these techniques have significant clinical efficacy and they can provide a convenient, safe and effective treatment method for HCC patients. (J Intervent Radiol, 2024, 33: 801-807)

【Key words】 pancreatic tumor; cancer pain; neural destruction; ¹²⁵I particle implantation; intrathecal drug infusion system; patient-controlled analgesic pump technique

胰腺癌是癌症相关死亡的第3大常见原因,在所有主要癌症中胰腺癌死亡率最高,被称为“万癌之王”^[1]。胰腺癌令人恐惧的不只是极低的生存率,还有令人绝望的疼痛。研究表明,大多数胰腺癌患

者(约 57.66%)在诊断时会出现明显的疼痛^[2]。根据世界卫生组织(WHO)癌痛“三阶梯镇痛原则”,80%~90%肿瘤患者的疼痛症状能够通过规范、有效的治疗得以缓解,但仍有 10%~20%患者的疼痛属于难

治性癌痛。难治性疼痛的定义为:仅通过常规的药物治疗效果不满意和(或)出现不能耐受的不良反应^[3],这对患者的功能状态和生活质量产生了严重的负面影响,还会降低患者的生存意志。此时则可选择“第四阶梯”的介入疗法,相比于传统的“三阶梯镇痛原则”,介入疗法具有减少麻醉药消耗、缓解疼痛和改善患者生活质量的显著优势,已经成为临床治疗癌性疼痛的主要手段之一。本文就近年来胰腺癌性疼痛的介入治疗进展作一综述。

1 胰腺癌性疼痛

1.1 胰腺癌性疼痛分类

胰腺癌性疼痛一般位于左上腹部,往往辐射到背部(呈带状)。胰腺癌性疼痛主要分为内脏痛、躯体痛和神经性疼痛。躯体痛是由于局部浸润和转移到周围腹膜、腹膜后和骨骼引起的,而内脏痛是由于向邻近器官的浸润引起的。躯体痛的疼痛信号是由腹腔神经丛神经(T12-L1)通过交感神经系统,再通过内脏神经(T5-T12)传输至中枢神经系统。而内脏痛则是由上腹部内脏损伤引起的,损害信号沿着交感神经纤维传递到腹腔神经丛神经和神经节(T12-L2),并通过内脏神经(T5-T12)传递到中枢神经系统的高级中枢。神经性疼痛则是由于胰腺癌细胞具有高度的嗜神经性,易侵犯神经,造成神经病理性疼痛。其他类型的疼痛则为治疗干预的结果,例如化疗后引起的胃肠道黏膜炎和神经毒性都会造成癌症相关疼痛^[4],对整体疼痛的影响相对较小在此不作阐述。

1.2 胰腺癌性疼痛机制

目前,胰腺癌性疼痛产生的机制尚未完全清楚,大多数认为导致疼痛的两种最常见机制是周围神经浸润和胰管阻塞。

1.2.1 周围神经浸润(perineural invasion, PNI) 目前 PNI 定义^[5]为在至少 33% 的神经中发现癌细胞并浸润神经鞘的神经外层、神经周层和神经内层。PNI 在胰腺导管腺癌中的患病率高达 100%,是胰腺癌的显著特征,同时也被认为是癌症转移的初始步骤。PNI 通过破坏神经鞘,从而导致神经性疼痛和炎症性疼痛。许多 PNI 的相关分子都与疼痛发作有关,如神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、青蒿素(artemisinin, ARTN)、P 物质和降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)以及炎症细胞。癌细胞释放的 NGF 可使感觉神经敏感并作用于瞬时受体电位香草素 1 (TRPV1),会导致患者的剧

烈疼痛。同样,由癌症释放的神经胶质细胞系衍生的神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)和 ARTN 也会增加 TRPV1 表达,从而增加患者对疼痛敏感性。而激活的 TRPV1 会协调神经释放 P 物质和 CGRP,而这两种分子都会导致神经性疼痛。一项病理形态学研究结果表明,由于胰腺癌细胞和神经元细胞的生长因子受体和黏附分子具有相似性,因此癌细胞对神经组织具有亲和力,从而导致癌细胞沿神经束迁移和侵袭,进而导致神经性疼痛以及神经可塑性提高,同时患者疼痛敏感度增加^[6]。同时 PNI 还会导致神经密度增加和神经肥大,几种神经递质,如谷氨酸以及炎症细胞等都与胰腺癌疼痛有关^[7]。

1.2.2 胰管阻塞 胰腺肿瘤所导致的胰管阻塞通常会导致上腹或右上腹疼痛和进食时释放胰液引起的疼痛。胰腺导管阻塞性疼痛的作用机制尚未得到充分研究,但是,目前被认为与慢性胰腺炎的疼痛机制相似。导管的阻塞会阻止消化酶的流动并导致间质和导管内压力增加^[8]。这些会导致实质水肿和胰腺血流量减少,产生类似于筋膜室综合症的疼痛(缺血性疼痛)。同时血流、胰液阻塞导致胰管扩张。理论上胰腺导管支架术可以缓解胰腺导管阻塞,可以作为缓解胰腺癌性疼痛的方式之一,但在阻塞性疼痛的相关性研究中尚未见报道放射学上的导管扩张。

2 胰腺癌性疼痛的介入治疗方法

胰腺癌性疼痛的介入治疗方法主要包括神经毁损术、患者自控镇痛泵技术、鞘内药物输注系统植入术以及放射性粒子植入术,其中关于神经阻滞术的研究较为深入,且临床应用较为普遍。而近 20 年来介入治疗手段作为肿瘤姑息性治疗的方案之一,其发展迅速,可显著减轻患者疼痛,值得深入研究。

2.1 神经毁损术

影像技术引导经皮神经毁损术是一种微创治疗方式,是治疗顽固性胰腺癌性疼痛的主要方法之一。目前,神经毁损术已成为替代非阿片类药物镇痛胰腺癌疼痛的手术方法。一般来说,神经毁损术是通过化学物质、射频消融、冷冻消融和神经外科手术对神经或神经丛进行有针对性的破坏,达到治疗顽固性疼痛的目的。按其破坏方式的不同可分为化学毁损与物理毁损,化学毁损主要为腹腔丛神经毁损术,物理毁损主要包括射频消融与冷冻消融。

2.1.1 化学毁损 腹腔神经丛毁损术(celiac plexus

neurolysis, CPN)是指通过注射神经溶解物质(通常是乙醇或苯酚)破坏腹腔神经丛,以达到对神经丛进行化学消融的目的。而腹腔神经节阻滞术(celiac ganglia neurolysis, CGN)的过程及原理与 CPN 相似,将穿刺针插入每个可见的神经节并注射神经溶解剂进行神经阻滞,而 CPN 是将神经溶解剂直接注入腹腔神经丛区域,因此通常 CPN 的阻滞范围较 CGN 大。目前主要的图像引导经皮入路的方式有荧光检查、超声和 CT。由于 CT 的横截面性质可以很好地进行组织区分、术前计划、术中针尖定位,以及可使注射液的扩散直接可视化,因此 CT 引导的神经阻滞术已成为首选模式。同时也有研究结果表明磁共振引导也是可行的和有效的,但可能增加治疗成本,针尖的可及性也会降低^[9]。超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)是一项较新的引导方式,其技术已基本成熟,与其他引导方法相比具有成像好、安全性高的优势。在现有的几种技术中,无论使用何种技术,70%~90%的患者都能达到疗效^[10]。目前,有许多研究表明越早进行神经阻滞,患者则受益越多,因此研究者提倡在疾病诊断时就进行神经阻滞,而不是将其作为最后保守治疗的手段^[11-12]。一项随机对照试验表明,神经阻滞术可以延长预期寿命,即使是无法切除的晚期胰腺癌的患者也是如此,但此结论还存在争议^[13]。有研究表明神经阻滞术可能会导致生存时间缩短,尤其是在患有晚期疾病的患者中^[14]。先前的数据表明,与晚期患者和仅接受药物治疗的患者相比,接受神经毁损术的早期(I期和II期)患者的生存期似乎更长。同时,EUS 与其他非 EUS 引导方法相比,EUS 引导的 CPN 的患者生存期更长,并且接受 CPN 的患者与 CGN 相比具有更长的生存期。还有研究发现,肌肉减少症可能是接受 EUS-CPN 的胰腺癌患者的不良预后因素,肌肉减少症患者相比于其他接受 EUS-CPN 患者其疼痛缓解时间与总生存期明显缩短^[15]。但对于以上论点,还有待进一步大规模临床试验验证。

①EUS 引导 CPN: EUS 是将高频超声探头与倾斜观察内窥镜仪器相结合,因此容易区分胰腺实质和周围结构。现在 EUS 被认为是评估胰腺疾病、诊断和区分胰腺癌和胰腺神经内分泌肿瘤的首选技术^[16],这种引导方式可以引导针尖从后路入路经过胃后壁到达神经节,避开主要动脉、横隔膜和胸膜,较前路入路安全,而选择前路入路时,在 EUS 引导下还可避免针尖从膈脚后间隙经过,使操作难度明显降低,同时也最大程度地降低了神经系统并发症

(如感觉异常或瘫痪)的风险^[17]。一项 Meta 分析证实,EUS-CPN 对于治疗腹部疼痛(尤其是胰腺癌性疼痛)的安全性及有效性,同时认为双侧 EUS-CPN 比中央 EUS-CPN 更有效,但中央 EUS-CPN 操作更容易并且可能更安全^[18]。该研究同时表明,EUS-CGN 的镇痛效果更为显著,且不会增加并发症的发生。一项囊括 6 项随机对照试验的荟萃分析显示,双侧 EUS-CPN 的短期镇痛效果和一般风险与单侧 EUS-CPN 相当,但对比于单侧 EUS-CPN,双侧入路可以显著减少术后镇痛药物的使用^[19]。关于其安全性,其中一些并发症,例如短暂性腹泻(4%~15%)和短暂性低血压(1%)或酒精不耐受,予以对症治疗后都可纠正。

②CT 引导 CPN: CT 引导下的神经阻滞术是临床最常用的疼痛管理策略,随着多层螺旋 CT、三维后处理技术及四维 CT 成像技术的发展,CT 成像良好,可以清晰地显示腹腔神经丛及其周围血管、脏器结构及穿刺针尖位置,还可使神经溶解剂在前腔中的扩散可视化。CT 引导下的 CPN 可以采用多种入路,经皮前入路、经椎间盘入路、经主动脉入路、经膈脚入路等,双侧经椎间盘入路是最常用的方法;有时后路手术会受到髂嵴或 L5 突出横突的阻碍,此时可选择前入路,但前入路的内脏损伤风险较高;经膈脚入路虽然具有穿刺风险低、便捷有效的优势,但其由针尖呈像易受金属伪影影响且易产生电离辐射,从而使穿刺难度增高、操作过程变得更为复杂。因此,医师在临床需要根据患者具体情况选择穿刺入路。目前,神经阻滞术的安全性及有效性得到了广泛证实^[20-22]。值得注意的是,临床上医师往往追求对比剂在神经节的广泛扩散,而一项研究却表明,针尖距腹腔神经丛的距离以及对比剂扩散的面积都不能作为术后疼痛缓解的预测因素;同时该研究者还发现,当针尖与神经丛的距离增加时神经溶解剂较少到达“其他”神经丛^[23]。因此,临床上医师不必严格要求针尖的位置和对比剂的扩散,如此可缩短手术时间,提高患者的接受度和满意度。此外,当针尖与神经丛保持安全距离时,出血并发病的可能风险还会进一步降低。

③血管 CT 引导 CPN: 血管 CT 是一种结合 CT 与 X 线透视的混合系统。它具有 EUS、CT、MRI 都不具备的优点,即可提供人体冠状面、轴面和矢状面的实时、高分辨率图像,这一优点可使操作员轻松地将针头推进到椎间盘前的靶区域。此外,当针尖到达椎间间隙时,将模式切换到 X 线透视引导有助

于术者穿刺,并且还可实时观察造影剂的分布和监测并发症的发生。在一项回顾性研究中($n=30$),手术达到了 96.97% 的技术成功率,且只发生 1 例与手术相关的不良事件^[24]。而 Shwita 等^[25]报告 C 形臂引导的技术成功率仅为 83%。因此,使用血管 CT 引导在技术上可能更容易成功,更安全,且可以快速发现不良事件的发生。但其长期临床有效性并未得到证实。有必要通过涉及更多病例的前瞻性研究进行进一步评估。

④MRI 引导 CPN: MRI 引导的 CPN 具有可以多参数、多层面、多方位成像的优点,同时还具有较高的时间、空间分辨率和软组织对比度,其特有的血流空效应还能清晰地显示血管,光学导引系统还可定位追踪并动态显示 MRI 穿刺针平面图像,这些都有利于医师在三维空间内对进针角度进行评估。大部分腹腔神经丛在脂肪抑制 T1WI、T2WI 序列上分别表现为稍低信号、稍高信号的板状或线状结构,在 MRI 增强图像中则呈渐进性强化。近年来, MRI 三维神经成像技术、扩散张量纤维束示踪成像技术等逐渐应用于临床,这些技术可清晰显示腹腔神经丛的微细结构、分布及走行等,使穿刺更准确、安全、可靠。然而, MRI 易受患者呼吸、动脉血管搏动等运动伪影及腹部空腔脏器吻合术后吻合器等伪影影响,且需要特殊开放性核磁及光学引导系统的设备支持,价格昂贵,且病灶可及性相比于其他引导方式较低,因此临床使用较少。

2.1.2 射频消融(radiofrequency ablation, RFA) RFA 其原理为用高于 45℃ 的温度来损伤破坏神经丛。其损伤范围不超过 1 mm, 横断面的损伤范围直径为 5~6 mm。这可以最大限度地减少对神经根、硬膜外和蛛网膜下腔结构的损伤。消融手术所导致的损伤为特定的、可逆的神经损伤。这种精确的神经损伤不仅可以阻断神经传导并诱导瓦勒变性,还可预防轴突再生,延长止痛效果。对于腹腔神经丛阻滞、毁损术不敏感的患者可选择神经消融治疗。Comlek 等^[26]研究表明,当胰腺癌患者对 CPN 疗效不明显时可选择射频消融进行治疗,该研究表明 RFA 镇痛时长可持续 3~12 个月,直至轴突再生。Amr 等^[27]比较了内脏神经射频消融术和腹腔神经丛阻滞术治疗腹部恶性肿瘤疼痛的效果,其结论是,与乙醇组相比,射频消融组提供了更快、更持久的止痛效果,并且其安全性更高。Lee 等^[28]将常规 RFA 治疗与其他对照治疗(如硬膜外阻滞)疗效的随机对照试验进行了 Meta 分析,结果显示 RFA 组在 1 年的随访中背

痛评分有更大的改善。研究表明神经射频消融术是治疗胰腺癌性疼痛一种安全有效的治疗方式,可有效减轻胰腺癌导致的顽固性、难治性腹痛^[29-30]。

2.1.3 冷冻消融 低温使人体区域失去知觉的能力是人类的第二天性。冷冻镇痛或使用低温治疗疼痛,会导致神经失用症或外周伤害性传递减慢。而这种神经失用症不同于直接使神经节处于低温状态,它还会诱导瓦勒变性从而损伤神经。作为消融方式之一,冷冻消融是应用低温破坏神经从而阻断疼痛信号从外周到中枢神经系统的传导通路,从而减轻疼痛。冷冻消融与乙醇相比,冷冻消融术的腹泻发生率更低,胃肠道副作用更少^[31]。可能由于乙醇等溶液的播散和分布易受肿瘤大小的限制,影响治疗效果。一项系统分析表明,冷冻消融术在术后 60 h 后将疼痛评分降低了 24% 以上,在 70 个月时降低了 3%,在 80 个月时降低了 6% 以上;在手术后 4~8 周后,患者生活质量改善 44%~60%;在术后 60 个月时,患者对阿片类药物的需求也显著减少了约 3%^[31]。但由于患者选择、诊断标准、干预类型和结局测量不同,神经消融缓解疼痛的结局数据仍然不一致。同时,由于缺乏大规模的临床试验,并且缺乏低风险患者长期获益的数据,因此,只有在其他方式(包括药物、物理、精神和非破坏性介入治疗)失败后才应考虑神经消融治疗^[32]。

2.2 患者自控镇痛泵技术(patient-controlled analgesia, PCA)

PCA 是一种由医护人员根据患者疼痛程度和身体情况,预先设置镇痛药物的剂量,再交由患者“自我管理”的一种疼痛处理技术。当意识到疼痛时,患者可以通过自控按钮将一次镇痛药物注入体内,从而达到止痛目的。与传统的口服以及肌肉注射镇痛药相比,PCA 具有起效迅速、血药浓度波动小、镇痛效果好、个体化程度高等优点,广泛应用于术后镇痛以及癌痛治疗^[33]。自控镇痛可以有多种给药形式,包括静脉自控镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA)、硬膜外患者自控镇痛(patient controlled epidural analgesia, PCEA)、神经丛患者自控镇痛(patient controlled nerve analgesia, PCNA)、经皮患者自控镇痛(patient controlled subcutaneous analgesia, PCSA)等。常用的药物有阿片类、非阿片类、非甾体类和局部麻醉药。给药途径取决于手术方式和药物的药理学特性。静脉给药起效快,药物用量较大,药物的选择范围较宽,可以为各种阿片类药物、非甾体抗炎药物单独或联合应用。

硬膜外腔给药适用于阿片类、局麻药单独或联合用药,经导管周围神经给药安全性及镇痛效果较好、副作用小,一般仅限于局麻药和部分阿片类。皮下给药常用于阿片类,合用局麻药能减轻局部刺激和炎症反应、促进药物吸收、缩短药物起效时间、增加药物利用效率^[34]。一项关于镇痛泵内药物稳定性的研究显示,在 PCA 囊内,芬太尼和舒芬太尼在 14 d 后会发生一定程度药物含量的衰减,而吗啡、羟考酮和氢吗啡酮在 28 d 内无显著衰减,药物含量稳定,临床医师应及时更换药囊,以维持满意的镇痛效果^[35]。一项研究表明,鞘内吗啡泵联合无线自控镇痛泵不仅对于难治性癌痛镇痛作用显著,能够改善晚期癌症患者的 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平,提高患者免疫功能,改善生活质量^[36]。但目前并无关于 PCA 治疗癌痛的金标准,因此,临床应采取多模式镇痛的治疗理念,以期达到最佳镇痛效果。

2.3 鞘内药物输注系统植入术 (intrathecal drug delivery system, IDDS)

IDDS 是管理难治性癌痛的基本方式之一。它是通过腰穿将药物直接注入蛛网膜下腔,从而使药物弥散在脑脊液中,并很快达到有效的血药浓度,药物随脑脊液循环自然到达蛛网膜下腔各脑池中,弥散在整个脑室系统,使药物通过脑脊液直接达到作用位点,是一种较好的给药方式,为一些对其他给药方式耐受或不能耐受药物不良反应的患者提供了新的选择。在合适的患者中,相比于 CPN, IDDS 可以提供可靠的长期镇痛,而不会破坏任何永久性神经或神经丛。IDDS 还可以允许医师在门诊进行患者护理,十分便捷。在一项试验中共纳入 173 例患者,93% 为癌症 IV 期疾病患者,植入前口服吗啡当量的中位数每日当量 (OME) 为 240 mg (四分位距 130~390, 范围 0~2 616 mg), 植入鞘内给药系统术后 30 d 中位 OME 为 0 mg (四分位距 0~0, 范围 0~480 mg), 82.6% 的患者可完全停用阿片类药物, 11.0% 的患者使用剂量 < 100 mg, 只有 1.7% 的患者使用剂量 > 200 mg; IDDS 植入后平均 OME 降低了 94% ($P < 0.000 1$), 因此经皮脊髓鞘内给药可大幅度减少精神类药物用量、有效缓解顽固性癌痛^[37]。经皮脊髓鞘内给药主要用药包括吗啡、芬太尼、局麻药, 还有巴氯芬和(或)可乐定, 而目前美国食品药品监督管理局 (FDA) 允许可经鞘内给药的止痛药只有吗啡和齐考诺肽。关于 IDDS 安全性分析, 一项研究显示 231 例患者中有 159 例患者接受了 IDDS 植入或再植入, 共发生 34 例 (21.38%) 并发症, 泵再植入术的

患者与创伤性脊髓损伤患者的感染率更高, 同时应用氯唑西林进行预防感染治疗时患者感染风险会更高 ($P = 0.005$), 该研究还表明手术时间越长, 导管相关并发症发生率也将越高 ($P = 0.006$), 因此临床医师应尽量缩短手术时间, 减少相关并发症的发生^[38]。

2.4 ^{125}I 放射性粒子植入

^{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^[39]。 ^{125}I 粒子缓解癌痛的机制尚未明确, 目前认为 ^{125}I 粒子组织间植入治疗疼痛的机制主要包括: ①近距离持续照射杀死肿瘤细胞, 肿瘤体积缩小减轻了肿瘤的张力以及对周围神经与脏器的压迫; ②杀伤肿瘤细胞, 减少或终止了肿瘤细胞释放致痛因子; ③使肿瘤体内或瘤旁血管血栓形成或纤维化, 致痛因子通路受阻; ④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。 ^{125}I 粒子组织间植入术具有瘤内剂量高、瘤外剂量低、高度适形、并发症少、患者耐受性好等优点, 可应用于胰腺癌、骨转移瘤、胸壁转移瘤等临床常见癌性疼痛。 ^{125}I 粒子治疗癌痛还具有起效迅速、疗效持续的特点, 许多研究都显示了 ^{125}I 粒子在难治性癌痛中的显著疗效。Li 等^[40]一项回顾性研究中入选 224 例晚期胰腺癌患者行粒子植入组局部肿瘤控制、中位生存时间及疼痛缓解程度、生活质量均明显高于非植入组。其疗效得到了广泛证实^[41-43], 由于 ^{125}I 粒子的高度适形性, 它不仅可以直接植入肿瘤内部, 还可植入神经节, 起到神经毁损的作用, 可能由于其具有持续释放低剂量射线的特点, 可对神经节进行缓慢而持续的破坏, 使机体有足够的时间进行代偿, 其低血压、腹泻等副作用发生率皆低于 CPN^[44]。且相对于 CPN 单纯的止痛治疗, 粒子植入对肿瘤本身也有治疗作用, 可改善患者功能状态并延长生存期, 因此是治疗胰腺癌及胰腺癌性疼痛的有效治疗方式之一。

3 结语

介入性疼痛管理技术是治疗癌症难治性疼痛的武器库中不可或缺的武器, 可以在“三阶梯镇痛原则”失败的情况下提供更快速有效的治疗方式^[45]。对于胰腺癌痛患者应该尽早进行介入疼痛管理, 而不是最后的第四步治疗。但一项日本全国性研究表明, 介入治疗实际实施次数明显低于需求次数, 介入治疗并没有得到充分的利用^[46]。根据以上临床研究结果, 介入治疗的有效性 & 安全性得到了广泛证

明,临床上医师应根据患者实际情况,选择合适的介入治疗手段及引导方式,为胰腺癌痛患者带来希望。

[参 考 文 献]

- [1] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73: 17-48.
- [2] Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22: 9694-9705.
- [3] Wiffen PJ, Wee B, Derry S, et al. Opioids for cancer pain: an overview of Cochrane reviews[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 7: CD012592.
- [4] Kirkegaard J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112: 1366-1372.
- [5] Liu Q, Ma Z, Cao Q, et al. Perineural invasion-associated biomarkers for tumor development[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 155: 113691.
- [6] Ceyhan GO, Bergmann F, Kadihasanoglu M, et al. Pancreatic neuropathy and neuropathic pain: a comprehensive pathomorphological study of 546 cases[J]. Gastroenterology, 2009, 136: 177-186.e1.
- [7] Demir IE, Schorn S, Schremmer-Danninger E, et al. Perineural mast cells are specifically enriched in pancreatic neuritis and neuropathic pain in pancreatic cancer and chronic pancreatitis[J]. PLoS One, 2013, 8: e60529.
- [8] Sharaiha RZ, Widmer J, Kahaleh M. Palliation of pancreatic ductal obstruction in pancreatic cancer[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2013, 23: 917-923.
- [9] Liu S, Fu W, Liu Z, et al. MRI-guided celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer pain: efficacy and safety[J]. J Magn Reson Imaging, 2016, 44: 923-928.
- [10] Erdek MA, de Leon-Casasola OA. Neurolytic visceral sympathetic blocks[M]. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 525-528.
- [11] Hochberg U, Ingelmo P, Sole E, et al. Early interventional treatments for patients with cancer pain: a narrative review[J]. J Pain Res, 2023, 16: 1663-1671.
- [12] Moutinho-Ribeiro P, Costa-Moreira P, Caldeira A, et al. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus interventions [J]. GE Port J Gastroenterol, 2020, 28: 32-38.
- [13] Staats PS, Hekmat H, Sauter P, et al. The effects of alcohol celiac plexus block, pain, and mood on longevity in patients with unresectable pancreatic cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. Pain Med, 2001, 2: 28-34.
- [14] Fujii-Lau LL, Bamlet WR, Eldrige JS, et al. Impact of celiac neurolysis on survival in patients with pancreatic cancer [J]. Gastrointest Endosc, 2015, 82: 46.e2-56.e2.
- [15] Facciorusso A, Antonino M, Muscatiello N. Sarcopenia represents a negative prognostic factor in pancreatic cancer patients undergoing EUS celiac plexus neurolysis[J]. Endosc Ultrasound, 2020, 9: 238-244.
- [16] Bratanic A, Bozic D, Mestrovic A, et al. Role of endoscopic ultrasound in anticancer therapy: current evidence and future perspectives[J]. World J Gastrointest Oncol, 2021, 13: 1863-1879.
- [17] Salom F, Prat F. Current role of endoscopic ultrasound in the diagnosis and management of pancreatic cancer [J]. World J Gastrointest Endosc, 2022, 14: 35-48.
- [18] Yasuda I, Wang HP. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block and neurolysis[J]. Dig Endosc, 2017, 29: 455-462.
- [19] Lu F, Dong J, Tang Y, et al. Bilateral vs. unilateral endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis for abdominal pain management in patients with pancreatic malignancy: a systematic review and meta-analysis[J]. Support Care Cancer, 2018, 26: 353-359.
- [20] 鲁小敏, 顾裕平, 吴桂鹏, 等. 应用低容量苯酚腹腔神经丛毁损治疗上腹部癌痛[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30: 1166-1169.
- [21] 卫伟, 杨光宇, 贾红影. CT引导下腹腔神经丛无水乙醇毁损术对癌因性上腹痛的镇痛效果[J]. 癌症进展, 2023, 21: 391-394.
- [22] Neuwersch-Sommeregger S, Kostenberger M, Stettner H, et al. CT-guided coeliac plexus neurolysis in patients with intra-abdominal malignancy: a retrospective evaluation of 52 palliative in-patients[J]. Pain Ther, 2021, 10: 1593-1603.
- [23] Neuwersch-Sommeregger S, Kostenberger M, Stettner H, et al. Computed tomography-guided coeliac plexus neurolysis in palliative in-patients with intra-abdominal malignancy: retrospective evaluation of neurolytic solution spread as a predictive factor[J]. Pain Ther, 2022, 11: 1229-1243.
- [24] Wada S, Arai Y, Sone M, et al. The value of angio-CT system on splanchnic nerve neurolysis[J]. Diagn Interv Radiol, 2021, 27: 408-412.
- [25] Shwita AH, Amr YM, Okab MI. Comparative study of the effects of the retrocrural celiac plexus block versus splanchnic nerve block, C-arm guided, for upper gastrointestinal tract tumors on pain relief and the quality of Life at a six-month follow up [J]. Korean J Pain, 2015, 28: 22-31.
- [26] Comlek S. Pain control with splanchnic neurolysis in pancreatic cancer patients unresponsive to celiac plexus neurolysis[J]. J Pain Res, 2020, 13: 2023-2031.
- [27] Amr SA, Reyad RM, Othman AH, et al. Comparison between radiofrequency ablation and chemical neurolysis of thoracic splanchnic nerves for the management of abdominal cancer pain, randomized trial[J]. Eur J Pain, 2018, 22: 1782-1790.
- [28] Lee CH, Chung CK, Kim CH. The efficacy of conventional radiofrequency denervation in patients with chronic low back pain originating from the facet joints: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Spine J, 2017, 17: 1770-1780.
- [29] 孔繁磊, 李晓光. 腹部顽固性癌痛的腹腔神经丛消融治疗[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30: 626-631.
- [30] Grigoriadis S, Tsitskari M, Ioannidi M, et al. Computed tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation of the splanchnic nerves as a single treatment for pain reduction in patients with pancreatic cancer[J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11: 303.
- [31] Behbahani K, Chary A, Patel S, et al. Percutaneous CT-Guided cryoablation of the celiac plexus: a retrospective cohort comparison with ethanol[J]. J Vasc Interv Radiol, 2020, 31: 1216-1220.
- [32] Jackson TP, Gaeta R. Neurolytic blocks revisited[J]. Curr Pain

- Headache Rep, 2008, 12: 7-13.
- [33] Nijland L, Schmidt P, Frosch M, et al. Subcutaneous or intravenous opioid administration by patient-controlled analgesia in cancer pain: a systematic literature review[J]. Support Care Cancer, 2019, 27: 33-42.
- [34] 冯鹏玖, 曹晓晟. 术后患者自控镇痛的管理现状及进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38: 692-694
- [35] 郑欢, 王茂莹, 康仪, 等. 不同阿片类药物长时间储存于镇痛泵中的稳定性分析[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28: 873-875.
- [36] 康迪, 徐国亭, 曹喜华, 等. 鞘内吗啡泵联合无线自控镇痛泵对于晚期癌痛患者的疗效及对 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞的影响[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36: 1041-1044.
- [37] Sindt JE, Odell DW, Dalley AP, et al. Initiation of intrathecal drug delivery dramatically reduces systemic opioid use in patients with advanced cancer[J]. Neuromodulation, 2020, 23: 978-983.
- [38] Necking E, Levi R, Ertzgaard P. Complications of intrathecal drug delivery therapy(ITDD): a retrospective study of 231 implantations between 1999 and 2014[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2021, 205: 106630.
- [39] 李彦. ^{125}I 粒子内放射治疗恶性肿瘤的分子生物学机制研究进展[J]. 医学综述, 2011, 17: 2746-2748.
- [40] Li YF, Liu ZQ, Zhang YS, et al. Implantation of radioactive ^{125}I seeds improves the prognosis of locally advanced pancreatic cancer patients: a retrospective study[J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2016, 36: 205-210.
- [41] 费伦, 郭金友, 郑家平, 等. CT 引导下放射性粒子 ^{125}I 植入治疗骨转移瘤患者的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29: 930-933.
- [42] 徐蓓蓓, 鲁东, 吕维富, 等. ^{125}I 粒子植入联合区域性动脉灌注化疗对中晚期胰腺癌的临床疗效[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31: 770-774.
- [43] Zhang F, Zheng L, Li D, et al. To explore the curative effect of CT-guided Iodine-125 radioactive seed implantation in the treatment of stage IV primary hepatocellular carcinoma[J]. J Interv Med, 2021, 4: 82-86.
- [44] 辛玉晶, 陈毅, 王亚楠, 等. 超声引导 ^{125}I 粒子腹腔神经节植入术治疗进展期胰腺癌疼痛的疗效分析[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2020, 8: 38-43.
- [45] Hua Y, Wu D, Gao T, et al. Minimally invasive interventional therapy for pain[J]. J Interv Med, 2023, 6: 64-68.
- [46] Uehara Y, Matsumoto Y, Kosugi T, et al. Availability of and factors related to interventional procedures for refractory pain in patients with cancer: a nationwide survey[J]. BMC Palliat Care, 2022, 21: 166.

(收稿日期: 2023-06-30)

(本文编辑: 茹实)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告