

伽玛刀与射频毁损丘脑中央中核在治疗癌症顽痛的初步对比研究

刘灵慧¹, 徐如祥¹, 陈镇洲¹, 法志强², 王黎², 陈少丹², 陈善成²

(1. 南方医科大学珠江医院神经外科, 广东 广州 510282; 2. 暨南大学附属第一医院神经外科, 广东 广州 510630)

摘要: 【目的】运用伽玛刀和射频热凝技术毁损癌症顽痛患者的丘脑中央中核(CM核), 初步探讨它们治疗顽固性癌痛患者的镇痛效果和并发症。【方法】伽玛刀组共15例, 并与我们已报道的射频热凝(共90例)治疗相比较。采用世界卫生组织推荐的10分法评定手术前后的疼痛程度。【结果】两组患者术前疼痛计分均在7分以上, 术后降至0-3分。伽玛刀组随访发现, 4例(27%)患者有不同程度疼痛复发, 术后仅并发轻度的头痛、头昏和呕吐。既往发表的射频热凝组随访, 有24例(27%)患者有不同程度疼痛复发, 两组计分均在5分以下; 其余患者均持续止痛, 有3例(3%)达2年多。术后并发症: 嗜睡15例, 尿失禁10例, 语言错乱8例, 一侧动眼神经麻痹3例。经对症处理后两组的并发症均消失。【结论】CM核毁损是治疗各类顽固性癌痛有效的方法, 伽玛刀和热凝射频的效果大体相同, 伽玛刀比射频热凝毁损的并发症相对较轻和少。

关键词: 伽玛刀; 射频; 丘脑中央中核; 毁损; 癌痛

中图分类号: R742

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2007)03-0332-04

Comparative Study of Pain-relieving Effects of Gamma Knife and Radiofrequency for Damaging Nucleus Centromedianus Thalami in Treating Cancer Pain

LIU Ling-hui¹, XU Ru-xiang¹, CHEN Zhen-zhou¹, FA Zhi-qiang², WANG Li², CHEN Shao-dan²,
CHEN Shan-cheng²

(1. Department of Neurosurgery, Nanfang Medical University, Guangzhou 510282, China; 2. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】 There is no perfect method to control cancer pain. It is reported that nucleus centromedianus thalami plays a crucial role in analgesia of central nerve system. The authors conducted this study, based on the clinical treatment of two groups involving various cancer pains by gamma knife and radiofrequency coagulation lesions, to explore the pain-relieving effects and complications after damaging nucleus centromedianus thalami. 【Methods】 In the gamma knife group, 15 cases of intractable cancer pain were treated, including 5 cases (33%) of lung cancer, 3 cases (20%) of nasopharyngeal carcinoma, 3 cases (20%) of intestinal cancer, 2 cases (13%) of cervical carcinoma, 1 cases (7%) of osteocarcinoma, and 1 cases (7%) of cancer pancreas. And in the radiofrequency coagulation lesions group, 90 cases (which were reported by the authors formerly) were treated [including 36 cases (40%) of lung cancer, 21 cases (23%) of nasopharyngeal carcinoma, 10 cases (11%) of intestinal cancer, 8 cases (9%) of cancer of pancreas and osteocarcinoma, 4 cases (4%) of carcinoma of kidney, and 3 cases (3%) of hepatocarcinoma]. The 10-grade method recommended by WHO was used to rank pain degree. 【Results】 The both groups average pain grade in this study went above 7 scores, but dropped to 0-3 scores after operation, according to the 10 grade method by WHO. In the gamma knife group, a life-long tracing observation indicted that cancer pain in 4 cases relapsed to varying degrees. The complications include light headache, dizzy, and vomiting. In the radiofrequency coagulation lesions group, 24 cases relapsed, but both groups were below 5 scores. The rest of the patients were analgesic persistently, 3 cases among whom lasted for as long as 2 year. The

收稿日期: 2006-10-11

基金项目: 广东省医药卫生科研基金(编号 A2005356)

作者简介: 刘灵慧(1958-), 男, 湖南株洲人, 博士生, 主任医师; 徐如祥, 教授, 博士生导师, 通讯作者, E-mail: tllh@nu.edu.cn

complications were 15 of somnolence, 10 of urinary incontinence, 8 of divagation, and 3 of unilateral oculomotor paralysis. The complications in both groups released after symptomatic treatments. 【Conclusion】 Nucleus centromedianus thalami damage is an effective way to relieve cancer pain, and gamma knife is safer than radiofrequency coagulation lesions.

Key words: gamma knife; centromedianus nucleus; operation; cancer pain

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2007, 28(3):332- 335]

癌症顽痛是一公认的难题,目前主要是采取世界卫生组织推荐的三阶梯药物治疗,以及在此基础上加用抗抑郁和抗焦虑的辅助加强药物治疗^[1],大部分患者可望得到缓解,但仍然有少部分患者药物治疗无效,而需外科手术的方法帮助止痛^[2]。国外有不少利用脑立体定向毁损脑内相关核团来治疗癌症顽痛的报道^[3-6],国内类似文献少见。笔者曾发表文章报道利用微创脑立体定向热凝射频技术,毁损丘脑中央中核(centromedianus nucleus, CM核)治疗各种癌症顽痛90例取得了较好的治疗效果^[7]。从2006年2月至2007年1月,在上述治疗的基础上,总结国外相关文献报道的经验,又采用基本无创伤的伽玛刀技术,对双侧CM核一次行大剂量放射性毁损治疗各种癌症顽痛患者15例,现将其与既往报道的热凝射频组90例患者的临床治疗效果和并发症总结对比报道如下。

1 材料和方法

1.1 临床资料

伽玛刀组癌症顽痛患者15例,男性9例,女性6例。年龄21~78岁,中位年龄47岁。其中肺癌5例(33%),鼻咽癌3例(20%),肠癌3例(20%),恶性淋巴瘤2例(13%),子宫颈癌1例(7%),骨癌1例(7%)。笔者曾报道的射频热凝组患者90例,男性54例,女性36例。肺癌36例(40%),鼻咽癌21例(23%),肠癌10例(11%),胰腺癌8例(9%),骨癌8例(9%),肾癌4例(4%),肝癌3例(3%)。两组患者均长期使用强效止痛药物,吗啡用量超过常规用量的3倍以上。按世界卫生组织提出的疼痛10分评定法判断疼痛程度(0分为不痛,10分为主观感觉的极限痛),两组患者在术前均为7分以上。

手术适应证主要有两点:一是确诊癌症后经足量的强效镇痛药物治疗效果不佳或不能耐受其副作用;二是预计生存期能超过2个月。

1.2 手术方法

在伽玛刀组是使用玛西普SRRS型伽玛刀及

配套3.0计划系统和Leksell-G型立体定向仪。首先在局麻下安装脑立体定向仪,安装前在头部标出AC-PC的体表标志线,并要求使头架的基底环尽可能与标志线相平行,头架正中矢状面尽可能与头颅正中矢状面重叠。用1.5T的MRI行薄层定位扫描,扫描方法:先行矢状位定位,后行T₁WI和T₂WI轴位扫描。扫描参数为T₁WI,TR400ms,TE13ms,2次信号平均,矩阵256×224,视野FOV:24。T₂WI,TR3000ms,TE102ms。扫描范围包括AC-PC连线为中心的上下各3层,层厚/间距:2/0.2,这样可准确得到AC-PC连线的轴位图像(图1)。在这张图像上定出CM核的三维立体坐标(X=-8mm, Y=-8mm, Z=0mm),以此坐标为中心,在计划系统中勾画直径约为6mm近似CM核团的靶区(图2)。使用4mm准直器,一个等中心点,用50%~60%等剂量曲线包绕,中心最大剂量为160Gy,同时行双侧CM核伽玛射线照射毁损。

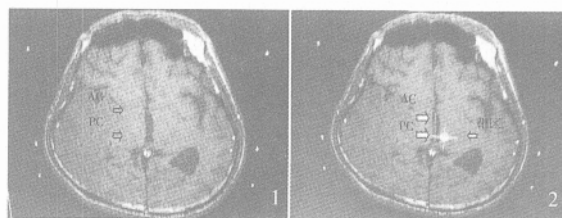


图1 包含AC-PC的轴位片

图2 包含靶区的轴位片

Fig.1 Axial film including AC-PC

Fig.2 Axial film including target area

在笔者曾报道的射频热凝组是使用国产ASA-602S高精度脑立体定向仪,安装框架后,行CT扫描靶点定位,求出CM核的三维立体坐标。然后在手术室局麻下,以眉弓后12cm、旁开中线3cm处切开头皮、钻孔、切开硬脑膜,应用热凝射频仪和配套的电极(直径为1.8mm,尖端裸露长度4mm),将电极送入靶点后,行射频热凝毁损,热凝温度为75℃,持续时间为90s。

1.3 统计学方法

对病人术前术后疼痛评分比较采用“配对设计差值的符号秩和检验(Wilcoxon 配对法)”;对伽玛刀治疗组和射频热凝治疗组术前术后疼痛评分差值的比较采用“两独立样本非参数检验(Mann-Whitney U 检验)”; $P < 0.05$ 代表差异有统计学意义。

2 结 果

伽玛刀组术后 15 例患者均停用止痛药物,按世界卫生组织提出的疼痛 10 分评定法判断疼痛程度,其计分都在 0~3 分。随访所有患者,有 4 例患者在术后 1~3 个月后疼痛复发,但其疼痛程度均在 5 分之下。其余患者均持续止痛,时间最长者达 9 个月。患者在医院观察 1 天后可出院,术后当天常感觉有头痛和头昏,少数患者伴有呕吐,否认有其它并发症。经用甘露醇加地塞米松对症治疗,第 2 天常能恢复便可出院。对本组 15 例病人术前术后疼痛评分进行比较,如表 1 所示, $P=0.001$,差异有统计学意义,说明伽玛刀治疗镇痛效果明显。

表 1 两种手术方法术前、后疼痛评分比较

Table 1 Comparison of pain scores of pre-operation and post-operation in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

	n	Pre-operation	Post-operation	Difference	Z	P
Gamma knife	15	7.67 \pm 0.72	1.73 \pm 1.39	5.93 \pm 1.67	-3.471	0.001
Radi frequency	90	7.68 \pm 0.78	1.79 \pm 1.21	5.89 \pm 1.47	-8.289	0.000
Z		-0.050	-0.301	-0.423		
P		0.961	0.763	0.672		

在笔者曾报道的射频热凝组术后有 79 例患者停用止痛药物,11 例仍感有疼痛,计分也在 3 分左右。随访有 24 例患者术后不同程度的疼痛复发,止痛超过 1 年者 13 例,2 年以上 3 例。术后出现嗜睡 15 例,尿失禁 10 例,语言错乱 8 例,一侧动眼神经不全麻痹 3 例,用甘露醇加地塞米松脱水治疗,辅以吸氧和镇静治疗,1 周内逐恢复。另有 2 例因并发脑内血肿和肺部感染死亡。该组患者常需住院 10 d 左右。我们将对伽玛刀治疗组($n=15$)和射频热凝治疗组($n=90$)术前术后疼痛评分差值进行比较,发现两组病人术前、术后以及术前后差值比较 P 均 >0.05 ,差异无统计学意义,说明伽玛刀治疗和射频热凝治疗的镇痛效果无明显差异。

3 讨 论

癌症顽痛是一公认的世界性难题。据世界卫生组织(WHO)统计每年全世界约有 700 万新生癌症患者,其中 60%~90% 的患者伴有不同程度的疼痛,70% 以疼痛为主要症状。在有癌痛的患者中,50% 有中等至剧烈程度的疼痛,30% 的患者忍受着剧烈的疼痛。现按世界卫生组织提出的癌症病人“三阶梯”止痛疗法和其它的各种综合止痛治疗,大部分患者可望缓解疼痛^[8],但仍有约 8% 的患者需外科方式帮助解决^[9]。我们即在此基础上,按上述适应证选择了热凝射频和伽玛刀两组手术患者治疗。

CM 核团在 MRI 扫描图像中的准确定位是治疗的关键^[10]。根据笔者的经验,首先画出患者 AC-PC 的体表标志线,即从耳屏下切迹到鼻翼下缘的连线。在安装脑立体定向仪时,要求头架的基底环与 AC-PC 的体表标志线相平行。这样在扫描时,可在不打角度的情况准确获得 AC-PC 连线的轴位像(图 1),再在这张轴位的图像上,定出 CM 核团的坐标,以其为中心画出直径约 6 mm 的靶区(图 2),这与 CM 核团的解剖体积大体相等,再以其为目标作毁损。

核团的毁损以前有冷冰、无水酒精和单极直流电等多种方法,当今国内外已多采用热敏电极射频温控仪,通过射频电流制作毁损灶。一个理想的毁损灶应该是其毁损凝固的体积与该靶点的解剖体积基本等同,这样就可不会对周围的结构损伤,而又不会出现其它并发症。毁损术后并发症与毁损灶大小之间有明显关系,术后出现并发症的患者,常是毁损灶过大或是偏离靶点。选用伽玛刀技术即立体定向放射毁损是指应用立体定向技术将大剂量高能物理射线,一次限制性照射到所设定的脑内某一靶点上,按预定的要求制造出相应的放射性毁损灶。其特点是,靶点区内均匀接收大剂量的电离辐射,而靶点边缘及其周围结构所接收的放射线剂量呈锐减性分布,因而靶点内的结构能不可逆的毁损,而周围结构影响很小,随着计算机技术的提高,目前对靶点的精确度可控制在 1 mm 之内。由于其基本无创伤、精确度高、并发症少及术后恢复快等优势,对脑内核团的毁损在临床有其独到之处^[11]。尤其对癌症患者身体条件差,难以耐

受其它外科手术治疗,使用伽玛刀更显优势。而用电极射频热凝则很难达到如此精确。毁损脑内核团的技术,Ohye等^[12]认为用伽玛刀毁损丘脑核团时,使用4 mm的准直器,中心最大剂量达150 Gy就可达到所需的要求。检索其它专家的报道也大体相同^[13-14]。我们是使用4 mm准直器,一个等中心点,用50%~60%等剂量曲线包绕,中心最大剂量达160 Gy,对CM核毁损均达到了满意的效果,出现短时头痛、头昏和呕吐考虑是一次接收大剂量射线的急性放射反应所致,经对症治疗很快恢复。

通过对手术前后疼痛评分的比较,发现伽玛刀治疗和射频热凝治疗都达到了满意的镇痛效果。对两种方法治疗前后疼痛评分差值进行比较,没有发现差异有统计学意义,说明两种方法镇痛效果无明显差异。然而,热凝射频虽然是微创手术,但毕竟要开颅,并用电极插入脑内至靶点,毁损靶点也存在热凝累及周围水肿,无疑其并发症要多和重,甚至有死亡的可能。而伽玛刀基本上是无创,仅针对靶点的毁损,显示了其独到的优势。最后需要一提的是本研究伽玛刀组病例数量有限,随访追踪的时间也不太长,目前的工作仅仅是初步的对比研究,还需进一步总结和探索。

参考文献:

- [1] 陶 炯,叶明志,易欢琼,等.癌症患者的心身状况及心理干预[J].中山大学学报:医学科学版,2005,26(5):582-586.
- [2] SLAVIK E, IVANOVIC S. Cancer pain(neurosurgical management). Acta Chir Iugosl, 2004, 51(4):15-23.
- [3] NELSON D V, STACEY B R. Interventional therapies in the management of complex regional pain syndrome[J]. Clin Pain, 2006, 22(3): 438-442.
- [4] ROMANELLI P, ESPOSITOR V, ADLER I. Stereotactic bilateral anterior cingulotomy for intractable pain [J]. Clin Neurosci, 2005, 12(8): 886-890.
- [5] HAYASHI M, TAIRA T, CHERNOV M, et al. Gamma knife surgery for cancer pain - pituitary gland - stalk ablation: a multicenter prospective protocol since 2002 [J]. Neurosurgery, 2004, 100(6): 1133-1134.
- [6] YEN C P, KUNG S S, SU Y F, et al. Stereotactic bilateral anterior acingulotomy for intractable pain [J]. Clin Neurosci, 2005, 12(8):886-890.
- [7] 刘灵慧,陈善成,龙大宏,等.丘脑中央中核毁损治疗癌症头痛的实验和临床应用[J].癌症,2003,22(3):314-316.
- [8] 何伟雄,曾维安,许梅曦,等.不同镇痛方式对高龄肺癌手术后恢复的综合分析[J].中山大学学报:医学科学版,2006,27(5):584-586.
- [9] 张天泽,徐光炜,主编.肿瘤学[M].天津:天津科学技术出版社,1996:2725-2729.
- [10] BALAS I, LLUMIGUANO C, HORVATH Z, et al. MRI guided stereotactic thalamotomy for the treatment of the neurogenic pain[J]. Rev Neurol, 2000, 31(6):531-533.
- [11] FRIGHETTO L, DE SALLEA A, WALLACE R, et al. Linear thalamotomy[J]. Surg Neurol, 2004, 62(3):106-114.
- [12] OHYE C, SHIBAZAKI T. Lesioning the thalamus for dyskinesia[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2001, 77(1):33-39.
- [13] HAYASHI M, TAIRA T, CHERNOV M, et al. Role of pituitary radiosurgery for the management of intractable pain and potential future applications [J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2003, 81(1):75-83.
- [14] KOURTOPOULOS H. Stereotactic radiosurgery in neurosurgery [J]. Hell J Nucl Med, 2005, 8(3): 184-186.

(编辑 王晓鹰)