



doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2021.03.001

• WHO 疾病分类 •

慢性癌症相关性疼痛 *

摘要 全球范围内癌症发病率持续上升,与此同时,现代肿瘤学研究的快速发展让许多癌症病人能够长期生存。疼痛是癌症病人最常见的严重症状之一,可以导致病人失去生活能力。除癌症本身可引起疼痛外,癌症的治疗也可导致慢性疼痛。世界卫生组织 (WHO) 新版国际疾病分类 ICD-11 首次将慢性癌症相关性疼痛 (Chronic cancer-related pain, CCRP) 列入国际疾病分类。本文将介绍 ICD-11 分类中新添加的慢性癌症相关性疼痛内容。慢性癌症相关性疼痛是指由原发癌症本身或肿瘤转移所致的疼痛(慢性癌性疼痛)或癌症治疗引起的疼痛(慢性癌症治疗后疼痛),这类疼痛须与由共病引起的疼痛相鉴别。WHO 和其他学术组织已经详细阐明了晚期癌症病人的疼痛管理方案,但是癌症病人和癌症幸存者长期慢性疼痛的治疗仍是一个重要的临床挑战,这些病人可能同时存在由癌症、癌症治疗和其他不相关因素引起的疼痛。本文通过介绍 ICD-11 中慢性癌症相关性疼痛的分类,帮助医师制订个体化的疼痛治疗计划并促进针对性研究。

关键词 分类;慢性疼痛;ICD-11;癌症;放疗;化疗;诊断

一、癌症相关性疼痛的背景

癌症的发病率持续上升,2020 年全球新发癌症人数约为 1700 万,5 年生存率大约 66%,其中 40% 的病人可生存 10 年以上。另外,每年约有 850 万人死于癌症。疼痛是癌症病人最常见的症状,贯穿癌症治疗全过程,并持续到癌症治疗结束之后。已经完成癌症根治性治疗的幸存者中 33%~40% 患有慢性疼痛。与之相比,在患有晚期癌症、濒临死亡的病人中,有 66% 经历疼痛,55% 为中至重度疼痛。

过去对“癌性疼痛(cancer pain)”的定义很模糊,癌症相关性疼痛不同于癌症病人或癌症幸存者已存在的疼痛。产生癌症相关性疼痛的原因包括原发癌症本身或肿瘤转移导致的骨骼、内脏、神经受到侵犯,也包括癌症治疗(手术、化疗和放疗)所致的组织或神经损伤引起的疼痛。老年癌症病人可能同时患有与癌症无关的其他疾病,因此这些病人的疼痛可能由非肿瘤因素所致,如骨性关节炎、糖尿病神经病变或其他疾病。病人的疼痛原因常常不止一个,这导致了疼痛的复杂性和治疗困难。一项系统

综述发现,平均每位癌症病人合并有 2 种以上不同性质的疼痛。

正确识别癌症病人或癌症幸存者的疼痛性质和原因,对实现最佳疼痛控制非常重要。准确的诊断和分类可能让病人获得更多的益处:①调整治疗方案,将药物镇痛、抗肿瘤治疗(如果已存在肿瘤治疗所致的慢性疼痛综合征,则需调整抗肿瘤治疗方案)、手术和非药物干预(如物理疗法或认知行为疗法)等相结合;②通过对病人健康教育、提供资源、帮助其改进应对策略等方式来促进病人自主管理癌症及其疼痛的能力;③为需要镇痛的病人提供更专业的专家会诊和治疗,例如多模式镇痛、神经阻滞或椎管内镇痛药物治疗等。

目前世界卫生组织(WHO)和其他国家或国际组织制定的疼痛治疗指南比较宽泛,没有依据具体的疼痛分类而定。因此,即便有这些指南和镇痛药物,癌症相关性疼痛治疗效果不满意的現象仍普遍存在。其部分原因归结于阿片类药物的获取受限或不及时。

编译:李小梅¹ 袁文茜² 曹伯旭² 宋 昱¹
审校:宋学军^{2,3} 万 有^{3,4} 樊碧发^{3,5} 韩济生^{3,4}

(¹解放军总医院第二医学中心老年医学科,北京 100853; ²南方科技大学疼痛医学中心 南方科技大学围术期医学研究中心,深圳 518055; ³北京大学医学部疼痛医学中心,北京 100191; ⁴北京大学神经科学研究所,北京 100191; ⁵国家卫健委中日友好医院疼痛科,北京 100029)

* 基金项目:全国科技名词委“ICD-11 疼痛术语的审定研究”科研项目(YB2019011)

[△] 通讯作者 李小梅 lixiaomei201306@sina.com; 宋学军 songxuejun@sustech.edu.cn



二、分类系统的必要性

埃德蒙顿癌症疼痛分期系统 (the Edmonton Staging System for Cancer Pain) 目前已经成为癌症相关性疼痛评估和分类的重要工具。包括对疼痛特征(强度、时程和位置等)、病理过程和病理机制以及其他相关因素(心理社会因素和药物依赖)等疼痛特性的标准化评估。疼痛的分类和评估相互关联,但概念不尽相同。评估的目的通常是量化某些参数,而分类则力求提供一个独特的、排他的详尽诊断,评估和分类是互补的。

目前没有国际公认的癌症相关性疼痛的分类标准。欧洲姑息治疗研究协作组 (the European Palliative Care Research Collaborative, EPCRC) 强调: 癌症疼痛需要分类, 且需要被一致认可的分类系统。尽管在 ICD-10 中, 编码 C00-D48 的这一章对各类癌症进行了详尽的分类, 但肿瘤相关性疼痛 (neoplasm-related pain) 仅给了一个代码 (G89.3), 这一代码没有区分急性和慢性疼痛。ICD-10 中没有详细的代码系统区分癌症病人是否有不同类型的慢性癌症相关性疼痛。这一分类上的缺陷阻碍了获取慢性癌症相关性疼痛的准确数据。由于 ICD 编码也用于报告临床研究中的目标管控疾病和病人的共病, 所以疼痛在此类代码中的缺失阻碍了新治疗的开展和实施, 并且可能妨碍对与疼痛治疗相关的医保费用进行充分的计价。导致慢性癌症相关性疼痛的统计学数据缺失, 使得癌症相关性疼痛的治疗费用纳入公共政策决策时缺乏有利证据。

三、IASP 特别工作组 ICD 分类倡议

为了从整体上改进慢性疼痛、尤其是慢性癌症相关性疼痛缺乏准确分类的现状, 国际疼痛学会 (the International Association for the Study of Pain, IASP) 成立了专门工作组, 与 WHO 的代表紧密合作, 以修改、构建一个新的更具有系统性的慢性疼痛分类。在这一分类中, 慢性疼痛被定义为持续或反复发作超过 3 个月的疼痛。之所以选择这一定义是因为它的可操作性更强, 与目前广泛采用的标准相一致, 且包括大多数相关情况。

IASP 工作组认识到, 虽然 3 个月的定义对于区分急性和慢性疼痛是重要的, 但在区分进展期癌症病人的疼痛时应用该标准可能有难度。首先, 在癌症所致的组织破坏持续加重的情况下, 急性和慢性疼痛之间的区别是模糊的; 其次, 许多进展期癌症病人从出现持续性疼痛到死亡可能不足 3 个月。在一项队列研究中, 病人死亡前使用强阿片类药物的中位治疗时长为 9 周。因此, 在疼痛不足 3 个月时,

尤其是病人没有后续抗肿瘤治疗指征时, 持续性肿瘤相关性疼痛也属于慢性疼痛。

在建议的分类中, 可考虑选择记录疼痛的时程、严重程度以及是否存在心理社会因素等内容作为分类指标。对疼痛严重程度的评估将考虑到疼痛强度、疼痛相关的痛苦和功能损害, 这些评估借助于标准化的评定量表, 包括数字评分法 (numerical rating scales, NRS) 或视觉模拟评分法 (visual analogue scales, VAS) 等量表 (详见常用的配套文件和编码分类指标的补充资料, <http://links.lww.com/PAIN/A658>)。此外, 功能状态评估将依据有关的国际功能分类 (the International Classification of Functioning, ICF)。可见, 癌症相关性疼痛的测评是与上述分类指标紧密联系在一起的。

四、慢性癌症相关性疼痛的分类

与 ICD-10 相同, 癌症本身的代码将收集在 ICD-11 的专属章节中 (基础模块: 1630407678), 如有需要则可在在此基础上补充慢性癌症相关性疼痛的诊断和代码 (基础模块: 785363034)。如需查阅加入 ICD-11 中慢性癌症相关性疼痛的全部代码信息, 可参阅有关的补充资料 (<http://links.lww.com/PAIN/A658>)。该网址提供的信息包含 ICD-11 的全部内容, 并不断更新和扩大, 其相关子集, 称为“线性化的子集”, 是为 WHO 的实际诊断编码准备的。WHO 每隔一定的时间就准备所谓的“冻结版本”, 它们是特定时间点线性化子集的“快照”, 旨在编码持续开发过程中提供公共参考版本, ICD-11 的冻结版本已经于 2018 年 6 月 18 日开始实施。ICD-11 的另一个新特性是所谓的“多母级”, 即将一个相同的概念归入多个根目录 (所谓的“母代”) 之中。例如, 将神经病理性癌症疼痛既列为癌症疼痛, 也列为神经病理性疼痛, 以提高这一疼痛的系统清晰度。

1. 慢性癌症相关性疼痛分类的总体框架

与癌症有关的慢性疼痛主要来源于癌症本身和用于对抗癌症的治疗方法。新分类反映了这一结构特点: 慢性癌症相关性疼痛的顶层分类即描述了这两种来源的疼痛, 并在下一级分类中分别列出了由这两种原因引起的各类疼痛 (见图 1)。

2. 慢性癌症相关性疼痛分类中的诊断代码

慢性癌症相关性疼痛 (Chronic cancer-related pain, CCRP) 是指由原发癌症本身或肿瘤转移所致的疼痛 (慢性癌症疼痛) 或癌症治疗引起的疼痛 (慢性癌症治疗后疼痛)。这类疼痛需要和共病引起的疼痛相鉴别, 因此必须仔细监测癌症幸存者的疼痛,

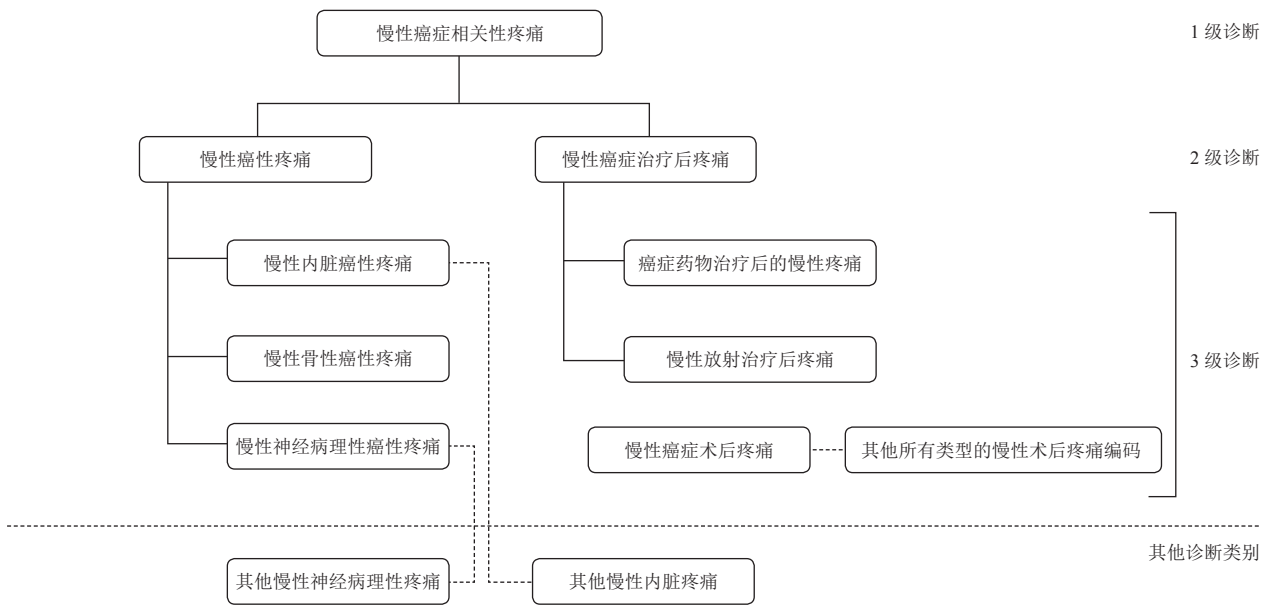


图1 慢性癌症相关性疼痛分类的总体框架

1级和2级诊断是ICD-11版本中的一部分；3级诊断已加入基础层。根据ICD-11中多母级(multipleparenting)的新概念，一个诊断结果可能隶属于多个诊断类别。慢性癌症术后疼痛也和其他慢性术后疼痛一起编码，依据手术类型而体现在相应的章节中。

而疼痛性质或强度的变化可能表明初始恶性肿瘤的复发。需要仔细的评估来鉴别是癌症或其治疗引起的疼痛还是共同疾病所致，而这些疼痛常常是共存的。例如肺癌胸部手术可导致术后疼痛，该手术部位的肿瘤复发会加剧这种疼痛。这种情况下，临床医师要鉴别导致疼痛的主要原因并由此优化疼痛治疗方案。慢性癌症相关性疼痛的拟议分类提供的具体代码涵盖了这些方面。总的诊断代码“癌症相关性疼痛”仅指与癌症有关的疼痛，不需明确其病因（癌症本身或其治疗），这就允许癌症相关疼痛综合征(Cancer-related pain syndrome)编入其中，这类疼痛由不可分割的多因素所致，这一诊断有助于将这些病人和没有慢性疼痛的癌症病人相区分。

(1) 慢性癌性疼痛(Chronic cancer pain, CCP): 慢性癌性疼痛是指由原发癌症本身或肿瘤转移引起的疼痛。慢性癌性疼痛包括炎症和神经病理性两种机制，是组织对原发肿瘤或肿瘤转移做出反应的一种直接效果，由肿瘤的扩张所引起的组织损伤和炎症因子释放所致。此外，癌症还可以压迫和破坏感觉神经，使组织失去神经支配，导致神经病变。癌性疼痛可被认为是一种伤害感受性疼痛和神经病理性疼痛相混合的疼痛，但越来越多的证据表明：它还具有独特的特征，应该被视为一种单独的疼痛状态。

癌性疼痛的时程特征可描述为持续性（背景性疼痛 background pain）或间断性（间歇性疼痛 episodic pain）。间歇性疼痛包括可预测（活动相关性疼痛）和不可预测的疼痛（自发疼痛）。间歇性疼痛可以是可预见的（突发性疼痛），例如因负重或活动（包括吞咽、排便、咳嗽或反复换药）引起的疼痛加重，间歇性疼痛也可以是与运动或活动无关的不可预测的（自发性疼痛），例如与神经损伤有关的绞痛、刺痛。间歇性疼痛如与单次临床操作相关（注射或活检）则被视为急性疼痛，不包括在慢性癌性疼痛分类中。慢性癌痛分为4类（包括3种不同的病因）：内脏、骨骼、神经病理性源性癌性疼痛和其他慢性癌性疼痛。

慢性内脏癌性疼痛(Chronic visceral cancer pain, CVCP): 慢性内脏癌性疼痛是指原发肿瘤和肿瘤转移损伤了头颈部或胸腹盆腔内的内脏器官所引起的慢性疼痛。例如肝转移灶、胰腺肿瘤侵犯腹腔神经丛所致的疼痛，食管或肺肿瘤局部进展所致的胸骨后疼痛。慢性内脏性癌性疼痛通常定位不佳，可能出现牵涉痛（如肝转移引起的肩峰疼痛被编码为慢性内脏癌性疼痛）；疼痛的形成机制包括局部压迫、扩张、炎症和缺血等。疼痛可以是持续性的，也可以是间歇性的，特别是与器官扩张有关的疼痛。这类疼痛也同时列在



慢性继发性内脏痛这一根目录之下。

慢性骨性癌性疼痛 (Chronic bone cancer pain, CBCP): 慢性骨性癌性疼痛是指由原发肿瘤和肿瘤转移破坏或损伤骨骼引起的慢性疼痛，是最常见的慢性癌性疼痛类型。由于原发性骨肿瘤比较罕见，所以其他部位肿瘤转移到骨骼所致的疼痛是最常见的慢性骨性癌性疼痛类型。例如结肠癌至股骨干的孤立性转移灶、乳腺癌或前列腺癌的多发骨转移灶、多发性骨髓瘤等。最常见的骨转移部位是椎骨、骨盆、长骨和肋骨。癌症骨转移可显著削弱骨骼的承受力，以至于不经意的移动、撞击或跌倒都可能导致病理性骨折。

慢性神经病理性癌性疼痛 (Chronic neuropathic cancer pain, CNCP): 慢性神经病理性癌性疼痛是指由原发肿瘤和肿瘤转移破坏或损伤外周或中枢神经系统引起的慢性疼痛。慢性外周性神经病理性癌性疼痛包括胸部原发或转移性肿瘤破坏臂丛神经，或腹盆腔肿瘤损伤腰骶神经丛等。脊髓压迫（癌症骨转移导致的椎体塌陷）可导致慢性中枢性神经病理性癌性疼痛。慢性神经病理性癌性疼痛的症状不同，疼痛通常与受累的神分布范围有关，其神经病理性机制与癌性疼痛的不良预后相关。正确识别神经病理性疼痛的机制很重要，是应用辅助镇痛药物的依据。

其他慢性癌性疼痛: 此代码适用于除内脏、神经病理性或骨骼起源以外的原发癌症或肿瘤转移引起的慢性疼痛，并且病因已知。例如，此代码可用于由肿瘤浸润软组织引起的疼痛、T细胞淋巴瘤引起的皮肤疼痛或癌症淋巴结转移引起的疼痛。如果病因不明，或疼痛是由原发癌症或肿瘤转移带来的已知病因共同引起，则将适用根代码“慢性癌性疼痛”。

(2) 慢性癌症治疗后疼痛 (Chronic postcancer treatment pain, CPCTP)

除了癌症本身，癌症治疗也可能引起疼痛。手术、化疗和放射治疗（简称放疗）这些治疗方法都可能导致慢性疼痛。接受了抗肿瘤治疗（如盆腔手术、全身化疗和根治性盆腔放疗）的病人，其治疗后慢性疼痛的确切病因很难分辨。在这种情况下，笼统地诊断为癌症治疗后慢性疼痛是合适的。如果疼痛的原因是明确已知的，或只进行了一种治疗，那么可以使用下述具体的、特定的次级诊断。

癌症药物治疗后的慢性疼痛 (Chronic postcancer medicine pain, CPCMP): 癌症药物治疗后的慢性疼痛是指由任何抗癌药物引起的慢性疼痛，包括全身

化疗、激素治疗和生物治疗等使用的药物。最常见的抗癌药物为全身化疗药物，给药方式包括口服或静脉注射。然而，经常使用的激素治疗，例如抗雌激素（他莫昔芬 tamoxifen），抗雄激素（比卡鲁胺 bicalutamide 和阿比特龙 abiraterone），芳香酶抑制剂（阿那曲唑 arimidex 和来曲唑 letrozole）和促黄体激素抑制剂（戈舍瑞林 goserelin），它们与各种不同的慢性疼痛综合征相关。新的生物疗法（如单克隆抗体和蛋白激酶抑制剂等）作为靶向治疗的手段正越来越多地被应用。其他包括用于治疗癌症骨转移的双膦酸盐，可能导致下颌骨坏死和疼痛，糖皮质激素导致股骨头坏死和疼痛等。

慢性痛性化疗后多发神经病变 (Chronic painful Chemotherapy-induced polyneuropathy, CIPN) 作为 ICD-11 的一个诊断类别。在接受激素治疗的女性乳腺癌病人中，45% 伴有慢性关节痛，表现为对称性的关节疼痛，最常见的部位是手腕、双手和膝盖。这也是病人放弃治疗的最常见原因。叙事性的病例报告提示一些新的生物疗法可能与慢性疼痛综合征（如慢性腹痛和肌肉骨骼痛）相关，但临床经验尚未充分确定其因果关系。

慢性痛性化疗后神经病变 (Chronic painful chemotherapy-induced neuropathy, CPCIN): CPCIN 是指由于治疗原发肿瘤或肿瘤转移采用了口服或静脉化疗而引起的慢性周围性神经病理性疼痛。引起周围神经病变的常用化疗药物包括紫杉类（紫杉醇 paclitaxel 和多西紫杉醇 docetaxel）、铂类（顺铂 cisplatin 和奥沙利铂 oxaliplatin）、生物碱类（长春新碱 vincristine）、沙利度胺和蛋白酶体抑制剂（硼替佐米 bortezomib）。CPCIN 可以在第一次化疗后就出现，但通常是剂量累积性的，60% 的病人在化疗或一些蛋白激酶抑制剂治疗 3 个月后出现，30% 的病人在治疗 6 个月甚至更长时间后出现。治疗前就存在的神经病变是慢性痛性化疗后神经病变发生的危险因素。可表现在手和脚部，有时影响面部，还可从手脚延伸到手臂和小腿，病变区呈手套和袜套样分布。疼痛通常为刺痛或烧灼样，也可被描述为一种“放电样感觉”。慢性痛性化疗后神经病变也列在慢性痛性多发神经病变 (Chronic painful polyneuropathy) 的子目录里。

慢性放射治疗后疼痛 (Chronic postradiotherapy pain): 慢性放疗后疼痛是指对原发肿瘤或肿瘤转移进行放射治疗时，照射野内神经、骨骼或软组织的延迟性损害所致的慢性疼痛。慢性放疗后疼痛很少见，但随着癌症长期生存率的提高，人们对该疼痛



有了更多的认识。这类疼痛的发生可始于放疗结束后几个月内或数年后,发生的危险因素包括总治疗剂量过大、每次放疗剂量大以及联合使用手术或化疗治疗。尽管总体发病率正在下降,但是依然有约 2% 的乳腺癌幸存者和高达 15% 的头颈部癌症幸存者经历这种疼痛,诊断时须先排除癌症复发引起的疼痛。慢性放疗后疼痛最常见的形式是辐射引起的慢性神经病变,ICD-11 诊断分类中对此单独进行了描述。这类疼痛的其他形式包括慢性骨盆疼痛 (chronic pelvic pain) 和慢性头颈疼痛 (chronic head and neck pain)。慢性骨盆疼痛和腰部疼痛也可能是由不全骨折引起的。

辐射引起的慢性痛性神经病变 (Chronic painful radiation-induced neuropathy, CPRIN): 辐射引起的慢性痛性神经病变是指对原发肿瘤或肿瘤转移进行放射治疗时,照射野内神经系统的延迟性损害所致的慢性疼痛。它可能是由辐射引起的纤维化导致的神经压迫引起的,但也可能由微血管缺血后的神经和血管直接损伤引起。通常在放疗数年后发生,并通常是进行性且不可逆的。最常见的辐射引起的神经病变是臂丛神经病变,可能在乳腺癌或肺尖部癌的放射治疗之后发生。然而,盆腔放疗后的腰神经丛病变和颈椎放疗后的脊髓轴向神经病变也有报道。慢性痛性多发神经病变分类下也包含了该类诊断。

慢性癌症术后疼痛 (Chronic postcancer surgery pain, CPCSP): 许多癌症的一线治疗方法是手术切除肿瘤或肿瘤转移灶。手术相关的慢性疼痛都是相同的,无论手术是与癌症有关还是与某些其他情况有关。因此,慢性癌症术后疼痛将与其他术后慢性疼痛一起编码,其编码的位置取决于手术后疼痛的类型。这类疼痛还包括活检或胸腹腔置管引流术后的慢性疼痛。

慢性癌症术后疼痛在乳腺癌术后(乳房切除术后疼痛)或肺癌术后(开胸后疼痛)尤为常见,但不仅限于此,可继发于任何癌症手术或有创操作

(如组织活检或胸引流管插入)。据报道在切除乳房的女性中,术后 9 个月出现持续性疼痛为 63%,其中有 25% 为中到重度疼痛。肺癌开胸术后 3 年内有 33% 的病人发生疼痛,其中中到重度疼痛占 11%~18%。术后疼痛的主要机制可能是神经受损,但并不仅限于此。

其他慢性癌症治疗后疼痛: 此编码适于因癌症治疗而引起的慢性疼痛,这些疼痛与癌症的药物治疗、放疗或外科手术无关,且病因不明。目前,仅有很少的癌症治疗能满足这一标准,例如食道或直肠支架置入后的疼痛。如果疼痛的病因不明,或为已知的多种癌症治疗共同参与所致,则这类疼痛就应该分在根目录“慢性癌症治疗后疼痛”之下。

五、讨论

将慢性癌症相关性疼痛作为慢性继发性疼痛综合征 (Chronic secondary pain syndromes) 进行编码,目的是为潜在的肿瘤性疾病所致的疼痛提供另一共同诊断。尽管这类疼痛被认为是一种症状,但其本身就需要治疗。对于即将结束生命的晚期癌症病人,需由姑息治疗专家指导疼痛治疗。对于罹患癌症的病人和癌症幸存者来说,其慢性疼痛的治疗需由疼痛专家指导,鉴于这些病人镇痛治疗的持续时间可能会超过肿瘤原发病的治疗时间,因此,慢性癌症治疗后疼痛的代码有可能成为这些病人的主导代码。在试验性的分类测试中,慢性癌症相关性疼痛代码的加入受到了非常强烈的欢迎。

六、总结和结论

ICD-11 版本中增加了癌症相关性疼痛,这一独特的分类将带来很多好处,将会激发针对这一疼痛综合征的预防、研究和治疗,包括多模式镇痛和行为干预等,并进一步促进癌症相关性疼痛的标准化评估。对病人而言,将有助于他们获得更好的镇痛治疗机会。分类的改进工作将依据后续流行病学、转化医学和临床研究的新数据进行。

(Bennett MI, *et al.* The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic cancer-related pain. *Pain*, 2019, 160:38-44.)