

放射性脑损伤诊断标准的研究

邢志伟¹, 徐彦金², 曹永珍³, 魏建⁴, 姜恩海¹, 赵欣然¹ 杨宝柱², 江波¹, 张宝库²

中图分类号: R818 文献标识码: C 文章编号: 1004-714X(2010)04-0405-02

【摘要】目的 为了对头颈部肿瘤放射治疗导致的严重并发症—放射性脑损伤进行正确的诊断和处理。方法 收集国内外相关文献七十余篇, 专著十种, 收集国内放射性脑损伤(cerebral radiation injuries, CRI)病例资料 650例, 经详细分析和总结。结果 依据 ICRP41号出版物和病例资料确定剂量阈值; 分度标准—主要参考了 RTOG/ EORTC 的 SOMA分级标准及美国国立癌症研究所(NCI)的常用毒性标准 3.0版; 临床分三期, 即急性期、早迟发反应期、晚迟发反应期; 以 CT及 MRI作为放射性脑损伤的主要检查手段。结论 制定了放射性脑损伤诊断标准, 诊断标准包括剂量阈值、临床表现、分度标准、辅助检查、鉴别诊断、处理原则等内容。

【关键词】 肿瘤放疗; 放射性脑损伤; 诊断标准; 研究

放射性脑损伤是头颈部恶性肿瘤、脑血管畸形等放射治疗的主要并发症之一, 偶发于电离辐射事故中; 随着直线加速器、X刀、 γ 刀、光子刀、组织间近距离放疗等放射治疗技术在临床工作中的广泛应用, 头颈部肿瘤患者的生存期逐渐延长, 晚迟发期放射性脑损伤严重影响患者的生存质量并且容易诱发医疗纠纷; 另外各种影像检查手段特别是核磁共振(MRI)的日益普及, 上述疾病的诊断逐渐增多, 在发病机制、影像学诊断、预防及治疗方面也有了深入的研究, 因此制定放射性脑损伤诊断标准的时机已成熟。

1 对象与方法

1.1 对象 收集国内文献七十余篇, 专著十余种, 内容包括放射性脑损伤的发病机理、剂量阈值、临床表现、分度标准和治疗及预防措施等, 收集国内放射性脑损伤(cerebral radiation injuries, CRI)病例资料, 其中关于诊断和治疗的病例资料 401例, 关于影像学诊断的病例资料 249例, 经详细分析和总结。

1.2 方法 确定剂量阈值: 主要依据 ICRP41号出版物^[1]和病例资料。关于临床分度: 我们主要参考了放射肿瘤治疗协作组(RTOG)/欧洲癌症研究治疗组织(EORTC)的 SOMA分级标准及美国国立癌症研究所(NCI)的常用毒性标准 3.0版, 并增加了改良 Rankin评分。

关于分期: 临床分期在文献报道中分为三期, 一般分为急性期、早迟发期、晚迟发期, 但在分期时间上存在差异, 我们主要依据病例资料并参考了《放射治疗损伤》中分期标准^[2]。

在放射性脑损伤的诊断中影像学表现显得尤其重要, 影像学的明显异常与轻微的临床表现不一致是本病的特征。我们查阅了相关文献, 分析了各种影像学检查的利弊。

2 结果

ICRP41号出版物给出的引起脑梗死、坏死 TD_{5/5}的剂量是 60Gy TD_{50/5}的剂量是 70Gy 因此, 将脑累积剂量 ≥ 60 Gy 作为分次照射的剂量阈值; 一次照射或等效一次照射剂量的剂量阈值主要依据病例资料, 我们将一次照射或等效一次照射剂量定为 ≥ 10 Gy

临床肿瘤患者放射治疗所致损伤与分割方式和受照体积

有关, 常规分割照射时体积不同其剂量阈值也不同; 非常规分割照射时, 照射剂量应用 IQ公式计算。

关于分度标准, RTOG/ EORTC 的 SOMA分级标准用主观(subjective)、客观(objective)、处理(management)、分析(analysis)进行记录, 简称 SOMA。为了标准的简便实用、重点突出, 我们只将主观性指标及客观性指标保留, 去掉处理及分析项目, 将分级标准改称分度标准, 并参考常用毒性标准 3.0版作适当修改。在放射性脑损伤分度标准中增加了改良 Rankin评分。

关于放射性脑损伤的分期, 分为急性期、早迟发期和晚迟发期三期, 在分期时间上有两种分法即: 照射后数天至 1个月为急性期, 1~3个月为早迟发期, 3个月后至晚迟发期。已查病例资料中关于早迟发期病例 45例, 其中 38例在 3~6个月发病; 经治疗后好转, 关于晚迟发期的发病时间见表。下表为文献资料中晚迟发期病例潜伏期的汇总, 从表中可知 158例晚迟发期患者, 只有 4例发病时间在 6月之内。依此, 放射性脑损伤诊断标准的分期: 即急性期: 常发生于照射后数天至 1个月; 早迟发期: 常发生于照射后 1~6个月; 晚迟发期常发生于照射 6个月。

| 表 1 首程与再程放疗后出现迟发期脑损伤时间 | | | | | | | | | | |
|------------------------|----|-----|--------------------|----------------------|----|-----------------|-------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| 潜伏期 | 例数 | | | | | | | | | |
| | 17 | 35 | 2 | 4 | 26 | 29 | 6 | 18 | 21 | |
| | 3 | 14 | | 1 | 3 | | | | | |
| 首程 | 3月 | >6月 | 10~10 ^a | 14月~4 ^a 余 | 3月 | >2 ^a | 7月~5 ^a | 1 ^a ~12 ^a | 2 ^a ~7 ^a | >6月8月~6 ^a |
| 再程 | | | 6月~49月 | | | | | | | >3月 |

放射性脑损伤的影像学检查中, CT有一定的特异性, 但阳性率低。MRI不受颅底线束硬化伪影的影响, 检出额叶底部、双颞叶下回病灶尤其是较小病灶方面明显高于 CT能早期、准确地发现轻微的脑水肿, 是目前最有价值的放射性脑损伤影像学检查方法。

3 讨论

放射治疗因其能有效地保留正常组织, 器官解剖结构的完整性, 已成为头颈部肿瘤治疗的主要手段, 但是放疗的并发症, 尤其是各种迟发性放射损伤的发生率也在不断增加。放射性脑损伤是头颈部肿瘤放射治疗的重要并发症之一, 因此, 制订放射性脑损伤的诊断标准意义重大, 诊断标准包括: 剂量阈值、临床表现、分度标准、治疗方法等。目前国内外没有关于电离辐射事故—放射性脑损伤的相关报道, 因此标准的制订主要依据国际原子能机构(IAEA)和国际辐射防护委员会(ICRP)出版物和肿瘤放射治疗的病例资料。

基金项目: 卫生部基金项目资助; 放射性脑损伤诊断标准, 9—2001—053
作者单位: 1 中国医学科学院放射医学研究所临床室, 天津 300020
2 辽河油田第二职工医院; 3 天津医科大学总医院 4 大港油田总医院。
作者简介: 邢志伟(1964—), 女, 汉族, 天津市人, 主任医师, 学士, 从事放射损伤基础及临床救治工作
通讯作者: 姜恩海, E-mail: jh1953@yahoo.com.cn

关于剂量限值, 累积剂量主要参照 ICRP41号出版物, 一次性剂量阈值主要依据病例资料, 丁学华^[3]曾报道过一组 21 例采用每次 10Gy 照射, 每隔 2 天照射一次, 共照射三次, 总量虽只有 30Gy, 但影像学发现多数患者照射后的瘤体内均有不同程度的出血情况, 瘤体周围的正常脑组织也出现大片水肿。Yon^[4]报道用 7.5Gy/次、隔日照射、共两次的方法治疗 83 例脑部转移瘤, 结果 41 例发现明显的脑水肿。Hind^[5]报道 4 例脑转移患者用单次 10Gy 全脑治疗, 结果 4 例均发生急性放射性脑水肿并死亡, 而脑干部有较大占位病变颅压增高时, 一次 1.5—1.7Gy 仅照射一次也会引起急性脑水肿。因此我们将一次照射或等效一次照射剂量阈值定为 $\geq 10\text{Gy}$ 。影响放射性脑损伤剂量阈值的因素很多, 如大分割剂量、照射体积、个体放射敏感性、合并化疗、合并疾病(高血压、动脉硬化等)、高龄患者等因素均降低脑的放射耐受剂量。

放射性脑损伤的临床表现较为复杂, 且缺乏特异性。颅压增高是最常见的临床表现, 其主要原因是放疗造成的广泛的脑组织水肿, 其中脑白质水肿较脑灰质更为明显; 除此之外存在神经系统损害的定位表现如颞叶、小脑、脑干及神经损害, 其次无明确定位表现以头晕、头痛、手足麻木、乏力等为主要症状; 另外还有一部分患者无症状, 在影像学检查时被发现。

廖遇平报告^[4] 35 例鼻咽癌放射性脑损伤的临床表现因部位而异, 颞叶损伤表现为精神障碍及颅内压增高, 主要有头痛 20 例 (57.1%), 性格改变 18 例 (51.4%), 记忆力下降 17 例 (48.6%), 表情淡漠 15 例 (33.3%), 幻嗅 8 例 (22.9%)。脑干放射性脑损伤因部位不同差异较大; 刘雅洁^[5]报告颞叶损伤者无明显症状 2 例; 王锐^[6]报告的 37 例脑肿瘤放疗后脑组织水肿坏死 33 例, 脑坏死囊性变 5 例, 脑出血 6 例, 脑梗塞 2 例, 并发神经损伤 8 例 (包括颅神经和外周神经)。

关于放射性脑损伤的影像学诊断, CT 平扫示病灶呈低密度, 病灶周边水肿明显。MR 表现有白质的坏死、灰质的病灶、含铁血黄素的沉积、血脑屏障的破坏以及占位效应。血脑屏障的破坏表现为中心强化、结节状强化和不规则强化。然而不管是 CT 还是 MR 对鉴别放射性坏死与肿瘤复发无明显帮助, 而且常规的 CT/MR 能显示的是已无法逆转的放射性脑损伤。放射性脑损伤的起始阶段往往无症状, 这就需要依靠影像学尽早地发现异常以接近病理学改变的时间, 功能性成像和分子影像学新技术的出现为此提供了可能。放射性脑损伤与肿瘤复发的鉴别是诊断中的另一难点。无创性影像学检查为鉴别损伤和复发所提供的价值越来越大, 尤其是磁共振波谱 (MRS)、磁共振扩散加权成像 (DWI)、扩散张量成像 (DTI)、单光子发射计算机体层摄影 (SPECT)、正电子发射体层摄影 (PET) 等, 但这些方法的诊断敏感性及其特异性无明显差别, 且都有各自缺陷^[7]。

磁共振扩散加权成像 (DWI) 可以检测不同组织及病灶水分子扩散的变化, 利用测定表观扩散系数 (apparent diffusion coefficient ADC) 对放疗反应和放射性损伤进行定量分析。急性期和早期迟发反应由于脑水肿 ADC 值明显增高, 其敏感性高于常规序列 MRI 可以作为早期监测的方法之一。

磁共振波谱成像 (MRS) 其功能主要是能检测脑细胞代谢有关的化合物, 目前的研究显示 MRS 在检测放射性脑损伤有更高的敏感性, 放疗后在常规 MRI 上表现不明显的病灶, 可以在 MRS 显出异常^[8], 主要是三大代谢物氮乙酰胺门冬氨酸 (N-acetylaspartate, NAA)、胆碱 (Choline, Cho) 和肌酸 (Cr) 的浓度变化。

已有学者将质子波谱分析技术 (H-MRS) 应用于早期急性期及晚期延迟性放射性脑病的诊断上^[9-10]。宋琼^[11]等采用 MRS 和 DT 诊断超急性期放射性脑损伤。

单光子发射计算机体层摄影 (SPECT) 和正电子发射体层摄影 (PET) 是利用放射性药物试剂行脑成像, ²⁰¹Tl-SPECT 显

像可以鉴别复发和放射性坏死; ¹⁸F-氟脱氧葡萄糖 (FDG) 是最常用的 PET 显像剂, 恶性肿瘤为高代谢率, 几乎所有的放射性脑坏死早期病人都出现损伤区的 ¹⁸F-FDG 代谢抑制^[12]。

放射性脑损伤的治疗缺乏特异性的方法, 尤其是晚迟发期脑损伤, 到目前为止, 还没有一个逆转的办法, 早期患者用大剂量皮质激素治疗可使部分患者获得缓解, 据 Lee^[13]等报道皮质激素的有效率达 33%, 但大剂量长期使用激素有诸多的并发症, 使用时需要注意防范, 但治疗后仅可减轻症状, 不能阻止疾病的演变过程, 神经营养药、血管扩张药、大剂量维生素、活血化瘀中药及高压氧^[13] 等均有文献报道用来治疗放射性脑损伤, 疗效难以评定。沈庆羿等^[14]应用依达拉奉治疗放射性脑损伤取得可喜进展。姜交德等^[15]发现水通道蛋白-4 (AQP4) 参与放射性脑水肿的形成, 是导致水肿产生的重要原因之一, 能否使用 AQP4 调节剂来减轻放射性脑水肿, 都有待进一步的探究。

参考文献:

- [1] ICRP41 号出版物. 电离辐射的非随机效应 [M]. 北京: 原子能出版社, 1988: 40—41.
- [2] 申文江, 王绿化主编. 放射治疗损伤 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 21—32.
- [3] 丁学华, 朱诚, 卢亦成, 等. 立体定向后装内放射治疗脑深部肿瘤后放射性脑损伤的防治 [M]. 中华神经外科杂志, 1999 15(4): 254—255.
- [4] 廖遇平, 洪继东, 王学伟, 等. 鼻咽癌放射性脑损伤 35 例分析 [M]. 医学临床研究, 2004 21(1): 36—38.
- [5] 刘雅洁, 蔡伟明, 徐国镇. 鼻咽癌放疗后放射性脑损伤分析. 中华放射医学与防护杂志, 2001 21(5): 359—360.
- [6] 王锐, 孙立, 康静波, 等. 脑肿瘤放疗后脑损伤的治疗 [J]. 肿瘤防治研究, 2002 29(5).
- [7] 方向明, 胡晓云. 放射性脑损伤的影像学研究进展 [J]. 国外医学临床放射学分册, 2007 30(1): 16—20.
- [8] Movsas B, Li BS, Babb JS, et al. Quantifying Radiation Therapy-induced Brain Injury with Whole-brain Proton MR Spectroscopy: Initial observations [J]. Radiology 2001 221(2): 327—331.
- [9] 罗柏宁, 孟俊非, 张波, 等. 放射性脑损伤的磁共振氧质子波谱研究 [J]. 中山大学学报 (医学科学版), 2005 24(5): 504—508.
- [10] 秦岭, 马隆佰, 司勇峰, 等. 功能磁共振在早期急性期放射性脑损伤中的诊断应用 [J]. 广西医学, 2006 28(4): 509—600.
- [11] 宋琼, 夏黎明, 王承缘, 等. 超急性期放射性脑损伤的 MRS 和 DT 研究 [J]. 放射学实践, 2007 22(7).
- [12] 梁利安, 李少明, 王萍实, 等. PET 脑显像及其他显像技术在放射性脑损伤诊断的对比性研究 [J]. 现代临床医学生物工程学杂志, 2002 8(2): 113—115.
- [13] Fekemeier JJ, Hampson NB. A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach [J]. Undersea Hyperb Med 2002 29(1): 4—30.
- [14] 沈庆羿, 肖颂华, 叶剑虹, 等. 依达拉奉治疗放射性脑病的临床研究 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2007 27(6): 568—569.
- [15] 姜交德, 马志明, 刘运生. 大鼠急性放射性脑水肿水通道蛋白 4 的表达 [J]. 中南大学学报 (医学版), 2008 33(2): 252—256.

(收稿日期: 2010-06-21)