

·临床放射医学·

放射性脑损伤和脑肿瘤复发的鉴别诊断

陈艳芳 杨天恩 曹永珍

【摘要】放射性脑损伤是放射治疗的严重的并发症，其与脑肿瘤复发的鉴别诊断非常困难，目前主要依靠影像学诊断，核磁共振弥散加权像、磁共振波谱、正电子发射型计算机断层显像、单光子发射计算机断层显像等被认为对于鉴别诊断有一定的帮助，但其敏感性和特异性还有待于进一步研究。最终确诊依赖标本的组织学检查。

【关键词】脑损伤，放射性；脑肿瘤；肿瘤复发，局部；诊断，鉴别

【中图分类号】R818.74 【文献标识码】A 【文章编号】1673-4114(2006)05-0308-04

Differentiation between brain radiation injury and brain tumor recurrence

CHEN Yan-fang, YANG Tian-en, CAO Yong-zhen

(Department of Radiotherapy, Tianjin General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

【Abstract】Brain radiation injury is a severe complication of radiation therapy for cancer. A major dilemma in the diagnosis of radiation injury is differentiating it from recurrent tumor. MR diffusion-weighted imaging, MR spectroscopy, PET and SPECT have all been used in an attempt to differentiate the two. But none of them shows the best diagnosis sensitivity or specificity. Biopsy and histology may be considered the ultimate diagnosis tests.

【Key words】Brain injuries, radiation; Brain neoplasms; Neoplasm recurrence, local; Diagnosis, differential

放射性脑损伤是放射治疗后的一种严重并发症。根据经典放射生物学观点及症状、出现的时间，可将放射性脑损伤分为：① 急期损伤：发生于照射期间或治疗结束时出现的暂时症状，一般较轻微，病理基础为脑水肿；② 近期损伤：指放疗后数周至3个月，病理改变以脱髓鞘为主，多数症状是暂时的；③ 远期损伤：在照射后10个月或数年发生，病理改变主要是脱髓鞘、血管闭塞、血栓形成，最终坏死，可为局灶性，也可为弥漫性，但多限于白质。远期损伤是不可逆的，有时甚至是致命的，而急期损伤和近期损伤一般都是可逆的，临床上所观察到的多为远期脑损伤。放射性脑损伤与肿瘤复发的鉴别诊断存在一定难度，而早期诊断和早期处理对于预后极其重要。

1 影像学检查

放射性脑损伤的发病机制可能是综合性的，脑损伤发生的影响因素同照射总剂量、分割剂量、放

疗时间及次数、照射野设计、患者年龄、个体对辐射敏感差异等诸多因素有关系。目前主要依靠影像学诊断。

1.1 CT

放射性脑损伤用CT检查阳性率较低，主要表现为不规则水肿，增强后呈环形增强^[1]，晚期表现为囊性病变伴中心液化坏死。而且CT对中脑和桥脑下部及延髓的病灶显示较为困难^[2]。CT对于放射性脑损伤和肿瘤复发的鉴别诊断比较困难。

1.2 MRI

最常见的放射性坏死表现在瘤床的周围，一些情况下也可发生在远离肿瘤的部位，这种改变可以单独存在也可以和肿瘤周围变化共存；其他形式包括多灶性病变和弥漫性坏死。MRI近期表现最常见为水肿，晚期表现包括脑萎缩、白质坏死、脑软化、含铁血黄素沉积、血脑屏障破坏等。坏死区T1加权成像呈低信号，T2加权成像呈高信号^[3]，部分有占位效应。Kumar等^[4]列举了两个MRI的影像特征：“瑞士硬干酪”征象和“肥皂泡”征象。“瑞士硬干酪”征象具有皮质、白质和坏死病变混

作者单位：300052，天津医科大学总医院放射治疗科

通讯作者：曹永珍 (E-mail: afangtianjin@163.com)

和在一起的增强效应,“肥皂泡”征象描述不同类型坏死的核心。病变的范围和严重性不一定和临床症状一致。常规 MRI 对放射性脑损伤与肿瘤复发、转移的鉴别有一定困难。

1.2.1 弥散加权像(diffusion-weighted imaging, DWI)

DWI 技术依赖水分子在组织中的扩散,产生一个表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)图谱,可以反映弥散值。高 ADC 的图谱在 DWI 上的表现是黑色的,低 ADC 区域则产生增强的信号。理论上,放射性脑坏死的区域比起细胞过多的肿瘤组织应该有很高的弥散系数,所以这项技术可用于鉴别两种病变。Asao 等^[9]对 17 例患者进行前瞻性的研究,结果发现放射性坏死在 DWI 图像上通常为不均一性,常常包含一些斑点状的小的低密度影;在放射性脑坏死和肿瘤复发之间最大 ADC 值有显著的区别,即在复发组最大 ADC 值比坏死组要小。但是,也有报道在治疗颅外恶性肿瘤而造成的放射性脑坏死的病例中表现为高的 ADC 值,肿瘤被显示为低的 ADC 值^[9]。还有人认为, DWI 测定 ADC 在鉴别放射性脑损伤和肿瘤复发方面没有特异性^[7]。故在这领域尚需要进一步的研究。

1.2.2 磁共振波谱(MR spectroscopy, MRS)

MRS 作为一种检测人体内化合物水平的无创伤性技术,它以化合物或单质的化学位移频率分布曲线来表示检查结果,而不是以图像灰度对比显示病变。MRS 提供的信息早于 MRI,因为生化指标和代谢信息的改变早于疾病的形态学改变,对鉴别放射性脑损伤与肿瘤复发有一定的价值。目前,临床及科研常用于脑检测的是质子磁共振波谱(¹H-MRS),其测定的代谢产物有 N-乙酰天冬氨酸(N-acetylaspartic acid, NAA)、肌酸(creatine, Cr)、磷酸肌酸(creatine phosphate, PCr)、胆碱(choline, Cho)、乳酸(lactic acid, Lac)等。在放射性脑坏死中, NAA/Cr 比值和 NAA/Cho 比值均降低,而 Cho/Cr 比值明显提高^[9]。原位肿瘤复发则主要是 Cho 增加,而坏死组织中 Cho 和 Lac 的高峰是不存在的^[9]。Hwang 等^[10]对 12 例组织学确诊的脑肿瘤或放射性脑坏死的患者应用 MRI 和 MRS 在感兴趣区观察四种主要的代谢产物 NAA、Cho、Cr 和 PCr 的信号强度:脑肿瘤表现为 NAA/Cr 比值的下降和 Cho/Cr 比值的升高,放射性坏死表现为 NAA/Cr 比值的下降而 Cho/Cr 比值没有变化;与组织学结果联系起来,

高 Cho 信号提示为肿瘤。Weybright 等^[11]的研究结果为:肿瘤组织平均 Cho/Cr 比值为 2.52、放射性损伤组织为 1.57、正常脑白质为 1.14;平均 Cho/NAA 比值分别为 3.48, 1.31, 0.79, 平均 NAA/Cr 比值为 0.79, 1.22, 1.38;无论 Cho/Cr 或 Cho/NAA 比值,大于 1.8 被考虑为肿瘤。结果表明,尽管还需要更多的病例和研究,但是 MRS 结合 MRI 在鉴别脑肿瘤和放射性坏死方面还是很有帮助的。

1.2.3 磁共振灌注成像(magnetic resonance perfusion imaging, MRP)

MRP 是静脉注射高浓度的 Gd-DTPA 后进行的 MR 动态成像,借以评价毛细血管床的状态和功能,临床上主要用于肿瘤恶性度的评价及鉴别放疗后的 MRI 所见是放疗反应、瘢痕抑制或肿瘤复发。Sugahara 等^[12]应用 MRP 测量脑肿瘤放疗后脑增强区域标化的相对脑血流量(relative cerebral blood volume, rCBV)比,发现包括放射性脑损伤的非肿瘤强化灶的 rCBV 比低于 0.6,而肿瘤复发的增强病灶的 rCBV 比高于 2.6,当 rCBV 比在 0.6~2.6 之间时,MRP 无法鉴别,必须进一步行 ²⁰¹Tl SPECT 检查。Teksam 等^[13]也报道了一例在常规 MRI 上表现为结节样对比增强并得到病理学证实的放射性坏死的病例,在多体素 MRS 中, Cho、Cr 和 NAA 峰值下降而脂质峰值显著升高,但是在 MRP 中无明显的灌注升高。

1.3 PET

放射性脑损伤的 PET 基本特征:两个断层面上的大脑皮质、基底神经节、丘脑、小脑放射性摄取减低。若为肿瘤,则代谢活跃。有报道称, PET 更适合于鉴别高恶性肿瘤和放射性坏死,灵敏度和特异度分别为 80%~90%和 50%~90%,而对低度或中度恶性肿瘤则灵敏度较差^[14,15]。Beuthien-Baumann 等^[16]报道,一例患有间变性室管膜瘤的患儿在放射性损伤的早期 PET 表现为多发的高摄取。

¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)和一些放射性核素标记的氨基酸类似物(甲硫氨酸或者更近似的氟代化合物)结合能够提供可疑脑肿瘤复发的广泛的特征。

目前非常重视多种示踪剂的研发应用。有人报道,立体定向放射治疗后应用 ¹¹C-甲硫氨酸(¹¹C-methionine, ¹¹C-MET)PET 检测恶性神经胶质瘤复

发的灵敏度、特异度和准确率分别为 100%、60% 和 82%，表明 ^{11}C -MET PET 在鉴别肿瘤复发和坏死方面具有敏感性和准确性，为放疗后反应的治疗计划提供了重要的信息^[17]。

Spaeth 等^[18]对大鼠模型用新的示踪剂 ^{18}F -氟代乙基-L-酪氨酸 (^{18}F -fluoroethyl-L-tyrosine, ^{18}F -FET) 和 ^{18}F -氟代胆碱 (^{18}F -fluorocholine, ^{18}F -FCH) 来鉴别脑肿瘤复发和急性放射性脑损伤指出，这两种示踪剂在提高诊断的准确性方面有很大的潜力。

^{18}F -FDG PET 是一个有价值的工具，一般来讲 MR 影像中可疑的病变在 PET 中有高的 ^{18}F -FDG 的摄取倾向于肿瘤复发。尽管可能发生假阳性结果，但在常规临床病例中特异性还是很高的。

1.4 SPECT

肿瘤细胞摄取放射性核素要比正常组织和炎性细胞中多，而因为摄取需要有代谢活跃的细胞，所以在坏死组织中相对较低。有研究显示， ^{201}Tl SPECT 对放射性坏死和肿瘤的鉴别稍逊于 ^1H -MRS^[20]。也有人认为， ^{201}Tl SPECT 更适合远期放射性坏死的鉴别诊断^[20]。

Sammick 等^[21]认为， ^{123}I - α -甲基-L-酪氨酸 SPECT 可以检测所有 4 级复发的神经胶质瘤，而放射性坏死则为阴性结果。Gomez-Rio 等^[22]应用 ^{201}Tl SPECT 来鉴别诊断低度恶性胶质瘤治疗后患者肿瘤复发和放射性坏死，认为尽管 ^{201}Tl SPECT 存在诊断缺陷，但是其在随诊过程中可疑肿瘤复发时可以作为常规检查，与影像解剖学并列而不是仅仅作为它的一个补充。

Serizawa 等^[23]评价了 ^{201}Tl SPECT 在 γ 刀治疗脑转移瘤后放射性损伤和肿瘤复发的鉴别的价值：将 TI 指数 (研究部位的像素数/相应正常组织中的像素数) 作为指标，最终诊断依赖组织学检查和临床过程，结果这种方法的灵敏度为 91%，然而 TI 指数受测量方法和一些药物 (类固醇类) 的使用的影响，且非常严重的放射性损伤病变、 γ 刀重复治疗或者是很高的剂量时，TI 指数改变可能会和肿瘤复发近似，所以鉴别肿瘤复发和放射性脑坏死应严格应用 ^{201}Tl SPECT。

2 病理学诊断

由于脑组织取活检较困难，特别是脑干病变，因此，有部分学者认为病理诊断在大多数病例中是

不必要的，但不少研究者指出：放射性脑坏死和肿瘤复发往往同时存在，所以仅仅通过临床和影像学检查来鉴别是非常困难的^[24]，放射性脑损伤和肿瘤复发的确诊最终依赖病理诊断。放射性脑坏死的病理学主要特征是白质的坏死、血管壁的纤维素样坏死和毛细血管扩张。在晚期损伤的病例中血管壁的狭窄是由于玻璃样变造成的。Tsuyuguchi 等^[25]提出，鉴别脑瘤和放射性脑坏死时， ^{11}C -MET PET 后立体定向活检是一项敏感和准确的技术。Lin 等^[26]最近应用一项新的技术光学波谱学，从肿瘤复发的增强对比的病变中区别出放射性损伤来：在放疗后患者出现的新的对比增强的病变时，在荧光峰中心 500 nm 处的组织取活检，提高了检出率。

鉴别放射性脑损伤和肿瘤复发是当前研究的难题，因为两者的临床特征和神经影像学的表现都有相似之处。尽管 MRS 分析、DWI、PET 和 ^{201}Tl SPECT 都试图被用来作为最好的非侵袭性的诊断手段，然而没有证据证明其中的任何一项研究在诊断灵敏度和特异性方面优于其他一项。检验技术的选择要由其实用性、肿瘤的部位和大小及临床判断来决定。精确的鉴别诊断最终依赖于切除标本的组织学检查。对于临床医生来讲，脑肿瘤复发和放射性脑损伤的鉴别诊断是非常重要的，在最终确诊之前制定治疗计划一定要慎重，以免给患者造成适得其反的严重后果。

参 考 文 献

- 1 张福正, 赵于天, 赵涤非, 等. 鼻咽癌放射性脑损伤的 CT 和 MRI 分析. 肿瘤研究与临床, 2004, 16(6): 419-420.
- 2 张雪林, 闫卫平, 邹常敬, 等. 鼻咽癌放疗后放射性脑病的临床表现与 MRI 对照分析. 中风与神经疾病杂志, 1995, 12(5): 272.
- 3 New P. Radiation injury to the nervous system. Curr Opin Neurol, 2001, 14(6): 725-734.
- 4 Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy-and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. Radiology, 2000, 217(2): 377-384.
- 5 Asao C, Korogi Y, Kitajima M, et al. Diffusion-weighted imaging of radiation-induced brain injury for differentiation from tumor recurrence. Am J Neuroradiol, 2005, 26(6): 1455-1460.
- 6 Hall WA, Martin A, Liu H, et al. Improving diagnostic yield in brain biopsy: coupling spectroscopic targeting with real-time needle placement. J Magn Reson Imaging, 2001, 13(1): 12-15.
- 7 Tung GA, Evangelista P, Rogg JM, et al. Diffusion-weighted

- MR imaging of rim-enhancing brain masses: is markedly decreased water diffusion specific for brain abscess. *AJR*, 2001, 177(3): 709-712.
- 8 Chan YL, Roebuck DJ, Yuen MP, et al. Long-term cerebral metabolite changes on proton MRS in patients cured of acute lymphoblastic leukemia with previous intrathecal methotrexate and cranial irradiation prophylaxis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 50(3): 759-763.
- 9 Thiel A, Pietrzyk U, Sturm V, et al. Enhanced accuracy in differential diagnosis of radiation necrosis by PET-MRI coregistration: technical case report. *Neurosurg*, 2000, 46(1): 232-234.
- 10 Hwang YF, Huang TY, Hwang SL, et al. Differentiation among metastatic brain tumors, radiation necroses, and brain abscesses using proton magnetic resonance spectroscopy. *Kaohsiung J Med Sci*, 2004, 20(9): 437-442.
- 11 Weybright P, Sundgren PC, Maly P, et al. Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using MR spectroscopy. *AJR*, 2005, 185(6): 1471-1476.
- 12 Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S, et al. Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive-contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast-enhancing tissue. *Am J Neuroradiol*, 2000, 21(5): 901-909.
- 13 Teksam M, Kayahan EM, Yerli H, et al. Brain MR perfusion and MR spectroscopy in differentiation of radiation necrosis from tumor recurrence (case report). *Tani Girisim Radyol*, 2004, 10(4): 263-267.
- 14 Schlemmer HP, Bachert P, Henze M, et al. Differentiation of radiation necrosis from tumor progression using proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuroradiology*, 2002, 44(3): 216-222.
- 15 Langleben DD, Segall GM. PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury. *J Nucl Med*, 2000, 41(11): 1861-1867.
- 16 Beuthien-Baumann B, Hahn G, Winkler C, et al. Differentiation between recurrent tumor and radiation necrosis in a child with anaplastic ependymoma after chemotherapy and radiation therapy. *Strahlenther Onkol*, 2003, 179(12): 819-822.
- 17 Tsuyuguchi N, Takami T, Sunada I, et al. Methionine positron emission tomography for differentiation of recurrent brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery-in malignant glioma. *Ann Nucl Med*, 2004, 18(4): 291-296.
- 18 Spaeth N, Wyss MT, Weber B, et al. Uptake of ^{18}F -fluorocholine, ^{18}F -fluoroethyl-L-tyrosine, and ^{18}F -FDG in acute cerebral radiation injury in the rat: implications for separation of radiation necrosis from tumor recurrence. *J Nucl Med*, 2004, 45(11): 1931-1938.
- 19 Kimura T, Sako K, Tohyama Y, et al. Diagnosis and treatment of progressive space-occupying radiation necrosis following stereotactic radiosurgery for brain metastasis: value of proton magnetic resonance spectroscopy. *Acta Neurochir (Wien)*, 2003, 145(7): 557-564.
- 20 Wong WC, Cheng PW, Chan FL, et al. Improved diagnosis of a temporal lobe abscess in a post-irradiated nasopharyngeal carcinoma patient using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Clin Radiol*, 2002, 57(11): 1040-1043.
- 21 Samnick S, Bader JB, Hellwig D, et al. Clinical value of iodine-123-alpha-methyl-L-tyrosine single-photon emission tomography in the differential diagnosis of recurrent brain tumor in patients pretreated for glioma at follow-up. *J Clin Oncol*, 2002, 20(2): 396-404.
- 22 Gomez-Rio M, Martinez Del Valle Torres D, Rodriguez-Fernandez A, et al. (201) TI-SPECT in low-grade gliomas: diagnostic accuracy in differential diagnosis between tumour recurrence and radionecrosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(9): 1237-1243.
- 23 Serizawa T, Saeki N, Higuchi Y, et al. Diagnostic value of thallium-201 chloride single-photon emission computerized tomography in differentiating tumor recurrence from radiation injury after gamma knife surgery for metastatic brain tumors. *J Neurosurg*, 2005, 102(Suppl): 266-271.
- 24 Ehrenfeld CE, Maschke M, Dorfler A, et al. Is stereotactic biopsy a reliable method to differentiate tumor from radiation necrosis?. *Clin Neuropathol*, 2002, 21(1): 9-12.
- 25 Tsuyuguchi N, Sunada I, Iwai Y, et al. Methionine positron emission tomography of recurrent metastatic brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery: is a differential diagnosis possible?. *J Neurosurg*, 2003, 98(5): 1056-1064.
- 26 Lin WC, Mahadevan-Jansen A, Johnson MD, et al. In vivo optical spectroscopy detects radiation damage in brain tissue. *Neurosurgery*, 2005, 57(3): 518-525.

(收稿日期: 2005-12-30)