

^{18}F -氟脱氧葡萄糖 PET 在放射性脑损伤诊断中的应用

郑慧芬 涂彧

【摘要】 随着放疗在脑部肿瘤治疗中的广泛应用,放射性脑损伤的诊断和治疗就显得尤为重。 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖 PET 通过对脑组织细胞代谢功能的检测,能够早于形态学检查发现放射性脑损伤,并且在很大程度上能够鉴别放射性脑坏死与肿瘤复发,以指导临床治疗。

【关键词】 脑损伤; 辐射损伤; 氟脱氧葡萄糖 F18; 体层摄影术, 发射型计算机

Application of ^{18}F -fluodeoxyglucose PET in the diagnosis of radiation brain injury

ZHEN Hui-fen¹, TU Yu²

(1. Department of Neurology, Yixing People's Hospital, Jiangsu Yixing 214200, China; 2. Department of Medical Radioprotection, School of Radiation Medicine and Public Health, Soochow University, Suzhou 215123, China)

【Abstract】 With extensive use of radiotherapy of brain tumors, the diagnosis and therapy of radiation brain injury is becoming more important. Through inspect of the metabolism of brain tissue, ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET can discover radiation brain injury earlier than morphologic examination, and can distinguish radiation necrosis from tumor recurrence in the brain to a great extend, and it is helpful to clinical treatment.

【Key words】 Brain injuries; Radiation injuries; Fluorodeoxyglucose F18; Tomography, emission-computed

放射性治疗目前已广泛用于治疗原发性和继发性脑肿瘤,随着放射治疗技术水平的不断提高、三维立体定向放疗和调强放疗的运用,放射治疗所造成的脑损伤正在逐渐减少,但是仍无法完全避免,其中放射性脑坏死是最严重的损伤,其有可能在治疗结束后数月或数年出现,给患者带来严重的神经功能损害,甚至威胁生命。常规影像学对放射性脑损伤的检查需等到出现解剖结构和形态学发生改变才能诊断, ^{18}F -氟脱氧葡萄糖(^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG) PET 作为功能性检查,为早期发现和诊断放射性脑损伤提供了平台, ^{18}F -FDG 在细胞内的浓聚程度与细胞内葡萄糖的代谢水平高低呈正相关。 ^{18}F -FDG 利用率高,表明细胞代谢率高、细胞生长繁殖能力强,反之 ^{18}F -FDG 利用率低,表明细胞代谢低。机体疾病的存在必定造成相应部位的细胞代

谢水平改变,因此,通过 ^{18}F -FDG 的监测可以在分子水平早期发现疾病的存在,从而为早期诊断疾病提供了可能。另外, ^{18}F -FDG 还可以进行半定量分析,从而可以进行病情变化的长期监测,判断组织的受损程度和进行预后分析。

1 放射性脑损伤机制

放射性脑损伤的发病机制目前考虑与以下因素有关:血管结构的损伤、少突神经胶质细胞死亡所致的脱髓鞘、自身免疫反应等。这些因素都将导致脑部损伤部位的代谢发生改变,从而给 ^{18}F -FDG PET 早期诊断放射性脑损伤提供了可能。

1.1 血管结构的损伤

放射性脑损伤是由于放射治疗后出现坏死性血管炎而引起的神经系统疾病。血管损伤在放射性脑损伤的发病机制中占有重要地位^[1]。Peña 等^[2]和 Kimura 等^[3]用单次大剂量(5~100 Gy)照射小鼠全脑,早期可见血管内皮细胞体积增大,核固缩、碎裂,内皮细胞数量减少,周围炎性细胞黏附和浸

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30670638)

作者单位:1. 214200,江苏省宜兴市人民医院神经内科(郑慧芬); 2. 215123,苏州大学放射医学与公共卫生学院放射卫生教研室(涂彧)

通讯作者:涂彧(E-mail: tuyu163@163.com)

润,从而使血管通透性增加,血脑屏障破坏;后期血管壁增厚,毛细血管萎陷,瘢痕形成和纤维化,影响脑局部血流及能量供应。林日增等^[4]发现,放射性脑损伤病灶脑血流量下降,提示病灶处存在微循环障碍,支持放射性脑损伤的血管损伤机制。

1.2 少突神经胶质细胞死亡所致的脱髓鞘

放射性脑损伤的主要病理变化是脱髓鞘,而髓鞘主要由少突神经胶质细胞构成,所以少突神经胶质细胞是放射性损伤的主要靶细胞。大鼠全脑照射(10~20 Gy)后数小时,胶质细胞开始凋亡,主要发生在少突神经胶质细胞^[5]。2型少突神经胶质细胞/星形细胞是少突神经胶质细胞的前体细胞,5 Gy照射可使2型少突神经胶质细胞/星形细胞祖细胞增殖能力下降,死亡的少突神经胶质细胞得不到及时更新,即造成脱髓鞘^[6]。

1.3 自身免疫反应

少突神经胶质细胞及其酶系统在照射后产生自身抗体^[7],诱导自身免疫反应,导致脱髓鞘、脑水肿等变化。

2 ¹⁸F-FDG PET在放射性脑损伤中的应用

通常,放射治疗后正常脑组织的损伤是在临床症状、实验室检查和放射影像学检查基础上明确的,而现在可以借助SPECT、PET等功能性检查,它们提供了代谢、血流灌注等方面的定量指标,可以早于临床症状出现之前就发现放射性损伤。¹⁸F-FDG PET脑代谢显像反映脑组织细胞的代谢功能,病变细胞出现代谢改变远早于形态学改变,因此¹⁸F-FDG PET能够早于CT等形态学检查方法发现放射性脑损伤^[8]。

Patronas等^[9]在1982年首次对曾因脑部肿瘤行放射治疗的5例患者进行¹⁸F-FDG PET,当时患者的临床症状和CT表现非常相似,由于病灶部位糖代谢率明显下降,所以很快被诊断为放射性脑损伤,以后的组织学检查也证实了该诊断。放射性脑损伤的PET基本特征是见有两个体层面以上的大脑皮质、基底神经节、丘脑、小脑等放射性摄取降低。另外还发现,通过测定¹⁸F-FDG标准化摄取值(standardized uptake value, SUV)可以定量分析放射性脑损伤,特别是双侧脑组织的损害,通过大脑各叶与同侧小脑、病灶与对侧白质、灰质的SUV分析,能区分脑组织细胞的受损程度。Spaeth等^[10]

通过神经胶质瘤的大鼠模型检测肿瘤部位和相应皮层部位的¹⁸F-FDG SUV分别为 11.02 ± 3.84 和 4.76 ± 1.77 ,同时发现肿瘤部位SUV是放射性损伤部位的2.37倍。

脑肿瘤患者经常于放射治疗后数月或数年在原部位或其他部位出现新的病灶,如何把放射性坏死和肿瘤复发区分开来极其重要,同时也是医学诊断上的挑战。由于相应部位的¹⁸F-FDG SUV的高低与该部位的血流供应状况、细胞种类及新陈代谢状况等均有关,因此放射性脑坏死部位由于微血管循环的障碍、血流量的下降、胶质细胞的凋亡,必定造成¹⁸F-FDG SUV的下降;相反,肿瘤复发部位血液供应充足,细胞分裂生长快,必定造成¹⁸F-FDG SUV相应上升。Hustinx等^[11]认为:按一般规律,放射治疗后的患者用MRI提示异常的可疑部位如果出现相对于正常皮质更高的¹⁸F-FDG摄取率,应考虑肿瘤复发。Chao等^[12]利用¹⁸F-FDG PET研究47例接受立体定向放射治疗后的肿瘤患者,以鉴别放射性损伤和肿瘤复发,结果:对所有肿瘤患者,灵敏度为75%,特异度为81%;对于脑转移患者,灵敏度为65%,特异度为80%。Coleman等^[13]通过对各种影像技术的比较后认为,CT和MRI不能准确鉴别放疗后的组织坏死与复发灶,而¹⁸F-FDG PET能比较准确地鉴定脑瘤术后残留病灶和放疗后复发灶。Beuthien-Baumann等^[14]报道,1例11岁的女性患者,在对脑部室管膜肿瘤进行了外科手术、放射治疗和化疗综合治疗后1.5年,MRI显示额叶有多个强化病灶,临床症状进行性加重,病灶数量及大小也进行性增加,故常规考虑为肿瘤性病变,但¹⁸F-FDG PET显示病灶部位没有糖代谢率的增加,提示可能为放射性损伤,最后做了组织活检,排除了肿瘤的可能。Muthukrishnan等^[15]报道了1例38岁的女性患者,脑部星形细胞瘤外科手术和放射治疗后12年,头颅MRI显示桥脑出现病灶,核磁共振波谱显示胆碱和N-乙酰天冬氨酸均增高,但仍不能明确诊断,行¹⁸F-FDG PET显示该病灶部位糖代谢不增高,考虑为放射性损伤,经治疗后复查示病灶明显缩小,支持了放射性损伤的诊断。

当然,另一方面,由于大脑皮质区域本身的葡萄糖代谢较为旺盛,而低级别胶质瘤和某些转移瘤的葡萄糖代谢率与正常脑皮质接近或较之低,或者同时存在感染,这就造成¹⁸F-FDG在鉴别诊断低级

别胶质瘤、某些转移瘤的复发与放射性脑损伤时会出现一定比例的假阳性和假阴性。Ishikawa 等^[16]对 18 例在组织学上已确诊为胶质瘤复发的患者进行了 ¹⁸F-FDG PET 检测: 其中的 5 例 4 级胶质瘤和 4 例 3 级胶质瘤患者葡萄糖代谢率高于或相似于对侧大脑皮质, 而 8 例 2 级胶质瘤和 1 例 1 级胶质瘤患者均表现为较皮质更低的代谢率。结果表明, 肿瘤恶性度高、新陈代谢旺盛者 ¹⁸F-FDG SUV 较高; 反之, 如肿瘤恶性度低, 则 ¹⁸F-FDG SUV 就有可能不升高甚至较低, 即 ¹⁸F-FDG 对肿瘤复发的成功判断与肿瘤恶性程度有关。Ricci 等^[17]对 31 例患者的检查结果显示: 如以相应白质为标准做比较, 则 ¹⁸F-FDG 的灵敏度和特异度分别为 86% 和 22%, 如以相应灰质为标准做比较, 则 ¹⁸F-FDG 的灵敏度和特异度分别为 73% 和 56%, 故他们认为对肿瘤复发与放射性坏死的鉴别作用上 ¹⁸F-FDG 存在局限性, 而且放射性坏死有时也可表现为 ¹⁸F-FDG SUV 的升高。Huang 等^[18]通过对 94 例患者进行了 110 次检查, 显示 ¹⁸F-FDG PET 对颅内肿瘤判断的准确率为 70.9% (78/110)。Hung 等^[19]报道, 1 例 63 岁的女性患者, 在鼻咽癌术后给予 700 cGy 的放射治疗, 放射治疗后 3 个月, CT 提示在原发部位再次出现大块的软组织影, 考虑可能为复发, 当时测得 1 h 和 3 h 的 ¹⁸F-FDG SUV 分别为 28.8 和 30.4, 明显高于正常对照, 但是组织活检却提示为放射性坏死, 而且随诊 10 个月均未见有复发的迹象。Schlemmer 等^[20]也报道过 1 例年轻女性患者, 放射治疗脑部复发性星形细胞瘤后 7 个月, MRI 发现有强化病灶, ¹⁸F-FDG PET 也显示高代谢率, 但核磁共振波谱检查却提示为放射性损伤, 19 个月后的组织学检查排除了肿瘤复发。因此, 在应用 PET 对肿瘤复发和放射性坏死作鉴别时要考虑将原肿瘤的恶性程度、该病灶的影像学改变状况、患者的临床症状等因素予以综合判断, 以提高准确率。PET-CT 的出现把影像学检查和功能性检查二者结合起来, 能在定位和定性上作出更准确的判断。Yang 等^[21]对 2 例拟诊为胶质瘤的患者进行了 CT 和 MRI, 均不能把肿瘤的境界显示清楚, 随后用 ¹⁸F-FDG PET-CT 做了检查, 结果清楚地显示了肿瘤的部位、大小和肿瘤的恶性程度, 随后的组织学检查证明 PET-CT 能很好的区分肿瘤和正常组织, 并能准确诊断出肿瘤的恶性程度。

3 展望

¹⁸F-FDG PET 作为功能性检查, 为早期发现和诊断放射性脑损伤提供了平台, 从而有助于早期干预治疗。另外, ¹⁸F-FDG PET 能提供有价值的组织学定性诊断, 从而把放射性脑损伤与肿瘤复发区分开来, 对患者今后的进一步治疗起到决定性的指导作用, 当然, 最好能和临床及影像学检查紧密结合起来综合判断。随着 PET 在脑肿瘤诊断和治疗方面不断深入的研究和应用, 必将有助于对放射性脑损伤发病机制的进一步了解, 从而寻找新的、更好的治疗方案和药物来预防和治疗放射性脑损伤。

参 考 文 献

- [1] Belka C, Budach W, Kortman RD, et al. Radiation induced CNS toxicity-molecular and cellular mechanisms[J]. Br J Cancer, 2001, 85(9): 1233-1239.
- [2] Peña LA, Fuks Z, Kolesinck RN. Radiation-induced apoptosis of endothelial cells in the murine central nervous system: protection by fibroblast growth factor and sphingomyelinase deficiency[J]. Cancer Res, 2000, 60(2): 321-327.
- [3] 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[J]. Acta Neurochir(Wien), 2003, 145(7): 557-564.
- [4] 林日增, 张雪琳, 阎卫平. 鼻咽癌放疗后放射性脑病的 CT 灌注研究[J]. 中华放射学杂志, 2002, 36(4): 339-343.
- [5] Kutita H, Kawahara N, Asai A, et al. Radiation-induced apoptosis of oligodendrocytes in the adult rat brain[J]. Neurol Res, 2001, 23(8): 869-874.
- [6] Nieder C, Andratschke N, Price RE, et al. Innovative prevention strategies for radiation necrosis of the central nervous system[J]. Anticancer Res, 2002, 22(2A): 1017-1023.
- [7] New P. Radiation injury to the nervous system[J]. Curr Opin Neurol, 2001, 14(6): 725-734.
- [8] Evans ES, Hahn CA, Kocak Z, et al. The role of functional imaging in the diagnosis and management of late normal tissue injury[J]. Semin Radiat Oncol, 2007, 17(2): 72-80.
- [9] Patronas NJ, Di Chiro G, Brooks RA, et al. Work in progress: ¹⁸F fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in the evaluation of radiation necrosis of the brain[J]. Radiology, 1982, 144(4): 885-889.
- [10] Spaeth N, Wyss MT, Weber B, et al. Uptake of ¹⁸F-fluorocholine, ¹⁸F-fluoroethyl-L-tyrosine, and ¹⁸F-FDG in acute cerebral radiation injury in the rat: implications for separation of radiation necrosis from tumor recurrence[J]. J Nucl Med, 2004, 45(11): 1931-1938.
- [11] Hustinx R, Pourdehnad M, Kaschten B, et al. PET imaging for differentiating recurrent brain tumor from radiation necrosis[J].

Radiol Clin North Am, 2005, 43(1): 35-47.

- [12] Chao ST, Suh JH, Raja S, et al. The sensitivity and specificity of FDG PET indistinguishing recurrent brain tumor from redionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery[J]. Int J Cancer, 2001, 96(3): 191-197.
- [13] Coleman RE, Hoffman JM, Hanson MW, et al. Clinical application of PET for the evaluation of brain tumor[J]. J Nucl Med, 1991, 32(4): 616-622.
- [14] 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 [J]. Strahlenther Onkol, 2003, 179(12): 819-822.
- [15] Muthukrishnan A, Bajoghli M, Mountz JM. Delayed development of radiation vasculopathy of the brain stem confirmed by F-18 FDG PET in a case of anaplastic astrocytoma[J]. Clin Nucl Med, 2007, 32(7): 527-531.
- [16] Ishikawa M, Kikuchi H, Miyatake S, et al. Glucose consumption in recurrent gliomas[J]. Neurosurgery, 1993, 33(1): 28-33.
- [17] Ricci PE, Karis JP, Heiserman JE, et al. Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis:time for re-evaluation of positron emission tomography?[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1998, 19(3): 407-413.
- [18] Huang Z, Zuo C, Guan Y, et al. Misdiagnoses of ¹¹C-choline combined with ¹⁸F-FDG PET imaging in brain tumours[J]. Nucl Med Commun, 2008, 29(4): 354-358.
- [19] Hung Gu, Tasi Sc, Lin WY, et al. Extraordinarily high F-18 FDG uptake cause by radiation necrosis in a patient with nasopharyngeal carcinoma[J]. Clin Nucl Med, 2005, 30(8): 558-559.
- [20] Schlemmer HP, Bachert P, Henze M, et al. Differentiation of radiation necrosis from tumor progression using proton magnetic resonance spectroscopy[J]. Neuroradiology, 2002, 44(3): 216-222.
- [21] Yang S, Zhang C, Zhu T, et al. Resection of gliomas using positron emission tomography/computed tomography neuronavigation [J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2007, 47(9): 397-401.

(收稿日期: 2007-09-13)

PET-CT 图像融合技术在非小细胞肺癌适形放射治疗中的应用价值

蔡晓君 秦颂兵 徐晓婷 周菊英

【摘要】 三维适形放疗(3D-CRT)是非小细胞肺癌(NSCLC)的重要放射治疗技术,在制定 NSCLC 的 3D-CRT 治疗计划过程中,应用 PET-CT 图像融合技术,对靶区勾画、放疗计划的优化、放疗疗效评价及随访等方面具有重要意义。

【关键词】 体层摄影术,发射型计算机;体层摄影术,X线计算机;癌,非小细胞肺;放射疗法,适形

The value of PET-CT fusion in three-dimensional conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer

CAI Xiao-jun, QIN Song-bing, XU Xiao-ting, ZHOU Ju-ying

(Department of Radiotherapy Oncology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China)

【Abstract】 Three dimensional conformal radiotherapy is the important radiotherapy technique for non-small cell lung cancer. In the course of making the plan of the three dimensional conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer, PET-CT has played an important role in the delineation of tumor target volume, optimization of radiation planning, evaluation of radiation effect and the treatment monitoring.

【Key words】 Tomography, emission-computed; Tomography, X-ray computed; Carcinoma, non-small cell lung; Radiotherapy, conformal

放射治疗是肺癌的重要治疗手段,但长期以来疗效并没有新的突破。三维适形放射治疗(three

dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)技术应用以来,由于放疗剂量的提升,在一定程度上提高了放射治疗的疗效,但这种精确放疗的实施要以准确的诊断和分期、尽可能精确的靶区勾画为基础,