

·综述·

肿瘤患者化疗后认知功能损害的影像学研究进展

杨海燕¹ 赵倩² 曹江¹ 田佳丽¹

¹宁夏医科大学临床医学院, 银川 750001; ²宁夏医科大学总医院核医学科, 银川 750001

通信作者: 赵倩, Email: cecilia_hh@126.com

【摘要】 非中枢系统的肿瘤患者经化疗等相关治疗后, 生存期不断延长, 但随之出现的不良反应, 即化疗导致的认知功能损害(CICI)逐渐引起重视。CICI 的患者的学习能力、记忆力、注意力、执行能力和信息处理速度等均下降, 严重影响其生活质量。近年来, 有很多研究报道了 CICI 的神经影像学改变, 包括结构和功能 MRI 显示的以额叶、颞叶、顶叶为主的脑白质的减少, 以及¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(FDG) PET/CT 显示的以额叶、部分边缘系统为主的脑葡萄糖代谢水平降低。笔者综述了肿瘤患者 CICI 的神经影像学研究进展, 旨在解释 CICI 的潜在机制及可能的防治措施。

【关键词】 药物疗法; 认知损害; 磁共振成像; 正电子发射断层显像术; 肿瘤

基金项目: 国家自然科学基金(81560292); 宁夏自然科学基金(2018AAC03136); 宁夏重点研发计划项目(2018BFG02007)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202003017-00038](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202003017-00038)

Advances in imaging studies of cognitive impairments in tumor patients after chemotherapy

Yang Haiyan¹, Zhao Qian², Cao Jiang¹, Tian Jiali¹

¹Clinical Medical College, Ningxia Medical University, Yinchuan 750001, China; ²Department of Nuclear Medicine, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750001, China

Corresponding author: Zhao Qian, Email: cecilia_hh@126.com

【Abstract】 The survival period of patients with noncentral system is greatly prolonged after chemotherapy and other related treatments. The side effects caused by chemotherapy, that is, chemotherapy-induced cognitive impairments (CICI), have received increasing attention. The reduced learning, memory, attention, executive function, and information processing speed of cancer survivors with CICI seriously impairs the quality of life of the survivors. In recent years, many studies have reported on the neuroimaging changes in CICI. These changes include the decreases in white matter in the frontal lobe, temporal lobe, and parietal lobe shown by structural and functional MRI, and the decreases in glucose metabolism in the frontal lobe and part of limbic system revealed by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT. This article reviews the progress of neuroimaging research tumor patients on CICI to explain the potential mechanism and the possible prevention and treatment measures of CICI.

【Key words】 Drug therapy; Cognitive impairment; Magnetic resonance imaging; Positron-emission tomography; Neoplasms

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81560292); Natural Science Foundation of Ningxia (2018AAC03136); Key Research and Development Project of Ningxia (2018BFG02007)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202003017-00038](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202003017-00038)

2015年,恶性肿瘤流行情况调查结果显示,我国恶性肿瘤的发病率约为285.83/10万,随着诊疗技术的提高,恶性肿瘤患者的生存率逐年上升,截至2015年,我国恶性肿瘤患者的5年生存率约为40.5%^[1-2]。化疗是恶性肿瘤治疗的最基础方法,系统性的辅助化疗能够显著延长患者的生存期,但化疗往往伴随着系统或器官的损伤,影响肿瘤患者的生活质量。化疗导致的认知功能损害(chemotherapy-induced cognitive impairments, CICI)可对患者产生持续的严重影响^[3]。

CICI包括化疗期间及化疗结束后患者的记忆力、注意力、学习能力、执行能力及信息处理速度等下降。Wefel等^[4]研究结果显示,13%~70%的癌症患者化疗后出现了不同程度的认知功能损害。以往关于乳腺癌患者的CICI的研究较多,结果显示,65%的乳腺癌患者在化疗结束后短期内出现了认知功能损害,61%的患者在长期随访中出现了认知功能减退,而21%的患者在化疗前就已经出现了认知功能障碍^[5-6]。越来越多的研究结果表明,在直肠癌、淋巴瘤、肺癌等其他肿瘤中亦存在CICI^[7-9]。然而,CICI的机制尚不明确。其原因可能与DNA损伤和氧化应激、端粒缩短、线粒体功能障碍等有关^[10-12]。笔者对肿瘤患者CICI的神经影像学研究进展进行综述,旨在解释CICI的机制及可能的防治措施。

1 CICI的神经影像学研究

神经影像学成像技术已被应用于肿瘤患者CICI的神经系统的研究中。研究结果显示,尽管血脑屏障对大脑有部分保护作用,但化疗期间仍可能通过直接或间接的神经毒性作用,潜在地损害脑白质的微结构组织或导致大脑连通性的降低,使得大脑结构和功能发生改变^[13-14]。化疗后,白质束常因胶质细胞(如少突胶质细胞)减少而改变形态。化疗期间或化疗后的脱髓鞘病变、神经胶质增生和白质脑病常会导致患者信息处理速度和智力的降低。基于体素的形态学测量(voxel-based morphometry, VBM)和弥散张量成像(diffusion-tensor imaging, DTI)技术能够分别检测脑灰质和脑白质组织的变化。此外,功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)和PET是一种功能性神经成像技术,即使在无明显脑结构损伤时,也可

发现大脑功能的异常。

2 结构MRI及fMRI技术在CICI中的应用

2.1 VBM

VBM是一种全自动检测组织完整性的方法,其可以评估区域脑组织的体积和密度的变化,而不需要对选定的结构进行人工分割。目前,VBM已经取代了其他形态学测量方法,广泛应用于CICI的研究中。VBM既可以用T1加权图像(即T1-VBM)定量评估脑灰质和脑白质,也可以用DTI(即DTI-VBA)定量评估脑白质。Correa等^[15]的VBM研究结果显示,卵巢癌患者(n=18)化疗后1~4个月,其右额上回、左额上回和左下顶叶的脑灰质体积明显缩小。Inagaki等^[16]将乳腺癌患者分为化疗后1年组(n=55)和化疗后3年组(n=73),与未接受化疗的乳腺癌患者生存1年(n=55)组、生存3年(n=59)组及健康对照组的VBM比较,同时采用韦氏记忆量表修订版中的注意力和记忆力指数进行神经心理评估,结果显示,与未接受化疗的生存1年组患者相比,化疗后1年组患者的右侧额中、上回和右侧海马旁回(内侧颞叶)的脑灰质减少,右侧扣带回、双侧额中回、左侧海马旁回和左侧楔前叶的脑白质减少;右侧额上回脑灰质和左侧楔前叶脑白质的体积缩小与注意力指数显著相关,右侧额上回和右侧海马旁回(内侧颞叶)脑灰质的体积缩小与视觉记忆力指数评分显著相关。而化疗后3年组与未接受化疗的生存3年组患者之间的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。以上研究结果表明,在接受辅助化疗的肿瘤患者中观察到的局部脑结构变化,可能会随着时间的推移而恢复至化疗前的水平,因此在进行相关研究时,需要考虑时间效应的影响。另外,Amidi等^[17]的VBM研究结果显示,化疗后卵巢癌患者的脑灰质减少,且前额叶脑灰质的减少与认知功能减退有关,同时认知功能减退还与患者的TNF- α 增加有关。这提示患者脑结构的改变可能伴随着体内细胞因子水平的变化,并且有助于揭示CICI的病理生理学机制。

2.2 DTI

脑白质由成束的紧密包裹的轴突组成,周围环绕着髓鞘,髓鞘连接着大脑的不同区域。脑白质通路的损伤降低了神经系统之间的交流效率,损害了认知过程。DTI是反映因化疗引起的脑白质变化的

一种良好的影像学技术,可为脑白质组织的无创性评估提供依据。DTI是根据脑组织中水分子扩散的不同方向来研究脑组织的微观结构和大脑的连接性,其相关指标提供了脑组织微观结构的潜在改变,如各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、平均扩散率(mean diffusivity, MD)、轴向扩散系数和径向扩散系数。FA是一种测量扩散方向性的方法,并可能由于脑组织结构的变化而降低。因此,FA的降低通常反映了脑白质的损伤^[18]。FA值范围为0~1,其值越接近1表示纤维方向越均匀,脑白质越完整。作为FA的补充,MD可以量化体素或区域中的整体扩散,其数值越低表明脑白质的完整性越高。Kesler等^[19]应用DTI和图论研究34例化疗后5年内的乳腺癌患者的脑白质变化和大脑的连接性,并与36名匹配的健康女性进行比较。基于网络攻击分析,还观察了每组患者的脑功能网络(连接体)对模拟神经退行性变的反应。结果显示,与健康对照组比较,乳腺癌组患者的FA值显著降低,脑功能网络小世界连接体属性改变,大脑网络对系统区域(节点)和连接(边缘)攻击的耐受性降低,并且出现了显著的认识功能损害;另外,乳腺癌组患者对网络攻击的耐受性降低与认识功能损害有关。这项研究提供了乳腺癌患者化疗后脑白质病变的证据。Stouten-Kemperman等^[20]也报道了乳腺癌患者化疗后脑白质显微结构的差异,但是在10年后已经无法观察到这一差异。同时,Billiet等^[21]对年轻乳腺癌患者化疗后的脑组织结构随时间的变化进行研究,结果显示,化疗后3~4年FA值逐渐恢复到基线水平,同时认识功能也得到了改善。以上研究结果表明,DTI参数异常与认识功能相关,DTI参数为探讨CICI相关的神经影像学变化提供了一个灵敏的工具,同时研究者也发现化疗后患者脑结构和功能的改变,会随着时间的推移而部分恢复。

2.3 fMRI

fMRI通过检测相关的脑组织血流变化,对大脑活动进行非侵入性活体定位和测量。这些血流动力学反应是在执行认识任务或运动任务后,甚至是在静止时产生的。fMRI通过测量整个大脑或不同ROI的血氧水平依赖性信号来估计血流动力学反应。目前fMRI技术已广泛用于CICI的研究中。Cimprich等^[22]采用fMRI技术比较分析化疗前乳腺

癌患者(n=10)和健康对照组(n=9)的言语记忆功能,结果显示,化疗前乳腺癌患者的右额下回和额顶网络(包括双侧额叶和顶叶区)明显被激活。这项研究结果表明,在化疗前对癌症患者脑功能的改变进行基线评估的重要性。Vardy等^[23]对126例乳腺癌患者脑fMRI的研究结果显示,在执行记忆任务时,所有乳腺癌患者的额叶及顶叶区域的激活程度增高;未化疗者比接受化疗且有认识功能损害者的额叶及顶叶的激活程度高,接受化疗且有认识功能损害者比接受化疗没有认识功能损害者额叶的激活程度高。McDonald等^[24]对接受化疗(n=16)和未化疗(n=12)的乳腺癌患者与健康对照组(n=15)进行前瞻性研究。对接受化疗的乳腺癌患者在化疗和激素治疗前、治疗后1个月和1年内进行脑fMRI评估,结果显示,化疗前双侧前额叶皮层区的血氧水平依赖性信号增强(高激活),左侧顶叶区的激活程度减弱,化疗后1个月该区的激活程度减弱,1年后部分恢复到基线状态。综上,其可能的解释是化疗前的过度激活区,是脑区活性降低的代偿性表现,随着时间的推移,在化疗药物作用下,相应脑区的代偿能力和活性降低。

3 PET在CICI中的应用

PET可以发现化疗引起的轻度脑活动的改变,从而发现化疗引起的轻度认识功能损害。¹⁸F-FDG PET经常被用于评估健康对照者和认识障碍受试者之间的静息脑葡萄糖代谢水平的差异。Silverman等^[25]使用PET进行脑局部活动与认识功能损害的研究,将16例乳腺癌幸存者(化疗组)和10例未化疗乳腺癌幸存者(对照组)纳入研究,并分别进行¹⁵O-H₂O PET脑血流显像和¹⁸F-FDG PET脑代谢显像,结果显示,在执行短期回忆任务时,化疗组额下回的血流明显增强,对照组顶叶的血流明显增强,同时化疗组额叶及小脑静息¹⁸F-FDG代谢水平降低,该区域的静息代谢与短期记忆任务的表现相关。其研究结果表明,正是因为额叶的部分记忆功能受到损害,导致执行短期回忆任务时相应部位的血流代偿性增高。Chiaravallotti等^[26]对49例霍奇金淋巴瘤患者的化疗前,化疗2、4周后的¹⁸F-FDG PET/CT脑代谢情况进行分析研究,结果显示,与化疗前相比,化疗2周后双侧前额叶大部分皮层及眶额部皮层、左侧扣带回前部的¹⁸F-FDG代谢水平

降低, 右侧直回的 ^{18}F -FDG 代谢水平升高, 而上述脑区中分布的 ^{18}F -FDG 代谢水平变化于化疗 6 周后消失, 这一结果提示, 化疗对脑 ^{18}F -FDG 代谢并未产生永久性的影响, 可能与患者存在的焦虑状态有关, 尚需进一步的神经心理学测试加以佐证。随后该团队对 74 例霍奇金淋巴瘤患者进行的另一项研究也得到了类似的结果^[27]。一项对直肠癌患者的 ^{18}F -FDG PET/CT 研究结果显示, 新辅助化疗后直肠癌患者的下丘脑、壳核、尾状核头、苍白球、红核、黑质、杏仁核、小脑、海马旁回 ^{18}F -FDG 代谢水平升高; 颞中回、顶叶楔前叶和枕叶楔前叶 ^{18}F -FDG 代谢水平升高^[7]。最近一项关于儿童非霍奇金淋巴瘤患者的 PET 的研究结果显示, 其顶叶和扣带回皮质中的葡萄糖摄取增加, 脑深部灰质核和脑干中葡萄糖摄取减少, 且这种变化在治疗结束后持续很长时间^[28]。上述研究结果表明, 非中枢神经系统肿瘤患者化疗后脑区的葡萄糖代谢水平降低可能与学习能力和记忆力的降低有关。

4 小结与展望

化疗对非中枢系统肿瘤患者产生积极治疗作用的同时, 对患者认知功能产生的影响越来越受到关注。现有的神经影像学技术在这一领域取得了不错的发展, 结构 MRI 和 fMRI 技术能提供脑细微结构、脑血流及脑功能网络信息, 其中现有的 VBM 相关研究结果显示, 脑灰质的减少与认知表现相关; DTI 相关研究结果显示, 脑白质微观结构的改变伴随认知功能的改变; fMRI 相关研究结果显示, 化疗后不同脑区激活程度的改变可能是化疗后脑功能受到损害的结果; 此外以 ^{18}F -FDG PET/CT 为代表的正电子发射断层显像能够提供脑代谢和功能信息, 如现有的相关研究发现, 部分与认知功能相关的脑区在化疗后表现为脑葡萄糖代谢水平降低。这些研究为探讨 CICI 的脑结构和功能改变机制奠定了基础。但相关研究大多以乳腺癌患者为研究对象, 且因疾病种类、研究人群、化疗方案、显像方式及图像分析方法不同, 同类研究存在不一致的现象, 如不同研究中所涉及的脑区不一致、脑功能的改变是否随化疗后的时间进程而有所改善尚无定论。

综上, 国际认知和癌症小组在研究设计, 数据共享, 核心神经影像序列, 神经影像数据的处理、

分析等方面, 为神经影像学研究提供了方法和建议, 以增加癌症和认知领域研究方法同质性^[29]。同时, 随着影像学技术的发展, PET/MRI 在认知功能方面的研究逐渐崭露头角, 随着研究的深入其对 CICI 的研究或许能提供极大的帮助。相信随着方法学的改进, 多中心研究、多学科协作、多模态影像学技术的应用将对 CICI 有更深入的认识, 且有助于进一步阐明 CICI 的潜在机制。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 杨海燕负责研究命题的提出与设计、综述的撰写; 赵倩负责综述的审阅; 曹江、田佳丽负责资料的收集与整理、综述的校对。

参 考 文 献

- [1] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1): 19–28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005.
Zheng RS, Sun KX, Zhang SW, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015[J]. *Chin J Oncology*, 2019, 41(1): 19–28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005.
- [2] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003–15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J/OL]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): e555–e567 [2020-03-12]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X1830127X?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X.
- [3] Janelsins MC, Heckler CE, Peppone LJ, et al. Cognitive complaints in survivors of breast cancer after chemotherapy compared with age-matched controls: an analysis from a nationwide, multicenter, prospective longitudinal study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(5): 506–514. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.5826.
- [4] Wefel J, Vardy J, Ahles T, et al. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(7): 703–708. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70294-1.
- [5] Wefel JS, Saleeba A, Buzdar A, et al. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer[J]. *Cancer*, 2010, 116(14): 3348–3356. DOI: 10.1002/cncr.25098.
- [6] Li X, Chen HJ, Lv Y, et al. Diminished gray matter density mediates chemotherapy dosage-related cognitive impairment in breast cancer patients[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 13801 [2020-03-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6138678>. DOI: 10.1038/s41598-018-32257-w.
- [7] Machado AM, Fagundes TC, Mafra A, et al. Effects on ^{18}F -FDG

- PET/CT brain glucose metabolism in rectal cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy[J]. *Clin Nucl Med*, 2017, 42(12): e484–e490. DOI: [10.1097/RLU.0000000000001862](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001862).
- [8] Trachtenberg E, Mashiach T, Ben Hayun R, et al. Cognitive impairment in hodgkin lymphoma survivors[J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(5): 670–678. DOI: [10.1111/bjh.15448](https://doi.org/10.1111/bjh.15448).
- [9] Bromis K, Gkiatis K, Karanasiou I, et al. Altered brain functional connectivity in small-cell lung cancer patients after chemotherapy treatment: a resting-state fMRI study[J/OL]. *Comput Math Methods Med*, 2017, 2017: 1403940 [2020-03-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5535744>. DOI: [10.1155/2017/1403940](https://doi.org/10.1155/2017/1403940).
- [10] Carozzi VA, Canta A, Chiorazzi A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: what do we know about mechanisms?[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 596: 90–107. DOI: [10.1016/j.neulet.2014.10.014](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.10.014).
- [11] Li DW, Sun JY, Wang K, et al. Attenuation of cisplatin-induced neurotoxicity by cyanidin, a natural inhibitor of ROS-mediated apoptosis in PC12 cells[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35(7): 995–1001. DOI: [10.1007/s10571-015-0194-6](https://doi.org/10.1007/s10571-015-0194-6).
- [12] Lomeli N, Di K, Czerniawski J, et al. Cisplatin-induced mitochondrial dysfunction is associated with impaired cognitive function in rats[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 102: 274–286. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.046](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.046).
- [13] Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, et al. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 123–138. DOI: [10.3322/caac.21258](https://doi.org/10.3322/caac.21258).
- [14] Kesler SR. Default mode network as a potential biomarker of chemotherapy-related brain injury[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(Suppl 2): S11–19. DOI: [10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.036](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.036).
- [15] Correa DD, Root JC, Kryza-Lacombe M, et al. Brain structure and function in patients with ovarian cancer treated with first-line chemotherapy: a pilot study[J]. *Brain Imaging Behav*, 2017, 11(6): 1652–1663. DOI: [10.1007/s11682-016-9608-4](https://doi.org/10.1007/s11682-016-9608-4).
- [16] Inagaki M, Yoshikawa E, Matsuoka Y, et al. Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy[J]. *Cancer*, 2007, 109(1): 146–156. DOI: [10.1002/cncr.22368](https://doi.org/10.1002/cncr.22368).
- [17] Amidi A, Agerbæk M, Wu LM, et al. Changes in cognitive functions and cerebral grey matter and their associations with inflammatory markers, endocrine markers, and APOE genotypes in testicular cancer patients undergoing treatment[J]. *Brain Imaging Behav*, 2017, 11(3): 769–783. DOI: [10.1007/s11682-016-9552-3](https://doi.org/10.1007/s11682-016-9552-3).
- [18] Concha L. A macroscopic view of microstructure: using diffusion-weighted images to infer damage, repair, and plasticity of white matter[J]. *Neuroscience*, 2014, 276: 14–28. DOI: [10.1016/j.neuroscience.2013.09.004](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.09.004).
- [19] Kesler SR, Watson CL, Blayney DW. Brain network alterations and vulnerability to simulated neurodegeneration in breast cancer[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(8): 2429–2442. DOI: [10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.015](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.015).
- [20] Stouten-Kemperman MM, de Ruiter MB, Koppelmans V, et al. Neurotoxicity in breast cancer survivors ≥10 years post-treatment is dependent on treatment type[J]. *Brain Imaging Behavior*, 2015, 9(2): 275–284. DOI: [10.1007/s11682-014-9305-0](https://doi.org/10.1007/s11682-014-9305-0).
- [21] Billiet T, Emsell L, Vandenbulcke M, et al. Recovery from chemotherapy-induced white matter changes in young breast cancer survivors?[J]. *Brain Imaging Behavior*, 2018, 12(1): 64–77. DOI: [10.1007/s11682-016-9665-8](https://doi.org/10.1007/s11682-016-9665-8).
- [22] Cimprich B, Reuter-Lorenz P, Nelson J, et al. Prechemotherapy alterations in brain function in women with breast cancer[J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2010, 32(3): 324–331. DOI: [10.1080/13803390903032537](https://doi.org/10.1080/13803390903032537).
- [23] Vardy JL, Stouten-Kemperman MM, Pond G, et al. A mechanistic cohort study evaluating cognitive impairment in women treated for breast cancer[J]. *Brain Imaging Behav*, 2019, 13(1): 15–26. DOI: [10.1007/s11682-017-9728-5](https://doi.org/10.1007/s11682-017-9728-5).
- [24] McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, et al. Alterations in brain activation during working memory processing associated with breast cancer and treatment: a prospective functional magnetic resonance imaging study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(20): 2500–2508. DOI: [10.1200/JCO.2011.38.5674](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5674).
- [25] Silverman DHS, Dy CJ, Castellon SA, et al. Altered frontocortical, cerebellar, and basal ganglia activity in adjuvant-treated breast cancer survivors 5–10 years after chemotherapy[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 103(3): 303–311. DOI: [10.1007/s10549-006-9380-z](https://doi.org/10.1007/s10549-006-9380-z).
- [26] Chiaravalloti A, Pagani M, Di Pietro B, et al. Is cerebral glucose metabolism affected by chemotherapy in patients with Hodgkin's lymphoma?[J]. *Nucl Med Commun*, 2013, 34(1): 57–63. DOI: [10.1097/MNM.0b013e32835aa7de](https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32835aa7de).
- [27] Chiaravalloti A, Pagani M, Cantonetti M, et al. Brain metabolic changes in Hodgkin disease patients following diagnosis and during the disease course: an ¹⁸F-FDG PET/CT study[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(2): 685–690. DOI: [10.3892/ol.2014.2765](https://doi.org/10.3892/ol.2014.2765).
- [28] Shrot S, Abebe-Campino G, Toren A, et al. Fluorodeoxyglucose detected changes in brain metabolism after chemotherapy in pediatric non-Hodgkin lymphoma[J]. *Pediatr Neurol*, 2019, 92: 37–42. DOI: [10.1016/j.pediatrneurol.2018.10.019](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.10.019).
- [29] Deprez S, Kesler SR, Saykin AJ, et al. International Cognition and Cancer Task Force recommendations for neuroimaging methods in the study of cognitive impairment in non-CNS cancer patients[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(3): 223–231. DOI: [10.1093/jnci/djx285](https://doi.org/10.1093/jnci/djx285).