

脑转移癌全脑放疗相关认知功能损害

董 标¹ 李 薇² 王尚虎² 程怀东² 解佳奇² 陈振东²

摘要 目的 探讨脑转移癌(BM)患者全脑放疗(WBRT)后认知功能的改变。方法 以41例接受WBRT的BM患者为研究对象,以简易精神状态量表(MMSE)作为认知评估工具,对其放疗前1周、放疗后1周、1~6个月进行总体认知评估,并观察有无神经系统症状的BM患者(各12例)放疗前后的总体认知功能的改变。结果 41例患者放疗前与放疗后1周比较差异有统计学意义(28.146 ± 0.528 vs 27.585 ± 0.290 , $P=0.006$);放疗前无神经系统症状组,放疗后4个月MMSE减低最明显,其后有所提高,放疗后4个月与放疗前患者的MMSE成绩(29.125 ± 0.579 vs 26.500 ± 0.524)比较,差异有统计学意义($P<0.01$);而有神经系统症状组放疗后4个月MMSE成绩提高,与放疗前(25.000 ± 0.524 vs 27.500 ± 0.370)比较,差异有统计学意义($P=0.001$)。结论 WBRT对认知功能有损害,放疗后约4个月认知功能损害最明显,其后有所恢复。且放疗前有无神经系统症状与其放疗后的认知功能改变存在单分离。

关键词 脑转移癌;全脑放疗;认知障碍;总生存

中图分类号 R 739.41

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)10-1475-04

随着核磁共振摄影(magnetic resonance imaging, MRI)在临床诊断中的广泛应用、新型化疗及靶向药物治疗疗效的改善,脑转移癌(brain metastases, BM)的发现率增加,全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)是BM目前的主要治疗手段之一^[1],研究^[2]表明射线除了杀伤肿瘤细胞外,也可能对周围细胞造成损害,进一步出现认知功能异常。随着BM患者总生存期(overall survival, OS)的延

长,认知障碍作为其并发症之一,越来越多地受到临床医师的关注。该研究以诊断BM接受WBRT的患者为研究对象,观察放疗前后认知功能的变化。了解WBRT与脑认知障碍的关系,以期可以减少或避免认知障碍的发生,提高患者生存质量(quality of life, QOL)。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集2011年1月1日~2012年12月31日安徽医科大学第二附属医院肿瘤内科收治的接受WBRT的BM患者60例,其中符合标准入组41例,放疗前1周内进行头颅MRI检查确定颅内病灶基线情况^[3],卡氏行为状态评分(Karnofsky Performance Status, KPS)、性别、年龄不限。

1.2 纳入标准 ①MRI符合BM;②被试的测查均经安徽医科大学第二附属医院伦理委员会的批准,并取得患者的知情同意;③预计生存期 ≥ 3 个月;④无严重躯体疾病能完成WBRT及认知调查。

1.3 排除标准 ①痴呆;②近期脑卒中病史;③其他影响认知功能的治疗。

1.4 观察指标

1.4.1 主要观察指标 主要有认知评分和OS。认知障碍诊断依据《精神障碍诊断与统计手册》^[4]。

1.4.2 次要观察指标 性别、年龄、受教育年限, QOL 颅内肿瘤大小、数目及评效,随访时间,其他抗肿瘤治疗等。脑转移灶评效参考实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)^[5],采用KPS评价患者QOL^[6]。

1.5 治疗方法 直线加速器射线,能量为6MV-X线,定位和照射全部应用热塑面膜固定头部,上界为头顶,下界沿着眉弓上缘到眼眶后连线下拐至外眦水平,由外眦经外耳孔水平连线至后颅凹底部,水平照射方式进行治疗。分割方式:3.0 Gy/次,5次/

2014-05-05 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81372487)

作者单位:¹蒙城县第一人民医院肿瘤科,亳州 233500

²安徽医科大学第二附属医院肿瘤中心,合肥 230601

作者简介:董 标,男,主治医师,硕士研究生;

陈振东,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: chenzhendong@csc.org.cn

tions and the days staying in hospital post-operative were comparable. The hematoxylin and eosin (HE) section of group RIPC showed less sinusoidal congestion and inflammatory cell infiltration compared with control. **Conclusion**

RIPC with transient upper limb ischemia reduces liver injury in short term in patients undergoing hemihepatectomy.

Key words remote ischemic preconditioning; hemihepatectomy; ischemia reperfusion injury

周,总剂量 30 Gy。

1.6 认知评价和随访 按神经系统症状分为有症状组和无症状组。应用简明精神状态评定 (mini-mental state examination, MMSE) 作为认知评估工具[7]。放疗前1周内做基线认知评测。放疗过程记录症状变化,如乏力、头晕、头痛、嗜睡、记忆力降低、言语障碍等,放疗后4~8周复查脑MRI评价颅内病灶控制情况[8]。入组患者放疗后1周、放疗后1月、以后每隔1个月做认知测查[9]。随访截止时间为2012年12月31日。

1.7 统计学处理 应用SPSS 19.0进行分析。相关性比较应用t检验及秩和检验。

2 结果

2.1 基线特征 共入组41例,其中有症状组29例,无症状组12例。随访时间3.0~17.0月,平均随访时间为5.83月。(MMSE:27~30正常;24~27认知功能障碍;<24排除入组)。见表1、2。

表1 入组患者基线特征[n(%)]

临床特征	有神经系统 症状组	无神经系统 症状组
性别		
男	19(65.5)	9(75.0)
女	10(34.5)	3(25.0)
年龄(岁)		
≥65	8(27.6)	4(33.3)
<65	21(72.4)	8(66.7)
影响认知功能的基础疾病		
有	3(10.3)	1(8.3)
无	26(89.7)	11(91.7)
放疗前认知评分		
>27	17(58.6)	10(83.3)
23~26	12(41.4)	2(16.7)
原发灶癌		
肺癌	20(69.0)	9(75.0)
食管癌、胃癌、肠癌	6(20.7)	2(16.7)
宫颈癌	1(3.4)	0
原发灶不明	2(6.9)	1(8.3)
颅内转移数目(个)		
≥3	19(65.5)	8(66.7)
<3	10(34.5)	4(33.3)
BM病灶最大径(cm)		
≥3	16(55.2)	7(58.3)
<3	13(44.8)	5(41.7)
其他部位转移		
有	21(72.4)	9(75)
无	8(27.6)	3(25)
既往化疗史		
有	16(55.2)	7(58.3)
无	13(44.8)	5(41.7)
既往分子靶向治疗		
有	6(20.7)	5(41.7)
无	23(79.3)	7(58.3)

表2 基线特征(n=12, $\bar{x} \pm s$)

项目	有神经系统 症状组	无神经系统 症状组	t值	P值
年龄	59.083 ± 5.671	58.000 ± 6.007	0.439	0.669
教育年限	7.167 ± 1.737	7.083 ± 1.039	-0.950	0.926

2.2 脑转移灶评效 入组患者41例,放疗后4周内复查MRI,其中有神经系统症状组10例部分缓解(partial response, PR),17例稳定(stable disease, SD),2例疾病进展(progressive disease, PD);无神经系统症状组4例PR,8例SD。

2.3 认知变化 共入组41例,放疗后1周与基线MMSE(28.146 ± 0.528 vs 27.585 ± 0.290)比较,差异有统计学意义(P=0.006)。其中无神经系统症状组12例放疗后MMSE较基线水平降低,放疗后4个月下降最明显,其后略有恢复;有神经系统症状组29例中12例放疗前MMSE ≤ 26,放疗后MMSE较基线水平提高,其中放疗后约4个月提高最明显,其后略有下降;两组放疗后约4个月认知功能改变存在单分离现象。见表3、图1。

表3 有症状组与无症状组放疗认知变化情况(n=12, $\bar{x} \pm s$)

组别	MMSE评分	t值	P值
有症状			
基线	25.000 ± 0.524		
1个月	26.500 ± 0.370	-7.937	<0.010
2个月	27.125 ± 0.370	-9.379	<0.010
3个月	27.375 ± 0.359	-9.029	<0.010
4个月	27.500 ± 0.370	-5.916	0.001
5个月	27.250 ± 0.490	-9.000	<0.010
6个月	27.250 ± 0.262	-9.000	<0.010
无症状			
基线	29.125 ± 0.579		
1个月	28.375 ± 0.359	3.000	0.020
2个月	28.125 ± 0.245	3.055	0.018
3个月	27.750 ± 0.321	3.667	0.008
4个月	26.500 ± 0.524	7.000	<0.010
5个月	27.500 ± 0.524	6.177	<0.010
6个月	28.500 ± 0.370	1.667	0.140

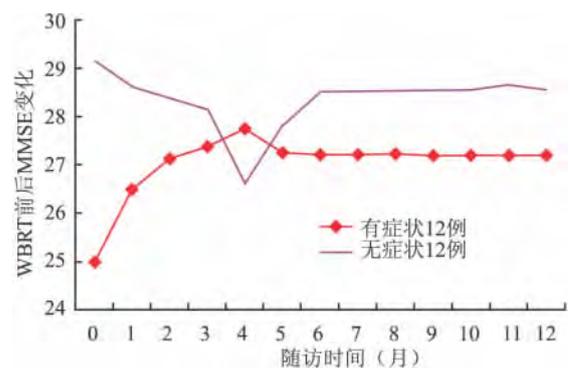


图1 有神经症状组与无神经症状组MMSE比较

2.4 患者 QOL 变化 39 例颅内病灶 PR 或 SD,有效率为 95.1%,患者头晕、头痛、言语不利、走路不稳、记忆减低等症状较放疗前好转;2 例 PD,症状缓解不明显,KPS 较前略有降低,平均生存期 3.8 个月。

12 例有症状且基线 MMSE ≤ 26 患者放疗后 KPS 评分较放疗前平均提高 8.5;无症状组 12 例患者颅内病灶无明显进展,放疗后出现乏力、记忆减低、言语迟缓等症状,KPS 较放疗前平均下降 3.6。

2.5 死亡患者的直接死因 原发病灶进展 27 例(65.85%),死于恶病质 7 例(17.07%),脑血管意外 4 例(9.76%),肝性脑病 1 例(2.44%),不明原因 2 例(4.88%)。

3 讨论

自上世纪 90 年代中期以来 WBRT 一直是 BM 主要治疗手段^[10],在此之前 BM 患者的中位生存期很少超过 3 个月,放疗使中位生存期提高到 3~6 个月^[11]。近年来分子靶向药物的应用使中位生存期为提高到 6~7 个月,联合 WBRT 中位生存期提高到 9.3~19.1 个月^[12-13],本研究显示中位生存期 5.83 个月,与入组例数偏少及分期偏晚等因素可能有关,有待进一步大样本随机对照研究。

研究^[14]表明放疗后脑组织主要的病理改变为血管内皮细胞损伤和脑白质脱髓鞘改变,根据症状出现的时间先后,放射性脑损伤通常分为 3 期:即急性期、亚急性期和晚期。急性期病理改变为血脑屏障受损血管性脑组织脑水肿等。多发生在放疗后头几周,临床表现为呕吐、头痛、乏力等;亚急性期改变为脑白质脱髓鞘改变,出现在放疗后 1~6 个月,临床表现为嗜睡、头痛、乏力及短暂的认知障碍等;晚期改变为神经纤维脱髓鞘、凝固性坏死及血管内皮细胞损伤,大多发生于放疗 6 个月以后,临床表现为进行性记忆力丧失,严重时可能出现痴呆。Sun et al^[15]对 64 例肺部病灶无进展的小细胞肺癌患者接受预防性脑照射后认知功能和 QOL 进行了评估,预防性脑照射后 3 个月约 1/3 的患者出现 MMSE 下降,放疗后 6 个月和 12 个月 MMSE 分别下降 28% 和 23%。

本研究入组 41 例,基线 MMSE 与放疗后 1 周比较,差异有统计学意义;其中无神经系统症状组 12 例,WBRT 后颅内病灶无进展,放疗后 MMSE 较基

线水平降低,放疗后 4 个月下降最明显,其后略有恢复,放疗后 4 个月与放疗前患者的 MMSE 成绩比较,差异有统计学意义,与 Chang et al^[3]及 Tallet^[16]研究结果类似;有神经系统症状组且基线 MMSE ≤ 26 12 例,放疗后 MMSE 较基线水平提高,其中放疗后约 4 个月提高最明显,其后略有下降,差异有统计学意义,放疗前认知功能异常可能与肿瘤占位效应有关,放疗后 MMSE 有所提高可能与颅内病灶占位效应的减轻以及脑水肿的消退等因素有关;两组教育年限及年龄比较,差异无统计学意义,以上因素可能导致两组放疗后约 4 个月认知功能改变存在单分离现象,目前尚未见类似报道。

综上所述,WBRT 对认知功能有影响,其变化是缓慢的过程,WBRT 后 4 个月认知功能改变较明显,其后有所恢复;两组放疗后认知功能曲线存在单分离;此外颅内病灶(如位置、大小及肿瘤有关的癫痫)、治疗(手术、化疗等)、原发灶及转移灶的控制情况、放疗部位、放疗分割方式等因素与认知改变的相关性有待进一步研究。

参考文献

- [1] Tsao M N, Lloyd N, Wong R K, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 4: CD003869.
- [2] Jagetia G C. Radioprotection and radiosensitization by curcumin [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 595: 301-20.
- [3] Chang E L, Wefel J S, Hess K R, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(11): 1037-44.
- [4] 彭丹涛,朱瑞,许贤豪,等.《精神障碍诊断与统计手册》-5 神经认知障碍诊断标准(草案) [J]. *中华老年医学杂志*, 2011, 30(1): 7-12.
- [5] Eisenhauer E A. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-47.
- [6] Cheng K K, Yeung R M. Impact of mood disturbance, sleep disturbance, fatigue and pain among patients receiving cancer therapy [J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2013, 22(1): 70-8.
- [7] Bae K, Bruner D W, Baek S, et al. Patterns of missing mini mental status exam (MMSE) in radiation therapy oncology group (RTOG) brain cancer trials [J]. *J Neurooncol*, 2011, 105(2): 383-95.
- [8] 刘辉,吴琼雅,宫晓梅,等.基于增强 MRI 诊断并行全脑放疗的非小细胞肺癌转移预后分析 [J]. *中国肺癌杂志*, 2011, 14(9): 719-22.

- [9] Shibamoto Y ,Baba F ,Oda K ,et al. Incidence of brain atrophy and decline in mini-mental state examination score after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases: a prospective study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ,2008 ,72(4) :1168 –73.
- [10] Asghar A H ,Mahmood H ,Faheem M , et al. Therapeutic effects of 20 gray radiotherapy over a week in the management of brain metastases [J]. *J Pak Med Assoc* ,2009 ,59(5) :278 –81.
- [11] Shahidi H ,Kvale P A. Long-term survival following surgical treatment of solitary brain metastasis in non-small cell lung cancer [J]. *Chest* ,1996 ,109(1) : 271 –6.
- [12] Bartolotti M ,Franceschi E ,Brandes A A , et al. EGF receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther* ,2012 ,12(11) : 1429 –35.
- [13] Welsh J W ,Komaki R ,Amini A ,et al. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol* ,2013 ,31(7) : 895 –902.
- [14] Nazem-Zadeh M R ,Chapman C H ,Lawrence T L ,et al. Radiation therapy effects on white matter fiber tracts of the limbic circuit [J]. *Med Phys* ,2012 ,39(9) :5603 –13.
- [15] Sun A ,Bae K ,Gore E M ,et al. Phase III trial of prophylactic cranial irradiation compared with observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: neurocognitive and quality-of-life analysis [J]. *J Clin Oncol* ,2011 ,29(3) :279 –86.
- [16] Tallet A V. Neurocognitive function impairment after whole brain radiotherapy for brain metastases: actual assessment [J]. *Radiat Oncol* ,2012 ,7(4) :77.

Cognitive impairment associated with whole brain radiotherapy for brain metastases

Dong Biao¹ , Li Wei² , Wang Shanghu² , et al

¹Dept of Oncology ,Mengcheng First People's Hospital ,Bozhou 233500 ;

²Dept of Oncology Center ,The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University ,Hefei 230601)

Abstract Objective To investigate the change of cognitive function associated with whole brain radiotherapy for brain metastases after treatment. **Methods** The study was based on patients ($n = 41$) of brain metastases who received whole brain radiotherapy , and MMSE was used as a cognitive assessment tool. Cognitive assessments were taken for the patients the week before radiotherapy , one week after radiotherapy and monthly after that , until 6 months later , to observe overall cognitive changes. And in which the change of cognitive function of the patients before and after treatment with and without neurological symptoms group (12 cases per group) was observed. **Results** there was significant difference between Baseline MMSE score and the score one week after radiotherapy in the 41 patients (28.146 ± 0.528 vs 27.585 ± 0.290 , $P = 0.006$). In no-neurological symptoms group ($n = 12$) , cognitive decline was predominant in the fourth month , but improved subsequently , baseline MMSE score and the MMSE score 4 months after radiotherapy was significantly different (29.125 ± 0.579 vs 26.500 ± 0.524 , $P < 0.01$). In Neurological symptoms group with baseline MMSE score ≤ 26 ($n = 12$) , cognitive increase was predominant in the fourth month , baseline MMSE score and the MMSE score 4 months after radiotherapy was significantly different (25.000 ± 0.524 vs 27.500 ± 0.370 , $P = 0.001$). **Conclusion** Whole brain radiotherapy may contribute to the cognitive impairment. The damage is a slow pathological process which is predominant 4 months after radiotherapy , but recover slightly after that ; there is a single dissociation between neurological symptoms group and no-neurological symptoms group.

Key words brain metastasis ; whole brain radiotherapy ; cognitive impairment ; overall survival