

鼻咽癌调强放疗后放射性颞叶损伤 32 例 临床分析

An Analysis of 32 Cases with Radiation-induced Temporal Lobe Injury after Intensity-Modulated Radiotherapy in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma // GUO Ye-song, HUANG Sheng-fu, HE Xia

郭业松^{1,2}, 黄生富², 何 侠^{1,2}

(1. 南京医科大学第四临床医学院, 江苏 南京 210000; 2. 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏 南京 210009)

摘 要: [目的] 分析鼻咽癌调强放疗(IMRT)后放射性颞叶损伤的影像及临床特点。[方法] 回顾性分析单治疗组 2005 年 3 月至 2012 年 1 月初治 260 例无远处转移鼻咽低分化鳞癌患者行 IMRT 中发生放射性颞叶损伤患者的临床特点。[结果] 共有 32 例患者发生影像学放射性颞叶损伤, 其中 7 例为双侧同时或者先后发生, 25 例为单侧, 均位于病变侧; 8 例有记忆力减退、多语和(或)颅内压增高等临床表现, 24 例无明显临床症状; 仅 3 例患者进行了激素加抗水肿等治疗, 余 29 例未行特殊治疗; 至 2015 年 5 月仅 1 例患者死亡。根据 MRI 损伤分型, 2 型 28 例, 1 型 4 例。[结论] 与常规放疗相比, 鼻咽癌行 IMRT 后放射性颞叶损伤发生较早, 但临床症状不典型, 影像表现程度较轻, 有自愈倾向, 体现了 IMRT 在鼻咽癌治疗中对颞叶保护的作用。

关键词: 鼻咽癌; 调强放疗; 放射性颞叶损伤

中图分类号: R739.63 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2017)10-0910-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.10.B015

近年来, 随着放射治疗技术水平的持续发展以及化疗、分子靶向等多学科综合治疗模式的应用, 鼻咽癌患者的 5 年生存率得到明显提高, 有报道 5 年生存率高达 83.2%^[1]。在较高的生存率情况下, 如何降低晚期并发症, 提高鼻咽癌患者的生存质量显得尤为重要。放射性脑损伤是长期生存鼻咽癌患者严重并发症之一, 其中放射性脑损伤又以放射性颞叶损伤最多见^[2-5]。本资料回顾性分析单治疗组 2005 年 3 月至 2012 年 1 月共 260 例首次行调强放疗(IMRT)的鼻咽癌患者发生放射性颞叶损伤情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2005 年 3 月至 2012 年 1 月我院单治疗组收治无远处转移的初次治疗鼻咽癌患者共 260 例, 均有明确的鼻咽部或颈部活检病理, 病理为低分化鳞癌。依据鼻咽癌 2008 分期: I 期 12 例(4.6%), II 期 36

例(13.8%), III 期 103 例(39.6%), IV 期 109 例(41.9%), 局部晚期(T₃/T₄)患者共 162 例。

1.2 临床表现

因损伤部位不同, 放射性脑损伤的临床表现亦不相同, 分为大脑型、脑干型、垂体型, 其中以颞叶损伤为主的大脑型最多见。根据症状的有无及轻重程度又分为: ①无症状型: 无临床症状仅在影像学检查上发现。②轻症状型: 以头痛、记忆力下降为主。③典型颞叶损伤型: 显著记忆力下降、智力下降、迟钝、呆滞或多语、幻觉、癫痫等。④颅内高压型: 可表现为剧烈头痛、喷射性呕吐、视神经乳头水肿、瞳孔变化等。

1.3 初次治疗情况

根据定位 CT 勾画靶区, GTV_{Nx} 为鼻咽病灶、GTV_{Nd} 为阳性淋巴结、CTV₁ 为高危预防区、CTV₂ 为下颈锁骨上低危预防区。所有患者均采用静态一体化调强技术制作调强计划。放疗剂量: GTV_{Nx} 61.32~76Gy/28~35F、GTV_{Nd} 60~75Gy/28~34F、CTV₁ 56~60Gy/28~32F、CTV₂ 50~52Gy/28F。19 例患者未行化疗, 余患者均进行了以铂类为基础的诱导或同步化疗 1~2 个周期, 仅 16 例患者行巩固化疗 1~3 个周期。

通讯作者: 何 侠, 教授, 主任医师, 博士; 南京医科大学附属肿瘤医院放疗科, 江苏省南京市玄武区百子亭 42 号(210009); E-mail: hexia206@sina.com

收稿日期: 2017-04-11; **修回日期:** 2017-08-31

1.4 随访方式

每例患者放疗后均行鼻咽部系列 MRI 随访检查,前 3 年每 3 个月随访一次,后 2 年每 6 个月随访一次,5 年后每 1 年随访 1 次,对于中途出现可疑脑损伤症状者给予及时检查,明确诊断。随访以门诊或住院复查为主,随访时间自放疗结束之日计算,末次随访时间 2015 年 5 月 31 日,随访期为 37~104 个月,中位随访期为 72 个月。

2 结果

经动态 MRI 随访共发现 32 例患者发生放射性颞叶损伤;7 例为双侧同时或先后发生,25 例为单侧发生(左侧颞叶 13 例,右侧 12 例,均位于病变侧);8 例患者有记忆力减退、多语和(或)颅内压增高等临床表现,24 例无明显临床症状;仅 3 例患者进行了激素加抗水肿等治疗,余 29 例未行特殊治疗;仅 1 例患者因不能进食死亡,余至随访结束均存活。根据 MRI 表现进行放射性颞叶损伤分型(详见 Figure 1、2、3):1 型为 T₂ 高信号 T₁ 低信号,不增强;2 型为 T₁ 增强病灶,有或没有坏死,T₂ 不均匀信号;3 型为囊性灶(Cysts),圆形/椭圆病灶,T₂ 极高信号,有薄的或难以察觉的壁。32 例患者中 1 型 4 例,2 型 28 例,最初诊断时无 3 型表现,在随访中有 3 例发展为囊性改变。本组病例显示放

射性颞叶损伤发生率为 12.3%,潜伏期为放疗后 21~81 个月,中位潜伏期为 41 个月。32 例中除 2 例 T₁ 患者,余均为 T₃、T₄ 患者,其中 7 例为 MRI 随访时新发现,均为 2 型,暂无变化结果;25 例患者均有明确的影像学变化结果,其中 6 例患者经定期影像检查显示病灶持续发展,其原病灶均为 T₄;另 19 例患者缓解及稳定时间为 5~33 个月,中位缓解期为 16 个月,其中 14 例患者经影像随访显示明显好转,3 例患者影像表现经长期随访完全消失,2 例患者随访影像表现无明显变化。

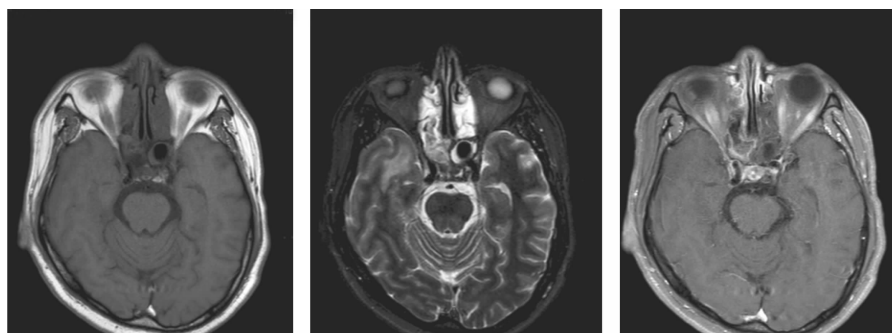


Figure 1 Type 1 T₂WI high signal T₁WI low signal, not enhanced

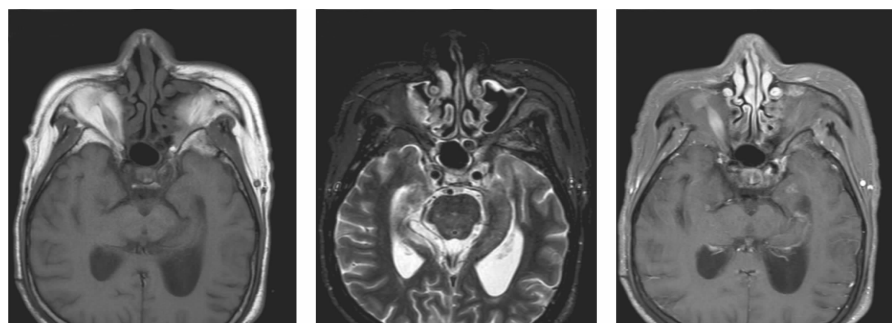


Figure 2 Type 2 T₁WI enhanced lesion, with or without necrosis, T₂WI inhomogeneous signal

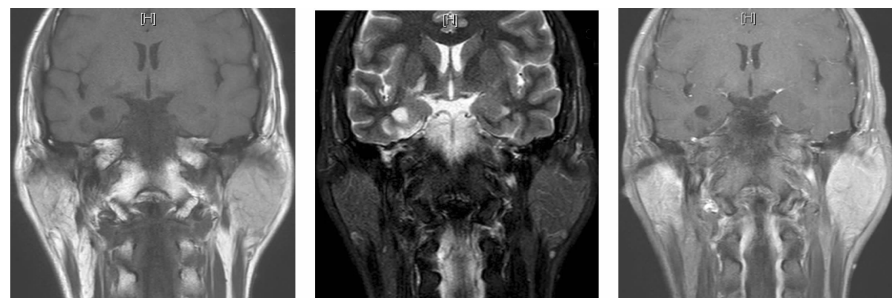


Figure 3 Type 3 Cysts, circular/elliptical lesions, T₂WI high signal, with thin or imperceptible walls

3 讨论

放射性脑损伤的发生机制目前尚不清楚,目前主要学说有神经胶质损伤学说、血管损伤学说及免疫介导损伤学说,但任何单一学说均不能完全解释放射性脑损伤的全部变化,因此多认为放射性脑损伤是脑组织受到放射线照射后并在多因素共同作用下导致神经元发生变性、坏死而引发的中枢神经系统疾病。放射性颞叶损伤属于放射性脑损伤的一部分,既往针对鼻咽癌放射治疗后引起的放射性脑损伤的研究均显示放射性颞叶损伤占绝大多数,其已成为影响长期生存鼻咽癌患者生活质量的严重并发症之一。放射性颞叶损伤属于晚期并发症,其发生具有一定潜伏期。

调强放疗能在保证各处辐射野与靶区外形一致的条件下,针对靶区三维形状和要害器官与靶区的具体解剖关系对束强度进行调节,使整个靶区体积内剂量分布更均匀。早期 T₁、T₂ 鼻咽癌患者,由于其靶区远离颞叶、脑干等正常组织,调强放疗在剂量上的优势得不到充分显现。而局部晚期鼻咽癌患者多侵犯颅底、海绵窦,甚至脑膜、眶底等结构,精确放疗在靶区及剂量上的优势得到充分的发挥。精确放疗不但能使受侵犯的颅底、海绵窦等结构获得确切可靠的剂量,提高局部控制率,而且还能最大限度的降低靶区周围正常组织如颞叶、脑干的剂量,减少其并发症的发生,提高患者的生活质量。

研究表明放射性颞叶损伤的发生与 T 分期、颞叶局部照射剂量及照射体积呈正相关^[1,13,16,17]。本组 32 例患者,30 例为局部晚期,25 例位于病变侧,这与病变侧颞叶受到较高剂量照射密切相关。既往二维常规放疗时代的少数^[4-6]大数据回顾性研究表明放射性颞叶损伤的潜伏期为 14.4~156.0 个月,中位 50~60 个月。目前所有关于精确放疗的研究^[1,13,15]均显示,放射性颞叶损伤的中位潜伏期为 36.0~48.9 个月不等,与二维放疗相比较短,甚至有研究显示调强后放射性颞叶损伤的潜伏期仅为 24 个月^[18]。我院资料显示放射性颞叶损伤潜伏期为放疗后 21~81 个月,中位潜伏期为 41 个月。我院放射性颞叶损伤的发生率为 12.3%,与既往^[1,10,13,14,15,17]精确放疗导致放射性颞叶损伤的发生率 11.5%~16.0%接近。二维常规放疗时代放射性颞叶损伤的发生率从 3%~40%

不等^[4,7-9]。但无论是前瞻性研究(13.1% vs 21.0%)^[10],还是回顾性研究(16.0% vs 34.9%)^[11],均表明调强放疗和二维常规放疗相比,放射性颞叶损伤发生率明显下降。

随着影像技术水平的不断提高,磁共振(MRI)在脑部病变的诊断中占有越来越重要的地位,尤其 MRI 的多种成像系列组合的运用,能很好的区分肿瘤的颅内进展、第二原发脑肿瘤、出血性脑转移及放射性颞叶损伤等颅内疾病。增强 MRI 下环形强化为放射性颞叶坏死的诊断的标准^[3,11]。Lee 等^[4]报道发生放射性颞叶损伤而长期存活病例中有 62%(86/138)的患者有功能障碍。刘雅洁等^[5]亦报道 84%的放射性颞叶损伤患者有典型的临床症状。卢秋霞等^[12]对首程行常规放疗后发生放射性颞叶损伤共 81 例患者进行研究发现 2 年后双侧颞叶受损可高达 69.2%,且随着观察期延长,病灶有进一步增大趋势。本组病例均根据系列 MRI 随访检查结果进行诊断,诊断无误。32 例发生影像学放射性颞叶损伤的患者中有 28 例表现为 T₁WI 增强病灶,有或没有坏死,T₂WI 不均匀信号,其中明确有环形强化灶 7 例,其余均表现为 T₁ 增强上的点状强化结节、T₂WI 征像轻到中度水肿。59.3%(19/32)的患者在随访过程中影像学表现为缓解或稳定,中位缓解期为 16 个月(5~33 个月),73.6%(14/19)的患者经影像随访显示病灶明显好转,15.7%(3/19)的患者经长期随访病灶完全消失,10.5%(2/19)的患者经随访影像表现无明显变化;18.7%(6/32)的患者在定期随访过程中显示病灶持续发展,该 6 例患者局部病期均为 T₃、T₄ 且放射性颞叶损伤部位均位于病变侧;仅 9.3%(3/32)患者进行了激素加抗水肿等治疗,2 例好转,1 例最终因无法进食死亡。本组结果显示发生放射性颞叶损伤的患者有一半以上在随访过程中能趋于稳定或好转,与既往研究结果一致^[19]。同时患者临床症状较轻,24 例患者无典型症状,仅随访时发现,8 例患者初次发现时仅表现为记忆力减退、多语等症状,仅 3 例患者在随访过程中症状加重,进行了临床干预。

调强放疗由于在靶区及剂量方面的优势,可以更好的保护、减少正常组织的受照剂量及体积,使受到高剂量照射的颞叶体积减少。与常规放疗相比,已有数据^[1,10]表明调强放疗可以更好的保护颞叶,减少放射性颞叶损伤的发生。本组资料显示鼻咽癌行调

强放疗后虽放射性颞叶损伤发生较早,但临床症状不典型,影像表现程度较轻且有自愈倾向。充分体现了调强放疗在鼻咽癌治疗中对颞叶的保护作用。

参考文献:

- [1] Zhou GQ, Yu XL, Chen M, et al. Radiation-induced temporal lobe injury for nasopharyngeal carcinoma: A comparison of intensity modulated radiotherapy and conventional two-dimensional radiotherapy[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e67488.
- [2] Gu SZ, Wang XY, Liang ZY, et al. MRI analysis of radiation encephalopathy after radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma [J]. J Clin Res, 2005, 22(9): 1230–1233. [古善智, 王小宜, 梁赵玉, 等. 鼻咽癌放疗后放射性脑损伤的MRI分析[J]. 医学临床研究, 2005, 22(9): 1230–1233.]
- [3] Lin YZ, Zhang XL. Comparative imaging study in radiation injuries following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Chin J Radiol, 2003, 37(6): 514–519. [林曰增, 张雪林. 鼻咽癌放疗后放射性脑损伤的影像学表现[J]. 中华放射学杂志, 2003, 37(6): 514–519.]
- [4] Lee AW, Law SC, Ng SH, et al. Retrospective analysis of nasopharyngeal carcinoma treated during 1976–1985: Late complications following megavoltage irradiation [J]. Br J Radiol, 1992, 65: 918–928.
- [5] Liu YJ, Cai WM, Xu GZ. Analysis of radiation encephalopathy after radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma[J]. Chin J Radiol Med Prot, 2001, 21(5): 359–360. [刘雅洁, 蔡伟明, 徐国镇. 鼻咽癌放疗后放射性脑损伤分析[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2001, 21(5): 359–360.]
- [6] Xu BQ, Liu ZG, Xia YF. Radiation injury of brain after radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. Chinese Journal of Neuro-Oncology, 2011, 9(1): 43–45. [徐冰清, 刘志刚, 夏云飞. 鼻咽癌放射性脑损伤的临床分析[J]. 中国神经肿瘤杂志, 2011, 9(1): 43–45.]
- [7] Sham J, Choy D, Kwong PW, et al. Radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Shielding the pituitary may improve therapeutic ratio [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994, 29: 699–704.
- [8] Lee AW, Foo W, Chappell R, et al. Effect of time dose, and fractionation on temporal lobe necrosis following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 40: 35–42.
- [9] Lee AW, Kwong DL, Leung SF, et al. Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis: significance of fractional dose and treatment time [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 53: 75–85.
- [10] Peng G, Wang T, Yang K, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma[J]. Radiother Oncol, 2012, 104(3): 286–293.
- [11] Chong VF, Fan YF, Mukherji SK. Radiation-induced temporal lobe changes: CT and MR imaging characteristics[J]. AJR, 2000, 175: 431–436.
- [12] Lu QX, Wei GY, Lu RL, et al. MRI dynamic change of temporal lobe injured type radiation encephalopathy in postradiotherapeutic patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. China Cancer, 2010, 19(2): 139–142. [卢秋霞, 卫光宇, 卢瑞梁, 等. 鼻咽癌颞叶放射性脑病的MRI动态变化[J]. 中国肿瘤, 2010, 19(2): 139–142.]
- [13] Wu YS, Chen WF, Guo L, et al. RISK factors associated with temporal lobe necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma after intensity modulated radiation therapy [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2014, 21(23): 1897–1901. [吴奕珊, 陈文芬, 郭灵, 等. 鼻咽癌调强适形放射治疗后颞叶放射性损伤的相关因素分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(23): 1897–1901.]
- [14] Su SF, Huang SM, Han F, et al. Analysis of dosimetric factors associated with temporal lobe necrosis (TLN) in patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC) after intensity modulated radiotherapy[J]. Radiat Oncol, 2013, 8: 17.
- [15] Kong C, Zhu XZ, Lee Tsair-Fwu, et al. LASSO-based NTCP model for radiation-induced temporal lobe injury developing after intensity modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma[J]. Sci Rep, 2016, 6: 26378.
- [16] Zhou GQ, Yu XL, Chen M, et al. Radiation-induced temporal lobe injury for nasopharyngeal carcinoma: a comparison of intensity-modulated radiotherapy and conventional two-dimensional radiotherapy [J]. PLoS One, 2013, 8(7): e67488.
- [17] Zeng L, Tian YM, Sun XM, et al. Late toxicities after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: patient and treatment-related risk factors [J]. Br J Cancer, 2014, 110(1): 49–54.
- [18] Bakst RL, Lee N, Pfister DG, et al. Hypofractionated dose-painting intensity modulated radiation therapy with chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a prospective trial[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 80(1): 148–153.
- [19] Wang YX, King AD, Zhou H, et al. Evolution of radiation-induced brain injury: MR imaging-based study[J]. Radiology, 2010, 254(1): 210–218.