

PET 在癌症相关认知障碍研究中的应用及展望

沈淳风 施一平 孙晓光 刘建军 黄钢

200127 上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科

通信作者:黄钢, Email: huang2802@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.06.018

【摘要】 随着恶性肿瘤生存者的数量日益增多,癌症相关认知障碍(CRCI)也愈发受到关注。该文着重阐述并汇总 PET 技术在神经心理学与认知障碍研究中的成果,及其在 CRCI 方面的研究现状和前景。

【关键词】 认知障碍;肿瘤;正电子发射断层显像术;发展趋势

基金项目:国家自然科学基金(81530053)

Application and prospect of PET in cancer-related cognitive impairment studies Shen Chunfeng, Shi

Yiping, Sun Xiaoguang, Liu Jianjun, Huang Gang

Department of Nuclear Medicine, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Huang Gang, Email: huang2802@163.com

【Abstract】 With the increasing number of cancer survivals, more attention has been paid to the cancer-related cognitive impairment (CRCI). It is urgent to explore the mechanism of CRCI as well as early intervention and relieving of such diseases. This review summarizes the application of PET in neuropsychology and cognitive impairment diseases. The advanced research progress and prospects of PET in CRCI are also introduced.

【Key words】 Cognition disorders; Neoplasms; Positron-emission tomography; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81530053)

据 WHO 的相关报道^[1],全球 2012 年癌症新发病例约 1 400 万,至 2025 年可能达到 1 900 万例/年。同时,部分肿瘤(如结肠癌、直肠癌、乳腺癌、前列腺癌等)的 5 年生存率正在稳步上升^[2]。提高幸存者人群的预后状况及生活质量,成为医学界又一重要目标,癌症相关认知障碍(cancer-related cognitive impairment, CRCI)也因此得到越来越多的关注。

一、CRCI 的研究历史

CRCI 是指肿瘤患者从确诊到后续治疗过程中出现的认知功能下降的表现,包括记忆力衰退(尤其是细节记忆)、注意力及学习能力降低、计算及处理能力降低及上肢动作迟钝不协调等^[3]。研究^[4]显示,近 75% 的肿瘤患者曾有认知功能下降的经历,其中 35% 的患者会在治疗成功结束后的几个月甚至几年都持续这种状态。早在 20 世纪 70 年代就有关于化疗对中枢神经系统造成损伤的报道^[5],20 世纪 80 年代多位学者发表了基于多类型肿瘤样本的研究^[6-7],这些研究着重于分析化疗药物的神经毒性。CRCI 现象有多种假说,如神经毒性、氧化损伤,炎症因子水平、激素水平及代谢水平的异常,而焦虑、抑郁、疲劳、失眠等不良情绪及各类抗肿瘤治疗(尤其是化疗)均可能成为诱因,但其中的机制依然不明。早期对 CRCI 的检测手段多为神经心理学问卷,在客观性与统一性方面有欠缺,“金标准”仍在摸索中。2003 年引入了功能 MRI(functional MRI, fMRI)参与评估 CRCI 的脑功能变化^[8-9];2007 年 PET 脑血流及脑代谢显像的引入标志着 CRCI 的诊断进入了神经功能影像学时代^[10]。

二、PET 神经系统显像在研究中枢神经系统及精神疾病中的概况

PET 技术用于脑科学领域的研究已非常成熟。脑代谢显像、脑血流显像及各类神经受体显像使在活体中对神经细胞进行分子层面的研究成为可能。

葡萄糖是脑部活动的唯一能量物质。以¹⁸F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)为显像剂进行脑部显像可无创、即时地反映各脑区的葡萄糖代谢率,获取神经细胞功能状态的相关信息。该显像方法可用于对癫痫灶的定位、抑郁症及精神分裂症的功能研究、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)早期诊断等方面。而¹¹C-蛋氨酸(¹¹C-methionine, ¹¹C-MET)显像可提供氨基酸代谢的信息,可用于脑胶质瘤的鉴别诊断。¹⁵O-H₂O 与¹³N-NH₃·H₂O 是最常用的弥散性脑血流显像剂,可穿透血-脑屏障并在脑内呈区域性分布,多用于执行激活试验的脑功能研究,是除 fMRI 外又一重要的脑功能研究手段。

神经受体显像是用核素标记配体,通过神经元摄取后观察其分布,进而分析相应受体功能水平的技术。此类显像涉及的受体包括:多巴胺受体、乙酰胆碱受体、5-羟色氨受体、苯二氮草受体和阿片受体等,分别用于帕金森病(Parkinson's disease, PD)、亨廷顿病、躁郁症、精神分裂症、癫痫及 AD 的研究。在心理精神疾病方面,神经受体显像较代谢显像更有价值。

统计参数图(statistical parametric mapping, SPM)是临床

使用最广、也最为权威的脑功能分析软件。该软件以标准化后的像素为单位,经统计分析后给出模拟图,显示激活区与解剖定位,比传统的肉眼观察及人工感兴趣区(region of interest, ROI)分析更精确、更客观,重复性也更高。

1. PET 脑显像在精神肿瘤学中的应用。20 世纪后期,随着人们对精神医学及心理学关注度的提高,发现有高达 50% 的肿瘤患者存在异常的心理与精神状态,以抑郁、焦虑最为常见,比例远高于正常人群^[11]。精神肿瘤学因此得以发展,PET 脑显像也成为一种重要的研究手段。国内外已发表过不少关于恶性肿瘤患者脑部 FDG 代谢存在异常的研究^[12-15],结果显示恶性肿瘤患者的额叶、扣带回、颞叶会呈现不同程度的代谢降低。这与抑郁症的表现有部分类似,可据此解释为何肿瘤患者会存在抑郁、焦虑等不良情绪,及由此导致的一些诸如运动迟钝、注意力下降等认知损害表现。

2. PET 脑显像在鉴别轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)中的应用。研究^[16]表明,PET 脑显像在鉴别 MCI 中有着良好的表现,其灵敏度高于 SPECT 及 MRI。MCI 是指正常脑衰老至发展为 AD 的过渡状态,被认为是 AD 的临床前期^[17]。由于 MCI 只有轻微的认知功能下降,在神经心理学问卷及结构影像学检查中无法完全检测出来。而 PET 脑显像提供的特殊图像表现,可用于筛选 AD 高危患者并给予及时的干预治疗,从而有效降低和推迟 AD 的发生,具有重要的临床意义。¹⁸F-FDG PET 脑显像研究^[18-20]发现,不进展为 AD 的 MCI 可表现为部分额叶的代谢减低,可进展的 MCI 患者会出现边缘系统及后顶叶区的代谢降低,PET 诊断的灵敏度为 93%,特异性为 93%。此外,女性患者会有额叶外侧代谢降低的现象^[21],这或许正是乳腺癌患者出现认知损害的主诉高于其他肿瘤患者的原因所在。此外,PET 显像结果对 MCI 的预后及转归也有着提示作用^[22]。

三、PET 脑显像在 CRCI 诊断中的应用

尽管以 PET 脑显像为工具研究 CRCI 的历史只有 10 余年,但此前 PET 技术在脑功能、精神疾病及认知障碍疾病等领域中的应用为 PET 脑显像用于 CRCI 奠定了良好的基础。

¹⁸F-FDG 脑代谢显像是目前最常用的研究手段。2007 年 Silverman 等^[10]首次对 PET 显像在 CRCI 中的应用进行了报道。该研究选取 16 例化疗后 5~10 年的乳腺癌患者、8 例未接受化疗的患者及 10 名健康人,分别进行¹⁵O-H₂O PET 脑血流显像及¹⁸F-FDG PET 静息状态下的脑代谢显像;结果显示化疗组在实行短时回忆动作时额下回血流有激活,而对照组多为顶叶激活最强;同时化疗组在静息时额叶及小脑呈现 FDG 代谢下降,这或许正是额叶的部分记忆区功能下降,使其在回忆时的血流量代偿性增高所致。此外,还发现化疗组中同时应用他莫昔芬内分泌治疗的患者,会出现基底节区的 FDG 代谢降低。淋巴瘤患者化疗前后的对比研究^[23]发现,化疗后患者的双侧前额叶皮质、小脑、内侧皮质及边缘区的 FDG 代谢降低,且这种差异性与化疗周期无关,而与化疗结束后的时间间隔相关;与抑郁、焦虑量表评分无关,与简易精神状态量表、执行力测试评分相关。Sun 等^[24]将 27 例有化疗前后数据的乳腺癌患者分成近期(30 d 内)随访组与远期(超过 1 年)随访组,配对检验结果显示近期随访组在左颞叶、左上中额叶、岛叶、左顶叶中央后回及右额内侧回等区域

有 FDG 代谢下降;远期随访组在左颞叶梭状回与左额叶中央前回有代谢下降,而化疗前患者与健康对照组相比,左下颞叶、右侧中央前回及右侧额中回有代谢降低。上述结果提示,化疗会导致脑代谢的异常,而化疗前的患者与健康对照相比也存在差异。

随着一体式 PET/MR 技术的发展,其在临床的可应用性或将超过 PET/CT。研究^[25]显示,化疗后患者会有灰质功能的减低及白质的减少,特别是涉及注意力、记忆力等功能的区域,如前额叶皮质、扣带回皮质等。如能结合 PET 与 fMRI 的功能性试验结果,将能更全面地探测其临床表现。

目前关于 CRCI 的研究还比较少,研究中还存在以下问题:(1)样本量有限;(2)病例分组、分级不完善;(3)不能按化疗方案、病理类型进行细致的分类;(4)无法得到初期神经心理学的状态评估;(5)研究多采用横向比较,缺少对同一患者治疗前后的纵向比较研究。因此,要发现恶性肿瘤治疗前后各阶段的脑代谢图像特点,仍需大量的临床资料及经验汇总。

四、展望

现阶段,CRCI 的诊断方法有以下 3 种:神经心理学专家检测、自我评估检测及神经影像学检测。由于难以进行病理研究,功能影像学成了研究其发病进展的最为重要的手段,也是公认的能为 CRCI 提供生理学依据的手段。PET 脑显像有望为早期、轻微的意识障碍提供一个更客观、准确的检测方法。

Lim 等^[26]通过构建动物模型并结合 PET 检测,验证了多奈哌齐具有改善化疗后认知障碍的效果。由此可见,PET 除了用于临床诊断,在探索 CRCI 的机制、转归及后续治疗效果方面也具有潜在价值。有鉴于此,Haut 等^[27]建议在每次 PET 图像采集时多花 4 min 进行头部扫描,以研究和观察肿瘤患者的脑代谢改变。相信随着研究的不断深入,PET/CT 及 PET/MR 有望成为早期鉴别 CRCI 的有力工具,在提高癌症患者的生活质量方面发挥应有的作用。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Vineis P, Wild CP. Global cancer patterns: causes and prevention [J]. *Lancet*, 2014, 383(9916): 549-557. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62224-2.
- [2] Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) [J]. *Lancet*, 2015, 385(9972): 977-1010. DOI:10.1016/S0140-6736(14)62038-9.
- [3] Marín AP, Sánchez AR, Arranz EE, et al. Adjuvant chemotherapy for breast cancer and cognitive impairment [J]. *South Med J*, 2009, 102(9): 929-934. DOI:10.1097/SMJ.0b013e3181b23bf5.
- [4] Yamada TH, Denburg NL, Beglinger LJ, et al. Neuropsychological outcomes of older breast cancer survivors: cognitive features ten or more years after chemotherapy [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2010, 22(1): 48-54. DOI:10.1176/appi.neuropsych.22.1.48.
- [5] Weiss HD, Walker MD, Wiernik PH. Neurotoxicity of commonly used antineoplastic agents (first of two parts) [J]. *N Engl J Med*, 1974, 291(2): 75-81. DOI:10.1056/NEJM197407112910205.
- [6] Silberfarb PM. Chemotherapy and cognitive defects in cancer pa-

- tients[J]. *Annu Rev Med*, 1983, 34: 35-46. DOI:10.1146/annurev.me.34.020183.000343.
- [7] Oxman TE, Silberfarb PM. Serial cognitive testing in cancer patients receiving chemotherapy[J]. *Am J Psychiatry*, 1980, 137(10): 1263-1265. DOI:10.1176/ajp.137.10.1263.
- [8] Saykin AJ, Ahles TA, McDonald BC. Mechanisms of chemotherapy-induced cognitive disorders: neuropsychological, pathophysiological, and neuroimaging perspectives[J]. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 2003, 8(4): 201-216.
- [9] McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, et al. Grey matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: a prospective MRI study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 123(3): 819-828. DOI:10.1007/s10549-010-1088-4.
- [10] Silverman DH, 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.
- [11] Bailey RK, Geyen DJ, Scott-Gumell K, et al. Understanding and treating depression among cancer patients[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, 15(2): 203-208. DOI:10.1111/j.1525-1438.2005.15204.x.
- [12] Tashiro M, Juengling FD, Reinhardt MJ, et al. Reproducibility of PET brain mapping of cancer patients[J]. *Psychooncology*, 2000, 9(2): 157-163. DOI:10.1002/(SICI)1099-1611(200003/04)9:23.0.CO;2-Y.
- [13] Kumano H, Oshima A, Takahashi K, et al. Brain metabolic changes associated with predisposition to onset of major depressive disorder and adjustment disorder in cancer patients-a preliminary PET study[J]. *J Psychiatr Res*, 2007, 41(7): 591-599. DOI:10.1016/j.jpsychires.2006.03.006.
- [14] 林盟菲, 黄钢, 孙晓光, 等. 肺癌患者脑代谢改变与分期的关系[J]. *中国临床医学*, 2009, 16(4): 516-518. DOI:10.3969/j.issn.1008-6358.2009.04.010.
- Lin MF, Huang G, Sun XG, et al. The preliminary study of brain metabolic changes in lung cancer patients of different stages[J]. *Chin J Clin Med*, 2009, 16(4): 516-518. DOI:10.3969/j.issn.1008-6358.2009.04.010.
- [15] 倪建明, 林盟菲, 刘建军, 等. 无脑部转移的体部恶性肿瘤患者脑静息葡萄糖代谢改变[J]. *中国医学影像技术*, 2010, 26(11): 2175-2178.
- Ni JM, Lin MF, Liu JJ, et al. Regional brain metabolism changes in the body malignant tumor patients without brain metastasis[J]. *Chin J Med Imaging Tech*, 2010, 26(11): 2175-2178.
- [16] 袁瑛, 顾兆祥, 魏文石, 等. 脑显像对轻度认知障碍预后预测价值的 Meta 分析[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2011, 37(2): 92-96. DOI:10.3969/j.issn.1002-0152.2011.02.010.
- Yuan Y, Gu ZX, Wei WS, et al. The value of brain imaging in predicting the conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease: a meta-analysis[J]. *Chin J Nerv Ment Diseases*, 2011, 37(2): 92-96. DOI:10.3969/j.issn.1002-0152.2011.02.010.
- [17] Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment[J]. *Arch Neurol*, 2001, 58(12): 1985-1992. DOI:10.1001/archneur.58.12.1985.
- [18] Kato T, Inui Y, Nakamura A, et al. Brain fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia[J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 1637(16): 30011-30013. DOI:10.1016/j.arr.2016.02.003.
- [19] Mosconi L, Perani D, Sorbi S, et al. MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET[J]. *Neurology*, 2004, 63(12): 2332-2340. DOI:10.1212/01.WNL.0000147469.18313.3B.
- [20] De Santi S, de Leon MJ, Rusinek H, et al. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD[J]. *Neurobiol Aging*, 2001, 22(4): 529-539. DOI:10.1016/S0197-4580(01)00230-5.
- [21] Nestor PJ, Fryer TD, Ikeda M, et al. Retrosplenial cortex (BA 29/30) hypometabolism in mild cognitive impairment (prodromal Alzheimer's disease) [J]. *Eur J Neurosci*, 2003, 18(9): 2663-2667. DOI:10.1046/j.1460-9568.2003.02999.x.
- [22] Silverman DH, Small GW, Chang CY, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome[J]. *JAMA*, 2001, 286(17): 2120-2127. DOI:10.1001/jama.286.17.2120.
- [23] Baudino B, D'agata F, Caroppo P, et al. The chemotherapy long-term effect on cognitive functions and brain metabolism in lymphoma patients[J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 56(6): 559-568.
- [24] Sun Young Oh, Eugene Jeong, Kisoo Pakk, et al. FDG PET-CT of chemobrain: an SPM analysis in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(Suppl 1): 1922.
- [25] 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/encr.22368.
- [26] Lim I, Joung HY, Yu AR, et al. PET evidence of the effect of donepezil on cognitive performance in an animal model of chemobrain[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 6945415. DOI:10.1155/2016/6945415.
- [27] Haut MW, Wiener J, Marano G, et al. Exploring the biology of 'chemobrain': how has PET/CT helped us? [J]. *Imaging Med*, 2013, 5(3): 199-202. DOI:10.2217/iim.13.23.

(收稿日期:2017-11-09)