

论 著

基于磁共振 3D-T₁WI 评估肺癌化疗患者脑形态学改变的研究*

陈文倩 韩小伟 荣 萍
李 茗 张 冰 吕 品*
南京大学医学院附属鼓楼医院医学影像科
(江苏 南京 210008)

【摘要】目的 基于MRI 3D-T₁WI探讨化疗对肺癌患者脑形态学改变的影响。**方法** 回顾性分析34名肺癌化疗患者、49名肺癌未化疗患者和40名年龄、性别、受教育年限匹配的健康对照组的头颅3D-T₁WI图像, 其中化疗患者中14人有化疗前影像数据。对全脑进行标准化处理并分割为48个脑区, 通过单因素ANOVA检验统计三组人群(肺癌化疗, 肺癌未化疗, 健康对照)的脑区体积差异, 在每两组之间进行独立样本t检验, 并对14名化疗前后的数据进行配对样本t检验。**结果** ANOVA分析结果表明三组人群的脑区体积差异没有统计学差异($P>0.05$), 但两组之间存在统计学差异脑区; 14名肺癌患者化疗前后有10个脑区体积具有统计学差异($P<0.05$), 分别是壳核(右侧), 丘脑(总体, 右侧), 苍白球(总体, 右侧), 杏仁核(总体, 右侧, 左侧), 伏隔核(总体, 右侧), 化疗患者小脑灰质(总体, 左侧)和海马(总体, 左侧)与肿瘤尺寸之间存在显著负相关。**结论** 肺癌及化疗均引起患者脑形态学特别是体积发生改变。

【关键词】 肺癌; 化疗; 头颅磁共振; 脑形态学; 肿瘤尺寸

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

【基金项目】 国家自然科学基金项目
(82171908; 81720108022)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.01.004

Evaluation of Brain Morphologic Changes in Lung Cancer Patients after Chemotherapy Based on MRI 3D-T₁WI*

CHEN Wen-qian, HAN Xiao-wei, RONG Ping, LI Ming, ZHANG Bing, LV Pin*
Department of Radiology, Nanjing Drum Tower hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medicine School, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To evaluate the brain morphologic changes in lung cancer patients after chemotherapy based on MRI 3D-T₁WI. **Methods** The 3D-T₁WI Image of 34 lung cancer patients with chemotherapy, 49 lung cancer patients without chemotherapy, and 40 healthy controls with matched age, sex, and years of education were retrospectively analyzed, including 14 patients had imaging both before and after chemotherapy. The brain was standardized and divided into 48 brain regions. The differences in brain region volume of the three groups (lung cancer chemotherapy, lung cancer without chemotherapy, healthy control) were statistically analyzed by univariate ANOVA test. Independent sample T test was performed between each two groups, and paired sample T test was performed for 14 patients before and after chemotherapy. **Results** ANOVA analysis showed that there was no significant difference in brain volume between the three groups ($P>0.05$), but there were significant differences in brain regions between the two groups. For 14 patients, there were statistically significant differences in 10 brain regions ($P<0.05$), including putamen (right), thalamus (total, right), globus pallidus (total, right), amygdala (total, right, left), accumbens (total, right). There was a significant negative correlation between tumor size and cerebellar gray matter (total, right) and hippocampus (total, left). **Conclusion** Both Lung cancer and chemotherapy caused changes in brain morphology, especially the brain volume.

Keywords: Lung Cancer; Chemotherapy; Head MRI; Brain Morphology; Tumor Size

对于恶性肿瘤患者, 提高生存率是选择治疗方案的首要考虑因素, 其副作用往往被忽略。随着医疗水平的不断进步, 肿瘤患者的生存年限逐渐增加, 幸存者的生活质量得到重视。化疗是目前治疗恶性肿瘤最有效的手段之一, 而化疗引起的脑损伤是恶性肿瘤患者的常见并发症, 有可能加速大脑衰老并导致认知功能水平减退, 发展为化疗相关的认知功能障碍(chemotherapy-related cognitive impairment, CRCI)^[1-3], 伴随工作能力、意识、注意力、视觉、语言记忆、注意力、执行功能、处理速度、疲劳和行为障碍等症状。

CRCI的机制和发展进程尚不明确, 随着磁共振成像技术的发展, 高分辨脑影像数据已经在临床诊断中普遍应用, 其中3D-T₁WI图像是评价脑损伤及脑形态学改变的最常见形式。通过磁共振影像学方法获取脑组织的精准图像, 提取个体脑区体积, 皮层厚度等信息进行系统性分析, 能够帮助我们了解脑形态学的动态变化过程, 总结大脑的疾病发展特征。

目前对于乳腺癌的CRCI相对较多^[4-7], 但关于肺癌化疗对脑形态学及认知改变影响的研究相对较少, 近年来, 肺癌发病率的逐渐提高且逐渐年轻化, 肺癌CRCI得到重视^[8]。本研究的主要研究对象为肺癌患者, 通过对比患者化疗前后的脑影像数据, 并与未化疗患者和健康对照人群进行组间比较, 分析化疗引起的大脑体积的变化趋势, 探讨总结化疗引起肺癌患者的脑形态学的改变特征。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2020年1月至2020年12月来南京鼓楼医院行MRI头颅平扫, 头颅平扫+增强的扫描病例。

入组标准: 病理诊断证实为肺癌; 化疗前和化疗后(距离第一次化疗间隔>30天)至少各进行一次MRI头颅扫描; 无其他脑肿瘤、卒中、精神类疾病, 无精神药品使用史; 经2名从业5年以上放射科医师进行图像质量评估, 无明显脑萎缩, 慢性缺血性缺氧Fazekas评分低于II级; 右利手。排除标准: 图像质量不佳; 图像序列缺损。健康对照组为同期间来我院就诊的患者, 入组标准符合上述情况, 且病历资料显示无其他疾病。本研究经南京大学医学院附属鼓楼医院机构评审委员会批准(批准号: 202037901), 免除受试者知情同意书。

1.2 影像学图像采集 采用Philips Ingenia CX 3.0TMRI扫描仪搭配32通道头部线圈, 3D-T₁WI梯度回波序列普通平扫, 具体参数设置为如下: 重复时间/回波时间=6.6/3.0 ms, 翻转角度=8°, 视野= 256mm×256mm×192mm, 矩阵大小= 256×256×192, 体素大小= 1.00mm×1.00mm×1.00mm, 没有间隔, 重复次数1。

1.3 图像处理与形态分析 将3D-T₁WI图像转换成NIFTI格式并上传至在线数据处理软件vol2Brain (<https://www.volbrain.upv.es>), 该软件能够对图像进行一系列预处理: 降噪滤波、非均匀场校正、标准空间配准、强度归一化。对完成预处理的图像进行脑区分割, 提取48个亚区, 包括白质, 灰质, 脑脊液, 颅腔, 大脑, 小脑, 脑干, 侧脑室, 尾状核, 壳核, 丘脑, 苍白球, 海马, 杏仁体, 伏隔核, 每个亚区均有总体, 右侧和左侧

【第一作者】 陈文倩, 女, 技师, 主要研究方向: 医学影像学。E-mail: cwq101567@163.com

【通讯作者】 吕 品, 女, 助理研究员, 主要研究方向: 医学影像学和动物影像学。E-mail: lvpin_njgl@163.com

三个数据。为了更好的评价脑形态学特别是体积的变化，引入改变量进行定量分析和画图展示，公式如下：

$$\text{相对于基线的改变量} = (A-B) / A \times 100\%$$

A：三组人群中健康对照组和14例肺癌患者化疗前脑形态学数据；B：三组人群中肺癌化疗及非化疗组和14例肺癌患者化疗后脑形态学数据。

1.4 统计学分析 采用SPSS.26和Gretna软件对受试者的人口学和脑体积数据进行分析。Shapiro-Wilk检验统计数据是否符合正态分布，符合则用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用单因素方差分析(ANOVA)，以年龄、性别和受教育年限为协变量，比较三组人群脑体积的差异，每两组之间进行独立样本t检验，以确定差异的来源，对肺癌患者化疗前后的脑体积数据进行配对t检验。以年龄、性别和受教育年限为协变量，对化疗组的脑区体积与肿瘤尺寸和距离首次化疗时间进行相关性分析。P<0.05则认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 严格遵循入组和排除标准，考虑年龄、性别和受教育年限，最终入组123例被试，ANOVA三组人群分别为40例(健康对照)，49例(肺癌未化疗)，34例(肺癌化疗组)，其中化疗组有

14例有化疗前脑影像数据。被试的基本信息见表1，各组间在年龄、性别和受教育年限上没有统计学差异。

2.2 影像学分析结果

2.2.1 三组人群对比结果 ANOVA检验结果显示，3组人群的脑区体积没有显著差异；但两组之间独立样本t检验的分析结果表明，化疗组的侧脑室(总体，右侧)体积相比健康对照组显著增大；非化疗组的伏隔核(总体，右侧，左侧)和丘脑(右侧)体积相比健康对照组减小；两组肺癌患者在左侧苍白球存在显著差异，化疗组小于非化疗组，具体数值分布见表2-4，与健康对照组的改变量见图1。

2.2.2 化疗前后对比结果 14名肺癌患者配对样本t检验结果显示，壳核(右侧)，丘脑(总体，右侧)，苍白球(总体，右侧)，杏仁核(总体，右侧，左侧)，伏隔核(总体，右侧)的体积在化疗前后出现显著差异(P<0.05)，与化疗前相比，所有差异脑区在化疗后体积减小，数值分布见表5，相比于化疗前的改变量见图2。

2.2.3 相关分析结果 以肿瘤最大径标记肿瘤尺寸，将性别，年龄和受教育年限作为协变量，将34例肺癌化疗患者的48个脑区的体积数据与肿瘤尺寸和距离首次化疗的时间进行相关性分析。结果表明，小脑灰质(总体，左侧)和海马(总体，左侧)与肿瘤尺寸之间存在显著负相关，相关系数和P值见表6。

表1 人口统计学和临床数据

	ANOVA组			P	配对组
	健康对照组	化疗组	未化疗组		
性别(男性/女性)	22/18	23/11	31/18	0.497	11/3
年龄(平均±SD)	58.95±8.28	60.82±7.15	58.86±8.45	0.893	60.36±6.62
教育程度(年，平均±标准差)	9.33±4.69	8.85±4.56	9.14±3.65	0.523	8.21±3.77

表2 对照组与化疗组之间的脑容量差异

脑区	对照组(mm ³)	化疗组(mm ³)	T	P
侧脑室-总体	18.20	21.20	-2.04	0.045
侧脑室-右侧	8.15	9.78	-2.37	0.021

表3 对照组与非化疗组的脑容量差异

区域	健康(mm ³)	未化疗组(mm ³)	T	P
丘脑-右侧	1.15	1.13	2.169	0.033
伏隔核-总体	0.62	0.57	2.286	0.025
伏隔核-右侧	0.29	0.26	2.318	0.023
伏隔核-左侧	0.33	0.30	2.007	0.048

表5 14例肺癌患者化疗前后脑体积存在显著差异的脑区

脑区	化疗前(mm ³)	化疗后(mm ³)	T	P
壳核-右侧	4.02	3.98	2.77	0.016
丘脑-总体	10.41	10.25	2.5	0.026
丘脑-右侧	5.15	5.04	2.74	0.017
苍白球-总体	2.31	2.24	2.22	0.044
苍白球-右侧	1.15	1.10	2.63	0.021
杏仁核-总体	1.67	1.57	3.57	0.003
杏仁核-右侧	0.85	0.79	2.98	0.010
杏仁核-左侧	0.82	0.78	2.46	0.029
伏隔核-总体	0.60	0.57	2.8	0.015
伏隔核-右侧	0.28	0.26	2.61	0.021

表4 非化疗组与化疗组之间的脑容量差异

区域	未化疗组(mm ³)	化疗组(mm ³)	T	P
苍白球-左侧	1.20	1.14	-2.05	0.044

表6 脑体积与肿瘤尺寸的相关性

区域	r	P
小脑灰质-总体	-0.357	0.049
小脑灰质-左侧	-0.363	0.045
海马-总体	-0.368	0.042
海马-左侧	-0.371	0.040

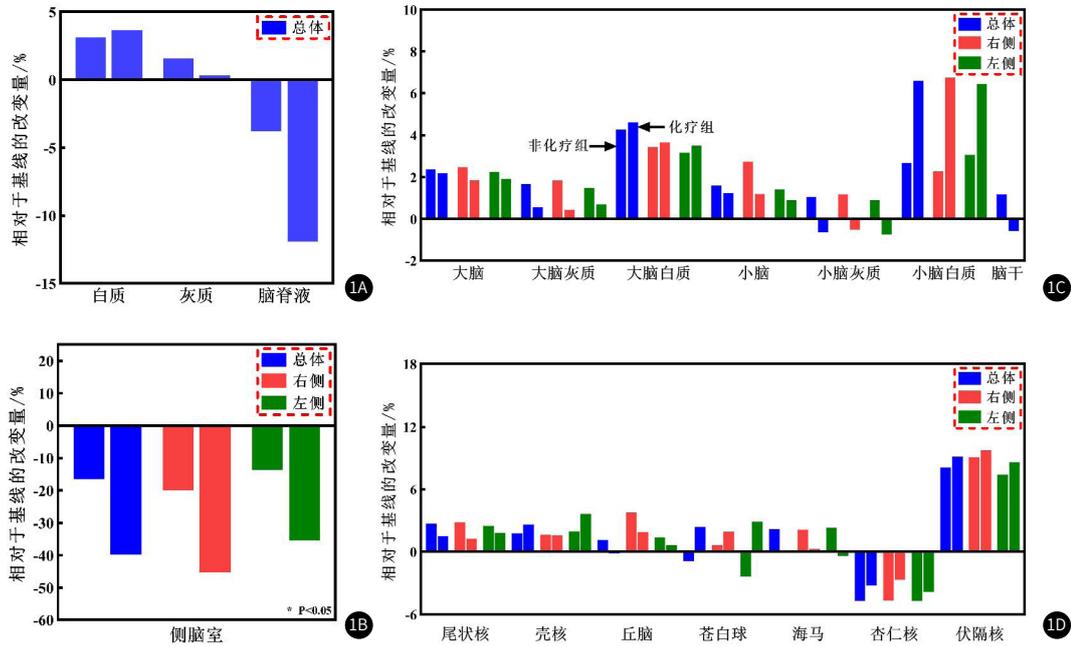


图1A-图1D 3组人群中肿瘤患者脑体积相比于健康对照的改变量。蓝色表示脑区总体，红色代表脑区右侧，绿色代表脑区左侧。每连续两条相同颜色的直方条，第一条代表非化疗组，第二条代表化疗组。

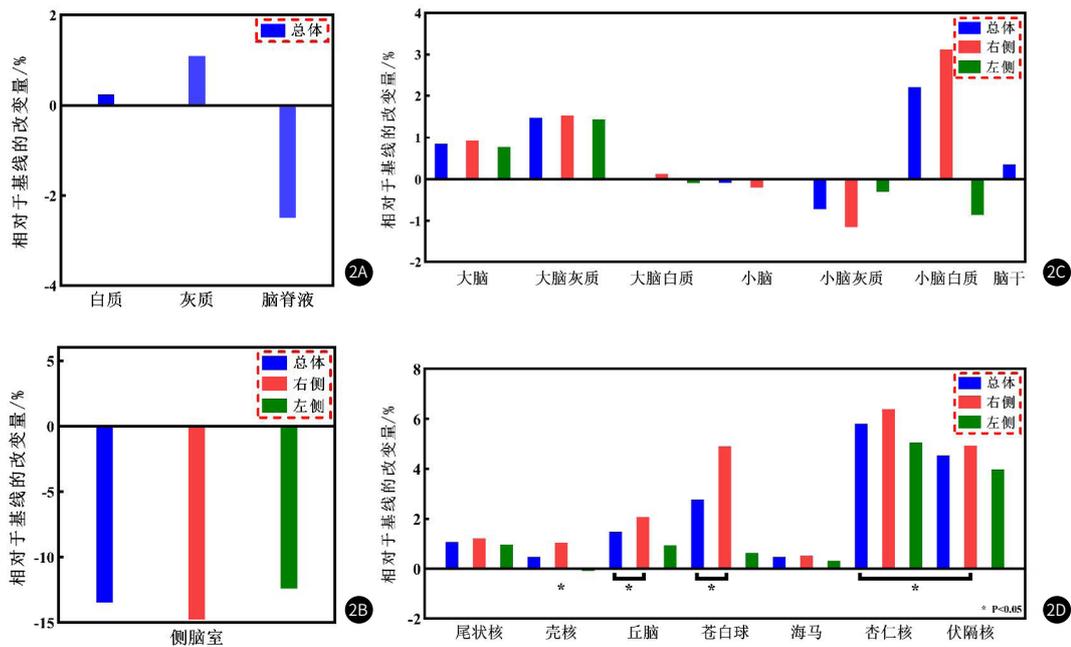


图2A-图2D 14例肺癌患者化疗后脑体积相比于化疗前的改变量。蓝色表示脑区总体，红色代表脑区右侧，绿色代表脑区左侧，*表示 $P < 0.05$ 。

3 讨论

随着恶性肿瘤患者的生存率逐渐升高，患者的生存质量得到重视，化疗是治疗恶性肿瘤的最有效手段，明确化疗对患者脑组织结构及认知的影响具有重要意义。本研究基于磁共振头部3D-T₁WI图像，通过自动配准、分割、提取软件获得48个脑区的体积信息，并对不同时间点，不同组别的数据进行统计分析，不同人群的比较结果显示：化疗组的侧脑室(总体，右侧)体积较健康对照组显著增大，非化疗组的右侧丘脑和伏隔核(总体，右侧)减小，化疗组左侧苍白球体积显著小于非化疗组；肺癌化疗患者的壳核(右侧)，丘脑(总体，右侧)，苍白球(总体，右侧)，杏仁核(总体，右侧，左侧)，伏隔核(总体，右侧)的体积相比于化疗前显著减小，相关性分析表明，化疗患者小脑灰质和海马部分区域体积与肿瘤尺寸之间显著负相关，这些改变的区域大多与学习、认知、执行、情绪和运动有关。

3.1 肿瘤及化疗引起脑形态学改变 在14例配对检验组中，脑脊液和侧脑室的体积没有显著差异，但从基线变化来看，化疗后脑脊液含量有增加的趋势。3组人群的比较结果显示，化疗组和非化疗组相比健康对照组脑脊液和侧脑室体积增大，其中化疗组最为显著，以上结果说明肿瘤和化疗可能直接导致脑水肿。除脑脊液外，其他部分脑区的体积也出现不同程度的变化，这一结果与先前的报道相似，McDonald和Menning等人发现^[9-10]，乳腺癌患者化疗结束1个月，额叶、颞叶、枕回、丘脑均出现弥漫性的灰质萎缩，化疗结束1年以后，额上回、颞上回的萎缩恢复，而额中回、小海马以及丘脑的萎缩持续存在。Joy Perrier^[11]等人同样对乳腺癌患者化疗后的灰质体积进行了统计学分析，相比健康对照组，化疗组1年后左侧额中回、前扣带回和右侧枕下回的灰质体积明显降低，但相比化疗1个月有所恢复，且患者在确认肿瘤

之后可能就已经出现认知障碍。既往研究也表明,未接受化疗的癌症患者大脑发生异常变化可能是肿瘤相关内分泌功能紊乱和促炎免疫反应的机制之一^[12]。同时部分研究对患者的进行了认知水平的评估,发现化疗后患者的情景记忆检索能力显著下降,焦虑得分显著升高^[12]。除灰质体积的评估外, Yun Feng等人^[7]对乳腺癌化疗后的脑部进行磁共振多模态成像,发现脑白质完整性、全脑网络功能连接和脑灌注等均出现不同程度的改变,这说明肿瘤及化疗对脑的损伤是多方面的。综上,脑脊液体积增大,灰质体积减小等可以作为化疗相关脑损伤的神经影像学标志物。

3.2 CRCI的机制探讨及研究意义 对于化疗后脑损伤的起因、发展及恢复情况目前仍存在争议,其中关于CRCI的形成机制有多种解释,包括肿瘤及化疗药物导致血脑屏障破坏,部分药物穿过血脑屏障引发神经毒性、促炎性细胞增加和抗炎性细胞减少导致的神经炎症发生、脑内活性氧应激反应引起细胞损伤,阻止新细胞产生并导致线粒体功能障碍增加等^[13-15],以上不同机制的探讨也说明恶性肿瘤及化疗药物对大脑的损伤是多方面的。随着医疗技术的发展,恶性肿瘤患者生存率逐渐提高,预防以及减轻化疗药物的副作用特别是CRCI已经成为肿瘤愈后研究的热点^[16-18], Ankit Das发表一篇关于CRCI治疗的综述^[19],针对CRCI的特征认为抗抑郁药物可能是未来对抗CRCI的主要手段,这是因为抗抑郁药物能够抑制进行性神经炎症、神经毒性并改善神经再生,也有研究认为,抗炎性药物与抗抑郁药物共同使用能够最大发挥神经保护的效果。只有更好的理解CRCI的发生发展特征,才能针对性提出治疗措施,明确干预靶点和干预手段,为恶性肿瘤患者带来希望。

3.3 本研究的局限性 本项研究存在局限性。首先,样本量较小,研究病种单一,有可能增大统计结果误差。其次,本研究为回顾性分析,未能对患者进行认知量表评估,无法将脑影像数据与认知情况进行相关性分析。第三,对比的指标数量有限,目前只提取了部分脑区的体积结果,缺乏皮层厚度、面积等可能对认知造成影响的详细数据。下一步将前瞻性收集多种恶性肿瘤患者的影像、病理、认知量表等信息,获取更精细化包含脑区体积、皮层厚度、皮层面积等数据,通过高阶的数据处理方法重建CRCI的动态发展过程。

综上所述,通过分析肺癌患者磁共振头部3D-T₁WI图像,发现肺癌及化疗都会导致患者脑结构形态,特别是脑区体积发生改变,这可能是导致CRCI的主要原因。该结果为肺癌者化疗后的认知改变提供了更多的见解,并为癌症和化疗相关的加速脑衰老提供了经验支持。

参考文献

- [1] Mandelblatt JS, Small BJ, Luta G, et al. Cancer-related cognitive outcomes among older breast cancer survivors in the thinking and living with cancer study[J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2018; JC01800140.
- [2] Nguyen LD, Ehrlich BE. Cellular mechanisms and treatments for chemobrain: insight from aging and neurodegenerative diseases[J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(6): e12075.
- [3] Trejo MJ, Bell ML, Dhillon HM, et al. Baseline quality of life is associated with survival among people with advanced lung cancer[J]. *J Psychosoc Oncol*, 2020, 38(5): 635-641.

- [4] Schroyen G, Vissers J, Smeets A, et al. Blood and neuroimaging biomarkers of cognitive sequelae in breast cancer patients throughout chemotherapy: a systematic review[J]. *Transl Oncol*, 2022, 16: 101297.
- [5] Henneghan A, Rao V, Harrison RA, et al. Cortical brain age from pre-treatment to post-chemotherapy in patients with breast cancer[J]. *Neurotox Res*, 2020, 37(4): 788-799.
- [6] 郑清, 刘雅清, 周翠云, 等. 乳腺癌患者化疗相关认知障碍及智谋状况分析[J]. *当代护士(中旬刊)*, 2020, 27(9): 101-104.
- [7] Feng Y, Zhang XD, Zheng G, et al. Chemotherapy-induced brain changes in breast cancer survivors: evaluation with multimodality magnetic resonance imaging[J]. *Brain Imaging Behav*, 2019, 13(6): 1799-1814.
- [8] 李欢, 丁杏, 何惠敏, 等. 肺癌化疗后神经认知功能损害的影响因素分析及与其生活质量的相关性研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(11): 1191-1195.
- [9] 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.
- [10] Menning S, de Ruiter MB, Veltman DJ, et al. Multimodal MRI and cognitive function in patients with breast cancer prior to adjuvant treatment—the role of fatigue[J]. *Neuroimage Clin*, 2015, 7: 547-554.
- [11] Perrier J, Viard A, Levy C, et al. Longitudinal investigation of cognitive deficits in breast cancer patients and their gray matter correlates: impact of education level[J]. *Brain Imaging Behav*, 2020, 14(1): 226-241.
- [12] Ding K, Zhang X, Zhao J, et al. Managing cancer and living meaningfully (CALM) intervention on chemotherapy-related cognitive impairment in breast cancer survivors[J]. *Integr Cancer Ther*, 2020, 19: 1534735420938450.
- [13] Sekeres MJ, Bradley-Garcia M, Martinez-Canabal A, et al. Chemotherapy-induced cognitive impairment and hippocampal neurogenesis: a review of physiological mechanisms and interventions[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23).
- [14] Mounier NM, Abdel-Maged AE, Wahdan SA, et al. Chemotherapy-induced cognitive impairment (CICI): an overview of etiology and pathogenesis[J]. *Life Sci*, 2020, 258: 118071.
- [15] John J, Kinra M, Mudgal J, et al. Animal models of chemotherapy-induced cognitive decline in preclinical drug development[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2021, 238(11): 3025-3053.
- [16] Vega JN, Albert KM, Mayer IA, et al. Subjective cognition and mood in persistent chemotherapy-related cognitive impairment[J]. *J Cancer Surviv*, 2021.
- [17] Dos Santos M, Licaj I, Bellera C, et al. Cognitive impairment in older cancer patients treated with first-line chemotherapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(24).
- [18] Lv L, Mao S, Dong H, et al. Pathogenesis, assessments, and management of chemotherapy-related cognitive impairment (CRCI): an updated literature review[J]. *J Oncol*, 2020, 2020: 3942439.
- [19] Das A, Ranadive N, Kinra M, et al. An overview on chemotherapy-induced cognitive impairment and potential role of antidepressants[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(9): 838-851.

(收稿日期: 2022-07-19)

(校对编辑: 谢诗婷)