

头颈部恶性肿瘤放疗与颈动脉狭窄的关系

Relationship Between Radiotherapy and Carotid Stenosis in Patients with Head and Neck Malignancies
QIAN Pu-dong, GUO Wen-jie, HE Xia

钱普东 郭文杰 综述, 何 侠 审校

(江苏省肿瘤防治研究所, 江苏省肿瘤医院, 江苏 南京 210009)

摘要:放疗相关颈动脉狭窄亦称为动脉炎、动脉粥样硬化,有导致中风的可能。治疗上可以按照放疗导致的动脉粥样硬化进行诊断和治疗。文章就放疗后颈动脉狭窄的病理学、发病机制、诊断和治疗进展等进行分析。

关键词:头颈部肿瘤;放射疗法;颈动脉狭窄;动脉粥样硬化

中图分类号:R739.91 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2012)01-0025-04

头颈部肿瘤放疗后可出现颈动脉狭窄,称为动脉炎或放疗导致的动脉粥样硬化^[1]。现代放疗虽然提高了患者的长期生存^[2,3],但是放疗相关颈动脉狭窄的发生率也远远高于先前的报道。

1 颈动脉狭窄发病特征

由于病例入选方法、检测方法、狭窄判定标准的不同,颈动脉狭窄发生率的报道差别很大,12%~38%不等^[3-8]。Chung等^[9]对16例患者进行MRI检查,56%的患者有明显颈内动脉(ICA)、颈外动脉(ECA)或者颈总动脉(CCA)血管腔狭窄。彩色多普勒显示33.33%的患者有显著的颈动脉狭窄,并且有超过一个的粥样斑块^[10]。有学者推测超过50%的患者有严重的狭窄或者闭塞,显著增加了短暂性脑缺血发作(TIA)、缺血性休克的风险^[11],Elerding等^[12]观察到放疗后存活5年以上的910例患者中,中风发生率为6.3%。

Rockman等^[4]及Lam等^[13]指出,与其他颈血管病变发病相比,年龄、症状及其他致病因素与动脉粥样硬化发生风险等均无显著差别。CCA/ICA是最常累及的血管,其次为ECA和椎动脉。

放疗剂量与动脉粥样硬化的发展相关。在接受高剂量放疗($\geq 55\text{Gy}$)平均间隔时间为10.2年的40

例患者中,明显狭窄16例(40%),单侧完全闭塞6例(15%),双侧明显狭窄6例(15%),中风3例(7.5%)^[3]。目前还不能明确放疗累积剂量与颈动脉狭窄程度之间的关系,在有和/或无狭窄患者间并没有发现显著剂量差别。早期研究显示,狗主动脉放疗剂量为3 000cGy~5 500cGy时,剂量的升高并没有带来更严重的长期疾病,但是初期的主要血管损伤率较高。也有动物模型显示,动脉狭窄和放疗时间及剂量相关^[13,14]。人头颈部肿瘤患者动脉狭窄的比例高于淋巴瘤患者,提示可能与淋巴瘤放疗剂量较低有关^[12]。

Steele等^[3]发现在放疗后最初2年,超声检查可见血管内膜厚度增加,约是正常年龄的21倍。然而,最大收缩速度、心脏舒张末期速度、斑块形成率等临床数据并未发生明显改变。另有研究显示,放疗后5年颈动脉严重狭窄($>70\%$ 管腔直径)发生率可达22%。Cheng等^[2]发现放疗后间隔时间较长(>5 年)是颈动脉明显狭窄的预测因子之一。然而,Moritz等研究了91例患者(包括53例放疗后患者),未能确定疾病严重度和开始的模式。总的来说,放疗后血管损伤的发生时间并未达成共识。

Cheng等^[1]研究显示,年龄(>60 岁)、吸烟、脑血管症状、放疗后间隔时间(>5 年)、无头颈部手术史、恶性肿瘤原发部位(鼻咽、喉咽和下咽部肿瘤)是 $\geq 70\%$ 的ICA/CCA狭窄的预测因素^[3,5]。同样有报道指出,动脉狭窄在放疗后患者更常见^[13,15]。约1/3接受放疗的患者有血流动力学明显的颈动脉斑块(即梗

基金项目:2010年江苏省肿瘤医院科研面上项目(zm2010003)

通讯作者:钱普东,副主任医师,学士;江苏省肿瘤医院放疗科,江苏省南京市百子亭42号(210009);E-mail:qdpudongqian9@gmail.com。

收稿日期:2011-09-09;修回日期:2011-11-14

阻达管腔的 50% 或更多), 而对照组只有约 4% 有血流动力学明显的颈动脉斑块发生^[7]。但 Woodward 等^[16] 观察一组前瞻性的照射锁骨上野的乳腺癌患者, 中位随访时间 14.6 年, 患者平均年龄 55 岁, 超声血流的各项参数显示, 受照侧和对侧颈动脉狭窄发生率无明显差异。

2 病理生理学机制

颈动脉管腔内膜细胞的放射损伤启动了动脉粥样硬化过程, 由于血管通透性增加, 循环血液中的低密度脂蛋白进入内皮下间隙^[7]。此外, 放疗能损伤负责供应颈动脉壁外 2/3 血管营养的滋养管, 血管滋养管的内皮细胞肿胀、脱离, 导致血管腔闭塞, 颈动脉壁缺血, 管壁各层纤维变性(硬化)。主要病理学特点包括: ①动脉粥样硬化, 动脉管径缩小; ②成纤维细胞增多, 血管内膜胶原物质异常增多, 导致管腔狭窄; ③纤维变性。具体机制^[17]为: ①血管滋养管的损伤或者闭塞导致缺血性坏死, 引起弹性组织和肌纤维的丢失, 继而被纤维化所代替; ②动脉外膜纤维化导致血管堵塞; ③粥样硬化的加速。放疗后遗症的病理表现包括胶原纤维的解聚, 脂肪进入内膜, 继以动脉外膜纤维化及梗阻性改变^[18], 而且血管病变与放疗剂量相关^[19]。Loftus 等^[20]将这一现象分为 3 类: ①急性颈动脉破裂; ②放疗后数月的颈动脉堵塞, 似乎与放疗后血管直接损伤相关; ③晚期动脉粥样化或堵塞性颈动脉病变。大多数患者属于第三类, 而且仅仅是在脑血管意外后发生。

Sugihara 等^[21]研究发现, 放疗后动脉血管内皮不表达一氧化氮合酶, 电镜扫描显示内皮细胞形态学完整。他们认为, 放疗患者颈动脉的松弛是一氧化氮和前列腺环素介导的特异性损伤, 而不是内皮衍生的超极化因子介导的。一氧化氮合酶表达缺失致血管松弛机制受损是血管异常的主要原因, 同时局部血流降低有利于栓子形成。血管放疗性损伤的离子化效应机理包括血管直接损伤导致的内膜增生、中膜坏死和纤维化^[19]。

放疗致动脉损伤的机理除了直接和间接损伤, 还加速动脉粥样硬化。动物试验显示, 动脉粥样硬化性病变只出现在大血管的放疗区域, 并随着时间推移而逐步严重。动脉管壁的增厚、血浆脂类、脂蛋

白类和动脉血压变化均与放疗相关^[1,4,19], 即放疗加快了动脉粥样硬化的进程, 从进行性动脉狭窄到栓子形成, 甚至动脉破裂^[21]。放疗后血管损伤常常超过放射野的边缘, 达到手术比较困难的近端颈总动脉和远端颈内动脉^[22]。

3 症 状

3.1 无症状

不是所有患者都有神经病学症状, 只有当脑血管血流量低于一定水平时, 脑功能降低才会出现临床症状。超声检查显示在放疗后初期(1~8 个月), 颈动脉管腔没有影响。在随后的几年(1~3 年), 明显粥样硬化性狭窄出现, 而此时患者也没有神经病学表现^[3,7,8,23]。

3.2 脑血管意外

短暂时性脑缺血发作(TIA)是放疗致动脉粥样硬化的最常见首发表现^[7,24], 有个别报道猜测 TIA 和血栓有关, 而且该患者顶叶见低密度区^[19]。脑血管意外(CVA)也是头颈部肿瘤放疗后动脉狭窄的常见症状。

其他如一过性黑蒙, 头昏和漂浮感, 假性动脉瘤, 动脉破裂和急性大血管堵塞^[22]。

4 检 查

目前检测颈动脉损伤的方法包括血管造影、duplex 超声检查、CT 血管成像、磁共振血管成像等。

血管造影是确诊颈动脉狭窄的金标准, 在判断狭窄范围和程度方面优于其他检查^[4]。可以观察到假性动脉瘤患者从轻度过渡到极重度的血管狭窄, 且血管病变部位与放疗一致^[17]。

CT 和多普勒检查在斑块部位、狭窄程度、斑块成分上无明显差别, 但是还是推荐彩色多普勒作为首选手段^[24]。duplex 超声检查可清晰地显示斑块的部位、大小、形态和内部回声, 而且经济实用、便于开展, 但对操作者的技术要求较高。建议放疗后的患者常规行 duplex 检查, 包括 ICA、CCA、ECA。根据 NASCET 推荐, 在 PSV 和 EDV 以及 ICA/CCA 比值的基础上诊断 ICA 狭窄, 并且改为测量 70% 水平的

颈动脉狭窄。狭窄分为轻度(0~29%),中度(30%~69%),严重(70%~99%)以及完全堵塞,狭窄 $\geq 70\%$ 为明显狭窄。超声检查将放疗后动脉狭窄分为4级:轻(<50%),中(50%~90%),重(>90%)和完全闭塞^[4]。超声检查中无回声或者低回声斑块和斑块内出血或者脂质沉积在斑块内有关,有增高中风的风险^[3,8,23],而钙化斑块往往是稳定的^[8]。彩色速度显像检查可显示颈内动脉和颈总动脉狭窄程度与患者症状的相关性^[6]。

牙科全景X线片可以发现动脉粥样硬化/钙化,约位于下颌角后下方1.5~2.5cm处,有此征象的患者应当对颈动脉进一步做超声检查^[7]。

5 治疗

放疗后动脉狭窄是典型的动脉粥样硬化闭塞性疾病或放疗导致的动脉炎^[4],可以在早期做些干预^[25]。放疗后颈动脉狭窄可根据狭窄率、狭窄范围以及患者自身一般情况选择药物、手术和介入治疗,其中手术或介入治疗是较为有效的治疗手段。

5.1 手术

治疗指征、方法和非放疗患者一致,需要关注手术后愈合情况。有明显的颈动脉狭窄患者,无论是否有临床症状,动脉内膜切除术都有预防中风的作用^[1]。但是由于内膜粘连,解剖层界限不清,内膜切除比较困难。此外,由于动脉壁变弱,有时需插入移植,手术感染及其他问题也较常见。术前血管造影,以明确狭窄的部位是否异常,是否要备用其他方案。有放疗史者需要对标准的内膜切除术做调整。手术野应扩大到维持足够的软组织来保护重建管道,手术切除或内膜切除术可以按照标准术式进行,如果不能充分切除内膜,则选择旁路手术。完全闭塞患者,手术可能性小,因此早期检测最为重要。

5.2 支架

动脉血管成形术和支架术有侵入性小的特点,被越来越多地应用在有症状和无症状者颈动脉狭窄的治疗中^[26]。但对有明显狭窄而无症状的患者,不常规推荐内膜切除术和血管成形术。放疗后双侧颈总动脉狭窄伴假性动脉瘤者,用血管内支架放置术治疗颈总狭窄和电解可脱弹簧圈(electrolytically detachable coils)治疗效果良好^[22]。从死亡率、中风、心

肌梗塞、颅神经损伤、创口并发症、再狭窄、再次干预等角度考虑,与手术治疗相比,颈动脉支架没有颅神经损伤、创口并发症,而早期中风率近似^[27]。2008年日本开始应用支架的自扩张和过滤保护装置技术,在支架放置过程中和放置后可能会出现心跳过缓和低血压^[26]。Derubertis等^[28]指出有颈部放疗史的患者颈内动脉的扭曲度增加,因而过滤和支架放置的潜在风险更大,但是不影响这类患者的成功率或者器械的选择。而颈动脉成形术和支架术可以作为血管内膜切除术的替代方法^[29,30]。

颈动脉内膜切除术因为需要经过瘢痕组织手术而有困难,同时,支架术再狭窄率高。无症状和有症状的放疗所致血管病的循证证据较少,还需要长期的前瞻性的研究^[11]。

5.3 药物治疗

药物治疗主要包括抗血小板聚集治疗和对动脉粥样硬化危险因素的控制(包括吸烟、肥胖、高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病等),放射治疗后血管对这些因素极其易感^[7]。对于狭窄率<50%有症状患者、狭窄率<60%无症状患者、有禁忌证的患者,可以考虑单纯药物治疗。如果管腔闭塞超过60%,建议行颈动脉手术(动脉或者静脉移植,动脉内膜切除术,PTA经皮经血管腔的血管成形术和支架术)。

综上所述,头颈部肿瘤放疗后动脉狭窄机理包括:直接损伤、血管壁的损伤、内膜增生、中膜坏死、血管周纤维化、加速的动脉粥样硬化、间接损伤和放疗导致的动脉外膜血管滋养管消失^[1]。放疗导致的颈动脉粥样硬化是否堵塞速度更快、在风险因素前是否更易发仍有待证实。放疗导致的颈动脉狭窄范围较大,往往包括不典型区域(如颈总动脉的长的部分)。多普勒检查可作为头颈部放疗患者的常规检查,利于早期发现、早期干预。手术治疗在血管狭窄50%或者更高者中受益。而针对放疗后动脉病变发生和发展全过程的预防性治疗仍需进一步研究和探讨。

参考文献:

- [1] Cheng SW, Wu LL, Ting AC, et al. Irradiation-induced extracranial carotid stenosis in patients with head and neck malignancies[J]. Am Surg, 1999, 178(4):323-328.
- [2] Cheng SW, Ting AC, Lam LK, et al. Carotid stenosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2000, 126(4):517-521.

- [3] Steele SR, Martin MJ, Mullenix PS, et al. Focused high-risk population screening for carotid arterial stenosis after radiation therapy for head and neck cancer[J]. *Am J Surg*, 2004, 187(5):594–598.
- [4] Rockman CB, Riles TS, Fisher FS, et al. The surgical management of carotid artery stenosis in patients with previous neck irradiation[J]. *Am J Surg*, 1996, 172(2):191–195.
- [5] Ohta H, Sakai N, Nagata I, et al. Bilateral carotid stenting for radiation-induced arterial stenosis [J]. *No Shinkei Geka*, 2001, 29(6):559–563.
- [6] Lam WW, Ho SS, Leung SF, et al. Cerebral blood flow measurement by color velocity imaging in radiation-induced carotid stenosis[J]. *J Ultrasound Med*, 2003, 22(10):1055–1060.
- [7] Friedlander AH, Freymiller EG. Detection of radiation-accelerated atherosclerosis of the carotid artery by panoramic radiography. A new opportunity for dentists [J]. *J Am Dent Assoc*, 2003, 134(10):1361–1365.
- [8] Bates MC, Almekhi A. Carotid stenting for symptomatic radiation-induced arteritis complicated by recurrent aneurysm formation[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2004, 63(4):507–511.
- [9] Chung TS, Yousem DM, Lexa FJ, et al. MRI of carotid angiopathy after therapeutic radiation[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 1994, 18(4):533–538.
- [10] Strenja-Linic I, Vojnikovid B, Caljkusic-Mance T, et al. Focused high risk-population screening for carotid stenosis and retinal microangiopathy after radiotherapy for laryngeal carcinoma[J]. *Coll Antropol*, 2010, 34 Suppl 2:49–52.
- [11] Plummer C, Henderson RD, O'Sullivan JD, et al. Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: a review[J]. *Stroke*, 2011, 42(9):2410–2418.
- [12] Elerding SC, Fernandez RN, Grotta JC, et al. Carotid artery disease following external cervical irradiation[J]. *Ann Surg*, 1981, 194(5):609–615.
- [13] Lam WW, Leung SF, So NM, et al. Incidence of carotid stenosis in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy[J]. *Cancer*, 2001, 92(9):2357–2363.
- [14] Close LG, Morrish TN, Nguyen P. Intraoperative versus interstitial radiotherapy: a comparison of morbidity in the head and neck[J]. *Laryngoscopy*, 1993, 103(3):231–246.
- [15] McGuirt WF, Feehs RS, Bond G, et al. Irradiation-induced atherosclerosis: a factor in therapeutic planning [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1992, 101(3):222–228.
- [16] Woodward WA, Durand JB, Tucker SL, et al. Prospective analysis of carotid artery flow in breast cancer patients treated with supraclavicular irradiation on 8 or more years previously: no increase in ipsilateral carotid stenosis after radiation noted[J]. *Cancer*, 2008, 112 (2):268–273.
- [17] Louis EL, McLoughlin MJ, Wortzman G. Chronic damage to medium and large arteries following irradiation[J]. *J Can Assoc Radiol*, 1974, 25(2):94–104.
- [18] Nardelli E, Fiaschi A, Ferrari G. Delayed cerebrovascular consequences of radiation to the neck. A clinicopathologic study of a case[J]. *Arch Neurol*, 1978, 35(8):538–540.
- [19] Horimoto M, Kodama N, Takamatsu H. Bilateral internal carotid artery disease secondary to cervical radiation. A case report[J]. *Angiology*, 1996, 47(6):609–613.
- [20] Loftus CM, Biller J, Hart MN, et al. Management of radiation-induced accelerated carotid atherosclerosis [J]. *Arch Neurol*, 1987, 44(7):711–714.
- [21] Sugihara T, Hattori Y, Yamamoto Y, et al. Preferential impairment of nitric oxide-mediated endothelium-dependent relaxation in human cervical arteries after irradiation[J]. *Circulation*, 1999, 100(6):635–641.
- [22] Koenigsberg RA, Grandinetti LM, Freeman LP, et al. Endovascular repair of radiation-induced bilateral common carotid artery stenosis and pseudoaneurysms: a case report [J]. *Surg Neurol*, 2001, 55(6):347–352.
- [23] Avitia S, Hamilton J, Osborn RF. Radiation-induced carotid artery stenosis[J]. *Ear Nose Throat J*, 2006, 85(3):158.
- [24] Vucelj-Cirilovic V, Lucic M, Petrovic K, et al. Color Doppler ultrasonography and multislice computer tomography angiography in carotid plaque detection and characterization[J]. *Vojnosanti Pregl*, 2011, 68 (5):423–429.
- [25] Rimmer J, Giddings CE, Vaz F, et al. Management of vascular complications of head and neck cancer[J]. *J Laryngol Otol*, 2011 Sep 5:1–5. [Epub ahead of print]
- [26] Matsumaru Y, Hayakawa M. Endovascular treatment for carotid artery stenosis [J]. *Brain Nerve*, 2010, 62 (12):1291–1300.
- [27] Tallarita T, Odenrich GS, Lanzino G, et al. Outcomes of carotid artery stenting versus historical surgical controls for radiation-induced carotid stenosis [J]. *J Vasc Surg*, 2011, 53(3):629–636.
- [28] Derubertis BG, Hynecek RL, Kent KC, et al. Carotid tortuosity in patients with prior cervical radiation: increased technical challenge during carotid stenting [J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2011, 45(7):619–626.
- [29] Dorrestijn LD, Vogels OJ, de Leeuw FE, et al. Outcome of carotid artery stenting for radiation-induced stenosis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77(5):1386–1390.
- [30] Sakai N, Sakai C. Current indication of carotid diseases, CEA vs CAS [J]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, 2010, 111 (2):75–78.