

局部晚期鼻咽癌调强放疗后颈动脉损伤的临床分析

刘雅恬, 卞秀华, 钱普东, 郭文杰, 黄生富, 何 侠

(江苏省肿瘤医院, 江苏 南京 210009)

摘要: [目的] 探讨局部晚期鼻咽癌调强放疗与颈动脉损伤的关系。[方法] 系统随访 91 例Ⅲ~Ⅳa 期鼻咽癌初治患者。全组患者均采用调强放疗技术(原发灶总剂量 70~72Gy/32f, 42~44d; 颈淋巴结转移灶 65~68Gy/32f, 42~44d; 高危预防区域 60Gy/32f, 42~44d; 低危预防区域 50Gy/28f, 35~38d) 放疗结束后定期通过磁共振颈血管成像(MRA)和/或颈部血管彩色多普勒随访患者颈动脉损伤发生情况。[结果] 至随访截止日, 91 例患者中共有 20 例在 MRA 和/或颈部血管彩色多普勒上表现出颈动脉损伤, 发生率为 22.0%, 1 年、2 年、3 年、4 年的发生率分别为 11.0% (10/91)、16.5% (15/91)、20.9% (19/91)、22.0% (20/91), 其中有 10 例患者同时进行了 MRA 及颈部血管彩色多普勒检查, 6 例患者颈部血管彩色多普勒的阳性结果出现在 MRA 之前, 3 例患者仅颈部血管彩色多普勒有阳性结果, 1 例两者同时发现颈部血管损伤。发生损伤的主要部位为颈总动脉(12 例)、椎动脉(11 例)及颈内动脉(6 例)。[结论] 局部晚期鼻咽癌患者调强放疗后颈动脉损伤的发生率高, 联合多种影像学检查定期复查可以及早发现放疗后颈动脉损伤。

关键词: 鼻咽肿瘤; 调强放疗; 颈动脉损伤

中图分类号: R739.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)07-0542-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.07.B003

An Analysis of Carotid Artery Injury After Intensity-modulated Radiation Therapy in Patients with Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma

LIU Ya-tian, BIAN Qiu-hua, QIAN Pu-dong, et al.

(Nanjing Cancer Hospital, Nanjing 210009, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the relationship between carotid artery injury and intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma. [Methods] A cohort of 91 initial treated cases with stage III ~ IV a nasopharyngeal carcinoma was followed up. The patients were treated with IMRT (70~72Gy/32f, 42~44d for primary site; 65~68Gy/32f, 42~44d for lymph node metastasis; 60Gy/32f, 42~44d for high risk regions; 50Gy/28f, 35~38d for low risk regions). The carotid artery injuries were followed up periodically with MRA and/or ultrasound post-radiation. [Results] Twenty out of 91 patients demonstrated carotid artery injury either in MRA or ultrasound imaging, with incidence of 22.0%. The 1-year, 2-year, 3-year and 4-year incidence was 11.0% (10/91), 16.5% (15/91), 20.9% (19/91) and 22.0% (20/91) respectively. Ten patients evaluated with both MRA and ultrasound imaging, 6 patients demonstrated positive findings on ultrasound imaging before MRA, 3 patients demonstrated positive finding only on ultrasound imaging, 1 patient had positive findings on both images. The common locations of carotid artery injury were common carotid artery (12 cases), vertebral artery (11 cases) and internal carotid artery (6 cases). [Conclusion] There is a high incidence of carotid artery injury after IMRT in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Combination of multiple imaging examinations periodically might contribute to early detection of carotid artery injury post-radiation.

Subject words: nasopharyngeal neoplasms; intensity-modulated radiation therapy; carotid artery injury

包括鼻咽癌在内的头颈部肿瘤放疗后颈部动脉粥样硬化或狭窄的发生较为常见, 部分患者甚至出

现较严重的临床症状, 颈动脉损伤显著增加了短暂性脑缺血发作(TIA)、缺血性休克、假性动脉瘤的风险。调强放疗给予更高剂量, 治疗更加激进, 提高了局部晚期鼻咽癌患者的长期生存, 然而, 调强放疗后的颈动脉损伤的发生尚应分析报道, 以期引起肿瘤

通讯作者: 何侠, 主任医师, 博士; 江苏省肿瘤医院放疗科, 江苏省南京市百子亭 42 号(210009), E-mail: hexia2003@tom.com

刘雅恬和卞秀华为共同第一作者

收稿日期: 2014-01-09; **修回日期:** 2014-02-09

放疗学家和手术大夫的重视。

1 资料与方法

1.1 一般资料

江苏省肿瘤医院放疗科单治疗组 2009~2012 年 91 例局部晚期鼻咽癌初治患者,男性 69 例,女性 22 例,年龄 21~68 岁,平均 46 岁,中位年龄 46 岁。全部病例均经病理证实为低分化鳞癌,按 2008 年福建分期标准进行分期,Ⅲ、Ⅳa 期分别为 33 例、58 例。

1.2 治疗方法

全组患者均采用调强放疗技术给予放疗,GTVp 70~72Gy/32 次,42~44d,GTVn 65~68Gy/32 次,42~44d,CTV1 60Gy/32 次,42~44d,CTV2 50Gy/28 次,35~38d。

1.3 随访与统计

放疗开始前所有患者均行磁共振颈血管成像(MRA)和/或血管彩色多普勒检查,放疗结束后 2 年内每 3 月来院复诊,每 6 月进行 1 次全面检查,2 年后每 6 月来院复诊,每 1 年进行 1 次全面检查。期间如有 TIA 等症状者及时完成相应检查。MRA 标准为颈动脉较前僵硬、扭曲、狭窄,彩色多普勒血管内膜粗糙、血管分层消失、粥样斑形成、管壁增厚、内径减少,血流相关系数改变。同一患者前后随访对比,分析局部晚期鼻咽癌患者调强放疗后颈动脉损伤的发生率、发生部位、临床表现及治疗。

2 结果

2.1 颈部血管损伤的发生率

91 例患者治疗前仅有 1 例存在颈部血管狭窄,其他 90 例患者经过 MRA 和/或颈部血管彩色多普勒检查未见明显颈动脉损伤的征象。随访中发现共有 20 例出现颈动脉损伤,发生率为 22.0%,年龄分布在 21~68 岁间,男女比例 13:7,其中 5 例有长期吸烟史,2 例有糖尿病病史,3 例有高血压病史。20 例患者中,19 例在 MRA 和/或颈部血管彩色多普勒上表现出新发的颈部血管损伤,1 例在治疗前存在颈部血管狭窄,在放疗后 1 年狭窄范围及严重程度明显增高。1 年、2 年、3 年、4 年的发生率分别为

11.0% (10/91)、16.5% (15/91)、20.9% (19/91)、22.0% (20/91)。10 例患者同时进行了 MRA 及颈部血管彩色多普勒,6 例患者颈部血管彩色多普勒的阳性结果出现在 MRA 之前,3 例患者仅颈部血管彩色多普勒检查有阳性结果,1 例两者同时发现颈部血管损伤。1 例 $T_3N_2M_0$ 的患者治疗前及治疗后 2 年复查 MRA (Figure 1),可见其左侧椎动脉较前扭曲、迂回、狭窄。



2.2 发生部位

20 例患者中,病变仅累及单一血管的 9 例,其中单侧椎动脉的 6 例,双侧颈总动脉的 3 例,余 11 例患者均累及多处血管,其中累及颈总动脉 9 例,颈内动脉 6 例,椎动脉 5 例,颈外动脉 2 例,头臂干 2 例,大脑前中动脉 2 例,基底动脉 1 例。发生率较高的为颈总动脉(12 例),椎动脉(11 例)及颈内动脉(6 例)。

2.3 临床表现及治疗

20 例患者中 16 例没有明显的临床症状, 治疗上也仅予定期随访观察, 2 例出现头昏、视物模糊等一过性脑供血不足, 2 例出现明显的 TIA, 4 例患者均予阿司匹林口服后症状好转, 复查 MRA 和/或颈部血管彩色多普勒, 1 例影像学上狭窄情况明显好转, 余 3 例未进一步加重。

3 讨论

鼻咽癌是国内尤其是南部地区较为常见的头颈部肿瘤, 调强放疗为目前主要的治疗手段, 在提高治疗效果的同时, 其导致的不良反应日益引起人们的重视。新近的研究中人们对放疗后血管损伤的认识主要集中在放疗引起的毛细血管、微动脉、中等血管损伤方面, 而对放疗导致大动脉损伤的研究报道较少。由于病例入选方法、检测方法、狭窄判定标准的不同, 颈动脉损伤发生率的报道差别很大, 12%~38%不等^[1-7]。本研究通过随访 91 例鼻咽癌患者, 4 年内颈动脉损伤(含颅内段)的发生率为 22.0%, 其中虽然不能排除其他疾病如高血压、糖尿病、心脏病、高脂血症导致的颈部血管损伤, 但相比较于未经放疗的正常人群 8% 的发生率^[8], 鼻咽癌放疗后患者颈动脉损伤的发生率是显著增高的, 而且正常人群颈动脉狭窄发生的血管较为单一, 多为颈内动脉。Cheng 等^[8]亦指出, 年龄、吸烟、心脏病、早期有无肿瘤手术史及距离放疗的间隔时间与放疗后颈动脉损伤相关, 这可能需要更长时间的随访观察及进一步的分层统计来证实。

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^[5]。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)。此外, 放疗后动脉血管内皮不表达一氧化氮合酶^[9], 其导致的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。除了间接和直接损伤, 放疗还加快了动脉粥样硬化的进程, 推动动脉狭窄到栓子形成, 甚至动脉破裂^[9]。结合其发生机制, 目前还不能明确放疗累积剂量与颈动脉损伤程度之间的关

系, 在有和/或无损伤患者间并没有发现显著剂量差别, 本研究中所有患者颈动脉周围剂量都达到 60Gy, 发生颈动脉损伤患者的照射剂量并未高于其他患者。而且放疗后血管损伤常常超过放射野的边缘, 达到近端颈总动脉、椎动脉和远端颈内动脉^[10], 这也与本研究的结果相符。

目前检测颈动脉损伤的方法包括血管造影、多普勒超声检查、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^[2]。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, 但其为有创性检查, 不适合作为随访检查的首选方法。本研究选用多普勒血管超声检查及 MRA 作为诊断的标准, 结果发现 10 例同时进行了 MRA 及颈部血管彩色多普勒检查的患者中, 6 例患者颈部血管彩色多普勒的阳性结果出现在 MRA 之前, 3 例患者仅颈部血管彩色多普勒检查有阳性结果, 1 例两者同时发现颈部血管损伤。这说明多普勒检查可以早期发现血管各层及血流情况的改变, 其敏感性较 MRA 高, 而且可以对血管狭窄的严重程度进行分级, 本研究中均为轻度狭窄(<50%), 继续扩大样本量及延长随访时间, 可能进一步发现中度(50%~90%), 重度(>90%)狭窄甚至完全闭塞的病例, 但其对操作者要求较高。MRA 则比较直观地反应出血管的粗细程度, 但是只能反应血管充盈情况和扭曲度, 不能明确管壁分层等问题。建议鼻咽癌患者放疗后常规联合两种影像学检查来评估颈部血管情况。

并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^[1,5,6,11], 而 TIA 是放疗致动脉粥样硬化的最常见首发表现^[5,12], 本研究中仅有 2 例出现 TIA, 2 例患者出现一过性脑供血不足的症状, 其他更严重的如缺血性休克、中风、急性大血管堵塞则没有出现, 这可能考虑与样本量不够大及随访时间短有关。

颈动脉损伤首选药物治疗, 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^[5]。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)。本研究中并未出现严重病例,4例出现症状的患者予口服阿司匹林后均有好转。目前并没有研究证明早期予抗血小板聚集的治疗能预防放疗后颈部血管狭窄的发生,但改善生活方式,控制其发生的危险因素能减少或减缓血管狭窄的发生发展。

综上所述,局部晚期鼻咽癌调强放疗后颈动脉损伤的发生率较正常人高,主要发生在颈总/颈内动脉、椎底动脉,大部分发生颈动脉损伤的患者短期内并没有明显的临床症状,进一步延长随访时间可能会有新的结论,一过性的脑缺血反应为首要表现,予阿司匹林干预可以缓解症状。对局部晚期调强放疗后的鼻咽癌患者建议定期检查血管彩色多普勒及MRA,随访颈动脉情况。而如何更早地发现损伤的存在,如何预防其发生发展,更好地提高鼻咽癌放疗后患者的生存质量仍需进一步的研究。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Lain 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Qian PD, Guo WJ, He X. Relationship between radiotherapy and carotid stenosis in patients with head and neck malignancies [J]. *Journal of Oncology*, 2012, 18(1): 25-28. [钱普东, 郭文杰, 何侠. 头颈部恶性肿瘤放疗与颈动脉狭窄的关系 [J]. *肿瘤学杂志*, 2012, 18(1): 25-28.]
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Avitia S, Hamilton J, Osborn RF. Radiation-induced carotid artery stenosis [J]. *Ear Nose Throat J*, 2006, 85(3): 158.
- [12] 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.