

頭頸部腫瘤放射治療後導致阻塞性血管病變 (occlusive radiation vasculopathy ORV)之超音波發現

林雅如、傅維仁醫師 / 馬偕紀念醫院 神經內科

前言：

一直以來，放射線治療仍是頭頸部腫瘤患者最重要的治療方式。隨著多元整合腫瘤療法的進步，患者存活率明顯上升，也讓臨床醫師有機會注意到放射治療後產生的遲發性中大型血管傷害的併發症^[1]：那就是各種阻塞性血管病變(ORV)的發生，尤其是顱外頸動脈(extracranial carotid arteries)的狹窄或阻塞。相關研究^[2, 3]指出，這些患者發生腦血管疾病(TIA or ischemic stroke)的風險，至少是未曾放療患者的兩倍以上！究其發生的可能病理機轉主要有兩點^[1, 4-6]：一是放射線治療對血管內皮細胞(endothelium)的傷害，導致一系列發炎反應的發生及血小板的凝集，彈性纖維層破壞與平滑肌的增生，以致血管內膜增厚(increased intima-media thickness, IMT)而造成血管狹窄或阻塞，即所謂之“加速的動脈粥狀硬化”(accelerated atherosclerosis)的過程；其二是放射治療對血管壁外層的微血管叢(vasa vasorum)的傷害，導致供應血管的循環不足，彈性纖維及肌肉壞死，進而由纖維疤痕組織(fibrosis)取代，造成血管狹窄。但是因為早期病灶發生時經常沒有症

狀，而當臨床上出現中風、暫時性腦缺血發作、認知功能下降或暈厥等症狀時，卻多已是嚴重狹窄，所以正確的發生率不得而知。據統計，平均放射治療10年後，約有3成患者因明顯的血管狹窄(>50%)出現相關症狀^[7, 8]。如何能儘早發現這些血管阻塞的情況並早期介入治療，是避免患者發生嚴重中風的不二法門。而血管介入治療，以頸動脈支架置放為主，配合抗血小板藥物及相關危險因子的控制等等^[2]。但是須注意的是這些患者，即使放置支架，也很容易再阻塞(restenosis)。除了詳細的病史詢問及頸動脈聽診外，非侵入性的複合式彩色都卜勒超音波檢查是檢測潛在高風險患者的重要工具，亦可作為後續追蹤之參考^[4, 5, 7-11]。

放療後阻塞性血管病變(ORV)發生的高風險因子^[4, 5, 9, 11, 12]

1. 放射治療後10年以上者(1999年Cheng等人的研究顯示RT後超過5年者，頸動脈狹窄的風險約是沒有RT的8倍)。
2. 年齡：在60歲以前罹病而接受放射治療者及目前年紀較大者。
3. 接受較高RT劑量者，如鼻

咽癌(nasopharyngeal CA)，喉癌(laryngeal CA)，下咽癌(hypopharyngeal CA)的患者是其他腫瘤的6倍。

4. 合併其他傳統動脈硬化危險因子者：如高血壓、糖尿病、高膽固醇血症、抽煙、肥胖等(雖然相對而言，這些ORV的患者比較少有這些疾病，但是一旦合併有抽菸高血壓等，動脈硬化狹窄速度加倍)。

放療後阻塞性血管病變(ORV)的特色^[13-20]

1. 早期即廣泛性且明顯的血管內膜(IMT)增厚(此乃早期動脈硬化的重要指標)。且影響兩側的頸動脈，IMT每增厚0.1mm將增加13-18%中風的機率。^[4, 17, 19]
2. 血管動脈硬化範圍較長段(long segment and diffuse lesion > 15 mm)且影響的位置不似一般典型動脈粥狀硬化，只侷限在頸動脈分叉處至近端的內頸動脈(carotid bifurcation to proximal ICA)，ORV常會同時影響總頸動脈(CCA)的遠端直至內頸動脈的遠端(atypical lesion site)，且在病灶兩頭最尾端處最狹窄(意味著proximal CCA, distal ICA可能最狹窄)，有時也會出現串聯式病灶(tandem lesion)(同時有

CCA 及 ICA 狹窄)。

3. CCA 狹窄或阻塞常常一起出現 (可以是單側或雙側都受影響，尤其常見於鼻咽癌、喉癌及舌咽癌患者)，但是保留了通暢的頸動脈分叉處；亦常合併脊椎動脈(VA)及外頸動脈(ECA)的狹窄。

4. 有相當多的側枝循環發展出來，大部分是由後大腦動脈(PCA)經由 leptomeningeal artery 灌流回同側中大腦動脈(MCA)，或是眼動脈逆流(retrograde flow in ophthalmic artery)進入。少數亦會經由威氏環或枕骨動脈經脊椎動脈供應。^[14]

5. 動脈硬化斑塊進展快速 (與臨床症狀發生有密切關聯)，所以定期追蹤很重要。^[6, 11, 17]

6. 顱內血管狹窄比較少見，除非是小兒時期的腦瘤，如 craniopharyngioma, neurofibromatosis, medulloblastoma 等等，經放射治療後有可能出現毛毛樣血管病變(moyamoya syndrome)。^[18]

7. 如果患者因為鼻咽癌復發而再度接受放療者，容易增加 osteoradionecrosis 的機會。頸動脈將被一些壞死組織包圍與侵犯，會類似顱內頸動脈阻塞(intracranial carotid occlusion)及 pseudoaneurysm 的產生，此時要小心發生 carotid blow。

out syndrome。^[20]

放療後阻塞性血管病變(ORV) 超音波發現 ^[4, 9, 10, 14-17]

根據以上描述的 ORV 特徵，在做頸動脈超音波檢查時可以發現下列表現

1. B-mode 檢查可見 IMT 明顯增厚，血管管徑明顯較為狹窄(luminal stenosis)，且多處血管廣泛受到影響，而不僅限於 bifurcation and proximal ICA。有時也會類似動脈剝離(dissection)而出現像火焰般管腔漸細形狹窄(tapering stenosis)。

2. ORV 的斑塊有其特色：比較廣泛均質性(diffuse and homogenous)且低密度迴音(hypoechoic)，可能有較多潰瘍性的斑塊(ulcerated plaque) [這些可能意味著斑塊內出血(intraplaque hemorrhage)與脂肪沉積(lipid deposit)會增加中風的風險]；一般 ORV 較少鈣化(calcification)也就比較不會有回聲陰影(acoustic shadowing)。

3. Carotid plaque score 增加^[9] 且斑塊分布不只一處。

4. 彩色都卜勒血流影像(color Doppler flow image)在血管狹窄處可以直接觀察到 mosaic flow 以及血流速度的增加與亂流；但是如果是 CCA 嚴重狹窄則在 bifurcation 或 ICA 看到的就會是狹窄後血流下降且脈

動減少(systolic deceleration and low pulsatility)的鈍波 post-stenotic blunted waveform。另外，如果是比較遠端或顱內部份的 ICA stenosis，看到的則是 CCA 與 proximal ICA 血流下降，心舒期血流(diastolic velocity)也很低的高阻力波型的減波(high RI, dampened waveform)。

5. CCA 及 ICA 測量出來的血流量(cerebral blood flow volume)在已經出現腦血管症狀的患者明顯降低^[16]

6. 一定要注意兩側眼動脈的血流是否明顯下降 (兩側差異 > 10 cm/sec)或是逆流。

7. 在顱內超音波方面主要是看 MCA 是否為狹窄後血流的波型(post-stenotic waveform)及相關側枝循環的建立：如果從對側經由前交通枝(anterior communication artery)來，對側 ACA, MCA 血流增加，同側 ACA 逆流；如果從後交通枝(posterior communicating artery)，則 P1 血流明顯增加；如果從 leptomeningeal artery，P2 血流會明顯增加。

8. 什麼時候該開始對於高風險的患者做定期頸動脈超音波？目前沒有定論。一般建議，曾有頭頸部腫瘤接受過放射治療 3 年以上者，須密切追蹤，至少每年做一次頸動脈超音波檢查。^[4]

References :

- [1] Murros KE, Toole JF. The effect of radiation on carotid arteries. A review article. Arch Neurol 1989;46:449-55.
- [2] Plummer C, Henderson RD, O'Sullivan JD, Read SJ. Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: a review. Stroke 2011;42:2410-8.

- [3] Dorresteyn LD, Kappelle AC, Boogerd W, Klokman WJ, Balm AJ, Keus RB, et al. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J Clin Oncol* 2002;20:282-8.
- [4] Xu J, Cao Y. Radiation-induced carotid artery stenosis: a comprehensive review of the literature. *Interv Neurol* 2014;2:183-92.
- [5] Thalhammer C, Husmann M, Glanzmann C, Studer G, Amann-Vesti BR. Carotid artery disease after head and neck radiotherapy. *Vasa* 2015;44:23-30.
- [6] Cheng SW, Ting AC, Ho P, Wu LL. Accelerated progression of carotid stenosis in patients with previous external neck irradiation. *J Vasc Surg* 2004;39:409-15.
- [7] Lam WW, Leung SF, So NM, Wong KS, Liu KH, Ku PK, et al. Incidence of carotid stenosis in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy. *Cancer* 2001;92:2357-63.
- [8] Lam WW, Yuen HY, Wong KS, Leung SF, Liu KH, Metreweli C. Clinically underdetected asymptomatic and symptomatic carotid stenosis as a late complication of radiotherapy in Chinese nasopharyngeal carcinoma patients. *Head Neck* 2001;23:780-4.
- [9] Chang YJ, Chang TC, Lee TH, Ryu SJ. Predictors of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck cancers. *J Vasc Surg* 2009;50:280-5.
- [10] Yuan C, Wu VW, Yip SP, Kwong DL, Ying M. Ultrasound Evaluation of Carotid Atherosclerosis in Post-Radiotherapy Nasopharyngeal Carcinoma Patients, Type 2 Diabetics, and Healthy Controls. *Ultraschall Med* 2015.
- [11] Carmody BJ, Arora S, Avena R, Curry KM, Simpkins J, Cosby K, et al. Accelerated carotid artery disease after high-dose head and neck radiotherapy: is there a role for routine carotid duplex surveillance? *J Vasc Surg* 1999;30:1045-51.
- [12] Cheng SW, Wu LL, Ting AC, Lau H, Lam LK, Wei WI. Irradiation-induced extracranial carotid stenosis in patients with head and neck malignancies. *Am J Surg* 1999;178:323-8.
- [13] Shichita T, Ogata T, Yasaka M, Yasumori K, Inoue T, Ibayashi S, et al. Angiographic characteristics of radiation-induced carotid arterial stenosis. *Angiology* 2009;60:276-82.
- [14] Zou WX, Leung TW, Yu SC, Wong EH, Leung SF, Soo YO, et al. Angiographic features, collaterals, and infarct topography of symptomatic occlusive radiation vasculopathy: a case-referent study. *Stroke* 2013;44:401-6.
- [15] Lam WW, Liu KH, Leung SF, Wong KS, So NM, Yuen HY, et al. Sonographic characterisation of radiation-induced carotid artery stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:168-73.
- [16] Lam WW, Ho SS, Leung SF, Wong KS, Metreweli C. Cerebral blood flow measurement by color velocity imaging in radiation-induced carotid stenosis. *J Ultrasound Med* 2003;22:1055-60.
- [17] So NM, Lam WW, Chook P, Woo KS, Liu KH, Leung SF, et al. Carotid intima-media thickness in patients with head and neck irradiation for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Clin Radiol* 2002;57:600-3.
- [18] Murphy ES, Xie H, Merchant TE, Yu JS, Chao ST, Suh JH. Review of cranial radiotherapy-induced vasculopathy. *J Neurooncol* 2015;122:421-9.
- [19] Bashar K, Healy D, Clarke-Moloney M, Burke P, Kavanagh E, Walsh SR. Effects of neck radiation therapy on extra-cranial carotid arteries atherosclerosis disease prevalence: systematic review and a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e110389.
- [20] Chen KC, Yen TT, Hsieh YL, Chen HC, Jiang RS, Chen WH, et al. Postirradiated carotid blowout syndrome in patients with nasopharyngeal carcinoma: A case-control study. *Head Neck* 2015;37:794-9.