

# 放疗后颈动脉狭窄外科处理的时机及术式选择

杨復唐 刘炎东 曲乐丰

海军军医大学附属长征医院血管外科, 上海 200003

通信作者: 曲乐丰, Email: qulefeng@smmu.edu.cn

**【摘要】目的** 评估颈动脉内膜斑块切除术(CEA)及颈动脉支架成形术(CAS)治疗放疗后颈动脉狭窄的安全性及有效性。**方法** 回顾性分析 2007 年 10 月至 2017 年 9 月第二军医大学长征医院诊治的 73 例放疗后颈动脉狭窄患者的临床资料, 其中 36 例患者行 CEA, 37 例患者行 CAS。**结果** 两组患者围手术期均无并发症发生, 随访期间, CEA 组 1 例患者发生一过性脑缺血(1/36), 其余未见颈动脉再狭窄, 亦无卒中、心肌梗死等不良事件。CAS 组 2 例患者发生一过性脑缺血(2/37), 2 例患者出现术后再狭窄, 1 例患者发生心肌梗死。CEA 组术后随访期间尚未发现再狭窄及不良事件。**结论** 两种手术方式治疗放疗后颈动脉狭窄均安全有效。其中 CEA 中远期效果较好, 是较理想的手术方式。

**【关键词】** 放射疗法, 计算机辅助; 颈动脉狭窄; 动脉粥样硬化

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(81570440); 上海市卫计委科研项目(20164Y0096); 上海市科学技术委员会科研计划项目(6411966500)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.04.004

## The timing and surgical choice of surgical treatment for carotid stenosis after radiotherapy

Yang Futang, Liu Yandong, Qu Lefeng

Department of Vascular and Endovascular Surgery, Changzheng Hospital, Naval Military Medical University, Shanghai 200003, China

Corresponding author: Qu Lefeng, Email: qulefeng@smmu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To evaluate the safety and efficacy of carotid endarterectomy (CEA) and carotid angioplasty with stenting(CAS) for carotid artery stenosis after radiotherapy. **Methods** The clinical data of 73 cases with carotid artery stenosis after radiotherapy from October 2007 to September 2017 were analyzed retrospectively. Among them, 36 cases underwent CEA and 37 cases underwent CAS. **Results** No complications occurred during the perioperative period in both groups. During the follow-up period, transient cerebral ischemia occurred in 1 case in the CEA group. There was no in-stent restenosis or adverse events such as stroke or myocardial infarction. In the CAS group, transient cerebral ischemia occurred in 2 cases, postoperative restenosis occurred in 2 cases, and myocardial infarction occurred in 1 case. The restenosis rate and incidence of adverse events were lower in the CEA group. **Conclusions** Both surgical methods are safe and effective in the treatment of carotid artery stenosis after radiotherapy. CEA surgery can be more beneficial to long-term outcome, and it is supposed to be the preferred surgical method.

**【Key words】** Radiotherapy, computer-assisted; Carotid stenosis; Atherosclerosis

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81570440), Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning Research Project (20164Y0096), Shanghai Science and Technology Commission Research Project(6411966500)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.04.004

近年来,我国头颈部肿瘤年发病率为 23.85/10 万,占全身恶性肿瘤的 7.61%<sup>[1]</sup>,放射治疗(简称放疗)已成为治疗头颈部肿瘤的重要手段<sup>[2]</sup>。放疗导致的颈动脉损伤包括早期的颈动脉爆裂综合征、颈动脉闭塞及晚期的颈动脉粥样硬化狭窄,其

中放疗 10 年后狭窄程度 >50% 的颈动脉狭窄发病率为 36.7%~78.9%<sup>[3]</sup>。放疗后颈动脉狭窄与常规颈动脉狭窄在临床表现上并无区别, Silverber 于 1978 年率先报道了放疗后患者颈动脉狭窄的特殊病理表现与流行病学特点,而目前已有多项研究证

明头颈部放疗后患者卒中及短暂性脑缺血(TIA)的发病率增高<sup>[4-5]</sup>。因此放疗后颈动脉狭窄需要及时有效的治疗以预防脑卒中的发生,但因其与常规颈动脉狭窄患者的区别,目前学界对其外科处理的时机及术式选择莫衷一是。本研究旨在分析放疗后颈动脉狭窄患者的外科处理方法,比较不同手术方式安全性和有效性的区别,以期为外科处理的时机及术式选择提供临床建议。

## 对象与方法

1. 对象:回顾性分析 2007 年 10 月至 2017 年 9 月第二军医大学长征医院诊治的 73 例放疗后颈动脉狭窄患者的临床资料,纳入标准为:(1)患者既往罹患头颈部肿瘤,并接受过放射治疗;(2)颈动脉狭窄程度>70%。排除标准为:(1)近 3 个月内出现颅内出血;(2)近 2 周内出现过脑梗死或心肌梗死;(3)存在颅内血管畸形;(4)对肝素等抗血小板药物过敏;(5)存在其他不宜手术的禁忌症。其中部分患者放疗剂量不详。患者一般资料见表 1。

表 1 放疗后颈动脉狭窄患者一般资料

指标	CEA 组(n=36)	CAS 组(n=37)
性别(例,男/女)	30/6	16/21
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	60.81±11.27	63.46±13.91
放疗剂量(Gy, $\bar{x} \pm s$ )	50.19±10.95 <sup>a</sup>	46.93±11.44 <sup>b</sup>
放疗后时间(年, $\bar{x} \pm s$ )	14.17±3.71	12.57±4.59
高血压病史[例(%)]	11(30.56)	14(37.84)
吸烟史[例(%)]	17(47.22)	13(35.14)
颈部手术史[例(%)]	7(19.44)	9(24.32)
颈动脉狭窄侧脑缺血症状[例(%)]	21(58.33)	13(35.14)

注:CEA:颈动脉内膜斑块切除术;CAS:颈动脉支架成形术;<sup>a</sup>11 例放疗剂量不详;<sup>b</sup>8 例放疗剂量不详

2. 影像学检查:在术前对患者进行颈动脉血管彩超、颈动脉 CT 血管造影(CTA)或数字减影血管造影(DSA)检查,明确患者的狭窄程度,并进一步评估病变部位及范围,为手术方式的选择提供依据。颈动脉内膜切除术(CEA)组及颈动脉支架成形术(CAS)组病变部位及范围见表 2。

3. 治疗方法:(1)CEA:手术方法与常规 CEA 手术基本相同<sup>[6]</sup>,患者取仰卧位,头偏向对侧。全身麻醉后根据术前超声确定的分叉部位,取胸锁乳突肌前缘斜切口,锐性分离完全暴露病变部位,沿病变动脉做纵行切口后,完整剥除血栓内膜斑块组

表 2 放疗后颈动脉狭窄患者病变部位及范围[例(%)]

病变部位及范围	CEA 组	CAS 组
颈动脉分叉重度狭窄	18(50.0)	14(37.8)
颈总动脉中段重度狭窄	7(19.4)	6(16.2)
颈总动脉全程重度狭窄或闭塞	11(30.6)	17(46.0)

注:CEA:颈动脉内膜斑块切除术;CAS:颈动脉支架成形术

织。血管阻断、血压控制及肝素化处理等与常规 CEA 手术一致。术后服用阿司匹林 100 mg/d,6 个月。(2)CAS:全身麻醉,股动脉入路,穿刺置鞘后根据患者病情放入保护装置,球囊扩张病变动脉并选择合适支架置入,确保狭窄段动脉充分扩张,支架与血管壁贴合良好无移位后造影评估,撤出保护装置结束手术。术后服用阿司匹林 100 mg/d 及氯吡格雷 75 mg/d 双联抗血小板 6 个月,并长期服用阿托伐他汀。

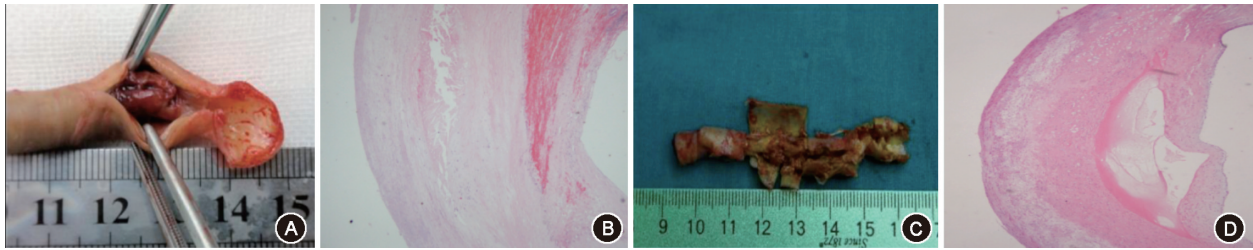
4. 随访:术后第 1、3、6、12 个月复查颈动脉血管彩超或 CTA,其后定期电话随访或门诊复查,评估患者有无脑缺血症状及颈动脉再狭窄情况。随访终点到 2018 年 3 月或术后 24 个月,随访时间为 6~24 个月。

## 结果

1. 围手术期结果:本研究中 73 例患者均手术成功,术后患者颈动脉狭窄得到解除,恢复正常血流,临床症状得到不同程度改善。患者围手术期未出现心肌梗死、脑梗死或死亡等不良事件,均平稳出院。

2. 术式选择:CEA 组 36 例患者中,补片式 23 例,外翻式 13 例。CAS 组 37 例患者中,使用远端脑保护装置 34 例,近端脑保护装置 3 例。其中 CEA 组患者术中所得动脉斑块,经患者同意后,将其石蜡包埋切片并进行苏木精伊红染色。选取两例较典型颈动脉斑块标本,这两例患者放疗距颈动脉手术时间分别为 9 年(初期)及 20 年(后期),术中图片及斑块切片染色结果见图 1。

3. 随访结果:CEA 组患者随访期间,术后无卒中或心肌梗死等不良事件,亦未出现术侧颈动脉再狭窄,1 例患者在术后 12 个月出现一过性脑缺血症状。CAS 组患者随访期间,1 例患者于术后 21 个月发生心肌梗死,经当地医院治疗后好转;2 例患者在术后 18 个月复查时发现术侧颈动脉出现再次狭窄,狭窄程度在 30%~50% 之间(管腔面积),未予外科干预,继续随访中;2 例患者分别于术后 9 个月及



注:A、B图示放疗结束初期患者资料,A图为斑块大体图片,B图为斑块石蜡切片(HE染色 $\times 40$ );C、D图示放疗结束后期患者资料;C图为斑块大体图片,D图为斑块石蜡切片(HE染色 $\times 40$ )

图1 放射治疗后颈动脉狭窄患者斑块图片

17个月出现一过性脑缺血症状,未予外科干预,继续随访中。

## 讨 论

国外多项研究均证实放射治疗可导致颈动脉狭窄发病率增高<sup>[7-8]</sup>,我国内地尚无相关研究,而我国台湾地区的一项研究发现放疗结束后2年出现狭窄程度 $>50\%$ 的颈动脉狭窄患者为 $20\%$ <sup>[9]</sup>,显著高于正常人群,建议患者在放疗后定期复查颈动脉超声。目前放疗引起颈动脉狭窄的具体病理机制尚不明确,有研究认为可能与加速颈动脉粥样硬化、动脉内皮细胞损伤及弹力膜损伤等机制相关<sup>[5]</sup>,其主要影响因素为放疗后时间及放疗剂量<sup>[9-10]</sup>。多项研究表明放疗后颈动脉狭窄较常规动脉粥样硬化性颈动脉狭窄,病变累及血管范围更广,重度狭窄甚至闭塞的患者更多<sup>[11-12]</sup>。在本研究CEA组手术过程中,我们发现放疗后颈动脉狭窄患者颈动脉周围组织致密,尤其是合并颈部手术史的患者,颈部组织黏连严重,解剖较困难,病变动脉长度较长,狭窄程度较重。通过分析放疗结束初期(放疗后时间 $<10$ 年)的患者颈动脉斑块标本,发现颈动脉斑块质地坚韧,如“橡胶”样,其切片染色结果显示斑块内纤维帽较厚,未见明显坏死核心,属于稳定性斑块。放疗结束后期(放疗后时间 $>20$ 年)的患者颈动脉斑块质地较疏松,如“豆腐”样,其切片染色结果显示斑块内纤维帽局部纤薄,有较大的坏死核心,随时有破裂危险,属于不稳定斑块,这可能是由于早年头颈部肿瘤放射治疗剂量较高,同时也符合动脉粥样硬化斑块发展的过程。这些发现均验证了之前相关文献报道的结论。据统计放疗后颈动脉狭窄进展速度快于常规患者<sup>[13]</sup>,这提示我们对放疗后颈动脉狭窄患者需要加强随访,及时进行外科干预,以预防卒中等不良事件发生。

放疗后颈动脉狭窄的外科治疗可采用CEA及CAS手术,在临床实践中,由于放疗后患者局部瘢痕增生,解剖情况复杂,多数采用CAS手术<sup>[11,14]</sup>。本研究中CEA组病例数与CAS组大致相当。放疗后颈动脉狭窄因其发病机制的特殊性,其术后再狭窄的发生率高于常规颈动脉狭窄<sup>[11,12,15]</sup>,目前最大规模的统计显示CAS术后5年的再狭窄率为 $28\%$ ,高于CEA术后的 $20\%$ <sup>[15]</sup>。另外多项大规模临床研究均报道CAS手术治疗放疗后颈动脉狭窄患者的卒中发生率、死亡率及再狭窄率均高于CEA手术的患者<sup>[15-17]</sup>,提示CEA手术治疗放疗后颈动脉狭窄的中远期效果可能优于CAS手术,而本研究随访期间发现CAS组术后并发症及再狭窄率均高于CEA组。在本研究中,患者在围手术期均未出现手术并发症,根据相关研究<sup>[18-19]</sup>,CAS可有效避免CEA手术可能带来的颅神经损伤及手术切口相关的早期并发症。不同研究中CEA手术早期并发症发生率差距较大,部分研究无早期并发症发生<sup>[20-21]</sup>,而个别研究早期并发症达到 $21.1\%$ ,这可能与样本量及术者操作水平有关。

根据本研究的结果,对于放疗后颈动脉狭窄患者的外科处理,在术前应充分了解患者病史,包括肿瘤史、放疗史及颈部手术史在内的特殊病史,通过影像学检查充分评估颈动脉狭窄的病变范围及斑块性质,根据患者病情制定个性化的外科治疗方案。对于放疗后时间少于5年的患者,由于此时颈动脉斑块多处于稳定状态,且颈部皮肤及软组织放射损伤较重,通常建议采用CAS手术进行介入治疗,一般使用远端脑保护装置。对于放疗后时间超过20年的患者,此时患者颈动脉斑块多处于不稳定状态,病变部位解剖条件相对较好,通常建议采用CEA手术进行开放手术治疗,手术应采用全麻及探查式斜切口,锐性解剖,一般采用补片式CEA,同时备人工血管间置。根据梅奥诊所的建议<sup>[19]</sup>,放

疗后 CEA 应尽可能采用补片式。根据本研究的结果,通过术前充分评估和提高手术操作水平可有效避免 CEA 手术相关的早期并发症,而 CEA 的中远期效果优于 CAS,因此我们建议在条件允许的情况下,对于放疗后 5~20 年之间的颈动脉狭窄患者,将 CEA 手术作为首选方式。在患者不适宜进行 CEA 手术的情况下,如颈部多次手术史导致的组织黏连时,可采用 CAS 手术。同时所有患者术后均应进行标准化的抗血小板治疗,同时服用他汀类药物抑制动脉粥样斑块的形成。

综上所述,在放疗后颈动脉狭窄的外科治疗中,CEA 及 CAS 均安全有效,应在术前充分评估的基础上,根据患者斑块性质、解剖特点及放疗后时间确定手术方式,在可行的条件下首选 CEA。本研究由于病例数较少和部分患者放疗资料的缺失,降低了统计分析效果,今后需要开展患者资料更完整的多中心大规模临床研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会,中国抗癌协会放射肿瘤专业委员会. 头颈部肿瘤综合治疗专家共识[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 45(7): 535-541. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2010.07.003.
- [3] Dubec JJ, Munk PL, Tsang V, et al. Carotid artery stenosis in patients who have undergone radiation therapy for head and neck malignancy [J]. *Br J Radiol*, 1998, 71(848): 872-875. DOI: 10.1259/bjr.71.848.9828801.
- [4] Gujral D, Shah B, Chahal N, et al. Clinical features of radiation-induced carotid atherosclerosis[J]. *Clinical Oncology*, 2014, 26(2): 94-102. DOI: 10.1016/j.clon.2013.10.002.
- [5] Plummer C, Henderson RD, O'Sullivan JD. Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy [J]. *Stroke*, 2011, 42(9): 2410-2418. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.615203.
- [6] 曲乐丰, 柏骏, Raithel D, 等. 颈动脉内膜切除手术技巧及围手术期处理: 多中心临床经验总结[J]. *中华神经外科杂志*, 2014, (11): 1104-1107. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2014.11.007.
- [7] Greco A, Gallo A, De Virgilio A, et al. Carotid stenosis after adjuvant cervical radiotherapy in patients with head and neck cancers: a prospective controlled study[J]. *Clin Otolaryngol*, 2012, 37(5): 376-381. DOI: 10.1111/coa.12007.
- [8] Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, et al. Cerebrovascular disease risk in older head and neck cancer patients after radiotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(31): 5119-5125. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.6546.
- [9] Chang YJ, Chang TC, Lee TH, et al. Predictors of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck cancers[J]. *J Vasc Surg*, 2009, 50(2): 280-285. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.01.033.
- [10] Dorth JA, Patel PR, Broadwater G, et al. Incidence and risk factors of significant carotid artery stenosis in asymptomatic survivors of head and neck cancer after radiotherapy[J]. *Head Neck*, 2014, 36(2): 215-219. DOI: 10.1002/hed.23280.
- [11] Dorresteijn 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. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.045.
- [12] Lam WW, Liu KH, Leung SF, et al. Sonographic characterisation of radiation-induced carotid artery stenosis[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2002, 13(3): 168-173. DOI: 10.1159/000047771.
- [13] Dorresteijn LD, Kappelle AC, Scholz NM, et al. Increased carotid wall thickening after radiotherapy on the neck[J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(7): 1026-1030. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.01.020.
- [14] Fokkema M, den Hartog AG, Bots ML, et al. Stenting versus surgery in patients with carotid stenosis after previous cervical radiation therapy: systematic review and meta-analysis[J]. *Stroke*, 2012, 43(3): 793-801. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.633743.
- [15] International Carotid Stenting Study i, Ederle J, Dobson J, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9719): 985-997. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60239-5.
- [16] Mas JL, Arquizan C, Calvet D, et al. Long-term follow-up study of endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis trial[J]. *Stroke*, 2014, 45(9): 2750-2756. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005671.
- [17] Group SC, Ringleb PA, Allenberg J, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2006, 368(9543): 1239-1247. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69122-8.
- [18] Alric P, Branchereau P, Berthet JP, et al. Carotid artery stenting for stenosis following revascularization or cervical irradiation[J]. *J Endovasc Ther*, 2002, 9(1): 14-19. DOI: 10.1177/152660280200900103.
- [19] Tallarita T, Oderich 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 e621-625. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.09.056.
- [20] 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. DOI: 10.1016/S0002-9610(96)00150-X.
- [21] Friedell ML, Joseph BP, Cohen MJ, et al. Surgery for carotid artery stenosis following neck irradiation[J]. *Ann Vasc Surg*, 2001, 15(1): 13-18. DOI: 10.1007/s100160010009.

(收稿日期:2018-05-15)

(本文编辑:张媛)