

國立臺灣大學 公共衛生學院 公共衛生碩士學位學程

碩士論文－實務實習成果報告

Master of Public Health Degree Program

College of Public Health

National Taiwan University

Master Thesis — Practicum Report



頭頸部癌症病人接受放射線治療後

產生缺血性中風之特徵及預後因子

**Characteristics and Outcome Indicators of Acute
Ischemic Stroke Among Head and Neck Cancer
Patients with Radiation Therapy**

許博荏

Po-Jen Hsu

校內單位指導教師：簡國龍 教授

實習單位指導教師：湯頌君 副教授

Advisor: Kuo-Liong Chien, MD, Ph.D.

Preceptor: Sung-Chun Tang, MD, Ph.D.

中華民國 107 年 7 月

July, 2018

致謝



本研究得以進行有賴各個單位的資源及協助，於此致上萬分感謝：

臺大醫院腦中風中心

臺大醫院放射腫瘤科

感謝長期於臨床及研究上給予耐心指導的湯頌君醫師，能夠互相討論和激勵的陳志昊醫師，以及熱心幫忙收集病人資料的王駿瑋醫師。特別感謝為後輩們樹立良好典範及建立珍貴研究資源的鄭建興教授和在研究的路上給予我引領及砥礪我成長的簡國龍教授。感謝您們對於晚輩的提點及幫忙。

最後感謝太太書年讓我在家庭上無後顧之憂，在這段期間肩負了更多的責任。有您和佳佳樂樂的陪伴是最大的動力。

由衷感謝及祝福

摘要



背景:頭頸部癌症的病人接受過放射治療後，會有較高的風險產生缺血性中風，這目前已經被證實的事情。先前的研究主要在闡述中風風險提高的比例，以及先行的頸部血管狹窄之變化，並沒有對中風本身的特色做出明確的整理。因此，本篇研究主要希望探討頭頸部癌症的病人經放射治療後發生缺血性中風的各項臨床表現，特別是找出中風預後的預測因子。

方法:我們透過台大醫院的中風登錄找出 2010 年一月到 2016 年六月間連續發生的缺血性腦中風，且之前有因為頭頸部癌症做過放射線治療的病人。我們以回溯性研究的方式分析這些病人的資料。其中，不好的中風預後定義為中風後一個月 modified Rankin Scale (mRS) > 2 的病人。先進放射線治療定義為強度調控放射治療加上體積弧形調控放射治療。

結果:在收案的期間內，有 60 位病人符合收案條件（平均年齡：61.9±11.3 歲，90.0%為男性）。這些病人當中，27.8%的人是後循環中風 (n=15)。放射線治療到中風發生的時間間距範圍為 0.5 - 40 年，百分之五十的個案發生中風的時間 (50% survival time) 為 8 年。在所有的病人當中，大多數的人存在有傳統的中風危險因子，包括有高血壓 (65.0%)，糖尿病 (20.0%)，高膽固醇 (15.0%)，高三酸甘油酯 (18.3%)，抽菸 (48.3%)，過去中風病史 (16.7%) 和心房顫動 (6.7%)。這群病人的中風嚴重程度以美國國衛院腦中風評估表(NIHSS)來評估之下中位數是 5 (IQR:3-15)。五十位病人 (83.3%) 有中風後一個月的 modified Rankin Scale 的紀錄，其中 22 位病患 (44.0%) 有不好的預後。關於預後方面，單變項分析顯示預後不好的人有顯著較高比例的到院時嚴重中風 (47.1% vs. 4.2%, p=0.002)；另外還有較低的比例罹患高血壓 (50.0% vs. 75.0%, p=0.07) 以及較少的比例使用先進放射線治療 (40.0% vs. 70.0%, p=0.08) 的趨勢。多變項分析顯示，嚴重的 NIHSS (OR:26.1, 95% CI: 1.15-596 p=0.041) 和先進放射線治療 (OR: 0.05, 95% CI: 0.004-0.71, p=0.027) 仍然是獨立的不好預後的預測因子。

結論:有接受過放射線治療的病患發生中風，後循環的中風並不罕見。總體來看，

先進放射線治療方式可能是這群病人中風的預後保護因子。

關鍵字：放射線治療，頭頸部癌症，缺血性腦中風，血管病變，中風預後



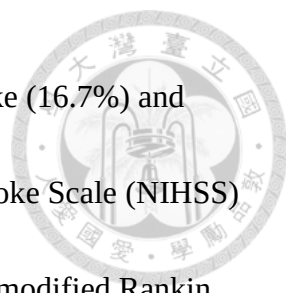
Abstract



Background: Patients with head and neck cancer receiving radiation therapy have increased risk of stroke. Previous studies were focused on the epidemiology and stroke risk factor analyses. Our study aims to demonstrate the clinical characteristics of acute stroke in patients with head and neck cancer, especially to investigate stroke outcome indicators.

Methods: We retrospectively reviewed patients who had previous radiotherapy due to head and neck cancer and suffered from acute ischemic stroke during January, 2010-June, 2016 at a single medical center. Unfavorable outcome was defined as modified Rankin Scale (mRS) > 2 at 1 month after stroke. Advanced radiotherapy was defined as application of intensity modulation radiation therapy or volumetric arc therapy.

Results: During the study period, 60 patients fulfilled the inclusion criteria (mean age 61.9 ± 11.3 years, 90.0% male) and 27.8% of them (n=15) had stroke in posterior circulation. Range of interval between radiotherapy and stroke onset was 0.5 to 40 years. Fifty percent survival time was 8 years. Coexisting conventional stroke risk factors were common, such as hypertension (65.0%), diabetes mellitus (20.0%), High cholesterol



(15.0%), High triglyceride (18.3%), smoking (48.3%), previous stroke (16.7%) and atrial fibrillation (6.7%). The median National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) at admission was 5 (IQR:3-15). Fifty patients (83.3%) had record of modified Rankin Scale at 1 month after stroke and twenty-two of them (44.0%) had unfavorable outcome. In univariate analysis, the patients had unfavorable outcome had higher percentage of severe NIHSS (47.1% vs.4.2%, $p=0.002$). Besides, patients with unfavorable outcome had trend of lower percentage of hypertension (50.0% vs. 75.0%, $p=0.07$) and lower percentage of advanced radiotherapy (40.0% vs. 70.0%, $p=0.08$). In multivariate analysis, severe NIHSS (OR:26.1, 95% CI: 1.15-596 $p=0.041$) and advanced radiotherapy (OR: 0.05, 95% CI: 0.004-0.71, $p=0.027$) still remained independent indicators of unfavorable outcome.

Conclusion: Acute ischemic stroke in posterior circulation is common in head and neck cancer patients receiving radiation therapy. Advanced radiotherapy is a protective indicator of unfavorable outcome.

Key word: radiotherapy, head and neck cancer, ischemic stroke, vasculopathy, stroke outcome,

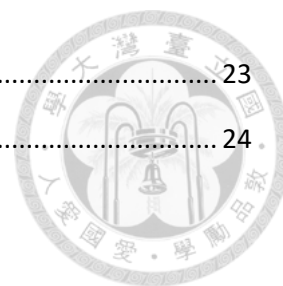
目錄



致謝.....	I
摘要.....	II
Abstract	IV
目錄.....	VI
表目錄.....	IX
圖目錄.....	X
第一章研究背景.....	1
實習單位介紹.....	1
第一節 頭頸部癌症的介紹及相關治療.....	1
1.1.1 頭頸部癌症的流行病學資料.....	1
1.1.2 放射線用於頭頸部癌症.....	2
1.1.3 化學治療用於頭頸部癌症.....	3
第二節 放射線治療產生的血管病變.....	3
1.2.1 頭頸部癌症經放射線治療可能出現的傷害.....	3
1.2.2 放射線產生之血管病變.....	3
1.2.3 放射線產生血管病變的病理機轉.....	4
1.2.4 放射線產生血管病變的危險因子.....	4
1.2.5 放射線產生血管病變的特徵.....	5
第三節 頭頸部癌症患者和缺血性中風的關係.....	5
1.3.1 頭頸部癌症可能中風的危險因子.....	5
1.3.2 放射線治療和缺血性中風的關係.....	6
1.3.3 化學治療和缺血性中風的關係.....	6
第四節 中風的危險因子及預後預測因子.....	7
1.4.1 缺血性中風的危險因子.....	7
1.4.2 缺血性腦中風的預後因素.....	8
第二章研究目的.....	10

第三章研究方法.....	11
第一節研究設計.....	11
第二節研究變數之測量.....	11
3.2.1 研究結果之測量.....	11
3.2.2 基本資料及過去病史.....	12
3.2.3 神經學影像之測量.....	12
3.2.4 實驗室數據之測量.....	12
3.2.5 腫瘤相關資料及放射線暴露.....	12
第三節 資料的分析.....	13
3.3.1 全部個案的中風分析.....	13
3.3.2 放射線治療到缺血性腦中風發生之時間分布分析.....	13
3.3.3 中風預後之分析.....	13
3.3.4 先進放射線治療與傳統放射線治療的差異.....	14
3.3.5 所需個案數計算.....	14
第四章 結果.....	15
第一節 收案狀況.....	15
第二節 所有收案病人之中風相關分布.....	15
第三節 經放射線治療後中風時間的存活分析結果.....	16
第四節 中風預後的影響因子分析.....	16
第五節 先進放射線治療與傳統放射線治療的差異.....	17
第五章討論.....	18
第一節 研究主要發現.....	18
第二節 與過去研究中風特色的比較.....	18
第三節 中風的發生時間分布.....	19
第四節 先進放射治療對預後的影響.....	19
第五節 放射線治療後之中風產生之可能機轉.....	20
第六節 本研究的優勢.....	21
第七節 本研究限制.....	22

第六章 結論.....	23
參考文獻.....	24



表目錄



Table 1. Demographics and clinical characteristics of all studied participants.....	30
Table 2. Comparison between our study and Taiwan Stroke Registry in stroke risks....	31
Table 3. Cox regression for interval between radiotherapy and stroke	32
Table 4. Demographics and clinical characteristics grouped by stroke outcome.....	33
Table 5. Logistic regression for unfavorable stroke outcome model 1	34
Table 6. Other Logistic regression models for unfavorable stroke outcome.....	35
Table 7. Difference between advanced radiotherapy and traditional radiotherapy in all participants	36

圖目錄

Figure 1 Recruitment of participants	37
Figure 2. Stroke free survival curve of all participants	38
Figure 3. Survival analysis grouped by nasopharyngeal cancer (NPC)	39
Figure 4. Survival analysis grouped by chemotherapy.....	40
Figure 5. Algorithm of stroke occurrence in patients had head and neck cancer and previous radiotherapy	41



第一章研究背景

實習單位介紹

台大醫院神經部是台灣神經醫學的發源地之一，具備有完整的神經醫學次專科以及相關的檢查儀器，現有床數有 36 床普通病床及 12 床加護病房。

因為腦中風人數占神經科疾病泰半，故為整合腦中風照顧的資源，串聯腦中風相關科部（神經外科、復健科、心臟科）的照顧能量，臺大醫院於 2002 年成立腦中風中心，負責全院腦中風相關之臨床及研究業務。

本次研究著重在頭頸部癌症經過放射線治療後罹患缺血性腦中風的病人，因此選擇台大醫院腦中風中心作為實習地點。因其為台灣重要的醫學中心，擁有較多的研究個案，根據推估，每年台灣有被報告的頭頸部癌症病患罹患缺血性中風約為 50 人，臺大醫院每年可收到其 20%的病人，因此對於此議題的研究能夠更為深入。

第一節 頭頸部癌症的介紹及相關治療

1.1.1 頭頸部癌症的流行病學資料

老年社會中，癌症一直是需要被討論的議題。其中，頭頸部癌症在罹病人數上佔有重要的角色，在全球的統計中，它屬於前十大易發生的癌症，每年約有 500 000 個新的個案發生¹。而在台灣，頭頸部癌症光以最常見的口腔，口咽及下咽癌便在全部的癌症中排名第六（Incidence rate: 32.47/100000 person-year），死亡率則高達第五名（Mortality rate: 11.35/100000 person year），最常見的口腔，口咽及下咽癌發生率占全國癌症發生人數的 7.25%，而其他的頭頸部癌症依發生率順序為鼻咽癌（1.42%）及唾液腺癌（0.25%）²。

頭頸部癌症在台灣會如此重要的原因有以下：（1）台灣地處東南亞，東南亞相較於西方國家而言是鼻咽癌的盛行區域³，而鼻咽癌恰是頭頸部癌症中一個重要

的組成。(2) 台灣約有兩百五十萬人有同時有吃檳榔和抽菸的習慣，這兩種不健康的習慣是口腔鱗狀上皮細胞癌的危險因子，在台灣光是口腔鱗狀上皮細胞癌的發生率，於男性惡性總瘤的排行就高居第四名⁴。由以上的資料顯示，頭頸部癌症一直是人類惡性腫瘤中重要的議題，特別是在台灣。

1.1.2 放射線用於頭頸部癌症

頭頸部癌症的病人在診斷後，放射線治療是個很重要的治療模式，至少有75%的病人會接受放射線治療⁵。放射線治療在頭頸部癌症的治療適應症上涵蓋很廣，主要分成兩種應用模式：(1) 主程性放射線治療 (Definitive radiotherapy)，這是以放射線治療作為根治癌症的主要治療模式，可用於早期口咽癌、喉癌、下咽癌等器官保留療法，或是已無法開刀之晚期頭頸癌，主程性放射線治療常用總劑量為70-74格雷 (Gray, Gy)，單次劑量2-2.2 Gy，總次數33-37次。(2) 輔助性放射線治療 (Adjuvant radiotherapy)，用於T3-4, N2-3的頭頸部癌症開完刀後，輔助的療法；另外還有一些狀況，像是手術的邊界上有殘餘的腫瘤，淋巴結膜外有侵犯，或是腫瘤細胞影響到神經或是血管，都有可能施以輔助性放射線治療⁶，輔助性放射線治療常見的總劑量為60-66 Gy，單次劑量2 Gy，總次數30- 33次。

放射線治療的方式隨著時代的進步而有長足的發展，從早期的傳統 2D, 3D 到近20年來的先進的強度調控放射治療 (Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT)，及更新的體積弧形調控放射治療 (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT)。越先進的放射線科技越能順應著腫瘤的不規則型態，給予較集中的放射線治療，同時藉由精準的放射線強度調控，讓周邊不需要治療的重要組織能有保護的效果，進而減少放射線治療的副作用。曾經有文章明確指出強度調控放射線治療 (IMRT) 比起較早的治療方式，可以讓病灶周遭正常的組織有較好的保留，讓相應的副作用減少⁷。



1.1.3 化學治療用於頭頸部癌症

除了放射線治療外，化學治療也常被用於頭頸部癌症。對治療有幫助的配方常用的有cisplatin, docetaxel 和 5-fluorouracil。同時使用放射線和化學治療（concurrent chemotherapy），被證實比起局部的治療方式有更好的存活率，特別是局部侵襲性的病灶（locally advanced lesion）⁸。約75%的病人被診斷時是處於這樣子的分級⁹，以此可預期多數人都會接受化學治療。

第二節 放射線治療產生的血管病變

1.2.1 頭頸部癌症經放射線治療可能出現的傷害

頭頸部癌症的放射治療將來自四面八方的放射線集中在頭頸部的癌症病灶部位，但同時也會影響到周遭無辜的正常組織。頭頸部癌症的放射線治療會影響到的組織有：口腔黏膜（紅腫，出現偽膜性的潰瘍pseudomembrane-covered ulceration），唾液腺（唾液分泌減少，唾液組成的改變），味蕾（味覺降低），皮膚（紅腫，脫屑），牙齒（蛀牙）¹⁰，以及頸部的血管（動脈狹窄）¹¹。

1.2.2 放射線產生之血管病變

放射線造成的血管病變最早是在1959年被Thomas所描述¹²，因為這種病變屬於較慢性的變化，所以大多數的病人在接受放射線治療後的前幾年是無症狀的，待血管狹窄日趨嚴重，在聽診上可以聽到血流雜音(bruit)，有一橫斷性研究顯示，約14.3%的頭頸部癌症病人接受放射治療後可以聽到血流雜音¹³。血管超音波在檢視這些動脈硬化的程度是一個很好的工具，不具侵入性，且易於測量。在血管病變早期時可以用動脈內膜-中層的厚度（Intima-media thickness, IMT）來做量測，動脈內膜-中層的厚度和未來發生心血管事件有正相關，因此廣泛被用來當作動脈硬化程度的量測標的¹⁴。在接受過放射線的血管中，動脈內膜-中層的厚度變化在1-2年內就會發生，並且動脈狹窄會隨時間變嚴重¹⁵。有研究指出，接受放射治療平均約七年的病人（範圍：4-18 年），比沒接受放射線治療的對照組，動脈

內膜-中層的厚度多了1.5 mm¹⁶。隨著時間的累積，放射線治療所影響的血管病變不再只是動脈內膜-中層厚度的增加，開始會出現明顯的動脈硬化斑塊及血管狹窄。和只有接受外科手術的頭頸部癌症病人比起來，有經過放射線治療的病人在治療3年後，血管狹窄程度的趨向嚴重¹⁷。總的來說，有經過放射線治療的病人血管大於50%狹窄的盛行率約為30%¹⁸。除了動脈硬化斑塊之外，少數的人甚至會形成毛毛樣血管病變 (moyamoya syndrome)¹⁹。

1.2.3 放射線產生血管病變的病理機轉

小管徑的血管 (arterioles, venules, and capillaries)，是最容易受到放射線傷害的一群²⁰，而中等或大管徑的血管雖然較不易產生變化，但仍然有可能在時間的累積後一樣造成血管內膜的傷害²¹。目前放射線產生血管病變的確實機轉還不是很明確，但已有三種假說被提出：(1) 放射線會加速原本動脈硬化的機轉，所產生的組織變化包括有血管內膜的增生、血管中層的壞死，以及周邊外膜的纖維化²²；(2) 放射線會影響供應血管營養的微小血管 (vasa vasorum)，放射線會造成它的阻塞，並讓它所供應營養的血管失去彈性層及肌肉層²³；(3) 放射線影響血管的外膜(adventitia)，造成其纖維化，變厚之後向內壓到管徑²⁴。前兩種較主流的假說其實有著共通的特點，就是受影響的組織都是內皮細胞 (endothelial cell)，內皮細胞是很容易因為放射線而受傷的²⁰。總和來說，這三種機轉有可能同時影響目標血管，但是否誰的角色佔得比較重要，還有待後續的研究來證實。

1.2.4 放射線產生血管病變的危險因子

放射線會造成血管的受傷而使血管狹窄，這件事情目前是廣為被人接受的，但血管暴露過放射線的人也並不是每個人都會有嚴重的狹窄，因此，有一些研究專門尋找其危險因子來提醒臨床醫師遇到時要特別注意。目前研究比較常提及的危險因子包括有：較大的年紀 (45-60歲)，離放射線治療較久的年限 (5-9 年)，以及一定劑量以上的放射線暴露 (50-80 Gy)，這些原因都會提高血管狹窄的可能

性^{22, 25, 26}。另外還有其他較少被提出的危險因子包括腫瘤類型為鼻咽癌或喉癌、同時擁有兩個以上的血管危險因子^{22, 25}。



1.2.5 放射線產生血管病變的特徵

由於放射線對血管額外增加了傷害，因此其特性很可能有別於一般的動脈硬化狹窄，有研究以沒有做過放射線治療卻有頸動脈狹窄的人當作對照組，指出病人如果有接受放射線治療，他們的血管狹窄模樣在數位贅影去除血管攝影 (digital subtraction angiography, DSA) 的影像中有著以下的特點：(1) 動脈斑塊較長，(2) 較多機會有多處的狹窄 (tandem lesion)，(3) 較可能出現潰瘍性病灶，(4) 以及較容易會有動脈剝離的情況。除了血管狹窄樣貌較為特別之外，有經過放射線治療的病人腦中的血管也會有較多的側枝循環 (collateral circulation)，這些側枝循環，可能來自威利式環中的交通支、來自外頸動脈經由眼動脈的逆流、或是軟腦膜 (leptomeningeal) 上不同流域遠端血管的相接合。以上幾種側枝循環的方式是為了放射線的傷害造成的遠端腦組織供血量不足提供一個補償的方式。另外值得一提的是，這篇文章提出了有經過放射線治療的病人，屬於後循環的椎動脈之影響並非少見。有別於過往絕大部分的討論僅侷限於前循環中頸動脈系統的影響，這暗示了後循環的血管也一樣會受到頭頸部癌症之放射線治療的傷害²⁷。

除了血管攝影的發現外，在放射線治療做完後可以用超音波下看到新生成的低回音性，質地較軟的粥狀動脈硬化斑塊²⁸，這些回音性低的斑塊容易造成遠端的血栓飄移，而造成後續的缺血性腦血管事件^{29, 30}。除了新生成的動脈硬化斑塊以外，在舊的斑塊上面會使之產生質地的變化，讓斑塊的回音性變得更多²⁸。

第三節 頭頸部癌症患者和缺血性中風的關係

1.3.1 頭頸部癌症可能中風的危險因子

隨著現代醫學的進步，頭頸部癌症的病人的存活有長足的進展，全球的頭頸

癌病人5年存活率已經從上世紀末的54.7%進步到這個世紀初的65.9%³¹，就台灣本土的資料而言，口腔癌的5年存活率從西元2008年的48.5%於西元2016年進步到52.6%。因此癌症治療所產生的一些需要時間醞釀的後遺症便漸漸出現，其中腦中風就是其中一項重要的疾病。

頭頸部癌症的患者會得到中風，最讓人直接連結到的原因便是之前曾經做過放射線治療產生的血管傷害，而導致後續的血管事件。另外，頭頸部癌症有可能因為抽菸而誘發產生³²，而抽菸也同時是中風的一項危險因子，很可能讓該族群容易產生中風。關於癌症的性質而言，頭頸部癌症的病人是比較少透過Trousseau syndrome這個機轉導致中風³³；化學治療方面則可能有影響但較少被報告。放射線治療和化學治療與中風的關係分述於下。

1.3.2 放射線治療和缺血性中風的關係

之前做過放射線治療的頭頸部癌症病患有較高的機率會產生暫時性腦缺血或是缺血性中風^{34,35}。和一般人相比，這群病人出現缺血性腦病變的機會約是5-6倍。缺血性腦中風的發生時間距離之前放射線治療的時間之中位數為11年，且發生的機率在距放射線治療的10年後呈現指數性的成長³⁴。雖然過去的研究已經證實了放射線治療會增加後續缺血性腦中風的風險，但鮮少有研究指出這群中風病人中，中風流域的分布如何。目標個案的中風的一大原因來自於放射線治療造成的頸動脈狹窄，而目前的文獻幾乎全部都在描述頸動脈系統的變化，這似乎暗示放射線主要影響的是前循環系統，導致後續的缺血性中風。但事實是不是如此，有待後續研究解答。有的病人會接受兩次以上的放射線治療，但因為這些病人為數不多，且第二次的放射線治療劑量及位置差異性極大，目前也沒有文獻再探討再次的放射線治療對於血管變化或是中風發生的影響，依然需要後續研究闡述。

1.3.3 化學治療和缺血性中風的關係

有兩篇健保資料庫的研究結果，說明在頭頸部癌症的患者中，放射線治療加

上化學治療，比單純只有放射線治療更容易產生缺血性中風^{36, 37}；另外還有個案報告指出，使用cisplatin為基底的化學治療的病人，於治療期會讓原本已有增生或受傷的血管內皮細胞的病患，更容易產生缺血性中風³⁸，並且血液中會看到原本已經較高的von Willebrand factor再出現大幅的上升³⁹。這些個案報告所發生的中風事件多在接受化學治療的期間，是一種急性的血管傷害，且大部分的個案都發生在睪丸癌的病人身上，只有少數和頭頸部癌症有關³⁹。

第四節 中風的危險因子及預後預測因子

1.4.1 缺血性中風的危險因子

缺血性中風是世界上重要的疾病，在已開發國家常常是前幾名主要死因，中風的危險因子被認為最重要的有以下幾項：年齡⁴⁰，性別，高血壓，高血脂，糖尿病，抽菸⁴¹，以及心房顫動⁴²

年齡：中風的發生率隨著年齡變大而增加，尤其從45歲之後呈現大幅增長，約70%的中風發生在65歲以後⁴⁰。

性別；女性在年紀較輕時（<55 歲），中風的盛行率是低於男性，在55-84歲之間，男女的盛行率是相仿的，這段期間，女性有逐漸超過男性的趨勢，到了85歲以後，女性的盛行率大幅提升。另外性別也可能和其他危險因子有交互作用，女性有心房顫動發生中風的風險是男性的2倍⁴³。

高血壓：高血壓的控制建議數值一直是臨床醫師所關心的，而且隨時代的不同往往有不一樣的建議，但唯一不變的是血壓必須控制在一定的範圍以下才能預防後續的心血管事件。截至目前為止，血壓建議的準則制訂極具影響力的組織Eighth Joint National Committee (JNC 8)建議60歲以上的人血壓應該控制在150/90 mmHg，而60歲以下的病人血壓應控制在至少140/90 mmHg⁴⁴。甚至同樣達到上述建議標準下，嚴格受控制為更低的血壓（低於120 mmHg），比起標準治療（低於140mmHg）的病人，更能預防包括腦中風在內的各項心血管事件發生⁴⁵。

高血脂：高血脂主要會造成血管粥狀動脈硬化，目前的證據顯示，以下四種族群的人使用降血脂的藥物會對心血管事件有減少的效果：(1) 已有動脈硬化造成的臨床疾病（冠狀動脈疾病或是腦中風）者，(2) 任何人低密度脂蛋白膽固醇高於190 mg/dL者，(3) 糖尿病的病患介於40–70歲且低密度脂蛋白膽固醇高於70 mg/dL者，以及(4) 任何人介於40到75歲且預測10年後發生動脈硬化相關疾病高於7.5%（使用Pooled Cohort Equations的量表推估）且低密度脂蛋白膽固醇高於70 mg/d者⁴⁶。

糖尿病：糖尿病的病人發生缺血性中風的機會是沒有糖尿病的人的2.27倍⁴⁷，目前沒有太大型的研究指出為了預防中風該將血糖如何控制，但一般來說，參考美國糖尿病協會（American Diabetes Association）的建議，希望將糖化血色素控制在7%以下⁴⁸。

抽菸：目前的證據指出，現在正在抽菸者（Current smokers）造成的中風風險至少是一般人的兩倍以上，且有著劑量反應關係（dose response relationship）⁴⁹。抽菸對中風的風險可能是可逆轉的，一般認為，停止吸菸十年後中風的風險可以降至和一般人相仿⁵⁰。

心房顫動：心房顫動是最常見的一種心律不整，佔總人口約3%（包含transient paroxysmal, persistent, or permanent atrial fibrillation），總的來說，有心房顫動的病人比起沒有的人中風機率約是4–5倍⁵¹，且隨著CHA2DS2-VASc的分數上升，中風機會是越來越高⁵²。使用抗凝血劑可以降低60%的中風機率⁵³。

1.4.2 缺血性腦中風的預後因素

缺血性腦中風之所以會讓人類所恐懼，主要就是來自於中風發生後容易產生嚴重的神經學障礙，約百分之十的人會因為缺血性腦中風而死亡，約一半的人生生活需要別人幫助⁵⁴。中風留下來的後遺症，不僅病人及家人的生活品質嚴重下降，更因此造成了龐大的社會負擔。所以，研究中風預後的影響因子在醫學研究上是相當重要的。

年齡：年齡影響中風預後甚鉅，就算調整過中風當下的嚴重程度，依然出現年紀越大預後越差的情況⁵⁵。

性別：雖然討論這一題的文章不多，但都指向類似的結果，女性中風後的生
活功能比男性較差^{56, 57}

中風當下的嚴重程度：中風時神經學的症狀往往直接決定了預後的好壞，若是中風當下的NIHSS分數較高，預後差的可能性也跟著較高⁵⁸。

第二章研究目的



根據文獻回顧，目前有提到頭頸部癌症和後續缺血性腦中風的文章，大都侷限在討論放射線會增加多少缺血性中風風險，少有研究針對中風之臨床表現，甚至沒有針對預後影響因子來做探討。

因此，本研究的研究目的在於：

- (1) 描述做過放射線治療之頭頸部癌症病患中風前的危險因子（包含傳統動脈硬化危險因子及放射線之暴露），到中風後的臨床表現，及相關神經放射影像的結果
- (2) 描述腦中風病人在放射線治療後到中風事件發生的時間分布，並探討各項已知和假定的中風危險因子（如化學治療），是否會影響中風發生的快慢。
- (3) 探討先進放射線治療或傳統放射線治療對中風結果的影響，是否會影響中風的預後



第三章研究方法

第一節研究設計

台大醫院腦中風中心所設立的中風資料庫收集院內所有住院腦中風病人的檔案，於其住院期間收集基本人口學資料，中風的各項臨床表現，住院期間重要的實驗室檢查，乃至於出院後的預後追蹤，皆以前瞻性的方式將這些重要資訊予以登錄，成為臨床研究及品管分析之重要資料庫。

本研究係利用此中風資料庫，回溯性的選取2010年1月至2016年6月因缺血性腦中風或暫時性腦缺血住院，並且於中風之前有因為頭頸部癌症做過放射線治療的病人為目標對象，而排除條件有三：

- (1) 病患因為血管破裂接受經動脈栓塞術後造成的缺血性中風
- (2) 病患因為動脈血管狹窄置放支架後造成的缺血性中風
- (3) 病患於中風前有腦部相關血管放置過動脈支架的紀錄

除了原有中風資料庫所登載的臨床數據之外，本研究將結合中風期間之神經放射影像表現，以及先前放射治療相關的資料（若病患接受放射線治療同樣是在台大醫院，且有資料可以獲得者），做進一步的分析。

第二節研究變數之測量

3.2.1 研究結果之測量

本次研究的目標結果有二

- (1) 放射線治療到中風的時間間隔之計算，係由中風發生之年度減掉接受放射線治療之年度，若不足一年，則以0.5年為代表。
- (2) 中風預後的測量是於中風後一個月依神經科醫師或中風個管師了解病人復原狀況，利用modified Rankin Scale作評量，modified Rankin Scale分數介於0到6分，好的預後定義為 $mRS \leq 2$ ，不好的預後定義為 $mRS > 2$ 。



3.2.2 基本資料及過去病史

病人之基本資料中性別及年齡於中風當下登載。傳統中風危險因子，包含有：高血壓、糖尿病、高血脂、抽菸、喝酒、心房顫動、中風病史，為住院期間，詢問病患，病患家屬，或因院內病歷有相關登記而決定；也可能因為住院期間，各項測量及檢驗數值達到該疾病診斷標準來判斷。以上變項皆分為有或無。中風當下之嚴重程度是根據負責病患照顧之神經科臨床醫師利用National Institute of Health Stroke Scale所判別，分數介於0到42分之間。

3.2.3 神經學影像之測量

神經放射影像之判讀由神經科醫師依照以下設定之變項予以判讀，包括中風位置（分前循環，後循環，及兩種流域皆有病灶者），中風是否為腔隙性中風（lacunar infarction，中風直徑小於15mm）。若病患接受檢查之神經學影像包含有computed tomography angiography或是magnetic resonance angiography，將進一步分析放射線可能影響之大血管（包括總頸動脈，內頸動脈，椎動脈及基底動脈）是否有大於70%的嚴重狹窄或是阻塞（使用North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, NASCET method）。

3.2.4 實驗室數據之測量

本次研究收集病人中風後第一次檢驗之creatinine，病患於中風後，將血清送至中央檢驗室，經比色法得出結果。我們利用實驗室得出之creatinine數字，以Cockcroft-Gault公式得到eGFR。

.Cockcroft-Gault公式

$$\text{Ccr(ml/min)} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Weight}}{72 \times \text{Scr}} (\times 0.85 \text{ if female})$$

Ccr：肌酸酐廓清率

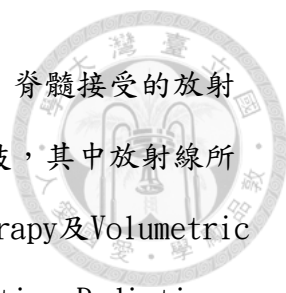
Scr：血清肌酸酐值，以mg/dL表示

Age：年齡，以year表示

Weight：體重，以kg表示

3.2.5 腫瘤相關資料及放射線暴露

若病人中風前的放射線治療是在本院進行，我們藉由放射線治療計畫書，登



載放射治療時腫瘤的期別，是否有進行化學治療，總放射劑量，脊髓接受的放射劑量，是否接受一次以上的放射線治療以及放射線所使用的科技，其中放射線所使用的科技分為2D, 3D, Intensity Modulation Radiation Therapy及Volumetric Arc Therapy。在放射線科技方面，我們定義Intensity Modulation Radiation Therapy及Volumetric Arc Therapy是先進放射線治療（advanced radiotherapy）。2D及3D是傳統放射線治療（traditional radiotherapy）。

第三節 資料的分析

3.3.1 全部個案的中風分析

我們將收集到的資料分成人口學資料，傳統中風的危險因子，中風臨床表現，中風時的神經醫學影像結果以及腫瘤相關因素（包含腫瘤特性及接受的相應治療）。先以描述性統計描繪出這群病人的全貌，並與國內中風登錄裡記錄之各變項的結果⁵⁹比較異同。

3.3.2 放射線治療到缺血性腦中風發生之時間分布分析

利用Kaplan-Meier curve描繪目標族群自放射線治療到發生中風的時間及存活人數關係，並以各項中風危險因子（hypertension, diabetes mellitus, high cholesterol, high triglyceride, smoking, previous stroke）以及腫瘤及其治療相關變項（nasopharyngeal cancer, chemotherapy）做分組，比較各上述各項因子的有無對於放射線治療後到發生中風之間隔長短是否有影響。而後依 Cox regression model 將上述所有變項放入，看是否有變項能對中風發生之快慢產生獨立影響。

3.3.3 中風預後之分析

在單變項分析中，將病人依預後好壞分成兩組，類別變項以Chi-square test，連續變項以Mann-Whitney U test 檢定是否於兩組間存在有差異。多變項分析我們將可能影響預後之因子：advanced radiotherapy, age, male, hypertension,

severe NIHSS以Logistic regression建構模型，計算advanced radiotherapy是否為影響預後之獨立因子。除了上述的模型之外，我們以主要模型為基礎另外分別加上radiotherapy-stroke interval, previous stroke, multiple radiotherapy加以校正，觀察advanced radiotherapy在個別模型下是否依舊為顯著之影響因子。

3.3.4 先進放射線治療與傳統放射線治療的差異

為了解先進放射線治療和傳統放射線治療本質上的差異，我們比較兩者在總計量 (total dose)，以及脊髓暴露劑量 (spinal cord dose) 的不同，使用的檢定量為Mann-Whitney U test；並且為了避免腫瘤分期造成的放射治療程度不同，我們特別將嚴重的分期 (stage III, IV) 拿出來比較，看結果有無差異。另外在研究背景的時候我們提到，學理上先進的放射線治療可以讓頸部動脈這些非治療標得的組織受到較少的輻射線暴露，因此我們也想探討這些中風的病人之中，頸部動脈嚴重狹窄的比例是否會因為先進放射治療的有無而有不同；所使用的檢定方法為 Chi-square。

以上測量使用Stata 14.0, SAS 9.4及SPSS 18.0版，統計顯著設定為 $p < 0.05$ 。

3.3.5 所需個案數計算

我們以本研究重要目標，先進放射線治療與傳統放射線治療對預後影響做個案數計算，使用 logistic regression，並依以下條件估出最後收案人數約需 35 人。

$\Pr(y=1|X=1)H_0: 0.6$

Odds ratio: 0.1

X parm $\pi: 0.6$, $\alpha = 0.05$, $1 - \beta = 0.8$



第四章 結果

第一節 收案狀況

本次研究於收案期間，共有72名接受過放射線治療之頭頸部癌症的病人罹患缺血性中風或是暫時性腦缺血，其中依先前設定之排除條款，排除因為血管破裂緊急接受經動脈栓塞而後中風的人計7人；接受動脈支架而後中風的人計3人，以及中風前有任何腦部相關血管接受動脈支架的人計2人，最後符合收案條件的病人共有60人 (Figure 1)。

第二節 所有收案病人之中風相關分布

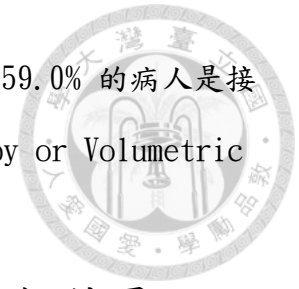
所有病人中風年紀平均為 61.9 ± 11.3 歲，男性佔絕大多數 (90 %)，其中中風危險因子依比例所占多寡依序為高血壓 (65.0 %)，抽菸 (48.3 %)，糖尿病 (20.0 %)，高三酸甘油脂血症 (18.3 %)，中風病史 (16.7 %)，高膽固醇血症 (15.0 %)，及心房顫動 (6.7 %) (table 1)，其中 91.7% 的病人至少有上述任一中風的危險因子。和台灣的中風登錄發表一般性中風的結果相比，有經過放射治療的病人有較低的高血壓比例 (65.0 % vs. 79.2 %, $p=0.007$)，較低的糖尿病比例 (20.0 % vs. 45.4 %, $p<0.001$)，以及較高的比例有頸動脈系統的狹窄 (44.4 % vs. 10.6 %, $p<0.001$) (Table 2)。

關於中風表現，放射線治療至中風發生平均的時間為 10.4 ± 9.1 年，National Institute of Health Stroke Scale的中位數是 5，其中 19.6 % 的病人是嚴重的NIHSS，而一個月後的較差的預後人數所佔的比例為 44.0 %。另外，所收案的病人中有14.6%的病人做過兩次以上的放射線治療。

值得一提的是，本次收案對象中，有 27.8 % 的人為後循環的中風，椎動脈或基底動脈任意一條有嚴重狹窄的比例為 27.8 %。

關於腫瘤及相關治療的資訊中，收案病患中 63.3% 為鼻咽癌， 30.0% 的病

人處於末期癌症 (Stage IV)，70.7% 的病人有受過化學治療，59.0% 的病人是接受先進放射線治療 (Intensity Modulation Radiation Therapy or Volumetric Arc Therapy)



第三節 經放射線治療後中風時間的存活分析結果

有紀錄放射線治療到中風間隔時間之病患共計55人，達到全部個案一半人數發生中風之時間為8年 (50% survival time) (Figure 2)，每人每年得到中風的機率是 10%。將各項可能之中風危險因子 (hypertension, diabetes mellitus, high cholesterol, high triglyceride, smoking, previous stroke) 以及腫瘤治療相關變項 (nasopharyngeal cancer, chemotherapy) 分組，得出非鼻咽癌的病人比鼻咽癌的病人罹患中風的時間較早 (Figure 3) (log-rank test, $p < 0.001$)；有接受化學治療的病人比沒有接受化學治療的病人罹患中風的時間較早 (log-rank test, $p = 0.003$) (Figure 4)。將可能影響中風存活的風險因子以 cox regression 分析，得到有接受化學治療的病人仍然呈現較早罹患中風的現象 (HR: 3.72, 95% CI: 1.44–9.61, $p = 0.007$) (Table 3)。

第四節 中風預後的影響因子分析

依照中風的預後依一個月的mRS分為好的預後 ($mRS \leq 2$) 和不好的預後 ($mRS > 2$) 兩組，單變項的分析得出不好的預後有較高的比例為嚴重的 NIHSS (47.1 vs 4.2 %, $p = 0.002$)。除了上述描述的顯著差異之外，不好的預後有較少比例的高血壓 (50.0 vs. 70.0%, $p = 0.07$) 及較少使用先進放射線治療 (40.0 vs. 70.0%, $p = 0.08$) 的趨勢 (Table 4)。

在中風預後的多變項分析中，我們將上述三種顯著或是呈現趨勢的變項為主體，再以年齡性別做調整後可以得出，嚴重的NIHSS (OR: 26.1, 95% CI: 1.15–596 $p = 0.041$) 和先進放射線治療 (OR: 0.05, 95% CI: 0.004–0.71, $p = 0.027$) 是不好預後的獨立影響因子 (Table 5)。考慮其他理論上會影響結果之變項如放射線治

療到中風發生的時間間隔 (radiotherapy-stroke interval)，先前有中風病史，及兩次以上的放射線治療，分別將上述三種變項加以調整後，皆得出先進放射線治療仍然為不好預後的獨立影響因子 (Table 6)。

第五節 先進放射線治療與傳統放射線治療的差異

先進放射線治療比起傳統放射線治療的總暴露劑量 (67.9 ± 6.5 vs. 71.4 ± 3.4 Gy, $p=0.005$) 和脊髓暴露劑量 (30.2 ± 13.8 vs. 41.3 ± 16.4 Gy, $p<0.001$) 都較低 (table 7)。因考量到腫瘤期別不同所做的放射線治療或許也有所差別，因此特別獨立分析腫瘤分期 stage III 和 stage IV 的個案，結果是相似的 (table 7)。在這些中風的個案中，嚴重頸部動脈狹窄的分布也會因放射線治療的不同而有差別，在全部的收案病患中使用先進放射線治療的人有較少的比例有任何頸部血管 $>70\%$ 的狹窄 (31.6% vs. 78.6% , $p=0.008$)。



第五章討論

第一節 研究主要發現

本次研究主要發現有以下三點：(1) 頭頸部癌症的病患經放射治療後發生之中風為較年輕的族群，且有些中風危險因子較一般中風族群來的低，而後循環的中風是常見的。(2) 有接受化學治療的病人較快發生中風。(3) 先進放射線治療是不好預後的獨立保護因子。

第二節 與過去研究中風特色的比較

本次收案的族群 90% 是男性，這和頭頸部癌症的特性有關，在東亞的國家中，男性比起女性頭頸部癌症的發生率約為11-14倍⁶⁰。而我們的病人雖然中風因子較一般中風族群所擁有的還來的少（較少的糖尿病和較少的高血壓），可以推估放射線治療是一項重要的中風危險因子，先前的研究也明白指出放射線會提高中風機率約5-6倍^{34, 35}。而有做過放射線治療的頸動脈血管狹窄的人數比例較高，故大血管的狹窄於我們所研究接受放射線治療病人的中風原因裡，應佔有一定的角色。從這次的研究中，我們可以發現放射線不僅影響前循環的頸動脈系統，後循環嚴重狹窄在這群病人中間不算罕見，人數比例高達 27.8%。後循環的影響理論上是合理的，因為後循環的椎動脈或是基底動脈也都處於放射線的照射範圍內。在過往的研究中，絕大多數的都僅描述到前循環的影響，僅有一篇研究曾提出和我們類似的看法：在他們的病人之中，有接受放射線治療的病患比沒有接受放射線治療的病患有更多的椎動脈狹窄（27.1 % vs. 13.9%, $p=0.017$ ）²⁷，而我們的研究更進一步的指出，中風在後腦循環流域的人也佔有27.8%，這和一般中風族群的比例（20-25%）⁶¹ 是相仿的。以上所述兩點，說明了放射線治療不只產生了後循環的動脈狹窄，後續的相關中風也是不能忽視的。



第三節 中風的發生時間分布

本次研究發現這群病人中化學治療的病人較快產生中風，說明了化學治療可能對血管產生傷害，且存在的是種慢性的影響。回顧過去的文獻，頭頸部癌症的病患接受化學治療對於中風的關係較鮮少被提到的，主要是有兩篇健保資料庫的研究指出化學治療加上放射線治療於頭頸部癌症的病人身上，比起兩種治療都沒做的對照組容易產生中風，而只有放射線治療或是只有接受化學治療的病人和對照組比較皆無差異，可以推測化學治療加上放射線治療有加成作用 (synergic effect)。零星的研究提到以 cisplatin 為基底的配方會造成心血管疾病，這樣子的配方會讓血液中的 von Willebrand factor 在藥物使用時有大幅度的上升³⁹，這種急性期的變化是相對較常被提到的。除此之外，還是有證據說明化學治療會產生慢性的變化另有一篇研究指出 22%的病人在經過 cisplatin 為基底的治療後 10 年之後，可看到病人有 microalbuminuria 的情形。藉由兩個生物標記 von Willebrand factor 和 microalbuminuria 的出現，代表著血管內皮細胞的傷害⁶²，確實會被 cisplatin 所引發。正好 cisplatin 也是頭頸部癌症常用的一種成分，有可能就是造成我們的病人血管傷害及影響中風表現的主要原因。目前化學治療造成的心血管影響的機轉尚未明確，有一些假說被提出來：可能是內皮細胞的受傷，擾亂凝血功能，血小板的活化，影響 thromboxane-prostacyclin homeostasis，血管炎，纖維母細胞的刺激⁶³血管痙攣或是減少一氧化氮 (NO) 的生體利用率。除此之外 cisplatin 更被人指出會引發高血壓⁶²，可能加強原本中風的危險因子。

第四節 先進放射治療對預後的影響

放射線治療的技術日新月異，進展的方向多著重在精準的病灶劑量給予及減少周邊組織的傷害。Intensity Modulation Radiation Therapy 比起過去傳統的 2D, 3D 的治療更可以依病灶的輪廓給予精準的放射線劑量，並減少周邊組織的傷



害⁶⁴⁻⁶⁶。傳統的放射線治療用於頭頸部癌症時無法避免去傷害到周遭器官，尤其是較嚴重的局部病灶(locally advanced disease)，因此 Intensity Modulation Radiation Therapy 被認為相當適合對於頭頸部癌症的治療，因為頭頸部周遭布滿了重要的組織⁶⁷，如內分泌腺體，往頭部的主要血管甚至是中樞神經等等，必須要盡量減少傷害。Intensity Modulation Radiation Therapy⁶⁸或是更先進的 Volumetric Arc Therapy 可以減少頭頸部癌症治療時頸部動脈系統的放射劑量暴露，減少頸部相關動脈的受傷，可能是造成後續中風預後較好的原因。我們的資料也證實了放先進放射線治療在總劑量及周遭重要組織的劑量上，都比傳統放射線治療來的少，代表先進放射線治療的確能有效集中劑量的給予病灶，減少不必要的傷害。而且在同樣身為中風病人的狀況下，先進放射線治療的人有比較少的比例有嚴重的狹窄，推測可能有兩種路徑影響預後：(1) 嚴重血管狹窄人數比例的不同，代表中風的類型兩組病人有可能也有所不同，先進放射線治療中風是來自於大血管的嚴重狹窄的成分可能較少。(2) 較少的頸部動脈狹窄，代表的是通往腦部血流的功能可以得到較正常的保存

(preserved vascular flow)，可能較可以維持中風相關血管的血流量，也可能是其餘通往頸動脈血管可以有較好的血流功能，對於中風區域的補償及側枝循環的生成提供一個較好的環境。以上的推論，還需要後續的研究來證實。

第五節 放射線治療後之中風產生之可能機轉

由上述我們得到的結果可以統整出，罹患頭頸部癌症的病患若發生缺血性腦中風，有很高的機會個案原本有一些傳統中風的危險因子(如高血壓、糖尿病……等等)，這群潛在中風危險的人，在經過放射線治療後，加速了血管受傷及後續血管狹窄的進程，並且經過時間的累積，最後造成中風的結果。在這條中風的主線上，我們的結果加上過去的研究另外可以推測出化學治療也會對血管產生不良的影響，加速中風發生的過程。因此，化學治療可以視為是另一項中風危險因子。以上說明了該族群罹患缺血性中風是一種多因素下的產物 (multifactorial)

(figure 5)。

了解了可能會造成的中風危險因子後，更重要的是能否從中預防中風的發生或是在中風後得到較好的預後。依上一段文章所描述，頭頸部癌症的病人經過放射線治療得到中風是多原因下的產物，有些危險因子是可以控制的，像是高血壓，糖尿病，高血脂，抽菸以及心房顫動，控制好這些危險因子理論上應該可以減少中風的發生，但是否現實生活依然如此，必須留待之後的研究證實。

除了上述可以控制的危險因子外，這群病人會暴露在其他難以避免的危險因子內，像是化學治療和放射線治療等。我們鼓勵病患若是要接受放射線治療，可以到擁有較先進放射線治療（Intensity Modulation Radiation Therapy 或 Volumetric Arc Therapy）的醫療院所就醫。接受較先進的放射線治療，可以保護周邊除了治療目標外重要的器官，減少其放射線暴露，就腦中風而言，便是減少頸部通往腦部的各條血管（兩側頸動脈，兩側椎動脈及基底動脈）的放射線傷害，雖然還沒有研究證實可以降低腦中風的機會，但本研究至少說明了對中風後的預後會有保護效果。

另外針對這群中風高危險群的病人，定期的監控頸動脈的狀況是需要的。若頸動脈有出現嚴重的狹窄，可以考慮放置頸動脈支架⁶⁹。不同於傳統上認為經過放射線治療的病人建議使用血管內皮剝離術，近年來的研究證實，頸動脈支架在經放射線治療後的血管狹窄是安全且有效的，但要注意的是這群病人有可能比較容易產生支架內的栓塞⁷⁰。

除了頸動脈支架之外，藥物的預防也是未來可以努力的方向，經過放射線治療的這群病人，明顯比一般人容易產生中風，或許對於藥物如抗血小板製劑的反應也會比較顯著，這些未知的領域都待以後的研究來回答。

第六節 本研究的優勢

我們的研究結合了一開始放射線及化學治療的暴露，到發生中風時的臨床及神經醫學影像表現，及最後病人的預後資料，用以探討中風預後的決定因子，這

種研究設計是先前文獻所缺乏的。以上疾病相關的各項資料散在平時較無互相交流的各個臨床科別，分別是神經科，耳鼻喉科，放射腫瘤科，本次研究可以串聯起這些資料，實屬不易。另外我們收案的醫院是高病人量的三級醫學中心，每年可以收到的頭頸部癌症接過放射治療且合併缺血性中風的病人約占全台灣的1/5，彌補該類病人低發生率的限制。

第七節 本研究限制

本研究仍存在著一些限制：(1) 本研究為回溯性設計，因病患可能因疾病橫跨不同科別，住院時也可能在不同的專科，所接受的檢查有個體間的差異，中間也存在有相當部份的遺漏值；遺漏值中大部分的原因是放射治療在外院施作，因此放射線治療的種類，是否接受化學治療等資料較為不足，有可能影響本次研究的成果；(2) 收案疾病的發生率較低，總個案數較少，未來可以聯合不同醫院，預期個案數會有明顯成長；(3) 放射線治療的規劃，在臨床的使用上並不會針對神經科關心的血管暴露特別做出劑量的紀錄，因此本研究使用血管周遭的組織所接受的放射線劑量（本研究為spinal cord dose），希望能間接代表同樣為非必要接受放射線的血管暴露量，理論上有其合理之處，但終究不是精確的作法。綜合以上所述，不論是較多的遺失值或是精確的血管放射線暴露量，未來可以藉由完整規劃的前瞻性研究，彌補上述限制。除了完整的前瞻性研究之外，未來亦可藉由case control study design來加以描述目標族群的表現，規劃中的對照組可有兩類：

(1) 可找沒有頭頸部癌症，年齡性別相符的一般中風的個案，可以回答本研究所關心的族群中風的樣貌和一般中風有何不同；甚至可以試著回答這兩組人是否危險因子也有所不同。

(2) 對照組也可以找同樣有癌症且有接受放射線治療卻沒有中風的病人，探討是什麼因素會影響中風的發生。

或許case control study是近期內便可得到結果的變通方法。

第六章 結論



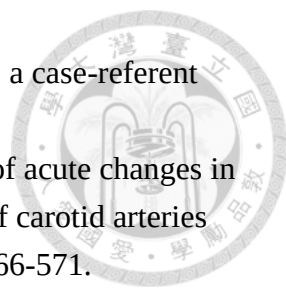
我們經由這次的研究，可以得到先進放射線治療是中風預後的保護因子，因此若頭頸部癌症的病人需要放射線治療時，可以建議到有較新設備的醫療院所施作，對後續中風的風險會有正面的幫助；也鼓勵放射腫瘤照射技術的發展，較精準的放射治療，就算病人得到缺血性中風，預後還是可能比較好。另外我們的研究也說明了化學治療會對中風產生慢性的影響，有接受化學治療的病患及負責診治的醫師要注意病人其他中風的危險因子及後續血管的變化。

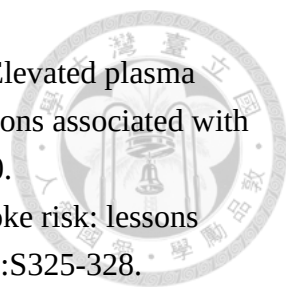


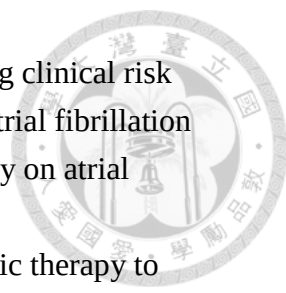
參考文獻

1. Chen YJ, Chang JT, Liao CT, et al. Head and neck cancer in the betel quid chewing area: recent advances in molecular carcinogenesis. *Cancer Sci.* 2008;99(8):1507-1514.
2. TaiwanCancerRegistry. Taiwan Cancer Registry report. 2015.
3. Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet.* 2005;365(9476):2041-2054.
4. Kao SY, Lim E. An overview of detection and screening of oral cancer in Taiwan. *Chin J Dent Res.* 2015;18(1):7-12.
5. Ratko TA, Douglas GW, de Souza JA, Belinson SE, Aronson N. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. In: *Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancer Update*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014.
6. De Felice F, Polimeni A, Valentini V, et al. Radiotherapy Controversies and Prospective in Head and Neck Cancer: A Literature-Based Critical Review. *Neoplasia.* 2018;20(3):227-232.
7. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):127-136.
8. Vokes EE. Induction chemotherapy for head and neck cancer: recent data. *Oncologist.* 2010;15 Suppl 3:3-7.
9. Brana I, Siu LL. Locally advanced head and neck squamous cell cancer: treatment choice based on risk factors and optimizing drug prescription. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2012;23 Suppl 10:x178-185.
10. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(3):199-212.
11. Gujral DM, Chahal N, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Radiation-induced carotid artery atherosclerosis. *Radiother Oncol.* 2014;110(1):31-38.
12. Thomas E, Forbus WD. Irradiation injury to the aorta and the lung. *AMA Arch Pathol.* 1959;67(3):256-263.
13. August M, Wang J, Plante D, Wang CC. Complications associated with therapeutic neck radiation. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996;54(12):1409-1415; discussion 1415-1406.

- 
14. van den Oord SC, Sijbrands EJ, ten Kate GL, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2013;228(1):1-11.
 15. Muzaffar K, Collins SL, Labropoulos N, Baker WH. A prospective study of the effects of irradiation on the carotid artery. *Laryngoscope*. 2000;110(11):1811-1814.
 16. So NM, Lam WW, Chook P, et al. Carotid intima-media thickness in patients with head and neck irradiation for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Clin Radiol*. 2002;57(7):600-603.
 17. 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. *Clin Otolaryngol*. 2012;37(5):376-381.
 18. Moritz MW, Higgins RF, Jacobs JR. Duplex imaging and incidence of carotid radiation injury after high-dose radiotherapy for tumors of the head and neck. *Arch Surg*. 1990;125(9):1181-1183.
 19. Bitzer M, Topka H. Progressive cerebral occlusive disease after radiation therapy. *Stroke*. 1995;26(1):131-136.
 20. Fajardo LF. Is the pathology of radiation injury different in small vs large blood vessels? *Cardiovasc Radiat Med*. 1999;1(1):108-110.
 21. Morris B, Partap S, Yeom K, Gibbs IC, Fisher PG, King AA. Cerebrovascular disease in childhood cancer survivors: A Children's Oncology Group Report. *Neurology*. 2009;73(22):1906-1913.
 22. 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(4):323-328.
 23. Gujral DM, Shah BN, Chahal NS, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Clinical features of radiation-induced carotid atherosclerosis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014;26(2):94-102.
 24. Cheng SW, Ting AC, Wu LL. Ultrasonic analysis of plaque characteristics and intimal-medial thickness in radiation-induced atherosclerotic carotid arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;24(6):499-504.
 25. Yuan C, Wu VW, Yip SP, Kwong DL, Ying M. Predictors of the extent of carotid atherosclerosis in patients treated with radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One*. 2014;9(12):e116284.
 26. Steele SR, Martin MJ, Mullenix PS, Crawford JV, Cuadrado DS, Andersen CA. Focused high-risk population screening for carotid arterial stenosis after radiation therapy for head and neck cancer. *Am J Surg*. 2004;187(5):594-598.
 27. Zou WX, Leung TW, Yu SC, et al. Angiographic features, collaterals, and infarct

- 
- topography of symptomatic occlusive radiation vasculopathy: a case-referent study. *Stroke*. 2013;44(2):401-406.
28. Toprak U, Aytas I, Ustuner E, et al. Sonographic assessment of acute changes in plaque size and echogenicity and in intima-media thickness of carotid arteries after neck radiation therapy. *J Clin Ultrasound*. 2012;40(9):566-571.
 29. Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromso study. *Circulation*. 2001;103(17):2171-2175.
 30. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Sillesen H. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation*. 2001;104(1):68-73.
 31. Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. *Oncologist*. 2010;15(9):994-1001.
 32. Xue WQ, Qin HD, Ruan HL, Shugart YY, Jia WH. Quantitative association of tobacco smoking with the risk of nasopharyngeal carcinoma: a comprehensive meta-analysis of studies conducted between 1979 and 2011. *American journal of epidemiology*. 2013;178(3):325-338.
 33. Ikushima S, Ono R, Fukuda K, Sakayori M, Awano N, Kondo K. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. *Japanese journal of clinical oncology*. 2016;46(3):204-208.
 34. Dorresteijn LD, Kappelle AC, Boogerd W, et al. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):282-288.
 35. Jaggi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Stroke rates and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2779-2785.
 36. Chu CN, Chen PC, Bai LY, Muo CH, Sung FC, Chen SW. Young nasopharyngeal cancer patients with radiotherapy and chemotherapy are most prone to ischaemic risk of stroke: a national database, controlled cohort study. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. 2013;38(1):39-47.
 37. Chu CN, Chen SW, Bai LY, Mou CH, Hsu CY, Sung FC. Increase in stroke risk in patients with head and neck cancer: a retrospective cohort study. *Br J Cancer*. 2011;105(9):1419-1423.
 38. Meattini I, Scotti V, Pescini F, et al. Ischemic stroke during cisplatin-based chemotherapy for testicular germ cell tumor: case report and review of the literature. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*. 2010;22(2):134-136.

- 
39. Licciardello JT, Moake JL, Rudy CK, Karp DD, Hong WK. Elevated plasma von Willebrand factor levels and arterial occlusive complications associated with cisplatin-based chemotherapy. *Oncology*. 1985;42(5):296-300.
40. Kelly-Hayes M. Influence of age and health behaviors on stroke risk: lessons from longitudinal studies. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58 Suppl 2:S325-328.
41. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):15-39.
42. Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44(11):3103-3108.
43. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Jama*. 2003;290(8):1049-1056.
44. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama*. 2014;311(5):507-520.
45. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-2116.
46. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-2934.
47. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-2222.
48. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF, Jr., Neuman A. Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med*. 2016;164(8):542-552.
49. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(7):917-932.
50. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754-3832.
51. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-988.

- 
52. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-272.
53. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):492-501.
54. Weimar C, Kurth T, Kraywinkel K, et al. Assessment of functioning and disability after ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33(8):2053-2059.
55. Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase CS, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003;12(3):119-126.
56. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):915-926.
57. Kapral MK, Fang J, Hill MD, et al. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke*. 2005;36(4):809-814.
58. Adams HP, Jr., Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999;53(1):126-131.
59. Hsieh FI, Lien LM, Chen ST, et al. Get With the Guidelines-Stroke performance indicators: surveillance of stroke care in the Taiwan Stroke Registry: Get With the Guidelines-Stroke in Taiwan. *Circulation*. 2010;122(11):1116-1123.
60. Simard EP, Torre LA, Jemal A. International trends in head and neck cancer incidence rates: differences by country, sex and anatomic site. *Oral oncology*. 2014;50(5):387-403.
61. Merwick A, Werring D. Posterior circulation ischaemic stroke. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;348:g3175.
62. Cameron AC, Touyz RM, Lang NN. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy. *Can J Cardiol*. 2016;32(7):852-862.
63. Doll DC, Ringenbergs QS, Yarbrow JW. Vascular toxicity associated with antineoplastic agents. *J Clin Oncol*. 1986;4(9):1405-1417.
64. Kam MK, Chau RM, Suen J, Choi PH, Teo PM. Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003;56(1):145-157.
65. Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S, et al. Treatment planning and delivery of

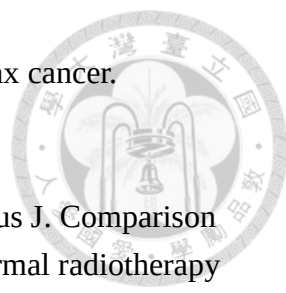
- 
- intensity-modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2001;49(3):623-632.
66. Pirzkall A, Carol M, Lohr F, Hoss A, Wannenmacher M, Debus J. Comparison of intensity-modulated radiotherapy with conventional conformal radiotherapy for complex-shaped tumors. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;48(5):1371-1380.
67. Cheung K. Intensity modulated radiotherapy: advantages, limitations and future developments. *Biomedical imaging and intervention journal*. 2006;2(1):e19.
68. Rosenthal DI, Fuller CD, Barker JL, Jr., et al. Simple carotid-sparing intensity-modulated radiotherapy technique and preliminary experience for T1-2 glottic cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;77(2):455-461.
69. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160-2236.
70. Yu SC, Zou WX, Soo YO, et al. Evaluation of carotid angioplasty and stenting for radiation-induced carotid stenosis. *Stroke*. 2014;45(5):1402-1407.

Table 1. Demographics and clinical characteristics of all studied participants

Character of all participants (n=60)			
Demographic data and stroke risk factors		Stroke region (n=54)	
Gender, male	54 (90.0%)	Posterior circulation stroke	15 (27.8%)
Age, year	61.9 (11.3)	Anterior circulation stroke	36 (66.6%)
Hypertension	39 (65.0%)	Anterior + posterior	3 (5.6%)
Diabetes mellitus	12 (20.0%)	Lacunar infarction (n=54)	15(27.8%)
High cholesterol	9 (15.0%)	Lab data on admission	
High triglyceride	11 (18.3%)	Creatinine, mg/dL (n=56)	1.2(1.2)
Smoking	29 (48.3%)	eGFR, ml/min (n=52)	71.0(32.6)
Previous stroke	10 (16.7%)	Radiotherapy associated character	
Atrial fibrillation	4 (6.7%)	Tumor type	
Stroke presentation		Nasopharyngeal cancer	38 (63.3%)
Radiotherapy-stroke interval, year (n=58)	10.5 (9.0)	Other tumor type	22 (36.7%)
NIHSS on admission (n=46)	5 (3-15)	Tumor Stage (n=41)	
NIHSS > 15 (severe NIHSS)	9 (19.6%)	I	5 (12.2%)
NIHSS ≤ 15	37 (80.4%)	II	9 (22.0%)
mRS at 1 months (n=50)	2 (1-5)	III	11 (26.8%)
Unfavorable outcome	22 (44.0%)	IV	16 (39.0%)
Favorable outcome	28 (56.0%)	Chemotherapy (n=41)	29 (70.7%)
Image findings		Multiple radiotherapy (n=41)	6 (14.6%)
Stenosis of associated vessels (n=54)		Radiation technology (n=39)	
Any artery stenosis >70%	33 (61.1%)	2D	11 (28.2%)
Stenosis >70% in carotid system	24 (44.4%)	3D	5 (12.8%)
Stenosis >70% in posterior circulation	15 (27.8%)	IMRT	18 (46.2%)
Occlusion of any artery	31 (53.4%)	VMAT	5 (12.8%)

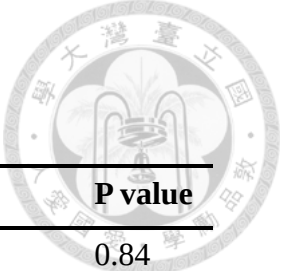
Numbers in parentheses indicate percentages for nominal data and SD for continuous, except for NIHSS on admission and mRS expressed as median(IQR)

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, mRS: Modified Rankin Scale, eGFR: estimated Glomerular filtration rate, IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy, VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy

Table 2. Comparison between our study and Taiwan Stroke Registry in stroke risks

	Our study (n=60)	Taiwan stroke registry (n=24695)	P value
Age, year	61.9	69.9	1.00
Hypertension	65.0 %	79.2 %	0.007
Diabetes mellitus	20.0 %	45.4 %	<0.001
Atrial fibrillation	6.7 %	16.5 %	0.79
Smoking, male	53.7%	63.4 %	0.13
Carotid stenosis	44.4 %	10.6 %	<0.001

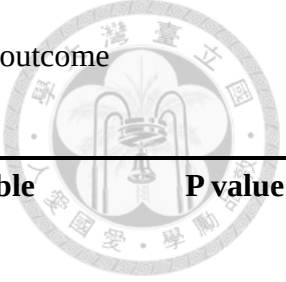
Table 3. Cox regression for interval between radiotherapy and stroke



	Unadjusted HR	P value	Adjusted HR	P value
Hypertension (+)	1.04 (0.60-1.78)	0.90	0.92 (0.40-2.11)	0.84
Diabetes mellitus (+)	0.96 (0.48-1.92)	0.90	0.98 (0.37-2.57)	0.96
High cholesterol (+)	1.18 (0.58-2.42)	0.65	0.94 (0.33-2.63)	0.90
High triglyceride (+)	1.82 (0.92-3.60)	0.09	1.01 (0.37-2.79)	0.98
Smoking (+)	1.46 (0.86-2.47)	0.16	1.13 (0.50-2.56)	0.76
Nasopharyngeal carcinoma (+)	0.32 (0.17-0.58)	<0.001	0.42 (0.15-1.16)	0.10
Chemotherapy (+)	3.06 (1.30-7.18)	0.010	3.26 (1.35-7.86)	0.009
Previous stroke (+)	0.66 (0.33-1.32)	0.24	1.01 (0.40-2.57)	0.99

Numbers in parentheses indicate 95% confidence interval

Table 4. Demographics and clinical characteristics grouped by stroke outcome



	Favorable outcome (n=28)	Unfavorable outcome (n=22)	P value
Gender (male)	25 (89.3%)	19 (86.4%)	1.00
Age	62.2(12.3)	62.7(11.1)	0.89
Hypertension	21 (75.0%)	11 (50.0%)	0.07
Diabetes mellitus	5 (17.9%)	3 (13.6%)	1.00
High cholesterol	5 (17.9%)	3 (13.6%)	1.00
High triglyceride	8 (28.6%)	2 (9.1%)	0.15
Smoking	16 (57.1%)	10 (45.5%)	0.41
Previous stroke	5 (17.9%)	4 (18.2%)	1.00
Atrial fibrillation	2 (7.1%)	2 (9.1%)	1.00
Radiotherapy-stroke interval, year	9.4(6.9)	11.6(10.2)	0.61
Severe NIHSS	1 (4.2%)	8 (47.1%)	0.002
eGFR, ml/min	73.2(24.4)	67.6(44.7)	0.59
Posterior circulation stroke	9 (39.1%)	4 (18.2%)	0.12
Nasopharyngeal cancer	18 (64.3%)	14 (63.6%)	0.96
Chemotherapy	16 (76.2%)	10 (62.5%)	0.37
Multiple radiotherapy	4 (19.0%)	2 (12.5%)	0.68
Advanced radiotherapy	14 (70.0%)	6 (40.0%)	0.08

Numbers in parentheses indicate percentages for nominal data and SD for continuous, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, eGFR: estimated Glomerular filtration rate

Table 5. Logistic regression for unfavorable stroke outcome model 1

	Simple univariate OR	P value	Adjusted OR	P value
Age, per year	1.00 (0.96-1.05)	0.88	0.97 (0.89-1.06)	0.51
Gender, male (+)	0.76 (0.14-4.19)	0.75	1.33 (0.08-23.1)	0.84
Hypertension (+)	0.33 (0.10-1.10)	0.07	0.86 (0.09-8.33)	0.90
Severe NIHSS (+)	20.4 (2.23-187)	0.008	26.1 (1.15-596)	0.041
Advanced radiotherapy (+)	0.29 (0.07-1.17)	0.08	0.05 (0.004-0.71)	0.027

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

Numbers in parentheses indicate 95% confidence interval

Table 6. Other Logistic regression models for unfavorable stroke outcome

	Simple univariate OR	P value	Adjusted OR	P value
Model 2				
RT-stroke interval, per year	1.03 (0.96-1.11)	0.36	0.77 (0.54-1.10)	0.15
Advanced radiotherapy (+)	0.29 (0.07-1.17)	0.08	<0.01 (<0.01-0.46)	0.024
Model 3				
Previous stroke	1.02 (0.24-4.37)	0.98	7.07 (0.41-121)	0.18
Advanced radiotherapy (+)	0.29 (0.07-1.17)	0.08	0.05 (0.003-0.80)	0.034
Model 4				
Multiple radiotherapy	0.61 (0.10-3.81)	0.60	1.32 (0.03-65.9)	0.89
Advanced radiotherapy (+)	0.29 (0.07-1.17)	0.08	0.05 (0.003-0.74)	0.029

Each model was adjusted by Age, gender, hypertension, severe NIHSS respectively

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, RT: radiotherapy

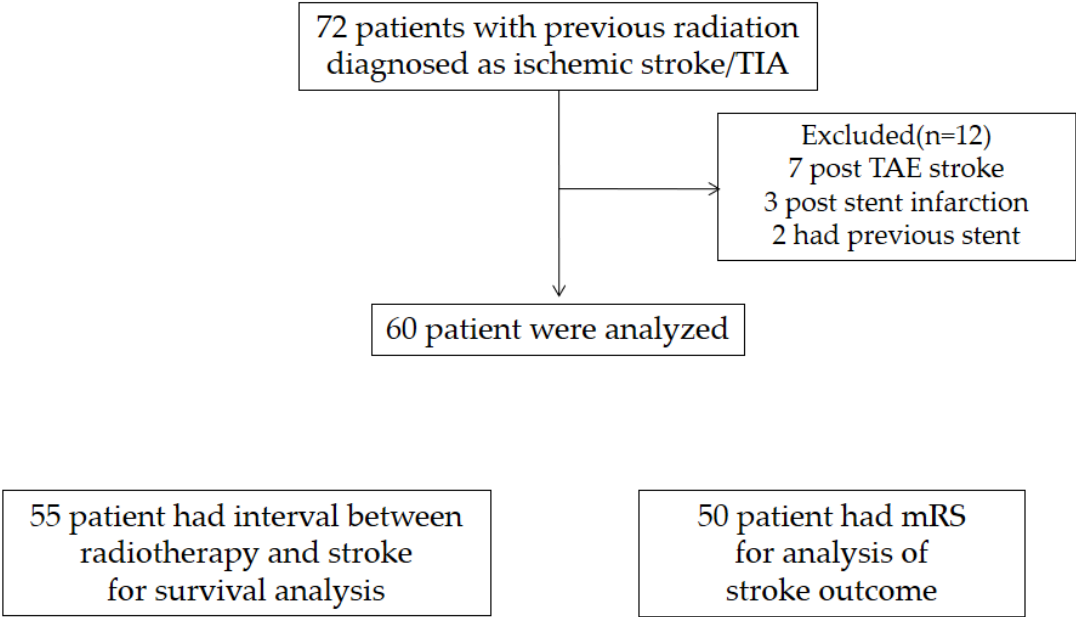
Numbers in parentheses indicate 95% confidence interval

Table 7. Difference between advanced radiotherapy and traditional radiotherapy in all participants

	Traditional (n=16)	Advanced (n=23)	P value
All participants			
Total dose, Gy	71.4 (3.4)	67.9 (6.5)	0.005
Spinal cord dose, Gy	41.3 (16.4)	30.2 (13.8)	<0.001
Any artery stenosis > 70 %	11 (78.6%)	6 (31.6%)	0.008
	Traditional (n=11)	Advanced (n=15)	
Participants with cancer stage III-IV			
Total dose, Gy	71.2 (3.0)	67.1 (8.0)	0.015
Spinal cord dose, Gy	46.8 (3.1)	31.4 (14.1)	<0.001
Any artery stenosis > 70 %	7 (70.0%)	4 (36.4 %)	0.198

Numbers in parentheses indicate percentages for nominal data and SD for continuous

Figure 1 Recruitment of participants



TIA: transient ischemic attack
TAE: transarterial embolization
mRS: Modified Rankin Scale



Figure 2. Stroke free survival curve of all participants

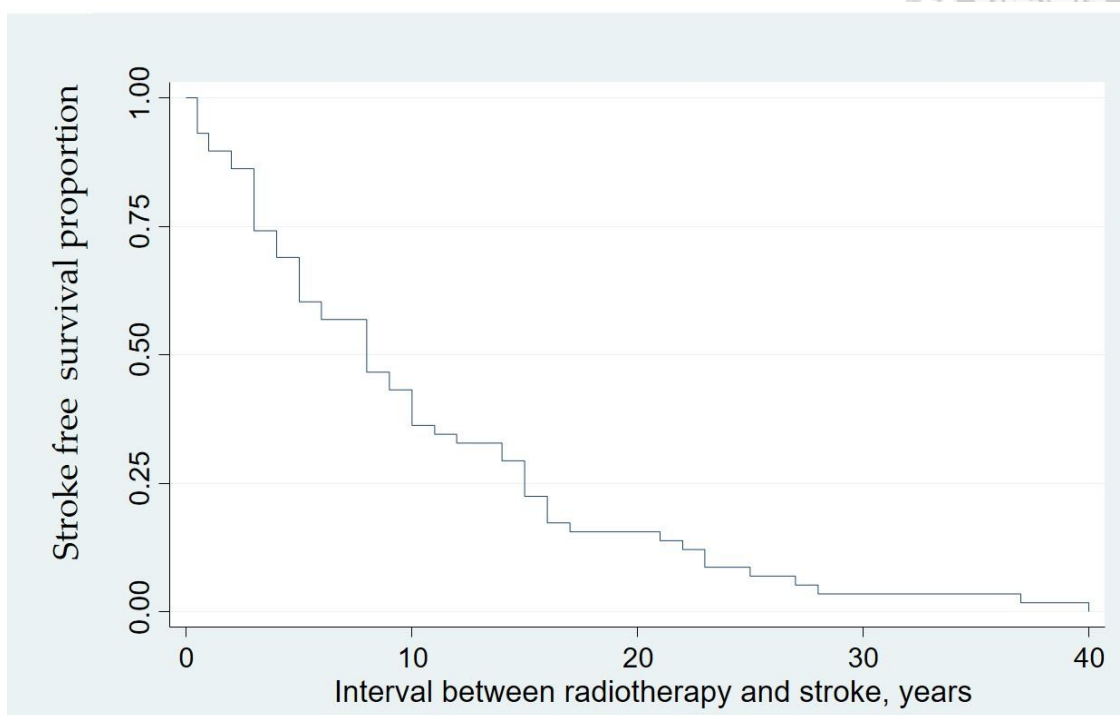


Figure 3. Survival analysis grouped by nasopharyngeal cancer (NPC)

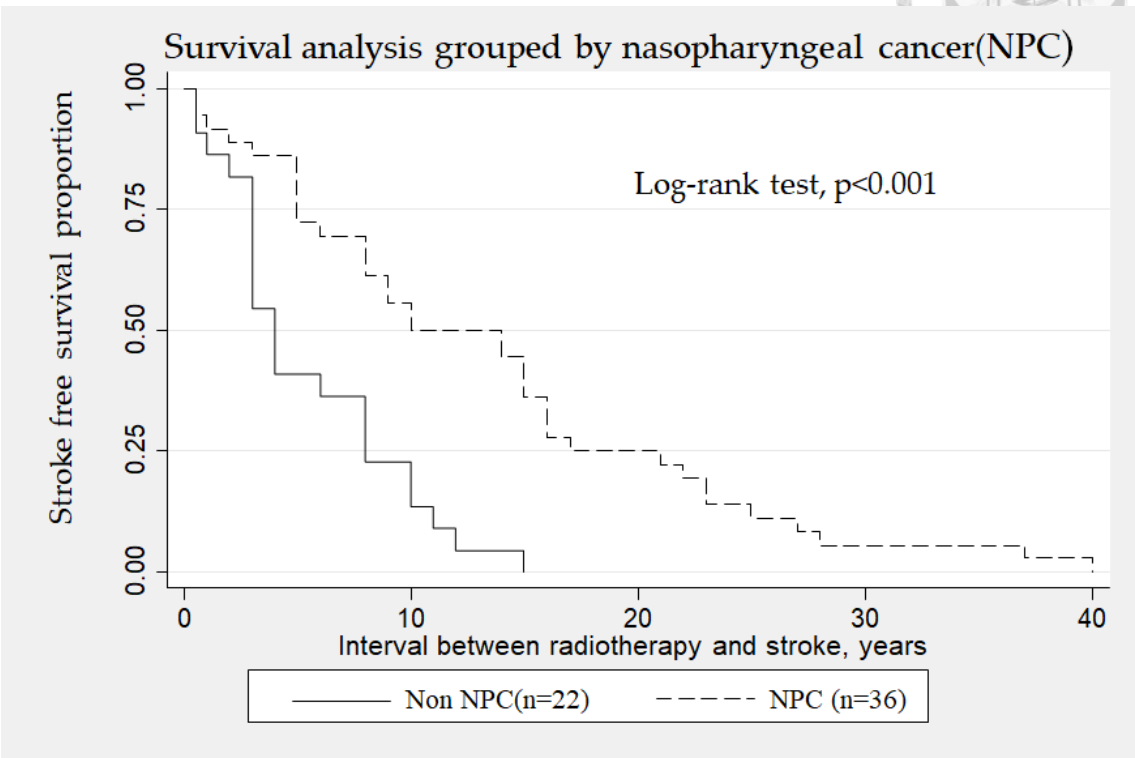


Figure 4. Survival analysis grouped by chemotherapy

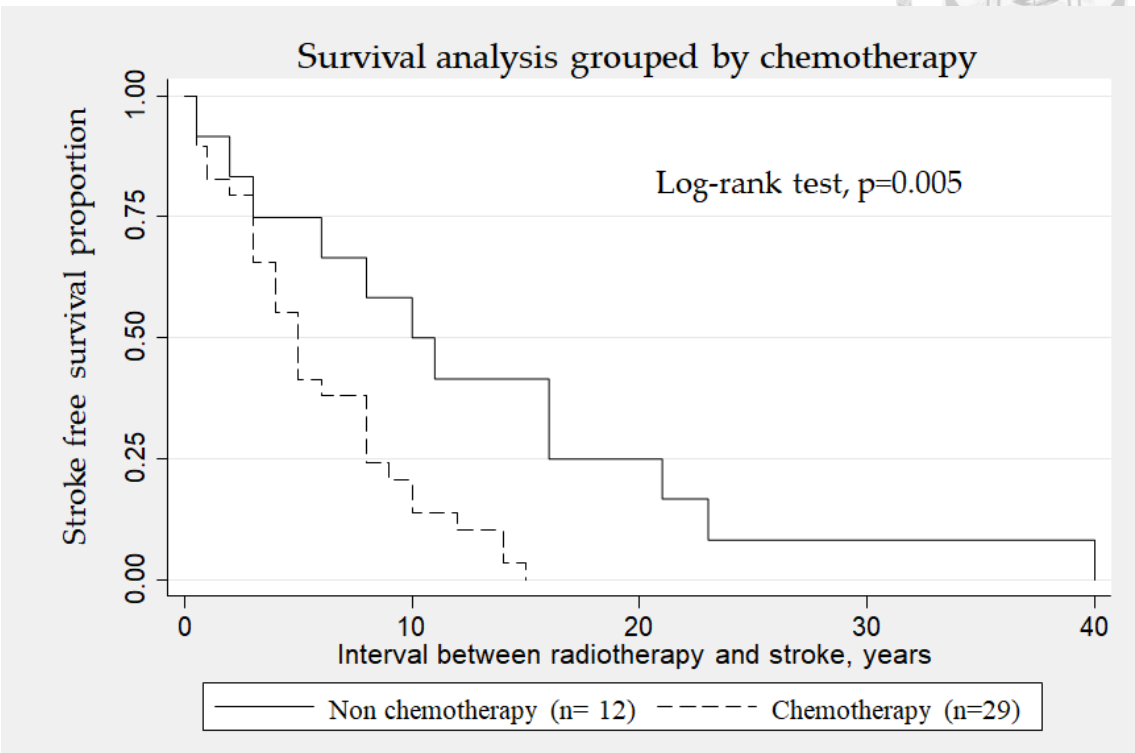


Figure 5. Algorithm of stroke occurrence in patients had head and neck cancer and previous radiotherapy

