



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
**ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ**



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

" Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΤΟΜΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΒΛΑΒΩΝ ΤΟΥ ΕΞΩΚΡΑΝΙΟΥ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΤΗΣ ΤΡΑΧΗΛΙΚΗΣ ΧΩΡΑΣ "

υπό

ΕΛΕΝΗΣ Ι. ΚΩΤΕΛΗ

Ειδικευόμενης Ακτινολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση των
αγγειακών παθήσεων»

Λάρισα, 2024

Επιβλέπων:

Θωμάς Τέγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής Α.Π.Θ.

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Θωμάς Τέγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής Α.Π.Θ.
2. Αθανάσιος Γιαννούκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Ανδρέας Λάζαρης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής ΕΚΠΑ

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Follow up and diagnosis of radiotherapy-induced extracranial carotid artery disease using ultrasound.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ & ΣΤΟΧΟΣ: Η παρούσα μελέτη αποτελεί βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με τη συμβολή της υπερηχοτομογραφίας στη διερεύνηση μετακτινικών βλαβών στην εξωκράνια μοίρα των καρωτίδων. Στόχο της μελέτης αποτελεί η διαπίστωση της χρησιμότητας ή μη των υπερήχων για τον έλεγχο του καρωτιδικού συστήματος σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία στην περιοχή της κεφαλής ή/και του τραχήλου, η κλινική σημασία της παρακολούθησης τυχόν βλαβών υπερηχογραφικά και η διαπίστωση της ύπαρξης ή μη χρονικού πλαισίου εντός του οποίου είναι πλέον δόκιμη η εν λόγω παρακολούθηση. Επιπλέον, στόχο της μελέτης αποτελεί και η διακρίβωση τυχόν άλλων παραγόντων κινδύνου που συντελούν στην εμφάνιση/επιδείνωση της προκαλούμενης από ακτινοθεραπεία καρωτιδικής νόσου.

ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναζητήθηκαν τα σχετικά άρθρα από το 1990 μέχρι και το Σεπτέμβριο 2023 σε Pubmed και Cochrane library με χρήση λέξεων-κλειδιών, όπως ακτινοβόληση κεφαλής/τραχήλου, εξωκράνια καρωτιδική νόσος, καρκίνος κεφαλής/τραχήλου. Από το σύνολο των αναφορών επιλέχθηκαν όσες εξυπηρετούν τον σκοπό της παρούσης βιβλιογραφικής ανασκόπησης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η ακτινοβόληση κεφαλής/τραχήλου σε ασθενείς με υποκείμενη κακοήθεια προκαλεί καρωτιδική αρτηριακή στένωση και δύναται να συνεπικουρείται από άλλους παράγοντες αγγειακού κινδύνου. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος των καρωτίδων στο εξωκράνιο τμήμα τους συμβάλλει σημαντικά στην έγκαιρη διάγνωση και κλινική αξιολόγηση των βλαβών αυτών, συνεπώς και στην πρόληψη αγγειακών εγκεφαλικών ή άλλων συμβάντων. Για το χρονικό πλαίσιο του υπερηχογραφικού ελέγχου υπάρχουν ποικίλες προσεγγίσεις μεταξύ των συγγραφέων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η ακτινοθεραπεία στην περιοχή κεφαλής/τραχήλου προκαλεί καρωτιδική νόσο με αυξημένη συχνότητα. Η συνύπαρξη πολλαπλών παραγόντων αγγειακού κινδύνου επιδεινώνει τη νόσο. Η υπερηχοτομογραφία αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο εκλογής για προσυμπτωματικό έλεγχο και τακτική παρακολούθηση των ακτινοθεραπευθέντων ασθενών, ενώ η ομάδα ασθενών και το χρονικό πλαίσιο στο οποίο θα πρέπει να γίνεται προσυμπτωματικός έλεγχος αποτελεί αντικείμενο συζήτησης.

Λέξεις-κλειδιά: ακτινοβολήση κεφαλής/τραχήλου, ακτινοθεραπεία
κεφαλής/τραχήλου, εξωκράνια καρωτιδική νόσος, καρκίνος κεφαλής/τραχήλου,
υπερηχογράφημα αγγείων τραχήλου

ABSTRACT

SUBJECT & AIM OF RESEARCH: The current study is a bibliographic review concerning the contribution of ultrasound to the investigation of post-radiation lesions in the extra-cranial part of carotid arteries. The aim of the study is to find out the usefulness(if any) of ultrasound to the follow-up of patients having been exposed to radiation of head and/or neck, the clinical importance of follow-up of carotid lesions with the use of ultrasound and the ascertainment of the existence or not of time frame context which the above mentioned follow-up is most suitable to. A further aim of the study is the determination of any other risk factors that contribute to the appearance/worsening of radiation induced carotid disease.

METHODS: There has been a detailed pursuit of related articles since 1990 to September 2023 in pubmed and Cochrane library with the use of key words, such as radiation of head/neck, extracranial carotid disease, head/neck cancer. Among the total of the found articles, the ones serving the purposes of this study have been chosen.

RESULTS: The radiation of head/neck to patients suffering from underlying malignancy causes carotid artery stenosis and could be accelerated by other vascular risk factors. The ultrasound screening of the extra-cranial part of carotid arteries plays an important role in timely diagnosis and clinical evaluation of such lesions, and consequently to the prevention of strokes and other cerebrovascular events as well. As far as the time frame of ultrasound screening is concerned, there are different approaches among the authors.

CONCLUSIONS: The radiation of head/neck leads to carotid artery disease with an increased frequency. The co-existence of multiple vascular risk factors worsens the disease. The ultrasound is the first line imaging technique to screening and regular follow-up of patients having been exposed to radiation, while the group of patients and the time frame in which screening ultrasound should be carried out constitutes an object of discussion.

Key words: head/neck radiation, head/neck radiotherapy, extra-cranial carotid disease, head/neck cancer, ultrasound of neck vessels

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κεφάλαιο 1:Εισαγωγή.....	7
1.1)Ορισμός.....	8
1.2)Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου και Ακτινοθεραπεία.....	8
1.3)Παθοφυσιολογία.....	10
1.4)Κλινικές εκδηλώσεις.....	13
Κεφάλαιο 2:Σκοπός.....	13
Κεφάλαιο 3:Μεθοδολογία.....	13
Κεφάλαιο 4:Αποτελέσματα.....	14
4.1)Παράγοντες κινδύνου για ακτινοεπαγόμενη CAS.....	14
4.1Α)Χρονικό διάστημα από την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας..	14
4.1Β)Δόση ακτινοβολίας.....	15
4.1Γ)Συνδυασμός με άλλες θεραπείες (χημειοθεραπεία, χειρουργική επέμβαση).....	16
4.1Δ)Κοινοί καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου.....	16
4.1Ε)Ηλικία.....	17
4.1ΣΤ)Φύλο.....	18
4.2)Διαφορές ακτινο-επαγόμενης-μη ακτινο-επαγόμενης καρωτιδικής νόσου.....	18
4.3) Υπερηχογραφική αξιολόγηση της εξωκράνιας καρωτιδικής νόσου, προκαλούμενης από ακτινοβολία.....	20
4.3Α)Αύξηση του IMT.....	21
4.3Β)Καρωτιδική αρτηριακή στένωση.....	23
4.3Γ)Αρτηριακή ακαμψία.....	24
4.4)Προτεινόμενα πρωτόκολλα παρακολούθησης με υπερηχογράφημα	25
Κεφάλαιο 5:Συζήτηση.....	26
Κεφάλαιο 6:Συμπεράσματα.....	29
Βιβλιογραφία.....	30

1)ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ακτινοθεραπεία, ως μία εκ των υπάρχουσών θεραπευτικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου (Head and Neck Cancer-HNC), συνέβαλλε στην αύξηση της επιβίωσης των ατόμων αυτών, αλλά συγχρόνως έφερε αντιμέτωπη την ιατρική κοινότητα με τις επιπλοκές που τη συνοδεύουν, όπως συμβαίνει και με οποιαδήποτε άλλη θεραπευτική μέθοδο. Ενώ τα πρώτα χρόνια ένταξης της ακτινοβολίας στα θεραπευτικά πρωτόκολλα των ασθενών με HNC, οι ερευνητές εστίασαν την προσοχή τους στις μικροαγγειακές αλλοιώσεις που αυτή προκαλεί, με την πάροδο του χρόνου καταγράφηκαν περιστατικά με κλινικές εκδηλώσεις, επαγόμενες από τη δράση της ακτινοθεραπείας στα μεγάλα αγγεία. Συγκεκριμένα, η ακτινοθεραπεία συσχετίζεται με την εκδήλωση της αναφερόμενης ως ακτινο-επαγόμενη εξωκράνια καρωτιδική αρτηριακή νόσος, μίας κλινικά σημαντικής επιπλοκής, αυξάνοντας τον κίνδυνο για αγγειο-εγκεφαλικά συμβάντα όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο-AEE (Stroke) ή παροδικά ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια (Transient Ischemic Attacks-TIAs). Πλεονέκτημα των συγκεκριμένων επιπλοκών είναι η όψιμη εμφάνισή τους, γεγονός που επιτρέπει τη στενή επιτήρηση των, ευάλωτων σε αυτές, ακτινοβολημένων ασθενών, ώστε να επιτευχθεί πρόληψη, προφύλαξη ή έγκαιρη διαχείρισή τους. Τα ερευνητικά ερωτήματα, λοιπόν, που προέκυψαν και έγινε προσπάθεια απάντησης τους μέσω πληθώρας πρωτογενών και δευτερογενών μελετών αφορούν τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της καρωτιδικής νόσου που προκαλείται από την ακτινοβολία, τις διαφορές της από τη καρωτιδική νόσο που επάγεται από τους κλασικούς παράγοντες αθηροσκλήρωσης, τα αποτελέσματα της δράσης της συνδυαστικά με τους λοιπούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και τα μέσα πρόληψης που μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση επικεντρώνεται στη συμβολή της υπερηχοτομογραφικής μεθόδου ως μέσου πρόληψης καθώς δίνει τη δυνατότητα αναγνώρισης ακτινο-επαγόμενων αλλοιώσεων στην καρωτίδα, όπως είναι η αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα(Intima Media Thickness-IMT), οι αθηρωματικές πλάκες με ή χωρίς κλινικά σημαντική καρωτιδική στένωση και η αρτηριακή ακαμψία που εκτιμάται μέσω διαφόρων παραμέτρων όπως η Shear Wave Velocity(SWV), η Pulse Wave Velocity(PWV), το μέτρο ελαστικότητας (Elastic modulus-Ep) και ο δείκτης β-stiffness index (β index). Παρότι, όμως, το υπερηχογράφημα των καρωτίδων

αναγνωρίζεται ευρέως ως μέσο πρόληψης για αυτούς τους ασθενείς, οι γνώμες δίστανται για το κατάλληλο χρονικό διάστημα που θα πρέπει να ξεκινάει ο προληπτικός υπερηχογραφικός έλεγχος καθώς και τη συχνότητα με την οποία θα πρέπει να επαναλαμβάνεται.

1.1)Ορισμός

Ο όρος ακτινο-επαγόμενη εξωκράνια καρωτιδική αρτηριακή νόσος (Radiotherapy-induced Extracranial Carotid Artery Disease) αναφέρεται στις αθηρωματικές αλλοιώσεις που συμβαίνουν στην εξωκράνια μοίρα του καρωτιδικού συστήματος μετά από ακτινοβολία της τραχηλικής περιοχής ως επιλεγμένη θεραπευτική μέθοδο είτε για πρωτοπαθή είτε για μεταστατικά νεοπλάσματα κεφαλής και τραχήλου. Παρότι οι καρωτίδες θεωρούνται πιο ανθεκτικές σε σχέση με μικρότερα αγγεία στη στένωση και την ίνωση που προκαλούνται από ακτινοβολία τραχηλικής χώρας, μελέτες αναφέρουν αυξημένη συχνότητα TIAs και ισχαιμικών ΑΕΕ μετά την ακτινοθεραπεία.(1)

Θεωρείται μία ξεχωριστή κλινική οντότητα καθώς παρουσιάζει διαφορές από την σχετιζόμενη με την ηλικία αθηροσκλήρωση όπως(2,3):

1. Συναντάται σε άτομα νεότερης ηλικίας.
2. Έχει μικρότερη συσχέτιση με τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης.
3. Οι αθηρωματικές αλλοιώσεις περιορίζονται στις αγγειακές δομές που περιλαμβάνονται στο πεδίο ακτινοβολήσης.
4. Παρουσιάζει διαφορετική κατανομή των αθηρωματικών αλλοιώσεων συγκριτικά με την κοινή-μη ακτινο-επαγόμενη καρωτιδική αρτηριακή νόσο.
5. Οι Russel και συν.(3) έδειξαν ότι υπάρχει σημαντική αύξηση στο πάχος του έσω χιτώνα, στην περιεκτικότητα σε πρωτεογλυκάνες, στην περιεκτικότητα του έσω χιτώνα σε φλεγμονώδη κύτταρα στις ακτινοβολημένες καρωτίδες συγκριτικά με τον μη ακτινοβολημένο πληθυσμό ελέγχου.

1.2)Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου και Ακτινοθεραπεία

Ο όρος καρκίνος κεφαλής και τραχήλου περιλαμβάνει πέντε κύριους τύπους καρκίνου, οι οποίοι είναι:

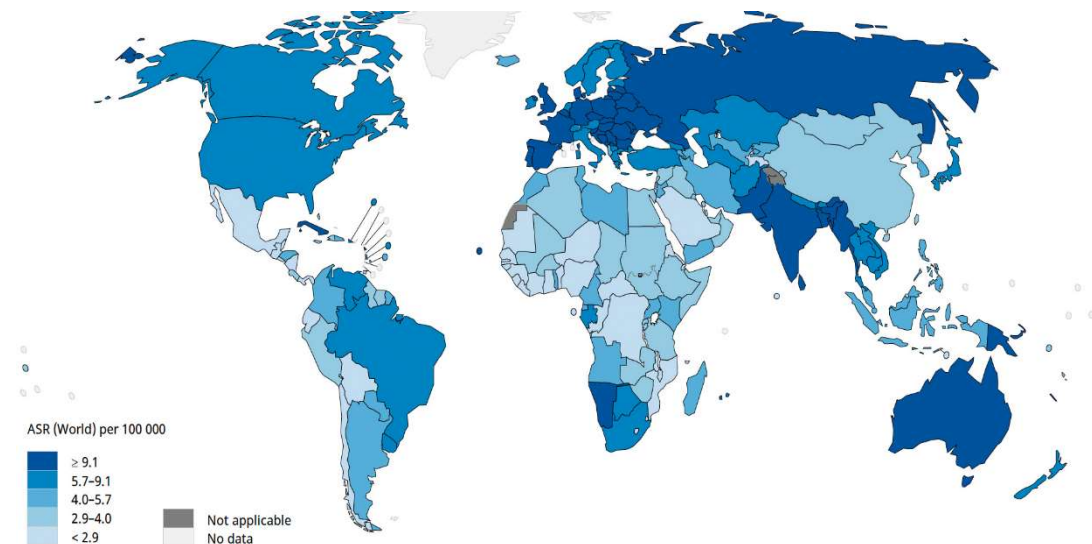
1. Λαρυγγικός και υποφαρυγγικός καρκίνος
2. Καρκίνος της ρινικής κοιλότητας και των παραρρίνιων κόλπων

3. Ρινοφαρυγγικός καρκίνος
4. Στοματικός και στοματοφαρυγγικός καρκίνος
5. Καρκίνος των σιελογόνων αδένων(4)

Περίπου το 90% των HNC ιστοπαθολογικά αντιστοιχεί σε καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων.(5)

Σε ό,τι αφορά τον επιπολασμό ο καρκίνος κεφαλής-τραχήλου είναι έβδομος στη σειρά συχνότητας καρκίνων σε παγκόσμιο επίπεδο. Ενδεικτικά, το 2020 σημειώθηκαν 562328 περιστατικά με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου παγκοσμίως, ενώ 277597 ασθενείς από αυτούς κατέληξαν από τη νόσο.

Η θέση της ακτινοθεραπείας στα θεραπευτικά πρωτόκολλα για την αντιμετώπιση πρωτοπαθών ή μεταστατικών HNC εξαρτάται από την κατανομή της νόσου, το στάδιο και τα παθολογικά ευρήματα. Συγκεκριμένα, η ακτινοθεραπεία μόνη της ή σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία είναι σχεδόν πάντα η θεραπευτική μέθοδος που επιλέγεται για τους ασθενείς με ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα ανεξαρτήτως σταδίου. Για την αντιμετώπιση των καρκίνων στοματικής κοιλότητας και παραρρίνιων κόλπων πρώιμου σταδίου βρίσκεται δεύτερη στη σειρά προτίμησης μετά τη χειρουργική παρέμβαση ενώ ο συνδυασμός αυτών των θεραπευτικών μεθόδων γενικά συνιστάται για το 60% των ασθενών με τοπικά ή περιοχικά προχωρημένη νόσο τη στιγμή της διάγνωσης.(5)

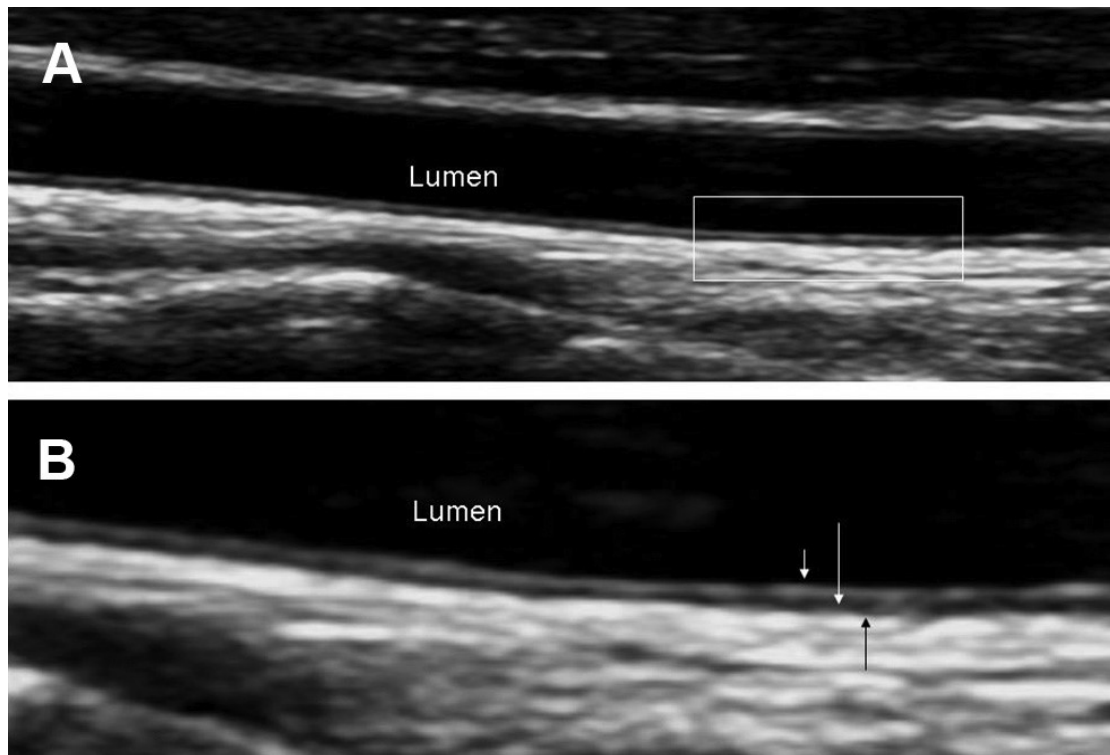


Παγκόσμια τυποποιημένα για την ηλικία ποσοστά εμφάνισης καρκίνου κεφαλής και τραχήλου. Ανατύπωση από τον Διεθνή Οργανισμό Έρευνας για τον Καρκίνο, «Cancer today – Data visualization tools for exploring the global cancer car in 2020», Copyright 2022, <http://geo.iarc.fr/today> (πρόσβαση τον Αύγουστο 2021). Ο χάρτης δημιουργήθηκε με τη χρήση του εργαλείου χαρτογράφησης του ιστότοπου GLOBOCAN (<https://geo.iarc.fr/today/online-analysis-map>) επιλέγοντας τον καρκίνο «χειλέων, στοματικής κοιλότητας», «στοματοφάρυγγα», «υποφάρυγγα» και «λάρυγγα». Τα εκτιμώμενα τυποποιημένα για την ηλικία ποσοστά εμφάνισης καρκίνου κεφαλής και τραχήλου παγκοσμίως εμφανίζονται και για τα δύο φύλα.(6)

1.3) Παθοφυσιολογία

Το τοίχωμα της καρωτίδας αποτελείται από 3 χιτώνες:

1. Έσω χιτώνας (intima) ο οποίος επενδύεται από ενδοθηλιακά κύτταρα στην επιφάνεια επαφής του με τον αυλό του αγγείου. Στη διαχωριστική επιφάνεια του από το μέσο χιτώνα αποτελείται από το έσω ελαστικό στρώμα με περιεκτικότητα αυτού σε συνδετικό ιστό, πρωτεογλυκάνες και κολλαγόνο.
2. Μέσος χιτώνας (media) που αποτελείται από λεία μυϊκά κύτταρα (Smooth Muscle Cells-SMCs).
3. Έξω χιτώνας (adventitia) που συνίσταται από συνδετικό ιστό, ινοβλάστες και λεία μυϊκά κύτταρα (SMCs). Στον έξω χιτώνα εντοπίζεται ένα δίκτυο μικρών αγγείων (vasa vasorum) και ένα δίκτυο μικρών νεύρων (nerve vasorum), που παρέχουν αιμάτωση και νευρώση στα μεγάλα αγγεία όπως είναι η καρωτίδα αρτηρία.



A) B-mode υπερηχογράφημα της κοινής καρωτίδας αρτηρίας. B) από την πλευρά του αυλού προς τα έξω του αγγειακού τοιχώματος απεικονίζεται ο έσω χιτώνας-intima (μικρό λευκό βέλος), ο μέσος χιτώνας-media (μεγάλο λευκό βέλος) και ο έξω χιτώνας-adventitia (μαύρο βέλος). (9)

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της ακτινο-επαγόμενης καρωτιδικής αρτηριακής νόσου έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον της ιατρικής κοινότητας για την αποσαφήνιση του χωρίς να έχει καταστεί πλήρως κατανοητός με τα μέχρι στιγμής δεδομένα.

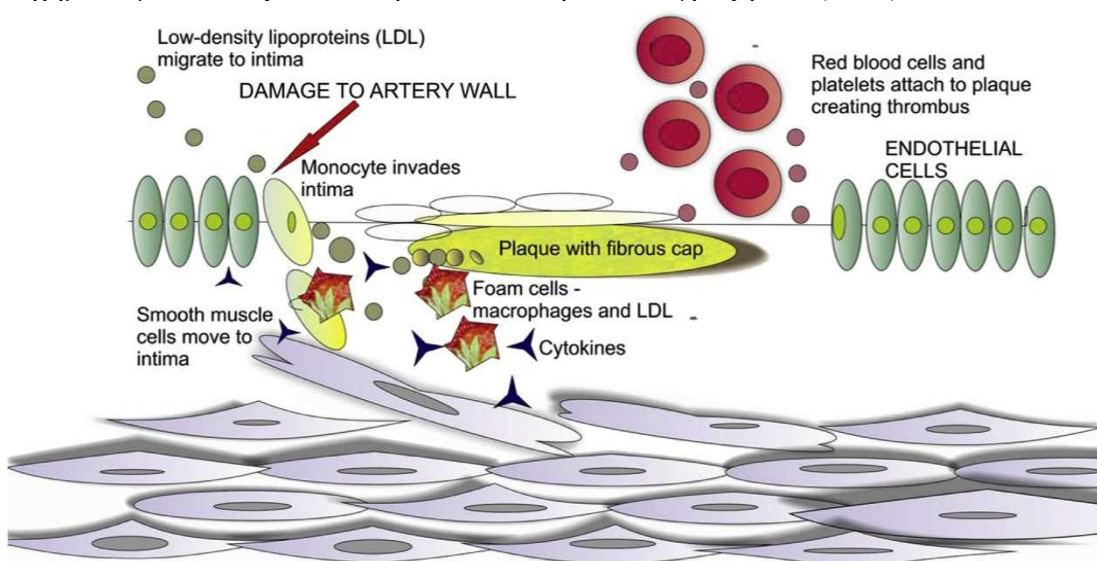
Συνολικά η ακτινο-επαγόμενη καρωτιδική στένωση παθογενετικά συνδυάζει την άμεση καταστροφή του αγγείου, την επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση, την πάχυνση του έσω χιτώνα, τη νέκρωση του μέσου και την ίνωση του έξω χιτώνα.

Αναλυτικότερα, ένας από τους παθογενετικούς μηχανισμούς αναφέρεται στη δυσλειτουργία των ευαίσθητων στην ακτινοβολία ενδοθηλιακών κυττάρων, η οποία γίνεται αντιληπτή αρκετά νωρίτερα από τις μορφολογικές μεταβολές και αποδίδεται στην έλλειψη έκφρασης της συνθάσης του νιτρικού οξειδίου. Ως αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων αυξάνεται η διαπερατότητα του αγγειακού φραγμού και συνεπώς παρατηρείται: 1) διήθηση από λιποπρωτεΐνες του πλάσματος, ενεργοποίηση του λυσοσωμικού συστήματος και πολλαπλασιασμός ενδοθηλιακών κυττάρων, 2) εναπόθεση ινικής στον εξωαγγειακό χώρο και 3) προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο. Οι βλάβες αυτές ακολουθούνται από καταστροφή του έσω ελαστικού στρώματος, πάχυνση του ενδοθηλίου, πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων στο μέσο χιτώνα και μετανάστευση και συνέχιση του πολλαπλασιασμού αυτών στον έσω χιτώνα και εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας.

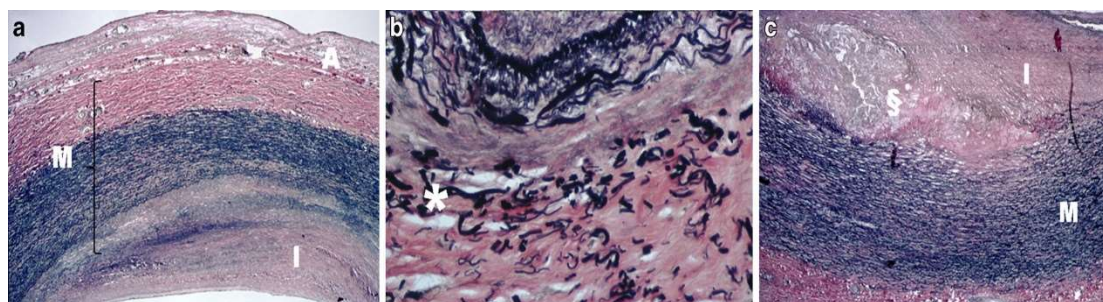
Συνέπεια των προαναφερόμενων βλαβών είναι η πάχυνση του έσω χιτώνα, η δυσκαμψία του αγγειακού τοιχώματος και η στένωση του αυλού.

Μία άλλη προσπάθεια αποσαφήνισης του παθοφυσιολογικού μηχανισμού προτείνει την ακτινο-επαγόμενη φλεγμονώδη αντίδραση του αγγειακού τοιχώματος με αύξηση φλεγμονωδών κυττάρων, μεσολαβητών φλεγμονής και αυξητικών παραγόντων (μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντα β, πυρηνικός παράγοντας kappa B). Τα μονοκύτταρα, λοιπόν, εισάγονται στο αγγειακό τοίχωμα, διαφοροποιούνται σε μακροφάγα, δεσμεύουν τις οξειδωμένες χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (Low Density Lipoproteins-LDL) και τις οδηγούν στον υποενδοθηλιακό χώρο, σχηματίζοντας κενοτοπιώδη κύτταρα. Αυτά σε συνεργασία με τα T-λεμφοκύτταρα και τα SMCs δημιουργούν ένα λιπώδες στρώμα ενώ σε συνδυασμό με την παραγωγή μεσοκυττάριας ουσίας σχηματίζεται μια πλάκα ινικής.

Άλλες θεωρίες ενοχοποιούν το οξειδωτικό στρες, την αύξηση του ενεργού οξυγόνου και των ελεύθερων ριζών προκαλούμενα από την ακτινοβολία. Οι Louis και συν.(9) πρότειναν ως πιθανό μηχανισμό την ακτινοπροκαλούμενη απόφραξη των vasa vasorum με αποτέλεσμα την ισχαιμική νέκρωση και την αντικατάσταση του ελαστικού ιστού και των μυικών ινών από ίνωση. Επίσης, πρότεινε ότι η ίνωση του έξω χιτώνα προκαλεί συμπίεση εκ των έξω του αγγείου. Όλες αυτές οι διαδικασίες προκαλούν πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος, αρτηριακή δυσκαμψία, σχηματισμό πλάκας, στένωση του αυλού ή και απόφραξη του.(3,7,9)



Παθοφυσιολογία της ακτινοεπαγόμενης αθηροσκλήρωσης. Τραυματισμός του αρτηριακού τοιχώματος οδηγεί σε προσκόλληση των μονοκυττάρων στον έσω χιτώνα, μετανάστευσή τους στο μέσο χιτώνα και διαφοροποίησή τους σε μακροφάγα. Αυτά δεσμεύουν τις LDL και σχηματίζουν κενοτοπιώδη κύτταρα. Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων ενεργοποιεί τους αυξητικούς παράγοντες και οδηγεί σε πολλαπλασιασμό των SMCs. Κενοτοπιώδη κύτταρα, T-λεμφοκύτταρα και SMCs σχηματίζουν ένα λιπώδες στρώμα που σε συνδυασμό με την παραγωγή μεσοκυττάριας ουσίας σχηματίζεται μια πλάκα ινική.(9)



a Πάχυνση του έσω χιτώνα (I) με συμμετοχή του έσω ελαστικού στρώματος. Η μαύρη γραμμή υποδεικνύει το μέσο χιτώνα (M). b Καταστροφή του έσω ελαστικού στρώματος (*) σε συγκεκριμένες περιοχές. c Ακτινοπροκαλούμενη καρωτιδική πλάκα με λιπιδικό πυρήνα (S), υπερτροφία έσω χιτώνα (I), και καταστροφή του έσω ελαστικού στρώματος. A: έξω χιτώνας(3)

1.4)Κλινικές εκδηλώσεις

Όπως προαναφέρθηκε, οι σημαντικές καρωτιδικές στενώσεις(CAS-Carotid Artery Stenosis) εκθέτουν τους ακτινοβολημένους -στην τραχηλική περιοχή- ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο για ΑΕΕ ή TIAs. Στην πλειοψηφία των νοσούντων τα συμπτώματα είναι αμβληγρά και συνεπώς εύκολα διαλάθουν της προσοχής των ασθενών ή των γιατρών. Τα συμπτώματα που συχνά συναντώνται σε αυτούς τους ασθενείς είναι τα TIAs, η παροδική αμαύρωση, η άρρεση, τα ελλείμματα αισθητικότητας, η αφασία και η δυσαρθρία. Άτυπα, αλλά διακριτά σε κάποια ακτινοβολημένα περιστατικά για HNC, συμπτώματα είναι η αμνησία, η διπλωπία, η κεφαλαλγία και η ζάλη. Μία λιγότερο αναγνωρίσιμη αλλά σημαντική κλινική εκδήλωση μετά από ακτινοθεραπεία για HNC, κυρίως ρινοφαρυγγικού και παραρρίνιων κόλπων, είναι η γνωστική έκπτωση ως συνέπεια βλάβης του κροταφικού λοβού, προκαλούμενης από την ακτινοβολία.(7)

2)ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η παράθεση των υπερηχογραφικών απεικονιστικών χαρακτηριστικών της αρτηριακής νόσου της εξωκράνιας μοίρας του καρωτιδικού συστήματος μετά από ακτινοβολία της τραχηλικής χώρας. Επίσης, γίνεται προσπάθεια ανάδειξης των απεικονιστικών(με τη χρήση υπερήχων) διαφορών της ακτινο-επαγόμενης από την κοινή(μη ακτινο-επαγόμενη) αθηρωματική καρωτιδική νόσο. Συγχρόνως, επιχειρείται να διευκρινιστεί εάν και με ποιον τρόπο άλλοι παράγοντες κινδύνου επιδρούν στην προκαλούμενη από ακτινοβολία CAS. Τέλος, επιχειρείται να προσδιοριστεί το χρονικό πλαίσιο εντός του οποίου είναι πλέον δόκιμος ο υπερηχογραφικός απεικονιστικός έλεγχος του εξωκράνιου καρωτιδικού συστήματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοβολία της τραχηλικής χώρας λόγω υποκείμενης κακώθους νόσου, με κλινικό προσανατολισμό στην όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη διάγνωση και καλύτερη αντιμετώπιση.

3)ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα μελέτη αποτελεί βιβλιογραφική ανασκόπηση. Για τις ανάγκες διενέργειάς της αναζητήθηκαν άρθρα που να αφορούν στον υπερηχογραφικό έλεγχο της εξωκράνιας μοίρας των καρωτίδων για την τυχόν παρουσία αλλοιώσεων μετά ακτινοβολία τραχήλου. Αναζητήθηκαν άρθρα που έχουν δημοσιευτεί από το 1990

μέχρι και το Σεπτέμβριο 2023. Ο λόγος για τον οποίο επιλέχθηκε το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα είναι ότι από τότε χρονολογείται η πρώτη προσπάθεια συνολικής παρουσίας των υπερηχογραφικών απεικονιστικών χαρακτηριστικών, της συχνότητας καθώς επίσης και της σοβαρότητας της αθηρωματικής καρωτιδικής νόσου που οφείλεται σε ακτινοβολία του τραχήλου με βάση τα σύγχρονα, μη επεμβατικά απεικονιστικά μέσα.(10) Αναζητήθηκαν άρθρα στις μηχανές αναζήτησης PubMed και Cochrane Library. Για την αναζήτηση των άρθρων αυτών χρησιμοποιήθηκαν λέξεις κλειδιά όπως ultrasound, duplex/triplex scanning, extracranial carotid vasculopathy, extracranial carotid disease, carotid artery stenosis, extracranial carotid atherosclerosis(ECCA), neck radiation, radiotherapy, head and neck cancer, ECCA diagnosis, ECCA follow-up, carotid disease medical management. Από το σύνολο των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από την προαναφερόμενη αναζήτηση επιλέχθηκαν και μελετήθηκαν εκείνα που εξυπηρετούσαν πλήρως τον σκοπό της παρούσας μελέτης καθώς και εκείνα που περιελάμβαναν σημαντικές πληροφορίες για τη σύνταξη της συγκεκριμένης βιβλιογραφικής ανασκόπησης ακόμη κι αν ο συνολικός προσανατολισμός τους ξεφεύγει από το θέμα αυτής. Συγκεκριμένα πέραν των πρωτογενών ή δευτερογενών μελετών με κεντρικό άξονα τον υπερηχογραφικό έλεγχο σε ακτινοβολημένους ασθενείς στην τραχηλική περιοχή για την αναγνώριση και παρακολούθηση των ακτινο-επαγόμενων αθηρωματικών αλλοιώσεων, παρατίθενται πληροφορίες από άρθρα και κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την εκλογή ασθενών για ακτινοθεραπεία τραχηλικής χώρας, τον καρκίνο κεφαλής-τραχήλου, την επιδημιολογία, την παθοφυσιολογία και την κλινική εικόνα της προκαλούμενης από ακτινοβολία CAS.

4)ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι πηγές της βιβλιογραφίας που μελετήθηκαν καταλήγουν σε συμπεράσματα με πολλά κοινά σημεία αλλά και με κάποιες επιμέρους μεταξύ τους διαφορές όπως θα καταδειχθεί παρακάτω.

4.1)Παράγοντες κινδύνου για ακτινο-επαγόμενη CAS

4.1A)Χρονικό διάστημα από την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας

Σε ό,τι αφορά τη συσχέτιση του κινδύνου για ακτινο-επαγόμενη καρωτιδική στένωση με το μεσοδιάστημα από το πέρας της ακτινοθεραπείας έχουν προκύψει τα

εξής συμπεράσματα. Συγκεκριμένα, οι Cheng και συν. αναφέρουν 8,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο $CAS \geq 70\%$ μετά την παρέλευση της 5ετίας από την έκθεση στην ακτινοβολία, ενώ οι Brown και συν. δεν παρατήρησαν καμία αύξηση στην επίπτωση της CAS την πρώτη δεκαετία μετά την ακτινοβολία αλλά σημείωσαν σημαντική επίπτωση μετά από 10-15 χρόνια από το πέρας της.(7,11) Σύμφωνα με τους Dorrestjeijn και συν., σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε δόσεις ακτινοβολίας της τάξεως των 60-70Gy το μέσο διάστημα για εκδήλωση ΑΕΕ είναι 10 έτη, ενώ σημείωσαν ότι η ακτινοθεραπεία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση αγγειακής νόσου.(12) Επίσης, κατά τους Trojanowski και συν. το μέσο χρονικό διάστημα εμφάνισης μετακτινικής καρωτιδικής στένωσης είναι αρκετά πιο σύντομο και προσδιόριστηκε στα 3-7 έτη μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας, ενώ παρατηρήθηκε σε ορισμένα περιστατικά CAS και σε διάστημα μικρότερο των 2 ετών.(12) Συγχρόνως, προσθέτουν ότι ο αριθμός των προσβεβλημένων από μετακτινική στένωση αρτηριών δεν σχετίζεται με τη λανθάνουσα περίοδο από το πέρας της ακτινοβολίας.(11) Οι Kim και συν. στη μελέτη τους συμπεραίνουν ότι οι κυριότερες αλλαγές στη δομή των αγγείων επισυμβαίνουν εντός του πρώτου χρόνου από το πέρας της ακτινοθεραπείας και το διάστημα που ακολουθεί μετά το πρώτο έτος.(12,13) Επίσης, οι Chang και συν. συσχέτισαν θετικά το συνολικό score της αθηρωματικής πλάκας(δείκτης αθηροσκλήρωσης) με το μεσοδιάστημα μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας.(2,3,7)

4.1B) Δόση ακτινοβολίας

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία σημειώνονται διαφορετικές απόψεις για το αν η CAS είναι δοσοεξαρτώμενη. Αρχικά, η δόση ακτινοβολίας που έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης στην καρωτίδα ανέρχεται σε 50-80 Gy. Κατά ορισμένους, μεταξύ των οποίων και οι Dorth και συν., όσο αυξάνεται η δόση ακτινοβολίας στην περιοχή του τραχήλου αυξάνεται και ο κίνδυνος για CAS και η αύξηση του IMT. Συγκεκριμένα, στη μελέτη των Dorth και συν., τα ποσοστά της τριετούς καρωτιδικής στένωσης ανά αρτηρία ήταν υψηλότερα όταν η μέση δόση προσπίπτουσας ακτινοβολίας στον καρωτιδικό βολβό και 2 cm άπω αυτού ξεπερνούσε τη μέση τιμή των 57 Gy. Ο σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος(hazard ratio) ήταν 1,4 για κάθε αύξηση της δόσης ακτινοβολίας που προσπίπτει στον καρωτιδικό βολβό και 2cm άπω αυτού κατά 10 Gy. Σε αντιδιαστολή με αυτήν την άποψη, άλλοι

ερευνητές δεν διαπίστωσαν καμία συσχέτιση ανάμεσα στον κίνδυνο για CAS ή αύξηση του IMT και στη δόση της ακτινοθεραπείας.(3)

Επίσης, οι Chang και συν. συσχέτισαν θετικά το συνολικό score της αθηρωματικής πλάκας(δείκτης αθηροσκλήρωσης) με τη δόση της ακτινοβολίας.(3) Οι Cheng και συν. αντιπαραθέτοντας τις διαφορετικές εντοπίσεις του πρωτοπαθούς όγκου, τις δόσεις ακτινοβολίας και την εμφάνιση της CAS κατέληξαν στο συμπέρασμα πως ασθενείς με ρινοφαρυγγικό, λαρυγγικό και υποφαρυγγικό καρκίνο έχουν 6 φορές υψηλότερο κίνδυνο για CAS από εκείνους με άλλες πρωτοπαθείς εστίες, που πιθανώς οφείλεται στην ανάγκη αυτών των καρκινωμάτων για υψηλότερη δόση ακτινοβολίας. (3,7)

4.1Γ)Συνδυασμός με άλλες θεραπείες (χημειοθεραπεία, χειρουργική επέμβαση)

Δεν διαπιστώθηκε καμία σημαντική διαφορά στον κίνδυνο για CAS ή αύξηση του IMT ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν για θεραπεία μόνο ακτινοθεραπεία και σε αυτούς στους οποίους εφαρμόστηκε ακτινοθεραπεία συνδυαστικά με χημειοθεραπεία (όπως αναφέρεται και στις μελέτες των Moritz και συν. και King και συν.).(14) Κάποιοι ερευνητές, μεταξύ των οποίων και οι Moritz και συν. δεν υπολογίζουν την χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με HNC, ακόμα και αν πρόκειται για ριζική εκτομή, ως έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου με συμπληρωματική δράση στην ακτινοθεραπεία για CAS.(10,11) Κατά τους Brown και συν. τα άτομα με CAS είναι οκτώ φορές περισσότερα στην ομάδα των χειρουργημένων και ακτινοβολημένων ασθενών για HNC συγκριτικά με την ομάδα των ακτινοβολημένων αλλά μη χειρουργημένων για HNC.(3) Κατά άλλους η χειρουργική επέμβαση μπορεί να δράσει προφυλακτικά για CAS καθώς στους χειρουργημένους είναι μικρότερη η δόση ακτινοβολίας που απαιτείται για την αντιμετώπιση τους.(3,7) Οι Cheng και συν. συμπέραναν ότι η απουσία ιστορικού ογκολογικού χειρουργείου σχετίζεται θετικά με την ακτινοπροκαλούμενη σοβαρή CAS. (7)

4.1Δ)Κοινοί καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου

Οι Dorrestjeijn και συν. μελετώντας την επίδραση της αρτηριακής υπέρτασης και του σακχαρώδη διαβήτη στην ακτινο-επαγόμενη CAS συμπέραναν ότι και οι δύο αυτές νόσοι αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο ΑΕΕ μετά το τέλος της ακτινοθεραπείας.(7)

Οι Chang και συν. συσχέτισαν θετικά το συνολικό score της αθηρωματικής πλάκας(δείκτης αθηροσκλήρωσης) με την υπερλιπιδαιμία.(7) Οι Cheng και συν.

διαπίστωσαν ότι το κάπνισμα και η καρδιακή νόσος σχετίζονται με την εκδήλωση σοβαρής ακτινο-επαγόμενης CAS.(7) Σύμφωνα με μελέτες, ο αριθμός των αιμοπεταλίων και η χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας-LDL, επίσης, θεωρούνται σημαντικοί θετικά σχετιζόμενοι παράγοντες κινδύνου για ακτινο-επαγόμενη CAS. Αν και μεμονωμένοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που αναφέρονται στην κλίμακα Framingham (ηλικία, φύλο, αρτηριακή πίεση, ολική χοληστερόλη, HDL, σακχαρώδης διαβήτης και κάπνισμα) δεν έχουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με αύξηση της CAS άνω του 50%, η ύπαρξη πολλαπλών τέτοιων παραγόντων στο ίδιο άτομο αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο CAS >50%. (3)

Οι Camody και συν. δεν ανέδειξαν σχέσεις επίδρασης μεταξύ της μετακτινικής CAS και της στεφανιαίας νόσου, της αρτηριακής υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας, του σακχαρώδη διαβήτη, της περιφερικής αγγειακής νόσου και των ΑΕΕ. Αντίστοιχα, οι Lam και συν. δεν διέκριναν συσχέτιση μεταξύ της ακτινο-επαγόμενης CAS και της υπεργλυκαιμίας, υπερχοληστερολαιμίας και του ιστορικού καπνίσματος.(14) Τέλος, οι Li και συν. κατέληξαν ότι ο αριθμός των εμφανιζόμενων μετακτινικά καρωτιδικών πλακών και συνεπώς της CAS μετά από ακτινοθεραπεία είναι ανεξάρτητος από τη συμβολή των συνήθων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (CVRFs- CardioVascular Risk Factors).(15)

4.1Ε)Ηλικία

Οι Lam και συν. συμπεριέλαβαν την ηλικία των ακτινοβολημένων στους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρωτιδικής στένωσης, ενώ οι Chang και συν. συσχέτισαν θετικά το συνολικό score της αθηρωματικής πλάκας(δείκτης αθηροσκλήρωσης) με την ηλικία.(3) Με τα προαναφερόμενα αποτελέσματα συμφώνησαν και οι Cheng και συν. σύμφωνα με τους οποίους η ηλικία επιδρά στην εμφάνιση σοβαρής CAS καθώς άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών εμφανίζουν τριπλάσιο κίνδυνο για CAS>70% σε σχέση με άτομα ηλικίας κάτω των 60 ετών.(3) Συμπληρωματικά στα προηγούμενα, αναφέρεται πως για κάθε αύξηση της ηλικίας κατά δέκα χρόνια παρατηρείται αύξηση του IMT κατά 0,05mm. Παρόλαυτα, κατά κάποιες μελέτες, η αθηροσκλήρωση θεωρείται πιο σοβαρή σε νεότερους ασθενείς. (2,8) Στη μελέτη των King και συν. η ομάδα των ασθενών ηλικίας 30-39 ετών είχε περισσότερους παθολογικούς υπερήχους συγκριτικά με την ομάδα ηλικίας 20-29 ετών, ενώ η τιμή του IMT δεν παρουσίασε κλινικά σημαντικές διαφορές.(14)

4.1ΣΤ)Φύλο

Υψηλότερο score της αθηρωματικής πλάκας (δείκτης αθηροσκλήρωσης) και IMT διαπιστώθηκε στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες, διαφορά που πιθανώς αποδίδεται στην επίδραση διαφορετικών ορμονολογικών παραγόντων.(3)

4.2)Διαφορές ακτινο-επαγόμενης-μη ακτινο-επαγόμενης καρωτιδικής νόσου

Η προκαλούμενη από ακτινοβολία αθηροσκλήρωση έχει διαφορετικό παθογενετικό υπόβαθρο από την κλασική αθηροσκλήρωση, όπως έχει ήδη αναφερθεί. Αποτελεί μία επιθετική και επιταχυνόμενη μορφή της νόσου, που οδηγεί σε αυξημένο ρυθμό CAS. Σε κλινικό επίπεδο, οι ασθενείς με αθηροσκλήρωση μετά από ακτινοβολία είναι ηλικιακά νεότεροι και έχουν μικρότερη συχνότητα εμφάνισης των συνήθων CVRFs.(7)

Κατά τους Li και συν, οι καρωτιδικές πλάκες εμφανίζονται συχνότερα, σε περισσότερα σημεία του καρωτιδικού συστήματος και είναι περισσότερες στους ακτινοβοληθέντες ασθενείς, ειδικά με την αύξηση της ηλικίας.(15) Σε ό,τι αφορά την κατανομή των πλακών, αυτή ομοιάζει με την θέση των κοινών αθηρωματικών πλακών. Σύμφωνα με τους Lam και συν. οι πλάκες μετά από ακτινοβολία εντοπίζονται κατά σειρά συχνότητας στην κοινή καρωτίδα αρτηρία(CCA), στην έσω καρωτίδα(ICA), στην έξω καρωτίδα(ECA) και τέλος στην σπονδυλική αρτηρία.(7) Εντοπίζονται σε όλο το εύρος ή σε ένα τμήμα του καρωτιδικού βολβού με επέκταση 2 εκατοστά κεντρικότερα αυτού ή στο εγγύς τμήμα της έσω καρωτίδας, ενώ οι Halek και συν. τις συνάντησαν συχνότερα στο περιφερικό τμήμα της ακτινοβολημένης κοινής καρωτίδας και όχι στην ακτινοβολημένη έξω ή έσω καρωτίδα. (3) Επίσης, έχει παρατηρηθεί επέκταση αυτών των αγγειακών βλαβών και σε μη ακτινοβοληθείσες περιοχές, όπως το εγγύς τμήμα της κοινής καρωτίδας και το περιφερικό τμήμα της έσω καρωτίδας, καθιστώντας δύσκολη την ανίχνευση τους με τις συνήθεις υπερηχογραφικές μεθόδους.(7) Κατά τους Kim και συν. η ακτινο-επαγόμενη αθηροσκλήρωση αναπτύσσεται σε ασυνήθιστες θέσεις και η σειρά συχνότητας είναι 1) στο μέσο τμήμα της κοινής καρωτίδας αρτηρίας, 2) στο εγγύς τμήμα της αρτηρίας ως προς το ενδοθωρακικό επίπεδο και 3) στο άπω τμήμα της καρωτίδας (το πιο κοινό σημείο στην κοινή αθηροσκλήρωση).(13)

Η αμφοτερόπλευρη εντόπιση των πλακών είναι σημαντικά πιο συχνή στους ακτινοβολημένους ασθενείς (11,8-69%) συγκριτικά με τους μη ακτινοβολημένους (3-33%).(3) Πρόκειται για βλάβες με μεγαλύτερο μήκος, το σημείο μέγιστης στένωσης εντοπίζεται κοντά στο τέλος της στενωτικής περιοχής, συμπεριλαμβανομένου και τους εγγύς τμήματος της κοινής καρωτίδας.(7) Στη μελέτη των Pruijsen και συν. όπου η αξιολόγηση των πλακών πραγματοποιήθηκε με MRI, προέκυψε ότι οι πλάκες είχαν όμοια χαρακτηριστικά αλλά ήταν πιο συχνές και διάχυτες στην ακτινοβολημένη καρωτίδα συγκριτικά με τη μη ακτινοβολημένη ετερόπλευρη καρωτίδα.(16) Σε αντίθεση, οι ασθενείς με κλασική αθηροσκληρωτική καρωτιδική νόσο εμφανίζουν την περιοχή μέγιστης στένωσης στο κεντρικό τμήμα της βλάβης και συνηθέστερες θέσεις πλακών είναι ο καρωτιδικός διχασμός και το εγγύς τμήμα της ICA.(2,7) Όσον αφορά την ηχογένεια, οι σχετιζόμενες με ιστορικό ακτινοβολήσης τραχήλου πλάκες είναι πιο υποηχοϊκές, διάχυτες και με λιγότερη σκιά.(7) Οι Li και συν. με τη βοήθεια ενός ειδικού λογισμικού μέσω υπολογιστή σύγκριναν τις ακτινο-επαγόμενες από τις προκαλούμενες από CVRFs πλάκες, εκτίμησαν το grey scale median-GSM και ανέλυσαν λεπτομερώς την υφή κάθε πλάκας (detailed plaque texture analysis-DPTA), οδηγούμενοι στα εξής συμπεράσματα: καμία σημαντική διαφορά των δύο κατηγοριών πλακών όσον αφορά το GSM, κατά το DPTA συναντώνται πιο συχνά επασβεστώσεις στις πλάκες των ακτινοβολημένων, καθιστώντας τις πιο υπερηχοϊκές, ενώ δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην περιεκτικότητα των δύο κατηγοριών πλακών σε αίμα, λιπίδια, ίνωση και μυϊκές ίνες. Η σύσταση των ακτινοβολημένων και σχετιζόμενων με CVRFs πλακών εκτιμήθηκε περαιτέρω σύμφωνα με α)τη μέση τιμή της έντασης pixel κάθε συστατικού(χωρίς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο κατηγορίες), β)το ποσοστό της περιοχής κάθε συστατικού της πλάκας σε σχέση με την περιοχή όλης της πλάκας(οι επαγόμενες από τη δράση των CVRFs πλάκες σημαντικά μεγαλύτερη περιοχή λιπιδίων που τις καθιστά περισσότερο ασταθείς συγκριτικά με τις ακτινοπροκαλούμενες πλάκες, σημαντικά λιγότερες επασβεστώσεις, καμία σημαντική διαφορά σε αίμα, ίνωση και μυϊκές ίνες) και γ)την ενσωματωμένη οπτική πυκνότητα (IOD)=περιοχή×μέση ένταση pixel όπου οι πλάκες σε ακτινοβολημένους είχαν υψηλότερη τιμή IOD για μυϊκές ίνες και επασβεστώσεις, οι πλάκες σε ακτινοβολημένους με συνοδούς CVRFs είχαν υψηλότερη τιμή IOD για μυϊκές ίνες από τους ακτινοβολημένους χωρίς CVRFs και οι πλάκες σε

ακτινοβολημένους με CVRFs είχαν υψηλότερη τιμή IOD για επασβεστώσεις από τις σχετιζόμενες μόνο με CVRFs πλάκες.(15)

Οι Torpak και συν. συμπέραναν ότι η ακτινοβολία στην τραχηλική περιοχή δεν οδηγεί μόνο σε καινούργιες αθηρωματικές αλλοιώσεις με τη μορφή υποηχοϊκών και μαλακών πλακών αλλά προκαλεί αλλαγές στο μέγεθος και την ηχοδομή των ήδη υπαρχουσών αθηρωματικών πλακών.(17)

Η ακτινο-επαγόμενη αθηροσκλήρωση συγκριτικά με την κοινή χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερο βαθμό ίνωσης και μικρότερο βαθμό φλεγμονής. Σε ιστοπαθολογικό επίπεδο, οι αθηροσκληρωτικές βλάβες που οφείλονται σε ακτινοβολία έχουν χαρακτηριστικά παρόμοια με εκείνα της αυτόματης αθηροσκλήρωσης, ωστόσο στην περίπτωση της αθηροσκλήρωσης μετά ακτινοβολίας συμβαίνουν με επιταχυνόμενο τρόπο. Σύμφωνα με την μελέτη των Fokkema και συν. οι αθηρωματικές πλάκες μετά από ακτινοβολία έχουν λιγότερα μακροφάγα και μικρότερο λιπιδικό πυρήνα, είναι λιγότερο ευάλωτες και ενεργείς αλλά περισσότερο σταθερές και επιρρεπείς σε επαναστένωση σε σχέση με τις αντίστοιχες πλάκες σε μη ακτινοβολημένους ασθενείς.(7) Από την άλλη πλευρά, υποηχοϊκές ή ανηχοϊκές πλάκες θεωρούνται αυξημένου κινδύνου για ΑΕΕ λόγω μεγαλύτερης πιθανότητας για ενδοπλακική αιμορραγία ή εναπόθεση λιπιδίων εντός αυτών.(7)

4.3)Υπερηχογραφική αξιολόγηση της εξωκράνιας καρωτιδικής νόσου, προκαλούμενης από ακτινοβολία

Όπως προαναφέρθηκε, η ακτινοβολία της τραχηλικής περιοχής συνδέεται με κλινικά σημαντικές επιπλοκές, όπως τα TIAs και τα ΑΕΕ. Πλεονέκτημα των συγκεκριμένων επιπλοκών είναι η όψιμη εμφάνιση τους, γεγονός που επιτρέπει την πρόληψη, την έγκαιρη αναζήτηση και πρόωπη αναγνώριση τους. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί, εντάσσοντας την ευάλωτη σε αυτές τις επιπλοκές ομάδα ασθενών σε πρωτόκολλα παρακολούθησης, διάγνωσης και πρόωπης προφυλακτικής αγωγής(αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε άτομα με στένωση>50%). Επίσης, απαιτείται ενημέρωση των κλινικών ιατρών για την, προκαλούμενη μετά από ακτινοβολία, καρωτιδική αρτηριακή νόσο, ώστε να είναι ευαισθητοποιημένοι και να την συμπεριλαμβάνουν στη διαφορική τους διάγνωση, όταν προσέρχονται σε αυτούς ασθενείς με τα προαναφερόμενα συμπτώματα. Το πρωτόκολλο παρακολούθησης προτείνεται να αποτελείται από 1)ερωτηματολόγια για την παρουσία πιθανών συμπτωμάτων ή επεισοδίων εγκεφαλικής ισχαιμίας προ ή μετά ακτινοθεραπείας και

για το συνολικό προφίλ του ασθενή, 2)μη επεμβατικές απεικονίσεις όπως είναι το υπερηχογράφημα αγγείων τραχήλου και 3)η ακρόαση.(7)

Το Doppler υπερηχογράφημα και η ακρόαση θεωρούνται οι εξετάσεις ρουτίνας για την πρόληψη-screening και την παρακολούθηση-follow up των ακτινοβολημένων ασθενών. Σε ύποπτους για σημαντική στένωση ασθενείς η εξέταση εκλογής είναι η ψηφιακή αγγειογραφία, ενώ ευρέως χρησιμοποιούμενες είναι και η μαγνητική και η αξονική αγγειογραφία.(7)

Αρχικά, προτείνεται η ενημέρωση των ασθενών για τις όψιμες επιπλοκές της ακτινοθεραπείας ώστε να συμμετέχουν στα προγράμματα πρόληψης και να είναι σε εγρήγορση σε περίπτωση εκδήλωσης τέτοιων συμπτωμάτων και να αναζητήσουν άμεσα ιατρική βοήθεια.(7) Σε ό,τι αφορά τα απεικονιστικά μέσα πρόληψης ως αρχική εξέταση για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας στη CCA ή AEE λόγω ακτινοβολήσης τραχηλικής περιοχής θεωρείται το Triplex καρωτίδων. Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία έκανε σύσταση για εκτίμηση τόσο του IMT όσο και των καρωτιδικών πλακών με τον υπερηχογραφικό έλεγχο μετά ακτινοθεραπείας, ενώ ο έλεγχος της καρωτίδας θα πρέπει να περιλαμβάνει το μεγαλύτερο τμήμα αυτής μαζί και με το άπω-περιφερικό τμήμα της ICA εκ του δυνατού ελέγχου.(7,8)

Ασθενείς με φύσημα καρωτίδας έχουν διπλάσιο κίνδυνο για AEE, τουλάχιστον τετραπλάσιο κίνδυνο για TIAs και αυξημένο κίνδυνο θανάτου από AEE. Σε περίπτωση καρωτιδικού φυσήματος κατά την ακρόαση απαιτείται συμπληρωματικός υπερηχογραφικός έλεγχος, καθώς στο 25% των περιπτώσεων ταυτοποιείται σημαντική CAS.(7)

4.3A)Αύξηση του IMT

Σε ακτινοβολημένους στον τράχηλο ασθενείς, η αύξηση του IMT συνιστά μία πρώιμη αλλοίωση (προ του σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας), η οποία καθίσταται ορατή στο B-mode υπερηχογράφημα.(3) Είναι ένας πρώιμος αξιόπιστος δείκτης ακτινο-επαγόμενης αθηροσκλήρωσης και προβλέπει τον κίνδυνο για αγγειακά συμβάντα και τον υποκείμενο κίνδυνο θανάτου από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή AEE.(3) Στη μελέτη των Randolph και συν. αναφέρεται ότι η αύξηση του IMT παρατηρείται τα πρώτα δύο χρόνια μετά την ακτινοθεραπεία, αυξάνεται γραμμικά με τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας, ενώ για αύξηση του IMT κατά 0,1mm αυξάνεται ο κίνδυνος AEE κατά 13-18%. Επίσης, η τιμή του

χρησιμοποιείται για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα των καρδιαγγειακών παρεμβάσεων.(8)

Το IMT προτιμάται να μετράται στο τοίχωμα της CCA σε σημείο απομακρυσμένο από πλάκες.(3) Ως παθολογική ορίστηκε από τους Greenland και συν. και Stein και συν. αύξηση του IMT πάνω από 0,9 mm ή πάνω από την 75^η εκατοστιαία θέση σε έναν πληθυσμό αναφοράς σταθμισμένο για ηλικία, φύλο, φυλή/εθνικότητα.(8)

Την ιδιότητα του IMT ως πρώιμο δείκτη επιβεβαίωσαν και οι Faruolo και συν., βρίσκοντας υπερηχογραφικά αύξηση του IMT ως μοναδικό εύρημα(χωρίς άλλες αλλοιώσεις ενδεικτικές αθηροσκλήρωσης) στους 6 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία και αύξηση IMT με συνοδό παρουσία στένωσης του αυλού στους 12 και 18 μήνες.(8)

Επιπλέον, οι Lima και συν. διαφοροποιώντας τις βραχυπρόθεσμες από τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές της τραχηλικής ακτινοθεραπείας διαπίστωσαν αύξηση του IMT σε υπερηχογράφημα που πραγματοποιήθηκε πριν την παρέλευση τριών μηνών από το πέρας της ακτινοθεραπείας.(8) Στον επαναληπτικό υπερηχογραφικό έλεγχο δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην αύξηση του IMT, επιβεβαιώνοντας ότι είναι μια πρώιμη αλλαγή και δεν υπόκειται σε όψιμες μεταβολές. Στατιστικά σημαντική αύξηση του IMT διαπίστωσαν και οι Toprak και συν. μετρώντας το IMT προ της ακτινοθεραπείας και 6 εβδομάδες μετά το τέλος της. Οι Gujral και συν. διαπίστωσαν μετακινική αύξηση του IMT έως 36% μετά ακτινοθεραπείας στους ασθενείς με HNC.(8) Σε ό,τι αφορά τη σχέση του IMT με άλλους παράγοντες έχουν προκύψει τα εξής αποτελέσματα: οι Huang και συν. και οι Randolph και συν. διαπίστωσαν γραμμική σχέση μεταξύ της αύξησης του IMT και της διάρκειας της ακτινοθεραπείας.(7,8) Σύμφωνα με τους Kim και συν. και τους Gianicolo και συν. δε βρέθηκε γραμμική συσχέτιση μεταξύ της αύξησης του IMT και του χρόνου που μεσολάβησε από την ακτινοθεραπεία.(1,13) Επιπλέον, κατά τους Gianicolo και συν. η αύξηση του IMT μετά την ακτινοβολήση τραχήλου είναι δοσοεξαρτώμενη. Επίσης, συγκρίνοντας τους ακτινοβολημένους ασθενείς με την ομάδα ελέγχου παρατήρησαν αύξηση του IMT με την αύξηση της ηλικίας μόνο στην ομάδα ελέγχου.(1) Στην αντίθετη πλευρά, οι Li και συν. σημείωσαν ότι η αύξηση του IMT σχετίζεται θετικά με την ηλικία στους ακτινοβολημένους, ενώ η συχνότητα με την οποία παρατηρείται δεν επηρεάζεται από την επίδραση των CVRFs.(15)

4.3B)Καρωτιδική αρτηριακή στένωση

Όπως και στη σχετιζόμενη με αθηροσκληρωτικούς παράγοντες κινδύνου καρωτιδική νόσο, έτσι και στην ακτινο-επαγόμενη, παρατηρούνται διαφόρων βαθμών CAS, οι οποίες σύμφωνα με τις North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) και European Carotid Surgery Trial (ECST) ταξινομούνται σε:

1. Ήπιου βαθμού με στένωση 0-29%
2. Μέτριου βαθμού με στένωση 30-69%
3. Σοβαρού βαθμού με στένωση 70-99% και πλήρη απόφραξη.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, CAS πάνω από 50% θα εμφανίσει περίπου το 18-38% από τους ακτινοβολημένους ασθενείς συγκριτικά με το 0-9,2% των μη ακτινοβολημένων νοσούντων, γεγονός που αυξάνει και τον κίνδυνο για ΑΕΕ ή ΤΙΑs.(3) Κατά τους Moritz και συν. η ακτινοθεραπεία στην περιοχή του τραχήλου έχει σημαντική επίπτωση στην εμφάνιση CAS $\geq$ 50% αμφοτερόπλευρα ή πολυεστιακής στένωσης, CAS $\geq$ 75% ετερόπλευρα ή εκτεταμένης ή εξελκωμένης βλάβης.(10) Οι Lam και συν. παρατήρησαν ότι η CAS ήταν συχνότερη στην ομάδα ασθενών που ακτινοβολήθηκαν (σε ποσοστό 78,9%), συγκριτικά με την ομάδα ασθενών πρωτοδιαγνωσμένων με HNC που δεν είχαν ακτινοβοληθεί, ενώ κλινικά σημαντική CAS>50% διαγνώστηκε μόνο στους ακτινοβολημένους.(7) Οι Texakalidis και συν. υπολόγισαν την ετήσια συχνότητα CAS >50% μετά από ακτινοθεραπεία για HNC στο 4% των ακτινοβολημένων ατόμων τον 1ο χρόνο και 21% μετά από 3 χρόνια.(8)

Οι Cheng και συν. ανέφεραν πως το 37,5% των ασθενών με CAS $\geq$ 50% μετά την ακτινοθεραπεία, είχαν ιστορικό ΤΙΑs ή ΑΕΕ προ της ακτινοθεραπείας, ενώ συγχρόνως κατέληξαν πως τα 2/3 των ασθενών με CAS $\geq$ 70% μετά την ακτινοθεραπεία εμφάνισαν για πρώτη φορά συμπτώματα ΑΕΕ ή ΤΙΑs μετά από αυτήν, τονίζοντας τον συγκριτικά υψηλότερο κίνδυνο των ακτινοβολημένων ατόμων για αγγειο-εγκεφαλικά επεισόδια.(3) Αυτό επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες καθώς σύμφωνα με τους Wilber και συν. ο κίνδυνος ΑΕΕ είναι εξαπλάσιος υπέρ των ακτινοβολημένων ατόμων συγκρίνοντας τα με άτομα του γενικού πληθυσμού, παρόμοιας ηλικιακής ομάδας.(3) Επίσης, σε μελέτη κοόρτης, κατά την παρακολούθηση ασθενών με HNC μετά την ακτινοθεραπεία για το διάστημα των 5 ετών, διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΑΕΕ με ποσοστό 3,8-12%, ενώ ο κίνδυνος υπολογίζεται 2-9 φορές μεγαλύτερος συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Σε μία

άλλη μελέτη κοόρτης διαπιστώθηκε ότι τα ακτινοβολημένα άτομα ηλικίας 54 ετών έχουν παρόμοια συχνότητα ΑΕΕ με τα μη ακτινοβολημένα άτομα στην 8η δεκαετία της ζωής τους.(3)

4.3Γ)Αρτηριακή ακαμψία

Η αξία της αρτηριακής ακαμψίας ως πρώιμου δείκτη για τον προκαλούμενο από ακτινοβολία αγγειακό τραυματισμό έχει επισημανθεί τόσο από τους Pruijssen και συν. όσο και από τους Fernandez-Alvarez και συν.(11,16) Στη μελέτη των Pruijssen και συν. για την αξιολόγηση της αρτηριακής ακαμψίας χρησιμοποιήθηκαν οι μετρήσεις Shear Wave Velocity(SWV) και Pulse Wave Velocity(PWV) μέσω καινοτόμων μη επεμβατικών υπερηχογραφικών μεθόδων. Και για τις δύο αυτές μετρήσεις υπάρχει αναλογική σχέση ανάμεσα στην τιμή τους και στην σκληρότητα του αγγείου, δηλαδή όσο υψηλότερες είναι οι τιμές των SWV και PWV τόσο υψηλότερος είναι και ο βαθμός σκληρότητας του αγγείου. Μελετώντας ασθενείς που έλαβαν ετερόπλευρη ακτινοθεραπεία, προέκυψε το συμπέρασμα ότι η συνολική αρτηριακή ακαμψία είναι υψηλότερη στην ακτινοβολημένη καρωτίδα, με την SWV να είναι σημαντική υψηλότερη μόνο στο πρόσθιο τοίχωμα του μέσου τμήματος της CCA και στο οπίσθιο τοίχωμα της ICA. Η δόση της ακτινοβολίας συσχετίστηκε ασθενώς μόνο με την τιμή της PWV. Δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της δόσης ακτινοβολίας και των παραμέτρων αρτηριακής ακαμψίας, που πιθανώς οφείλεται στις χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη των Pruijssen και συν.(16)

Οι Fernandez-Alvarez και συν. στη μελέτη τους συμπέραναν ότι η αρτηριακή σκλήρυνση, που οφείλεται σε ελάττωση της αρτηριακής ελαστικότητας, χαρακτηρίζεται από αύξηση της τιμής του μέτρου ελαστικότητας E_p (Elastic modulus- E_p) και του δείκτη β -stiffness index (β index). Είναι παρούσα όταν το IMT είναι ακόμα φυσιολογικό και προηγείται της εμφάνισης κλινικών συμπτωμάτων.(11) Οι δείκτες E_p και β -index βρέθηκαν σημαντικά αυξημένοι στην ομάδα ασθενών που ακτινοβολήθηκε σε όλα τα τμήματα της CCA(εγγύς, μέσο, άπω) με τη διαφορά ότι η αύξηση του E_p στο εγγύς τμήμα της CCA δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε αύξηση της αρτηριακής σκλήρυνσης με την αύξηση της ηλικίας σε όλα τα τμήματα της CCA, αλλά ήταν

στατιστικά σημαντική μόνο στο μέσο τμήμα. Άλλος ένα δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου που έχει συσχετιστεί θετικά με τους δείκτες E_p και β-index καθώς και με την CAS είναι η κλίμακα Framingham Risk Score.(11)

4.4)Προτεινόμενα πρωτόκολλα παρακολούθησης με υπερηχογράφημα

Η ακτινοθεραπεία στον τράχηλο αρκεί ως μοναδικό κριτήριο εισαγωγής των ασθενών στα προγράμματα πρόληψης-παρακολούθησης, ανεξάρτητα με τη συνδυαστική δράση και άλλων κοινών αρτηριοσκληρυντικών παραγόντων σε αυτούς τους ασθενείς. Προγράμματα screening πρέπει να εφαρμόζονται σε όλους τους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία τραχηλικής χώρας.(14)

Ωστόσο, δεν υπάρχει καθορισμένο και κοινής αποδοχής πρότυπο παρακολούθησης των ασθενών αυτών, παρόλο που υπάρχουν προτάσεις για το πότε πρέπει να ξεκινάει ο προληπτικός έλεγχος και για τη συχνότητα επανάληψης του. Συγκεκριμένα, οι Steele και συν. προτείνουν στενή επιτήρηση των ασθενών αυτών με υπερηχογράφημα αγγείων τραχήλου προ της έναρξης ακτινοθεραπείας καθώς και μετά από αυτήν. Στην προοπτική μελέτη των Muzaffar και συν. προτάθηκε να γίνεται υπερηχογραφικός έλεγχος για ένα με δύο χρόνια μετά την ακτινοθεραπεία, λόγω σημαντικής αύξησης του IMT στη συγκεκριμένη χρονική περίοδο. Οι Halak και συν. πρότειναν το follow up να ξεκινάει τον τρίτο χρόνο μετά την ακτινοθεραπεία και να επαναλαμβάνεται μία φορά ετησίως με duplex υπερηχογράφημα.(8) Οι Faruolo και συν. συνέστησαν υπερηχογραφικό έλεγχο στον ένα χρόνο μετά την ακτινοθεραπεία ενώ οι Yuan και συν. καθόρισαν το χρονικό διάστημα του follow up σύμφωνα με την παρουσία ή όχι αθηρωματικών πλακών. Πρότειναν, λοιπόν, ετήσια παρακολούθηση στους ακτινοβολημένους ασθενείς με παρουσία προϋπαρχουσών πλακών και αρχικό έλεγχο στα τέσσερα χρόνια μετά την έναρξη της ακτινοθεραπείας σε αυτούς χωρίς πλάκες.(8) Οι Cheng et al. αναγνωρίζοντας τον 15πλάσιο κίνδυνο για CAS των ακτινοβολημένων για πάνω από πέντε χρόνια ατόμων σύστηνε τον προληπτικό έλεγχο με υπερηχογράφημα σε αυτή την ομάδα ασθενών. Εξαιτίας της στάσιμης κατάστασης του IMT μετά την αρχική μεταβολή του οι Wilbers και συν. πρότειναν το πιο μακροπρόθεσμο χρονικό διάστημα για τον υπερηχογραφικό έλεγχο στα 6,7 χρόνια μετά την ακτινοθεραπεία.(8) Στην βιβλιογραφική ανασκόπηση των Randolph και συν.

επισημαίνεται η σημασία του προσυμπτωματικού ελέγχου με υπερηχογράφημα με προτεινόμενο πρότυπο τον υπερηχογραφικό έλεγχο προ της ακτινοθεραπείας και ένα χρόνο μετά την ακτινοθεραπεία.(8)

Προτείνονται νέοι υπερηχογραφικοί μέθοδοι για την πρόωμη αναγνώριση των ακτινο-επαγόμενων καρωτιδικών αλλοιώσεων, όπως είναι το ultrasonographic 2D-strain imaging, η μέτρηση της αρτηριακής ακαμψίας και το υπερηχογράφημα με σκιαγραφικό.(7) Συγκεκριμένα, το Speckle tracking είναι μία μέθοδος που κατά τους Bjallmark και συν. βοηθά στην εκτίμηση της αρτηριακής ακαμψίας, των κινήσεων του αγγειακού ιστού και των παραμορφώσεων που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου με μεγαλύτερη ακρίβεια συγκριτικά με τις συμβατικές μεθόδους. Το υπερηχογράφημα με χρήση σκιαγραφικού μπορεί να βοηθήσει στη λήψη μετρήσεων ενδεικτικών της φλεγμονής και του τραυματισμού του αρτηριακού τοιχώματος σε πολύ πρώιμο στάδιο.(2,3)

5)ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ευρεία χρήση της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση των ατόμων με HNC δημιούργησε την ανάγκη διαχείρισης των αγγειακών επιπλοκών της στο καρωτιδικό σύστημα, εξαιτίας των οποίων συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο TIAs και AEE. Το υπερηχογράφημα είναι μία από τις απεικονιστικές μεθόδους που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση των επιπλοκών αυτών πριν την εκδήλωση συμπτωμάτων καθώς δίνει τη δυνατότητα μέτρησης του IMT, του ποσοστού καρωτιδικής στένωσης και του βαθμού αρτηριακής ακαμψίας. Βοηθάει, επίσης, στην αναγνώριση των διαφορετικών απεικονιστικών χαρακτηριστικών των ακτινο-επαγόμενων καρωτιδικών πλακών συγκριτικά με τις κοινές αθηρωματικές πλάκες. Ωστόσο, ακόμη, δεν έχει καθοριστεί ένα πρόγραμμα παρακολούθησης των ακτινοβολημένων, στην τραχηλική περιοχή, ασθενών, με συγκεκριμένο χρόνο έναρξης και διαστήματα επαναληπτικού υπερηχογραφικού ελέγχου.

Σε μια προσπάθεια κατανόησης του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της ακτινο-επαγόμενης καρωτιδικής αρτηριακής νόσου προτείνονται διαφορετικοί μηχανισμοί σχετιζόμενοι με φλεγμονώδεις διεργασίες, καταστροφή του δικτύου αιμάτωσης και νέκρωση του καρωτιδικού τοιχώματος, επίδραση βλαπτικών παραγόντων, που οδηγούν στην άμεση καταστροφή του αγγείου, την επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση, την πάχυνση του έσω χιτώνα, τη νέκρωση του μέσου και την ίνωση του έξω χιτώνα, τη στένωση ή και την απόφραξη του αυλού.

Όπως προαναφέρθηκε, η ακτινοβολήση της τραχηλικής χώρας είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρωτιδική νόσο. Αρκετές μελέτες προσπάθησαν να αποσαφηνίσουν το πώς η εξέλιξη της ακτινο-επαγόμενης αθηρωμάτωσης επηρεάζεται από παραμέτρους της ακτινοβολίας αλλά και από την αλληλεπίδραση της με άλλους παράγοντες κινδύνου. Το διάστημα από το πέρας της ακτινοθεραπείας, για την εμφάνιση αλλαγών στην ακτινοβολημένη καρωτίδα είναι αρκετά ευρύ, από τον πρώτο χρόνο μέχρι και 10-15 χρόνια μετά. Οι γνώμες δίστανται και για το εάν η αύξηση του IMT και η CAS που αποδίδονται στη δράση της ακτινοβολίας είναι δοσοεξαρτώμενες. Ομόφωνη όμως είναι η άποψη των ερευνητών πως ο κίνδυνος για CAS μετά από ακτινοθεραπεία δεν επηρεάζεται από τη συμπληρωματική χημειοθεραπεία. Σχετικά με το συνδυασμό ακτινοθεραπείας με χειρουργική εκτομή, κάποιοι αναγνώρισαν υψηλότερα ποσοστά CAS σε ακτινοβολημένους και χειρουργημένους ασθενείς με κακοήγη νόσο. Άλλοι συμπέραναν πως η χειρουργική εκτομή του όγκου μειώνει τον κίνδυνο για CAS καθώς απαιτείται μικρότερη δόση ακτινοβολίας σε αυτά τα περιστατικά. Οι κοινοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στην πλειοψηφία των αναφερόμενων μελετών, καθώς και η ηλικία και το φύλο συσχετίστηκαν θετικά με τον κίνδυνο για CAS στους ακτινοβολημένους ασθενείς.

Η αύξηση του IMT, που επισυμβαίνει μετακτινικά, αλλά πριν την ανάπτυξη πλακών και στενώσεων, είναι χρήσιμο εργαλείο για τους κλινικούς για να προβλέψουν τον αληθή κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων αρκετά νωρίς ακόμα και σε ασθενείς φαινομενικά χαμηλού κινδύνου, κατά τους CVRFs, και να τους διαχειριστούν κατάλληλα, έγκαιρα και αποτελεσματικά, σύμφωνα με τους Den Ruijter και συν. και Polak και συν.(8) Η αύξηση του IMT(ως πρώιμου δείκτη αθηροσκλήρωσης) άρχεται τους πρώτους 12 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία και εξελίσσεται προοδευτικά το δεύτερο χρόνο ενώ έπειτα δεν εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου.(14) Όμως, βρέθηκε να συσχετίζεται θετικά με τη διάρκεια και τη δόση της ακτινοθεραπείας, καθώς και με την ηλικία των ακτινοβολημένων (σε αντιπαράθεση με την άποψη των Gianicolo και συν. όπου βρήκαν συσχέτιση IMT και ηλικίας στην ομάδα ελέγχου-μη ακτινοβολημένων).

Κάποιοι υπερηχογραφικοί μέθοδοι, δίνουν τη δυνατότητα αξιοποίησης και κάποιων, ακόμη πιο πρώιμων από το IMT, δεικτών όπως είναι το μέτρο ελαστικότητας Er και ο δείκτης β-index. Οι αυξημένες τιμές αυτών έχουν συσχετιστεί θετικά με την αρτηριακή σκλήρυνση, ως απότοκο της ακτινοθεραπείας

στην περιοχή του τραχήλου. Οι Pruijsen και συν. αναγνωρίζοντας εξίσου την αρτηριακή σκλήρυνση που επάγεται από την ακτινοβολία, προτείνουν τη μέτρηση των Shear Wave Velocity και Pulse Wave Velocity, παρότι στη μελέτη τους βρέθηκε υψηλότερη μόνο η SWV στην ακτινοβολημένη πλευρά.(16)

Οι μετακτινικές εστίες καρωτιδικής στένωσης καταλαμβάνουν σημαντικά μεγαλύτερη έκταση των αρτηριών και είναι συχνά πολυεστιακές, σε αντίθεση με τις βλάβες της κοινής αθηροσκλήρωσης, οι οποίες ως επί το πλείστον είναι μονήρεις και εντοπίζονται στον καρωτιδικό διχασμό και το αρχικό τμήμα της ICA. Επιπρόσθετο χαρακτηριστικό των στενώσεων που οφείλονται σε ακτινοβολία είναι η εντονότερη ίνωση και η μικρότερη φλεγμονή σε σχέση με τις εστίες της κοινής αθηροσκλήρωσης. Τέλος είναι πλάκες υποηχοϊκές, καθιστώντας τες επικίνδυνες για την πρόκληση TIAs ή AEE.(12)

Το χρονικό πλαίσιο στο οποίο συστήνεται ο υπερηχογραφικός έλεγχος από τους διάφορους ερευνητές διαφέρει. Όλοι συμφωνούν πως τα άτομα που έχουν ακτινοβοληθεί στην τραχηλική περιοχή για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου πρέπει να υπόκεινται σε προληπτικό υπερηχογραφικό έλεγχο των αγγείων του τραχήλου. Οι περισσότεροι από αυτούς συμφωνούν ότι είναι χρήσιμη μία αρχική εκτίμηση του καρωτιδικού συστήματος με υπέρηχο πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας.(10) Με αυτόν τον τρόπο δίνεται η δυνατότητα χαρτογράφησης του καρωτιδικού συστήματος πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας και διευκολύνεται η σύγκριση μετά την ακτινοβολία, η αναγνώριση νέων πλακών, η επέκταση ή η αλλαγή των, υπερηχογραφικά αναγνωρίσιμων, χαρακτηριστικών των ήδη υπάρχουσών πλακών. Παρατηρείται ένα μεγάλο εύρος στο χρονικό διάστημα που προτείνεται από τις διάφορες μελέτες για την έναρξη του προληπτικού ελέγχου και του επανελέγχου. Οι διαφορετικές απόψεις πιθανολογείται ότι οφείλονται στις διαφορετικές παραμέτρους που έλαβαν υπόψη τους οι ερευνητές, καθώς ορισμένοι καθόρισαν το χρονικό διάστημα έναρξης του ελέγχου αρκετά νωρίς, από τον πρώτο κιόλας χρόνο μετά ακτινοθεραπείας, βάσει αλλαγών στο IMT που είναι ένα πρώιμος δείκτης της μετακτινικής αθηρωμάτωσης. Κάποιοι άλλοι εκτίμησαν ως μεγαλύτερη τη λανθάνουσα περίοδο από την ακτινοβολία της τραχηλικής περιοχής μέχρι την εμφάνιση καρωτιδικών πλακών, καθώς δεν συμπεριέλαβαν στη μελέτη τους τους πρώιμους δείκτες αθηροσκλήρωσης, όπως είναι το IMT και οι παράμετροι της αρτηριακής ακαμψίας αλλά πιο όψιμες αθηρωματικές αλλοιώσεις, όπως είναι ο σχηματισμός πλάκας ή στένωσης. Ορισμένοι, βασίστηκαν στο ότι το IMT

παραμένει αμετάβλητο για αρκετά χρόνια, μετά την αρχική του πάχυνση, και όρισαν τον επανέλεγχο με σημαντικό μεσοδιάστημα από το πρώτο υπερηχογράφημα, ενώ ο φόβος της επικείμενης καρωτιδικής στένωσης σε ασθενείς με αυξημένο IMT οδήγησε άλλους ερευνητές στο να προτείνουν στενή επιτήρηση. Σε καμία από τις επικαλούμενες, στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, μελέτες δεν αναφέρεται το μέγιστο χρονικό διάστημα μέχρι το οποίο πρέπει να τηρείται ο προληπτικός υπερηχογραφικός έλεγχος. Αυτό πιθανώς δικαιολογείται καθώς με την πάροδο του χρόνου αυξάνεται η δράση άλλων σχετιζόμενων με την αθηρωμάτωση παραγόντων (όπως είναι η ηλικία, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα, η παχυσαρκία κλπ.) συνεργατικά με την ακτινοθεραπεία. Ένα πρότυπο στενής παρακολούθησης που προκύπτει συνδυαστικά από τις προαναφερόμενες μελέτες αλλά που δεν έχει προταθεί από κάποιον ερευνητή είναι ο υπερηχογραφικός έλεγχος προ της ακτινοθεραπείας, τον πρώτο χρόνο μετά το πέρας των ακτινοβολιών και έπειτα ετήσιος έλεγχος. Πιθανώς μία τέτοια πρόταση να μην έχει την επιθυμητή σχέση κόστους-αποτελέσματος, αν και θα μπορούσε να αποτελέσει αντικείμενο κάποιας επόμενης μελέτης.

6)ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ακτινοβολία της τραχηλικής χώρας σε άτομα με κακοήγη νόσο κεφαλής και τραχήλου έχει συσχετιστεί άμεσα με μετακτινικές καρωτιδικές αλλοιώσεις, όπως είναι η αύξηση του IMT, ο σχηματισμός πλακών και η στένωση ή απόφραξη του αυλού της καρωτίδας. Συνέπεια των συγκεκριμένων καρωτιδικών αλλοιώσεων είναι η έκθεση των ασθενών αυτών σε υψηλότερο κίνδυνο για TIAs και AEE. Η εφαρμογή προγραμμάτων πρόληψης με υπερηχογράφημα φαίνεται να επιτρέπει την πρόωμη διάγνωση και διαχείριση τέτοιων βλαβών. Ωστόσο, αν και έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες με σκοπό να οριστούν τα χρονικά διαστήματα για την έναρξη του ελέγχου και τον προγραμματισμό του επανελέγχου, δεν εφαρμόζεται ακόμη κάποιο πρωτόκολλο κοινής αποδοχής σε παγκόσμιο επίπεδο, καθιστώντας εμφανή την ανάγκη για περισσότερες μελέτες με το συγκεκριμένο αντικείμενο.

Βιβλιογραφία

1. Gianicolo ME, Gianicolo EAL, Tramacere F, Andreassi MG, Portaluri M. Effects of external irradiation of the neck region on intima media thickness of the common carotid artery. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010;8(1).
2. Gujral DM, Chahal N, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Radiation-induced carotid artery atherosclerosis. *Radiotherapy and Oncology*. 2014;110(1):31–8.
3. Fernández-Alvarez V, López F, Suárez C, Strojan P, Eisbruch A, Silver CE, et al. Radiation-induced carotid artery lesions. Vol. 194, *Strahlentherapie und Onkologie*. Urban und Vogel GmbH; 2018. p. 699–710.
4. Society of Clinical Oncology A. Head and Neck Cancer „ What is head and neck cancer? [Internet]. 2022. Available from: www.cancer.net
5. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM, et al. Head and neck cancers, version 2.2020. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2020 Jul 1;18(7):873–98.
6. Gormley M, Creaney G, Schache A, Ingarfield K, Conway DI. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *Br Dent J*. 2022 Nov 11;233(9):780–6.
7. Xu J, Cao Y. Radiation-Induced Carotid Artery Stenosis: A Comprehensive Review of the Literature. *Interv Neurol*. 2013;2(4):183–92.
8. Randolph, APRN W, E. Dains, DrPH, JD, APRN, FNP-BC, FNAP, FAANP J. Ultrasound Evaluation of Carotid Artery Intima-Media Thickness: Effective Early Marker of Carotid Artery Disease in Adult Head and Neck Cancer Patients After Neck Radiation? *J Adv Pract Oncol*. 2022 Sep 1;13(7):683–94.
9. Gujral DM, Shah BN, Chahal NS, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Clinical features of radiation-induced carotid atherosclerosis. *Clin Oncol*. 2014 Feb;26(2):94–102.
10. 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 [Internet]. Available from: <http://archsurg.jamanetwork.com/>
11. Fernández-Alvarez V, Nieto CS, Alvarez FL. Arterial stiffness as an ultrasound biomarker of radiation-induced carotid artery disease. *Vasa - European Journal of Vascular Medicine*. 2021 Sep 1;50(5):348–55.
12. Trojanowski P, Sojka M, Trojanowska A, Wolski A, Roman T, Jargiello T. Management of Radiation Induced Carotid Stenosis in Head and Neck Cancer. *Transl Oncol*. 2019 Aug 1;12(8):1026–31.

13. Kim BJ, Kang HG, Lee SW, Jung J, Lee MH, Kang DW, et al. Changes in the common carotid artery after radiotherapy: Wall thickness, calcification, and atherosclerosis. *Journal of Clinical Neurology (Korea)*. 2018 Jan 1;14(1):35–42.
14. 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 Oct 16;9(10).
15. Li Y, Kwong DLW, Wu VWC, Yip SP, Law HKW, Lee SWY, et al. Computer-assisted ultrasound assessment of plaque characteristics in radiation-induced and non-radiation-induced carotid atherosclerosis. *Quant Imaging Med Surg*. 2021 Jun 1;11(6):2292–306.
16. Pruijssen JT, Wilbers J, Meijer FJA, Pegge SAH, Loonen JJ, de Korte CL, et al. Assessing radiation-induced carotid vasculopathy using ultrasound after unilateral irradiation: a cross-sectional study. *Radiation Oncology*. 2022 Dec 1;17(1).
17. Cheng SWK, Ting ACW, Wu LLH. Ultrasonic analysis of plaque characteristics and intimal-medial thickness in radiation-induced atherosclerotic carotid arteries. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2002;24(6):499–504.