



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΥΓΕΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

(MSc in Heart Failure-Cardio-oncology-Cardiac Rehabilitation)



Μεταπτυχιακή Διπλωματική εργασία

“Ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου και καρδιαγγειακές επιπλοκές”

Υπό

Χριστίνας Τσαντεκίδου (Ιατρός)

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

***“Καρδιακή ανεπάρκεια - Καρδιο-ογκολογία - Καρδιαγγειακή
αποκατάσταση”***

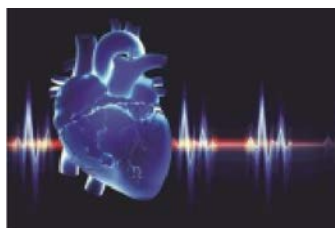
Λάρισα, Φεβρουάριος 2024



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΥΓΕΙΑΣ**



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
“ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ-ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ”
(MSc in Heart Failure-Cardio-oncology-Cardiac Rehabilitation)



“Mediastinal radiation and cardiovascular complications”

Λάρισα, Φεβρουάριος 2024

“Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας”.

Υπογραφή :

Τσαντεκίδου Ρ. Χριστίνα

ΤΣΑΝΤΕΚΙΔΟΥ ΧΡΙΣΤΙΝΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής,
2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων :

Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής επιτροπή :

1. Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Τσούγκος Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής Φυσικής, Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. Πάντσιος Χρήστος, Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος :

1. Οικονόμου Δημήτριος, Διευθυντής ΕΣΥ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα Αγγλικά :

“Mediastinal radiation and cardiovascular complications”

Ευχαριστίες

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε ως Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με τίτλο "Καρδιακή Ανεπάρκεια-Καρδιοογκολογία-Καρδιαγγειακή Αποκατάσταση".

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κο Σκουλαρίγκη Ιωάννη, Καθηγητή Καρδιολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την καθοδήγηση και τη συμβολή του για την ολοκλήρωση της εργασίας αυτής καθώς και τον κο Τσούγκο Χρυσοβαλάντη-Ιωάννη, Φυσικό του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την επίβλεψη και τις συμβουλές του .

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου που βρίσκεται πάντα δίπλα μου όσα χιλιόμετρα και αν μας χωρίζουν .

Χριστίνα Ρ. Τσαντεκίδου

Στη μητέρα και την αδελφή μου.

Ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου και καρδιαγγειακές επιπλοκές

Περίληψη

Η ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου σε νεοπλάσματα του μαστού, πνεύμονος, οισοφάγου και λεμφωμάτων στοχεύει στην άμεση έκθεση των καρκινικών κυττάρων σε μεγάλες δόσεις ακτίνων x, πρωτονίων ή νετρονίων και με αυτόν τον τρόπο ενισχύει την προσπάθεια για εξόντωση και περιορισμό της καρκινικής εστίας. Αυτή είναι μια κοινή θεραπευτική παρέμβαση και το ποσοστό των ασθενών που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία και ιδιαίτερα σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικά σχήματα έχει αυξηθεί δραματικά τις τελευταίες δεκαετίες. Η έκθεση όμως του μεσοθωρακίου σε θεραπευτικές δόσεις ακτινοβολίας έχει αποδειχτεί ότι οδηγεί στην εκδήλωση καρδιαγγειακών επιπλοκών καθώς επηρεάζονται και οι γύρω υγιείς ιστοί παρά τις προσπάθειες που γίνονται για περιορισμό της πρόσληψης της ακτινοβολίας από την καρδιά. Η προκαλούμενη από την ακτινοβολία καρδιακή βλάβη (Radiation-Induced Heart Disease-RIHD) πιθανό να είναι οξεία (σπανιότερη εκδήλωση) ή όψιμη (συχνότερη, μετά την πάροδο μηνών ή ετών). Οι συχνότερες καρδιαγγειακές επιπλοκές της ακτινοθεραπείας είναι η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια, η βαλβιδική νόσος, οι παθήσεις του περικαρδίου, οι διαταραχές του ρυθμού, η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και η επασβέστωση της ανιούσας αορτής/αορτικού τόξου. Οι επιπλοκές αυτές είναι δοσοεξαρτώμενες και συσχετίζονται με την περιοχή της ακτινοβολίας. Σκοπός της διπλωματικής αυτής εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση και συγκέντρωση δεδομένων αναφορικά με τις καρδιαγγειακές επιπλοκές που εκδηλώνονται μετά την έκθεση του μεσοθωρακίου σε θεραπευτικές δόσεις ακτινοβολίας με ιδιαίτερη ανάπτυξη επιμέρους θεμάτων όπως είναι οι παράγοντες κινδύνου, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, οι κλινικές εκδηλώσεις, η πρόληψη και τέλος η έγκαιρη αναγνώριση των επιπλοκών αυτών.

Λέξεις κλειδιά:

Mediastinal Radiation and Cardiovascular complications

Abstract

Radiotherapy of the mediastinum in neoplasms of the breast, lung, esophagus and lymphomas aims at the direct exposure of cancer cells to large doses of x-rays, protons or neutrons and in this way strengthens the effort to destroy and limit the cancerous cells. This is a common therapeutic pathway and the percentage of patients undergoing radiation therapy and especially in combination with chemotherapy regimens has been increasing dramatically the last decades. However, the exposure of the mediastinum to therapeutic doses of radiation has been proven to lead to the manifestation of a multitude of cardiovascular complications as the surrounding tissues are also affected despite the efforts made to limit the intake of radiation by the heart. The heart damage caused by radiation (Radiation-Induced Heart Disease-RIHD) likely to be acute (rare occurrence) or late (more frequent, after months or years). The most frequent cardiovascular complications of radiation therapy are coronary artery disease, heart failure, valvular disease, diseases of the pericardium, conduction abnormalities, dysfunction of the autonomic nervous system and calcification of the aorta. These complications are dose-dependent and related to the area of radiation. In this literature review I focus on risk factors, basic pathophysiological mechanisms, clinical manifestations, methods for early detection and prevention of RIHD.

Key words :

Radiotherapy, Mediastinum, Cardiotoxicity, Prevention, Screening

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Ευχαριστίες.....

Περίληψη.....

Abstract.....

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Α

A1. Εισαγωγή.....1

A2. Γενικές αρχές ακτινοθεραπείας2

A3. Προδιαθεσικοί παράγοντες-παράγοντες κινδύνου.....4

A4. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί.....6

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Β

B1.ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ

B1.1 Στεφανιαία νόσος.....8

B1.2 Βαλβιδοπάθειες.....13

B1.3 Μυοκαρδιοπάθεια.....16

B1.4 Νόσος περικαρδίου.....18

B1.5 Διαταραχές ερεθισματογωγού συστήματος.....22

B1.6 Διαταραχές αυτόνομου νευρικού συστήματος.....23

B1.7 Παθήσεις των μεγάλων αγγείων του μεσοθωρακίου.....24

B2.ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ

B2.1 Πρόληψη.....25

B2.2 Παρακολούθηση-Screening.....27

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Γ. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....29

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....30

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....31

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....32

A1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

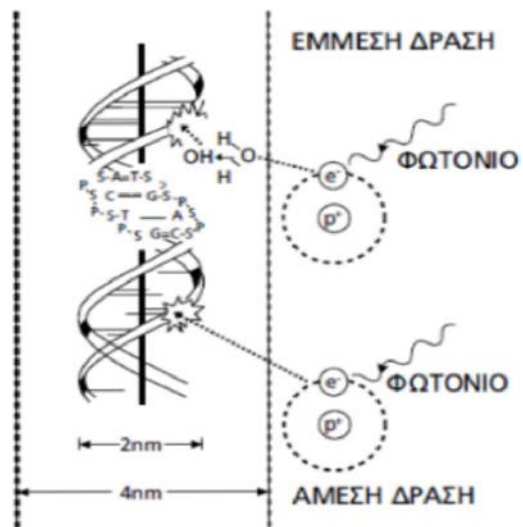
Λόγω της αυξημένης επίπτωσης των κακοηθειών που αφορούν το μεσοθωράκιο έχει αυξηθεί το ποσοστό των ογκολογικών ασθενών που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία της πάσχουσας περιοχής με σκοπό την όσο το δυνατό αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση. Η ακτινοβολία του μεσοθωρακίου αφορά ασθενείς με λεμφώματα καθώς και κακοήθειες του μαστού, πνεύμονος και οισοφάγου. Η ακτινοθεραπεία έχει συμβάλλει σημαντικά στην καλύτερη έκβαση της νόσου και τη βελτίωση της πενταετούς επιβίωσης των ογκολογικών ασθενών¹. Παρόλα αυτά η ακτινοβολία του μεσοθωρακίου και ιδίως των γύρω ιστών συνδέεται με την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών. Οι επιπλοκές αυτές περιλαμβάνουν τη στεφανιαία νόσο, τις βαλβιδοπάθειες, τη μυοκαρδιοπάθεια, την περικαρδιακή νόσο, τη δυσλειτουργία του ερεθισματογωγού συστήματος, του αυτόνομου νευρικού συστήματος καθώς και την επασβέστωση της αορτής^{2,3}. Αυτές τις οντότητες θα κληθεί να αντιμετωπίσει ο σύγχρονος ιατρός ο οποίος θα πρέπει να είναι εξοικειωμένος με αυτές έτσι ώστε να είναι σε θέση να συμβάλλει καθοριστικά τόσο στην πρόληψη όσο και τη θεραπεία των καρδιαγγειακών συμβαμάτων που προκύπτουν μετά την έκθεση σε συνεδρίες ακτινοθεραπείας. Πρέπει να τονιστεί ότι οι καρδιαγγειακές επιπλοκές αποτελούν την δεύτερη κυριότερη αιτία θανάτου των ογκολογικών ασθενών που έλαβαν ακτινοθεραπεία^{4,5}. Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των επιπλοκών συσχετίζεται με το συνδυασμό χημειοθεραπείας-ακτινοθεραπείας (ιδίως ανθρακυκλίνες, trastuzumab και φλουορουρακίλη)⁶, τη συνολική δόση της ακτινοβολίας(>30 Gy/m²)⁷, την ηλικία έκθεσης σε ακτινοθεραπεία καθώς και με άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες που καθιστούν τον ασθενή πιο επιρρεπή όπως είναι το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, το θετικό για καρδιαγγειακά νοσήματα οικογενειακό ιστορικό^{6,7,8}. Η καρδιοτοξικότητα που συσχετίζεται με την ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου εκδηλώνεται συνήθως 10-30 έτη μετά τη θεραπεία⁶ πράγμα που κάνει επιτακτική την ανάγκη για έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση των επιπλοκών μέσω της

μακροχρόνιας παρακολούθησης των ογκολογικών ασθενών ακόμη και πολλά έτη μετά την ολοκλήρωση των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών⁴.

A2. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η ακτινοθεραπευτική ογκολογία είναι η ιατρική ειδικότητα που σκοπό έχει μέσω της αξιοποίησης υψηλής ενέργειας ιονίζουσας ακτινοβολίας να επιτύχει τον περιορισμό ή την εξάλειψη των καρκινικών κυττάρων. Σύμφωνα με στατιστικά δεδομένα φαίνεται ότι το 50-60% των ογκολογικών ασθενών κατά την πορεία της νόσου τους θα υποβληθούν σε συνεδρίες ακτινοθεραπείας¹. Υπάρχουν δύο είδη ακτινοθεραπείας, η ηλεκτρομαγνητική (χρήση ακτινών Χ και ακτινοβολίας γάμμα) και η σωματιδιακή ακτινοβολία (ηλεκτρόνια, σωμάτια α και β, πρωτόνια, νετρόνια και π-μεσόνια). Ως δόση ορίζεται η μέση εναποτιθέμενη ενέργεια ανά μονάδα μάζας ιστού. Μονάδα μέτρησης είναι το grey (Gy) το οποίο εκφράζει την απορροφούμενη ενέργεια ανά μονάδα υλικού για όλες τις ιοντίζουσες ακτινοβολίες και για κάθε υλικό. Η αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας οφείλεται στη βλάβη που προκαλείται από την ακτινοβολία στο DNA είτε άμεσα με την επίδραση του ηλεκτρονίου στην έλικα του DNA, τον ιοντισμό και τη διάσπαση της έλικας είτε έμμεσα με την επίδραση των ριζών του υδροξυλίου που προκύπτουν από την δράση του υδροξυλίου στο νερό⁹. Θεωρείται ότι στην ακτινοθεραπεία, το 85% των βιολογικών επιδράσεων οφείλεται στην έμμεση δράση της ακτινοβολίας και μόνο το 15% στην άμεση¹⁰. Η κυτταρική ακτινοευαισθησία είναι μεγαλύτερη κατά τις φάσεις M και G2 του κυτταρικού κύκλου. Τα ακτινοβλημένα κύτταρα συγκεντρώνονται στη φάση G2 πράγμα που σημαίνει ότι κατά την επόμενη συνεδρία ακτινοθεραπείας είναι περισσότερο ακτινοευαίσθητα και συνεπώς η ακτινοβολία πιο αποτελεσματική στην εξόντωση των καρκινικών κυττάρων¹⁰. Οι βλάβες της διπλής έλικας DNA συνήθως προκαλούν τον κυτταρικό θάνατο ακαριαία μετά από 5-6 μιτώσεις. Η ακτινοθεραπεία χωρίζεται σε τρεις φάσεις¹⁰. Στην

πρώτη φάση -τη φυσική φάση η ακτινοβολία αλληλεπιδρά με τα άτομα ή μόρια της ύλης και δημιουργούνται ιόντα-ελεύθερες ρίζες. Στη δεύτερη-τη χημική φάση αλληλεπιδρούν οι ελεύθερες ρίζες και τα μόρια του κυττάρου με αποτέλεσμα τη διάσπαση των χημικών δεσμών και τη δημιουργία νέων π.χ διάσπαση ενός χημικού δεσμού στην αλυσίδα DNA (θραύση αλυσίδας). Τέλος, στην τρίτη-τη βιολογική φάση γίνεται επιτυχής ή ανεπιτυχής επιδιόρθωση των βλαβών συμβατή με τη ζωή του κυττάρου είτε ανεπιτυχής επιδιόρθωση των βλαβών μη συμβατή με τη ζωή του κυττάρου. Τα άμεσα βιολογικά αποτελέσματα της ακτινοβολίας εκδηλώνονται εντός τεσσάρων ή περισσότερων εβδομάδων ενώ τα απώτερα αποτελέσματα σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα¹⁰. Τα καρκινικά κύτταρα λόγω της ιδιότητάς τους να υπερπολλαπλασιάζονται θεωρούνται ιδιαίτερα ακτινοευαίσθητα. Μοιράζοντας την ίδια δόση σε πολλά κλάσματα-συνεδρίες έχουμε θανάτωση καρκινικών κυττάρων δίνοντας παράλληλα τη δυνατότητα στα υγιή κύτταρα να ανανήψουν και να αυξήσουν ξανά τον αριθμό τους¹⁰. Πέρα από την ευεργετική επίδραση της ακτινοθεραπείας στα καρκινικά κύτταρα που είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη η επίπτωση της ακτινοβολίας στα υγιή κύτταρα είναι εξίσου σημαντική καθώς ανάλογα με την περιοχή που ακτινοβολείται προκύπτουν οι αντίστοιχες επιπλοκές. Στη διπλωματική αυτή εργασία θα γίνει όσο το δυνατό πιο εκτεταμένη αναφορά με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία στην ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου και στις καρδιαγγειακές επιπλοκές που προκύπτουν κατά τη θεραπευτική αυτή διαδικασία.



Εικόνα 1. Άμεση και έμμεση βλάβη DNA. Αναδιατύπωση από ΚΑΒΥΡΗΣ 2005-2006

A3. Προδιαθεσικοί παράγοντες-παράγοντες κινδύνου RIHD

Οι παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών επιπλοκών είναι δυνατό να χωριστούν σε δύο κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει τους παράγοντες που σχετίζονται με την ακτινοβολία και η δεύτερη αφορά τους ίδιους τους ασθενείς.

1. Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ακτινοβολία

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου συσχετίζονται με τη συνολική δοσολογία της ακτινοθεραπείας, τη μέση δόση πρόσληψης από την καρδιά, τον όγκο της καρδιάς που έχει λάβει ακτινοβολία, τη μέση δοσολογία (>3 Gy) των συνεδριών και το χρονικό διάστημα που παρεμβάλλεται μεταξύ αυτών, την τοποθεσία-εγγύτητα της εντόπισης του όγκου στην καρδιά καθώς και τη χρήση μέσων προστασίας της καρδιάς κατά τη θεραπεία όπως είναι η τεχνική των εισπνοών-εκπνοών και ο προστατευτικός εξοπλισμός^{11,12}. Σε γενικές γραμμές είναι αποδεκτό ότι συνολική δοσολογία ακτινοθεραπείας που ξεπερνάει τα 30 Gy συνδέεται με καρδιαγγειακές επιπλοκές¹³. Σε μια αναδρομική μελέτη οι Hancock et al διαπίστωσαν ότι ανάμεσα σε 2,232 ασθενείς με νόσο Hodgkin που έλαβαν ακτινοθεραπεία με δοσολογία πάνω από 30 Gy υπήρξε 3.5 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό¹⁴. Οι Rutqvist et al σε μελέτη με γυναίκες με καρκίνο του μαστού που έλαβαν μεγάλη μέση καρδιακή δόση λόγω της εντόπισης του όγκου στον αριστερό μαστό έδειξαν ότι ο κίνδυνος στις γυναίκες αυτές για στεφανιαία νόσο ήταν μεγαλύτερος σε σχέση με τις γυναίκες που έλαβαν ακτινοθεραπεία για κακοήθεια του δεξιού μαστού¹⁵.

2. Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή

Στους παράγοντες αυτούς ανήκουν η έκθεση σε ακτινοβολία σε νεαρή ηλικία, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, το κάπνισμα και το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νόσων¹⁶. Οι Van Nimwegen et al ανέδειξαν ότι ασθενείς νεότεροι των 25 ετών που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου έχουν 4.6-7.6 φορές

μεγαλύτερη πιθανότητα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό να εμφανίσουν στεφανιαία νόσο¹⁷. Η ταυτόχρονη έκθεση σε ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία, ιδίως ανθρακυκλίνες, εντείνει την πιθανότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁴. Το κάπνισμα σύμφωνα με τους Hooping et al τριπλασιάζει το κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου¹⁸. Επιπλέον, μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν την επιδιόρθωση του DNA πιθανόν καθιστούν τα υγιή κύτταρα πιο επιρρεπή στην ακτινοβολία¹⁹.

Η ταυτοποίηση των παραγόντων αυτών είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς θα συμβάλλει στην έγκαιρη αναγνώριση ασθενών υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα βοηθώντας έτσι στην άσκηση προληπτικής ιατρικής και στην τροποποίηση-βελτιστοποίηση των τεχνικών γύρω από την ακτινοθεραπεία.



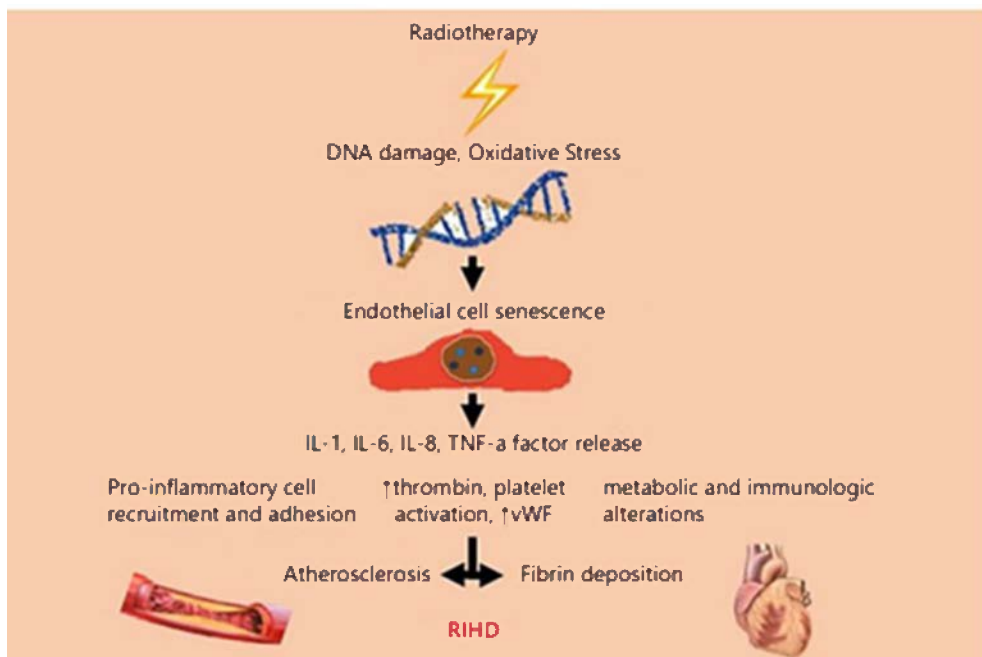
Εικόνα 2. Παράγοντες κινδύνου για RIHD- Radiation-Induced Heart Disease

Αναδιατύπωση από Ellahham S et al. Radiat Oncol J. 2022.

A4. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί RIHD

Η πρώτη καταγραφή καρδιαγγειακών επιπλοκών αφορά άτομα που επιβίωσαν από επίθεση με ατομική βόμβα²⁰. Σήμερα, η ακτινοβολία σχετίζεται αποκλειστικά με την ακτινοθεραπεία σε ασθενείς καρκινοπαθείς και τις επιπλοκές αυτές θα κληθεί να αναγνωρίσει και να αντιμετωπίσει ο σύγχρονος ιατρός. Κατά την ακτινοθεραπεία επηρεάζονται τα καρκινικά και τα μη καρκινικά κύτταρα, ιδιαίτερα αυτά που έχουν την ικανότητα να υπερπολλαπλασιάζονται²¹. Το βασικό βήμα που εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων μετά από ακτινοθεραπεία περιλαμβάνει τη γήρανση των ενδοθηλιακών κυττάρων λόγω της βλάβης του DNA και του οξειδωτικού στρες που πυροδοτείται από την ακτινοβολία των ιστών-κυττάρων²². Τα γερασμένα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν πρωτεΐνες και προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που ενεργοποιούν ένα μονοπάτι αντιδράσεων²³. Στις αντιδράσεις αυτές εμπλέκονται τα αυξημένα επίπεδα IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α καθώς και δραστικές μορφές του οξυγόνου²³. Λόγω της αύξησης των επιπέδων των σελεκτινών, ιντεγκρινών και ανοσοφαιρινών ακολουθεί η επιστράτευση των προφλεγμονωδών κυττάρων²⁴. Τα αυξημένα επίπεδα στην κυκλοφορία του παράγοντα von Willebrand(vWF) καθώς και τα μειωμένα επίπεδα της θρομβομοντουλίνης οδηγούν στην αύξηση της συγκέντρωσης της ελεύθερης θρομβίνης και συνεπώς την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τη δημιουργία έτσι μια προθρομβογόνας κατάστασης²⁵. Επιπλέον, οι μεταβολικές και ανοσολογικές μεταβολές συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης γλυκόλυσης, της μιτοχονδριακής οξείδωσης, του μεταβολισμού των λιπιδίων και της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος συμβάλλουν στην εγκατάσταση της νόσου²⁵. Το αποτέλεσμα αυτών των διεργασιών είναι η

επιτάχυνση της διαδικασίας της αθηροσκλήρυνσης, η εναπόθεση ινικής, η πάχυνση της έσω στιβάδας, η συσσώρευση λιπιδίων, η φλεγμονή και η θρόμβωση. Το φάσμα των καρδιαγγειακών παθήσεων που συνδέεται με την έκθεση σε ακτινοβολία περιλαμβάνει τη στεφανιαία νόσο, την περικαρδιακή νόσο, τη μυοκαρδιοπάθεια, τη βαλβιδοπάθεια και τις διαταραχές του ερεθισματογωγού συστήματος. Στη συνέχεια της διπλωματικής αυτής εργασίας θα γίνει ιδιαίτερη αναφορά στις παθήσεις αυτές με σκοπό την κατανόηση και την έγκαιρη αναγνώριση τους.



Εικόνα 3. Αναδιατύπωση από Koutroumpakis E et al¹⁶.

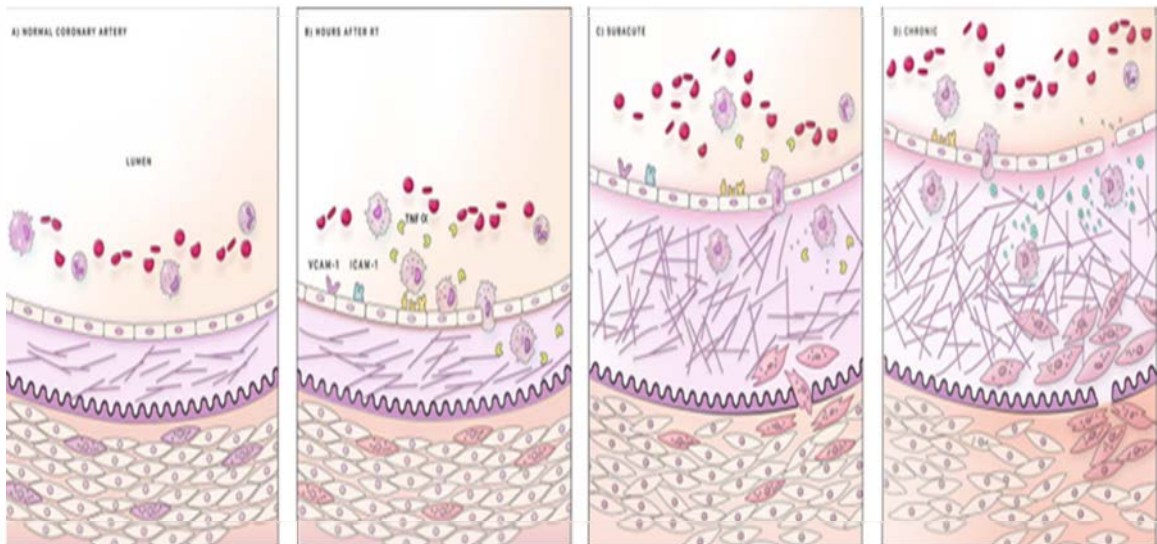
Παθοφυσιολογικός μηχανισμός των καρδιαγγειακών νοσημάτων μετά την ακτινοθεραπεία (RIHD- Radiation-Induced Heart Disease)

B1.ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ

B1.1 Στεφανιαία νόσος

Η στεφανιαία νόσος είναι μια από τις συχνότερες καρδιαγγειακές επιπλοκές της ακτινοθεραπείας του μεσοθωρακίου. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της στεφανιαίας νόσου που επάγεται από την ακτινοθεραπεία περιλαμβάνουν τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, την ελάττωση της τριχοειδικής πυκνότητας, την αθηρογένεση και την ίνωση των στεφανιαίων αγγείων τόσο σε μικροαγγειακό όσο και σε μακροαγγειακό επίπεδο²⁶. Στην οξεία φάση της παθογένειας αυτής υπάρχει μεγάλη συγκέντρωση των δραστικών μορφών οξυγόνου-ROS(ελεύθερες ρίζες, ιόντα, συνδυασμός ελευθέρων ριζών και ιόντων) πράγμα που προκαλεί οξειδωτική βλάβη στις δομές των κυττάρων-DNA, πρωτεϊνών και λιπιδίων. Η αυξημένη συγκέντρωση των δραστικών μορφών οξυγόνου έχει ως αποτέλεσμα την οξεία αντιφλεγμονώδη αντίδραση με την απελευθέρωση χημειοτακτικού παράγοντα, tumor necrosis factor(TNF) και ιντερλευκινών(1,6,8) γεγονός που οδηγεί στη συσσώρευση ουδετεροφίλων στις εκτεθειμένες περιοχές²⁶. Η απάντηση αυτή είναι παρόμοια με την διαδικασία της αθηρογένεσης και είναι βασικό στοιχείο της παθοφυσιολογίας της στεφανιαίας νόσου μετά την έκθεση σε ακτινοβολία του μεσοθωρακίου. Η ακτινοβολία αυτή αυξάνει την ενδοθηλιακή διαπερατότητα και συνεπώς τη διήθηση των λιπιδίων και την εναπόθεση αυτών. Επιπλέον, φαίνεται ότι η ενεργοποίηση λυσοσωματικών ενζύμων συμβάλλει στη δημιουργία αθηρωματικών πλακών που είναι επιρρεπείς στη θρόμβωση²⁶. Στη χρόνια φάση παρατηρείται η ίνωση των στεφανιαίων αγγείων που προκύπτει από την απελευθέρωση προ-ινωτικών κυτοκινών(IL-4,IL-13), αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων, ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα, βασικού ινοβλαστικού παράγοντα και του μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα beta (TGF-beta)²⁷. Ο TGF-beta ενεργοποιείται από τα δραστικά παράγωγα του οξυγόνου-ROS για την σύνθεση κολλαγόνου και την προαγωγή της ίνωσης μέσω διεργασιών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας²⁶. Ο TGF-beta αυξάνει τη σύνθεση υποδοχέων

πρωτεασών με σκοπό την αποφυγή της αποδόμησης των συστατικών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και την ανεμπόδιστη συνέχιση της ινωτικής διεργασίας²⁶.



Εικόνα 4. Αναδιατύπωση από Cuomo JR et al²⁹

Παθοφυσιολογικός μηχανισμός στεφανιαίας νόσου μετά από ακτινοθεραπεία

(Α)Φυσιολογική μορφολογία αγγείου (Β)Ενδοθήλιο λίγες ώρες μετά την ακτινοθεραπεία-παρουσία μακροφάγων που εκκρίνουν προϊνωτικές χημειοκίνες όπως ο TGF-beta και μετατρέπουν τα λεία μυϊκά κύτταρα σε μυοϊνοβλάστες που παράγουν μεγάλες ποσότητες κολλαγόνου τύπου IV (Γ)Χρόνια ίνωση (Δ)Σταδιακή στένωση αγγείου μήνες ή χρόνια μετά

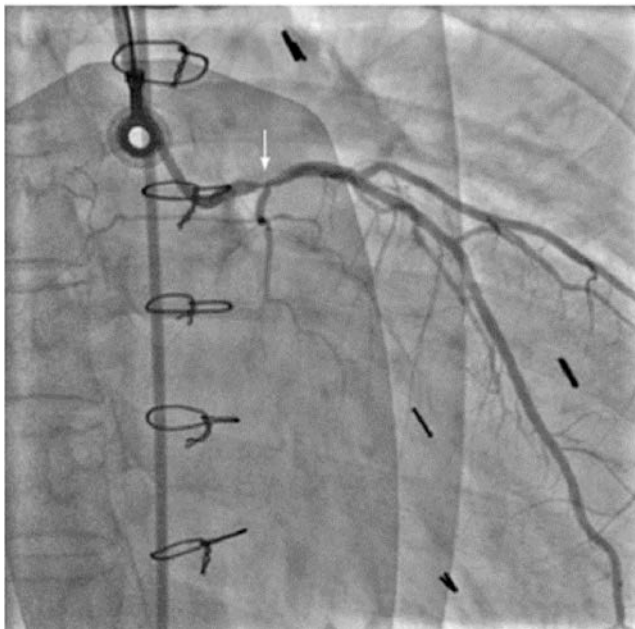
Οι Darby et al σε μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη κατέγραψαν τη συχνότητα των στεφανιαίων συμβαμάτων σε ασθενείς μετά από ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου λόγω κακοήθειας του μαστού. Η μέση τιμή της δόσης ακτινοβολίας που προσλήφθηκε από την καρδιά ήταν 1-2 Gy κατά την ακτινοθεραπεία του δεξιού μαστού και 10 Gy κατά την έκθεση του αριστερού μαστού. Το συμπέρασμα της μελέτης αυτής ήταν ότι για κάθε 1 Gy μέσης έκθεσης της καρδιάς σε ακτινοβολία ο κίνδυνος για ισχαιμικό επεισόδιο αυξάνεται κατά 7.4% σε βάθος 5 έως 20 ετών από την έναρξη της ακτινοθεραπείας⁸. Ακόμη, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι σε ακτινοθεραπεία του αριστερού μαστού υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος στεφανιαίας νόσου σε

σχέση με την ακτινοβολία του δεξιού μαστού. Μελέτη ασθενών με Hodgkin λέμφωμα και ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου έδειξε ότι υπάρχει 2.5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα οι ασθενείς αυτοί να υποστούν μυοκαρδιακή ισχαιμία σε σχέση με ασθενείς που δεν έλαβαν ακτινοθεραπεία²⁸. Η ίδια μελέτη των Heidenreich et al υποδεικνύει ότι η διαστολική δυσλειτουργία μετά από ακτινοθεραπεία αυξάνει τον κίνδυνο ισχαιμικού επεισοδίου²⁸.

Πάνω από το 50% των περιπτώσεων στεφανιαίας νόσου εκδηλώνονται μετά την πάροδο της πρώτης δεκαετίας από την έκθεση σε ακτινοθεραπεία²⁹. Η στεφανιαία νόσος μετά από την ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου εκδηλώνεται ως σταθερή στηθάγχη, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια³⁰. Στην κατηγορία αυτή των ασθενών η σιωπηλή μυοκαρδιακή ισχαιμία λόγω βλάβης των νευρικών απολήξεων είναι συχνότερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό^{31,32}. Η ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου συσχετίζεται με στένωση κυρίως του πρόσθιου κατιόντα κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας (LAD) και της δεξιάς στεφανιαίας (RCA) ενώ η ακτινοθεραπεία του αριστερού μαστού φαίνεται να επηρεάζει ιδιαιτέρως τον LAD³³. Αγγειογραφικά, οι βλάβες αυτές είναι διάχυτες και εγγύς³⁴. Η μελέτη των Heidenreich PA et al συγκέντρωσε 294 ασυμπτωματικούς ασθενείς με νόσο Hodgkin που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου λαμβάνοντας μέση καρδιακή δοσολογία 35 Gy³⁵. Διαπιστώθηκε ότι 2.7% των ασθενών αυτών σε στεφανιογραφικό έλεγχο έπασχε από στεφανιαία νόσο τριών αγγείων ενώ το 7.5% είχε στενώσεις >50% σε ένα τουλάχιστον αγγείο.

Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική εταιρία (Ε.Κ.Ε) συστήνει την έναρξη της παρακολούθησης πέντε έτη μετά την υποβολή σε ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου σε ασθενείς έστω και ασυμπτωματικούς με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση και πρόληψη⁴. Η Ε.Κ.Ε προτείνει επίσης τον υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο πριν την έναρξη των συνεδριών ακτινοθεραπείας και την επανάληψη της μελέτης ανά πενταετία. Σε ασθενείς με συννοσηρότητες και παράγοντες κινδύνου οι Cuomo et al προτείνουν την stress υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη στην πενταετία²⁹. Οι Girinsky et al στην προσπάθεια ανάδειξης με την απεικόνιση μέσω αξονικής στεφανιογραφίας της επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με

νόσο Hodgkin που έλαβαν ακτινοθεραπεία έδειξαν ότι υπάρχει μια αύξηση της επίπτωσης από 15% την πρώτη πενταετία της ακτινοθεραπείας στο 34% μετά την πάροδο δέκα ετών από την ακτινοβολία του μεσοθωρακίου³⁶. Πέρα από τις απεικονιστικές τεχνικές σημαντικός είναι και ο προσδιορισμός των βιοδεικτών όπως είναι η τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας και το νατριουρητικό πεπτίδιο. Οι τιμές των βιοδεικτών αυτών αυξάνονται όσο αυξάνεται η μέση καρδιακή δόση ακτινοβολίας³⁷. Επιπλέον φαίνεται ότι υπάρχει συσχέτιση των αυξημένων τιμών της C αντιδρώσας πρωτεΐνης με τη στεφανιαία και τη βαλβιδική νόσο³⁸.



Εικόνα 5.

Αναδιατύπωση από Heidenreich PA, Kapoor JR. Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease.

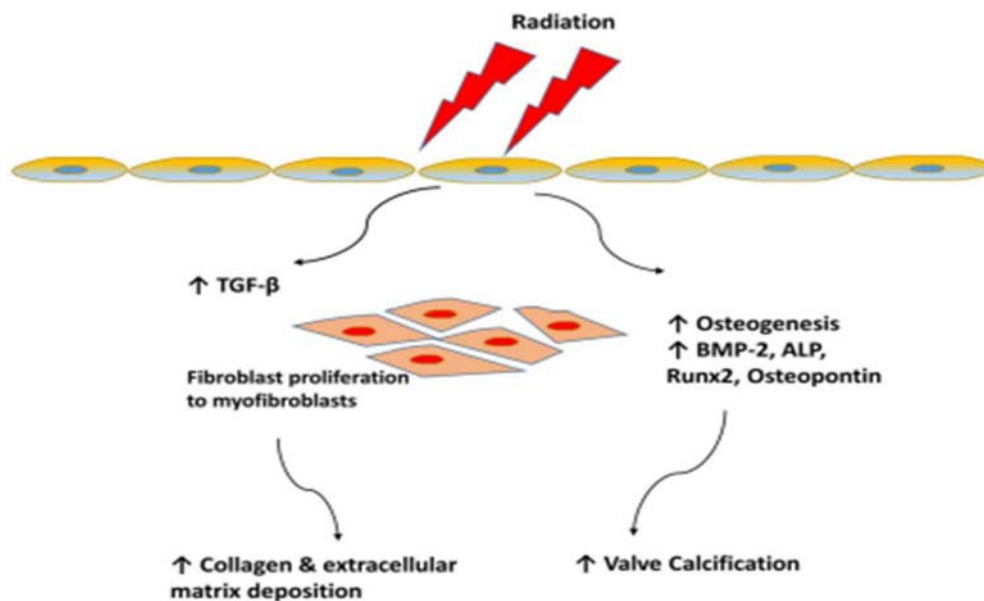
Νεαρός ασθενής μετά από ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου

Ο σχεδιασμός της θεραπευτικής παρέμβασης σε ασθενείς με ακτινοθεραπεία και στεφανιαία νόσο είναι πολυσύνθετος. Αρχικά, θα πρέπει τόσο πριν την έναρξη των συνεδριών ακτινοθεραπείας όσο κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωσή τους να γίνει εντατική προσπάθεια για ρύθμιση και περιορισμό των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα³⁹. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς σύμφωνα με τους Desai et al οι παράγοντες κινδύνου δρουν συνεργικά με την ακτινοβολία αυξάνοντας τον κίνδυνο για

στεφανιαία επεισόδια από 2% σε 7%³⁹. Η διαχείριση των ασθενών με στεφανιαία νόσο μετά από ακτινοθεραπεία (RICAD) δε διαφέρει από τις υπόλοιπες ομάδες ασθενών με στεφανιαία νόσο υπάρχουν ωστόσο αρκετές προκλήσεις στην αντιμετώπιση τους. Σε ασθενείς με ένδειξη για αορτοστεφανιαία παράκαμψη(CABG) θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν ότι αν έχει προηγηθεί ακτινοβολία του μεσοθωρακίου υπάρχει ο κίνδυνος τα φλεβικά και αρτηριακά μοσχεύματα να έχουν υποστεί ίνωση, βλάβη ή στένωση πράγμα που τα καθιστά μη βιώσιμα και ακατάλληλα για χρήση κάνοντας έτσι σημαντικό τον προεγχειρητικό αγγειογραφικό έλεγχο των μοσχευμάτων^{31,40}. Επιπλέον, η αορτοστεφανιαία παράκαμψη(CABG) συχνά επιπλέκεται λόγω της αργής επούλωσης του χειρουργικού τραύματος, της βλάβης του πνευμονικού παρεγχύματος, του τραυματισμού των αγγείων του θώρακα και την αυξημένη αιμορραγία τους, την αδυναμία επούλωσης των ιστών, την επασβέστωση της αορτής και της ανάγκης για επανάληψη της στερνοτομής αργότερα στην πορεία της ζωής του ασθενούς λόγω επαναστενώσεων των βλαβών^{41,42}. Η θνητότητα μετά από CABG σε ακτινοθεραπευμένους ασθενείς είναι υψηλότερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό³⁹. Οι Borges et al συστήνουν την χειρουργική παρέμβαση ως την “έσχατη λύση” λόγω κυρίως των μετεγχειρητικών επιπλοκών και της ανάγκης για επανάληψη της χειρουργικής επέμβασης λόγω επαναστένωσης ή ανάγκης για περικαρδιαεκτομή ή αντικατάσταση καρδιακής βαλβίδας⁴³. Η διαδερμική αγγειοπλαστική των αγγείων (PCI) σε ασθενείς μετά από ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου σύμφωνα με τους Fender et al δε φαίνεται να διαφέρει από το γενικό πληθυσμό όσον αφορά τις επιπλοκές και την πενταετή επιβίωση⁴⁴. Ωστόσο, οι Veeragandham et al υποστήριξαν ότι η ακτινοβολία συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο επαναστενώσεων των βλαβών⁴⁵ και οι Reed et al ότι το ιστορικό ακτινοθεραπείας αυξάνει την θνητότητα μετά από PCI με bare metal stent και balloon angioplasty⁴⁶. Αυτή η αύξηση της θνητότητας δεν παρατηρείται στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με αγγειοπλαστική με drug-eluting stents(DES) όπως δείχνουν οι Stone et al καθιστώντας την τεχνική αυτή πιο προσιτή στη διαχείριση της στεφανιαίας νόσου μετά από ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου⁴⁷. Στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχουν καταγραφές που να συγκρίνουν την αορτοστεφανιαία παράκαμψη και τη διαδερμική αγγειοπλαστική των αγγείων.

B1.2 Βαλβιδοπάθειες

Η έκθεση σε ακτινοβολία έχει συσχετισθεί με την αυξημένη επίπτωση της βαλβιδικής νόσου που χαρακτηρίζεται από την ίνωση και την επασβέστωση των δομών των βαλβίδων. Η επίπτωση αυτή είναι 26% στα 10 έτη μετά την ακτινοβολία και φτάνει έως το 60% στα 20 έτη⁴⁸. Η δοσολογία της ακτινοβολίας αποτελεί παράγοντα κινδύνου κλειδί καθώς όσο αυτή αυξάνεται(ιδίως >30 Gy) αυξάνεται και ο κίνδυνος βαλβιδοπάθειας⁴⁹. Η χορήγηση χημειοθεραπείας στον ασθενή πριν την ακτινοθεραπεία και συγκεκριμένα της κατηγορίας των ανθρακυκλινών σε δόσεις που ξεπερνούν τα 200mg/m² φαίνεται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο της βαλβιδοπάθειας^{17,50}. Οι βαλβίδες των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία εμφανίζουν διάχυτη ή εστιακή ίνωση, πάχυνση και επασβέστωση των γλωχινών και θηλοειδών μυών πράγμα που καθιστά την επισκευή τους ακόμα πιο περίπλοκη¹⁶. Όσον αφορά τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της βλάβης των καρδιακών βαλβίδων φαίνεται ότι η διαδικασία της ακτινοθεραπείας ενεργοποιεί ινωποιητικούς αυξητικούς παράγοντες όπως είναι ο αυξητικός παράγοντας β1, μυοϊνοβλάστες και διεγείρει την παραγωγή κολλαγόνου και την εναπόθεση του σε διάφορες δομές⁵¹. Επιπλέον παρατηρείται αυξημένη οστεογένεση και συγκέντρωση της οστικής μορφογεννητικής πρωτεΐνης 2, οστεοποντίνης, αλκαλικής φωσφατάσης και του παράγοντα Runx2 οδηγώντας έτσι στην επασβέστωση των βαλβίδων⁵².



Εικόνα 6. Αναδιατύπωση από Gujral DM et al. Heart 2015;0:1–8.

Οι βαλβίδες που επηρεάζονται συχνότερα είναι η μιτροειδής και η αορτική. Πιο συχνή είναι η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας και έπειτα η ανεπάρκεια της μιτροειδούς⁵³. Η στένωση της αορτικής, η ανεπάρκεια της τριγλώχινας και πνευμονικής βαλβίδας θεωρούνται σπανιότερες εκδηλώσεις της βαλβιδικής νόσου μετά από ακτινοβολία³². Σύμφωνα με τους Cella et al η δυσλειτουργία της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας είναι πιθανότερη σε ασθενείς με αυξημένου μεγέθους αριστερό κόλπο και κοιλία που υποβάλλονται σε ακτινοβολία >25-30 Gy⁵⁴. Ο ακρογωνιαίος λίθος για την διάγνωση της βαλβιδοπάθειας είναι η αναγνώριση των ανατομικών ανωμαλιών των βαλβίδων και η αξιολόγηση των επιπτώσεων της βαλβιδικής δυσλειτουργίας στην κοιλία.



Εικόνα 7. Αναδιατύπωση από Gujral DM et al. Heart 2015;0:1–8.

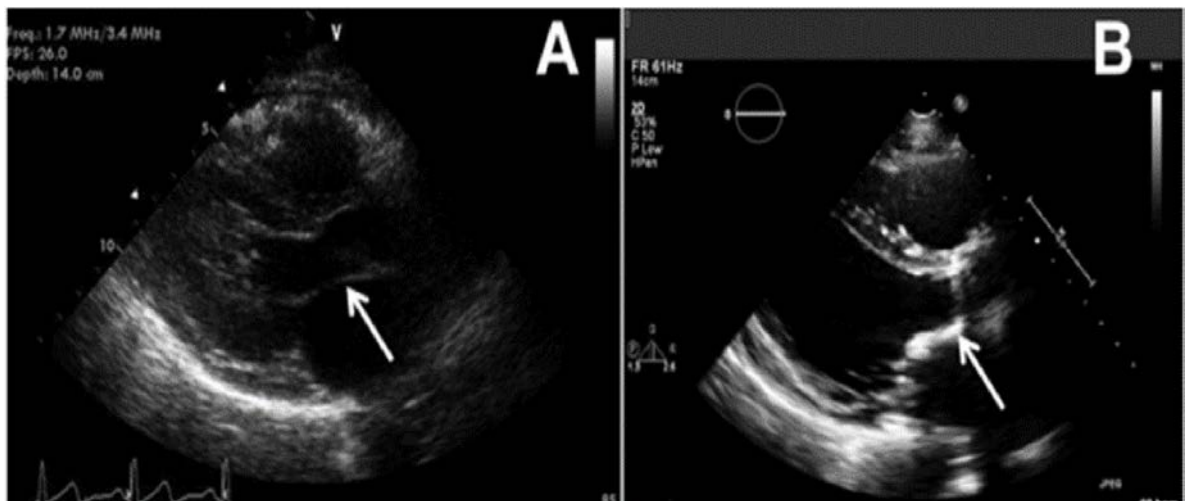
Υπερηχογράφημα ασθενούς που έλαβε ακτινοθεραπεία στο μεσοθωράκιο πριν 24 χρόνια. Παρατηρείται πάχυνση και επασβέστωση της πρόσθιας γλωχίνας της μιτροειδούς βαλβίδας που επεκτείνεται στη μη στεφανιαία πτυχή της αορτικής βαλβίδας και τον κόλπο του Valsalva

Το υπερηχογράφημα καρδιάς αποτελεί τη μέθοδο εκλογής, η Μαγνητική Τομογραφία Καρδιάς μπορεί να δώσει επιπλέον πληροφορίες ιδίως όσον αφορά την ίνωση και η Αξονική Τομογραφία θα αποκαλύψει τη συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου και την επασβέστωση/πάχυνση του περικαρδίου και της αορτής⁴.

Η μακροχρόνια υπερηχογραφική παρακολούθηση των ασθενών αυτών στην περίπτωση που είναι ασυμπτωματικοί ξεκινάει με την πάροδο 10 ετών από την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας και επαναλαμβάνεται κάθε 5 έτη αν τα ευρήματα είναι φυσιολογικά, κάθε 2-3 έτη αν υπάρχει ήπιου βαθμού βαλβιδοπάθεια, κάθε έτος αν είναι μετρίου βαθμού και σε περίπτωση σοβαρού βαθμού βλάβης ο ασθενής παραπέμπεται για περαιτέρω αντιμετώπιση⁴.

Οι Galper et al⁵⁵ κατέγραψαν την πολυετή πορεία 1279 ασθενών με Hodgkin λέμφωμα που έλαβαν ακτινοθεραπεία στην περιοχή του μεσοθωρακίου. Οι 78 από τους ασθενείς (6.1%) εμφάνισαν μετρίου έως σοβαρού βαθμού βαλβιδοπάθεια σε μεσοδιάστημα περίπου 16 ετών από την ακτινοβολία εκ των οποίων οι 27(34.6%) έχρηζαν χειρουργικής επέμβασης για επιδιόρθωση.

Η διαδερμική βαλβιδική αντικατάσταση είναι μια εναλλακτική λύση σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για καρδιοχειρουργική επέμβαση και έχουν συννοσηρότητες όπως είναι η ίνωση του μεσοθωρακίου και της αορτής⁵⁶. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση για αντικατάσταση βαλβίδας σύμφωνα με τους Wu et al⁴¹ έχουν υψηλότερα ποσοστά θνητότητας, πιο συγκεκριμένα το ποσοστό επιβίωσης με μεσοδιάστημα παρακολούθησης τα 7.6 έτη ήταν 45%. Στην ομάδα αυτή των ασθενών φαίνεται ότι υψηλή προγνωστική αξία έχει το πάχος της αορτομιτροειδικής συνέχειας-όσο μεγαλύτερο είναι το πάχος τόσο χειρότερη είναι η έκβαση του ασθενούς⁵⁷.



Εικόνα 8. Αναδιατύπωση από Desai et al⁵⁷

Α.Φυσιολογική αορτομιτροειδική συνέχεια(βέλος)

Β.Αυξημένο πάχος αορτομιτροειδικής συνέχειας(βέλος) σε ασθενή με καρδιακή νόσο μετά από ακτινοθεραπεία

B1.3 Μυοκαρδιοπάθεια

Η ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου έχει συσχετισθεί με τον αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης μη-ισχαιμικού τύπου μυοκαρδιοπάθειας που κλινικά

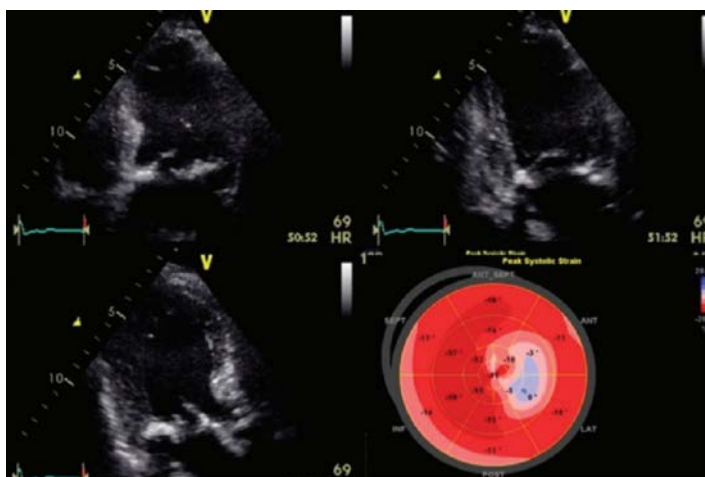
διαχωρίζεται στη μυοκαρδίτιδα που είναι ιδιαίτερα σπάνια (οξεία φάση) και στην καρδιακή ανεπάρκεια και περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια (χρόνια φάση) που είναι συνηθέστερα⁴.

Οι βασικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την μυοκαρδιακή ίνωση, την υπερτροφία των καρδιακών κοιλοτήτων λόγω βαλβιδοπάθειας και την περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια λόγω συμπιεστικής περικαρδίτιδας μετά από ακτινοθεραπεία²⁸. Πιο συγκεκριμένα παρατηρείται ενδοθηλιακή βλάβη, διεύρυνση των τριχοειδών, μειωμένη αιμάτωση των μυοκυττάρων και νέκρωση τους, αυξημένη παρουσία φλεγμονωδών κυτοκινών και κυττάρων, μετατροπή των λείων μυϊκών κυττάρων σε μυοϊνοβλάστες και αυξημένη συγκέντρωση κολλαγόνου τύπου I και ινωτικού ιστού στο μυοκάρδιο^{58,59}. Η δεξιά κοιλία λόγω της πρόσθιας εντόπισης της είναι πιο επιρρεπής στις επιπτώσεις αυτές σε σχέση με την αριστερή κοιλία³. Το 14% ασθενών με Hodgkin λέμφωμα που υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία με δόση πάνω από 30 Gy εμφάνισαν στο υπερηχοκαρδιογράφημα ευρήματα συμβατά με διαστολική δυσλειτουργία²⁸. Επιπλέον, σε μελέτη με γυναίκες με καρκίνο του μαστού που έλαβαν κύκλους ακτινοθεραπείας (χρονική περίοδος 1998-2013) το 64% εμφάνισε καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως⁶⁰. Η μυοκαρδιακή ίνωση δημιουργείται σε δόσεις άνω των 30 Gy και είναι συνήθως ασυμπτωματική⁶¹. Η προοδευτική εξέλιξη της μυοκαρδιοπάθειας που επάγεται από την ακτινοθεραπεία είναι υποκλινική για πολλά έτη και εντοπίζεται κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο όπου διαπιστώνεται η συστολική ή διαστολική δυσλειτουργία²⁸. Η χορήγηση ανθρακυκλινών συνδυαστικά με ακτινοθεραπεία τριπλασιάζει τον κίνδυνο μυοκαρδιοπάθειας σε σχέση με την έκθεση μόνο σε ακτινοβολία⁷ και οι ασθενείς αυτοί έχουν βαρύτερη κλινική εικόνα⁴. Η περιοριστικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια εμφανίζεται σε ασθενείς που έλαβαν μεγάλες δόσεις ακτινοθεραπείας ενώ η διατατατικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια σε ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπευτικά σκευάσματα ιδίως ανθρακυκλίνες συνδυαστικά με ακτινοθεραπεία⁶¹.

Η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της μυοκαρδιοπάθειας μετά από ακτινοθεραπεία θεωρείται το υπερηχοκαρδιογράφημα⁴. Στα συνηθέστερα ευρήματα συγκαταλέγονται οι εστιακές διαταραχές κινητικότητας (με κύρια

εντόπιση το κατώτερο τοίχωμα), ήπια υποκινησία της αριστερής κοιλίας, διαστολική δυσλειτουργία τύπου 1⁴. Για την εκτίμηση της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου θέση έχουν η μαγνητική και αξονική τομογραφία καρδιάς και η πυρηνική κοιλιογραφία⁴.

Η αντιμετώπιση της μυοκαρδιοπάθειας-καρδιακής ανεπάρκειας που προκαλείται από την ακτινοβολία του μεσοθωρακίου περιλαμβάνει την τιτλοποίηση της δοσολογίας των β-αποκλειστών, των ανταγωνιστών του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, των διουρητικών και των ανταγωνιστών της αλδοστερόνης⁴⁸. Παρόλο που το όφελος των ασθενών αυτών από την εμφύτευση απινιδωτών δεν έχει μελετηθεί πιθανολογείται ότι μειώνουν τον κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου όπως σε ασθενείς με μη ισχαιμικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια που δε σχετίζεται με την ακτινοθεραπεία⁶¹. Σε τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια η μεταμόσχευση καρδιάς αποτελεί μια επιλογή με χαμηλότερο προσδόκιμο 5ετούς επιβίωσης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό(58% vs 73%, $P=0.025$)⁶¹ κυρίως λόγω του υψηλού περιεγχειρητικού και μετεγχειρητικού κινδύνου που διατρέχουν (διάσπαση και επιμόλυνση του χειρουργικού τραύματος-στερνοτομής, αναπνευστική ανεπάρκεια, νεφρική βλάβη)⁶². Η προηγηθείσα λήψη ακτινοβολίας στο μεσοθωράκιο δεν αποτελεί αντένδειξη για υποβολή του ασθενούς σε μεταμόσχευση καρδιάς όμως η επιλογή τους για τέτοιου είδους επέμβαση προϋποθέτει τη στενή μετεγχειρητική παρακολούθησή τους για



μεσοθωρακίου.(2D Speckle tracking imaging)

μείωση της συχνότητας εκδήλωσης των επιπλοκών⁶³.

Εικόνα 9. Αναδιατύπωση από Lansellotti et al⁴.

Υπερηχοκαρδιογράφημα ασθενούς μετά από ακτινοβολία

Ευρήματα-Παρατηρείται φυσιολογικό κλάσμα εξωθήσεως. Στη μελέτη της ολικής επιμήκους παραμόρφωσης διαπιστώνεται εικόνα Bull's eye που είναι συμβατή με την τμηματική επιμήκη παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας.

B1.4 Νόσος περικαρδίου

Η περικαρδιακή νόσος είναι η συχνότερη επιπλοκή του καρδιαγγειακού συστήματος που προκύπτει από την ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου. Σε νεκροτομικές μελέτες ασθενών που υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία του μεσοθωρακίου βρέθηκε ότι 70 % είχε κάποιας μορφής περικαρδιακή νόσο^{4,64}. Τις τελευταίες δεκαετίες ο κίνδυνος αυτός αφορά το 6-10% των ασθενών χάρη στη μείωση της συνολικής δόσης ακτινοβολίας που προσλαμβάνεται από την καρδιά(<30 Gy), τη μείωση της δόσης ανά συνεδρία(πλέον < 2 Gy), τη μείωση του όγκου της καρδιάς που ακτινοβολείται και τέλος χάρη στην ενίσχυση της ακτινοπροστασίας των πέριξ του όγκου ιστών^{65,66}. Η περικαρδιακή νόσος μετά από ακτινοθεραπεία χωρίζεται σε δύο κλινικές κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει την οξεία περικαρδίτιδα που εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια των συνεδριών ακτινοθεραπείας ή και μερικές εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και ο ασθενής εμφανίζεται με θωρακικό άλγος, εμπύρετο, ταχυκαρδία, περικαρδιακό ήχο τριβής, ανασπάσεις ST με το κοίλο προς τα πάνω καθώς και μη ειδικές αλλοιώσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα⁶¹. Η οξεία περικαρδίτιδα είναι αρκετά σπάνια, προκαλείται τόσο από την άμεση τοξική δράση της ακτινοβολίας στο περικάρδιο όσο και από την επίδραση της ακτινοβολίας στα καρκινικά κύτταρα που βρίσκονται πολύ κοντά στο περικάρδιο και προκαλούν τη φλεγμονή και τη νέκρωση των κυττάρων⁶¹. Η οξεία περικαρδίτιδα είναι πιθανό να επιπλεχθεί με την εμφάνιση περικαρδιακής συλλογής και αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης συμπίεστικής περικαρδίτιδας στο μέλλον⁶⁷. Για την αντιμετώπιση της οξείας περικαρδίτιδας χρησιμοποιούνται φάρμακα όπως είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και η κολχικίνη ενώ υπάρχουν περιπτώσεις που δεν είναι απαραίτητη η

παρέμβαση⁴⁸.



Εικόνα 10.Αναδιατύπωση εικόνας από

Yusuf SW et al. Radiation-related heart and vascular disease. Υπερηχογραφική εικόνα ασθενούς 55 ετών 9 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου για κακοήθεια οισοφάγου.

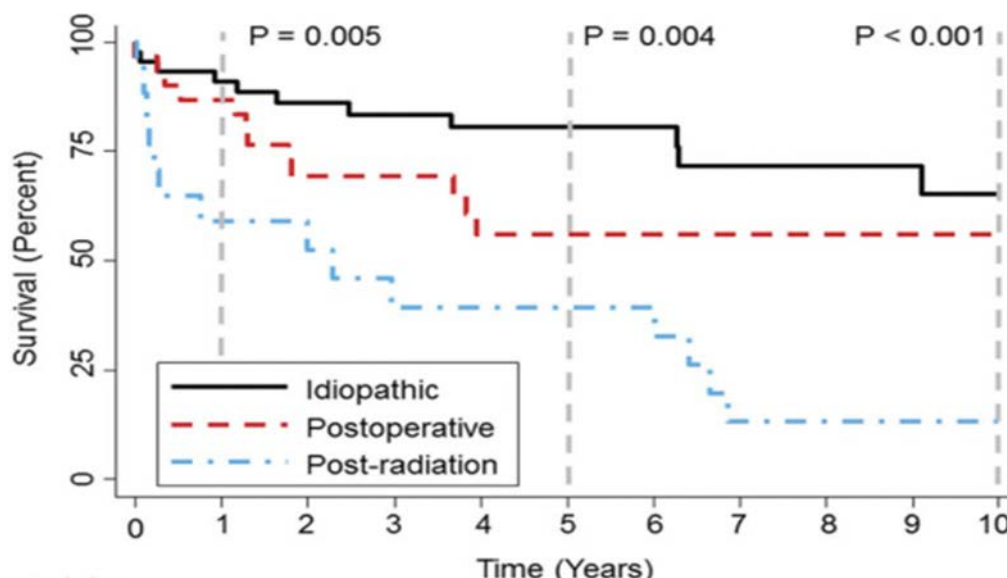
Η δεύτερη κατηγορία περικαρδιακής νόσου μετά την ακτινοβολία περιλαμβάνει τη χρόνια περικαρδιακή συλλογή, τη χρόνια περικαρδίτιδα και τη συμπιεστική περικαρδίτιδα που εμφανίζονται μήνες ή και έτη μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας^{4,48}. Οι όψιμες αυτές επιπλοκές οφείλονται στην ίνωση του περικαρδίου, στη νεοαγγειογένεση που προκαλείται από τη μικροαγγειακή και μακροαγγειακή ισχαιμία και στην παραγωγή κολλαγόνου από τους ινοβλάστες που αντικαθιστά τον λιπώδη ιστό που περιβάλλει το τοιχωματικό περικάρδιο¹⁶. Το τοιχωματικό περικάρδιο εκτείνεται σε μεγαλύτερο βαθμό από το σπλαγχνικό στην ακτινοβολία του μεσοθωρακίου με αποτέλεσμα την απώλεια της ευενδοτότητας, την πάχυνση και την επασβέστωση του. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί η δημιουργία συμφύσεων ανάμεσα στο τοιχωματικό και σπλαγχνικό περικάρδιο⁶⁸. Λόγω της μικροαγγειακής βλάβης μετά την ακτινοβολία το λεμφικό και φλεβικό σύστημα αδυνατεί να παροχετεύσει το περικαρδιακό υγρό που παράγεται με αποτέλεσμα να αυξάνεται η ποσότητα του και το περιεχόμενο να είναι είτε αιματηρό είτε εξιδρωματικό⁶⁷. Η χρόνια φλεγμονή του περικαρδίου έχει ως αποτέλεσμα την πάχυνση και επασβέστωση του περικαρδιακού σάκου και την εγκατάσταση περιοριστικής φυσιολογίας³⁹. Η χρόνια περικαρδιακή συλλογή είναι συνήθως ασυμπτωματική και ο ασθενής αιμοδυναμικά σταθερός λόγω της σταδιακής εγκατάστασης και της διατασιμότητας που διατηρεί το περικάρδιο ενώ

σπάνια όταν δεν υπάρχει πια η δυνατότητα διάτασης του περικαρδίου λόγω επασβέστωσης το αποτέλεσμα είναι η συμπιεστική περικαρδίτιδα και ο καρδιακός επιπωματισμός^{4,48}. Σε καταγραφή ασθενών με κακοήθεια του οισοφάγου και ακτινοθεραπεία της περιοχής παρατηρήθηκε ότι το 50% των ασθενών φέρει ασυμπτωματική περικαρδιακή συλλογή που είναι εμφανής υπερηχογραφικά 1-17 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία (μέσος όρος 6 μήνες)⁶⁹. Η συμπιεστική περικαρδίτιδα είναι αποτέλεσμα της οξείας περικαρδίτιδας στο 20% των περιπτώσεων⁷⁴. Η κλινική εικόνα των ασθενών με συμπιεστική περικαρδίτιδα μετά από ακτινοθεραπεία δε διαφέρει από αυτή σε ασθενείς με συμπιεστική περικαρδίτιδα λόγω διαφορετικής αιτιολογίας⁴⁸. Η συμπιεστική περικαρδίτιδα είναι αποτέλεσμα της εκφύλισης, πάχυνσης, ουλοποίησης, επασβέστωσης των περικαρδιακών πετάλων και τελικά απώλειας της ελαστικότητας του περικαρδιακού σάκου. Η διαφορική διάγνωση συμπιεστικής περικαρδίτιδας και περιοριστικής μυοκαρδιοπάθειας που είναι αποτέλεσμα της επίδρασης της ακτινοθεραπείας είναι αρκετά δύσκολη. Ο δεξιός και αριστερός καθετηριασμός βοηθάει στο διαχωρισμό τους³⁹.

Για τη διάγνωση των παθολογικών αυτών καταστάσεων του περικαρδίου είναι ιδιαίτερα σημαντική η διενέργεια υπερηχοκαρδιογραφήματος που θα αναδείξει τον όγκο της περικαρδιακής συλλογής, την αιμοδυναμική επιβάρυνση και θα συμβάλλει στην καθοδήγηση της παροχέτευσης του υγρού. Υπερηχογραφικά ευρήματα όπως η μετακίνηση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τη δεξιά κοιλία κατά την εισπνοή, διάταση της κάτω κοίλης φλέβας (ΚΚΦ) και των ηπατικών φλεβών, μείωση 25% στη διαμτροειδική ταχύτητα ταχύτητα ροής (κύμα E) και αντίστοιχα αύξηση 40% της ταχύτητας ροής διά μέσου της τριγλώχινας κατά την διάρκεια της εισπνοής είναι υπέρ της συμπιεστικής περικαρδίτιδας⁷⁰. Τα κύρια υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα που θέτουν την διάγνωση του επιπωματισμού και την ανάγκη για άμεση παρακέντηση είναι η σύμπτωση του τοιχώματος του δεξιού κόλπου κατά την συστολή για πάνω από 1/3 του καρδιακού κύκλου (πρώιμο σημείο και πολύ ευαίσθητο) και η διαστολική σύμπτωση του τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας. Ταυτόχρονα, η άνω και κάτω κοίλη φλέβα απεικονίζονται διατεταμένες και χωρίς μεγάλες αναπνευστικές

διακυμάνσεις⁷⁰. Η αξονική τομογραφία της καρδιάς χρησιμοποιείται κυρίως για την αξιολόγηση της έκτασης της επασβέστωσης του περικαρδίου, την παρουσία περικαρδιακού υγρού και την επασβέστωση της αορτής⁴. Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς δίνει περισσότερες πληροφορίες για την έκταση της πάχυνσης, επασβέστωσης, φλεγμονής, συμφύσεων και ίνωσης του περικαρδίου-στοιχεία που είναι βοηθητικά στο σχεδιασμό της θεραπευτικής παρέμβασης⁴. Η καθυστερημένη πρόσληψη του γαδολινίου υποδεικνύει ενεργό φλεγμονή και με βάση αυτήν την πληροφορία η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων είναι απαραίτητη πριν ή αντί της επείγουσας χειρουργικής αντιμετώπισης^{71,74}. Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου χρήζουν υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης πριν την έναρξη των συνεδριών ακτινοβολίας⁴.

Για την αντιμετώπιση της οξείας περικαρδίτιδας χρησιμοποιούνται φάρμακα όπως είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και η κολχικίνη ενώ υπάρχουν περιπτώσεις που δεν είναι απαραίτητη η παρέμβαση καθώς η φλεγμονή υποχωρεί αυτόματα^{48,74}. Περιστατικά με παρουσία περικαρδιακής συλλογής είναι συνήθως ασυμπτωματικά και δε χρήζουν παρέμβασης⁷². Όταν όμως συνυπάρχει δύσπνοια ή αιμοδυναμική επιβάρυνση τότε ο ασθενής χρήζει περικαρδιακής παροχέτευσης⁷³. Σε περίπτωση που ο ασθενής εμφανίζει επαναλαμβανόμενα επεισόδια περικαρδιακής συλλογής τότε η δημιουργία περικαρδιακού παραθύρου ίσως χρειαστεί⁷³. Σε προχωρημένες καταστάσεις συμπτωτικής περικαρδίτιδας με ενδείξεις δεξιάς καρδιακής συμφόρησης ο ασθενής χρήζει καρδιοχειρουργικής εκτίμησης με σκοπό να σχεδιαστεί το κατάλληλο θεραπευτικό πλάνο-η περικαρδιεκτομή. Η πενταετής επιβίωση των ασθενών με ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου που υποβάλλονται σε περικαρδιεκτομή φτάνει το 11% ενώ σε ασθενείς με ιδιοπαθή συμπτωτική περικαρδίτιδα ή μετεγχειρητική περικαρδίτιδα βρίσκεται στο 80%⁷³. Η κακή αυτή πρόγνωση των ασθενών οφείλεται στην τεχνική δυσκολία της επέμβασης αυτής, τη συνύπαρξη μετά από ακτινοθεραπεία βαλβιδικής/στεφανιαίας νόσου και ίνωσης του μεσοθωρακίου⁷³.



Εικόνα 11. Αναδιατύπωση από George TJ et al⁷³

Πενταετής επιβίωση ασθενών μετά από περικαρδιαεκτομή-συσχέτιση με την αιτιολογία(ιδιοπαθής, μετεγχειρητική, μετά από ακτινοβολία μεσοθωρακίου)

B1.5 Διαταραχές του ερεθισματογωγού συστήματος

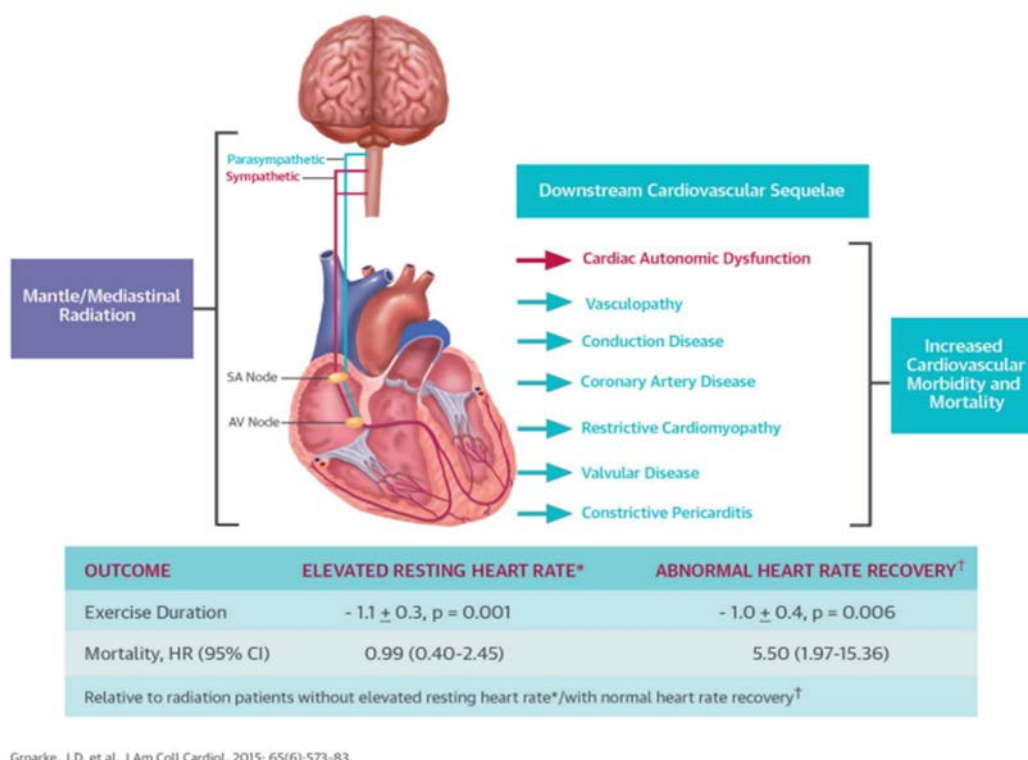
Η εκδήλωση διαταραχών του ερεθισματογωγού συστήματος της καρδιάς αποτελεί μία σπάνια επιπλοκή της ακτινοβολίας του μεσοθωρακίου και προκαλείται είτε από την άμεση επίδραση της ακτινοβολίας στην περιοχή του ερεθισματογωγού που εντοπίζεται στο πρόσθιο τοίχωμα και έχει ως αποτέλεσμα την πυροδότηση αντιφλεγμονωδών διεργασιών είτε έμμεσα λόγω της ισχαιμίας και ίνωσης των καρδιακών δομών όπως είναι οι βαλβίδες και οι κόλποι ιδίως ο αριστερός^{16,48}. Υπολογίζεται ότι 4-5% των καρκινοπαθών ασθενών που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου θα εμφανίσουν διαταραχές του ερεθισματογωγού συστήματος³. Οι διαταραχές αυτές εκδηλώνονται συνήθως δύο μήνες έως αρκετά έτη μετά την ολοκλήρωση των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών⁷⁵. Στα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα που εμφανίζονται περίπου στο 50% των ασθενών περιλαμβάνονται η πρώιμη επαναπόλωση και οι έκτακτες κοιλιακές συστολές⁷⁶. Στους ασθενείς αυτούς είναι πιθανή η παρουσία αποκλεισμού του δεξιού σκέλους κυρίως λόγω της εντόπισης του δεξιού

δεματίου στην πρόσθια επιφάνεια που εκτείνεται περισσότερο^{16,76}. Μία από τις σοβαρότερες επιπλοκές είναι ο πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός⁷⁷. Η κολπική μαρμαρυγή έχει συσχετιστεί στους ασθενείς αυτούς με την ίνωση του αριστερού κόλπου⁷⁸. Μια ακόμη θεωρία αρρυθμιογένεσης υποστηρίζει ότι η βλάβη των ιστών και οργάνων κατά την ακτινοθεραπεία οδηγεί στην απελευθέρωση κυτοκινών που προάγουν την αναδιαμόρφωση του αριστερού κόλπου καθιστώντας τον ασθενή πιο επιρρεπή στις υπερκοιλιακές αρρυθμίες⁷⁹. Η ίνωση του κόλπου φαίνεται πώς αποτελεί παράγοντα κινδύνου για υποτροπή της αρρυθμίας και παρουσία θρόμβου εντός του κόλπου ενώ στοιχεία δείχνουν ότι μειώνει τα ποσοστά επιτυχίας του ablation ως θεραπευτική παρέμβαση^{80,81}. Η ίνωση του μυοκαρδίου συσχετίζεται με αρρυθμίες μηχανισμού επανεισόδου⁸². Η παράταση του QTc, οι υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές και η κοιλιακή ταχυκαρδία συναντώνται συχνότερα σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες⁷⁷. Η διερεύνηση και αντιμετώπιση των αρρυθμιολογικών επεισοδίων σε ασθενείς που έχουν λάβει ακτινοθεραπεία δε διαφέρει από το γενικό πληθυσμό. Η διερεύνηση αυτή περιλαμβάνει το Holter ρυθμού, την άσκηση σε τάπητα και καταγραφή πιθανής πυροδότησης αρρυθμιολογικών επεισοδίων, την αρρυθμιολογική μελέτη και κατάλυση των εστιών και φαρμακευτική αντιμετώπιση. Η εμφύτευση βηματοδότη ή απινιδωτή θεωρείται απαραίτητη σε περιπτώσεις απόλυτης ένδειξης⁸³.

B1.6 Διαταραχές αυτόνομου νευρικού συστήματος

Η ακτινοθεραπεία φαίνεται ότι επιδρά και στο αυτόνομο νευρικό σύστημα. Οδηγεί στην μείωση του τόνου του παρασυμπαθητικού και την αύξηση του συμπαθητικού τόνου⁴⁸. Η δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος είναι εμφανής μετά την πάροδο πολλών ετών από την έκθεση σε ακτινοθεραπεία, αφορά ιδίως τον καρδιακό παλμό ηρεμίας που είναι αυξημένος και τη μη επιθυμητή αποκατάσταση του καρδιακού παλμού και της αρτηριακής πίεσης μετά την άσκηση⁸⁴. Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος δρα ιδιαίτερα επιβαρυντικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια καθώς και ασυμπτωματικούς με παράγοντες

κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα αυξάνοντας τη θνητότητα^{84,85,86}. Μετά την ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου παρατηρείται μειωμένη ανοχή στην άσκηση⁷⁶ κυρίως λόγω του αυξημένου καρδιακού ρυθμού ηρεμίας και της διαστολικής δυσλειτουργίας όπως υποδεικνύει η μελέτη των Goarke et al⁸⁴.



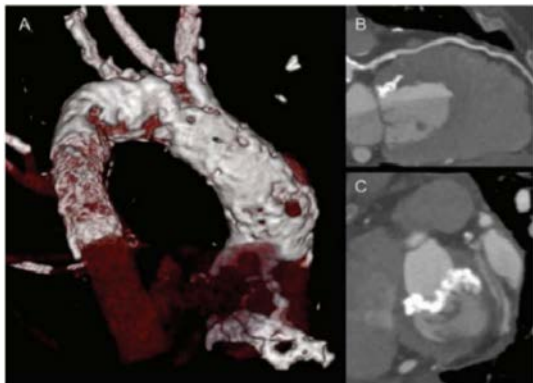
Goarke, J.D. et al. J Am Coll Cardiol. 2015; 65(6):573-83.

Εικόνα 12. Αναδιατύπωση από Goarke et al⁸⁴

B1.7 Παθήσεις των μεγάλων αγγείων του μεσοθωρακίου

Η ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου έχει συσχετισθεί με την επασβέστωση του αορτικού τόξου. Η ακτινοβολία οδηγεί στην ίνωση και επασβέστωση του αγγείου και επιταχύνει τη διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης²². Η επιπλοκή αυτή είναι αρκετά σπάνια και εκδηλώνεται συνήθως αφού μεσολαβήσουν τουλάχιστον 10 έτη από την τελευταία συνεδρία ακτινοθεραπείας⁸⁷. Ο ορισμός πορσελανοειδής αορτή αφορά την εκτεταμένη επασβέστωση της ανιούσας αορτής και του αορτικού τόξου, είναι πιθανό να αποτελεί επιπλοκή

της ακτινοβολίας του μεσοθωρακίου και η παρουσία της συσχετίζεται με τη συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου και αορτικής στένωσης⁸⁸. Σε καταγραφή ασθενών μετά από ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου που υποβλήθηκαν σε αξονική αγγειογραφία θώρακος βρέθηκε ότι τουλάχιστον το 60% εμφάνιζε απεικονιστική εικόνα συμβατή με πορσελανοειδή αορτή⁸⁸. Η συνύπαρξη πορσελανοειδούς αορτής λειτουργεί επιβαρυντικά για τον ασθενή καθώς σχεδόν αποκλείει τη δυνατότητα θεραπευτικής παρέμβασης με ανοιχτό χειρουργείο καρδιάς είτε λόγω στεφανιαίας νόσου είτε βαλβιδοπάθειας καθώς αυξάνει τον κίνδυνο θνητότητας ιδίως λόγω πιθανής πρόκλησης περιεγχειρητικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου⁸⁹. Η παρουσία πορσελανοειδούς αορτής, πνευμονικής ίνωσης, στεφανιαίας νόσου, βαλβιδοπάθειας μετά από ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου κατατάσσουν τον ασθενή στην ομάδα υψηλού κινδύνου για θανατηφόρες επιπλοκές μετά από ανοιχτό χειρουργείο καρδιάς⁹⁰.



Εικόνα 13. Αναδιατύπωση από Lansellotti et al⁴

Αξονική τομογραφία καρδιάς ασθενούς 35 ετών με ιστορικό ακτινοθεραπείας μεσοθωρακίου στην ηλικία των 7 ετών λόγω νόσου Hodgkin. Παρατηρείται εκτεταμένη επασβέστωση της αορτής και των κλάδων της βραχιονοκεφαλικής αρτηρίας.

B2. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ

B2.1 Πρόληψη

Ο περιορισμός της έκθεσης της καρδιάς κατά την ακτινοβολία αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην προσπάθεια ελάττωσης του κινδύνου για καρδιαγγειακές επιπλοκές⁹¹. Η εφαρμογή της εξατομικευμένης ιατρικής με εξατομικευμένα πρωτόκολλα ακτινοθεραπείας με προσαρμογές της συνολικής δοσολογίας και τη συχνότητα των συνεδριών ανάλογα με τον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων, η στοχευμένη με απεικόνιση ακτινοθεραπεία, η ελάττωση της περιοχής και του όγκου που ακτινοβολείται, η χρήση της τεχνικής των αναπνευστικών κινήσεων, η χρήση ακτινοθεραπείας διαμορφούμενης έντασης (IMRT) καθώς και η θεραπεία με δέσμες πρωτονίων είναι όλες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται σήμερα για την πρόληψη της RIHD^{92,93}. Η συνολική δοσολογία της ακτινοθεραπείας χορηγείται σε καθημερινές συνεδρίες με δοσολογία που δεν ξεπερνά τα 2 Gy ανά συνεδρία καθώς υψηλότερες δόσεις καθημερινών συνεδριών έχουν συσχετιστεί με καρδιοτοξικότητα. Στην πολυκεντρική μελέτη των Martel et al 57 ασθενείς με καρκίνου οισοφάγου υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία με καθημερινή δόση 3.5 Gy και διαπιστώθηκε ότι όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν περικαρδιακή συλλογή μη καρκινικής αιτιολογίας⁹⁴. Οι τεχνικές ελάττωσης έκθεσης της καρδιάς στην ακτινοβολία βελτιώνονται τα τελευταία χρόνια με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται ο περιορισμός της έκθεσης της καρδιάς όσο και των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Ανάμεσα σε 89 ασθενείς με κακοήθεια του αριστερού μαστού και ακτινοθεραπεία που μελετήθηκαν στη μελέτη SAVE-HEART φάνηκε ότι η εφαρμογή της τεχνικής βαθιά εισπνοή και κράτημα αναπνοής επιτυγχάνει τη μείωση της μέσης καρδιακής δόσης ακτινοβολίας κατά 35% σε σύγκριση με την τεχνική των κανονικών-ελεύθερων αναπνοών⁹⁵. Σε μια άλλη μελέτη 49 ασθενείς με κακοήθεια αριστερού μαστού έλαβαν ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης με κατευθυντήρα πολλαπλών φύλλων (IMRT- βελτιστοποίηση της κατανομή της ακτινοβολίας και προστασία των γύρω υγιών ιστών) και το αποτέλεσμα ήταν η σημαντική ελάττωση της μέσης δόσης ακτινοβολίας που προσλαμβάνει ο πρόσθιος κατιόντας κλάδος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας(LAD) κατά 7 Gy και η ελάττωση της μέσης καρδιακής δόσης κατά 0.73 Gy ενώ παράλληλα διατηρήθηκαν οι δοσολογίες-στόχοι ακτινοβολίας της

καρκινικής εστίας του μαστού⁹⁶. Πέρα από τις μεθόδους αυτές που αφορούν την ακτινοθεραπεία (πρωτογενής πρόληψη) θέση για τον περιορισμό της καρδιοτοξικότητας έχει και η φαρμακευτική αγωγή μετά τις ακτινοθεραπείες (δευτερογενής πρόληψη). Φαίνεται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία η μετφορμίνη να ασκεί προστατευτική δράση⁹⁷. Σε αναδρομική μελέτη κοόρτης που συμπεριελάμβανε 6,993 γυναίκες με αρχικού σταδίου καρκίνο μαστού που έλαβαν επικουρικά ακτινοθεραπεία υπήρχαν ενδείξεις ότι η λήψη μετφορμίνης ελάττωσε τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας και στεφανιαίας νόσου (adjusted hazard ratio: 0.789, 95% CI: 0.645–0.965, $p = 0.021$)⁹⁷. Σε μια άλλη αναδρομική μελέτη με 5,718 ασθενείς μελετήθηκε η χρήση στατινών σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία το μεσοθωρακίου, κεφαλής και τραχήλου και διαπιστώθηκε ότι η χρήση τους συσχετίστηκε με περιορισμό των αγγειακών ισχαιμικών επεισοδίων κατά 32% καθώς και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (hazard ratio = 0.85, 95% CI: 0.69–1.04, $p = 0.0811$)⁹⁸. Επιπλέον, έχει συζητηθεί και η χρήση της κολχικίνης στους ασθενείς αυτούς λόγω των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων της και της ασπιρίνης όμως δεν υπάρχουν μελέτες που να υποστηρίζουν τη σαφή ένδειξη χορήγησης τους⁹⁹. Τέλος, είναι ιδιαίτερα σημαντική η αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα τόσο πριν την έναρξη των συνεδριών ακτινοθεραπείας όσο και κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας⁴⁸.

B2.2 Παρακολούθηση-Screening

Για το σχεδιασμό στρατηγικών ικανών να περιορίσουν τις καρδιαγγειακές επιπλοκές μετά την ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου είναι απαραίτητη η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών αυτών. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος στόχο έχει την έγκαιρη ανεύρεση ασθενών προτού εγκατασταθεί η συμπτωματολογία της καρδιαγγειακής πάθησης. Ασθενείς υψηλού κινδύνου ορίζονται όσοι έλαβαν ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου, ιδίως πρόσθια και αριστερή επιφάνεια της θωρακικής χώρας, με συνολική δοσολογία άνω των 30 Gy, όσοι υποβλήθηκαν σε κύκλους χημειοθεραπείας επικουρικά με την ακτινοθεραπεία, οι νεότεροι σε ηλικία ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καθημερινές συνεδρίες με δόση πάνω από 2 Gy, ασθενείς με εντόπιση του όγκου εγγύς της καρδιάς και τέλος όσοι φέρουν παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, κ.ο.κ.¹⁰⁰. Ακόμη, ιδιαίτερο κίνδυνο για επιπλοκές διατρέχουν οι ασθενείς που μετά από ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου αναγκάστηκαν να υποβληθούν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση¹⁰¹. Σήμερα, με την καθιέρωση μοντέρνων τεχνικών ακτινοθεραπείας δεν είναι τόσο δεδομένη η συσχέτιση της ακτινοθεραπείας με καρδιαγγειακές επιπλοκές σε αντίθεση με ασθενείς της δεκαετίας του 1980 που έλαβαν μεγάλες δόσεις ακτινοθεραπείας και οι επιπλοκές αυτές είναι στενά συνυφασμένες. Ωστόσο και στις δύο περιπτώσεις απαραίτητη προϋπόθεση αποτελεί ο προσυμπτωματικός έλεγχος και η μακροχρόνια παρακολούθηση τους. Πριν την έναρξη των συνεδριών θεραπείας είναι σημαντικό να προηγηθεί ο προσδιορισμός παραγόντων κινδύνου, ενδελεχής κλινική εξέταση καθώς και υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη με σκοπό την ανακάλυψη πιθανών καρδιακών ανωμαλιών καθώς και για συγκριτική αναφορά στους μελλοντικούς επανελέγχους⁴. Στον ετήσιο επανέλεγχο θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη έμφαση στη λήψη ιστορικού και στην κλινική εξέταση προς εύρεση της αντίστοιχης καρδιαγγειακής συμπτωματολογίας⁴⁸. Η εκδήλωση νέων συμπτωμάτων όπως είναι ένα νέο φύσημα αποτελεί ένδειξη για

υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη. Σύμφωνα με τους Lansellotti et al ασθενείς που παραμένουν ασυμπτωματικοί μπορούν να οδηγηθούν σε υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη 10 έτη μετά την ολοκλήρωση των ακτινοθεραπειών. Σε περίπτωση που δεν υπάρχουν υποκείμενοι παράγοντες κινδύνου τότε ο επόμενος υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος γίνεται μετά το χρονικό διάστημα των 5 ετών και επαναλαμβάνεται, αν δεν προκύψουν παθολογικά ευρήματα, ανά πενταετία. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα χρήζουν επανελέγχου με υπερηχοκαρδιογράφημα 5 έτη μετά την πάροδο των ακτινοθεραπειών. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν από καρδιαγγειακές επιπλοκές 5-10 έτη μετά την ολοκλήρωση των ακτινοθεραπειών πράγμα που καθιστά αναγκαίο τον έλεγχο τους με μη επεμβατικές τεχνικές απεικόνισης για τον προσδιορισμό της ύπαρξης ή μη αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου⁴. Η επανάληψη της εξέτασης με stress υπερηχοκαρδιογραφία ή stress μαγνητική τομογραφία είναι επιθυμητή ανά πενταετία ακόμη κι αν οι προηγούμενες δοκιμασίες ήταν φυσιολογικές⁴.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Γ. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Η εργασία αυτή αποτελεί μία βιβλιογραφική ανασκόπηση των πολυάριθμων δημοσιευμένων άρθρων σχετικά με την ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου και τη συσχέτιση της με καρδιαγγειακές επιπλοκές.

Έγινε διερεύνηση στη βάση δεδομένων Pubmed και οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν περιλάμβαναν τους όρους : Radiotherapy, Mediastinum, Cardiotoxicity, RIHD, RICAD, Valvular Disease, Pericardial Disease, Conduction System, Porecelan Aorta, Prevention, Screening.

Το flow chart της ανασκόπησης έχει ως εξής :

Συνολικά άρθρα που ανευρέθησαν (n=2,227)

Άρθρα που αποκλείστηκαν λόγω διπλής εγγραφής κ.τ.λ (n=880)

Άρθρα που χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία (n=101)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όπως φάνηκε παραπάνω, η ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου συσχετίζεται με καρδιαγγειακές επιπλοκές. Πολλές μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη βιβλιογραφική ανασκόπηση ανέδειξαν τη συσχέτιση αυτή. Θα πρέπει να γίνει αναφορά στο γεγονός ότι άρθρα που χρησιμοποιήθηκαν είναι βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις και οι περισσότερες μελέτες είναι μονοκεντρικές μελέτες παρατήρησης με μικρό μέγεθος δείγματος και με πολλά σύνθετα καταληκτικά σημεία.

Για να γίνει πιο κατανοητή η σύνδεση της ακτινοθεραπείας του μεσοθωρακίου και των καρδιαγγειακών επιπλοκών θα πρέπει να γίνουν μελέτες σε μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού με μακροχρόνια παρακολούθηση των επιπλοκών και θα πρέπει να γίνει διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών αυτών ανάλογα με τους προϋπάρχοντες εκλυτικούς παράγοντες για καρδιαγγειακά νοσήματα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Υπάρχουν αδιάσειστα γεγονότα που αποδεικνύουν ότι η ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου συνδέεται άρρηκτα με καρδιαγγειακές επιπλοκές. Με τη χρήση νέων τεχνικών ακτινοβολίας, τη μείωση της δοσολογίας και τον περιορισμό της έκθεσης στην καρδιά αναμένεται να ελαττωθεί η επίπτωση τους όμως θα πρέπει να λάβουμε υπόψιν τους ασθενείς που τις προηγούμενες δεκαετίες υποβλήθηκαν σε μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας και εμφανίζουν όψιμες καρδιαγγειακές επιπλοκές με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση και καθοδήγηση τους. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου είναι υψηλού κινδύνου και ταλαιπωρούνται συχνότερα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό από επιπλοκές και εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα θνητότητας. Η ανάγκη για αναγνώριση των καρδιαγγειακών επιπλοκών, η πρόληψη και η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών αυτών θα συμβάλλει στην καλύτερη έκβαση τους. Η ανάπτυξη της υποειδικότητας της Καρδιο-ογκολογίας φέρει καταλυτικό ρόλο στην προσπάθεια αυτή καθώς θα οδηγήσει στην καλύτερη εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας και στη δημιουργία κέντρων αναφοράς παρακολούθησης και αντιμετώπισης των επιπλοκών που οφείλονται στις αντικαρκινικές θεραπείες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Noone AM, Cronin KA, Altekruze SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI, Penberthy L. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017 Apr;26(4):632-641. doi: 10.1158/1055-9965
2. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, Donaldson SS, Green DM, Sklar CA, Robison LL, Leisenring WM. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ.* 2009 Dec 8;339:b4606. doi: 10.1136/bmj.b4606.
3. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ETH. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Nov 14;70(20):2552-2565. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1095
4. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013 Aug;14(8):721-40. doi: 10.1093/ehjci/jet123.
5. Stoltzfus KC, Zhang Y, Sturgeon K, Sinoway LI, Trifiletti DM, Chinchilli VM, Zaorsky NG. Fatal heart disease among cancer patients. *Nat Commun.* 2020 Apr 24;11(1):2011. doi: 10.1038/s41467-020-15639-5.
6. Agha A, Wang X, Wang M, Lehrer EJ, Horn SR, Rosenberg JC et al. Long-Term Risk of Death From Heart Disease Among Breast Cancer Patients. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Apr 13;9:784409. doi: 10.3389/fcvm.2022.784409.
7. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CP, Krol AD, Hauptmann M, et al. Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2016 Jan 20;34(3):235-43. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4444
8. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk

of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013 Mar 14;368(11):987-98. doi: 10.1056/NEJMoa1209825.

9. Ι.Ρ. Κούβαρης, Γενικές Αρχές Ακτινοθεραπείας, κεφ. 30, 2009

10. Αρχές ακτινοβολίας , Ι.Τσούγκος

11. Gagliardi G, Constone LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, Marks LB. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S77-85. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.093.

12. Milgrom SA, Varghese B, Gladish GW, Choi AD, Dong W, Patel ZS, et al. Coronary Artery Dose-Volume Parameters Predict Risk of Calcification After Radiation Therapy. *J Cardiovasc Imaging*. 2019 Oct;27(4):268-279.

13. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constone LS, Denduluri N, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893–911.

14. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA*. 1993;270(16):1949–55.

15. Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johansson H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;22:887–96.

16. Koutroumpakis E, Palaskas NL, Lin SH, Abe JI, Liao Z, Banchs J, Deswal A, Yusuf SW. Modern Radiotherapy and Risk of Cardiotoxicity. *Chemotherapy*. 2020;65(3-4):65-76. doi: 10.1159/000510573.

17. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1007–17

18. Hoening MJ, Botma A, Aleman BMP, Baaijens MHA, Bartelink H, Klijn JGM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(5):365–75.

19. Tamulevicius P, Wang M, Iliakis G. Homology-directed repair is required for the development of radioresistance during S phase: interplay between double-strand break repair and checkpoint response. *Radiat Res*. 2007;167(1): 1–11.

20. Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, et al. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. *BMJ*.

2010;340:b5349.

21. Kim JH, Jenrow KA, Brown SL. Mechanisms of radiation-induced normal tissue toxicity and implications for future clinical trials. *Radiation oncology journal*. 2014;32(3):103–15.
22. Weintraub NL, Jones WK, Manka D. Understanding radiation-induced vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(12):1237–9.
23. Venkatesulu BP, Mahadevan LS, Aliru ML, Yang X, Bodd MH, Singh PK, et al. Radiation induced endothelial vascular injury: a review of possible mechanisms. *JACC Basic Transl Sci*. 2018;3(4):563–72.
24. Prabhakar Pandian B, Goetz DJ, Swerlick RA, Chen X, Kiani MF. Expression and functional significance of adhesion molecules on cultured endothelial cells in response to ionizing radiation. *Microcirculation*. 2001;8(5):355–64.
25. Azzam EI, Jay-Gerin JP, Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Lett*. 2012; 327(1–2):48–60.
26. Ping Z, Peng Y, Lang H et al. Oxidative stress in radiation-induced cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev* 2020;2020:3579143.
27. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB et al. Radiation-induced heart disease: Pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol* 2015;5:39.
28. Heidenreich PA, Hancock SL, Vagelos RH, Lee BK, Schnittger I. Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation. *Am Heart J*. 2005;150:977–982. doi: 10.1016/j.ahj.2004.12.026.
29. Cuomo JR, Javaheri SP, Sharma GK, Kapoor D, Berman AE, Weintraub NL. How to prevent and manage radiation-induced coronary artery disease. *Heart*. 2018 Oct;104(20):1647-1653. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312123.
30. Wang H, Wei J, Zheng Q, et al. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention. *Int J Biol Sci*. 2019;15:2128–38.
31. Orzan F, Brusca A, Conte MR, Presbitero P, Figliomeni MC. Severe coronary artery disease after radiation therapy of the chest and mediastinum: clinical presentation and treatment. *Br Heart J*. 1993;69:496–500. doi: 10.1136/hrt.69.6.496.
32. Hiedenreich PA, Hancock SL, Lee BK et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:743–9.
33. van Rosendael AR, Daniëls LA, Dimitriu-Leen AC, Smit JM, van Rosendael PJ, Schalijs MJ, Bax JJ, Scholte A. Different manifestation of irradiation induced coronary artery

disease detected with coronary computed tomography compared with matched non-irradiated controls. *Radiother Oncol.* 2017;125:55–61. doi: 10.1016/j.radonc.2017.09.008.

34. McEniery PT, Dorosti K, Schiavone WA, et al. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol* 1987;60:1020–4.

35. Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007;25:43–9.

36. Girinsky T, M'Kacher R, Lessard N, et al. Prospective coronary heart disease screening in asymptomatic Hodgkin lymphoma patients using coronary computed tomography angiography: results and risk factor analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:59–66.

37. D'Errico MP, Grimaldi L, Petruzzelli MF, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide plasma levels as a potential biomarker for cardiac damage after radiotherapy in patients with left-sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e239–46.

38. Chen MH, Blackington LH, Zhou J, et al. Blood pressure is associated with occult cardiovascular disease in prospectively studied Hodgkin lymphoma survivors after chest radiation. *Leuk Lymphoma* 2014;55:2477–83.

39. Desai MY, Jellis CL, Kotecha R, Johnston DR, Griffin BP. Radiation-Associated Cardiac Disease: A Practical Approach to Diagnosis and Management. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018 Aug;11(8):1132-1149. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.04.028. PMID: 30092970

40. Brown ML, Schaff HV, Sundt TM. Conduit choice for coronary artery bypass grafting after mediastinal radiation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:1167–71

41. Wu W, Masri A, Popovic ZB, et al. Long-term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac surgery: a cohort study. *Circulation* 2013;127:1476–84.

42. Handa N, McGregor CG, Danielson GK, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with previous mediastinal radiation therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:1136–43

43. Borges N, Kapadia S. Radiation-induced CAD: incidence, diagnosis, and management outcomes. American College of Cardiology, 2018

44. Fender EA, Liang JJ, Sio TT et al. Percutaneous revascularization in patients treated with thoracic radiation for cancer. *Am Heart J* 2017;187:98–103

45. Veeragandham RS, Goldin MD. Surgical management of radiation induced heart

disease. *Ann Thorac Surg* 1998;65

46. Reed GW, Masri A, Griffin BP, Kapadia SR, Ellis SG, Desai MY. Longterm mortality in patients with radiation-associated coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*

47. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016;375:2223–35

48. Belzile-Dugas E, Eisenberg MJ. Radiation-Induced Cardiovascular Disease: Review of an Underrecognized Pathology. *J Am Heart Assoc.* 2021 Sep 21;10(18):e021686. doi: 10.1161/JAHA.121.021686

49. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, van Nimwegen FA, Krol AD, Janus CP, van Leeuwen FE, Aleman BM. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Feb 23;107(4):djv008. doi: 10.1093/jnci/djv008.

50. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2007 Mar 1;109(5):1878-86. doi: 10.1182/blood-2006-07-034405.

51. Yarnold J, Brotons MC. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiother Oncol.* 2010 Oct;97(1):149-61. doi: 10.1016/j.radonc.2010.09.002.

52. Nadlonek NA, Weyant MJ, Yu JA, Cleveland JC Jr, Reece TB, Meng X, Fullerton DA. Radiation induces osteogenesis in human aortic valve interstitial cells. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Dec;144(6):1466-70. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.08.041.

53. Quintero-Martinez JA, Cordova-Madera SN, Villarraga HR. Radiation-Induced Heart Disease. *J Clin Med.* 2021 Dec 28;11(1):146. doi: 10.3390/jcm11010146.

54. Cella L, Liuzzi R, Conson M, Torre G, Caterino M, De Rosa N, Picardi M, Camera L et al. Dosimetric predictors of asymptomatic heart valvular dysfunction following mediastinal irradiation for Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol.* 2011 Nov;101(2):316-21. doi: 10.1016/j.radonc.2011.08.040.

55. Galper SL, Yu JB, Mauch PM, Strasser JF, Silver B, Lacasce A, Marcus KJ et al. Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. *Blood.* 2011 Jan 13;117(2):412-8. doi: 10.1182/blood-2010-06-291328.

56. Dijos M, Reynaud A, Leroux L, Réant P, Cornolle C, Roudaut R, Dos Santos P, Lafitte S. Efficacy and follow-up of transcatheter aortic valve implantation in patients with

radiation-induced aortic stenosis. *Open Heart*. 2015 Aug 25;2(1):e000252. doi: 10.1136/openhrt-2015-000252

57. Desai MY, Wu W, Masri A, Popovic ZB, Agarwal S, Smedira NG, Lytle BW, Griffin BP. Increased aorto-mitral curtain thickness independently predicts mortality in patients with radiation-associated cardiac disease undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2014 Apr;97(4):1348-55. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.12.029.

58. Wang B, Wang H, Zhang M, Ji R, Wei J, Xin Y, Jiang X. Radiation-induced myocardial fibrosis: Mechanisms underlying its pathogenesis and therapeutic strategies. *J Cell Mol Med*. 2020 Jul;24(14):7717-7729. doi: 10.1111/jcmm.15479.

59. Chello M, Mastroberto P, Romano R, Zofrea S, Bevacqua I, Marchese AR. Changes in the proportion of types I and III collagen in the left ventricular wall of patients with post-irradiative pericarditis. *Cardiovasc Surg*. 1996 Apr;4(2):222-6. doi: 10.1016/0967-2109(96)82320-9.

60. Saiki H, Petersen IA, Scott CG, Bailey KR, Dunlay SM, Finley RR, Ruddy KJ, Yan E, Redfield MM. Risk of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Older Women After Contemporary Radiotherapy for Breast Cancer. *Circulation*. 2017 Apr 11;135(15):1388-1396. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025434.

61. Heidenreich PA, Kapoor JR. Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease. *Heart*. 2009 Mar;95(3):252-8. doi: 10.1136/hrt.2008.149088.

62. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Heart transplantation outcomes in radiation-induced restrictive cardiomyopathy. *J CARD Fail*. 2016;22:475-478 doi:10.1016/j.cardfail.2016.03.014

63. Saxena P, Joyce LD, Daly RC, Kushwaha SS, Schirger JA, Rosedahl J, Dearani JA, Kara T, Edwards BS. Cardiac transplantation for radiation-induced cardiomyopathy: the Mayo clinic experience. *Ann Thorac Surg*. 2014;98:2115-2121. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.06.056

64. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol*. 1996 Aug;27(8):766-73. doi: 10.1016/s0046-8177(96)90447-5.

65. Martel MK, Sahijdak WM, Ten Haken RK, Kessler ML, Turrisi AT. Fraction size and dose parameters related to the incidence of pericardial effusions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(1):155-6.

66. Niska JR, Thorpe CS, Allen SM, Daniels TB, Rule WG, Schild SE, et al. Radiation and

the heart: systematic review of dosimetry and cardiac endpoints. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018;16(12): 931–50.

67. Ning MS, Tang L, Gomez DR, Xu T, Luo Y, Huo J, et al. Incidence and predictors of pericardial effusion after chemoradiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(1):70–9

68. Stewart JR, Fajardo LF. Radiation-induced heart disease: an update. *Prog Cardiovasc Dis.* 1984;27(3):173–94.

69. Wei X, Liu HH, Tucker SL, Wang S, Mohan R, Cox JD, et al. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(3):707–14

70. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Baron-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the task force for the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2015;36(42): 2921–64.

71. Feng D, Glockner J, Kim K, Martinez M, Syed IS, Araoz P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging pericardial late gadolinium enhancement and elevated inflammatory markers can predict the reversibility of constrictive pericarditis after antiinflammatory medical therapy. *Circulation.* 2011;124(17):1830.

72. Fukada J, Shigematsu N, Ohashi T, Shiraishi Y, Takeuchi H, Kawaguchi O, et al. Pericardial and pleural effusions after definitive radiotherapy for esophageal cancer. *J Radiat Res.* 2012;53(3):447–53.

73. George TJ, Arnaoutakis GJ, Beaty CA, Kilic A, Baumgartner WA, Conte JV. Contemporary etiologies, risk factors, and outcomes after pericardiectomy. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(2):445–51.

74. Szpakowski N, Desai MY. Radiation-Associated Pericardial Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2019 Jul 27;21(9):97. doi: 10.1007/s11886-019-1192-y.

75. Wang H, Wei J, Zheng Q, Meng L, Xin Y, Yin X, Jiang X. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention. *Int J Biol Sci.* 2019 Aug 8;15(10):2128-2138. doi: 10.7150/ijbs.35460.

76. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, Tarbell NJ, Treves ST, Diller L, Greenbaum N, Mauch P, Lipshultz SE. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 1;22(15):3139-48. doi:

10.1200/JCO.2004.09.109.

77. Trapani G, Quartuccio S, Dalbeni A, Stellitano A, Paunovic N, Imbalzano E. Late radiation-induced cardiac conduction system abnormalities. *Int J Cardiol.* 2014 May 15;173(3):e40-1. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.125.

78. Huang YJ, Harrison A, Sarkar V, Rassiah-Szegedi P, Zhao H, Szegedi M, Huang L, Wilson B, Gaffney DK, Salter BJ. Detection of late radiation damage on left atrial fibrosis using cardiac late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging. *Adv Radiat Oncol.* 2016 Apr 26;1(2):106-114. doi: 10.1016/j.adro.2016.04.002.

79. Zhang C, Liang Z, Ma S, Liu X. Radiotherapy and Cytokine Storm: Risk and Mechanism. *Front Oncol.* 2021 May 20;11:670464. doi: 10.3389/fonc.2021.670464.

80. Ma J, Chen Q, Ma S. Left atrial fibrosis in atrial fibrillation: Mechanisms, clinical evaluation and management. *J Cell Mol Med.* 2021 Mar;25(6):2764-2775. doi: 10.1111/jcmm.16350.

81. McGann C, Akoum N, Patel A, Kholmovski E, Revelo P, Damal K, Wilson B, Cates J, Harrison A, Ranjan R, Burgon NS, Greene T, Kim D, Dibella EV, Parker D, Macleod RS, Marrouche NF. Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Feb;7(1):23-30. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000689

82. Jaïs P, Shah DC, Haïssaguerre M, Hocini M, Peng JT, Takahashi A, Garrigue S, Le Métayer P, Clémenty J. Mapping and ablation of left atrial flutters. *Circulation.* 2000 Jun 27;101(25):2928-34. doi: 10.1161/01.cir.101.25.2928

83. La Vecchia L. Physiologic dual chamber pacing in radiation-induced atrioventricular block. *CHEST J* 1996 <https://doi.org/10.1378/chest.110.2.580-a>

84. Groarke JD, Tanguturi VK, Hainer J, Klein J, Moslehi JJ, Ng A, Forman DE, Di Carli MF, Nohria A. Abnormal exercise response in long-term survivors of hodgkin lymphoma treated with thoracic irradiation: evidence of cardiac autonomic dysfunction and impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Feb 17;65(6):573-83. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.035.

85. Adabag AS, Grandits GA, Prineas RJ, Crow RS, Bloomfield HE, Neaton JD; MRFIT Research Group. Relation of heart rate parameters during exercise test to sudden death and all-cause mortality in asymptomatic men. *Am J Cardiol.* 2008 May 15;101(10):1437-43. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.01.021.

86. Mora S, Redberg RF, Sharrett AR, Blumenthal RS. Enhanced risk assessment in

asymptomatic individuals with exercise testing and Framingham risk scores. *Circulation*. 2005 Sep 13;112(11):1566-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542993.

87. Donnellan E, Masri A, Johnston DR, Pettersson GB, Rodriguez LL, Popovic ZB, Roselli EE, Smedira NG, Svensson LG, Griffin BP, Desai MY. Long-Term Outcomes of Patients With Mediastinal Radiation-Associated Severe Aortic Stenosis and Subsequent Surgical Aortic Valve Replacement: A Matched Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 5;6(5):e005396. doi: 10.1161/JAHA.116.005396.

88. Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, Mack MJ, Makkar RR. Porcelain aorta: a comprehensive review. *Circulation*. 2015;131:827–836

89. Buz S, Pasic M, Unbehau A, Drews T, Dreyse S, Kukucka M, Mladenow A, Hetzer R. Trans-apical aortic valve implantation in patients with severe calcification of the ascending aorta. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40:463–468. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.11.075.

90. Belzile-Dugas E, E. Fremes S, Eisenberg M. Radiation-Induced Aortic Stenosis An Update on Treatment Modalities. *JACC Advances* Jan 2023

91. Wang K, Eblan MJ, Deal AM, Lipner M, Zagar TM, Wang Y, et al. Cardiac toxicity after radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: pooled analysis of dose-escalation trials delivering 70–90 Gy. *J Clin Oncol*. 2017; 35(13):1387–94.

92. Aznar MC, Maraldo MV, Schut DA, Lundemann M, Brodin NP, Vogelius IR, et al. Minimizing late effects for patients with mediastinal Hodgkin lymphoma: deep inspiration breath-hold, IMRT, or both? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(1):169–7

93. Palaskas NN, Patel A, PatelYusuf SW. Radiation and cardiovascular disease. *Ann Transl Med*. 2019;7(Suppl 8):S371

94. Martel MK, Sahijdak WM, Ten Haken RK, Kessler ML, Turrisi AT. Fraction size and dose parameters related to the incidence of pericardial effusions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(1):155–61

95. Simonetto C, Eidemüller M, Gaasch A, Pazos M, Schönecker S, Reitz D, et al. Does deep inspiration breath-hold prolong life? Individual risk estimates of ischaemic heart disease after breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2019;131:202–7

96. Welsh B, Chao M, Foroudi F. Reducing cardiac doses: a novel multi-leaf collimator modification technique to reduce left anterior descending coronary artery dose in patients with left-sided breast cancer. *J Med Radiat Sci*. 2017;64(2):114–9

97. Yu JM, Hsieh MC, Qin L, Zhang J, Wu SY. Metformin reduces radiation-induced cardiac toxicity risk in patients having breast cancer. *Am J Cancer Res*. 2019;9(5):1017–26.
98. Boulet J, Peña J, Hulten EA, Neilan T, Dragomir A, Freeman C, Lambert C, Hijal T, Nadeau L, Brophy J, Mousavi N. Statin use and risk of vascular events among cancer patients after radiotherapy to the thorax, head, and neck. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e005996 DOI: 10.1161/JAHA.117.005996.
99. Camara Planek MI, Silver AJ, Volgman AS, Okwuosa TM. Exploratory Review of the Role of Statins, Colchicine, and Aspirin for the Prevention of Radiation-Associated Cardiovascular Disease and Mortality. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jan 21;9(2):e014668. doi: 10.1161/JAHA.119.014668. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31960749; PMCID: PMC7033839.
100. Bergom C, Bradley JA, Ng AK, Samson P, Robinson C, Lopez-Mattei J, Mitchell JD. Past, Present, and Future of Radiation-Induced Cardiotoxicity: Refinements in Targeting, Surveillance, and Risk Stratification. *JACC CardioOncol*. 2021 Sep 21;3(3):343-359. doi: 10.1016/j.jaccao.2021.06.007. PMID: 34604796; PMCID: PMC8463722
101. Mitchell JD, Cehic DA, Morgia M, et al. Cardiovascular manifestations from therapeutic radiation: a multidisciplinary expert consensus statement from the international cardio-oncology society. *J Am Coll Cardiol CardioOnc*. 2021;3:360–380.

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>