



ΔΙΑΚΡΑΤΙΚΟ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
σε συνεργασία με το
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**“ Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΤΟΜΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΣΤΗΝ
ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΒΛΑΒΩΝ ΤΟΥ ΕΞΩΚΡΑΝΙΟΥ
ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΤΗΣ
ΤΡΑΧΗΛΙΚΗΣ ΧΩΡΑΣ ”**

υπό

ΝΙΚΟΛΑΟΥ ΚΑΛΟΓΡΙΤΣΑ

Ειδ/νου ΩΡΛ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διακρατικού Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

*«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση
των αγγειακών παθήσεων»*

Λάρισα, 2018

Επιβλέπων:

Σπανός Κωνσταντίνος, επιμελητής β' Αγγειοχειρουργικής κλινικής
πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λάρισας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Ματσάγγας Μιλτιάδης, καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Ρούσας Νικόλαος, επιμελητής β' Αγγειοχειρουργικής κλινικής
πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λάρισας
3. Σπανός Κωνσταντίνος, επιμελητής β' Αγγειοχειρουργικής κλινικής
πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος:

Καραθάνος Χρήστος, επιμελητής β' Αγγειοχειρουργικής κλινικής πανεπιστημιακού
νοσοκομείου Λάρισας

Τίτλος εργασίας σε αγγλική απόδοση:

**" The contribution of the ultrasound to the monitoring and diagnosis
of damage to the extra-cranial carotid system after irradiation of the
neck area."**

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	2-3
Περίληψη στην Ελληνική Γλώσσα.....	4-5
Περίληψη στην Αγγλική Γλώσσα.....	6-7
Κεφάλαιο 1	
1.1 Εισαγωγή.....	8
1.2 Παθογένεια- Παθοφυσιολογία.....	8-9
1.3 Παράγοντες που επηρεάζουν την αθηρωμάτωση από ΑΘ.....	10-11
1.4.1 Διάγνωση αθηρωμάτωσης από ΑΘ στην καρωτίδα αρτηρία.....	11-12
1.4.2 Αιμοδυναμική ανάλυση.....	12
1.5 Παθολογικά ευρήματα.....	12-18
1.5.1 Πάχος έσω- μέσου χιτώνα (intima- medial thickness; IMT).....	12-13
1.5.2 Στένωση καρωτίδας αρτηρίας.....	14-16
1.5.3 Κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου.....	16-18
Κεφάλαιο 2	
2.1 Στόχος.....	18
2.2 Μεθοδολογία.....	18-20
Κεφάλαιο 3	
Αποτελέσματα.....	21-31

3.1 Ο Υπέρηχος για την εκτίμηση της νεοαγγειογένεση στο τοίχωμα καρωτίδος μετά από ΑΘ.....	21-24
3.2 Ο υπέρηχος για την εκτίμηση του πάχους έσω- μέσου χιτώνα (IMT) μετά από ΑΘ.....	24-28
3.3 Εκτίμηση στένωσης καρωτίδος μετά από ΑΘ με τη χρήση υπερήχων.....	28-31
Κεφάλαιο 4	
4.1 Συζήτηση.....	31-33
Κεφάλαιο 5	
5.1 Σύνοψη.....	33
Κεφάλαιο 6	
6.1 Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	34-40

Περίληψη

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, ο βαθμός επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου έχει σημαντικά βελτιωθεί με την πρόοδο της τεχνολογίας της ακτινοθεραπείας (ΑΘ). Η ΑΘ αποτελεί τη βάση για τη θεραπεία της περιοχής της κεφαλής, τραχήλου και αυχένα. Ωστόσο, αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ότι η ΑΘ μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα μεγάλα αγγεία, ειδικότερα στις αρτηρίες του αορτικού τόξου. Η ΑΘ προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση στο αγγείο η οποία οδηγεί σε μια σειρά εκδηλώσεων που εμπλέκουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τις κυτοκίνες και τους αυξητικούς παράγοντες που οδηγούν με τη σειρά τους σε αλλαγές στο αγγειακό τοίχωμα. Η διάγνωση της αθηρωματικής βλάβης της καρωτίδας αρτηρίας μετά από ΑΘ γίνεται με έγχρωμο υπερηχογράφημα, το οποίο αποτελεί μια αναίμακτη μέθοδος διάγνωσης με δυνατότητα φορητότητας. Στόχος της μελέτης είναι η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τη συμβολή της υπερηχοτομογραφικής μεθόδου στην παρακολούθηση και διάγνωση βλαβών του εξωκράνιου καρωτιδικού συστήματος μετά από ακτινοβολία της τραχηλικής χώρας. Έγινε ηλεκτρονική αναζήτηση της βιβλιογραφίας χρησιμοποιώντας τις βάσεις δεδομένων MEDLINE (database provider PubMed), EMBASE (database provider Ovid), and Cochrane Central Register of Controlled Trials. Κάθε μελέτη που περιελήφθη είχε μόνο ένα σημαντικό κριτήριο επιλεξιμότητας: την αναφορά της επίδρασης της ΑΘ στην καρωτίδα αρτηρία με υπερηχογραφικά κριτήρια. Ανευρέθηκαν 18 άρθρα που να πληρούν τα κριτήρια της αναζήτησης. Τρία άρθρα αναγνωρίστηκαν με περιεχόμενο που περιγράφει τη χρήση υπερήχων για την εκτίμηση της επίδρασης της ΑΘ στα αγγειακό τοίχωμα προκαλώντας πρώιμες βλάβες στο vasa vasorum ή νεοαγγειογέννεση σε περιοχή πλάκας. Μετά την αναζήτηση της βιβλιογραφίας, ανευρέθηκαν 9 άρθρα με 581

ασθενείς που περιγράφουν τη χρήση του υπερήχου για την εκτίμηση του πάχους έσω- μέσου χιτώνα της καρωτίδας αρτηρίας μετά από ΑΘ. Στις περισσότερες μελέτες (7/9) η μέση τιμή του IMT ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ΑΘ (30-75Gy) . Η αύξηση του IMT παρατηρήθηκε μετά την ΑΘ έως και 7 έτη.

Ανευρέθηκαν 6 άρθρα 39-44 με 923 ασθενείς που περιγράφουν τη χρήση του υπερήχου για την εκτίμηση της στένωσης της καρωτίδας αρτηρίας μετά από ΑΘ. Η μέση δόση ΑΘ που εφαρμόστηκε ήταν 50-67 Gy και το μεσοδιαστημα μετά την ΑΘ 3-7.2 έτη. Σε όλες τις μελέτες η επίπτωση της στένωσης της καρωτίδας αρτηρίας (>50%) είναι μεγαλύτερη στις καρωτίδες που εκτέθηκαν σε ΑΘ. Συμπερασματικά, η συμβολή της υπερηχοτομογραφικής μεθόδου στην παρακολούθηση και διάγνωση βλαβών του εξωκράνιου καρωτιδικού συστήματος μετά από ΑΘ της τραχηλικής χώρας είναι σημαντική. Ο υπέρηχος μπορεί να χρησιμοποιηθεί με καλά αποτελέσματα για την εκτίμηση και διάγνωση τόσο της υποκλινικής όσο και της κλινικής αθηρωματικής νόσου των καρωτίδων σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ΑΘ στο παρελθόν.

Abstract

During the last few decades, the survival rate of patients with head and neck cancer has been significantly improved with the advances in radiotherapy (RD) technology. RD is the basis for the treatment of the head and neck area cancer. However, it is increasingly recognized that RD can cause damage to large vessels, especially arteries of the aortic arch such as the carotids. RD causes an inflammatory reaction in the vessel which results in a series of events involving endothelial cells, cytokines and growth factors that in turn lead to changes in the vascular wall. The diagnosis of atherosclerotic damage of the carotid artery after RD is done mainly by color duplex ultrasound, which is a non-invasive method of diagnosis with portability. The aim of the study is to systematically review the literature for the contribution of the ultrasound to the monitoring and diagnosis of damage to the extra-cranial carotid system after irradiation of the neck area. An electronic search of the literature was performed using the databases MEDLINE (database provider PubMed), EMBASE (database provider Ovid), and the Cochrane Central Register of Controlled Trials. Each study included only one important criterion of eligibility: reporting the effect of RD on the carotid artery. 18 articles were identified that matched the search criteria. Three articles were identified with content describing the use of ultrasound for assessing the effect of RD on the vascular wall causing early lesions in vasa vasorum or neo-angiogenesis in plaque area. 9 articles were found including 581 patients describing the use of ultrasound to estimate the impact of RD on the carotid artery intimal media thickness (IMT). In most studies (7/9) the mean IMT was higher in patients undergoing RD (30-75Gy). The increase in IMT was observed after up to 7 years post-RD. We found 6 articles including 923 patients describing the use of ultrasound for the assessment of carotid artery stenosis following RD. The mean

radiation dose which was administered was 50-67 Gy and the median time after RD was 3-7.2 years. In all studies, the incidence of carotid artery stenosis ($> 50\%$) is greater in carotid arteries exposed to RD. In conclusion, the contribution of the ultrasound method to the monitoring and diagnosis of lesions of the extracranial carotid system after RD of the neck area is important. Ultrasound can be used with good results for the assessment and diagnosis of both subclinical and clinical atherosclerotic carotid disease in patients who have undergone RD in the past.

Κεφάλαιο 1

1.1 Εισαγωγή

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, ο βαθμός επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου έχει σημαντικά βελτιωθεί με την πρόοδο της τεχνολογίας της ακτινοθεραπείας (ΑΘ).^{1,2,3} Η ΑΘ αποτελεί τη βάση για τη θεραπεία της περιοχής της κεφαλής, τραχήλου και αυχένα. Ωστόσο, αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ότι η ΑΘ μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα μεγάλα αγγεία, ειδικότερα των αρτηριών του αορτικού τόξου. Το 1959, γίνεται η πρώτη αναφορά ασθενή με αγγειακή βλάβη στο σημείο της αορτής μετά από ΑΘ για κακήθες λέμφωμα.⁴ Μία από τις πρώτες αναφορές για βλάβη της καρωτίδος αρτηρίας γίνεται το 1978, μετά από ΑΘ για κακοήθεια θυροειδούς.⁵ Από τη χρονική στιγμή αυτή και μετέπειτα έχουν δημοσιευθεί πολλές μελέτες πάνω στην αγγειακή βλάβη και αθηρομάτωση της καρωτίδας αρτηρίας μετά από ΑΘ.

1.2 Παθογένεια- Παθοφυσιολογία

Η παθογένεια της αγγειακής βλάβης της καρωτίδας αρτηρίας μετά από ΑΘ δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί. Το τοίχωμα της καρωτίδας αρτηρίας αποτελείται από τρία στρώματα: το έσω (intima), το μέσο (media) και το έξω χιτώνα (adventitia). Ο έσω χιτώνας βρίσκεται εντός του αυλού του αγγείου και σχηματίζεται από ενδοθηλιακά κύτταρα και μία εσωτερική ελαστική μεμβράνη. Το μεσαίο στρώμα, αποτελείται από λεία μυικά κύτταρα (SMC). Ο έξω χιτώνας περιέχει συνδετικό ιστό, ινοβλάστες και SMCs. Οι μεγάλης διαμέτρου αρτηρίες έχουν το δικό τους δίκτυο αιμάτωσης (vasa vasorum) και νευρικό πλέγμα (nervi vasorum); αυτά εντοπίζονται

στον έξω χιτώνα. Το 1974, ο St. Louis⁶ και συνεργάτες, περιέγραψαν 3 πιθανούς μηχανισμούς βλάβης των αρτηριών από την ΑΘ. Ο πρώτος μηχανισμός είναι η ισχαιμική νέκρωση που προκαλείται από την απόφραξη του vasa vasorum των αρτηριών, με αποτέλεσμα στην απώλεια του ελαστικού ιστού και των μυϊκών ινών οδηγώντας στη συνέχεια με αντικατάσταση των ιστικών στοιχείων με ινώδη ιστό. Ο δεύτερος μηχανισμός είναι η ίνωση του έξω χιτώνα που προκαλεί εξωγενή συμπίεση στον αυλό του αγγείου. Ο τρίτος μηχανισμός περιλαμβάνει την επιτάχυνση της αρτηριοσκλήρωσης. Αυτοί οι μηχανισμοί θεωρούνται ότι οδηγούν σε μορφολογικά χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται στην αθηρομάτωση που δεν οφείλεται στην ΑΘ. Πιο πρόσφατα, ο μηχανισμός της προκαλούμενης από ΑΘ στένωση της καρωτίδος είναι ένας συνδυασμός άμεσης βλάβης του αγγείου, επιταχυνόμενης αθηροσκλήρωσης, υπερπλασία του έσω χιτώνα, νέκρωση του μέσου και έξω χιτώνα οδηγώντας σε ίνωση.^{3,7} Η ΑΘ προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση στο αγγείο η οποία προκαλεί μια σειρά από εκδηλώσεις που εμπλέκουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τις κυτοκίνες και τους αυξητικούς παράγοντες που οδηγούν σε αλλαγές στο αγγειακό τοίχωμα.⁸ Η βλάβη στα ενδοθηλιακά κύτταρα φαίνεται να είναι ένας από τους σημαντικότερους μηχανισμούς.⁹ Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου εμφανίζεται νωρίτερα από τις μορφολογικές αλλαγές και αποδίδεται στην έλλειψη έκφρασης ενδοθηλιακής συνθετάσης νιτρικού οξειδίου.¹⁰ Αυτή η βλάβη έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη διαπερατότητα, απόθεση ινώδους ιστού στον εξωαγγειακό χώρο και προσκόλληση των αιμοπεταλίων στην επιφάνεια του ενδοθηλίου που οδηγεί σε επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης. Ακολουθεί η καταστροφή της ελαστικής μεμβράνης και έντονη πάχυνση του ενδοθηλίου.¹⁰ Όλες αυτές οι διαδικασίες έχουν ως αποτέλεσμα αλλαγή στη δομή του αρτηριακού τοιχώματος οδηγώντας σε αθηρομάτωση.

1.3 Παράγοντες που επηρεάζουν την αθηρωμάτωση από ΑΘ

- Δόση ακτινοβολίας

Η έναρξη υποκλινικής αγγειακής βλάβης έχει παρατηρηθεί σε δόσεις ΑΘ συνολικής ακτινοβολίας του σώματος 10-12Gy. Σε πρόσφατη μελέτη η δόση ΑΘ που σχετίζεται με την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης κυμαίνεται από 35 έως 45 Gy (σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΑΘ για λεμφώματα), έως 50 έως 80Gy (ασθενείς που υποβάλλονται σε ΑΘ για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου).¹¹

- Διάστημα μεταξύ ΑΘ και αγγειακής βλάβης

Το διάστημα μετά την ΑΘ φαίνεται ότι αποτελεί ακόμα ένα προγνωστικό παράγοντα αθηρωμάτωσης μετά από ΑΘ. Σε προηγηθείσα μελέτη φάνηκε ότι οι ασθενείς με σημαντικού βαθμού αθηρωμάτωσης μετά από ΑΘ έχουν μέσο διάστημα από την ακτινοβολία 150,3 μήνες, σε σύγκριση με τους 67,7 μήνες για ασθενείς με μικρότερου βαθμού βλάβη.¹² Σε μία άλλη μελέτη το μεσοδιάστημα από την ΑΘ περισσότερο από 5 χρόνια είχαν 8-15 φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν αθηρωμάτωση από ΑΘ σε σχέση με εκείνους με χρονικό διάστημα < 60 μηνών.¹²

- Διάρκεια ΑΘ

Η διάρκεια της ακτινοθεραπείας φαίνεται να παίζει επίσης ρόλο στη δημιουργία αθηρωμάτωσης καρωτίδας αρτηρίας μετά από ΑΘ και συνδέεται γραμμικά όταν προσαρμόσεις και τους άλλους παράγοντες αθηρωμάτωσης.¹³

- Ηλικία

Η ηλικία αποτελεί ακόμα ένα παράγοντα επιταχυνόμενης αθηρωμάτωσης καρωτίδας αρτηρίας μετά ΑΘ. Ασθενείς με ηλικία > 60 ετών είχαν 9,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης αθηρωμάτωσης καρωτίδας αρτηρίας υποδηλώνοντας ότι υπάρχει ένας μηχανισμός επιταχυνόμενης αθηροσκλήρωσης που μπορεί να αυξήσει την αρχική βλάβη της ακτινοβολίας.¹⁴

- Φύλο

Οι άρρενες φαίνεται να είναι πιο επιρρεπείς στην αθηρωμάτωση καρωτίδας αρτηρίας από ΑΘ. Είναι δυνατό κάποια ορμονική επίδραση μπορεί να εξηγεί τα αποτελέσματα.¹⁵

1.4.1 Διάγνωση αθηρωμάτωσης από ΑΘ στην καρωτίδα αρτηρία

Η διάγνωση της αθηρωματικής βλάβης της καρωτίδας αρτηρίας μετά από ΑΘ γίνεται με έγχρωμο υπερηχογράφημα, το οποίο αποτελεί μια αναίμακτη μέθοδος διάγνωσης με δυνατότητα φορητότητας. Σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυσης εκτιμώντας την ευαισθησία και ειδικότητα του

έγχρωμου αγγειακού υπερήχου για τη διάγνωση της καρωτιδικής νόσου βρέθηκε ότι το κατώφλι μέγιστης συστολικής ταχύτητας >130 cm / s είναι αυτό που συνδέεται με την ευαισθησία 98% και ειδικότητα 88% στην ταυτοποίηση της στένωσης >50% με τη χρήση κλασικής αφαιρετικής αγγειογραφίας. Για τη διάγνωση αγγειογραφικής στένωσης > 70%, το κατώφλι με μέγιστη συστολική ταχύτητα > 200 cm / s έχει ευαισθησία 90% και ειδικότητα 94%.¹⁶

1.4.2 Αιμοδυναμική ανάλυση

Μία πρόσφατη μελέτη ανέλυσε την αιμοδυναμική συμπεριφορά καρωτίδας αρτηρίας μετά από ΑΘ. Τα ευρήματα έδειξαν σημαντικές αλλαγές στον λόγο συστολικής/ διαστολικής ταχύτητας, δείκτης παλμικότητας, και δείκτης αντίστασης της κοινής καρωτίδας αρτηρίας πριν και μετά από εξωτερική ακτινοθεραπεία.

Επιπλέον, σημειώθηκε μια σημαντική μείωση στη διάμετρο της αρτηρίας και στο ροή όγκου αίματος μετά από ακτινοθεραπεία σε σχέση με την προηγούμενη κατάσταση.

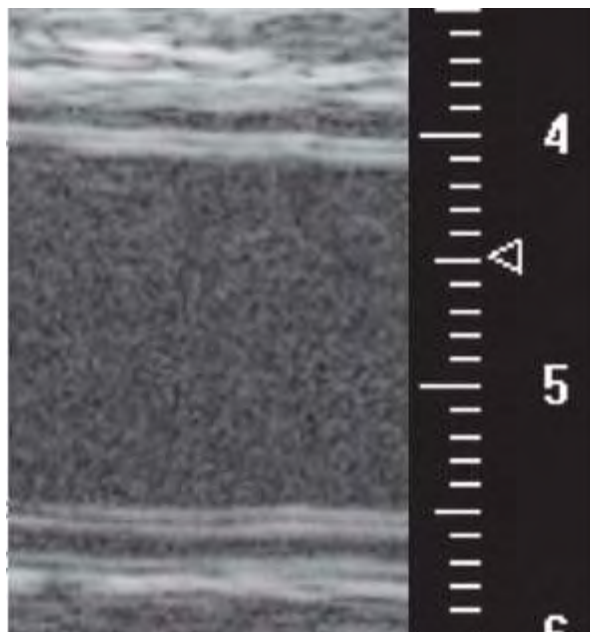
Αυτές οι αρτηριακές αλλαγές μπορεί να οδηγήσουν σε καθυστερημένες παρενέργειες της ακτινοθεραπείας, όπως ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων.¹⁷

1.5 Παθολογικά ευρήματα

1.5.1 Πάχος έσω- μέσου χιτώνα (intima- medial thickness; IMT)

Ο υπέρηχος υψηλής ανάλυσης μπορεί να παρέχει εικόνες του το αρτηριακό τοίχωμα και τις πλάκες σε ανάλυση 0,2 mm. Το πάχος του IMT έχει εκτενώς

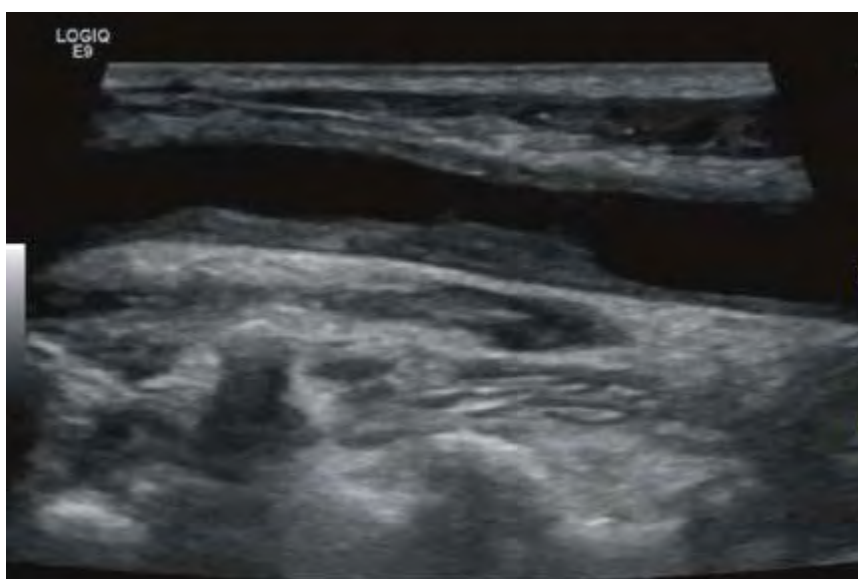
μελετηθεί για την επίδραση της τροποποίησης των παραγόντων κινδύνου και έχει καταστεί επικυρωμένος βιοδείκτης.¹⁸ Καθώς το IMT αυξάνεται ακόμη σε υγιή άτομα ετησίως είναι σημαντικό να υπάρχουν κατάλληλα άτομα ελέγχου για τον προσδιορισμό της επίδρασης της ΑΘ στην IMT. Ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ΑΘ σε μια πλευρά του τραχήλου θα παρέχουν τον δικό τους εσωτερικό έλεγχο λαμβάνοντας υπόψη τους άλλους παράγοντες κινδύνου της αθηροσκλήρωσης και την ετερόπλευρη καρωτίδα αρτηρία για τα ποσοστά προόδου IMT.¹⁹ Το IMT με τη χρήση υπερήχου ορίζεται ως η απόσταση μεταξύ της εσωτερικής ηχογενούς γραμμής που αντιπροσωπεύει τον έσω χιτώνα με την εξωτερική ηχογενή γραμμή που αντιπροσωπεύει τον έσω χιτώνα. (Εικόνα 1) Για τη μέτρηση χρησιμοποιείται ηλεκτρονική ακρίβεια 0,1 mm. Το IMT μετρήθηκε στην τελοδιαστολική φάση, στο άπω τμήμα της κοινής καρωτίδας σε 3 διαφορετικές θέσεις 1 cm προ του καρωτιδικού βολβού και υπολογίζουμε το μέσο όρο.



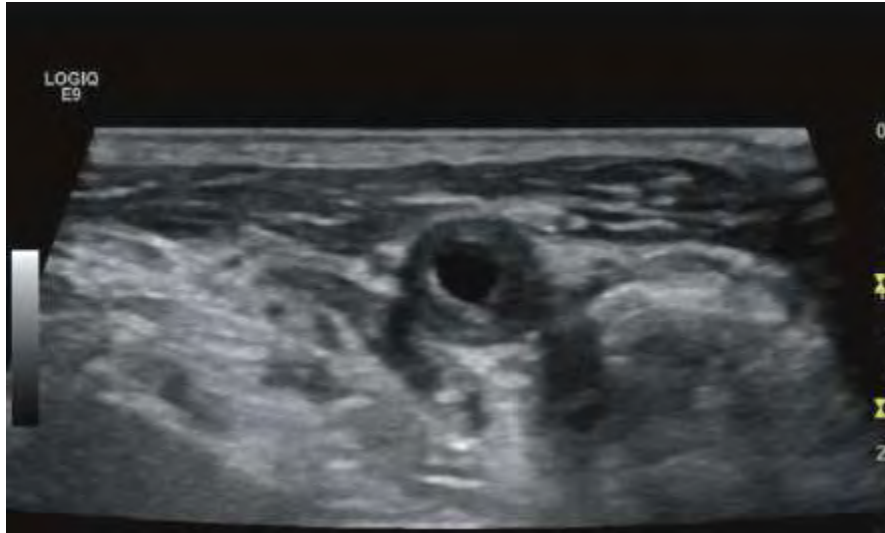
Εικόνα 1. Η εικόνα παρουσιάζει την εμφάνιση της διπλής γραμμής στο εγγύς τμήμα του ενδοθηλίου, γεγονός που υποδηλώνει την αύξηση του IMT.¹¹

1.5.2 Στένωση καρωτίδας αρτηρίας

Η ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας αρτηρίας αποτελεί προγνωστικό δείκτη υψηλής καρδιαγγειακής θνησιμότητας.²⁰⁻²² Η παρουσία αθηρωματικής πλάκας, όσο μικρή και αν είναι σε μέγεθος, ακόμα και στις περιπτώσεις που δεν προκαλεί αιμοδυναμική στένωση, τοποθετεί ένα ασυμπτωματικό άτομο σε μια ομάδα υψηλού κινδύνου (ποσοστό 10ετής καρδιαγγειακής θνησιμότητας > 20% ή ετήσιο ποσοστό > 2%).²⁰⁻²² Μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει συσχετισμός στένωσης καρωτίδας αρτηρίας και ΑΘ.²³ (Εικόνα 2α και 2β)



Εικόνα 2α. Αθηρωματική πλάκα χαμηλής ηχογένειας στο μέσο τμήμα της κοινής καρωτίδος μετά από ΑΘ.²



Εικόνα 2β. Διατομή καρωτίδας αρτηρίας με παρουσίας μιας ομόκεντρης πλάκας χαμηλής ηχογένειας με στένωση αυλού 50% μετά από ΑΘ.²

Η μετρήσεις της καρωτιδικής στένωσης γίνεται συνήθως με βάση τα κριτήρια της American Society of Echocardiography (ASE)¹² και του the Manheim consensus⁶ ή με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Αγγειοχειρουργικής Εταιρείας (European Society of Vascular Surgery; ESVS).²⁴

% στένωση NASCET	PSV ICA cm/s	PSV ICA/ PSV CCA ratio	St Mary's ratio PSV ICA/EDV CCA
<50%	<125	<2	<8
50-69%	>125	>2	8-10
60-69%	>230	>4	11-13
70-79%			14-21

80-89%	>400	>5	22-29
>90% χωρίς απόφραξη	>400	>5	>30
Σχεδόν απόφραξη	Υψηλή ή χαμηλή λεπτοφυούς ροής	Διάφορες τιμές	Διάφορες τιμές
Απόφραξη	Απουσία ροής	-	-

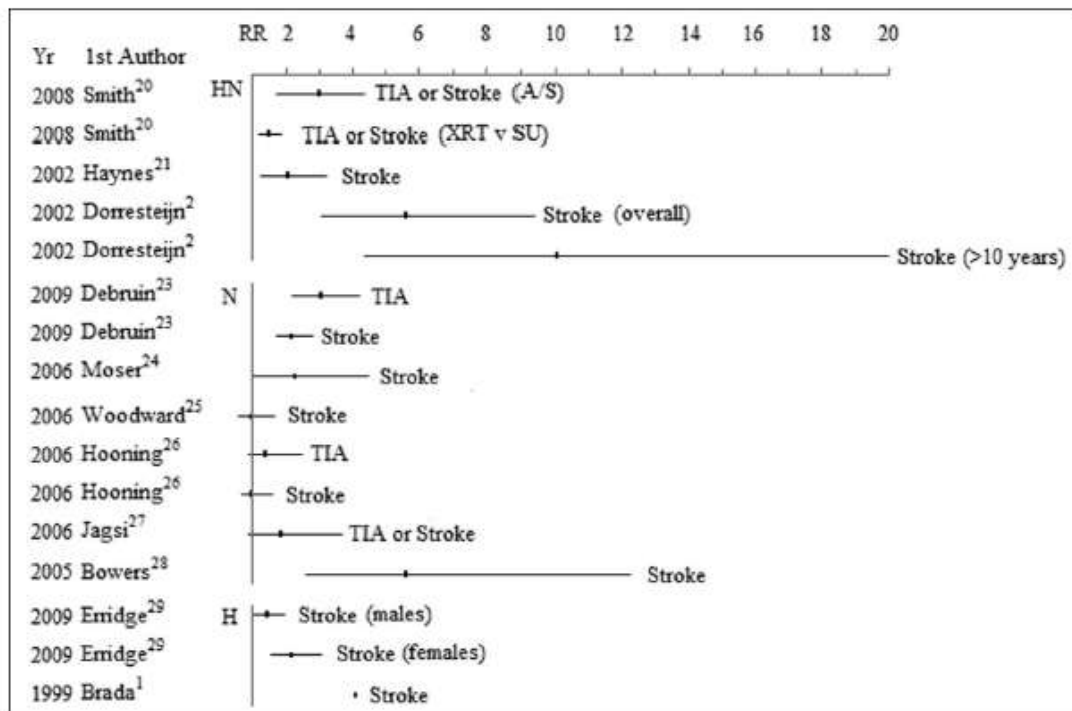
Πίνακας 1. Περιγραφή του τρόπου υπολογισμού της στένωσης της καρωτίδος σύμφωνα με

1.5.3 Κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου

Η ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο παροδικού ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ο σχετικός κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου τουλάχιστον διπλασιάζεται μετά από ΑΘ κεφαλής και τραχήλου.²⁵ (Πίνακες 2 και 3)

Year	First Author/ Reference No.	XRT	Dose, Gray	Cancer	Cases, No.	Treatment Categories	Controls	CVE Risk (Attributed to XRT)	XRT to CVE, Years
2008	Smith ²⁰	HN	Not given	Oral/Phrx/Siv	6862	1983 XRT, 2823 SU+XRT, 2056 SU	SU; A/S	TIA or stroke RR=1.7-4.4	FUI 2.4' (0-10)
2002	Haynes ²¹	HN	64'	Oral/Phrx/Lrx/Siv	413	All XRT	A/S	Stroke RR=2.1	4.6* (0.2-12)
2002	Dorresteijn ²	HN	50-66	Lrx/Siv	367	All XRT	A/S	Stroke RR=5.6; RR=10.1 at >10 y	10.9' (1.3-21.0)
1981	Eierding ²²	HN	40-50	Oral/Phrx/HD/NHL	910	All XRT (>5-y SW)	A/S/G	Stroke (P=0.39)	9* (1.5-18)
2009	Debruin ²³	N	30-40	HD	2201	609 XRT, 187 ChRx, 1405 ChRx+XRT	A/S/G	TIA RR=3.1, stroke RR=2.2	17.4' (5.1-37.6)
2006	Moser ²⁴	N	29-60	NHL	462	189 XRT, 273 ChRx	A/S/G	Stroke RR=2.3	3.7' (1.8-5.1)
2006	Woodward ²⁵	N	Not given	Breast	5752	471 BXRT+NXRT, 5281 BXRT	BXRT	Stroke HR=1.0 at 10 and 15 y	FUI 7.5' (5-15)
2006	Hooning ²⁶	N	40-50	Breast	4388	2765 NXRT, 934 other XRT, 516 SU	A/S/G	TIA HR=1.4, stroke HR=1.0	FUI 17.7' (10-20+)
2006	Jagsi ²⁷	N	62*	Breast	820	222 BXRT+NXRT, 598 BXRT	A/S/G	TIA or stroke RR=1.9	5.4' (0.1-16.9)
2005	Bowers ²⁸	N	40'	HD	1926	1598 XRT, 328 ChRx	Siblings	Stroke RR=5.6	17.5' (6-29)
2009	Erridge ²⁹	H	45*	Pituitary	385	All XRT, 288 SU+XRT	A/S/G	Stroke RR=1.45 (M), RR=2.2 (F)	0.6-27.4
2006	Keene ³⁰	H	35*	Gloma/MB/other	244	All XRT	Nil	Stroke or TIA, 5%	3* (1-8)
2002	Bowers ²⁴	H	27-90	Gloma/MB/other	807	All XRT	Nil	Stroke, 1.6% XRT (P=0.007)	2.3' (0.3-15.8)
2002	Erturh ³¹	H	41'-46'	Pituitary	342	All SU+XRT (31 deaths)	SV; A/S/G	Stroke death (P>0.05)	10' (6-40)
1999	Brada ¹	H	45'	Pituitary	331	All XRT, 250 SU+XRT	A/S/G	Stroke RR=4.1	FUI 15' (0.5-33)
1998	Griff ³²	H	55'	Optic gloma	69	All XRT	Nil	Stroke or TIA, 13%	3' (0.6-5.7)
1989	Flickinger ³³	H	35-62	Pituitary	156	All XRT, 118 SU+XRT	A/S/G	Stroke incidence (P=0.08)	3.2-14.6

Πίνακας 2. Επίπτωση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και παροδικού ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου μετά από ΑΘ κεφαλής και τραχήλου.²⁵



Πίνακας 3. Σχετικός κίνδυνος (RR) εγκεφαλικού επεισοδίου και παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου μετά από ΑΘ κεφαλής και τραχήλου.²⁵

Κεφάλαιο 2

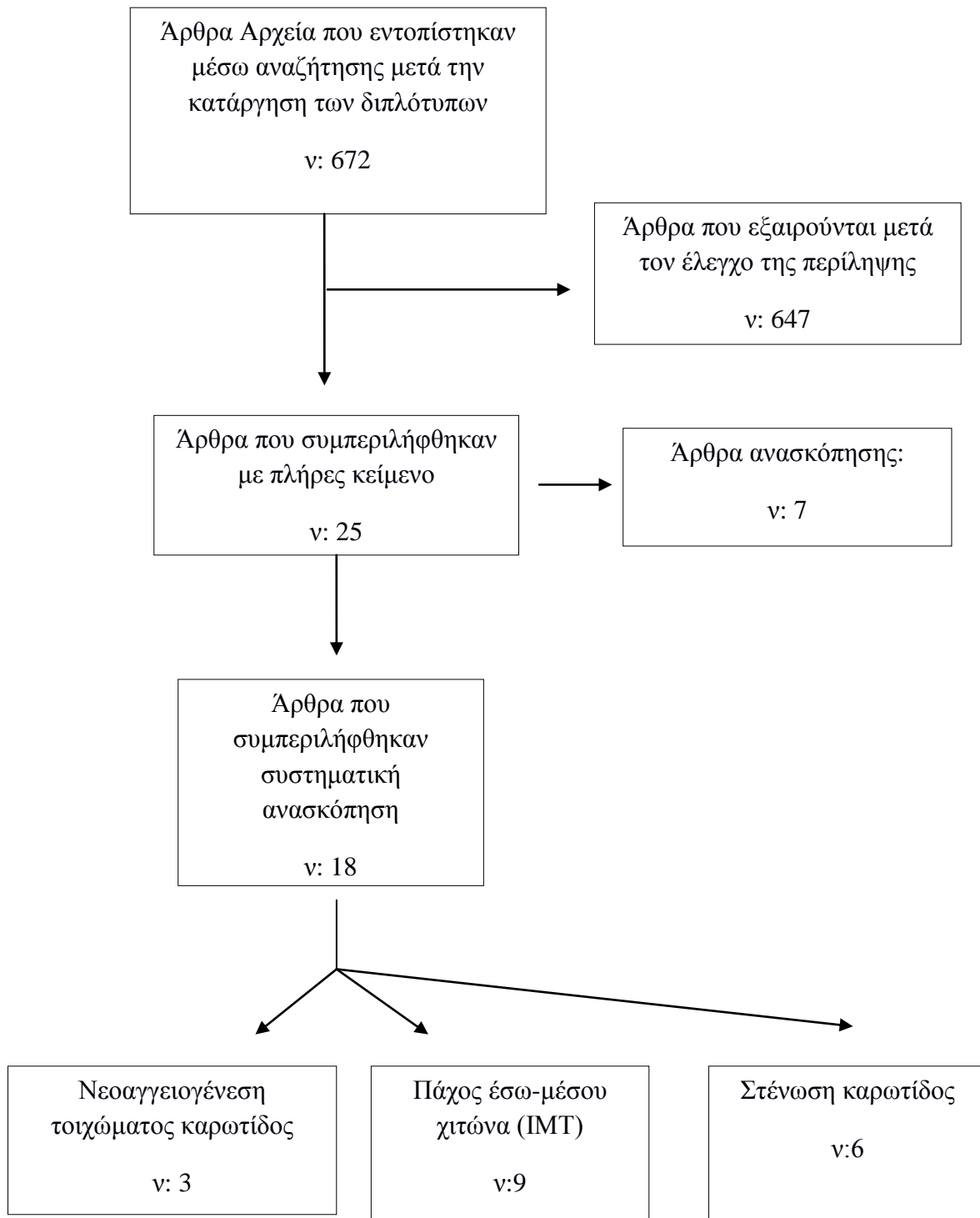
2.1 Στόχος

Στόχος της μελέτης είναι η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τη συμβολή της υπερηχοτομογραφικής μεθόδου στην παρακολούθηση και διάγνωση βλαβών του εξωκράνιου καρωτιδικού συστήματος μετά από ακτινοβολία της τραχηλικής χώρας.

2.2 Μεθοδολογία

Έγινε ηλεκτρονική αναζήτηση της βιβλιογραφίας χρησιμοποιώντας τις βάσεις δεδομένων MEDLINE (database provider PubMed), EMBASE (database provider Ovid), and Cochrane Central Register of Controlled Trials. Για τον προσδιορισμό των σχετικών μελετών, οι ακόλουθοι όροι αναζήτησης συνδυάστηκαν: στους τίτλους αναζήτησης (Expanded Medical Subject Headings ;MeSH) οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: ‘neck radiotherapy’ or radiotherapy and/or radiation-induced damage and/or carotid disease or carotid stenosis or intima-medial thickness or IMT and ultrasound. Μια πρωτεύουσα επιλογή των σχετικών μελετών βασίστηκε στον τίτλο και περίληψη, ενώ πραγματοποιήθηκε δευτερεύουσα επιλογή σύμφωνα με το πλήρες κείμενο των δημοσιεύσεων. Η αναζήτηση ολοκληρώθηκε

περιλαμβάνοντας ανάλυση της λίστας των βιβλιογραφικών αναφορών των σχετικών άρθρων μέσω ηλεκτρονικής αναζήτησης. Τα αγγλικά ήταν η μόνη γλώσσα των άρθρων που επιλέχθηκαν για τη συστηματική ανασκόπηση. Κάθε μελέτη που περιελήφθη είχε μόνο ένα σημαντικό κριτήριο επιλεξιμότητας: την αναφορά της επίδρασης της ΑΘ στην καρωτίδα αρτηρία με υπερηχογραφικά κριτήρια. Σε όλα τα άρθρα που βρέθηκαν στην αρχική στρατηγική αναζήτησης, ελέχθησαν οι περιλήψεις και οι τίτλοι. Επιλεγμένες περιλήψεις αναθεωρήθηκαν στη συνέχεια για να δουν αν πληρούν τα κριτήρια επιλεξιμότητας. Για να αποφευχθεί η συμπερίληψη διπλότυπου δημοσιεύσεις των ίδιων δεδομένων, εξετάστηκαν τα δεδομένα για ομοιότητες (π.χ. ταυτόσημες ημερομηνίες έναρξης και λήξης). Στο πρωτόκολλο συστηματικής ανασκόπησης, η διαδικασία επιλογής, βασίστηκε στο PRISMA του 2009.²⁶ (Σχήμα 1)



Σχήμα 1. Πρωτόκολλο συστηματικής ανασκόπησης και διαδικασία επιλογής η οποία βασίστηκε στο PRISMA του 2009.²⁶

Κεφάλαιο 3

Αποτελέσματα

3.1 Ο Υπέρηχος για την εκτίμηση της νεοαγγειογένεση στο τοίχωμα καρωτίδος μετά από ΑΘ

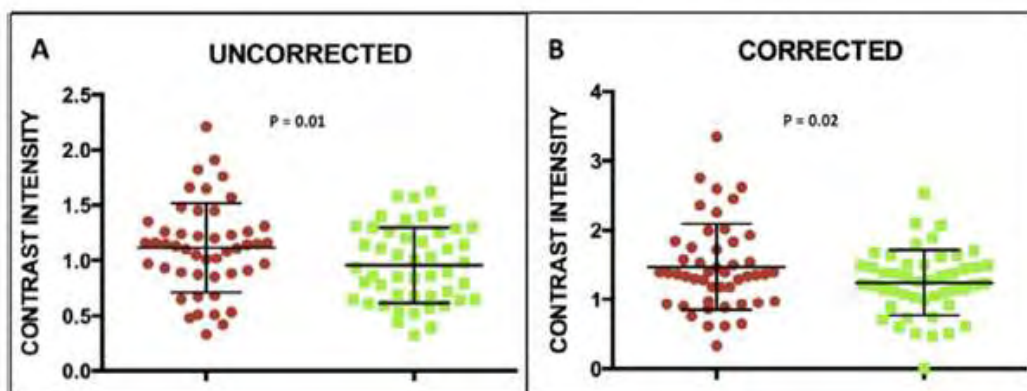
Τρία άρθρα ²⁷⁻²⁹ αναγνωρίστηκαν με περιεχόμενο που περιγράφει τη χρήση υπερήχων για την εκτίμηση της επίδρασης της ΑΘ στα αγγειακό τοίχωμα προκαλώντας πρώιμες βλάβες στο vasa vasorum ή νεοαγγειογένεση σε περιοχή πλάκας. (Πίνακας 4)

	Gujral et al. ²⁷	Gujral et al. ²⁸	Shah et al. ²⁹
Τύπος εξέτασης	Υπέρηχος με χρήση σκιαγραφικής ουσίας	Υπέρηχος με χρήση σκιαγραφικής ουσίας	Υπέρηχος με χρήση σκιαγραφικής ουσίας
Τύπος κεφαλής	GE Vivid7 with a 9 MHz broadband transducer	na	GE Vivid 7, with a broadband (3- to 11-MHz) transducer
Περιοχή ελέγχου	Vasa vasorum έξω χιτώνα	Νεοαγγειογένεση πλάκας	Νεοαγγειογένεση πλάκας
Αριθμός ασθενών	48	1	49

Δόση ΑΘ	61.2 G	65 Gy + 50Gy	53 Gy
Διάστημα από τελευταία ΑΘ σε έτη	5	na	5.4 ± 2.5

Πίνακας 4.

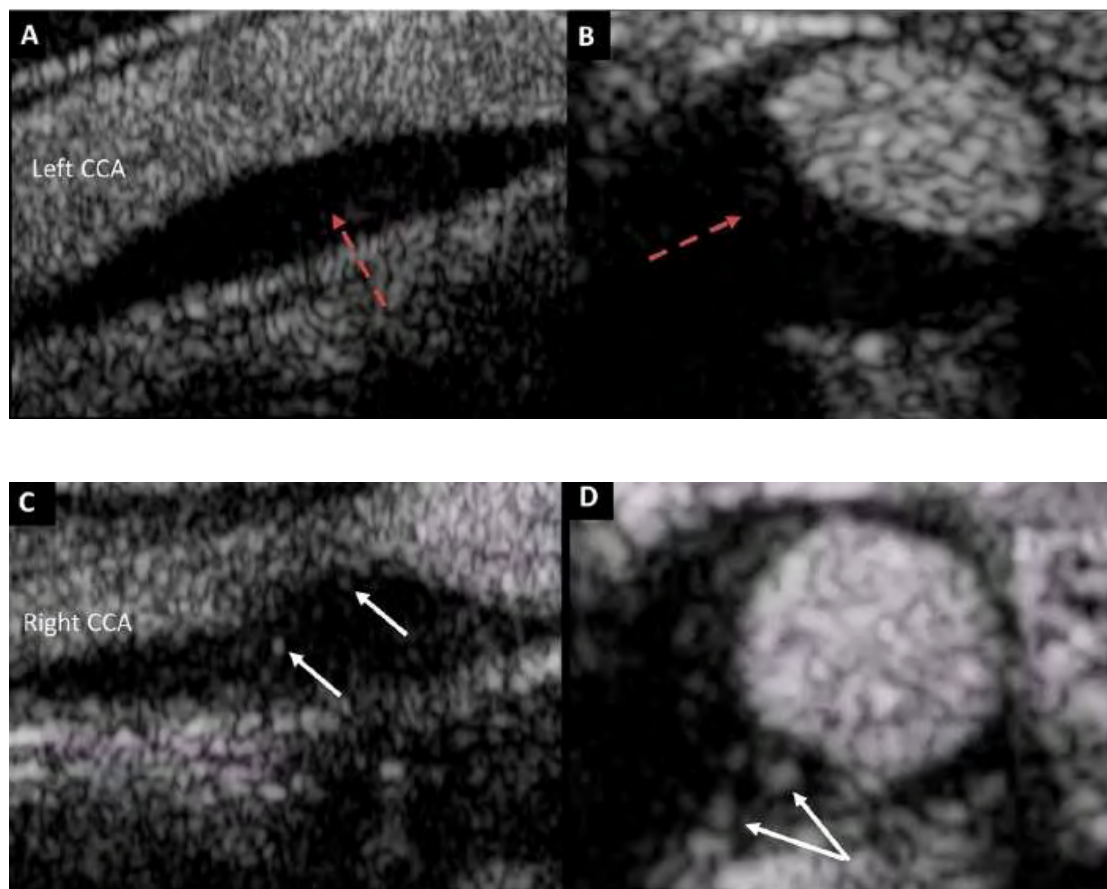
Ο Gujral et al.²⁷ εξέτασε την εφαρμογή του υπερήχου με σκιαγραφικό (CEUS) για την επίδραση της ΑΘ στο vasa vasorum των καρωτίδων (η πλευρά της ΑΘ, παθολογική καρωτίδα vs ετερόπλευρη μη ακτινοβολούμενη καρωτίδα) και βρήκε ότι η υπερπλασία του vasa vasorum αναδεικνύεται με την εύρεση αυξημένης πρόσληψης σκιαγραφικής ουσίας στο τοίχωμα των καρωτίδων από την πλευρά της ΑΘ (Πίνακας 5). Αυτό το εύρημα μπορεί να αποτελέσει βιοδείκτη της αθηρωμάτωσης μετά από ΑΘ ειδικότερα όταν εξετάζεται η νεοαγγειογένεση.



Πίνακας 5. Η ένταση πρόσληψης σκιαγραφικής ουσίας στην ακτινοβολημένη καρωτίδα (κόκκινη) έναντι μη ακτινοβολημένης (πράσινη) (α) πριν από τη διόρθωση

του φαινομένου της απορρόφησης και (β) μετά ($<0,05$). Οι οριζόντιες μαύρες γραμμές αντιπροσωπεύουν το μέσο και την τυπική απόκλιση.

Ο Gujral et al.²⁸ προσφάτως περιέγραψε μια περίπτωση ασθενούς που με τη χρήση CEUS ανέδειξε τη διαφορά της νεοαγγειογένεσης της αθηρωματικής πλάκας της καρωτίδος που ακτινοβολήθηκε σε σχέση με την ετερόπλευρη που δεν δέχθηκε ακτινοβολία.



Εικόνα 3 (α-δ). Αυτή η περίπτωση δείχνει τη διαφορά στη νεοαγγειογένεση μεταξύ της πλάκας στην ακτινοβολημένη καρωτίδα αρτηρία και στην μη ακτινοβολημένη αρτηρία, παρά τον παρόμοιο βαθμό στένωσης. Αυτό υποδηλώνει ότι η ΑΘ μπορεί να είναι υπεύθυνη για αυξημένη νεοαγγειογένεση της αθηρωματικής πλάκας.

Οι Shah et al.²⁹ πραγματοποίησαν την πρώτη μελέτη σε άνθρωπο με τη χρήση CEUS για να εκτιμήσουν τη σχέση μεταξύ ΑΘ και της παρουσίας αγγειογένεσης στην αθηρωματική πλάκα.

	RT Side	Non-RT Side	p Value
Total number of plaques	64/87 (74)	23/87 (26)	<0.001
Per-patient analyses			
Mean intima-media thickness, mm	0.77 ± 0.20	0.68 ± 0.16	0.02
Mean total plaque area, mm ²	39.1 ± 33.2	28.5 ± 24.2	0.25
IPN detected	29/49 (59)	7/49 (14)	<0.001
Grade 2 IPN detected	14/49 (29)	2/49 (4)	0.001
Per-plaque analyses			
Mean area per plaque, mm ²	23.1 ± 13.8	21.0 ± 14.5	0.57
Number of plaques with IPN category			
Grade 0	16/64 (25)	14/23 (61)	
Grade 1	28/64 (44)	7/23 (30)	
Grade 2	20/64 (31)	2/23 (9)	0.002

Πίνακας 6. Στα αποτελέσματα τους αναδεικνύεται ότι υπάρχει συσχέτιση της ΑΘ όχι μόνο με την παρουσία νεοαγγειογένεσης στην αθηρωματική πλάκα, αλλά και με την έκταση της νεοαγγειογένεσης.

Αυτό μπορεί να δώσει πληροφορίες για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου μεταξύ των επιζώντων του καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου που υποβάλλονται σε ΑΘ.

3.2 Ο υπέρηχος για την εκτίμηση του πάχους έσω- μέσου χιτώνα μετά από ΑΘ

Μετά την αναζήτηση της βιβλιογραφίας, ανευρέθηκαν 9 άρθρα^{11,30-37} με 581 ασθενείς που περιγράφουν τη χρήση του υπέρηχου για την εκτίμηση του πάχους έσω- μέσου χιτώνα της καρωτίδας αρτηρίας μετά από ΑΘ. Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 7) περιγράφονται οι συσκευές υπέρηχων που χρησιμοποιήθηκαν για τη

μέτρηση του IMT και ο τρόπος που εφάρμοσε κάθε συγγραφέας. Παρατηρούνται μικρές διαφορές στη μέτρηση του IMT κύριως όσο αφορά το σημείο της εξέτασης, οπότε όλοι μετρούσαν το IMT της κοινής καρωτίδος (CCA), και χρησιμοποίησαν το μέσο όρο των μετρήσεων, ενώ σε κάποιες δημοσιεύσεις υπολόγισαν και το IMT της έσω καρωτίδος.

Author	US	IMT measurement
Shariat et al. ³⁰	ATL Philips 3500, with 5–12 MHz linear array transducer	Στη CCA 1 cm από το καρωτιδικό βολβό
Gianicolo et al. ³¹	Philips IE33, with 5-12 MHz linear array transducer	Στη CCA 1 cm από το καρωτιδικό βολβό
Toprak et al. ³²	linear 7- and 12-MHz multifrequency probes with a GE Logiq 9 scanner	Στη CCA 1 cm από το καρωτιδικό βολβό σε 3 διαφορετικά σημεία
Huang et al. ³³	Philips HDI 5000 System, ATL-Philips, Bothell, WA equipped with a 4–10 MHz	Στη CCA 1 cm από το καρωτιδικό βολβό
Gujral et al. ³⁴	B-mode imaging using a 9 MHz linear array transducer	Στη CCA 2 cm από το καρωτιδικό βολβό
Wilbers et al. ³⁵	(iU22 Philips NZE172	Στη CCA και ICA

	probe, L17-5 Bothell, WA; Hewlett Packard Sonos 2000 probe, 7.5/5.5 Andover, MA; ALOKA 5000 Tokyo, Japan; G.E LOGIQ E9, Wauwatosa, WI	
Wilbers et al. ³⁶	L17-5 connected to an iU22 Philips and UST-5539-7.5 MHz connected to an ALOKA 5000.	Στη CCA και ICA
Vatanen et al. ¹¹	(VHRU) using the Vevo 770 ultrasound system (VisualSonics, Toronto, Canada) with mechanical 25MHz (RMV710B), 35MHz (RMV712), and 55MHz (RMV708) transducers.	Στη CCA 1 cm από το καρωτιδικό βολβό
Krawczuk-Rybak et al. ³⁷	Voluson E8 ultrasound system (General Electric Healthcare, Milwaukee, WIS) equipped with a linear transducer	Σε 3 σημεία, 1 cm προ του καρωτιδικού βολβού, στο καρωτιδικό βολβό και 1 cm στην ICA

	11 LD S/N (3–12 MHz)	
--	----------------------	--

Πίνακας 7.

Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 8), περιγράφονται τα στοιχεία της δημοσίευσης, μέση δόση ακτινοβολίας, μεσοδιάστημα από την ΑΘ και η μέση τιμή IMT σύγκρισης ασθενών που υπεβλήθησαν σε ΑΘ έναντι των μαρτύρων. Στις περισσότερες μελέτες (7/9) η μέση τιμή του IMT ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ΑΘ. Η αύξηση του IMT παρατηρείται συνήθως έτη (και 7 έτη) μετά την ΑΘ.

Συγγραφέας	Έτος δημοσίευσης	A.	Μέση δόση ΑΘ	Μεσοδιάστημα από ΑΘ σε έτη	Mean IMT σε mm ΑΘ vs. μη ΑΘ
Shariat et al. ³⁰	2008	13	na	1	0.74 vs 0.46 (p<0.001)
Gianicolo et al. ³¹	2010	19	41.2±15.6 Gy	2.9	0.59 vs 0.56 (p = 0.4)
Toprak et al. ³²	2012	50	200cGy/fraction in 40 and 225 cGy/fraction in 10	na	0.87 vs. 0.68 (p < 0.001)
Huang et al. ³³	2013	105	68.4-75.6 Gy	4	1.031±vs 0.634 (p<0.001)
Gujral et al. ³⁴	2014	50	53 Gy	4.5	0.76 vs 0.68 (p <

					0.0001)
Wilbers et al. ³⁵	2014	69	66Gy	2	0.62 vs 0.60 (p=0.63)
Wilbers et al. ³⁶	2014	48	58Gy	6.7	0.74 vs 0.64 (p = 0.002)
Vatanen et al. ¹¹	2015	19	30Gy	0.5	0.47vs. 0.41 (p=0.035)
Krawczuk-Rybak et al. ³⁷	2016	74	44-54Gy	6.44	0.44 vs 0.41 (p = 0.004)
Total		581	30-75 Gy	0.5-6.7	7/9 p<0.05

Πίνακας 8.

3.3 Εκτίμηση στένωσης καρωτίδος μετά από ΑΘ με τη χρήση υπερήχων

Μετά την αναζήτηση της βιβλιογραφίας, ανευρέθησαν 6 άρθρα³⁸⁻⁴³ με 923 ασθενείς που περιγράφουν τη χρήση του υπερήχου για την εκτίμηση της στένωσης της καρωτίδας αρτηρίας μετά από ΑΘ. Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 9) περιγράφεται το μηχάνημα του υπερήχου που χρησιμοποιήθηκε και ο ορισμός του βαθμού της στένωσης που κάθε μελέτη χρησιμοποίησε.

Συγγραφέας		Ορισμός βαθμού στένωσης
Cheng et al. ³⁸	Acuson 128XP-10 system, 5 MHz probe;	Ηπίου βαθμού; 15% -49%, μετρίου; 50% - 69%,

	Acuson, Mountain View, Calif)	σοβαρού; 70% - 99%
Shai et al. ³⁹	A 10MHz linear-array probe was used with the GE Logic 7 Imaging System	≥ 30%
Greco et al. ⁴⁰	(Vision Esaote 50 L) with multifrequency linear probes of 7.5–10 MHZ.	Μικρού βαθμού (0–30%), μετρίου (31–49%) και σοβαρού (>50%)
Dorth et al. ⁴¹	na	>50% μείωση της διαμέτρου αυλού
Yuan et al. ⁴²	Esaote MyLab Twice ultrasound unit in conjunction with a 4 – 13MHz linear transducer (Esaote, Genoa, Italy).	>50% μείωση της διαμέτρου αυλού
Boaventura et al. ⁴³	A Philips iU22 device was used for ultrasonography, with a linear transducer of 8–9 MHZ,	Αρχική στένωση >30% και κλινικά σημαντική >50%

Πίνακας 9.

Η μέση δόση ΑΘ που εφαρμόστηκε ήταν 50-67 Gy και το μεσοδιάστημα μετά την ΑΘ 3-7.2 έτη. Ο παρακάτω πίνακας (Πίνακας 10) περιγράφει τις μελέτες με ασθενείς που υπέστη ΑΘ και φαίνεται ότι η επίπτωση της στένωσης της καρωτίδας αρτηρίας είναι μεγαλύτερη στις καρωτίδες που εκτέθηκαν σε μεγάλη δόση ακτινοβολίας.

Συγγραφέας	Έτος δημοσίευσης	A.	Μέση δόση ΑΘ	Μεσοδιάστημα από ΑΘ σε έτη	Στένωση καρωτίδος
Cheng et al. ³⁸	2004	95	60	7.6	21.5% (95/442; ήπια 15%-49%)
Shai et al. ³⁹	2009	145	na	7.2	20% με >50% στένωση vs 7.3% στους μάρτυρες
Greco et al. ⁴⁰	2012	25	50-60	3	60% εξελίχθηκαν σε 31-49% Vs 16% στους μάρτυρες (P = 0.004). 23% εξελίχθηκαν >50% vs 6% (P = 0.029)
Dorth et al. ⁴¹	2014	135	na	3.6	Το ποσοστό >50% στένωσης στα 2, 3,

					και 4 έτη ήταν 4% 11% και 14%
Yuan et al. ⁴²	2015	69	66.87	na	≥ 50 % 11/15.9 % vs 0/0% μάρτυρες vs. 2/2.9 % σε ασθενείς με ΣΔ (p < 0.001 και p< 0.033)
Boaventura et al. ⁴³	2018	454	na	na	>30% 13.9% vs 10.7% p= 0.20 >50% 2.9% vs 0.4% p= 0.02
		923	50-67	3-7.2	

Πίνακας 10.

Κεφάλαιο 4

4.1 Συζήτηση

Η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανέδειξε ότι η χρήση έγχρωμου υπερήχου, και σε κάποιες περιπτώσεις με τη χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας αποτελεί ένα αντικειμενικό τρόπο διάγνωσης της αθηρωματικής νόσου εξαιτίας ΑΘ. Στις περισσότερες μελέτες που εκτίμησαν το IMT υπερηχογραφικά (7/9) και σε όλες τις μελέτες που εξέτασαν τη στένωση της καρωτίδος αρτηρίας,

φάνηκε ότι ο υπέρηχος μπορεί να αναδείξει την επίδραση της ΑΘ στην καρωτιδα αρτηρία.

Με τη χρήση υπερήχου ακόμα και η νεοαγγειογέννεση της αθηρωματικής πλάκας ή η αύξηση του vasa vasorum του τοιχώματος μπορεί να εκτιμηθεί και να αναδειχθεί η επίδραση της ΑΘ ακόμα και σε αυτό το πρώιμο στάδιο της αθηρωμάτωσης. Ο υπέρηχος μπορεί ακόμα να αναδείξει την επίδραση της ΑΘ στην επιτάχυνση της αθηρωματικής νόσου όπως παρουσίασε ο Cheng et al.³⁸ οι οποίοι πρότειναν και πιο επιθετική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

Προσφάτως παρουσιάστηκε ότι οι κλασικοί παράγοντες αγγειακού κινδύνου δεν παίζουν ρόλο στην προκαλούμενη από ακτινοβολία καρωτιδική αθηροσκλήρωση. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν ότι τα παραδοσιακά μοντέλα πρόβλεψης κινδύνου ενδέχεται να υποτιμούν τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου στους ασθενείς αυτούς.⁴⁴ Η θέση του υπερήχου είναι πολύ σημαντική για αυτούς τους ασθενείς διότι μπορεί να εντοπίσει το κίνδυνο της αθηρωμάτωσης αναίμακτα και γρήγορα.¹⁶

Πρόσφατες βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις τονίζουν ότι η ΑΘ κεφαλής και τραχήλου αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο παροδικού ισχαιμικού και αγγειακού εγκεφαλικού ισχαιμικού επεισοδίου. Παρόλα αυτά οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν έχουν λάβει υπόψη τους την επίδραση της ΑΘ στην καρωτιδική νόσο. Η επίπτωση του προβλήματος αναμένεται να αυξηθεί μετά τη βελτίωση στην επιβίωση των ασθενών με ΑΘ.^{23,25}

Οι περιορισμοί αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η έλλειψη τυχεοποιημένων μελετών και η παρουσία ανομοιογένειας ανάμεσα στις υπάρχουσες μελέτες. Παρόλα αυτά η μελέτη μας αναδεικνύει τη σημασία και τη χρήση του

υπερήχου για την ανάδειξη υποκλινικής και κλινικής αθηρωμάτωσης των καρωτίδων ασθενών που έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε ΑΘ.

Κεφάλαιο 5

5.1 Σύνοψη

Η συμβολή της υπερηχοτομογραφικής μεθόδου στην παρακολούθηση και διάγνωση βλαβών του εξωκράνιου καρωτιδικού συστήματος μετά από ΑΘ της τραχηλικής χώρας είναι σημαντική, ειδικά λαμβάνοντας υπόψη τη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης αυτών των ασθενών. Η βλάβη του τοιχώματος της καρωτίδος μπορεί να εμφανιστεί έτη μετά το πέρας της ΑΘ. Ο υπέρηχος μπορεί να χρησιμοποιηθεί με καλά αποτελέσματα για την εκτίμηση και διάγνωση τόσο της υποκλινικής όσο και της κλινικής αθηρωματικής νόσου των καρωτίδων σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ΑΘ στο παρελθόν.

Κεφάλαιο 6

6.1 Βιβλιογραφικές αναφορές

1. 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):e110389.
2. Thalhammer C, Husmann M, Glanzmann C, Studer G, Amann-Vesti BR. Carotid artery disease after head and neck radiotherapy. *Vasa*. 2015 Jan;44:23-30.
3. Gujral DM, Shah BN, Chahal NS, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Clinical features of radiation-induced carotid atherosclerosis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014 Feb;26:94-102.
4. Thomas E, Forbus WD. Irradiation injury to the aorta and the lung. *AMA Arch Pathol* 1959;67:256e263.
5. Silverberg GD, Britt RH, Goffinet DR. Radiation-induced carotid artery disease. *Cancer*. 1978 Jan;41:130-137.
6. Louis EL, McLoughlin MJ, Wortzman G. Chronic damage to medium and large arteries following irradiation. *J Can Assoc Radiol* 1974;25:94-104.
7. Plummer C, Henderson RD, O'Sullivan JD, Read SJ. Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: a review. *Stroke* 2011;42:2410-2418.

8. Abayomi OK . Neck irradiation, carotid injury and its consequences.

Oral Oncol 2004; 40:872–878.
9. Murros KE, Toole JF. The effect of radiation on carotid arteries.

A review article. Arch Neurol 1989; 46:449–455.
10. Sugihara T, Hattori Y, Yamamoto Y, Qi F, Ichikawa R, Sato A, et al. Preferential impairment of nitric oxide-mediated endothelium-dependent relaxation in human cervical arteries after irradiation. Circulation 1999; 100:635–641.
11. Vatanen A, Sarkola T, Ojala TH, Turanlahti M, Jahnukainen T, Saarinen-Pihkala UM, et al. Radiotherapy-related arterial intima thickening and plaque formation in childhood cancer survivors detected with very-high resolution ultrasound during young adulthood. Pediatr Blood Cancer 2015; 62:2000–2006.
12. Cheng SW, Wu LL, Ting AC, Lau H, Lam LK, Wei WI. Irradiation-induced extracranial carotid stenosis in patients with head and neck malignancies. Am J Surg 1999;178:323–328.
13. Huang TL, Hsu HC, Chen HC, Lin HC, Chien CY, Fang FM, et al. Long-term effects on carotid intima-media thickness after radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. Radiat Oncol 2013; 8:261.
14. Cheng SW, Ting AC, Lam LK, Wei WI. Carotid stenosis

after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol*

Head Neck Surg 2000; 126:517–521.

15. Yuan C, Wu VW, Yip SP, Kwong DL, Ying M. Predictors of the extent of carotid atherosclerosis in patients treated with radiotherapy

for nasopharyngeal carcinoma. *PLoS ONE* 2014, 9:e116284

16. Jahromi AS, Cinà CS, Liu Y, Clase CM. Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg.* 2005 Jun;41:962-72.

17. Mohammadkarim A, Mokhtari-Dizaji M, Kazemian A, Saberi H. Hemodynamic analysis of radiation-induced damage in common carotid arteries by using color Doppler ultrasonography. *Ultrasonography.* 2018 Jan;37:43-49.

18. Lorenz MW, Marcus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness. *Circulation* 2007;115: 459–467.

19. Nicolaidis A, Panayiotou AG. Screening for Atherosclerotic Cardiovascular Risk Using Ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Mar 22;67:1275-1277.

20. Kragsterman B, Bjorck M, Lindback J, Bergqvist D, Parsson H. Long-term survival after carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis. *Stroke* 2006;37:2886-2891.

21. Conrad MF, Kang J, Mukhopadhyay S, Patel VI, LaMuraglia GM,

Cambria RP. A risk prediction model for determining appropriateness of CEA in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Ann Surg* 2013;258:534-538.

22. Wallaert JB, Cronenwett JL, Bertges DJ, Schanzer A, Nolan BW, De Martino R, et al. Optimal selection of asymptomatic patients for carotid endarterectomy based on predicted 5-year survival. *J Vasc Surg* 2013;58:112-118.

23. Gujral DM, Chahal N, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Radiation-induced carotid artery atherosclerosis. *Radiother Oncol*. 2014 Jan;110:31-38.

24. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, et al. Editor's Choice - Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018 Jan;55:3-81.

25. Plummer C, Henderson RD, O'Sullivan JD, Read SJ. Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: a review. *Stroke*. 2011 Sep;42:2410-2418.

26. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions:

explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1-34.

27. Gujral DM, Cheung WK, Shah BN, Chahal NS, Bhattacharyya S, Hooper J, et al. Contrast enhancement of carotid adventitial vasa vasorum as a biomarker of radiation-induced atherosclerosis. *Radiother Oncol.* 2016 Jul;120:63-68.

28. Gujral DM, Shah BN, Bhattacharyya S, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Contrast-enhanced ultrasound to assess plaque neovascularization in irradiated carotid arteries. *Int J Cardiol.* 2016 Jan 1;202:3-4.

29. Shah BN, Gujral DM, Chahal NS, Harrington KJ, Nutting CM, Senior R. Plaque Neovascularization Is Increased in Human Carotid Atherosclerosis Related to Prior Neck Radiotherapy: A Contrast-Enhanced Ultrasound Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016 Jun;9:668-675.

30. Shariat M, Alias NA, Biswal BM. Radiation effects on the intima-media thickness of the common carotid artery in post-radiotherapy patients with head and neck malignancy. *Postgrad Med J.* 2008 Nov;84:609-612.

31. Gianicolo ME, Gianicolo EA, 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 Mar 19;8:8.

32. Toprak U, Aytaş I, Ustuner E, Habiboğlu R, Aslan N, Paşaoğlu E, et al. Sonographic assessment of acute changes in plaque size and echogenicity and in intima-media thickness of carotid arteries after neck radiation therapy. *J Clin Ultrasound.* 2012 Nov-Dec;40:566-571.

33. Huang TL, Hsu HC, Chen HC, Lin HC, Chien CY, Fang FM, et al. Long-term effects on carotid intima-media thickness after radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol*. 2013 Nov 7;8:261.
34. Gujral DM, Shah BN, Chahal NS, Bhattacharyya S, Hooper J, Senior R, et al. Carotid intima-medial thickness as a marker of radiation-induced carotid atherosclerosis. *Radiother Oncol*. 2016 Feb;118:323-339.
35. Wilbers J, Hoebbers FJ, Boogerd W, van Werkhoven ED, Nowee ME, Hart G, et al. Prospective cohort study of carotid intima-media thickness after irradiation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Nov-Dec;23:2701-2707.
36. Wilbers J, Dorresteyn LD, Haast R, Hoebbers FJ, Kaanders JH, Boogerd W, et al. Progression of carotid intima media thickness after radiotherapy: a long-term prospective cohort study. *Radiother Oncol*. 2014 Dec;113:359-363.
37. Krawczuk-Rybak M, Tomczuk-Ostapczuk M, Panasiuk A, Goscik E. Carotid intima-media thickness in young survivors of childhood cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2017 Feb;61:85-92.
38. Cheng SW, Ting AC, Ho P, Wu LL. Accelerated progression of carotid stenosis in patients with previous external neck irradiation. *J Vasc Surg*. 2004 Feb;39:409-415.
39. Shai E, Siegal S, Michael Z, Itzhak K, Ronen R, Dror M, et al. Carotid atherosclerotic disease following childhood scalp irradiation. *Atherosclerosis*. 2009 Jun;204:556-560.

40. Greco A, Gallo A, De Virgilio A, Marinelli C, Macri GF, Fusconi M, et al. Carotid stenosis after adjuvant cervical radiotherapy in patients with head and neck cancers: a prospective controlled study. *Clin Otolaryngol.* 2012 Oct;37:376-381.
41. Dorth JA, Patel PR, Broadwater G, Brizel DM. Incidence and risk factors of significant carotid artery stenosis in asymptomatic survivors of head and neck cancer after radiotherapy. *Head Neck.* 2014 Feb;36:215-219.
42. Yuan C, Wu VW, Yip SP, Kwong DL, Ying M. Ultrasound Evaluation of Carotid Atherosclerosis in Post-Radiotherapy Nasopharyngeal Carcinoma Patients, Type 2 Diabetics, and Healthy Controls. *Ultraschall Med.* 2017 Apr;38:190-197.
43. Boaventura P, Durães C, Mendes A, Costa NR, Chora I, Ferreira S, et al. Is Low-Dose Radiation Exposure a Risk Factor for Atherosclerotic Disease? *Radiat Res.* 2018 Apr;189:418-424.
44. Gujral DM, Shah BN, Chahal NS, Bhattacharyya S, Senior R, Harrington KJ, et al. Do traditional risk stratification models for cerebrovascular events apply in irradiated head and neck cancer patients? *QJM.* 2016 Jun;109:383-389.