

Arteria carotis-eltérések kezelt Hodgkin-lymphomás betegek között

Miltényi Zsófia¹, Székely György², Simon Zsófia¹, Keresztes Katalin¹, Illés Árpád¹

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet,

¹III. sz. Belgyógyászati Klinika, ²Idegsebészeti Klinika, Debrecen

Cél: A radioterápia fokozott kockázati tényezőt jelent a cardiovascularis történések szempontjából. Jelen vizsgálatunk célja, hogy felmérjük a korábbi évtizedekben kezelt, hosszan túlélő, illetve gyógyult HL-es betegek között az a. carotis-arteriosclerosisnak és -stenosisoknak a gyakoriságát. Betegek és módszerek: 120, legalább 5 éve komplett remisszióban lévő Hodgkin-lymphomás beteg carotisartériáit vizsgáltuk B-mód és color-Doppler eljárással. Negatív kontrollként 60, korban és nemben illesztett, mozgásszer- vi panaszok miatt kezelt beteg szerepelt. Eredmények: 70 beteg kapott nyaki sugárkezelést, átlagéletkoruk a vizsgálat idején 44,6 év volt. Közülük 24 esetben (34,3%) volt pozitív az ultrahanglelet, és ez szignifikánsan több volt, mint a kontrollcsoportban. 50 beteg kezelése során nem részesült nyaki sugárkezelésben (átlagéletkoruk a vizsgálat idején 48,3 év), ebben a csoportban az ultrahangvizsgálat 12 esetben (24%) volt pozitív. A kontroll csoportban 60 beteg szerepelt, közülük nyolcnál (13,3%) volt kimutatható atherosclerosis. A vizsgálat során intimasclerosisistól 60%-os szűkületet okozó meszes plaque-ig terjedő ér- elmeszesedést észleltünk. Szignifikáns szűkület (> 50%) 3 betegnél alakult ki a nyaki irradiációban részesült csoportban. Tüneteket okozó stenosisot nem észleltünk. Következtetések: A Hodgkin-lymphomás betegek késői szövődményeiből eredő mortalitásában a carotis-stenosisoknak, jelenleg úgy tűnik, nincs jelentős szerepe, mégis indokolt a rendszeres szűrővizsgálatok elvégzése, az egyéb atherogen rizikófaktorknak a megelőzése és kezelése (dohányzás, hipertónia, diabetes mellitus, hypothyreosis, korai menopausa) a nagy rizikónak kitett betegekben. *Magyar Onkológia* 49:343–347, 2005

Radiotherapy increases the risk of cardiovascular morbidity. We examined arteria carotis atherosclerosis and stenosis in Hodgkin's lymphoma patients. We examined arteria carotis of 120 Hodgkin's lymphoma patients who have been in complete remission for at least 5 years. 70 patients received neck irradiation (mean age at the time of the examination was 44.6 years). Twenty-four (34.3%) of them had carotis sclerosis or stenosis, and it was significantly more than in the control group [8 out of 60 patients (13.3%)]. Twelve patients of the 50 who did not receive radiotherapy had carotis lesions, and there was no significant difference compared to the control group. Significant stenosis (> 50%) was detected in only 3 patients (in the irradiated group). TIA, stroke or amaurosis fugax did not occur. Carotis stenosis does not seem to play a role in late mortality in Hodgkin's lymphoma, but if the patient has an increased risk for atherosclerotic changes, then regular examinations are necessary, and other risk factors (smoking, hypertension, diabetes mellitus, hypothyroidism, early menopause) need to be treated. *Miltényi Z, Székely G, Simon Z, Keresztes K, Illés Á. Differences of arteria carotis in patients with Hodgkin's lymphoma. Hungarian Oncology* 49:343–347, 2005



Bevezetés

A Hodgkin-lymphomás (HL) betegek nagy része már a korábban alkalmazott kezelések (nagy- mezős irradiáció, polikemoterápia és tervezetten kombinált kezelés) hatására meggyógyult, de a késői szövődmények közöttük gyakoriak (1, 4, 7, 9). Éppen emiatt az utóbbi évtizedben a HL terá-

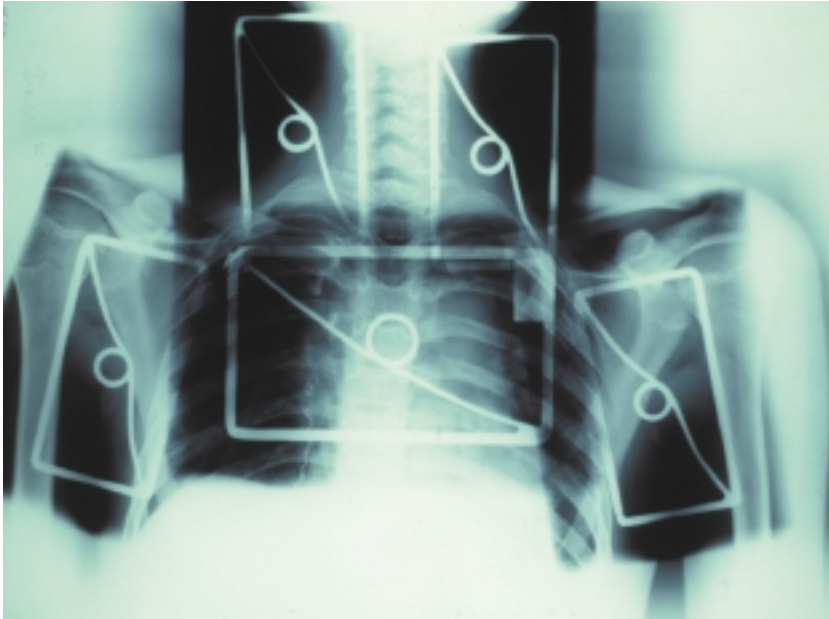
piájában jelentős változások történtek (prognosztikai faktorokhoz illesztett kezelés, a kemoterápia előtérbe kerülése, az irradiáció szerepének csökkenése, minőségének változása), melyek hatására a betegek döntő többsége tartósan komplett remisszióba kerül, illetve meggyógyul (3, 5). A hosszan túlélő és gyógyult HL-es betegek életminőségét és élettartamát a korábbi tumorrel- nes kezelések késői szövődményei határozzák meg leginkább. Ezek közül legjelentősebbek a második malignus tumorok és a cardiovascularis eltérések. Az utóbbiak közül a cardiomyopathia, a pericarditis, a valvulopathia és a korai coronari- asclerosis emelhető ki. Hasonlóan az egyik leg- jelentősebb késői szövődményhez, a korai coro- nariasclerosisshoz, az irradiáció más ereken is

Közlésre érkezett: 2005. július 20.

Közlésre elfogadva: 2005. szeptember 6.

Levelezési cím: Dr. Miltényi Zsófia,
Debreceni Egyetem OEC, III. Belgyógyászati Klinika,
4004 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.
Telefon/Fax: 52-414-969, e-mail: miltenyi@iibel.dote.hu

1. ábra. Mantle típusú additív irradiációs technika, illesztett mezők



2. ábra. Fiatal HL-es betegünk a. carotis communis-aneurysmájának angiographiás képe



1. táblázat. Arteria carotis-eltérések nyaki RT-ben részesült és nem részesült HL-es betegek között

Csoportok	Betegszám	Nemek aránya (ffi/nő %-ban)	Átlagéletkor a vizsgálatkor (év)	Pozitív carotis Doppler-lelet	Szignifikáns (>50%-os) szűkület	Mindkét oldali plaque
1. csoport HL (nyaki RT-ben részesült) ± KT	70	47/53	44,6 (24-74)	24 (34,3%)*	3	4
2. csoport HL (nyaki RT-ben nem részesült)	50	52/48	48,3 (18-72)	12 (24%)	0	2
3. csoport (kontroll)	60	50/50	50 (30-70)	8 (13, 3%)	0	0

HL: Hodgkin-lymphoma, RT: radioterápia, KT: kemoterápia, *p<0.005 a 3. csoporttal összehasonlítva

okozhat mind atheroscleroticus elváltozásokat, mind irradiációs érkárosodást. Ismert, hogy a fej és a nyak daganatos megbetegedéseiben alkalmazott irradiáció után gyakori a szignifikáns a. carotis-stenosis, irodalmi adatok alapján a betegek 30-50%-ánál észlelték (2, 12, 13). A korábbi évtizedekben a HL-es betegek kezelése során alkalmazott kiterjesztett mezős, mantle típusú kezelés részeként, vagy önállóan alkalmazott nyaki, nagyobb dózisu sugárkezelés szintén fokozza az arteria carotis-szűkületek kialakulását a rizikóját, de erről kevés adat áll rendelkezésre (8, 10). Így jelen vizsgálatunk célja az volt, hogy felmérjük a korábbi évtizedekben kezelt, hosszan túlélő, illetve gyógyult HL-es betegeink között az a. carotis-arteriosclerosisnak és -stenosisoknak a gyakoriságát.

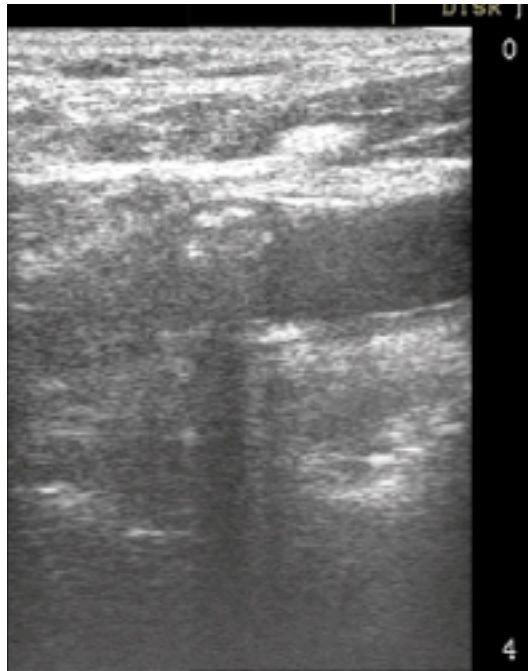
Betegek és módszerek

A DEOEC III. számú Belgyógyászati Klinikáján 120 elsődlegesen kezelt, hosszan komplett remisszióban lévő, vagy gyógyult HL-es beteg carotis artériáit vizsgáltuk. A betegek kezelésük során vagy csak radioterápiában (RT), vagy kemoterápiában (KT), illetve kombináltan tervezett radio-, kemoterápiában (CMT) részesültek. Az elsődleges KT 1991-ig leggyakrabban CV(O)PP (cyclophosphamid, vinblastin (vincristin), procarbazin, prednisolon), majd COPP/ABV (cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon/adriamycin, bleomycin, vinblastin), 1999-től ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) volt, a betegek átlagosan 6 ciklust kaptak (3-9 ciklus). Az RT összdózisa leggyakrabban 40 Gray (Gy), átlagosan 39 Gy (36-40 Gy) volt, mantle vagy total nodal típusú RT részeként, ritkábban csak lokoregionális besugárzás történt. Gravicéttípusú, magyar gyártmányú telekobalt készülékek történt a besugárzás, napi 2 Gy dózisban, hetente 5 alkalommal. A berendezés jellemzője volt, hogy csak meghatározott méretű, álló mezőket lehetett alkalmazni, az egy nagymezős kezelésre nem volt alkalmas, így a kezelési mezők több részből álltak, a gócdózist a test közepére számolták, naponta csak egy irány használatára volt lehetőség, a nyaki és supraclavicularis régiók kezelése csak előlről történt. A mezőillesztés kezdetben kézi, majd 1980-tól számítógépes izodózis-

eloszlásméréssel történt. A standard mantle RT-nél a nyaki mezők a koponyaalapig értek, így mindkét a. carotis communis, valamint az a. carotis interna és externa eredése a mezőn belül volt (1. ábra). A lineáris gyorsító 2000-ben került beállításra és kezdődött el használata, de más technikával (nem illesztett mezős). A jelenlegi vizsgálatunkba bevont betegek mindegyike még telecobalt irradiációban részesült. A vizsgált HL-es betegeket két csoportba osztottuk aszerint, hogy kezelésük során részesültek-e nyaki irradiációban. Az első csoportba tartozó 70 beteg kapott nyaki RT-t, a 2. csoportba tartozó 50 beteg pedig nem. E két csoport adatait a 3. (kontroll) csoportba tartozó 60, korban és nemben illesztett, mozgásszervi panaszok miatt kezelt beteg eredményeivel hasonlítottuk össze. A nyaki irradiációban részesült azon betegeknél, akiknél a. carotis-stenosiszt nem észleltünk, az intima-media távolság meghatározása is történt. A carotisartériák vizsgálata B-K Hawk 2102 készülékkel történt, 8 MHz-es, lineáris vizsgálófejjel. Először B-módban hosszmeteszben a carotisvilla belátható szakasza lett áttekintve, majd keresztmetszeti képben a legnagyobb szűkület mérete és helye lett meghatározva. Ezen a helyen color-Doppler módban az áramlási sebesség mérése történt. Az egyéb atherogen faktorokat részletes anamnézissel, fizikális vizsgálattal (hypertonia), illetve a betegek gondozása során rendszeresen elvégzett laborvizsgálatok segítségével derítettük fel (diabetes mellitus, hypothyreosis, hyperlipidaemia).

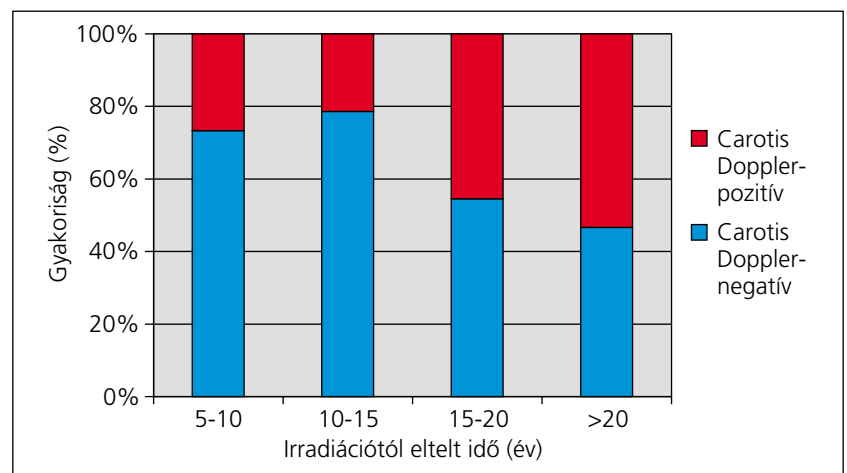
Eredmények

70 beteg részesült kezelése során mindkét oldali nyaki irradiációban, az RT óta legalább 5 év telt el, átlagosan 13,4 év (5-38 év). A nyaki RT-ben részesülő betegek (1. csoport) carotis Doppler-vizsgálatainak eredményét hasonlítottuk össze a nyaki RT-t nem kapó (2. csoport) és a kontrollcsoport (3. csoport) eredményeivel, adataikat az 1. táblázat tartalmazza. Az összehasonlított betegcsoportok általános jellemzői között (nemek aránya, átlagéletkor a vizsgálatkor) szignifikáns eltérés nem volt. Az intimasclerosistól a 60%-os szűkületet okozó meszes plaque-ig terjedő eltéréseket észleltünk. Egy betegünkönél mindkét oldali a. carotis communis-aneurysma alakult ki (2. ábra), mely később rupturált. A HL-eseknél az 1. csoportban szignifikánsan több carotiselterést igazoltunk, mint a kontrollcsoportban, de a 2. csoporthoz képest nem volt szignifikáns a különbség. Szignifikáns szűkületet 3 betegnél igazoltunk, mindannyian részesültek nyaki RT-ben (3. ábra), náluk MR-angiographia is történt, mely nem igazolt műtétet igénylő stenosiszt. Az RT-től eltelt idő függvényében vizsgálva a carotiselterések gyakoriságát (5-10, 10-15, 15-20 évvel, illetve több mint 20 évvel az RT után) azt találtuk, hogy az évek előrehaladtával egyre nő a számuk, de nem szignifikáns mértékben (4. ábra). 40 éves kor alatt csak a nyaki RT-t kapók között alakult ki sclerososis vagy stenosis. 40 és 60 év között mind az 1., mind

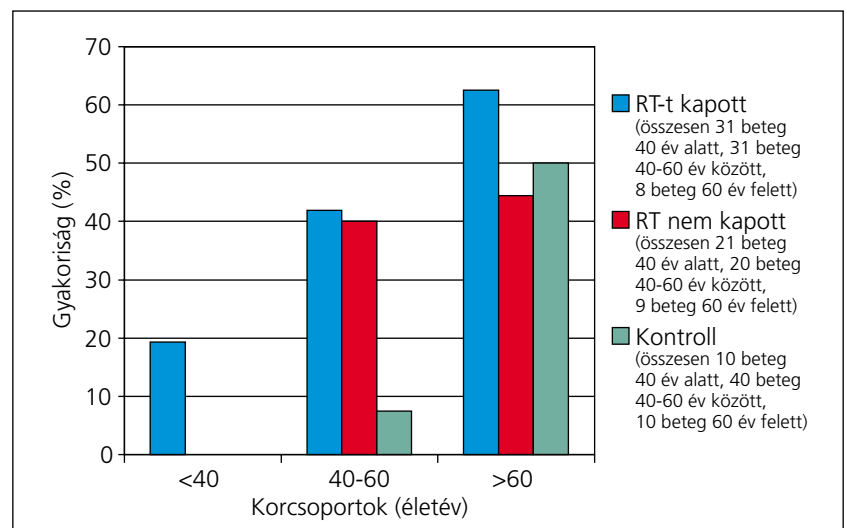


3. ábra.
Szignifikáns a. carotis-stenosis Doppler-képe

4. ábra. Az arteria carotis-eltérések aránya az irradiációtól eltelt idő függvényében (összesen 70 beteg)



5. ábra. Az arteria carotis-eltérések előfordulási gyakorisága a vizsgált három csoportban, korcsoportok szerinti megoszlásban



a 2. csoportban szignifikánsan több a carotiskárosodás, mint a kontrollcsoportban, de e két csoport között nem szignifikáns a különbség. 60 év felett már nem volt a csoportok között szignifikáns eltérés (5. ábra). Az ismert atherogen faktorok előfordulását vizsgálva azt találtuk, hogy a nyaki RT-ben részesült és kóros carotis Dopplerlelettel rendelkező betegek mindössze 16,7%-a volt rizikófaktormentes, és 20,8%-nál 3 vagy több rizikótényező volt. Ugyanakkor az irradiációban nem részesült azon betegeknél, akiknél carotiskárosodást nem észleltünk, 55,3%-ban nem volt egyetlen rizikófaktor sem, és mindössze 7,9%-nak volt 3, vagy több rizikófaktora (6. ábra).

Azon betegeinknél, akik nyaki irradiációban részesültek, de intimasclerosist vagy a. carotisstenosis nem volt kimutatható, az intima-media távolság (IMT) meghatározása is történt. Korban és nemből illesztett kontrollcsoporttal összehasonlítva nagyobb volt az átlagos IMT az RT-ben részesültek között (0,845 mm), mint a kontrollcsoportban (0,6 mm).

Megbeszélés

Az arteria carotisokban az atheromatosis elváltozások prevalenciája az életkor előrehaladtával nő. Az a. carotisstenosis megnöveli a stroke kialakulásának rizikóját, és a stenosisok fokozásán keresztül a hypertonia, a diabetes mellitus, a dohányzás, az obezitás és a hyperlipidaemia tovább növeli a rizikót.

Betegeink között 40 év alatt csak a nyaki RT-t kapók között észleltünk a. carotis-eltérést. Ennek oka az lehet, hogy fiatalabb életkorban az irradiációnak van inkább meghatározó szerepe kialakulásukban, és az egyéb atherogen rizikófaktorok (hypertonia, diabetes mellitus, hyperlipidaemia stb.) szerepe még kisebb, idősebb korosztályokban viszont ezek is igen meghatározóak. A 40 év alatti betegek csoportját megvizsgálva azt találtuk, hogy ha volt is egyéb rizikófaktoruk, az az RT egyéb szövődményeiből (hyperlipidaemia hypothyreosis következtében, korai menopause) eredt. Az idősebb csoportokban ezeken kívül megjelentek az előbb említett egyéb atherogen ri-

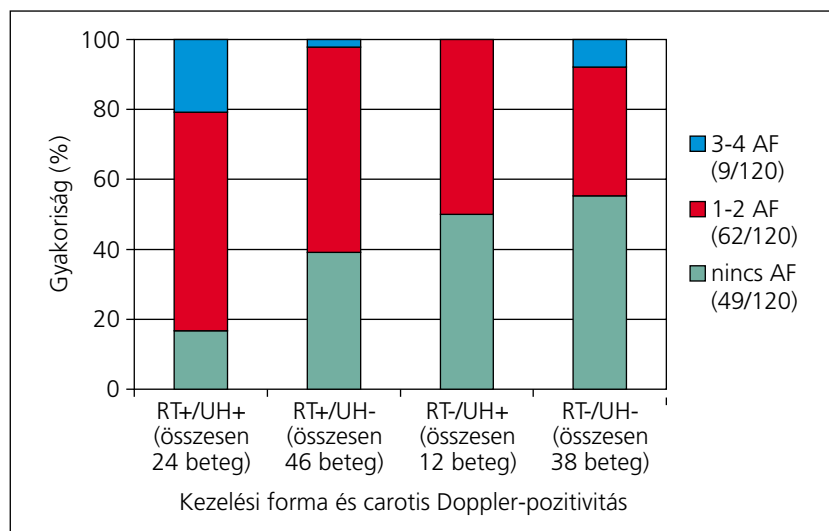
zikófaktorok is. Ezt mutatja, hogy az idősebb korosztályokban, bár a nyaki RT-t kapók között észleltünk több a. carotis-sclerosist vagy stenosis, a különbség már nem volt szignifikáns. Az RT után eltelt idő függvényében nőtt az eltérések száma, de a növekedés sem volt szignifikáns mértékű. A fiatalabb betegeknél az irradiáció egyéb szövődményei, így a hypothyreosis, mely hyperlipidaemiát okoz, és a korai menopause, mely az ösztrogén védő hatásának kiesésével a cardiovascularis betegségek gyakoriságát fokozza játszik még szerepet, mint atherogen rizikófaktor. Döntően jobb oldali eltérések alakultak ki, de ennek okát sem a kezelési módszerekben, sem a leadott összdózisban nem találtuk. A nyaki irradiációban nem részesült csoportban feltételeztük, hogy esetleg a steroidtartalmú kemoterápia játszik szerepet a carotis károsodásának kialakulásában, de ez nem volt igazolható, a csoportok között ennek tekintetében nem volt szignifikáns különbség. Az RT indukálta a. carotisstenosis gyakorisága nagyobb, mint általában várható, különösen a fej és nyak daganatos megbetegedései miatt alkalmazott RT után (2), ezekben az esetekben a szignifikáns a. carotisstenosis előfordulása irodalmi adatok alapján 30-50% (2, 12, 13). Kiemelendő, hogy ezeknél a vizsgálatoknál az RT összdózisa a HL-ben átlagosan alkalmazottnál képest nagyobb volt, akár 50 Gy feletti is. A külső RT hatásai a vascularis szövetre dózisdependensek, és általában 35 Gy-nél nagyobb dózisú RT után várhatóak. A coronaria és peripheriás arteriák RT indukálta sclerosisai általában fiatalabb életkorban jelentkeznek, mint a típusos atheroscleroticus ér-betegségek, gyakran a 3-5. évtizedben, és nem ritkán típusos atheroscleroticus rizikófaktorai is vannak a betegeknél (2, 11). Az irradiáció okozta érkárosodás patogenezise jól ismert, endothel-sejt- és fibroblastproliferáció, collagendepositio és fibrosis alakul ki, melyek akcelerált atherosclerosist okozhatnak. Ezeket a hatásokat a hypertonia, a dyslipidaemia, a citokinek és növekedési faktorok (TGF- β 1, IL-1 β) fokozhatják. Ezek az események végül az artériafal megvastagodásához (leginkább az adventitia kiszélesedéséhez), plaque kialakulásához, thrombosishoz, okklúzióhoz vezetnek (2, 13). Hasonlóan a koszorúerekben talált elváltozásokhoz, az a. carotis intima léziói azonban gyakran nem különböztethetőek meg a típusos atheroscleroticus lézióktól (2).

Az IMT-t több szerzőcsoport is vizsgálta, mind HL-es betegeknél, mind más primer fej-, vagy nyaki daganatos megbetegedés miatt nyaki RT-ben részesülő betegeknél, és közöttük nagyobb-nak találták, mint az RT-t nem kapottak között (13). A fiatal, RT kezelésben részesült betegcsoportban igazolt kisebb elváltozások fontossága nem ismert, és a betegek hosszú követése fogja eldönteni, hogy ezen eltérések (IMT növekedése és plakkok kialakulása) hajlamosítanak-e szignifikáns stenosisok (nagyobb, mint 50%) kialakulására (10).

A legtöbb betegnél a carotisok RT okozta sérülése aszimptomatikus. Ha stenosis vagy okklúzió alakul ki, a legfőbb klinikai következmények

6. ábra.
Az ismert atherogen faktorok halmozódása a vizsgált 120 HL-es betegnél (hypertonia, hyperlipidaemia, hypothyreosis, dohányzás, korai menopause, diabetes mellitus) (az adott alcsoportokra vonatkoztatott %-os megoszlásban)

AF: atherogen faktor,
RT+: nyaki irradiációban részesült,
RT-: nyaki irradiációban nem részesült,
UH+: carotiskárosodás van,
UH-: carotiskárosodás nincs



a tranziens ischaemiás attack (TIA), az ischaemiás stroke és az amaurosis fugax. A szignifikáns stenosisal élő tünetnélküli betegeknek nagyobb a rizikója a TIA-ra és stroke-ra. Az irodalmi adatok szerint az RT és az első tünet megjelenése között 6 hónaptól 20 évig terjedő idő is eltelhet (6). A kezelés a tünetek jelenlététől és a stenosis mértékétől függ. A korán elkezdett statin terápia a plakk regresszióját eredményezheti és késleltetheti az a. carotis-stenosis progresszióját. ACE-gátlókkal az IMT és a stroke csökkenése várható. Tünetekkel jelentkező betegeknél endarterectomia illetve stent behelyezése jön szóba, de a restenosisok incidenciája a stentimplantatio után (RT indukálta carotisarteria-stenosis esetében) nem ismert (2, 13). Összefoglalva elmondható, hogy a nyaki irradiációban részesült HL-es betegeinknél gyakrabban észlelünk a. carotis-arteriosclerosist vagy -stenosist. A szignifikáns stenosisok azonban ritkák és általában a betegek panaszmentesek, azonban az életkor előrehaladtával, az egyéb atherogen rizikófaktorok megjelenésével az eltérések progrediálhatnak és súlyos szövődményei (stroke, aneurysma, ruptura) lehetnek. Bár a HL-es betegek késői szövődményeiből eredő mortalitásában a carotis-stenosisoknak, jelenleg úgy tűnik, nincs jelentős szerepe, mégis indokolt a rendszeres szűrővizsgálatok elvégzése, az egyéb atherogen rizikófaktorok (dohányzás, hyperlipidaemia, hypertonia, diabetes mellitus, hypothyreosis, korai menopausa) megelőzése és kezelése a nagy rizikónak kitett betegekben.

A kezelt HL-es betegeink gondozásuk során rendszeres szűrővizsgálatokon vesznek részt, melyek alkalmával az a. carotis-szűkületek mellett a kezelés egyéb szövődményei is felismerése kerülnek, így ezek a mellékhatások korán felismerhetők, kezelhetők. Napjaink terápiás protokolljainak megfelelő kezeléssel (kemoterápia előtérbe kerülése, az irradiáció háttérbe szorulása,

csökkentett dózis és mezőméret) e késői szövődmények előfordulásának csökkenése is várható.

Irodalomjegyzék

1. Aisenberg AC. Problems in Hodgkin's disease management. *Blood* 93:761-779, 1999
2. Cavendish JJ, Berman BJ, Schnyder G, et al. Concomitant coronary and multiple arch vessel stenoses in patients treated with external beam radiation: pathophysiological basis and endovascular treatment. *Catheter Cardiovasc Interv* 62:385-390, 2004
3. Connors JM, Reece DE, Diehl V, et al. Hodgkin's lymphoma: new approaches to treatment. *Hematology* 274-295, 1998
4. Cosset JM, Henry-Amar M, Girinski T, et al. Late toxicity of radiotherapy in Hodgkin's disease. *Acta Oncol* 27:123-129, 1988
5. Diehl V, Mauch P, Connors JM. Hodgkin's lymphoma. *Hematology* 270-289, 1999
6. Dorresteijn LD, Kappelle AC, Boogerd W, et al. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J Clin Oncol* 20:282-288, 2002
7. Hancock SL, Hoppe RT. Long term complications of treatment and causes of mortality after HD. *Semin Radiat Oncol* 6:225-242, 1996
8. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, et al. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 290:2831-2837, 2003
9. Illes A, Biro E, Miltenyi Z, et al. Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin's disease. *Acta Haematol* 109:11-17, 2003
10. King LJ, Hasnain SN, Webb JA, et al. Asymptomatic carotid arterial disease in young patients following neck radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Radiology* 213:167-172, 1999
11. Miltenyi Z, Keresztes K, Garai I, et al. Radiation-induced coronary artery disease in Hodgkin's disease. *Card Rad Med* 5:38-43, 2004
12. Moritz MW, Higgins RF, Jacobs JR. Duplex imaging and incidence of carotid radiation injury after high-dose radiotherapy for tumors of the head and neck. *Arch Surg* 125:1181-1183, 1990
13. Olubunmi KA. Neck irradiation, carotid injury and its consequences. *Oral Oncol* 40:872-878, 2004