

ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ



**Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών
Υπολογιστών**
Τομέας Συστημάτων Μετάδοσης Πληροφορίας και Τεχνολογίας
Υλικών

Καρκίνος του Αυτιού: Ανασκόπηση και Μέθοδοι
Αντιμετώπισης

Διπλωματική Εργασία

Γκεζερλή Αικατερίνη

Επιβλέπων : Δημήτριος Κουτσούρης, Καθηγητής Ε.Μ.Π

Συνεπιβλέπουσα : Ουρανία Πετροπούλου, Ε.ΔΙ.Π Α΄

Αθήνα, Απρίλιος 2020

ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ



Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών Τομέας Συστημάτων Μετάδοσης Πληροφορίας και Τεχνολογίας Υλικών

Καρκίνος του Αυτιού: Ανασκόπηση και Μέθοδοι
Αντιμετώπισης

Διπλωματική Εργασία

Γκεζερλή Αικατερίνη

Επιβλέπων : Δημήτριος Κουτσούρης, Καθηγητής Ε.Μ.Π

Συνεπιβλέπουσα : Ουρανία Πετροπούλου, Ε.ΔΙ.Π Α΄

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 7^η Απριλίου 2020

.....
Δημήτριος Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π

.....
Γ.Ματσόπουλος
Καθηγητής Ε.Μ.Π

.....
Π. Τσανάκας
Καθηγητής Ε.Μ.Π

Αθήνα, Απρίλιος 2020

.....
Αικατερίνη Γκεζερίλη
Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών ΕΜΠ

Copyright © – Αικατερίνη Γκεζερίλη, 2020
Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

.....
.....

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς το συγγραφέα. Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν το συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευτεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος είναι από τις πρώτες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, περίπου 22 εκατ. περιστατικά θα υπάρχουν κάθε χρόνο μέχρι το 2030 (18.1 φέτος). Ειδικά στην Ευρωπαϊκή Ένωση, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, την πρωτιά σε νέα περιστατικά ετησίως κατέχει η Γερμανία (7.40/1000 κατοίκους), με την Ουγγαρία (7.27/1000 κατοίκους) και τη Δανία (7.09/1000 κατοίκους) να ακολουθούν. Η Ελλάδα βρίσκεται στη μέση της λίστας με τις 28 χώρες, με 6.05 καινούργιους καρκινοπαθείς ανά χίλιους κατοίκους, περισσότερους από την Ισπανία, την Πορτογαλία, τη Φινλανδία αλλά και την Κύπρο. Η έγκαιρη ανίχνευση και διάγνωση της νόσου μπορεί να ελαχιστοποιήσει τις επιπτώσεις του καρκίνου.

Τα κακοήγη νεοπλάσματα του εξωτερικού ακουστικού πόρου (EAC), του μέσου και του εσωτερικού αυτιού είναι σπάνια. Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC) είναι το πιο κοινό νεόπλασμα αυτών των μερών. Αντιμετωπίζεται συχνά με χειρουργική επέμβαση, ακτινοβολία, Φωτοδυναμική θεραπεία (PDT), κρέμα χημειοθεραπείας και ηλεκτροχειρουργική.

Το ακουστικό νευρίνωμα (ή όπως πιο σωστά λέγεται : αιθουσαίο σβάννωμα) είναι ένας καλοήγης όγκος που αναπτύσσεται αργά στο πίσω μέρος του κεφαλιού, στην περιοχή που αντιστοιχεί πίσω από το αυτί. Προέρχεται από το περίβλημα του δού εγκεφαλικού νεύρου. Το νεύρο αυτό έχει σχέση με την ακοή και τη διατήρηση της ισορροπίας. Η αντιμετώπιση του όγκου μπορεί να είναι παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία, στερεοτακτική ακτινοχειρουργική και χειρουργική αφαίρεση.

Η Μυϊκή Δυστροφία Facioscapulothumeral (FSHD) είναι μια αυτοσωματική κυρίαρχη προοδευτική μυοπάθεια, χαρακτηριστική που σχετίζεται με μια διαγραφή του χρωμοσώματος 4q35 και βρίσκεται στην κατηγορία του τύπου καρκίνου του αυτιού που περιλαμβάνει τον καρκίνο βασικών κυττάρων.

Υπάρχουν διάφορα είδη καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου, ωστόσο στην παρούσα εργασία θα αναφερθούμε, λόγω των σοβαρότερων επιπτώσεων τους στην λειτουργία της ακοής, στο ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα, που είναι ένας κακοήγης όγκος στο ρινοφάρυγγα, ένα πέρασμα που συνδέει το πίσω μέρος της μύτης με το λαιμό, και στο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, που είναι ο δεύτερος συχνότερος καρκίνος των γυναικείων γενετικών οργάνων μετά από τον καρκίνο της ωοθήκη

Στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να γίνει μία λεπτομερής έρευνα όπου θα διαπιστωθούν τα αίτια, τα συμπτώματα, η θεραπεία καθώς και οι επιπτώσεις των παραπάνω ασθενειών στο ανθρώπινο ακουστικό σύστημα.

Λέξεις Κλειδιά: καρκίνος του αυτιού, καρκίνος της κεφαλής και του τραχήλου, χημειοθεραπεία, αισθητηριακή απώλεια ακοής, ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα, ακουστικό νευρίνωμα

ABSTRACT

Cancer is one of the first causes of death worldwide. According to the World Health Organization, about 22 million cases will occur each year by 2030 (18.1 this year). Specifically, in the European Union, according to the World Health Organization, Germany (7.40 / 1000 inhabitants), Hungary (7.27 / 1000) and Denmark (7.09 / 1000) are the first to report new cases per year. residents) to follow. Greece is in the middle of the list of 28 countries, with 6.05 new cancer patients per thousand, more than Spain, Portugal, Finland and Cyprus. Early detection and diagnosis of the disease can minimize cancer's impacts.

The malignant neoplasms of the external auditory canal (EAC), middle ear, and inner ear are rare. SCC is the most common neoplasm of these parts. It is often treated with surgery, radiation, photodynamic therapy (PDT), chemotherapy cream and electro-surgery.

Acoustic neurinoma (or more correctly called vestibular schwannoma) is a benign tumor that develops slowly at the back of the head, in the area behind the ear. It comes from the housing of the 8th nerve. This nerve is related to hearing and maintaining balance. Tumor management may be monitored by magnetic resonance imaging, stereotactic radiosurgery and surgical removal.

Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD) is an autosomal dominant progressive myopathy, characteristic associated with a deletion of the 4q35 chromosome and belongs to the category of Ear Cancer that includes Squamous cell carcinoma .

There are various types of head and cervical cancer, however, in the present work we will refer, due to their more severe impact on hearing function, to nasopharyngeal carcinoma, which is a malignant tumor of the nasopharyngeal, a passage connecting the back of the nose to the throat, and to cervical cancer, is the second most common cancer of female genital organs after ovarian cancer.

The purpose of this diplomatic thesis is to conduct a detailed study to determine the causes, symptoms, treatment and effects of the above diseases on the human auditory system.

Keywords: Ear cancer, Head and neck cancer, Chemotherapy, Sensorineural hearing loss, Squamous cell carcinoma, Nasopharyngeal carcinoma, Acoustic neurinoma

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις εγκάρδιες ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα καθηγητή μου κ Δ.Δ.Κουτσούρη για την ανάθεση του θέματος της παρούσας εργασίας, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και τη δυνατότητα να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα. Θα ήθελα να τον ευχαριστήσω για την αμέριστη διάθεση συνεργασίας, τις υποδείξεις και τις συμβουλές του.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά τον Δρ. Παναγιώτη Κατρακάζα για την εξαιρετική συνεργασία που είχαμε, για τον πολύτιμο χρόνο και τις σημαντικές συμβουλές που μου προσέφερε και για την συνολική ουσιαστική συμβολή του στην υλοποίηση της παρούσας εργασίας

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω τους φίλους και συμφοιτητές μου για τα όμορφα και αξέχαστα φοιτητικά χρόνια που περάσαμε μαζί. Ευχαριστώ ιδιαίτερα την Κατερίνα, τη Μίνα, την Ολυμπία, την Κωνσταντίνα, τον Σίμο, την Βούλα και τον Πάνο για τις ξεχωριστές στιγμές που ζήσαμε, που παλέψαμε και που μάθαμε να αντιμετωπίζουμε την κάθε δυσκολία. Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι οι φίλοι είναι η οικογένεια που εμείς επιλέγουμε.

Κλείνοντας, δε θα μπορούσα να παραλείψω τις ευχαριστίες στην οικογένεια μου για την ηθική και ψυχολογική υποστήριξη της κατά τη διάρκεια όλων των σπουδών μου. Ευχαριστώ τους γονείς μου, Παναγιώτη και Βασιλική, για την αγάπη τους, την υπομονή τους και την συμπαράσταση τους σε κάθε στάδιο της ζωής μου αλλά και τα αδέρφια μου, Παναγιώτη και Γιάννη καθώς ο καθένας με στήριξε και με βοήθησε να εκπληρώσω τους στόχους μου.

Αικατερίνη Γκεζερλή
Αθήνα, 7 Απριλίου 2020

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί η μελέτη του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος, του ακουστικού νευρινώματος, της Μυϊκής Δυστροφίας Facioscapulothumeral, του ρινοφαρυγγικού καρκινώματος και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και πως επιδρούν τα προαναφερθέντα είδη καρκίνου στην λειτουργία της ακοής και γενικότερα στο ανθρώπινο ακουστικό σύστημα.

Η δομή της εργασίας συνοψίζεται στις εξής ενότητες:

Στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται μια εισαγωγή στο καρκίνο του αυτιού και την ανατομία του ανθρώπινου αυτιού.

Στο δεύτερο κεφάλαιο, πραγματοποιείται μια εκτενής αναφορά όσον αφορά τις αιτίες εμφάνισης του καρκίνου στο αυτί, τα συμπτώματα και την διάγνωση του. Επιπρόσθετα, αναλύονται οι τύποι του καρκίνου, τα στάδια του καθώς και οι μορφές θεραπείας ανάλογα με τον τύπο και το στάδιο του καρκίνου.

Στο τρίτο κεφάλαιο, περιγράφονται αναλυτικά οι αιτίες εμφάνισης, τα συμπτώματα, οι τρόποι διαγνώσεις και οι προτεινόμενες μορφές θεραπείας του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος που αποτελεί το βασικό τύπο καρκινώματος που μπορεί να εμφανιστεί στο αυτί.

Στο τέταρτο κεφάλαιο, γίνεται αναφορά στο ακουστικό καρκίνωμα και περιγράφονται διεξοδικά τα αποτελέσματα σχετικής έρευνας όσον αφορά το συγκεκριμένο είδος καρκίνου στην απώλεια ακοής.

Στο πέμπτο κεφάλαιο, περιγράφονται αναλυτικά άλλες μορφές καρκίνου όπως το ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα, η Μυϊκή Δυστροφία Facioscapulothumeral και ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας και παρουσιάζονται επίσης τα αποτελέσματα ερευνών που αναφέρονται στις επιπτώσεις της χημειοθεραπείας στην λειτουργία της ακοής των ατόμων που υποβάλλονται σε αυτήν.

Τέλος, στο πέμπτο κεφάλαιο εξάγονται τα σχετικά συμπεράσματα με βάση όλα τα προαναφερθέντα στοιχεία.

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
ABSTRACT	6
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	7
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	8
Πίνακας περιεχομένων εικόνων	12
Πίνακας περιεχομένων πινάκων	15
Κεφάλαιο 1	16
Καρκίνος του αυτιού	16
1.1 Εισαγωγή	16
1.2 Ανατομία αυτιού	16
1.3 Το εξωτερικό αυτί	17
1.4 Το μέσο αυτί	18
1.5 Το εσωτερικό αυτί	19
1.6 Κροταφικό οστό	19
Κεφάλαιο 2	21
Τύποι του καρκίνου του αυτιού, αιτίες και θεραπεία	21
2.1 Αιτίες εμφάνισης του καρκίνου στο αυτί	21
2.2 Συμπτώματα του καρκίνου του αυτιού	21
2.3 Διάγνωση Καρκίνου	22
2.4 Τύποι Καρκίνου του αυτιού	23
2.5 Στάδια του καρκίνου	23
2.6 Συχνότερες θεραπείες του καρκίνου	23
2.7 Χειρουργική επέμβαση	24
2.8 Ακτινοθεραπεία	24
2.9 Χημειοθεραπεία	25
Κεφάλαιο 3	26
Βασικοί τύποι του καρκίνου του αυτιού	26
3.1 Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC) του εξωτερικού ακουστικού πόρου (EAC)	26
3.2 Αιτιολογία και επιδημιολογία	27
3.3 Παρουσίαση και διάγνωση	27
3.4 Ακτινολογική αξιολόγηση	29
3.5 Παθολογική Αξιολόγηση	30
3.6 Θεραπεία	31

3.6.1 Μικρογραφική χειρουργική με μέθοδο MOHS -----	31
3.6.2 Χειρουργική Αφαίρεση -----	32
3.6.3 Απόξεση και ηλεκτροκαυτηρίαση (Διαθερμοπηξία) -----	32
3.6.4 Κρυοχειρουργική -----	32
3.6.5 Ακτινοβόληση -----	33
3.6.6 Φωτοδυναμική Θεραπεία (PDT) -----	33
3.6.7 Χειρουργική αφαίρεση με Laser -----	34
3.6.8 Τοπική εφαρμογή Φαρμάκων -----	34
Κεφάλαιο 4 -----	35
Ακουστικό νευρίωμα -----	35
4.1 Περιγραφή Καρκίνου -----	35
4.2 Έρευνα -----	36
4.3 Ακουομετρία -----	38
4.4 Cyberknife θεραπεία -----	38
4.5 Δοκιμή με μπαταρία στο ακουστικό -----	39
4.7 Αποτελέσματα -----	42
4.8 Απώλεια ακοής πριν και μετά την ακτινοχειρουργική -----	45
4.8.1 Ξαφνική αισθητηριακή απώλεια ακοής πριν από την ακτινοχειρουργική	45
4.8.2 Οξεία αισθητηριακή απώλεια ακοής νωρίς μετά την ακτινοχειρουργική	46
4.8.3 Προοδευτική αισθητηριακή απώλεια ακοής μετά από ακτινοχειρουργική	47
Κεφάλαιο 5 -----	49
Είδη καρκίνων που οδηγούν σε απώλεια ακοής -----	49
5.1 Μυϊκή Δυστροφία Facioscapulohumeral (FSHD) -----	49
5.1.1 Περιγραφή Καρκίνου -----	49
5.1.2 Πειραματική Έρευνα -----	49
5.1.3 Ασθενείς και μέθοδοι -----	50
5.1.4 Υποψήφιοι της μελέτης -----	51
5.1.5 Μοριακή διάγνωση -----	52
5.1.6 Αξιολόγηση ακοής -----	52
5.1.7 Αποτελέσματα-Στατιστική ανάλυση -----	52
5.2 Ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα -----	60
5.2.1 Περιγραφή καρκίνου -----	60
5.2.2 Μέθοδοι Θεραπείας -----	61
5.2.3 Ερευνητική αναδρομή και Υποκείμενα Μελέτης -----	61
5.2.4 Θεραπεία με ακτινοβολία και Χημειοθεραπεία -----	62
5.2.5 Ακουστική δοκιμή -----	63
5.2.6 Στατιστική Ανάλυση -----	64
5.2.7 Αποτελέσματα -----	80
5.3 Απώλεια ακοής μετα από χημειοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας -----	83
5.3.1 Εισαγωγή -----	83
5.3.2 Υλικά και μέθοδοι -----	84
5.3.3 Χημειοθεραπεία -----	84
5.3.4 Ακουομετρικές δοκιμές -----	85

5.3.5 ASHA Κριτήρια-----	85
5.3.6 Στατιστικές -----	85
5.3.7 Αποτελέσματα-----	86
Κεφάλαιο 6-----	93
Συμπεράσματα -----	93
6.1 Συμπεράσματα Μελετών-----	93
6.2 Προτάσεις για το μέλλον-----	95
Βιβλιογραφία-----	97

Πίνακας περιεχομένων εικόνων

Εικόνα 1:Ανατομία του αυτιού -----	16
Εικόνα 2:Ανατομία εξωτερικού αυτιού-----	17
Εικόνα 3:Ανατομία μέσου ωτιού -----	18
Εικόνα 4:Το εσωτερικό αυτί -----	19
Εικόνα 5:Κροταφικό οστό-----	20
Εικόνα 6:Εξωτερική ωτίτιδα -----	28
Εικόνα 7:Μέση ωτίτιδα-----	28
Εικόνα 8:Ιστοπαθολογία με αιματοξυλίνη και ηωσίνη επιλέχθηκε σε εξωτερικές κακοήθειες στο αυτί. α) ένα εξωτερικό ακουστικό κανάλι με μέτρια διαφοροποιημένο SCC,β)κακώς διαφοροποιημένο SCC,γ)BCC,d)αδενοειδές κυστικό καρκίνωμα παρουσιάζει ένα τυπικό σωληνοειδές σ σχέδιο με ψευδογλωσσικούς χώρους που περιέχουν περίσσεια βασικής μεμβράνης που είναι επενδεδυμένα με φωτεινά κύτταρα με σκοτεινό, γωνιακούς πυρήνες και περιβάλλεται από λεπτές μυοεπιθηλιακές κυψέλες -----	29
Εικόνα 9:Το Ακουστικό Νευρίνωμα(Acoustic Neuroma) -----	35
Εικόνα 10:Διάγραμμα κατηγοριοποίησης ασθενών -----	37
Εικόνα 11: Κλινικές πληροφορίες της ομάδας Α με ακουστικό νευρίνωμα -----	40
Εικόνα 12: :Κλινικές πληροφορίες της ομάδας Β με ακουστικό νευρίνωμα -----	41
Εικόνα 13: Απώλεια ακοής κατά την θεραπεία με Cybernife -----	41
Εικόνα 14: Άντρας, ηλικίας 51 ετών, VS, αριστερά (περίπτωση αριθ. 4). οξεία αισθητηριακή απώλεια ακοής (ASHL) συμβαίνει 20 ημέρες μετά την ακτινοχειρουργική την περίοδο 2013-9-5, με PTA από 16 dB (2013-8-23) έως 51 dB (2013-9-25). Τρεις μήνες μετά (2013-12-25), -----	43
Εικόνα 15: :Γυναίκα, ηλικίας 69 ετών, αιθουσαίο σβάνωμα, αριστερά (περίπτωση αριθ. 2). Πέντε μήνες μετά την ακτινοχειρουργική του cyberknife, παρατηρείται οξεία αισθητηριακή απώλεια ακοής(ASHL) στο αριστερό αυτί (βέλη), με PTA 76 dB. Η ακοή της παραμένει αμετάβλητη -----	43
Εικόνα 16: Σχέση μεταξύ του μεγέθους του όγκου και του PTA ανεξάρτητα από το μέγεθος της ομάδας Α ή Β -----	44
Εικόνα 17: Σύμφωνα με την ανάλυση της καμπύλης ROC, το βέλτιστο μέγεθος όγκου αποκοπής ήταν 1.45 cm για την πρόβλεψη της απουσίας ASHL -----	47
Εικόνα 18: Πρωτόκολλο θεραπείας για ασθενείς που προέρχονται από VS -----	48
Εικόνα 19 α:Ηχογράφημα ενός 57 χρονών άντρα που έπασχε από σοβαρή μυϊκή δυσλειτουργία του βαθμού VI στην κλίμακα διαβάθμισης αδυναμίας και παρουσίασε ένα θραύσμα στο 4q35 20 KB στην ανάλυση DNA -----	54
Εικόνα 20:Διάγραμμα ατόμων με FSHD-----	56
Εικόνα 21: Όρια καθαρού τόνου σε διαφορετικές συχνότητες(Μέση τιμή±SD(dB)-	56
Εικόνα 22:Διάγραμμα ατόμων Ελέγχου-----	57
Εικόνα 23: Όρια καθαρού τόνου σε διαφορετικές συχνότητες(Μέση τιμή±SD(dB) για τα άτομα ελέγχου -----	58
Εικόνα 24:Σύγκριση ορίων καθαρού τόνου σε διαφορετικές συχνότητες για τις δυο ομάδες-----	58
Εικόνα 25: Σύγκριση ορίων καθαρού τόνου σε διαφορετικές συχνότητες για τις δυο ομάδες. Οι μέσες τιμές των ορίων καθαρού τόνου προέρχονται από ακατέργαστα ακουομετρικά στοιχεία για το χειρότερο αυτί των ατόμων -----	59

Εικόνα 26:Σκιαγράφηση της ευσταχιανής σάλπιγγας(Eustachian tube -ET),του μέσο ωτιού, του ακουστικό νευρινώματος (vestibular schwannoma -VS), του κοχλία αυτιού (Co), και του εσωτερικού ακουστικού καναλιού (IAC) -----	63
Εικόνα 27:Διάγραμμα συσχέτισης μεταξύ των χαρακτηριστικών του ασθενούς, των σχετικών με τη θεραπεία παραγόντων και της χαμηλής συχνότητας εμφάνισης CHL -----	65
Εικόνα 28: Διάγραμμα συσχέτισης μεταξύ των χαρακτηριστικών του ασθενούς, των σχετικών με τη θεραπεία παραγόντων και της χαμηλής συχνότητας εμφάνισης SNHL -----	66
Εικόνα 29:Διάγραμμα συσχέτισης μεταξύ των χαρακτηριστικών του ασθενούς, των σχετικών με τη θεραπεία παραγόντων και της υψηλής συχνότητας εμφάνισης SNHL -----	67
Εικόνα 30:Διάγραμμα συσχέτισης μεταξύ των χαρακτηριστικών του ασθενούς, των σχετικών με τη θεραπεία παραγόντων και της υψηλής συχνότητας εμφάνισης CHL	69
Εικόνα 31:Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL χαμηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και της ελάχιστης δόσης ακτινοθεραπείας -----	70
Εικόνα 32: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL χαμηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και της μέσης δόσης ακτινοθεραπείας -----	71
Εικόνα 33:Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL χαμηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και της μέγιστης δόσης της ακτινοθεραπείας -----	71
Εικόνα 34: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL χαμηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και των αντίστοιχων παραμέτρων δόσης ακτινοθεραπείας --	72
Εικόνα 35: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL χαμηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και της ελάχιστης δόσης της ακτινοθεραπείας-----	72
Εικόνα 36:Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL χαμηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και της μέγιστης δόσης της ακτινοθεραπείας -----	73
Εικόνα 37:Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL χαμηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και της ελάχιστης δόσης της ακτινοθεραπείας -----	73
Εικόνα 38:Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL χαμηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και των αντίστοιχων παραμέτρων δόσης ακτινοθεραπείας --	74
Εικόνα 39:Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL υψηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και της ελάχιστης δόσης της ακτινοθεραπείας -----	75
Εικόνα 40:Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL υψηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και της μέγιστης δόσης της ακτινοθεραπείας -----	75
Εικόνα 41:Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL υψηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και της μέσης δόσης της ακτινοθεραπείας-----	76
Εικόνα 42: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL υψηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και των αντίστοιχων παραμέτρων δόσης ακτινοθεραπείας --	76
Εικόνα 43:Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL υψηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και της ελάχιστης δόσης της ακτινοθεραπείας -----	77
Εικόνα 44:Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL υψηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και της μέγιστης δόσης της ακτινοθεραπείας -----	77
Εικόνα 45:Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL υψηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και της μέσης δόσης της ακτινοθεραπείας-----	78
Εικόνα 46:Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL υψηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και των αντίστοιχων παραμέτρων δόσης ακτινοθεραπείας --	78
Εικόνα 47α:Διαφορές στο όριο ακοής στο δεξί αυτί. Το υψηλό όριο συμβολίζεται με τα μπλε κουτιά, το κανονικό με κυκλάκια και μέσο με τα τρίγωνα -----	86

Εικόνα 48α: Όρια ακοής για συχνότητες(0.25-8kHz) πριν την χημειοθεραπεία,μετά από αυτην και αναμενόμενη ακοή μετά την προσαρμογή με τον χρόνο για το αριστερό αυτί ----- 87
Εικόνα 49:Αποτελέσματα σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο του Όλντενμπουργκ---- 89

Πίνακας περιεχομένων πινάκων

Πίνακας 1:Κατηγοριοποίηση ασθενών -----	37
Πίνακας 2: Κλινικές πληροφορίες των 70 ασθενών με ακουστικό νευρίνωμα-----	40
Πίνακας 3:6 ασθενείς με ακουστικό νευρίνωμα με ASHL μετά απο θεραπεία με Cybernife -----	41
Πίνακας 4:Δοκιμή ακουστικής μπαταρίας σε 6 ασθενείς με VS με ASHL μετα την ακτινοθεραπεία -----	45
Πίνακας 5:Βαθμολογίες στην κλίμακα αδυναμίας για τους ασθενείς με FSHD -----	50
Πίνακας 6: Κλινικά δεδομένα των 49 ασθενών χωρίς παράγοντες κινδύνου -----	51
Πίνακας 7: Ακουσολογικά ευρήματα σε 49 ασθενείς με FSHD -----	55
Πίνακας 8:Ακουσολογικά ευρήματα σε 55 άτομα ελέγχου -----	57
Πίνακας 9:Πίνακας 8:Συσχέτιση μεταξύ των χαρακτηριστικών του ασθενούς, των σχετικών με τη θεραπεία παραγόντων και της συχνότητας εμφάνισης CHL χαμηλής συχνότητας -----	64
Πίνακας 10:Συσχέτιση μεταξύ των χαρακτηριστικών του ασθενούς, των σχετικών με τη θεραπεία παραγόντων και της συχνότητας εμφάνισης SNHL χαμηλής συχνότητας: -----	65
Πίνακας 11:Συσχέτιση μεταξύ των χαρακτηριστικών του ασθενούς, των σχετικών με τη θεραπεία παραγόντων και της συχνότητας εμφάνισης SNHL υψηλής συχνότητας: -----	66
Πίνακας 12:Συσχέτιση μεταξύ των χαρακτηριστικών του ασθενούς, των σχετικών με τη θεραπεία παραγόντων και της συχνότητας εμφάνισης CHL υψηλής συχνότητας -----	68
Πίνακας 13α:Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL χαμηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και των αντίστοιχων παραμέτρων δόσης ακτινοθεραπείας(117 αυτιά)-----	70
Πίνακας 14α: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL υψηλής συχνότητας(4kHz) και των αντίστοιχων παραμέτρων δόσης ακτινοθεραπείας(117 αυτιά)-----	74
Πίνακας 15:Συσχέτιση των αντίστοιχων παραμέτρων δόσης ακτινοβολίας με την CHL -----	79
Πίνακας 16:Συσχέτιση των αντίστοιχων παραμέτρων δόσης ακτινοβολίας με την SNHL -----	79
Πίνακας 17:Διαφορές ακοής για συχνότητες(0.25-8kHz)μετά την χημειοθεραπεία για το αριστερό αυτό μετά την προσαρμογή για περίοδο ηλικίας/χρόνου μεταξύ των δύο ακουστικών δοκιμών-----	88
Πίνακας 18:Διαφορές ακοής για συχνότητες(0.25-8kHz)μετά την χημειοθεραπεία για το δεξί αυτί μετά την προσαρμογή για περίοδο ηλικίας/χρόνου μεταξύ των δύο ακουστικών δοκιμών-----	89

Κεφάλαιο 1

Καρκίνος του αυτιού

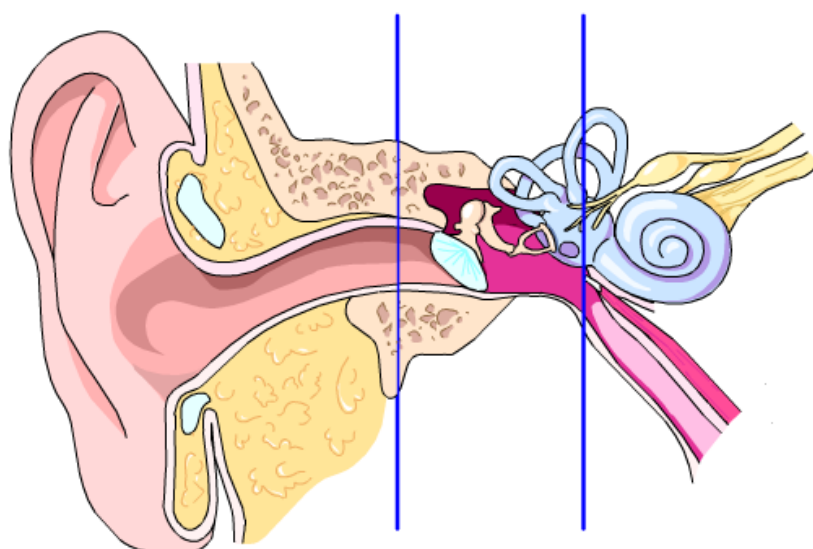
1.1 Εισαγωγή

Ο καρκίνος του αυτιού είναι ένας σπάνιος καρκίνος. Οι περισσότεροι από αυτούς τους καρκίνους αρχίζουν στο δέρμα του εξωτερικού αυτιού. Μεταξύ 5 και 10 από τους 100 καρκίνους του δέρματος (5-10%) αναπτύσσονται στο αυτί. Αυτοί που αναπτύσσονται μέσα στο αυτί είναι πολύ σπάνια. [1]

1.2 Ανατομία αυτιού

Το αυτί είναι το όργανο της ακοής και της ισορροπίας και αποτελείται από τρία διαφορετικά τμήματα με διαφορετική ανατομία και ξεχωριστές λειτουργίες:

- Το εξωτερικό τμήμα
- Το εσωτερικό τμήμα
- Το μέσο τμήμα



Εξω αυτί

- Πτερύγιο
- Εξω ακουστικός πόρος

Μέσο αυτί

- Τύμπανο
- Ακουστικά οστάρια (σφύρα, άκμονας, αναβολέας)
- Ευσταχιανή κοιλότητα

Έσω αυτί

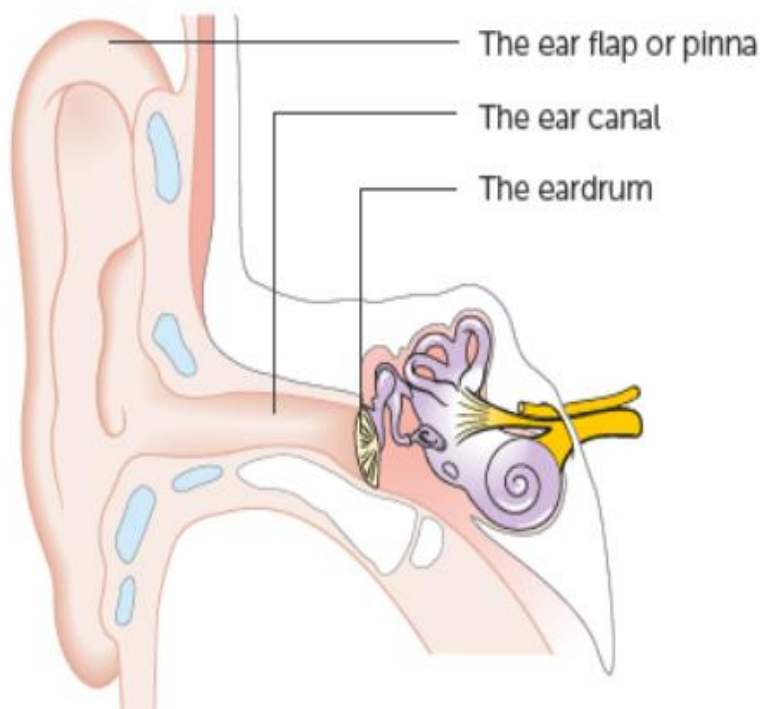
- ωοειδής θυρίδα
- στρογγυλή θυρίδα
- Κοχλίας
- Ημικύκλιοι σωλήνες

Εικόνα 1: Ανατομία του αυτιού

1.3 Το εξωτερικό αυτί

Το εξωτερικό αυτί αποτελείται από το περύγιο, και το κανάλι του αυτιού (έξω ακουστικός πόρος). Το περύγιο - το "αυτί" που βλέπουμε σε κάθε πλευρά του κεφαλιού μας - είναι κατασκευασμένο από χόνδρο και μαλακούς ιστούς, έτσι ώστε να διατηρεί ένα συγκεκριμένο σχήμα, αλλά παράλληλα να είναι και εύκαμπτο. Το περύγιο λειτουργεί ως συλλέκτης των ηχητικών δονήσεων γύρω μας και διοχετεύει τις δονήσεις που συλλέγει στο κανάλι των αυτιών. Μας βοηθά στον καθορισμό της κατεύθυνσης και της πηγής του ήχου.

Το κανάλι του αυτιού είναι περίπου μια ίντσα μακρύ και μια ίντσα $\frac{1}{4}$ σε διάμετρο. Εκτείνεται από το περύγιο προς το τύμπανο (τυμπανική μεμβράνη). Η εξωτερική δομή του αυτιού είναι από χόνδρο και καλύπτεται με δέρμα που περιέχει τις τρίχες και αδένες που εκκρίνουν κερι (cerumen). Οι τρίχες και το κερι εμποδίζουν την είσοδο ξένων σωμάτων, όπως τα έντομα ή η σκόνη, στον ακουστικό πόρο. Κοντά στο τύμπανο (τυμπανική μεμβράνη), το τείχος του ακουστικού πόρου γίνεται οστεώδες και καλύπτεται σφικτά από το δέρμα. Το κανάλι του αυτιού είναι το πέρασμα από το εξωτερικό αυτί στο μέσο αυτί. Είναι στην πραγματικότητα μέρος του εξωτερικού αυτιού. Αλλά περιλαμβάνεται σε αυτή την ενότητα σχετικά με τον καρκίνο του μέσου και του εσωτερικού αυτιού. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα στάδια, τα συμπτώματα και η θεραπεία του καρκίνου του αυτιού διαφέρουν από τον καρκίνο του εξωτερικού αυτιού.



Εικόνα 2: Ανατομία εξωτερικού αυτιού

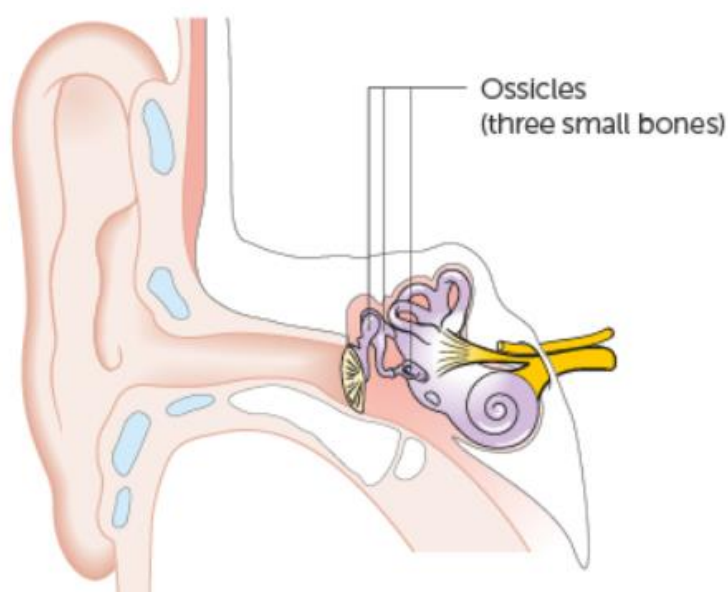
1.4 Το μέσο αυτί

Το μέσο αυτί αρχίζει με το τύμπανο, που βρίσκεται στο τέλος του ακουστικού πόρου. Το μέσο αυτί περιέχει τρία μικροσκοπικά οστά που ονομάζονται και οστάρια. Αυτά τα τρία οστάρια αποτελούν μια εν σειρά σύνδεση από το τύμπανο μέχρι το εσωτερικό αυτί. Καθώς τα ηχητικά κύματα συναντούν το τύμπανο, αυτό κινείται μπρος-πίσω προκαλώντας τα οστάρια να κινούνται. Έτσι, το ηχητικό κύμα μετατρέπεται σε μηχανικές δονήσεις.

Το πρώτο οστάριο, η σφύρα είναι συνδεδεμένο με το τύμπανο. Η σφύρα συνδέεται με το δεύτερο οστάριο, τον άκμονα, και στη συνέχεια ο άκμονας συνδέεται με το τρίτο οστάριο, τον αναβολέα. Η μηχανική ενέργεια που μεταδίδεται μέσω των τριών οσταρίων προκαλεί την μέσα-έξω μετακίνηση της βάσης του αναβολέα, στη ίδια συχνότητα με αυτή των εισερχόμενων ηχητικών κυμάτων.

Το μέσο αυτί βρίσκεται στο μαστοειδές τμήμα του κροταφικού οστού (ένα κόκκαλο του κρανίου σε κάθε πλευρά του κεφαλιού) και είναι γεμάτο με αέρα. Ένας σωλήνας ο οποίος ονομάζεται ευσταχιανή σάλπιγγα εκτείνεται από το μπροστινό τοίχωμα του μέσου αυτιού προς τα κάτω στο πίσω μέρος της μύτης και του λαιμού (ρινοφάρυγγα). Αυτός ο σωλήνας παρέχει αερισμό και πρόσβαση στον εξωτερικό αέρα και εξισώνει την πίεση του αέρα και στις δύο πλευρές του τυμπάνου (τη μέσα πλευρά του αυτιού με την εξωτερική πλευρά του αυτιού).

Λόγω της δομής του προσώπου και του κρανίου των παιδιών, η ευσταχιανή σάλπιγγα είναι σε μια μάλλον επίπεδη θέση ανάμεσα στο μέσο αυτί και το ρινοφάρυγγα και όχι με κλίση προς τα κάτω όπως στους ενήλικες. Η επίπεδη θέση του σωλήνα στα παιδιά δημιουργεί κίνδυνο για λοιμώξεις που ταξιδεύουν από το ρινοφάρυγγα στο μέσο αυτί.



Εικόνα 3: Ανατομία μέσου ωτιού

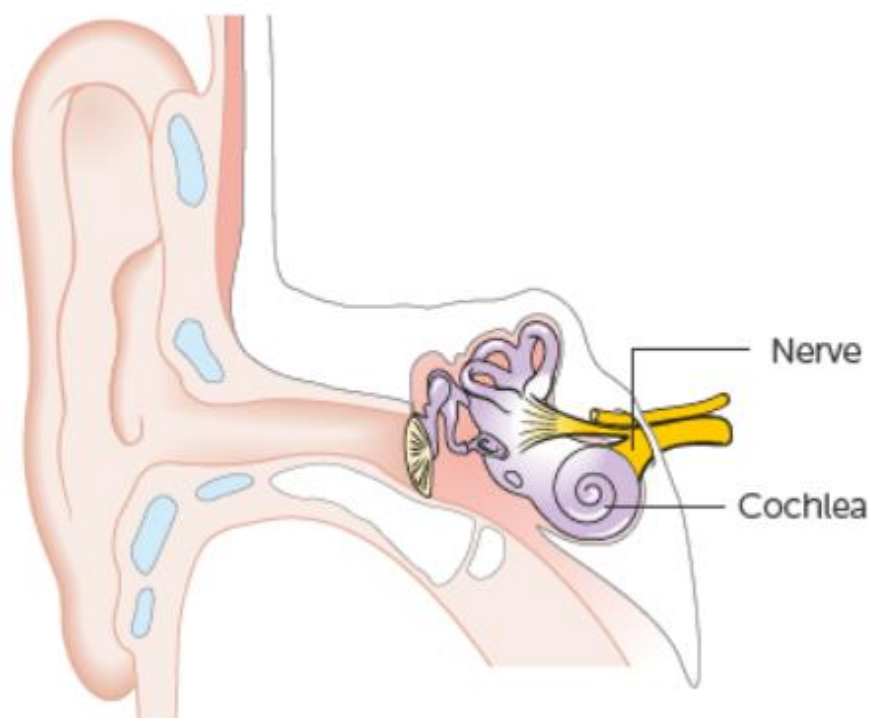
1.5 Το εσωτερικό αυτί

Το εσωτερικό αυτί περιέχει τα αισθητήρια όργανα για την ακοή και την ισορροπία. Ο κοχλίας είναι το ακουστικό μέρος του εσωτερικού αυτιού. Οι ημικυκλικοί σωλήνες, ο ασκός και το σακίδιο είναι το τμήμα ισορροπίας του εσωτερικού αυτιού.

Ο κοχλίας είναι μία οστεώδης δομή που διαμορφώνεται όπως ένα σαλιγκάρι και είναι γεμάτη με υγρό. Το όργανο του Corti είναι το αισθητήριο υποδοχής στο εσωτερικό του κοχλίου που έχει τα τριχωτά κύτταρα.

Η μηχανική ενέργεια από την κίνηση των οστών του μέσου ωτός ωθεί μέσα μία μεμβράνη (το οβάλ παράθυρο) στον κοχλία. Αυτή η δύναμη μετακινεί τα υγρά του κοχλίου, που με τη σειρά τους, ενεργοποιούν τα μικροσκοπικά τριχωτά κύτταρα. Μεμονωμένα τριχωτά κύτταρα ανταποκρίνονται σε ειδικές ηχητικές συχνότητες, έτσι ώστε, ανάλογα με τη συχνότητα του ήχου, υποκινούνται μόνο συγκεκριμένα τριχωτά κύτταρα.

Τα σήματα μεταφράζονται σε νευρικά ερεθίσματα από αυτά τα τριχοειδή κύτταρα. Οι νευρικές ώσεις μεταδίδονται στον εγκέφαλο από το κοιλιακό τμήμα του ακουστικού νεύρου.

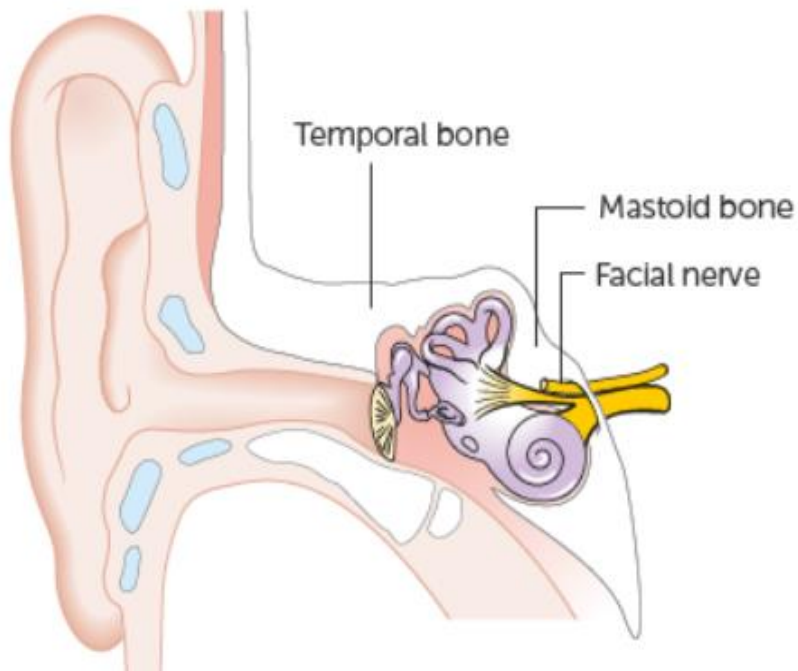


Εικόνα 4: Το εσωτερικό αυτί

1.6 Κροταφικό οστό

Το οστό που περιβάλλει το αυτί ονομάζεται κροταφικό οστό. Το κανάλι του αυτιού, το μέσο αυτί και το εσωτερικό αυτί είναι όλα μέσα στο κροταφικό οστό. Το κροταφικό

οστό είναι μέρος του κρανίου πάνω από το αυτί. Ένα μέρος του κροταφικού οστού ονομάζεται μαστοειδές οστό. Είναι το κομμάτι που μπορεί κάποιος να νιώσει πίσω από το αυτί. Το εξωτερικό του μαστοειδούς οστού είναι ένα σκληρό στερεό οστό, αλλά στο εσωτερικό του είναι οστό που έχει σχήμα κηρήθρας. Υπάρχει αέρας μέσα στις μικρές κοιλότητες. Περιέχουν επίσης το εσωτερικό αυτί και τα νεύρα που ελέγχουν την κίνηση του προσώπου και της γλώσσας.



Εικόνα 5:Κροταφικό οστό

Κεφάλαιο 2

Τύποι του καρκίνου του αυτιού, αιτίες και θεραπεία

2.1 Αιτίες εμφάνισης του καρκίνου στο αυτί

Οι ερευνητές δεν είναι σίγουροι για το τι προκαλεί καρκίνο του αυτιού. Τόσο λίγες περιπτώσεις υπάρχουν, είναι δύσκολο να κατανοηθεί πώς μπορεί να προέλθει. Αλλά οι ερευνητές γνωρίζουν ότι ορισμένα πράγματα μπορεί να αυξήσουν τις πιθανότητες ανάπτυξης καρκίνου του αυτιού. Αυτά περιλαμβάνουν:

- **Ανοιχτόχρωμη Επιδερμίδα:** Αυτό γενικά αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του δέρματος
- **Η χρόνια έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία** αποτελεί την αιτία για τις περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου του δέρματος. Η συχνή χρήση του τεχνητού μαυρίσματος (tanning beds, solarium) επίσης διπλασιάζει τον κίνδυνο. Οι άνθρωποι οι οποίοι τα χρησιμοποιούν έχουν κατά 2.5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν καρκίνο. Όλα τα παραπάνω θέτουν σε μεγαλύτερο κίνδυνο για τον καρκίνο του δέρματος, ο οποίος μπορεί στη συνέχεια να οδηγήσει σε καρκίνο του αυτιού.
- **Χρόνιες λοιμώξεις στο αυτί.** Οι φλεγμονώδεις αποκρίσεις που συνοδεύουν τις λοιμώξεις του αυτιού μπορεί με κάποιο τρόπο να επηρεάσουν τις κυτταρικές αλλαγές που προκαλούν καρκίνο.
- **Ηλικία.** Ορισμένα είδη καρκίνου του αυτιού είναι πιο συνηθισμένα σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας.

2.2 Συμπτώματα του καρκίνου του αυτιού

Τα συμπτώματα του καρκίνου του αυτιού εξαρτώνται από το πού βρίσκεται ο όγκος μέσα στο αυτί.

Στο ακουστικό κανάλι, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- Πόνος
- Έκκριση από το αυτί
- Απώλεια ακοής
- Αδυναμία στο πρόσωπο
- Εξόγκωμα στο ακουστικό κανάλι

Στο μέσο αυτί, το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα είναι η έκκριση από το αυτί, η οποία μπορεί να λεκιάζει το αίμα. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- Απώλεια ακοής

- Ωταλγία, πόνος στο αυτί
- Ανικανότητα μετακίνησης του προσώπου προς της πλευρά του προσβεβλημένου αυτιού

Στο εσωτερικό αυτί, τα συμπτώματα περιλαμβάνουν”

- Πονοκέφαλος
- Πόνος
- Απώλεια ακοής
- Εμβοές(Κουδουνίσματα,θόρυβοι)
- Ζάλη

Στο εξωτερικό αυτί, στο εξωτερικό αυτί περιλαμβάνει το λοβό του αυτιού, το χείλος του αυτιού (που ονομάζεται ρίππα) και την εξωτερική είσοδο στο κανάλι του αυτιού. Τα σημάδια του καρκίνου του δέρματος στο εξωτερικό αυτί περιλαμβάνουν:

- Αχνά κομμάτια του δέρματος που παραμένουν, ακόμα και μετά την ενυδάτωση
- Μαργαρώδεις λευκά κομμάτια κάτω από το δέρμα
- Δερματικά έλκη που αιμορραγούν

Μερικοί άνθρωποι με καρκίνο του αυτιού μπορεί επίσης να έχουν πρησμένους λεμφαδένες στο λαιμό τους.

2.3 Διάγνωση Καρκίνου

Αρχικά γίνονται εξετάσεις αίματος για να ελεγχθεί γενικά η υγεία. Ο μόνος τρόπος για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση του καρκίνου είναι να παρθεί μια μικρή ποσότητα ιστού (βιοψία) από την «ανώμαλη» περιοχή του αυτιού.

Ένας ειδικός ιατρός (παθολόγος) εξετάζει έπειτα αυτό το δείγμα κάτω από ένα μικροσκόπιο. Πριν ο γιατρός πάρει την βιοψία, συνήθως χορηγείται ένα τοπικό αναισθητικό για να “μουλιάσει” την περιοχή, ώστε να μην αισθανθεί ο ασθενής κανένα πόνο. Οι βιοψίες του μέσου ωτός μπορεί να είναι δύσκολο να ληφθούν. Έτσι, σε αυτή την περίπτωση, ίσως να χορηγηθεί γενική αναισθησία. Μπορεί να πραγματοποιηθεί σάρωση μαγνητικής τομογραφίας MRI ή CT αν η βιοψία δείξει ότι ο ασθενής πάσχει από καρκίνο. Αυτό βοηθάει το γιατρό να αποφασίσει ποια θεραπεία απαιτείται. Περιστασιακά, οι άνθρωποι πραγματοποιούν τις παραπάνω ακτινογραφίες πριν από μια βιοψία. Οι γιατροί δεν λαμβάνουν βιοψίες του εσωτερικού αυτιού. Αυτό συμβαίνει επειδή είναι πολύ δύσκολο να φτάσει σε αυτό χωρίς να δημιουργηθούν προβλήματα σε άλλες δομές γύρω από αυτό. Ο γιατρός θα κάνει μια διάγνωση χρησιμοποιώντας σαρώσεις μαγνητικής τομογραφίας και CT αντίχτυση.

2.4 Τύποι Καρκίνου του αυτιού

Ο πιο κοινός τύπος καρκίνου του αυτιού είναι ο πλακώδης καρκίνος των κυττάρων. Άλλοι τύποι καρκίνου του αυτιού, στο μέσο ή στο εσωτερικό αυτί περιλαμβάνουν:

- καρκίνο βασικών κυττάρων
- μελάνωμα
- αδеноειδής κυστικό καρκίνωμα
- αδενοκαρκίνωμα

2.5 Στάδια του καρκίνου

Το στάδιο στο οποίο βρίσκεται ο καρκίνος δείχνει πόσο μεγάλος είναι και αν έχει εξαπλωθεί. Η ανάπτυξη ενός συστήματος σταδιοποίησης είναι δύσκολη όταν δεν υπάρχουν πολλά δείγματα ασθενών με τον καρκίνο. Υπάρχουν διαφορετικά συστήματα σταδιοποίησης για τον καρκίνο του αυτιού. Η εκπόνηση του σταδίου του καρκίνου βοηθάει τον γιατρό να αποφασίσει για τη θεραπεία. Γενικά, ένας πρώιμος καρκίνος είναι μικρός και βρίσκεται μέσα στην περιοχή που ξεκίνησε. Ένας λίγο πιο προηγμένος έχει αναπτυχθεί στις γύρω δομές. Ένας δευτερογενής ή μεταστατικός καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε ένα άλλο μέρος του σώματος από όπου ξεκίνησε.

Σταδιοποίηση TNM

Για τους καρκίνους του ακουστικού πόρου και του μέσου ωτός οι γιατροί μπορούν να χρησιμοποιήσουν το σύστημα σταδιοποίησης TNM.

- Το στάδιο T περιγράφει το μέγεθος του όγκου
- Το στάδιο N περιγράφει εάν υπάρχουν καρκινικά κύτταρα στους λεμφαδένες
- Το M περιγράφει εάν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε διαφορετικό μέρος του σώματος
- Το στάδιο T για το κανάλι του αυτιού και για το μέσο αυτί είναι:
 - T1 - ο όγκος είναι μόνο στο μέσο αυτί και δεν προκαλεί μώλωπες του προσώπου και δεν βρίσκεται στο κοντινό οστό
 - T2 - ο όγκος έχει αναπτυχθεί εκτός της περιοχής και προκαλεί μούδιασμα ή επηρεάζει τα οστά
 - T3 - ο όγκος έχει αναπτυχθεί στον κοντινό σιελογόνο αδένα (παρωτίδα) ή στη βάση του κρανίου ή του αρθρικού σιαγόνου

2.6 Συχνότερες θεραπείες του καρκίνου

Οι κύριες θεραπείες για τον καρκίνο που ξεκινούν από το κανάλι του αυτιού, το μέσο και το εσωτερικό αυτί είναι χειρουργική επέμβαση και ακτινοθεραπεία. Ανάλογα με το στάδιο του καρκίνου μπορεί εφαρμοστεί η χημειοθεραπεία. Το κανάλι του αυτιού είναι στην πραγματικότητα μέρος του εξωτερικού αυτιού. Αλλά περιλαμβάνεται σε αυτή την

ενότητα σχετικά με τον καρκίνο του μέσου και του εσωτερικού αυτιού. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η θεραπεία του καρκίνου του αυτιού διαφέρει από τον καρκίνο του εξωτερικού αυτιού.

Η θεραπεία εξαρτάται από:

- Την περιοχή που βρίσκεται ο καρκίνος στο αυτί
- Τον τύπο του καρκίνου
- Το μέγεθος του όγκου είτε έχει εξαπλωθεί εκτός της περιοχής που ξεκίνησε (στάδιο του καρκίνου)
- Την γενική κατάσταση της υγείας ενός ατόμου

Τα άτομα που πάσχουν από καρκίνους που ξεκινούν από το κεφάλι και το λαιμό συνήθως βλέπουν μια ομάδα ειδικευμένων ιατρών και άλλων επαγγελματιών υγείας. Σε αυτούς περιλαμβάνονται:

- Χειρουργοί του αυτιού, της μύτης και του λαιμού,
- Χειρουργοί των οστών του στόματος και του προσώπου
- Πλαστικοί χειρουργοί ειδικοί σε αντικαρκινικά φάρμακα και ακτινοθεραπεία
- Ογκολόγοι
- Ειδικευμένοι νοσοκόμοι, φυσιοθεραπευτές και διαιτολόγοι

2.7 Χειρουργική επέμβαση

Ο τύπος και η ποσότητα της χειρουργικής επέμβασης που απαιτείται εξαρτάται από το πού βρίσκεται ο καρκίνος και από το εάν έχει εξαπλωθεί στους περιβάλλοντες ιστούς ή σε κοντινά δομικά στοιχεία όπως τα οστά. Ο χειρουργός θα αφαιρέσει τον όγκο μαζί με μια περιοχή ιστού που τον περιβάλλει που είναι εντελώς απαλλαγμένο από καρκινικά κύτταρα. Η περιοχή ονομάζεται διαφανές περιθώριο («clear margin»). Βοηθά να μειωθεί ο κίνδυνος επανόδου του καρκίνου. Ο χειρουργός μπορεί να αφαιρέσει μερικά ή όλα τα παρακάτω: το κανάλι του αυτιού μέρος ή το σύνολο του κροταφικού οστού, το μέσο αυτί, το εσωτερικό αυτί. Το κροταφικό οστό είναι το οστό στο πλάι του κρανίου, κοντά στο αυτί. Η λειτουργία για την απομάκρυνση του κροταφικού οστού ονομάζεται μαστοειδεκτομή ή προσωρινή οστική εκτομή. Σπάνια, ο χειρουργός μπορεί να χρειαστεί να αφαιρέσει το νεύρο του προσώπου. Αυτό τρέχει κάτω από την πλευρά του προσώπου και μέσω του σιελογόνου αδένου. Μπορεί επίσης να χρειαστεί να αφαιρεθούν οι λεμφαδένες στο λαιμό του ασθενούς και τον σιελογόνο αδένου από εκείνη την πλευρά του κεφαλιού.

2.8 Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιεί υψηλής ενέργειας ακτίνες για τη θεραπεία του καρκίνου. Η ακτινοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί: ως κύρια θεραπεία μετά από χειρουργική επέμβαση, εάν ο χειρουργός δεν κατάφερε να αφαιρέσει με χημειοθεραπεία ένα διαφανές περιθώριο («clear margin») του ιστού γύρω από τον όγκο

(χημειοακτινοθεραπεία). Η ακτινοθεραπεία μετά από χειρουργική επέμβαση μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο επανόδου του καρκίνου.

2.9 Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία χρησιμοποιεί αντικαρκινικά (κυτταροτοξικά) φάρμακα για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Η χημειοθεραπεία δεν θεραπεύει μόνο του τον καρκίνο του αυτιού, αλλά οι γιατροί μπορεί να το χρησιμοποιήσουν αν δεν μπορείτε να κάνετε άλλες θεραπείες ή να απαλλαγείτε από τα συμπτώματα. Για να βοηθήσουν στη θεραπεία του καρκίνου του αυτιού, οι ερευνητές έχουν εξετάσει την παροχή χημειοθεραπείας με ακτινοθεραπεία πριν ή μετά τη χειρουργική επέμβαση. Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που μπορεί να χρησιμοποιηθούν περιλαμβάνουν φθοροουρακίλη και σισπλατίνη. Η χημειοθεραπεία με βάση την σισπλατίνη χορηγείται όλο και περισσότερο ως θεραπεία επιλογής για ασθενείς με καρκίνο στο αυτί, στο κεφάλι και στο λαιμό. Η αισθητηριακή απώλεια ακοής είναι μια σημαντική μακροπρόθεσμη παρενέργεια της χημειοθεραπείας που βασίζεται στη σισπλατίνη και συνδέεται με πιθανά σημαντικά προβλήματα ποιότητας ζωής για τους ασθενείς .[2]

Κεφάλαιο 3

Βασικοί τύποι του καρκίνου του αυτιού

3.1 Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC) του εξωτερικού ακουστικού πόρου (EAC)

Τα κακοήγη νεοπλάσματα του εξωτερικού ακουστικού πόρου (EAC), του μέσου και του εσωτερικού αυτιού είναι σπάνια. Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC) είναι το πιο κοινό νεόπλασμα αυτών των μερών, ακολουθούμενο από το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC), αδενοειδές κυστικό καρκίνωμα (ACC), αδenoκαρκίνωμα από κερύ και μεσαίο αδenoκαρκίνωμα αυτιών. Ενώ τα πρωτογενή νεοπλάσματα του εξωτερικού ακουστικού πόρου και του κροταφικού οστού είναι ασυνήθιστα, αυτές οι δομές είναι συχνότερες σε σχέση με το πλακώδη ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (cSCC) του πτερυγίου ή του μεταστατικού cSCC που περιλαμβάνει την παρωτίδα ή τους ωτιαίους λεμφαδένες, ιδιαίτερα στο χώρο με έναν πληθυσμό με καλό δέρμα και υψηλό υπεριώδες δείκτη.

Η χειρουργική επέμβαση με ή χωρίς μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία αποτελεί το στυλοβάτη της θεραπείας για αυτά τα νεοπλάσματα. Η χειρουργική θεραπεία αυτής της ανατομικά περίπλοκης περιοχής δημιουργεί περίπλοκα τρισδιάστατα δείγματα τα οποία μπορεί να είναι πρόκληση να χειριστούν κατά τη μακροσκοπική εξέταση. Αυτό εντείνεται περαιτέρω από τη σπανιότητα των δειγμάτων αυτών καθώς και η χρήση της ορολογίας που αντιμετωπίζουν οι παθολόγοι σπάνια. Η ιστολογική διάγνωση των πιο κοινών ασθενειών όπως το SCC, BCC και το αδενοειδές κυστικό καρκίνωμα είναι ξεκάθαρη. Ωστόσο, η ακριβής αναγνώριση του επίκεντρου του όγκου και η έκτασή του μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολη σε ένα μη προσανατολισμένο ή άλλως συμβιβασμένο δείγμα. Οι πληροφορίες αυτές έχουν προγνωστική σημασία [3] και έτσι η σαφής επικοινωνία μεταξύ των χειρουργών και των διαγνωστικών ομάδων είναι απαραίτητη για να επιτευχθεί ο βέλτιστος προσανατολισμός και ανατομικά σημεία αναφοράς. Μέχρι πρόσφατα, κατευθυντήριες γραμμές για μακροσκοπική και μικροσκοπική εξέταση αυτών των δειγμάτων λείπουν. Επιπλέον, δεν είναι διαθέσιμο ένα διεθνώς αποδεκτό σύστημα σταδιοδρομίας που εδράζεται σε ισχυρή βάση τεκμηρίωσης. Η Διεθνής Κοινοπραξία για την Αναφορά του Καρκίνου (International Consortium on Cancer Reporting -ICCR) έχει αναπτύξει πρόσφατα μια περιεκτική έρευνα με παθολογικές κατευθυντήριες γραμμές αναφοράς για αυτά τα δείγματα. Αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές θα πρέπει να επιτρέπουν την ενιαία συλλογή δεδομένων και να βοηθούν στην ανάπτυξη ενός συστήματος αναφοράς για τις δερματικές βλάβες του εξωτερικού ακουστικού πόρου και του κροταφικού οστού. Μια σύντομη περίληψη της περιφερειακής ανατομίας, αιτιολογίας και της επιδημιολογίας, της παρουσίασης και η διάγνωσης, της ακτινολογικής αξιολόγησης και θεραπείας ακολουθεί με μια ανασκόπηση της παθολογικής αξιολόγησης των διαφόρων τύπων

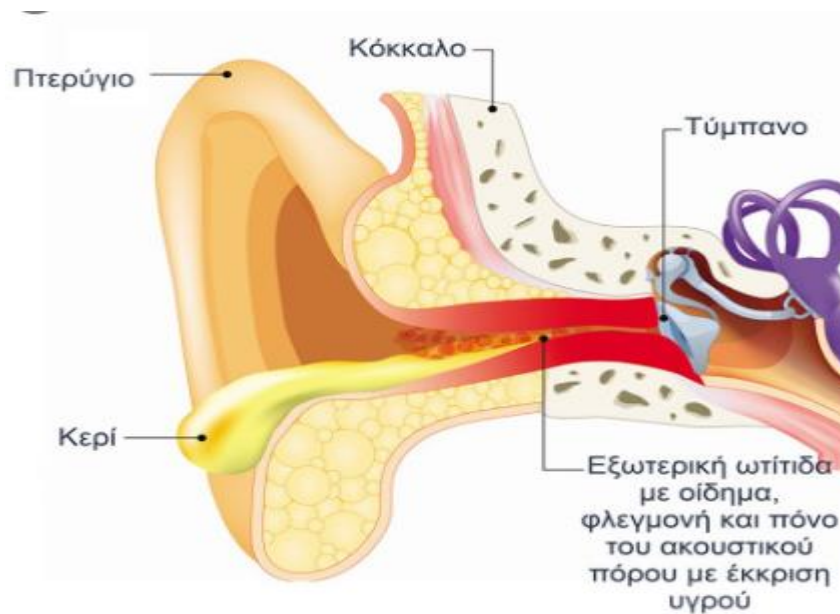
παραγόμενων δειγμάτων και με μια ενημέρωση σχετικά με τις τρέχουσες προτάσεις σταδιακής κατηγοριοποίησης.

3.2 Αιτιολογία και επιδημιολογία

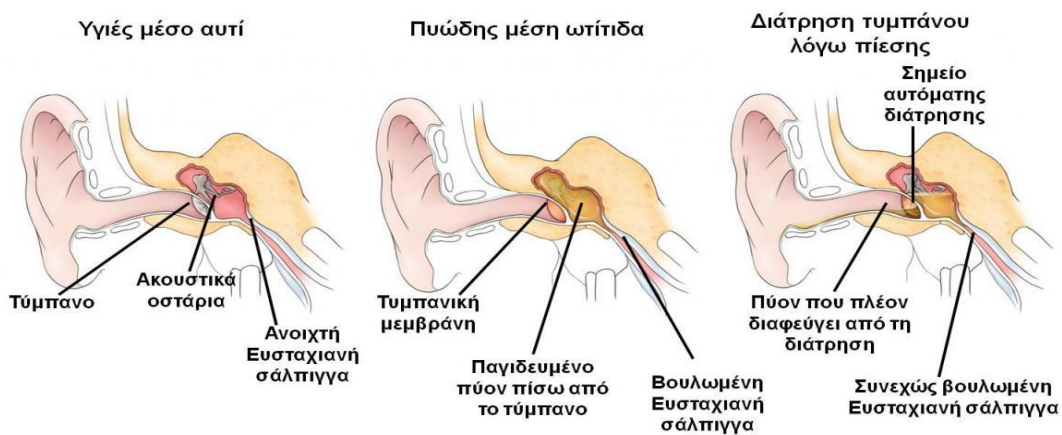
Η πιο συνηθισμένη αιτία κακοήθειας που εμπεριέχουν το εξωτερικό κανάλι του αυτιού και το κροταφικό οστό είναι η επέκταση μιας δερματικής κακοήθειας του περυγίου όπως το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC) και το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC), ακολουθούμενη από πρωτογενή SCC του EAC και του μεσαίου ωτός και λιγότερο συχνά άλλοι όγκοι όπως νεοπλάσματα που προκύπτουν από τους κερατοειδή αδένες. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για το SCC του περυγίου είναι σαφώς η ευαισθησία του δέρματος και η έκθεση της ηλιακής υπεριώδους ακτινοβολίας. Η ανοσοκαταστολή είναι ένας άλλος σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Σπάνια είναι τα περιστατικά της πρωτογενούς SCC EAC και του μεσαίου ωτός σε συνδυασμό με ασθενείς που έχουν μακροχρόνια υπερευαισθησία της μέσης ωτίτιδας (CSOM). Ενώ η ένωση του CSOM είναι γνωστή, ο μηχανισμός της εξέλιξης του SCC δεν είναι σαφές [10]. Δεν είναι σαφές εάν τα επίκτητα χοληστεοώματα, μια καλά τεκμηριωμένη επιπλοκή του CSOM, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη του SCC του μέσου ωτός. Ογκογονικοί γονότυποι 16 και ογκογόνων ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) 18 έχουν σημαντικά αναφερθεί σε SCCs της μέσης ενώ ο ρόλος του HPV στην καρκινογένεση σε αυτό το σημείο δεν είναι γνωστός [15]. Υπάρχουν επίσης σποραδικές εκθέσεις πρωταρχικών κακοηθειών των αυτιών που εμφανίζονται σε τομείς που προηγουμένως ακτινοβολήθηκαν για τη θεραπεία άλλων όγκων κεφαλής και λαιμού [16, 17]. Η μόνη αναφερθείσα περίπτωση πρωτογενούς SCC του εσωτερικού αυτιού θεωρήθηκε ότι αντιπροσωπεύει κακοήγη μετασχηματισμό μιας επιδερμοειδούς κύστης εντός του εσωτερικού ακουστικού πόρου [9].

3.3 Παρουσίαση και διάγνωση

Χρόνια έκκριση, αιμορραγία, ωταλγία και απώλεια ακοής, με ή χωρίς παράλυση προσώπου είναι κοινά συμπτώματα των κακοηθειών που επηρεάζουν το εξωτερικό ακουστικό πόρο και το κροταφικό οστό. Αυτό συχνά συνοδεύεται από ταυτόχρονη εξωτερική ωτίτιδα ή οίδημα μέσης ωτίτιδας [18, 19] (Εικόνα 4-5)

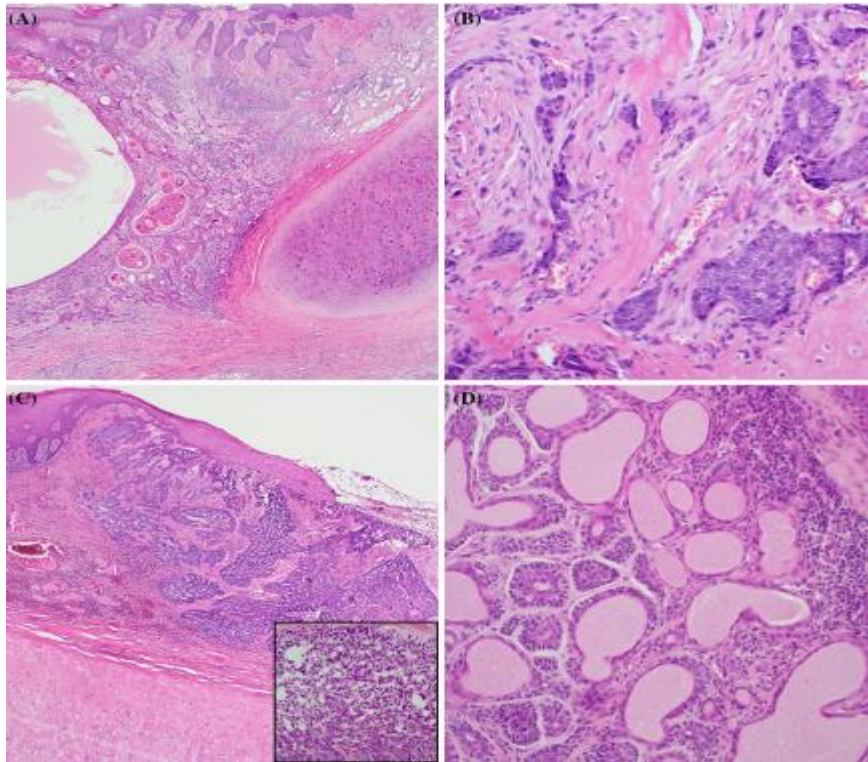


Εικόνα 6: Εξωτερική ωτίτιδα



Εικόνα 7: Μέση ωτίτιδα

Είναι δύσκολο να γίνει σωστή διάγνωση των πρωτογενών κακοηθειών του ΕΑC χωρίς ανιχνεύσιμη παράλυση μάζας ή προσώπου δεδομένης της μη ειδικής φύσης της κλινικής παρουσίασης. Συχνά αντιμετωπίζεται ως επίμονη / μη ανταποκρινόμενη μόλυνση για κάποιο χρονικό διάστημα πριν υποψιαστεί μια νεοπλασματική διαδικασία και εκτελείται μια διαγνωστική βιοψία [20]. Για την ιστοπαθολογική διάγνωση του SCC του αυτιού η βιοψία είναι συνήθως απλή. Τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν τυπικά χαρακτηριστικά του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος όπως είναι οι διθητικές φωλιές και κορδόνια ή φωλιές πολυγωνικών κυττάρων με μέτριες ποσότητες ηωσινοφιλικού κυτταροπλάσματος και ενδοκυτταρικών γεφύρωσης(Εικόνα 7)



Εικόνα 8: Ιστοπαθολογία με αιματοξυλίνη και ηωσίνη επιλέχθηκε σε εξωτερικές κακοήθειες στο αυτί. α) ένα εξωτερικό ακουστικό κανάλι με μέτρια διαφοροποιημένο SCC, β) κακώς διαφοροποιημένο SCC, γ) BCC, δ) αδενοειδές κυστικό καρκίνωμα παρουσιάζει ένα τυπικό σωληνοειδές σ σχέδιο με ψευδογλωσσικούς χώρους που περιέχουν περίσσεια βασικής μεμβράνης που είναι επενδεδυμένα με φωτεινά κύτταρα με σκοτεινό, γωνιακούς πυρήνες και περιβάλλεται από λεπτές μνοεπιθηλιακές κυψέλες

Το BCC συνήθως παρουσιάζει αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά όπως το περιφερειακό πλέξιμο, βλεννώδες στρώμα και αντικείμενα αναστολής. Κυτταρολογικά, το BCC έχει μικρότερα κύτταρα και περισσότερο υπερχρωματικούς πυρήνες. Το αδενοειδές κυστικό καρκίνωμα μπορεί επίσης να έχει παρόμοια κλινική παρουσίαση, αλλά αποδεικνύει την τυπική κροσσωτή, σωληνοειδή ή στερεά αρχιτεκτονική και κυτομορφολογικά χαρακτηριστικά του αδενοειδούς κυστικού καρκίνου (Εικόνα 8). Οι πιο κρίσιμες διαφορικές διαγνώσεις είναι καλοήθειες οντότητες όπως η ψευδοεπιθηλιοσωματική υπερπλασία, το κοκκίωμα χοληστερόλης, το χοληστεματώδες.

3.4 Ακτινολογική αξιολόγηση

Μόλις γίνει η διάγνωση των ιστών, υψηλής ανάλυσης υπολογισμένης τομογραφίας (HRCT) του πετρώδους κροταφικού οστού και βελτιωμένης αντίθεσης απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) αποτελούν χρήσιμες μεθόδους για την εκτίμηση της έκτασης της νόσου για χειρουργικό σχεδιασμό [24, 25]. Το HRCT και η μαγνητική τομογραφία προσφέρουν συμπληρωματικές διαγνωστικές πληροφορίες στην αξιολόγηση του καρκινώματος του κροταφικού οστού. Το HRCT με φέτες πάχους 1

mm ή λιγότερο είναι το μεγαλύτερο για την ανίχνευση της διάβρωσης του κροταφικού οστού. Αυτό είναι σημαντικό στο χειρουργικό σχεδιασμό για περιπτώσεις που απαιτούν προσωρινή εκτομή οστού ή έκθεση του νεύρου του προσώπου [26]. Ενώ το HRCT είναι καλό στην οριοθέτηση των οστέινων προσβολών, δεν μπορεί να διαφοροποιήσει ένα καρκίνωμα από τις περισσότερες κοινές καλοήθειες παθολογίες, όπως χοληστερόμα ή ιστό κοκκοποίησης [25].

Η MRI-μαγνητική τομογραφία είναι η καλύτερη μέθοδος για τον καθορισμό της έκτασης της ανάμειξης των μαλακών ιστών. Απώλεια σήματος στις εικόνες T1 (T1WI) και η ενίσχυση της αντίθεσης είναι τυπικά ευρήματα [25,27,28] Αυξημένο σήμα κατά μήκος του νεύρου του προσώπου μπορεί επίσης να παρατηρηθεί. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να βοηθήσει στη διάκριση της κακοήθειας από καλοήθειες διεργασίες, με μαστοειδίτιδα, εγχύσεις μέσου ωτός και τα χοληστεατώματα που συνήθως εμφανίζουν υπέρταση T2WI και σταθμισμένη διάχυτη απεικόνιση σε αντίθεση με τον SCC. Επιπροσθέτως, τα χοληστεατώματα είναι ετερογενή στο T1WI [25]. Ο ρόλος της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) -CT δεν έχει αξιολογηθεί καλά αλλά μπορεί να είναι χρήσιμη για την επιτήρηση και την ανίχνευση της οζώδους ή απομακρυσμένης μεταστατικής νόσου. Η PET δεν είναι σε θέση να διακρίνει μεταξύ φλεγμονωδών και κακοήθων διεργασιών και έχει μικρή χωρική ανάλυση για τα νεοπλάσματα του εξωτερικού ακουστικού πόρου. Κάθε νέα παρουσίαση πρέπει να περιλαμβάνει αξιολόγηση του λαιμού για να αξιολογήσει τις οξυδιακές μεταστάσεις.

3.5 Παθολογική Αξιολόγηση

Μακροσκοπική εξέταση των δειγμάτων

Η πολυπλοκότητα των χειρουργικών επεμβάσεων και της ανατομίας του αυτιού και του κροταφικού οστού είναι τέτοιες ώστε να διατηρείται άριστη επικοινωνία μεταξύ χειρουργών και των διαγνωστικών ομάδων. Συγκεκριμένα, η ακριβής ανατομική θέση του όγκου, ειδικές λειτουργικές διαδικασίες και συναφή σημεία αναφοράς χρειάζεται να γίνουν κατανοητά για να επιτραπεί η ακριβέστερη ιστοπαθολογική πληροφόρηση. Ενώ οι βασικές χειρουργικές αρχές παραμένουν οι ίδιες, υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα στις δομές που περιλαμβάνονται στα δείγματα ανάλογα με την έκταση της κακοήθειας των ασθενών και τον αριθμό των προηγούμενων εκτομών και ακτινοθεραπείας. Έτσι, η χειρουργική ομάδα θα πρέπει να ενθαρρυνθεί να παράσχει συγκεκριμένο δείγμα και να προσαρτήσει τα δείγματα σε ένα πίνακα με ανατομικά σχόλια για τη βέλτιστη ενημέρωση.

Σκοπός της μακροσκοπικής αξιολόγησης είναι η καταγραφή των διαστάσεων των δειγμάτων, των φυσικών χαρακτηριστικών του δείγματος, της έκτασης της εμπλοκής των παρακείμενων δομών, της εκτίμησης των περιθωρίων και της επιλογής των ιστών για ιστολογική εξέταση παρόμοια με άλλα οργανικά συστήματα. Αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνει φωτογραφικό έγγραφο των εξωτερικών επιφανειών, με αναγνώριση σημείων προσανατολισμού και πρόσθετες φωτογραφίες από τις κομμένες επιφάνειες με διαγράμματα ροής

Μικροσκοπική εξέταση των δειγμάτων

Η ιστολογική διάγνωση της SCC συζητείται στο πλαίσιο της Ενότητας "Παρουσίαση και διάγνωση". Ισχύουν οι ίδιες αρχές για την επιβεβαίωση της διάγνωσης που παρέχεται από την βιοψία. Σε Επιπλέον, η μικροσκοπική αξιολόγηση του επίσημου δείγματος εκτομής καθορίζει βασικούς προγνωστικούς παράγοντες, όπως η πληρότητα της εκτομής, η μικροσκοπική έκταση του όγκου, ιστολογικές, περινεϊκές και λεμφοαγγειακές προσβολές και το στάδιο της ασθένειας.

3.6 Θεραπεία

Η χειρουργική επέμβαση παραμένει η κύρια μορφή θεραπείας για καρκίνους του εσωτερικού ακουστικού πόρου EAC και του κροταφικού οστού. Οι περίπλοκες ανατομικές σχέσεις καθιστούν δύσκολη την απομάκρυνση των πολλαπλών καρκίνων στο σύνολο. Ενώ υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για να υποστηριχθεί ο ρόλος της ανατομίας του εκλεγόμενου λαιμού, είναι κοινή πρακτική να συμπεριληφθεί ο λεμφαδένας της παρωτίδας και του άνω λαιμού ως μέρος του δείγματος. Συχνά αυτό γίνεται ως διαδικασία πρόσβασης για την ανασυγκρότηση του πτερυγίου, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πολλές περιπτώσεις για να ανακατασκευάσει ένα δερματικό ελάττωμα, να εξαλείψει τον νεκρό χώρο ή να παρέχει ένα υδατοστεγές μνηγγικό κλείσιμο. [14] Όταν το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC) εντοπίζεται σε πρώιμο στάδιο και αφαιρείται άμεσα, σχεδόν πάντα θεραπεύεται και στην περίπτωση που έχει προκαλέσει βλάβη, είναι αμελητέα. Εάν όμως δεν αντιμετωπιστεί, τότε τελικά κατατρώει τους υποκείμενους ιστούς και γίνεται δύσμορφο. Ένα μικρό ποσοστό δύναται να κάνει μετάσταση σε απομακρυσμένους ιστούς και όργανα και μπορεί ακόμη να αποβεί και θανατηφόρο. Συνεπώς ο γιατρός, θα πρέπει να δει οποιοδήποτε ύποπτο όγκο δίχως καθυστέρηση. Η διάγνωση θα γίνει κατόπιν λήψης τεμαχίου ιστού (βιοψίας) που θα ελεγχθεί στο μικροσκόπιο. Σε περίπτωση κατά την οποία, παρατηρηθούν καρκινικά κύτταρα απαιτείται θεραπεία.

Ευτυχώς υπάρχουν αρκετοί αποτελεσματικοί τρόποι να εξαλειφθεί το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC). Το είδος της αντιμετώπισης, εξαρτάται από τον τύπο, μέγεθος, σημείο εντοπισμού, το βάθος του όγκου, την ηλικία και την γενικότερη υγεία του ασθενή. Στις περισσότερες χειρουργικές επεμβάσεις χορηγείται τοπική αναισθησία, ο πόνος, η δυσφορία την οποία νοιώθει ο ασθενής είναι μηδαμινή και σπάνια υπάρχει έντονος πόνος κατόπιν θεραπείας.

3.6.1 Μικρογραφική χειρουργική με μέθοδο MOHS

Με την χρήση νυστεριού ή ξέστρου (ένα κοφτερό εργαλείο σε σχήμα δακτυλίου), ο ιατρός αφαιρεί τον ορατό όγκο μαζί με μία πολύ λεπτή στρώση ιστού γύρω του. Αυτή η στρώση ελέγχεται άμεσα και λεπτομερώς με μικροσκόπιο. Εάν ο όγκος, είναι ακόμη παρών, στο βάθος ή στην περιφέρεια αυτού του ιστού, τότε η διαδικασία επαναλαμβάνεται, έως ότου φανεί στο μικροσκόπιο ότι δεν υπάρχει όγκος. Με την χειρουργική μέθοδο Mohs σώζεται μεγαλύτερη ποσότητα υγιούς ιστού, μειώνεται και

η πιθανότητα τοπικής επανεμφάνισης και επιπλέον, σε ποσοστό, 94 έως 99 %, αποτελεί την καλύτερη αντιμετώπιση όλων των ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων (SCC). Χρησιμοποιείται συχνά σε επανεμφανισθέντες όγκους ή σε όγκους οι οποίοι είναι χαμηλής πρόγνωσης, ή βρίσκονται σε σημεία δύσκολα να θεραπευθούν όπως γύρω από τα μάτια, μύτη, χείλη, αυτιά, λαιμό, χέρια ή πόδια. Μετά από την αφαίρεση του όγκου η πληγή επουλώνεται είτε φυσικά, είτε διαμορφώνεται με την χρήση των μεθόδων της επανορθωτικής πλαστικής χειρουργικής.

3.6.2 Χειρουργική Αφαίρεση

Ο ιατρός χρησιμοποιεί νυστέρι για να αφαιρέσει ολόκληρο τον όγκο μαζί με την περιβάλλουσα περιοχή με όρια υγιούς δέρματος για λόγους ασφαλείας. Κατόπιν η πληγή γύρω από το χειρουργικό πεδίο κλείνει με ράμματα. Ο ιστός ο οποίος αφαιρείται στέλνεται στο εργαστήριο για μικροσκοπική εξέταση με σκοπό την πιστοποίηση ότι όλα τα καρκινικά κύτταρα έχουν αφαιρεθεί. Το ποσοστό επιτυχίας με αυτή την τεχνική αποτελεί περίπου το 92% των πρωτοπαθών όγκων. Το ποσοστό πέφτει στο 77%, σε περιπτώσεις υποτροπιάζόντων ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων.

3.6.3 Απόξεση και ηλεκτροκαυτηρίαση (Διαθερμοπηξία)

Ο όγκος αφαιρείται ξύνοντας το με την βοήθεια ενός ξέστρου και καυτηριάζεται με την βοήθεια της διαθερμοπηξίας, για να καταστραφεί ο πρωτογενής όγκος και να ελεγχθεί η αιμορραγία. Αυτή η διαδικασία επαναλαμβάνεται μερικές φορές σε βαθύτερα στρώματα με σκοπό να επιβεβαιωθεί ότι δεν υπάρχουν εναπομείναντα καρκινικά κύτταρα. Τα ποσοστά επιτυχίας αυτής της μεθόδου πλησιάζουν εκείνα της χειρουργικής αφαίρεσης για την αντιμετώπιση των επιφανειακών διηθημένων ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων (SCC) με χαμηλό ρίσκο. Όμως δεν ενδείκνυται για περιπτώσεις πιο επιθετικών διηθημένων ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων (SCC) και για αυτά που βρίσκονται σε σημεία υψηλού κινδύνου ή δύσκολων περιοχών όπως τα αυτιά, χείλη, βλέφαρα καθώς και γεννητικών οργάνων.

3.6.4 Κρυοχειρουργική

Με αυτή την μέθοδο, ο ιατρός καταστρέφει το ιστό του όγκου, παγώνοντας το με υγρό άζωτο με την βοήθεια μιας συσκευής σπρέι ή με εμποτισμένο βαμβακοφόρο στειλεδό. Με αυτή την μέθοδο δεν συντρέχει λόγος αναισθησίας και δεν υπάρχει ούτε τομή ούτε αιμορραγία. Κατά την διάρκεια της ίδιας επίσκεψης, ο ιατρός επαναλαμβάνει την διαδικασία μερικές φορές, με σκοπό την επιβεβαίωση της καταστροφής όλων των κακοηθών κυττάρων. Στην περίπτωση κατά την οποία αναπτύσσεται κρούστα, εκείνη αποκολλάται και πέφτει μόνη της, σε διάστημα μερικών εβδομάδων. Είναι πιθανόν, μετά την κρυοχειρουργική, να προκύψει ερυθρότητα, οίδημα, εμφάνιση φυσαλίδων με

υγρό και κρούστες. Σε ασθενείς με σκούρα επιδερμίδα είναι πιθανόν να υπάρξει απώλεια χρώματος. Η κρυοχειρουργική αποτελεί, μία οικονομική, και εύκολη στην διαχείριση αντιμετώπιση και είναι θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με αιμορραγικές διαταραχές ή δυσανεξία στην αναισθησία. Όμως ποσοστιαία είναι λιγότερο επιτυχής θεραπεία σε σύγκριση με τις άλλες χειρουργικές μεθόδους. Ανάλογα με την πείρα του ιατρού, το ποσοστό επιτυχίας, στην αντιμετώπιση επιφανειακών ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων (SCC) με την μέθοδο αυτή, σε διάστημα πενταετίας, απεδείχθη 95% ή και υψηλότερο σε επιλεγμένα γενικευμένα επιφανειακά επιθηλιώματα. Η κρυοχειρουργική δεν χρησιμοποιείται σήμερα συχνά για επιθετικά ακανθοκυτταρικά καρκινώματα (SCC) επειδή βαθύτερα τμήματα του όγκου, δύνανται να παραλειφθούν αφενός και αφετέρου, οι ιστοί με ουλές προερχόμενες από την κρυοχειρουργική, πιθανόν να αποκρύψουν κάποια ένδειξη επανεμφάνισης του όγκου.

3.6.5 Ακτινοβόληση

Οι δέσμες ακτινών Χ κατευθύνονται στον όγκο και δεν συντρέχει λόγος χειρουργικής τομής ή αναισθησίας. Η καταστροφή του όγκου, απαιτεί συνήθως, μια σειρά θεραπειών διάρκειας από μια έως τέσσερις εβδομάδες. Μερικές φορές απαιτείται, η θεραπεία να είναι καθημερινή για το διάστημα ενός μηνός. Τα ποσοστά επιτυχίας κυμαίνονται ανάμεσα σε 85 % έως 95%. Αυτή η τεχνική περιλαμβάνει μακροπρόθεσμα προβλήματα κοσμητικά, κινδύνους οι οποίοι συνδέονται με ακτινοβολία καθώς και πολλαπλές επισκέψεις. Για αυτούς τους λόγους, αυτή η μορφή αντιμετώπισης, εφαρμόζεται σε όγκους, οι οποίοι παρουσιάζουν δυσκολία στο να αντιμετωπισθούν χειρουργικά και σε ασθενείς στους οποίους δεν ενδείκνυται το χειρουργείο όπως στην περίπτωση των ηλικιωμένων ή εκείνων με βεβαρημένη υγεία.

3.6.6 Φωτοδυναμική Θεραπεία (PDT)

Αυτή η μέθοδος είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για όγκους στο πρόσωπο και την περιοχή του κρανίου. Ένας φωτοευαίσθητος παράγοντας όπως το τοπικό 5-αμινολεβουλινικό οξύ (5-ALA), εφαρμόζεται τοπικά στους όγκους, στο γραφείο του ιατρού, αυτό απορροφάται από τα καρκινικά κύτταρα. Την επόμενη μέρα, ο ασθενής επιστρέφει και οι συγκεκριμένες περιοχές ενεργοποιούνται με την βοήθεια ενός δυνατού φωτός. Επιλεκτικά, η μέθοδος αυτή καταστρέφει ακανθοκυτταρικά καρκινώματα (SCC) ενώ συγχρόνως προκαλεί μηδαμινή βλάβη στον περιβάλλοντα υγιή ιστό. Η μέθοδος αυτή δεν έχει εγκριθεί από τον Οργανισμό φαρμάκων (FDA) για την αντιμετώπιση των ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων (SCC). Η μέθοδος αν και είναι αποτελεσματική σε μη διηθημένα καρκινώματα δεν ενδείκνυται προς το παρόν για επιθετικά ακανθοκυτταρικά καρκινώματα (SCC). Αποτελεσματικότητα έχει φανεί μόνο σε πρώιμους, μη επιθετικούς όγκους αλλά οι πιθανότητες επανεμφάνισης τους κυμαίνονται από 0 έως 52 %, έτσι η μέθοδος δεν συνιστάται για διηθημένα καρκινώματα. Η ερυθρότητα και το οίδημα αποτελούν συνηθισμένες παρενέργειες. Κατόπιν της θεραπείας οι ασθενείς αποκτούν τοπική φωτοευαισθησία, στο σημείο

όπου εφαρμόστηκε το 5- ALA, για διάστημα 48 ωρών. Γι' αυτό τον λόγο η έκθεση στον ήλιο θα πρέπει να αποφευχθεί.

3.6.7 Χειρουργική αφαίρεση με Laser

Αφαιρείται η εξωτερική στοιβάδα του δέρματος και σε ποικίλη ποσότητα βαθύτερου δέρματος με την χρήση laser διοξειδίου του άνθρακα (carbon dioxide) ή erbium Y.A.G. Η μέθοδος είναι αναίμακτη και ο ιατρός έχει την δυνατότητα ελέγχου του βάθους του ιστού που αφαιρείται. Καθώς κόβει γίνεται ταυτόχρονα και αιμόσταση των αιμοφόρων αγγείων. Αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμο, για ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίζουν ανωμαλίες αιμόστασης. Χρησιμοποιείται συχνά όταν οι άλλες μέθοδοι έχουν εφαρμοστεί και αποτύχει. Σε σύγκριση όμως με άλλες τεχνικές, υπάρχουν ελαφρώς, περισσότερες πιθανότητες να δημιουργηθεί ουλή και αποχρωματισμό. Επίσης οι πιθανότητες επανεμφάνισής του, μετά την θεραπεία με laser, κυμαίνονται όσο και οι πιθανότητες επανεμφάνισης του μετά την θεραπεία με P.D.T δηλαδή από 0 – 52%. Η θεραπεία αυτή, δεν έχει ακόμη εγκριθεί από το FDA για την αντιμετώπιση των ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων (SCC).

3.6.8 Τοπική εφαρμογή Φαρμάκων

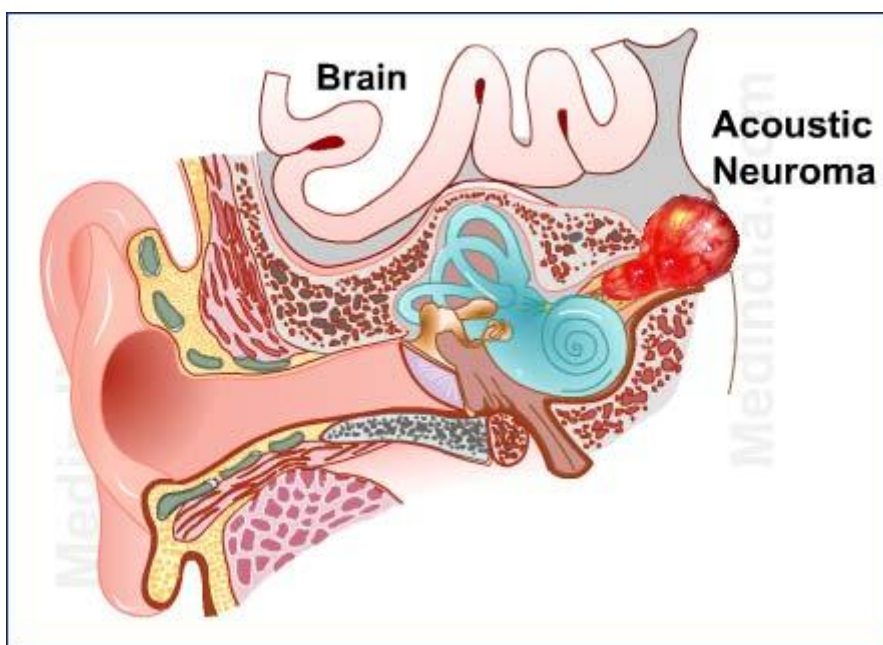
Η 5 – φλουορουρακίλη (fluorouracil 5-FU) και η ιμικιμόδη (imiquimod) είναι εγκεκριμένα και τα δύο από τον Οργανισμό φαρμάκων των Η.ΠΑ (F.D.A), για την αντιμετώπιση των ακτινικών υπερκερατώσεων (AK) καθώς και επιφανειακών βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων (BCC). Διεξάγεται ακόμη έρευνα, όσον αφορά την χρήση τους στην θεραπεία μερικών επιφανειακών ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων (SCC). Έχει αναφερθεί σαν αποτελεσματική η αντιμετώπιση της νόσου Bowen, μιας ενός μη – επιθετικού ακανθοκυτταρικού καρκίνου (SCC), με την εφαρμογή των παραπάνω φαρμάκων. Όμως επιθετικά ακανθοκυτταρικά καρκινώματα (SCC) δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με 5-FU. Ενώ κάποιες δοκιμές έχουν δείξει ότι το imiquimod πιθανόν να αποδειχθεί αποτελεσματικό σε μερικά επιθετικά ακανθοκυτταρικά (SCC), αλλά δεν είναι ακόμη εγκεκριμένο από το F.D.A για την συγκεκριμένη χρήση. Το Imiquimod ρυθμίζει το ανοσοποιητικό σύστημα με σκοπό να παράγει ιντερφερόνη (interferon), ένα χημικό το οποίο επιτίθεται σε καρκινικά και προκαρκινικά κύτταρα.

Κεφάλαιο 4

Ακουστικό νευρίωμα

4.1 Περιγραφή Καρκίνου

Το ακουστικό νευρίωμα (επίσης γνωστό ως αιθουσαίο σβάννωμα)(VS), είναι ένας καλοήθης όγκος που αναπτύσσεται αργά στο πίσω μέρος του κεφαλιού, στην περιοχή που αντιστοιχεί πίσω από το αυτί. Προέρχεται από το περίβλημα του 8ου εγκεφαλικού νεύρου. Ο όγκος προέρχεται από την υπερπαραγωγή των κυττάρων Schwann-τα κύτταρα που συνήθως τυλίγονται γύρω από τις νευρικές ίνες όπως το κρεμμύδι για να βοηθήσουν στην υποστήριξη και την απομόνωση των νεύρων. Δεδομένου ότι το ακουστικό νευρίωμα αναπτύσσεται, συμπιέζει τα νεύρα της ακοής και της ισορροπίας, και προκαλεί συνήθως μονόπλευρη απώλεια ακοής (δεν ακούμε καλά από το ένα αυτί), εμβοές (βούισμα στα αυτιά), και ζάλη ή απώλεια ισορροπίας. Καθώς μεγαλώνει, μπορεί επίσης να προσβάλλει το προσωπικό νεύρο ή ακόμα και το τρίδυμο νεύρο, προκαλώντας μούδιασμα του προσώπου ή παράλυση των μυών του προσώπου στην πλευρά του όγκου. Απειλητικό για τη ζωή μπορεί να γίνει, όταν μεγαλώσει και προκαλέσει σοβαρή πίεση στο εγκεφαλικό στέλεχος και στην παρεγκεφαλίδα. Τα ακουστικά νευρίωματα αντιπροσωπεύουν περίπου το 8% του συνόλου των όγκων του εγκεφάλου. Ένα σε κάθε 100.000 άτομα ετησίως αναπτύσσει ένα ακουστικό νευρίωμα. Τα συμπτώματα μπορεί να αναπτυχθούν σε άτομα οποιαδήποτε ηλικίας, αλλά συνήθως εμφανίζονται μεταξύ των 30 και 60 ετών.[25].



Εικόνα 9:Το Ακουστικό Νευρίωμα(Acoustic Neuroma)

Η έγκαιρη διάγνωση ενός ακουστικού νευρινώματος είναι μερικές φορές δύσκολη, επειδή τα συμπτώματα που εμφανίζονται στα πρώτα στάδια, μπορεί να είναι αμελητέα. Η διάγνωση μπορεί να είναι περίπλοκη, γιατί παρόμοια συμπτώματα είναι κοινά για

πολλά άλλα προβλήματα του αυτιού. Τα πιο κοινά συμπτώματα είναι η εμφάνιση εμβοών – βουητού δηλαδή στο ένα μόνο αυτί, αστάθεια κατά τη βάδιση, μούδιασμα στο πρόσωπο και απώλεια μέρους της ακοής στο ένα αυτί (συνήθως στις υψηλές συχνότητες). Μόλις εμφανιστούν τα συμπτώματα, μία ενδελεχής εξέταση του αυτιού και ένα τεστ ακοής (ακουόγραμμα) είναι απαραίτητο για τη σωστή διάγνωση. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) με σκιαγραφικό (γαδολίνιο) είναι κρίσιμης σημασίας για την έγκαιρη ανίχνευση ενός ακουστικού νευρινώματος. Οι εξετάσεις αυτές είναι χρήσιμες και για τον καθορισμό της θέσης και το μέγεθος του όγκου καθώς και για το σχεδιασμό της πιθανής μικροχειρουργικής αφαίρεση του.[29]

Κλινικά, η MR απεικόνιση έχει γίνει το χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση VS σε εκείνους που είχαν μονόπλευρη απώλεια ακοής ή / και εμβοές. Ωστόσο, η θεραπεία του VS από πολιτικής παρατήρησης, η μικροχειρουργική εκτομή ή η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική δεν έχει ακόμη καταλήξει σε συναίνεση [30],[31]. Η μικροχειρουργική εκτομή ήταν η κύρια τάση για τη θεραπεία του VS τον περασμένο αιώνα, αλλά μερικές φορές περιπλέκεται από απώλεια ακοής, παραισθησία του προσώπου, διαρροή εγκεφαλικού νωτιαίου υγρού κλπ. Μια εναλλακτική θεραπευτική μέθοδος για το VS είναι η ραδιοχειρουργική του cyberknife, ένα σύστημα ακτινοχειρουργικής που σχεδιάστηκε για την αντιμετώπιση όγκων και άλλων παθολογικών καταστάσεων με ενδείξεις καλοήθειας ή κακοήθειας σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος με ακρίβεια κάτω του χιλιοστού, χωρίς την εφαρμογή του αιματηρού μεταλλικού πλαισίου ακινητοποίησης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, σε κάθε μετακίνηση του ασθενούς, το σύστημα κάνει αυτόματα διορθώσεις, ακολουθώντας και ελέγχοντας τη θέση του στόχου και του ασθενούς. Έτσι επιτυγχάνεται η μέγιστη ακρίβεια στη χορηγούμενη ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς με VS προτιμούν όλο και περισσότερο την ακτινοχειρουργική σε μικροχειρουργική εκτομή, κυρίως επειδή προσφέρει υψηλό ποσοστό ελέγχου όγκων (74-100%), χαμηλότερη νοσηρότητα και καλύτερη λειτουργική συντήρηση [32-35]. Από την άλλη πλευρά, η πρόοδος στην απεικόνιση MR, δηλαδή η υψηλής ανάλυσης με ευαισθησία σε υγρά, ενισχυμένοι σφυγμοί και αναδιαμορφωμένες εικόνες προβολής μέγιστης έντασης, έχουν εντοπίσει αυξανόμενο αριθμό σβαννώματος συμπεριλαμβανομένου μικροσκοπικού (<1.0 cm) ενδοκοιλιακού ή ενδοκοκλαδίου όγκου [36]. Οι ασθενείς με τυχαία ταυτοποιημένα μικροσκοπικά ακουστικά νευρώματα-VS που υποβάλλονται σε ακτινοχειρουργική μπορεί να παρουσιάσουν οξεία αισθητηριακή απώλεια ακοής (ASHL), πιθανώς λόγω ακτινοβολίας στο κοχλιακό νεύρο ή / και τους περιβάλλοντες ιστούς. Είναι καλά αποδεκτό ότι η αισθητηριακή απώλεια ακοής συνεχίζεται σε ασθενείς με VS πέραν των 5 ετών μετά την ακτινοχειρουργική [37], ωστόσο, η ASHL που εμφανίζεται νωρίς μετά την ακτινοχειρουργική παραμένει λιγότερο υπό εξέταση. Έτσι, αυτή η μελέτη επανεξέτασε την εμπειρία μας σε ασθενείς με VS που είχαν ASHL νωρίς μετά από ακτινοχειρουργική.

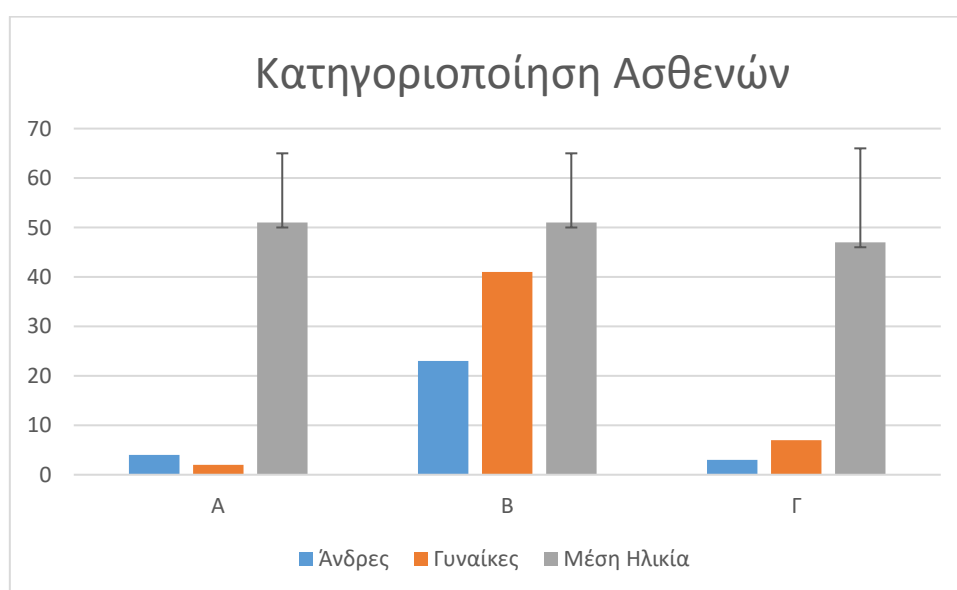
4.2 Έρευνα

Από το 2007 έως το 2017, συνολικά 104 ασθενείς που είχαν διαγνωσθεί με VS με την MR απεικόνιση εξετάστηκαν στην νευρολογική κλινική του πανεπιστημιακού Νοσοκομείου. Μετά την εξαίρεση 10 ασθενών που έλαβαν μικροχειρουργική εκτομή,

δέκα ασθενείς υιοθετούσαν πολιτική παρατήρησης και 14 ασθενείς με ανωμαλία/λοίμωξη στο μέσο/εσωτερικό αυτί ωτοτοξικότητα, προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στο αυτί, τραυματισμός στο κεφάλι ή νευροϊνωμάτωσης τύπου 2 (NF2), τελικά 70 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ακτινοχειρουργική cyberknife. Από αυτούς τους 70 ασθενείς, 6 ασθενείς έλαβαν ASHL νωρίς (<6 m) μετά την ακτινοχειρουργική και αποτέλεσαν την ομάδα Α, αντιπροσωπεύοντας το 8.6%. Ο ορισμός της ASHL τροποποιείται από τα κριτήρια που προτείνονται από το Εθνικό Ινστιτούτο Κώφωσης και άλλων Διαταραχών επικοινωνίας [38], δηλαδή μια ταχεία μείωση (λιγότερο από τρεις ημέρες) της μέσης αισθητηριακής απώλειας ακοής > 30 dB σε τουλάχιστον τρεις συνεχόμενες συχνότητες νωρίς (<6 m) μετά από ακτινοχειρουργική. Τέσσερις ήταν άντρες και δύο ήταν γυναίκες, με μέση ηλικία 51 ± 14 έτη. Τα δεξιά και τα αριστερά αυτιά επηρεάστηκαν εξίσου. Οι υπόλοιποι 64 ασθενείς χωρίς ASHL ανατέθηκαν στην Ομάδα Β, που περιλαμβάνει 23 άνδρες και 41 γυναίκες, με μέση ηλικία 54 ± 14 έτη. Τα δεξιά και αριστερά αυτιά επηρεάστηκαν σε 31 και 33 ασθενείς, αντίστοιχα. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά όσον αφορά την ηλικία, το φύλο και την πληρότητα μεταξύ των ομάδων Α και Β ($p > 0.05$, μη συζευγμένη t ή δοκιμασία Fisher exact, Πίνακας 1). Άλλοι 10 ασθενείς με VS (3 άνδρες και 7 γυναίκες, μέση ηλικία, 47 ± 19 έτη) που είχαν μικροσκοπικό όγκο με μέσο μέγεθος όγκου 0.64 ± 0.15 (μέση τιμή \pm SD) cm και η υιοθέτησαν πολιτική παρατήρησης για την παρακολούθηση της ακοής. Αυτοί οι ασθενείς ανατέθηκαν στην ομάδα Γ για σύγκριση.

Πίνακας 1: Κατηγοριοποίηση ασθενών

Ομάδα	Άνδρες	Γυναίκες	Μέση Ηλικία
A	4	2	51 ± 14
B	23	41	54 ± 14
Γ	3	7	47 ± 19



Εικόνα 10: Διάγραμμα κατηγοριοποίησης ασθενών

Πριν από την ακτινοχειρουργική, έγιναν πρώτα η ωτοσκόπηση και η εξέταση των κινήσεων των ματιών, συμπεριλαμβανομένης της δοκιμής gaze nystagmus, της δοκιμής θέσης και της δοκιμής τοποθέτησης. Στη συνέχεια, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμή ακοής με μπαταρία στο εσωτερικό αυτί, η οποία περιλάμβανε δοκιμασίες ακουομετρίας, θερμικής δοκιμής, οφθαλμικών και τραχηλικού αιθουσαίου-προκληθέντος μυογονικού δυναμικού (oVEMP και cVEMP). Η απεικόνιση MR εκτελέστηκε από το Magnetom συν 1.51 (Siemens, Erlangen, Germany) σε υπεραγωγικό σύστημα 1.5 Tesla MR με πάχος τεμαχίου 4 mm. Το μέγεθος του όγκου μετρήθηκε ως η μέγιστη διάμετρος και ο όγκος όγκου υπολογίστηκε με σύγκριση του τύπου ABC / 2 με τη μέθοδο της πλασιμετρίας βάσει της βιβλιογραφίας [39]. Η μελέτη αυτή εγκρίθηκε από το θεσμικό όργανο αξιολόγησης και το καθένα υποκείμενο υπέγραψε την ενημερωμένη συγκατάθεση για συμμετοχή.

4.3 Ακουομετρία

Ο μέσος όρος καθαρού τόνου (PTA) έδειξε μέσο όριο ακρόασης στις τέσσερις συχνότητες 500, 1000, 2000 και 3000 Hz, ενώ η μέση ακοή (MHL) ορίστηκε ως μέσο όριο ακοής στην ίδια συχνότητα από όλα τα αυτιά που έχουν πληγεί. Τα αποτελέσματα ακρόασης πριν από τη θεραπεία και μετά την αγωγή ταξινομήθηκαν σε κατηγορίες A-Δ σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της επιτροπής AAO-HNS Ακρόασης και Ισορροπίας και ο βαθμός I-V σύμφωνα με την ταξινόμηση Gardner Robertson [40]. Η βαθμολογία διάκρισης ομιλίας (SDS) αναφέρθηκε σε επίπεδα παρουσίας έως το επίπεδο αίσθησης των 40-dB ή μέγιστη άνετη ένταση, όποια από τις δύο ήταν μικρότερη. Ως επιθυμητή ακρόαση καθορίστηκε αν η ακρόαση παρέμεινε σε ένα όριο PTA <50 dB και ένα SDS > 50%

4.4 Cyberknife θεραπεία

Το Cyberknife είναι μια ευέλικτη μονάδα ρομποτικής ακτινοθεραπείας που παράγει στερεοτακτική και υπερηχητική ακτινοβολία. Χρησιμοποιεί σε πραγματικό χρόνο καθοδήγηση εικόνας και ειδικές υπολογιστικές επεξεργασίες 3D για ακριβή ακτινοβολή σε μία μόνο συνεδρία ή σταδιακή χωρίς στερεοτακτικό πλαίσιο [33]. Σήμερα, το cyberknife έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό στη θεραπεία του VS [34].

Μετά την τοποθέτηση κάθε ασθενούς στο Cyberknife (Accuray, Inc., Sunnyvale, CA, ΗΠΑ), κατασκευάστηκε μια προσαρμοσμένη μάσκα Aquaplast. Ενώ ο ασθενής ακινητοποιήθηκε στη μάσκα, μια λεπτή φέτα (1.25 mm) υψηλής ανάλυσης υπολογιστικής τομογραφίας (CT) λήφθηκε μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 125 ml Omnipaque contrast (iohexol, mg I/ml). Οι αποκτηθείσες εικόνες μεταφέρθηκαν μέσω ενός δικτύου στο σταθμό εργασίας σχεδιασμού θεραπείας cyberknife. Μια λεπτή τομή αντίθεσης μαγνητικής τομογραφίας MRI συνδυάστηκε με την αξονική τομογραφία για τον προγραμματισμό θεραπείας χρησιμοποιώντας εμπορικά διαθέσιμο λογισμικό σύντηξης που παρέχεται με το cyberknife. Η συνολική δοσολογία θεραπείας

χωρίστηκε σε τρεις ίσες δόσεις που χορηγήθηκαν κατά τη διάρκεια διαδοχικών ημερησίων σταδίων διαχωρισμένων κατά περίπου 24 ώρες [35].

4.5 Δοκιμή με μπαταρία στο ακουστικό

Διεξήχθη διθερμική θερμοδική δοκιμή. Ο κανόνας της βραδείας ταχύτητας φάσης (SPV) του θερμοδικού νυσταγμού στο εργαστήριο είναι $31 \pm 12^\circ / s$. Η πάρεση του καναλιού ορίζεται όταν το μέσο SPV του θερμοδικού νυσταγμού στο αυτί που έχει την βλάβη είναι $<7^\circ / s$ ή $> 25\%$ διαφορά μεταξύ των μέγιστων SPV για κάθε αυτί, σε σύγκριση με το άθροισμα των SPV από το κάθε αυτί. Εάν η θερμοδική απόκριση δεν προκλήθηκε, το άτομο υπέστη θερμοδική δοκιμή με παγωμένο νερό ($4^\circ C$, 10 ml) για την περαιτέρω επιβεβαίωση της θερμικής απώλειας αντανακλαστικών. Οι δοκιμές oVEMP και cVEMP πραγματοποιήθηκαν για να ερευνήσουν την προέλευση του όγκου. Τα αιθουσαία μυογενή προκλητά δυναμικά (vestibular evoked myogenic potentials, VEMP) αποτελούν μια σχετικά καινούρια διαγνωστική μέθοδο, η οποία επιτρέπει την εκτίμηση της λειτουργικής ακεραιότητας του σφαιρικού και ελλειπτικού κυστιδίου, καθώς και των κλάδων του αιθουσαίου νεύρου. Τα τραχηλικά VEMP (cervical VEMP) εκφράζουν ειδικότητα για το σφαιρικό κυστίδιο και το κάτω αιθουσαίο νεύρο, ενώ τα οφθαλμικά VEMP (ocular VEMP, oVEMP) για το ελλειπτικό κυστίδιο και το άνω αιθουσαίο νεύρο. Η διέγερση των ωτολιθοφόρων οργάνων πραγματοποιείται με τη χορήγηση υψηλής έντασης ηχητικών ερεθισμάτων.

4.6 Στατιστικές μέθοδοι

Το φύλο και η πλευρότητα μεταξύ των δύο ομάδων συγκρίθηκαν από την ακριβή ή chi-square (δοκιμασία X^2) δοκιμή του Fisher¹. Η μέση ηλικία, μέγεθος όγκου και δοσολογία ακτινοβολίας μεταξύ των δύο ομάδων συγκρίθηκαν με μη συζευγμένη δοκιμασία. Οι όγκοι πριν και μετά από το ASHL συγκρίθηκαν με δοκιμή t που πραγματοποιείται σε ζεύγη. Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης πραγματοποιήθηκε μεταξύ του PTA και του μεγέθους όγκου και εξετάστηκαν με συντελεστές συσχέτισης Pearson. Χαρακτηριστική καμπύλη λειτουργίας (ROC) του δέκτη, διαγράμματα ευαισθησίας έναντι 1-εξειδίκευσης, συγκρίθηκε για τις εξαρτώμενες μεταβλητές (δηλ. μέγεθος όγκου) και ανεξάρτητες μεταβλητές (δηλαδή οξεία απώλεια ακοής). Η βέλτιστη ανταλλαγή μεταξύ της ευαισθησίας και της εξειδίκευσης, η λεγόμενη "Τιμή αποκοπής", είναι το σημείο της μέγιστης καμπυλότητας στην καμπύλη στην οποία η κλίση μεταβάλλεται από > 0.5 σε < 0.5 . Επιπλέον, η καμπύλη ROC επιτρέπει την άμεση

¹ Σε έλεγχο ανεξαρτησίας για έναν πίνακα ενδεχομένων 2×2 μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε είτε τον έλεγχο Fisher είτε τον έλεγχο Chi-square. Ο Fisher test είναι ιδανικός στις περιπτώσεις που στον πίνακα ενδεχομένων έχουμε πολύ μικρά μμεγέθη (δηλαδή έχω αριθμό μικρότερο του. Με τη χρήση του Fisher test λαμβάνουμε πιο ακριβές p-value. Ο Chi-square test έχει απλούστερους υπολογισμούς, αλλά καταλήγει σε ένα μόνο προσεγγιστικό p-value. Ο Fisher test δεν χρησιμοποιείται όταν το μέγεθος του N είναι μμεγαλύτερο του 200. Όταν οι αριθμοί είναι μεγάλοι τα p-value που προκύπτουν τόσο από τον Fisher test όσο από τον Chi-square test είναι σχεδόν παρόμοια.

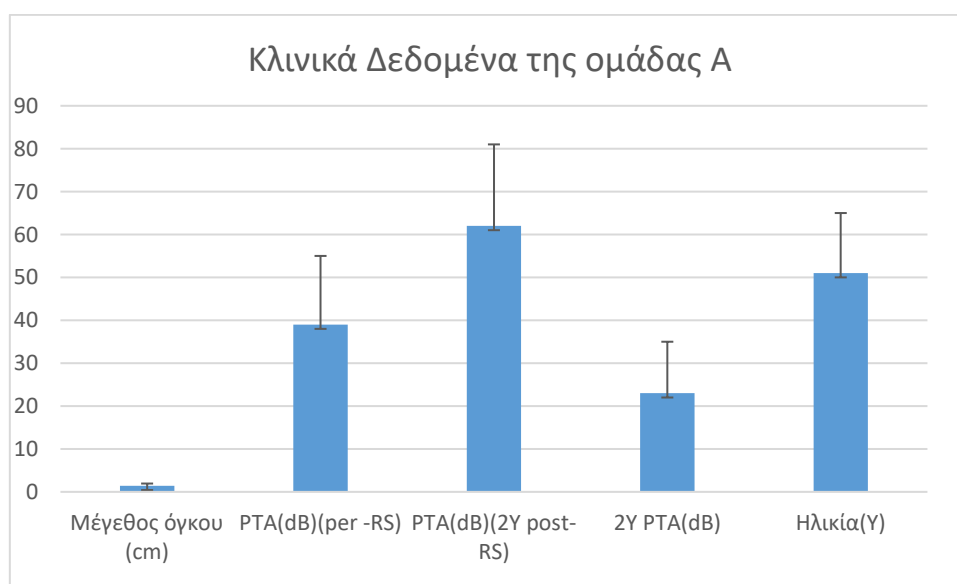
αξιολόγηση της αξίας των προγνωστικών (περιοχή), και πρακτικά αυτό σημαίνει ότι όσο μεγαλύτερη είναι η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC), τόσο καλύτερη είναι η πρόβλεψη.

Πίνακας 2: Κλινικές πληροφορίες των 70 ασθενών με ακουστικό νεύρωμα

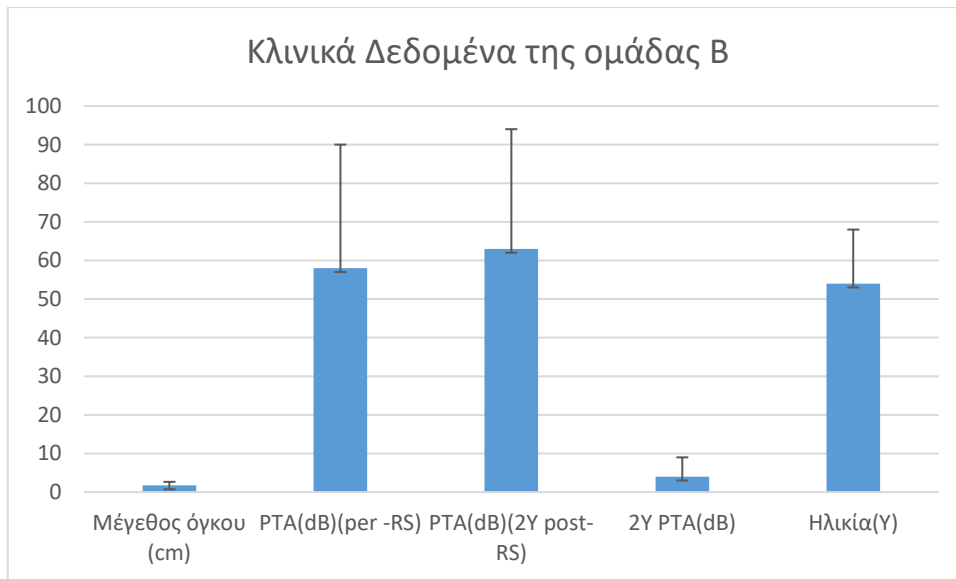
Ομάδα	Αριθμός Ασθενών	Φύλο (Α/Θ)	Ηλικία (Y)	Πλευρικό τητα(Δ/Α)	Μέγεθος όγκου (cm)	PTA (dB) (per -RS)	PTA (dB) (2Y post-RS)	2Y PTA (dB)
A	6	4/2	51±14	3/3	1.43±0.51	39±16	62±19	23±12
B	64	23/41	54±14	31/33	1.74±0.92	58±32	63±31	4±5
p value		(NS)	(NS)	(NS)	(NS)	(NS)	(NS)	0.005

Τα δεδομένα εκφράστηκαν ως:

- RS: Ακτινοχειρουργική
- PTA: μέσος όρος καθαρού τόνου, ο μέσος όρος των ορίων κατωφλίου ακοής για 4 συχνότητες (500, 100, 2000, and 3000Hz)
- Τιμή p : Ακριβής ή μη συζευγμένη δοκιμασία του Fisher
- (NS): Όχι σημαντική διαφορά, $p > 0.05$
- 2Y PTA: φθορά της ακοής εντός δύο ετών μετά την ακτινοχειρουργική (Επιδείνωση)
- PTA (per -RS): Mixed hearing loss-MHL, συνδυασμός SNHL, CHL, πριν την ακτινοχειρουργική
- PTA (2Y post-RS): MHL ,2 χρόνια μετά την ακτινοχειρουργική



Εικόνα 11: Κλινικές πληροφορίες της ομάδας A με ακουστικό νευρίνωμα

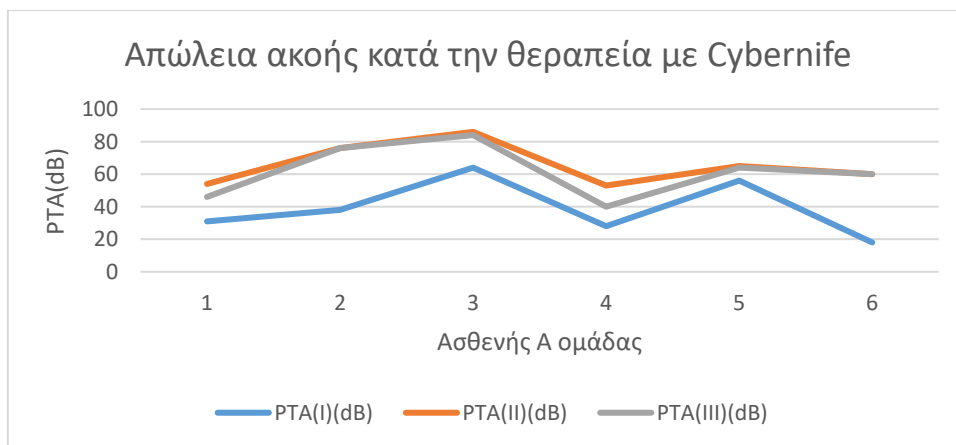


Εικόνα 12: :Κλινικές πληροφορίες της ομάδας Β με ακουστικό νευρίνωμα

Πίνακας 3:6 ασθενείς με ακουστικό νευρίνωμα με ASHL μετά απο θεραπεία με Cybernife

Αριθμός	Ηλικία (Y)	Φύλο	Πλευρικότητα	Μέγεθος (cm)	Δόση (Gy)	Διάστημα (M)	PTA(I) (dB)	PTA(II) (dB)	PTA(III) (dB)
1	32	A	Δ	1.3	18	2	31	54	46
2	69	Θ	A	1.3	18	4	38	76	76
3	59	A	Δ	1.5	18	3	64	86	84
4	51	A	A	1.4	12	<1	28	53	40
5	56	A	A	2.5	18	5	56	65	64
6	38	Θ	Δ	0.6	18	1	18	60	60

- I: Πριν την ακτινοχειρουργική
 - II: οξεία απώλεια ακοής πριν την θεραπεία
 - III:3 μήνες μετά την θεραπεία
- Μια σημαντική διαφορά δείχνει την αξία $p < 0.05$.



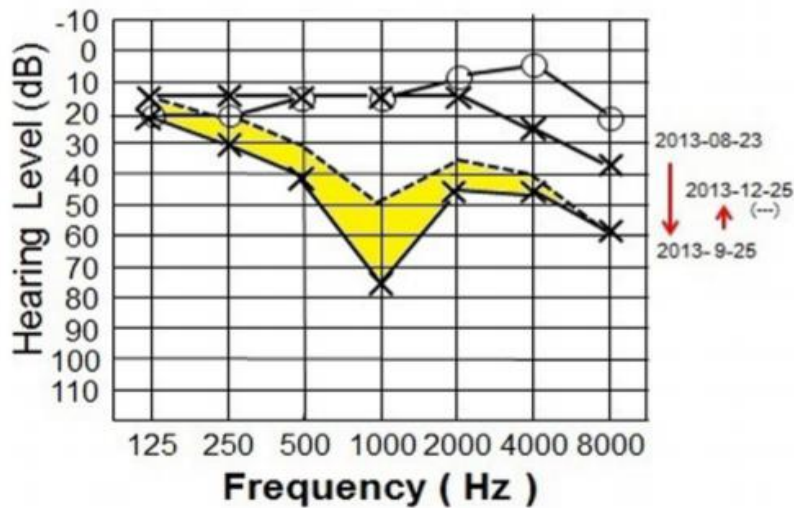
Εικόνα 13: Απώλεια ακοής κατά την θεραπεία με Cybernife

4.7 Αποτελέσματα

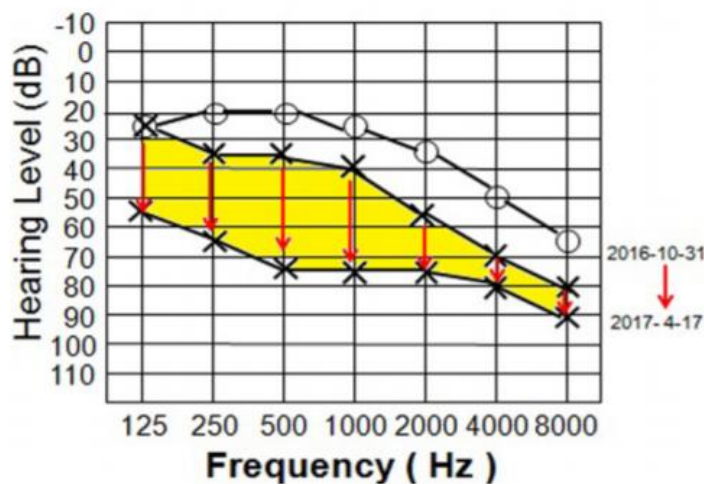
Και οι 6 ασθενείς της ομάδας A είχαν απώλεια ακοής και εμβοές (100%), ακολουθούμενη από αίσθηση πληρότητας σε 2, ίλιγγο σε 1 και κεφαλαλγία σε 1. Η δόση της ακτινοβολίας κυμαίνεται μεταξύ 12-18 (μέση τιμή, 17 ± 3) Gy. Το μέσο διάστημα από τον τερματισμό της ραδιοχειρουργικής μέχρι την έναρξη της ASHL ήταν 3 μήνες (κυμάνθηκε 1-5 μήνες, Πίνακας 3).

Πριν από την ακτινοχειρουργική, η ακουομετρία της ομάδας A εντόπισε 2 περιπτώσεις Κατηγορίας A, 2 περιπτώσεις κατηγορίας B και 2 περιπτώσεις κατηγορίας C. Παρομοίως, 2, 2 και 2 περιπτώσεις σημειώθηκαν στο Gardner-Robertson Grade I, II και III αντίστοιχα. Η MHL (Mixed hearing loss is a combination of both SNHL and CHL) της ομάδας A ήταν 39 ± 16 dB, η οποία σημαντικά επιδεινώθηκε στα 67 ± 14 dB κατά την έναρξη της ASHL ($p < 0.01$, ζεύγος t-test). Τρεις μήνες μετά τη θεραπεία, ένας ασθενής είχε βελτιωμένη ακοή στην κατηγορία B (Βαθμός II) ενώ η ακοή των άλλων 5 ασθενών παρέμεινε αμετάβλητη. Η MHL της ομάδας A ήταν 62 ± 19 dB σε 2 χρόνια μετά την ακτινοχειρουργική (Πίνακας 3). Αντίθετα, τα MHL της ομάδας B πριν και δύο χρόνια μετά την ακτινοχειρουργική ήταν 58 ± 32 και 63 ± 31 dB αντίστοιχα. Σε σύγκριση με αυτά της ομάδας A, και τα δύο MHLs δεν διέφεραν σημαντικά ($p > 0.05$). Ωστόσο, η ομάδα A (23 ± 12 dB) έδειξε μεγαλύτερη ακουστική επιδείνωση εντός 2 ετών από ό, τι η Ομάδα B (4 ± 5 dB, $p = 0.005$, Πίνακας 3).

Η εικόνα 14 δείχνει έναν άντρα ηλικίας 51 ετών με VS μεγέθους 1.4 cm (αρ. 4). Έχει υποβληθεί σε ραδιοχειρουργική της Cyberknife στις 5 Σεπτεμβρίου 2013, με συνολική δόση 12Gy. Ωστόσο, η ASHL εμφανίστηκε 20 ημέρες μετά την ακτινοχειρουργική, με επιδείνωση της PTA από 16 dB σε 51 dB. Μετά τη θεραπεία χρησιμοποιώντας διαστολέα πλάσματος (40% δεξτράνη, 1.0 L για 3 ημέρες) και στη συνέχεια από του στόματος αντιοξειδωτικά (N-ακετυλ-L-κυστεΐνη 600 mg, δύο φορές ημερησίως) για 3 μήνες, παρατηρήθηκε ελαφρά βελτίωση της ακοής με PTA 38 dB. Η εικόνα 15 απεικονίζει θηλυκό ηλικίας 69 ετών με VS μεγέθους 1.3 cm (υπόθεση αριθ. 2). Η ακουομετρία πριν από την ακτινοχειρουργική έδειξε PTA 48 dB το προσβεβλημένο αυτί. Έπειτα υποβλήθηκε σε ακτινοχειρουργική του cyberknife με συνολική δόση 18Gy. Πέντε μήνες αργότερα, σημειώθηκε ASHL στο αριστερό αυτί με ενώ το PT έχει επιδεινωθεί στα 76 dB. Αν και άμεση θεραπεία, η ακρόασή της παρέμεινε αμετάβλητη 3 μήνες αργότερα.



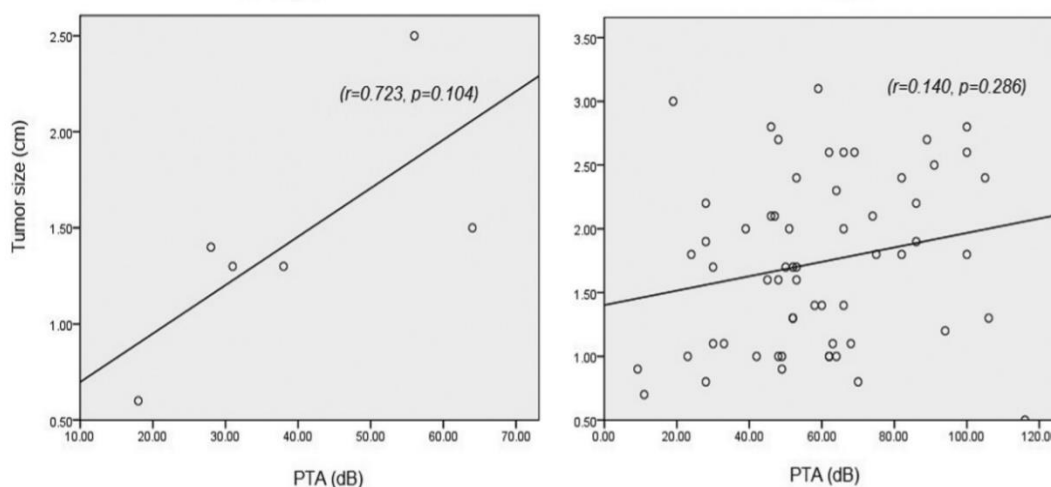
Εικόνα 14: Άντρας, ηλικίας 51 ετών, VS, αριστερά (περίπτωση αριθ. 4). οξεία αισθητηριακή απώλεια ακοής (ASHL) συμβαίνει 20 ημέρες μετά την ακτινοχειρουργική την περίοδο 2013-9-5, με PTA από 16 dB (2013-8-23) έως 51 dB (2013-9-25). Τρεις μήνες μετά (2013-12-25),



Εικόνα 15: Γυναίκα, ηλικίας 69 ετών, αιθουσαίο σβάννωμα, αριστερά (περίπτωση αριθ. 2). Πέντε μήνες μετά την ακτινοχειρουργική του cyberknife, παρατηρείται οξεία αισθητηριακή απώλεια ακοής (ASHL) στο αριστερό αυτί (βέλη), με PTA 76 dB. Η ακοή της παραμένει αμετάβλητη

Το μέγεθος όγκου της Ομάδας A κυμαινόταν από 0.6 έως 2.5 cm, με έναν μέσο όρο μεγέθους όγκου 1.43 ± 0.51 cm. Αν και μικρότερος από αυτόν της Ομάδας B (1.74 ± 0.92 cm), οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά ($p > 0.05$, Πίνακας 2), πιθανότατα επειδή η δυναμική της Ομάδας A είναι μικρή. Επιπρόσθετα, οι μέσες ποσότητες όγκου της ομάδας A πριν και μετά από την οξεία αισθητηριακή απώλεια ακοής ASHL ήταν 1.54 ± 1.48 cc και 1.33 ± 1.04 cc, αντίστοιχα, παρουσιάζοντας μη σημαντική διαφορά ($p > 0.05$, ζεύγος t-test). Συνολικά, ο ρυθμός ελέγχου όγκου που ορίζεται από την εικόνα (χωρίς ανάπτυξη ή παλινδρόμηση) για τις ομάδες A και B ήταν 95% σε δύο χρόνια

μετά την ακτινοχειρουργική. Όσον αφορά την Ομάδα Γ που υιοθέτησε πολιτική παρατήρησης παρ'όλο τον μικροσκοπικό όγκο (0.64 ± 0.15 cm), κανένας από τα άτομα δεν είχε ASHL δύο χρόνια μετά τη διάγνωση. Χρησιμοποιώντας ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης, αναλύθηκε η σχέση μεταξύ των ομάδων Α και Β από την άποψη του μεγέθους του όγκου και της PTA. Ωστόσο, δεν έχει προσδιοριστεί σχέση μεταξύ του μεγέθους του όγκου και του PTA ανεξάρτητα από το μέγεθος της ομάδας Α ή Β (εικόνα 16). Στη συνέχεια, το μέγεθος του όγκου χρησίμευσε ως εξαρτημένη μεταβλητή, ενώ η ASHL ως ανεξάρτητη μεταβλητή για τον προσδιορισμό της τιμής αποκοπής για το μέγεθος του όγκου που σχετίζεται με την ASHL. Σύμφωνα με την ανάλυση της καμπύλης ROC, το βέλτιστο μέγεθος όγκου αποκοπής ήταν 1.45 cm για την πρόβλεψη της απουσίας ASHL (Εικόνα 16), με ευαισθησία 96%, εξειδίκευση 67% και AUC 0.773 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0.512-1.034, $p < 0.05$).



Εικόνα 16: Σχέση μεταξύ του μεγέθους του όγκου και του PTA ανεξάρτητα από το μέγεθος της ομάδας Α ή Β

Η θερμидική δοκιμή στην Ομάδα Α έδειξε φυσιολογική ανταπόκριση σε ένα προσβεβλημένο αυτί και μη φυσιολογική απόκριση σε 5 προσβεβλημένα αυτιά (83%) που περιλαμβάνουν πάρεση καναλιού στα 2 και η θερμική απώλεια αντανακλαστικών στα 3. Τα οφθαλμικά VEMP αποτελούν μία από τις νεότερες διαγνωστικές μεθόδους εξέτασης του αιθουσαίου συστήματος σε ασθενείς με ίλιγγο. Παρά την ολοένα και ευρύτερη εφαρμογή τους στην καθημερινή κλινική πράξη δεν υφίστανται έως σήμερα φυσιολογικές τιμές για τις διάφορες ηλικιακές ομάδες, καθιστώντας δύσκολη την πλαισίωση των αποτελεσμάτων εντός ή εκτός φυσιολογικών ορίων. Η δοκιμή oVEMP έδειξε απουσία ανταποκρίσεων και φυσιολογικές αποκρίσεις σε 5 (83%) και 1 προσβεβλημένα αυτιά, αντίστοιχα. Αντίθετα, και τα 6 προσβεβλημένα αυτιά (100%) έδειξαν απουσία ανταποκρίσεων cVEMP. Συνοπτικά, πέντε ασθενείς με VS είχαν τόσο ανώτερα όσο και κατώτερα αιθουσαία νεύρα που είχαν επηρεαστεί. Μόνο ένας ασθενής με VS (υπόθεση αρ. 6) έδειξε φυσιολογικά oVEMPs αλλά απουσία cVEMP, υποδεικνύοντας κατώτερη προέλευση αιθουσαίου νεύρου (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Δοκιμή ακουστικής μπαταρίας σε 6 ασθενείς με VS με ASHL μετά την ακτινοθεραπεία

Αριθμός	Πλευρικότητα	Ενέργεια	οVemp	cVemp	Involment
1	Δ	θερμική απώλεια	απουσία ανταποκρίσεων	απουσία ανταποκρίσεων	SVN+IVN
2	A	θερμική απώλεια	απουσία ανταποκρίσεων	απουσία ανταποκρίσεων	SVN+IVN
3	Δ	πάρεση καναλιού	απουσία ανταποκρίσεων	απουσία ανταποκρίσεων	SVN+IVN
4	A	θερμική απώλεια	απουσία ανταποκρίσεων	απουσία ανταποκρίσεων	SVN+IVN
5	A	πάρεση καναλιού	απουσία ανταποκρίσεων	απουσία ανταποκρίσεων	SVN+IVN
6	Δ	+	+	απουσία ανταποκρίσεων	IVN

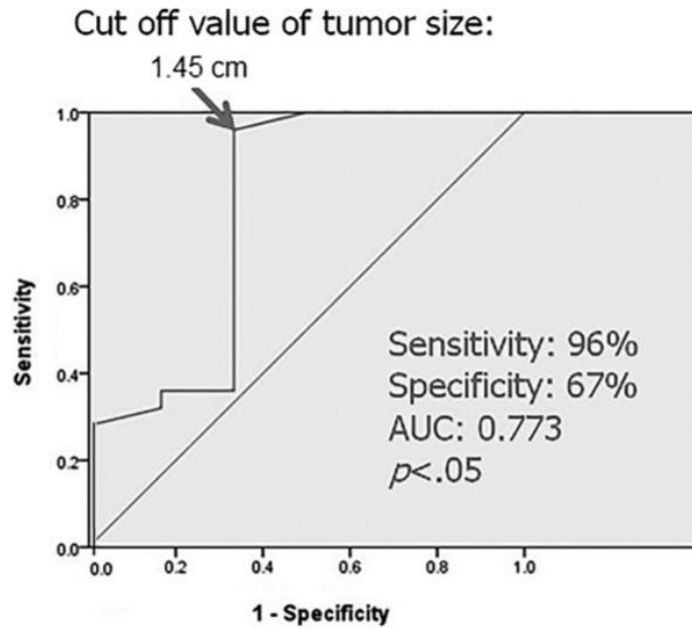
4.8 Απώλεια ακοής πριν και μετά την ακτινοχειρουργική

4.8.1 Ξαφνική αισθητηριακή απώλεια ακοής πριν από την ακτινοχειρουργική

Γενικά, το κρανιακό νεύρο VIII περιλαμβάνει κυρίως μυελινωμένες ίνες με διάμετρο περίπου 1-2 μm και το αιθουσαίο νεύρο έχει σημαντικά μεγαλύτερη διάμετρο μυελινωμένων ινών από ότι το κοχλιακό νεύρο, συμβάλλοντας στη διαφοροποίηση μεταξύ των αιθουσαίων και κοχλιακών νευρώνων. Δεδομένου ότι ένα σβάννωμα μπορεί να προκύψει οπουδήποτε στο μυελοποιημένο τμήμα του αιθουσαίου νεύρου που είναι πλευρικά στη διασταύρωση γλοίας-μυελίνης στο εσωτερικό ακουστικό κανάλι, η συμπίεση VS στο κοχλιακό νεύρο μπορεί να είναι μεταβλητή. Μια διατομή του ανθρώπινου εσωτερικού ακουστικού πόρου έδειξε ότι οι κοχλιακές αναπαραστάσεις των νευρικών ινών πιο κοντά στα ανώτερα και κατώτερα αιθουσαία νεύρα είναι μεσαίων έως χαμηλών συχνοτήτων. Επομένως, η συμπίεση VS στο κοχλιακό νεύρο μπορεί να προκαλέσει ακουόγραμμα τύπου δίσκου (υπόθεση αριθ. 1 και 4), επειδή η υψηλής-μεσαίας συχνότητας νευρικές ίνες βρίσκονται στην εξωτερική επιφάνεια, ενώ οι νευρικές ίνες χαμηλής συχνότητας βρίσκονται στον κεντρικό πυρήνα του κοχλιακού νεύρου. Επιπροσθέτως, οι Moffat και άλλοι πρότειναν ότι οι ασθενείς με περισσότερα κοινούς πλευρικούς εμφανιζόμενους όγκους εντός του εσωτερικού ακουστικού καναλιού θα ήταν πιο πιθανό να έχουν ξαφνική εμφάνιση απώλεια ακοής λόγω συμπίεσης του όγκου στο αγγειακό σύστημα πριν από την ακτινοχειρουργική. Σε αντίθεση με την ξαφνική απώλεια ακοής πριν από την ακτινοχειρουργική, η ASHL που εμφανίζεται σε ασθενείς με VS νωρίς μετά την ακτινοχειρουργική παραμένει λιγότερο ερευνημένη.

4.8.2 Οξεία αισθητηριακή απώλεια ακοής νωρίς μετά την ακτινοχειρουργική

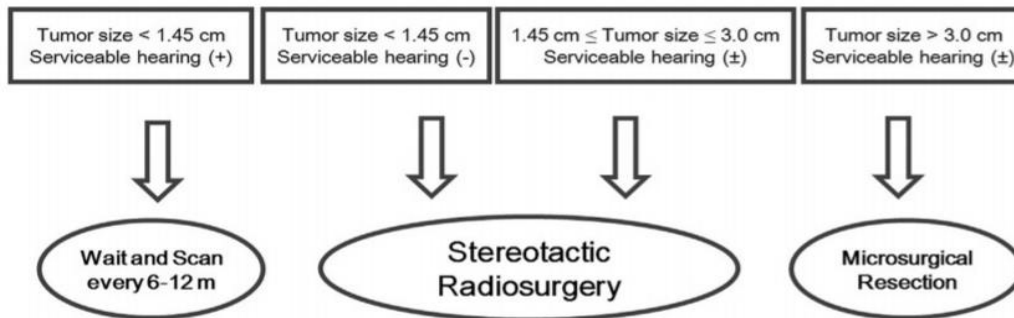
Η χαμηλότερη δόση ακτινοβολίας μπορεί να διατηρήσει την ακουστική λειτουργία, εύλογα λόγω της μικρότερης βλάβης του κοχλίου. Στα νοσοκομεία, η δόση ακτινοβολίας στον κοχλίο και στο κοχλιακό νεύρο περιορίζεται σε μέγιστη δόση 8 και 12 Gy, αντίστοιχα σε ασθενείς με VS που είχαν ακούσια αγωγή. Ωστόσο, η ASHL εμφανίζεται περιστασιακά σε ασθενείς με VS νωρίς μετά την ακτινοχειρουργική. Οι Tago και άλλοι ανέφεραν μια περίπτωση ASHL και παράλυσης προσώπου δύο ημέρες μετά χειρουργική επέμβαση με νυστέρι γάμμα για ένα ενδοαγγειακό VS. Ομοίως, οι Pollack κ.ά. περιέγραψαν την απώλεια ακοής και την παράλυση του προσώπου 36 ώρες μετά την χειρουργική επέμβαση με νυστέρι γάμμα για ενδοκυψελιδικό VS. Και οι δύο περιπτώσεις αποδόθηκαν σε οξεία αλλαγή του όγκου μετά από ακτινοχειρουργική. Παρά αυτά τα μεμονομένα περιστατικά, ο επιπολασμός της ASHL σε ασθενείς με VS μετά από ακτινοχειρουργική παραμένει ασαφής. Σε αυτή τη μελέτη, η οξεία αισθητηριακή απώλεια ακοής ASHL σε ασθενείς με VS μετά την ακτινοχειρουργική αντιπροσωπεύει επικράτηση 8.6%, πιθανώς λόγω άμεσης ακτινοβολίας, καθώς είναι δύσκολο να οροθετηθεί η θέση του κοχλιακού νεύρου υπό MR απεικόνιση. Άλλες αιτίες περιλάμβαναν υποβαθμισμένη παροχή αίματος ή μεταβολή στο υπόλοιπο του όγκου [45,46]. Έτσι, παράγοντες κινδύνου για ASHL σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοχειρουργική πρέπει να τονισθούν, όπως το NF2, η διαφορά δόσης, οι αλλαγές στην ραδιοχειρουργική τεχνική, ο μεγαλύτερος αριθμός ισοκεντρών και η διάμετρος του όγκου [31]. Πρώτον, η ακτινοχειρουργική για τους ασθενείς με NF2 πρέπει να είναι προσεκτική. Σε αντίθεση με την μετατόπιση του κοχλιακού νεύρου από το ακουστικό νευρίνωμα VS, το NF2 τείνει να περιβάλλει το κοχλιακό νεύρο, το οποίο μπορεί να διασχίσει την κεντρική περιοχή του ισόκεντρου και έτσι λαμβάνουν υψηλότερη δόση ακτινοβολίας που προκαλεί κώφωση [47]. Συνοψίζοντας, η ακτινοχειρουργική στο NF2 συνεπάγεται κίνδυνο βαθιάς κώφωσης μετά ραδιοχειρουργική. Δεύτερον, αφορούν αλλαγές στην ραδιοχειρουργική τεχνική, δηλαδή στην διαφορά της δόσης. Οι Kano και άλλοι [48] ανέφεραν ότι η μέση δόση ακτινοβολίας < 4.2 Gy στο κεντρικό κοχλίο είχε σημαντικά καλύτερη διατήρηση της ακοής, ενώ η βασική στροφή του κοχλίου ήταν η πιο ευαίσθητη σε τραυματισμό από ακτινοβολία, κάτι που μπορεί να εξηγήσει το ακουόγραμμα με κλίση προς τα κάτω (περιπτώσεις αριθ. 2 και 5). Ένας άλλος παράγοντας κινδύνου σχετίζεται με το μέγεθος του όγκου. Δεδομένου ότι δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους του όγκου και του PTA (Εικόνα 16), η ανάλυση της καμπύλης ROC διεξάγεται εναλλακτικά. Συνεπώς, το βέλτιστο μέγεθος όγκου αποκοπής ήταν 1.45 cm για την πρόβλεψη της απουσίας ASHL με ευαισθησία 96%, εξειδίκευση 67% και AUC 773(εικόνα 17). Συγκεκριμένα, η μέση διάμετρος του εσωτερικού ακουστικού πόρου έχει εύρος 0.2-0.8 cm, αλλά μια διαφορά δόσης στον όγκο > 14Gy μπορεί να προκαλέσει βλάβη από ακτινοβολία σε όλες τις ίνες μέσα στο κοχλιακό νεύρο, προκαλώντας ακρόαση επιδείνωση [49].



Εικόνα 17: Σύμφωνα με την ανάλυση της καμπύλης ROC, το βέλτιστο μέγεθος όγκου αποκοπής ήταν 1.45 cm για την πρόβλεψη της απουσίας ASHL

4.8.3 Προοδευτική αισθητηριακή απώλεια ακοής μετά από ακτινοχειρουργική

Συμβατικά, βλάβη των αγγειακών ραβδώσεων από την ακτινοχειρουργική έχει ως αποτέλεσμα αισθητηριακή απώλεια ακοής, επειδή οι αγγειακές ραβδώσεις είναι τριχοειδή-πλούσιες δομές που τροφοδοτούνται από ακτινικούς κλάδους της ελικοειδούς αρτηρίας. Κατά τη διάρκεια μηνών έως ετών μετά την ακτινοχειρουργική, τα αιμοφόρα αγγεία γίνονται στενότερα από τον ενδοθηλιακό πολλαπλασιασμό, οδηγώντας σε ισχαιμική ή νεκρωτική αλλαγή και προοδευτική απώλεια ακοής [50,51]. Σε αυτή την μελέτη, η φθορά της ακοής στην Ομάδα Β εντός δύο ετών μετά την ακτινοχειρουργική ήταν 4 ± 5 dB, η οποία ήταν σημαντικά μικρότερη κατά 23 ± 12 dB στην Ομάδα Α (Πίνακας 3), υποδεικνύοντας ότι η ASHL στην Ομάδα Α πιθανώς οφείλεται σε άμεση ακτινοβολία στο κοχλιακό νεύρο. Αντίθετα, η προοδευτική αισθητηριακή απώλεια ακοής στην Ομάδα Β προκαλείται από μακροχρόνια αγγειακή ανεπάρκεια. Επιπλέον, καμία σημαντική αλλαγή στην ποσότητα του όγκου πριν και μετά από ακτινοχειρουργική στην ομάδα Α, υποδηλώνει ότι η ASHL είναι λιγότερο αποδοτική στην αλλαγή του υπόλοιπου όγκου. Όσον αφορά τους ασθενείς της ομάδας Γ που υιοθέτησαν πολιτική παρατήρησης λόγω του μικροσκοπικού μεγέθους του όγκου και της ακοής που μπορεί να επιδιορθωθεί, πραγματοποιήθηκε επαναλαμβανόμενη σάρωση σε 6 μήνες και στη συνέχεια σε χρόνια. Κανένας από την Ομάδα Γ δεν είχε ASHL τουλάχιστον δύο χρόνια μετά τη διάγνωση.



Εικόνα 18: Πρωτόκολλο θεραπείας για ασθενείς που προέρχονται από VS

Η εικόνα 18 συνοψίζει το πρωτόκολλο θεραπείας για ασθενείς που προέρχονται από VS από τη μελέτη αυτή. Όταν το μέγεθος του όγκου είναι <1.45 cm, η επιθυμητή ακοή είναι το κριτήριο για να καθοριστεί εάν δίδεται πολιτική παρατήρησης (με επιθυμητή ακρόαση) ή ακτινοχειρουργική (έλλειψη λειτουργικής ακοής). Για τα μεγέθη των όγκων που κυμαίνονται μεταξύ 1.45 και 3.0 cm, ενδείκνυται η ακτινοχειρουργική ανεξάρτητα από το επίπεδο ακοής, ενώ η μικροχειρουργική εκτομή συνιστάται όταν το μέγεθος του όγκου είναι > 3.0 cm [52]. Ωστόσο, ένας ασθενής με μέγεθος όγκου 3.1cm, έλαβε επίσης ακτινοχειρουργική όπως φαίνεται στην εικόνα 15, επειδή η γενική του κατάσταση όπως τάση αιμορραγίας δεν του επιτρέπει να υποβληθεί στην μικροχειρουργική εκτομή. Η πολιτική παρατήρησης, ονομαζόμενη "αναμονή και σάρωση" που εκτελείται κάθε 6-12 μήνες υιοθετείται για να αξιολογήσει εάν έχει αναπτυχθεί όγκος ή εάν έχει συμβεί φθορά της ακοής, γεγονός που συμβάλλει στον προσδιορισμό του προγραμματισμού της ακτινοχειρουργικής.

Κεφάλαιο 5

Είδη καρκίνων που οδηγούν σε απώλεια ακοής

5.1 Μυϊκή Δυστροφία Facioscapulothumeral (FSHD)

5.1.1 Περιγραφή Καρκίνου

Η Μυϊκή Δυστροφία Facioscapulothumeral (FSHD) είναι μια αυτοσωματική κυρίαρχη προοδευτική μυοπάθεια, χαρακτηριστική που σχετίζεται με μια διαγραφή του χρωμοσώματος 4q35 και βρίσκεται στην κατηγορία του τύπου καρκίνου του αυτιού που περιλαμβάνει τον καρκίνο βασικών κυττάρων. Στην ασυνήθιστη βρεφική μορφή αυτής της εκφυλιστικής ασθένειας, η νευροαισθητήρια βαρηκοΐα είναι μια συχνή κλινική εκδήλωση, ενώ σε ασθενείς με τυπικές FSHD όψιμης έναρξης, οι έρευνες σχετικά με προβλήματα ακοής αποφέρουν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Με εκτιμώμενη επικράτηση έως και 6×10^{-5} , αντιπροσωπεύει μια από τις συχνότερες μυϊκές δυστροφίες στις δυτικές χώρες [59]. Η νόσος έχει συνήθως μια όψιμη έναρξη στην εφηβεία με χαρακτηριστική προοδευτική μυϊκή εμπλοκή του προσώπου, της άνω ζώνης και των βραχιόνων [60]. Η έκθεση το 1991 από Brouwer et al. [56,57], όπως η σχετική από Padberg et al. [68,69] στις 56 ολλανδικές τυπικές περιπτώσεις FSHD, ανέφερε ότι η απώλεια ακοής υψηλής συχνότητας ήταν ένα σχετικό κλινικό μέρος της ασθένειας. Οι παρατηρήσεις ήταν σε συμφωνία με παλαιότερες εκθέσεις που περιέγραψαν εμφανή κώφωση ως συχνή κλινική εκδήλωση της FSHD σε παιδιά με την ασυνήθιστη σοβαρή, πρόιμη εμφάνιση μορφή [63].

5.1.2 Πειραματική Έρευνα

Παρακάτω περιγράφονται τα ευρήματα μιας πολυκεντρικής έρευνας για πιθανή ακουστική δυσλειτουργία σε μια σειρά 73 FSHD ασθενών με γενετικά επιβεβαιωμένη διάγνωση. Η έρευνα αυτή επιλέχθηκε στο PubMed μέσα από μια αναζήτηση με λέξεις κλειδιά: hearing loss (απώλεια ακοής) και basal cell carcinoma (καρκίνωμα βασικών κυττάρων). Ανάμεσά τους, 49 περιπτώσεις χωρίς παράγοντες κινδύνου για κώφωση, εκτός από την ασθένεια, προσδιορίστηκαν με κλινικό ερωτηματολόγιο και ωτοσκοπική εξέταση (μέση ηλικία 37.8 ετών, 31 άνδρες και 18 θηλυκά). Αυτά τα άτομα αξιολογήθηκαν από τον καθαρό τόνο ακοομετρίας (PTA- pure-tone audiometry). Κανένας δεν είχε επίγνωση της απώλειας ακοής, ενώ 4 είχαν αναδείξει μονομερή ή διμερή καθαρού-τόνου ακοομετρικά κατώφλια σε 4000 και 8000 Hz, όταν αξιολογήθηκαν από τυποποιημένους πίνακες. Ωστόσο, η μέση ακατέργαστες τιμές καθαρού-τόνου ακοομετρικού κατωφλίου για αυτές τις 49 περιπτώσεις δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές από εκείνες των 55 ελέγχων (μέση ηλικία 37.1 ετών, 32 αρσενικά και 23 θηλυκά). Επιπλέον, από στατιστική ανάλυση, η ηλικία εμφάνισης, ο βαθμός μυϊκής αδυναμίας και το μέγεθος του θραύσματος του 4q35 Eco RI δεν κατέστησαν σημαντικά διαφορά στα ακουστικά όρια στους ασθενείς μας με FSHD

5.1.3 Ασθενείς και μέθοδοι

Ο στόχος αυτής της συνεχιζόμενης συνεργατικής μελέτης, που περιλαμβάνει τρία Ιταλικά νευρομυϊκά κέντρα, που βρίσκεται στα πανεπιστήμια της Πάντοβα, Τορίνο και Βερόνα, αντίστοιχα, ήταν να ανιχνεύσει τυχόν εξωμυϊκές ανωμαλίες στο FSHD, που σχετίζονται κυρίως με καρδιακές, οφθαλμικές ή ακουστικές λειτουργίες. Αυτή η κλινική έρευνα για την πιθανή απώλεια ακοής στο FSHD θεωρείται μια διαδοχική σειρά από 73 ασθενείς, οι οποίοι συμφώνησαν να λάβουν μέρος στην κλινική μελέτη μας κατά τη στιγμή της παραπομπής σε ένα από τα τρία νευρομυϊκά κέντρα. Η προμελετική ενημερωμένη συναίνεση λήφθηκε από όλα τα αξιολογούνται άτομα. Η διάγνωση βασίστηκε στα κλινικά κριτήρια που καθιέρωσε η Ευρωπαϊκή Νευρομυϊκή Συλλογή, όπως ανέφερε η Padberg et al. [61] το 1997. Οι ασθενείς ήταν 40 αρσενικά και 33 θηλυκά με μέση ηλικία 46.3 ετών (εύρος 14 – 85). Η νόσος ήταν γνωστή σε 58 και άγνωστη σε 15. Η έναρξη της μυϊκής διαταραχής ήταν μεταξύ 6 και 40 ετών (μέσος όρος 19). Η οντότητα της μυϊκής συμμετοχής καθορίστηκε για κάθε ασθενή από μια κλίμακα 7 βαθμού [64], η οποία μετρά την ικανότητα αντοχής των μυών άνω και κάτω άκρων. Όπως φαίνεται στον πίνακα 5, οι βαθμολογίες σε αυτή την κλίμακα αδυναμίας κυμαίνονται από 0 (χωρίς μυϊκό έλλειμμα) έως 7 (βαθιά αδυναμία). Πριν από την αξιολόγηση της ακοής, όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν από ένα κλινικό ερωτηματολόγιο που επικεντρώθηκε στο προσωπικό κλινικό ιστορικό, με έμφαση στην επίγνωση της βαρηκοΐας και για κάθε απόδειξη των παραγόντων κινδύνου για κώφωση, εκτός από FSHD. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται ιδίως η χρόνια έκθεση σε θόρυβο ή οι ωτοτοξικές ουσίες, επαναλαμβανόμενες ή χρόνιες λοιμώξεις του αυτιού, προηγούμενο σχετικό τραύμα στο αυτί και σχετιζόμενη με την ηλικία πρεσβυακία. Το όργανο αυτό προσδιόρισε 49 άτομα που δεν έχουν στοιχεία για παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 5:Βαθμολογίες στην κλίμακα αδυναμίας για τους ασθενείς με FSHD

Βαθμολογία	Μυϊκή δυσλειτουργία
0	όχι Αδυναμία
I	Ήπια στους μυς των οσφυϊκών μάζων ή στους μυς των κάτω άκρων(±F)
II	Ήπια στους μυς της άνω και της κάτω περιοχής(±F)
III	Μέτρια στο άνω ή στο κάτω μέρος των μυών(±F)
IV	Μέτρια στους μυς της άνω και της κάτω περιοχής (±F)
V	Σοβαρή στους άνω ή κάτω μυς της περιοχής(±F)
VI	Σοβαρή και στους δύο άνω και κάτω μυς της περιοχής(±F)
VII	Βαθιά στο κάτω με / χωρίς σοβαρή ή βαθιά αδυναμία στους μύες της άνω περιοχής(±F)

Πιο συγκεκριμένα:

- Μύες της ανώτερης περιοχής (μυών των ωμοπλάτων και των βραχιόνων): κύριες θεωρίες αδυναμίας της απαγωγής βραχιόνων · βαθμολογείται ως ήπια (απαγωγή άνω των 90 °), μέτρια (μεταξύ 45 ° και 90 °), σοβαρή (λιγότερο από 45 °), βαθιά (απώλεια απαγωγής)
- Μύες της κάτω περιοχής (πυελική και κάτω άκρων): κύριες θεωρίες διαταραχών στο βάδισμα. βαθμολογείται ως ήπια (ο ασθενής ανεβαίνει από το πάτωμα και με τα πόδια με απομακρυσμένη ή εγγύς αδυναμία), μετριοπαθείς (ανίκανοι να σηκωθούν από το πάτωμα αλλά μπορούν να περπατούν χωρίς βοήθεια) σοβαρή (περπατά μόνο με βοήθεια), βαθιά (ανίκανος να περπατήσει και να σταθεί).
- Μύες προσώπου: η αδυναμία του προσώπου θεωρείται μόνο ως παρούσα (+ F) ή απουσία (-F).

Πίνακας 6: Κλινικά δεδομένα των 49 ασθενών χωρίς παράγοντες κινδύνου

Άνδρες	31
Γυναίκες	18
Μέση Ηλικία, χρόνια	37.8,(17-60)
Μέση ηλικία κατά την εμφάνιση της νόσου,(χρόνια)	17(6-40)
Αδυναμία(Βαθμολογία)	
Ήπια(I–II))	25 (51)
Μέτρια(III–IV))	15 (31)
Σοβαρή ή βαθιά(V–VII)	9(18)
Μέσο μήκος θραύσματος EcoRI, kb	21 (14–31)

Τα στοιχεία σε παρένθεση δείχνουν εύρη ή ποσοστά.

Οι βαθμολογίες της κλίμακας αδυναμίας παρουσιάζονται στον πίνακα 5.

5.1.4 Υποψήφιοι της μελέτης

Ο πίνακας 6 παρουσιάζει τα κύρια κλινικά δεδομένα των 49 περιπτώσεων χωρίς παράγοντες κινδύνου απώλειας ακοής. Υπήρχαν 31 άνδρες και 18 γυναίκες με μέση ηλικία 37.8 ετών (εύρος 17 – 60). Όλοι τους είχαν το τυπικό FSHD φαινότυπο, με την έναρξη της νόσου μεταξύ 6 και 40 ετών (μέση 17) και προοδευτική αδυναμία του προσώπου, άνω ζώνη και τους μύς του βραχίονα. Η μυϊκή δυσλειτουργία ήταν ήπια σε 25 (51%), οι οποίοι βαθμολογήθηκε στην I ή II σχετικά με την αδυναμία κλίμακα, μέτρια σε 15 (31%), με βαθμολογίες III ή IV, και σοβαρή ή βαθιά σε 9 (18%), με βαθμολόγηση V-VII στην ίδια κλίμακα. Μια ομάδα από 55 φυσιολογικών ατόμων, σε σύγκριση με τους επιλεγμένους FSHD ασθενείς τόσο στην ηλικία όσο και στο φύλο, χρησίμευσε ως πληθυσμός ελέγχου. Αυτά τα άτομα ελέγχου αξιολογήθηκαν με

ωτολογική εξέταση και στην εξωτερική νοσοκομειακή μονάδα του νοσοκομείου S. Antonio στην Πάντοβα κατά την περίοδο 2005-2006.

Συνολικά, εξετάστηκαν 49 FSHD ασθενείς (31 άνδρες, 18 θηλυκά) και 55 άτομα ελέγχου (32 άνδρες και 23 θηλυκά) με μέση ηλικία 37.8 (εύρος 17 – 60) και 37.1 χρόνια (εύρος 20 – 59), αντίστοιχα. Ούτε η μέση ηλικία ($p = 0.73$) ούτε η κατανομή των φύλων ($p = 0.60$) ήταν σημαντικά διαφορετικές στις δύο ομάδες.

5.1.5 Μοριακή διάγνωση

Σε μοριακό επίπεδο, η FSHD συνδέεται με μια αναδιάταξη του DNA στο χρωμόσωμα 4q35 [60]. Έτσι, για όλους τους ασθενείς έγινε προσπάθεια να επιβεβαιωθεί η κλινική FSHD διάγνωση ανιχνεύοντας τη σχετική μετάλλαξη του DNA. Όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 2, υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία ενός θραύσματος του 4q35 Eco RI μικρότερο από 35 KB σε όλες τις περιπτώσεις (μέση 21, σειρά 14 – 31). Το DNA εξήχθη από το περιφερικό αίμα, αφομοιώθηκε με το ένζυμο περιορισμού Eco RI, αφομοιώθηκε διπλά με το EcoRI / Bln I και υβριδοποιήθηκε με ανιχνευτή ραδιενεργού ιχνηθέτη ρ13E-11, μετά από το διαχωρισμό με ηλεκτροφόρηση πηκτής παλμικού πεδίου (pulsed-field gel electrophoresis).

5.1.6 Αξιολόγηση ακοής

Κάθε FSHD ασθενής και το άτομο ελέγχου υποβλήθηκαν σε ωτολογική αξιολόγηση σύμφωνα με ένα πρωτόκολλο το οποίο περιλάμβανε: ένα κλινικό ερωτηματολόγιο, μια ωτοσκοπική εξέταση και ακουομετρία καθαρού τόνου (PTA), χρησιμοποιώντας ένα ηλεκτρονικό κλινικό ακουστόμετρο σε θάλαμο ηχομόνωσης (Amplaid 455 or Interacoustic AD229)). Τα ακουογραφήματα και των δύο αυτιών λήφθηκαν με τη μέτρηση της ικανότητας ακοής για τις συχνότητες 250, 500, 1000, 2000, 4000 και 8000 Hz. Στη συνέχεια, τα ακουομετρικά κατώφλια τόσο του ασθενούς όσο και του ατόμου ελέγχου αξιολογήθηκαν σε σύγκριση με τους τυποποιημένους πίνακες, που προέκυψαν από τα φυσιολογικά δεδομένα του πληθυσμού, διορθωμένα για ηλικία και φύλο [58]. Τα μέσα των ακατέργαστων τιμών κατωφλίου καθαρού τόνου και οι σχετικές τυπικές αποκλίσεις, σε μεμονωμένες συχνότητες και για τους ασθενείς και τα άτομα ελέγχου, συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας τις τιμές του χειρότερου αυτιού, είτε δεξιά είτε αριστερά.

5.1.7 Αποτελέσματα-Στατιστική ανάλυση

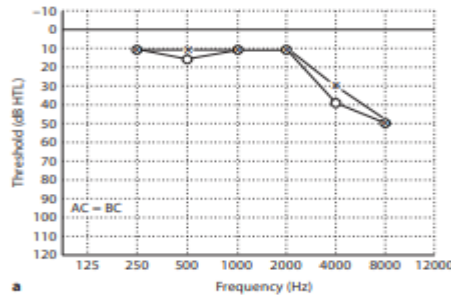
Τα επαναλαμβανόμενα μέτρα ανάλυσης διακύμανσης χρησιμοποιήθηκαν για να δοκιμαστεί αν τα όρια καθαρού τόνου σε διαφορετικές συχνότητες ήταν στατιστικά διαφορετικά ανά ομάδα (FSHD ασθενείς έναντι των ατόμων ελέγχου) και φύλου. Η δοκιμή χ^2 και η ακριβής δοκιμή του Fisher εφαρμόστηκαν για τις κατηγορηματικές

μεταβλητές (κατανομή φύλων στους FSHD ασθενείς εναντίον των ατόμων ελέγχου), ενώ η δοκιμή Student's χρησιμοποιήθηκε στην περίπτωση των κανονικά κατανομημένων μεταβλητών (μέση ηλικία σε FSHD ασθενείς εναντίον των ατόμων ελέγχου). Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman ρ^2 χρησιμοποιήθηκε για να δοκιμαστεί η γραμμική συσχέτιση μεταξύ των ακουομετρικών δεδομένων και του μεγέθους του θραύσματος του 4q35 του τμήματος DNA ή του σκορ στην κλίμακα διαβάθμισης αδυναμίας. Επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε σε $p < 0.05$.

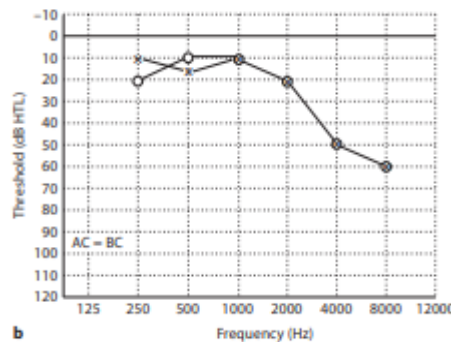
Αποδεικτικά στοιχεία για τους παράγοντες κινδύνου για την εξασθένιση της ακοής, όπως περιγράφεται στο ενότητα Μέθοδοι, βρέθηκαν σε 24 από τους 73 FSHD ασθενείς, οι οποίοι αντιπροσώπευαν τη διαδοχική σειρά FSHD περιπτώσεων που συμφώνησαν να συμμετάσχουν στην έρευνά, 19 άτομα από αυτά ήταν πάνω από 60 ετών με αποδεικτικά στοιχεία της πρεσβυακουσία, 4 είχαν χρόνια έκθεση στο θόρυβο με επιλεκτική απώλεια ακοής στα 2000 και 4000 Hz, ενώ 1 έπασχε από χρόνια μέση ωτίτιδα με διμερή αγωγή απώλεια ακοής. Αυτές οι περιπτώσεις δεν συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα των ασθενών που ελέγχθηκαν για FSHD που σχετίζονται με προβλήματα ακοής. Ο πίνακας 3 συνοψίζει τα αποτελέσματα του μέσου όρου καθαρού τόνου των ορίων κατωφλίου ακοής σε διαφορετικές συχνότητες και άλλα ακουολογικά δεδομένα για τους 49 FSHD ασθενείς που δεν έχουν παράγοντες κινδύνου απώλειας ακοής. Αν και κανένα από τα άτομα δεν είχαν επίγνωση της απώλειας ακοής, 4 άτομα παρουσίασαν ακουομετρικές ανωμαλίες σε σύγκριση με την τυποποιημένη πίνακες, που προέρχονται από τα φυσιολογικά δεδομένα του πληθυσμού, διορθώθηκε για την ηλικία και το φύλο [58]. Τα ακατέργαστα ακουομετρικά δεδομένα σχετικά με αυτά, τα οποία δεν έχουν κανονικοποιηθεί στους τυποποιημένους πίνακες, αναφέρονται στο σχήμα 17. Κανένα από αυτά τα άτομα με FSHD δεν ανέφερε απώλεια ακοής, αλλά παρουσίασε αύξηση των ακουομετρικών κατωφλίων υψηλής συχνότητας. Περιλάμβαναν 2 άνδρες των 57 και 60 ετών και 2 θηλυκά των 52 και 55 ετών. Το πρώτο από αυτά (Εικ. 19α) έπασχε από σοβαρή μυϊκή δυσλειτουργία του βαθμού VI στην κλίμακα διαβάθμισης αδυναμίας και παρουσίασε ένα θραύσμα στο 4q35 20 KB στην ανάλυση DNA. Ο δεύτερος (Εικ. 19β), ο οποίος είχε μέτρια μυϊκή εμπλοκή, με βαθμό III στην κλίμακα διαβάθμισης αδυναμίας, παρουσίασε ένα θραύσμα 4q35 23-KB. Η τρίτη από αυτές τις FSHD ασθενείς, με απώλεια ακοής υψηλής συχνότητας (Εικ. 19γ), ήταν μια γυναίκα 52 χρονών που παρουσίασε σημάδια σοβαρής μυϊκής εξασθένισης και βαθμονομήθηκε με VI στην κλίμακα διαβάθμισης αδυναμίας. Είχε ένα θραύσμα Eco RI 4q35 15 KB. Η τελευταία περίπτωση (Εικ. 19δ) ήταν μια 55-χρονη γυναίκα, με μέγεθος θραύσματος 17 KB στο 4q35 και μέτριο μυϊκό έλλειμμα, ο οποίος βαθμονομήθηκε με βαθμό III στην κλίμακα διαβάθμισης αδυναμίας. Κανένας από τα 55 άτομα δεν είχε επίγνωση της απώλειας ακοής, αν και 6 από αυτούς έδειξαν ακουολογική ανεπάρκεια, όταν αξιολογούνται από τους τυποποιημένους πίνακες, που προέρχονται από τα φυσιολογικά δεδομένα του

² Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman ρ , είναι ένα μη-παραμετρικό μέτρο της στατιστικής εξάρτησης μεταξύ δύο μεταβλητών. Αξιολογεί το πόσο καλά μπορεί να περιγράψει η σχέση μεταξύ των δύο μεταβλητών χρησιμοποιώντας μια μονότονη συνάρτηση. Εάν δεν υπάρχουν επαναλαμβανόμενες τιμές των δεδομένων, μια τέλεια συσχέτιση Spearman κατά +1 ή -1 συμβαίνει όταν κάθε μία από τις μεταβλητές είναι μια τέλεια μονότονη συνάρτηση της άλλης. Ο συντελεστής Spearman, όπως κάθε συντελεστής συσχέτισης, είναι κατάλληλος και για συνεχείς και για διακριτές μεταβλητές, συμπεριλαμβανομένων των τακτικών διακριτών μεταβλητών.

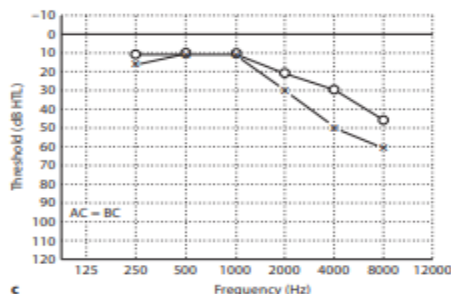
πληθυσμού, διορθωμένα για την ηλικία και το φύλο [58]. Υπήρχαν 3 άνδρες ηλικίας 43, 46 και 53 ετών και 3 θηλυκά ηλικίας 28, 32 και 37 ετών. Παρουσίασαν αυξημένα μονομερή ή διμερή όρια ακοής, με τιμές που κυμαίνονται από + 20 έως + 55 dB σε συχνότητα 4000 και 8000 Hz. Στη σύγκριση της εμφάνισης της απώλειας ακοής μεταξύ των FSHD ασθενών και των ατόμων ελέγχου, καμία στατιστική διαφορά δεν βρέθηκε από την ανάλυση με την ακριβή δοκιμή του Fisher ($p = 0.74$).



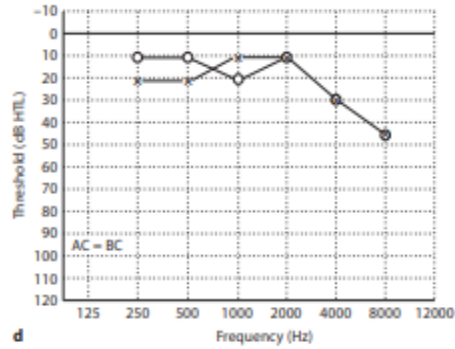
Εικόνα 19 α: Ηχογράφημα ενός 57 χρονών άντρα που έπασχε από σοβαρή μυϊκή δυσλειτουργία του βαθμού VI στην κλίμακα διαβάθμισης αδυναμίας και παρουσίασε ένα θραύσμα στο 4q35 20 KB στην ανάλυση DNA



Εικόνα 19β : Ηχογράφημα ενός 60 χρονών άντρα που έπασχε από μέτρια μυϊκή εμπλοκή, με βαθμό III στην κλίμακα διαβάθμισης αδυναμίας, παρουσίασε ένα θραύσμα 4q35 23-KB



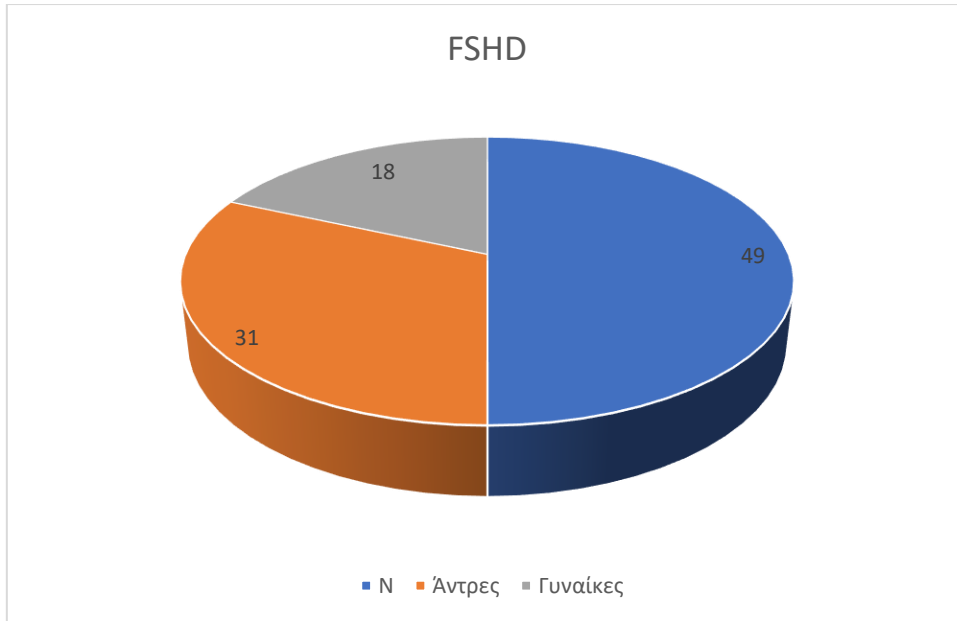
Εικόνα 19γ: Ηχογράφημα μιας 52χρονών γυναίκα που παρουσίασε σημάδια σοβαρής μυϊκής εξασθένισης και βαθμονομήθηκε με VI στην κλίμακα διαβάθμισης αδυναμίας με ένα θραύσμα Eco RI 4q35 15 KB



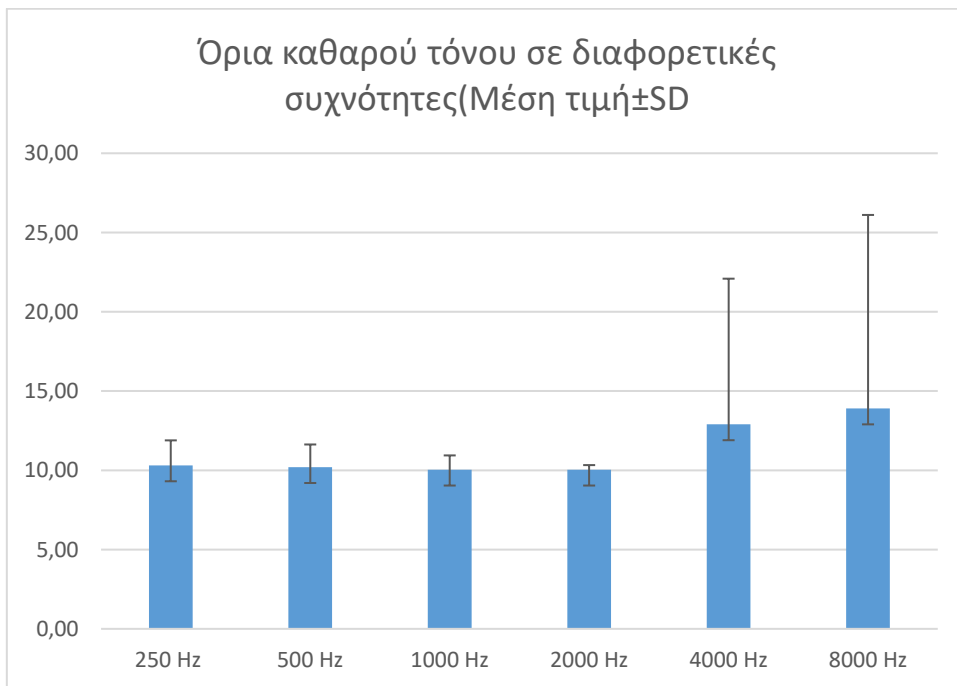
Εικόνα 19γ: Ηχογράφημα μιας 52χρονης γυναίκα που παρουσίασε σημάδια σοβαρής μυϊκής εξασθένησης και βαθμονομήθηκε με VI στην κλίμακα διαβάθμισης αδυναμίας με ένα θραύσμα Eco RI 4q35 15 KB

Πίνακας 7: Ακουσολογικά ευρήματα σε 49 ασθενείς με FSHD

FSHD		
N	49	
Άντρες	31	
Γυναίκες	18	
Όρια καθαρού τόνου σε διαφορετικές συχνότητες(Μέση τιμή±SD),dB		P
250 Hz	10.31±1.58	0.22
500 Hz	10.20±1.43	0.39
1000 Hz	10.04±0.29	0.94
2000 Hz	10.04±0.29	0.94
4000 Hz	12.9±9.19	0.78
8000 Hz	13.9±12.21	0.66
Άτομα με απώλεια ακοής	4	
Με επίγνωση της απώλειας ακοής	0	



Εικόνα 20: Διάγραμμα ατόμων με FSHD



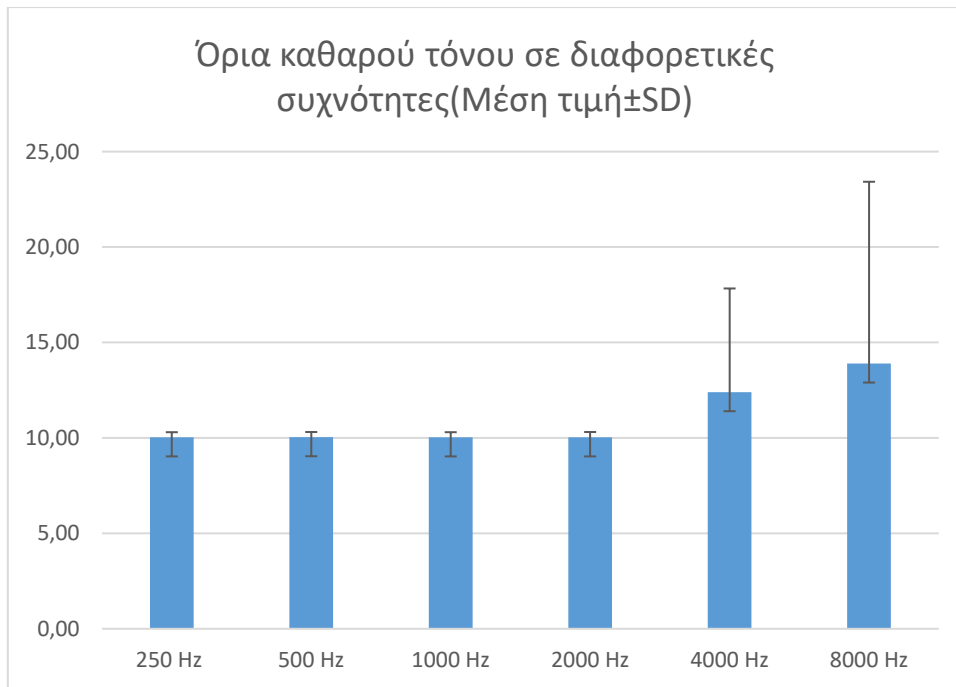
Εικόνα 21: Όρια καθαρού τόνου σε διαφορετικές συχνότητες (Μέση τιμή ± SD (dB))

Πίνακας 8: Ακουσολογικά ευρήματα σε 55 άτομα ελέγχου

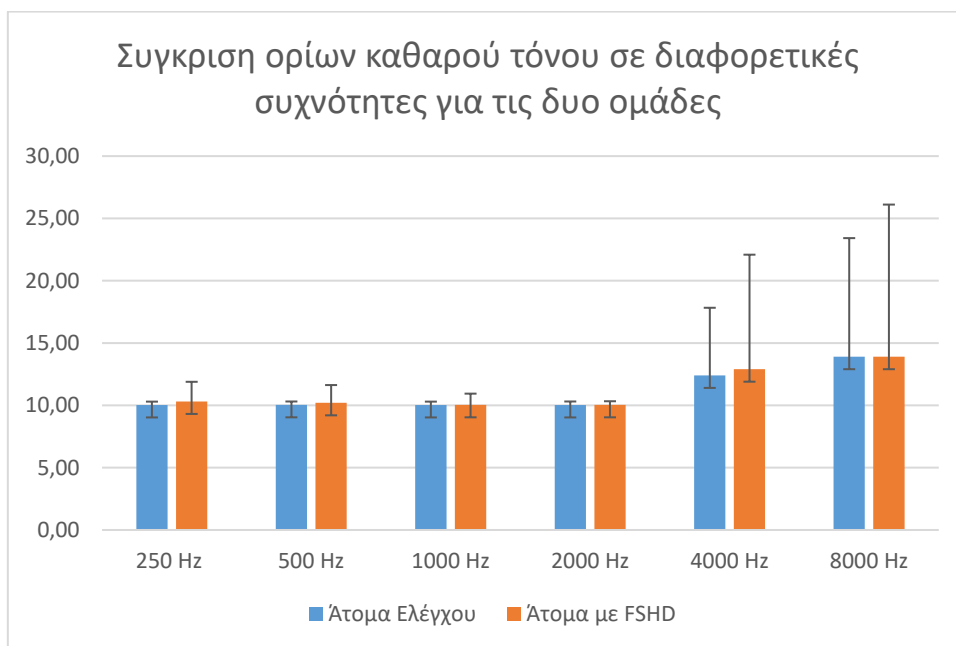
Άτομα Ελέγχου		
N	55	
Άντρες	32	
Γυναίκες	23	
Όρια καθαρού τόνου σε διαφορετικές συχνότητες(Μέση τιμή±SD),dB		p
250 Hz	10.03±0.27	0.22
500 Hz	10.04±0.27	0.39
1000 Hz	10.03±0.27	0.94
2000 Hz	10.03±0.28	0.94
4000 Hz	12.4±5.43	0.78
8000 Hz	13.9±9.52	0.66
Άτομα με απώλεια αοής	6	
Με επίγνωση της απώλειας ακοής	0	



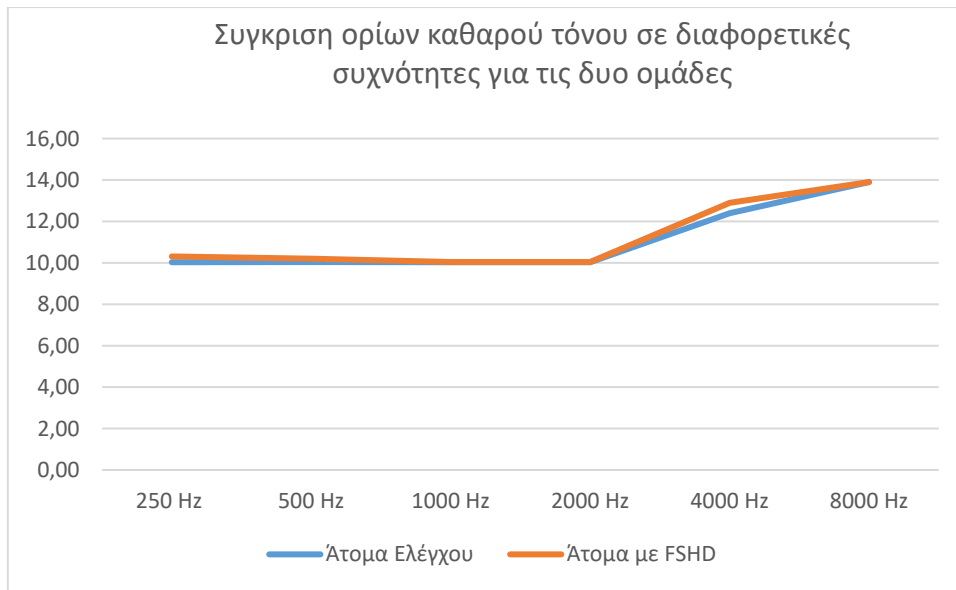
Εικόνα 22: Διάγραμμα ατόμων Ελέγχου



Εικόνα 23: Όρια καθαρού τόνου σε διαφορετικές συχνότητες(Μέση τιμή±SD(dB) για τα άτομα ελέγχου



Εικόνα 24: Σύγκριση ορίων καθαρού τόνου σε διαφορετικές συχνότητες για τις δυο ομάδες



Εικόνα 25: Σύγκριση ορίων καθαρού τόνου σε διαφορετικές συχνότητες για τις δυο ομάδες. Οι μέσες τιμές των ορίων καθαρού τόνου προέρχονται από ακατέργαστα ακουομετρικά στοιχεία για το χειρότερο αυτί των ατόμων

Όταν οι δύο σειρές των ασθενών και των ατόμων ελέγχου αξιολογήθηκαν με τις μεσαίες τιμές κατωφλίου καθαρού τόνου και τις σχετικές τυπικές αποκλίσεις σε μεμονωμένες συχνότητες, έδειξαν μικρές αλλά όχι σημαντικές διαφορές στο χειρότερο αυτί (Εικ. 25, πίνακας 8). Στα 4000 Hz, το μέσο όριο ακοής ήταν ελαφρώς καλύτερο για την ομάδα ελέγχου, ενώ στα 8000 Hz, ήταν λίγο καλύτερο για την ομάδα FSHD (Εικ. 20). Ωστόσο, όπως φαίνεται στον πίνακα 8, τα επαναλαμβανόμενα μέτρα ANOVA των δύο σειρών δεν έδειξαν σημαντική αλληλεπίδραση πρώτης τάξεως μεταξύ ομάδων και τόνων ($p = 0.94$) σε όλες τις συχνότητες που θεωρούνται από 250 έως 8000 Hz. Επιπλέον, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές σχετικά με το φύλο στις μεσαίες τιμές κατωφλίου καθαρού τόνου ($p = 0.99$) και καμία γραμμική συσχέτιση μεταξύ των ορίων καθαρού τόνου των ασθενών και του μεγέθους του θραύσματος του 4q35 DNA ή της σοβαρότητας της μυϊκής νόσου, όπως μετράτε στην κλίμακα διαβάθμισης αδυναμίας.

5.2 Ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα

5.2.1 Περιγραφή καρκίνου

Το ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα (NPC) είναι ένας από τους πιο συνηθισμένους καρκίνους της κεφαλής και του τραχήλου στους ασιατικούς πληθυσμούς, ιδιαίτερα στη νότια Κίνα, με συχνότητα 20-50 ανά 100.000 [65]. Είναι ένας κακοήθης όγκος στο ρινοφάρυγγα, ένα πέρασμα που συνδέει το πίσω μέρος της μύτης με το λαιμό. Το ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα είναι μια σπάνια ασθένεια, όπου ο κακοήθης όγκος αναπτύσσεται στο ρινοφάρυγγα. Αυτός ο τύπος καρκίνου συνήθως εμφανίζεται σε άτομα ηλικίας μεταξύ 50 και 60 ετών. Τα συμπτώματα του ρινοφαρυγγικού καρκίνου εμφανίζονται όταν ο όγκος εξαπλώνεται στους λεμφαδένες, όταν εμφανίζεται ένα ανώδυνο πρήξιμο στο λαιμό. Εάν εμφανιστούν συμπτώματα, περιλαμβάνουν:

- Πόνο και πρήξιμο στο πρόσωπο
- Ωταλγία και απώλεια ακοής
- Απώλεια της αίσθησης της όσφρησης
- Επαναλαμβανόμενη ρινορραγία
- Φραγμένη μύτη ή ρινική καταρροή, συνήθως από το ένα ρουθούνι, ακόμη και αιμορραγία
- Δυσφορία κατά την κατάποση
- Αίμα στο σάλιο
- Επαναλαμβανόμενη φλεγμονή των ιγμόρειων

Αυτός ο τύπος καρκίνου μπορεί να μην παρουσιάσει συμπτώματα στο αρχικό στάδιο της νόσου. Αν δεν αντιμετωπιστεί, μπορεί να εξαπλωθεί, όταν η φωνή γίνει βραχνή και μπορεί να παραλύσει ένα μέρος του προσώπου. Τα ακριβή αίτια του ρινοφαρυγγικού καρκινώματος είναι άγνωστα.

Ο γενετικός παράγοντας μπορεί να αποτελεί αίτιο, καθώς και ορισμένες χημικές ουσίες στα τρόφιμα, όπως τα αλατισμένα ψάρια (παστά) και τα τρόφιμα που έχουν υποστεί ζύμωση. Αυτός ο τύπος καρκίνου σχετίζεται κυρίως με τον ιό Epstein-Barr.

Οι παράγοντες κινδύνου του ρινοφαρυγγικού καρκινώματος είναι: ο Ιός Epstein-Barr, το κάπνισμα και η εισπνοή καπνού, η υπερβολική χρήση αλκοόλ, η έκθεση σε χημικά προϊόντα, η εισπνοή κάποιας σκόνης, π.χ. από ξύλο, νικέλιο, η φυλή – πιο συχνός στους Κινέζους, το φύλο – πιο συχνός στους άνδρες, η ηλικία – ενήλικες μεταξύ 30 και 50 ετών και το οικογενειακό ιστορικό. Επιπλοκές του ρινοφαρυγγικού καρκινώματος προκύπτουν εάν ο καρκίνος εξαπλωθεί, δηλαδή εάν συμβούν μεταστάσεις στις περιβάλλουσες δομές, όπως ο λαιμός, τα οστά και ο εγκέφαλος. Μπορεί να γίνει μετάσταση σε πιο απομακρυσμένες περιοχές, όπως τα οστά, το ήπαρ και οι πνεύμονες. Η πρόληψη του ρινοφαρυγγικού καρκινώματος μπορεί να μην είναι δυνατή. Εντούτοις,

μπορούν να ληφθούν ορισμένα μέτρα αν καταφέρει κανείς να εξαλείψει τους παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν τη δυνατότητα ανάπτυξής του. Αυτά είναι: αποφυγή κατανάλωσης φαγητού με αλάτι (παστού), διακοπή καπνίσματος, έλεγχος εάν ο ιός Epstein-Barr υπάρχει στον οργανισμό, έλεγχος της ρινοφαρυγγικής περιοχής.[65]

5.2.2 Μέθοδοι Θεραπείας

Η ακτινοθεραπεία είναι η κύρια θεραπεία για μη μεταστατικό NPC λόγω της ανατομικής της θέσης και της ραδιοευαισθησίας. Ωστόσο, λόγω των επεμβατικών χαρακτηριστικών του NPC και τις γειτονικές του σημαντικές δομές, ασθενείς με NPC εξακολουθούν να αντιμετωπίζουν πολλές φυσιολογικές βλάβες των ιστών μετά από ακτινοθεραπεία. Κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας με διαμόρφωση έντασης (intensity-modulated radiotherapy-IMRT), η λειτουργία της παρωτίδας ήταν καλά προστατευμένη, η προστασία των άλλων ιστών και των οργάνων βελτιώθηκε σημαντικά [66]. Ωστόσο, ο περιορισμός της δόσης είναι ακόμα δύσκολος καθώς το αυτί που βρίσκεται βαθιά στο κροταφικό οστό είναι κοντά στη ρινοφαρυγγική κοιλότητα. Επιπλέον, εξακολουθούν να υπάρχουν σοβαρές οντολογικές παθήσεις, όπως η κεφαλαλγία, η εμβοές, η μέση έκκριση ωτίτιδας και η κώφωση [67].

5.2.3 Ερευνητική αναδρομή και Υποκείμενα Μελέτης

Σήμερα, η βελτιστοποίηση του σχεδίου ακτινοθεραπείας και η βελτίωση της κατανομής της δόσης των φυσιολογικών ιστών έχει γίνει ένας επείγων στόχος. Οι Huang και λοιποί, μελέτησαν 1084 ασθενείς με NPC που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία και διαπίστωσαν ότι μετά από 5 χρόνια IMRT και μη IMRT, η πιθανότητα μερικής κώφωσης σε βαθμό 2 ή υψηλότερος ήταν 26% και 66.9% αντίστοιχα [68]. Έχει επίσης αναφερθεί ότι η πιθανότητα εμφάνισης αισθητηριακής απώλειας ακοής (SNHL) χαμηλής συχνότητας είναι 6-22% μετά την IMRT επεξεργασία του NPC, και η πιθανότητα (SNHL) υψηλής συχνότητας είναι 37-51.2% [69]. Όταν ο στόχος δόσεων και τα ζωτικής σημασίας όργανα προστατεύονται, υπάρχουν λιγότερες εκθέσεις των μεγάλων μονάδων δόση-ζημίας για τις δομές, όπως το μέσο ωτιό (ME) και το εσωτερικό αυτί, και δεν υπάρχει κανένα κατώτατο όριο δόση-ζημίας βασισμένο στα κλινικά στοιχεία, όπως η κλινική οργάνωση των όγκων.

Διαπιστώθηκε ότι η ακτινοβολημένη δόση που ελέγχεται κάτω από 52 Gy για το ισθμό μέρος της ευσταχιανής σάλπιγγας ET, κάτω από 46 Gy για την κοιλότητα του μέσου ωτιού (ME) μπορεί αποτελεσματικά να μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης πρόωρης ραδιενεργού μερικής κώφωσης. Εντούτοις, εξετάζοντας την καθυστέρηση του τραυματισμού λόγω ακτινοβολίας, η πρόληψη της μακροπρόθεσμης ραδιενεργού ζημίας της ακοής μπορεί να απαιτεί ένα χαμηλότερο όριο δόσεων, το οποίο μπορεί να επιτευχθεί με ακριβείς τεχνικές ακτινοθεραπείας

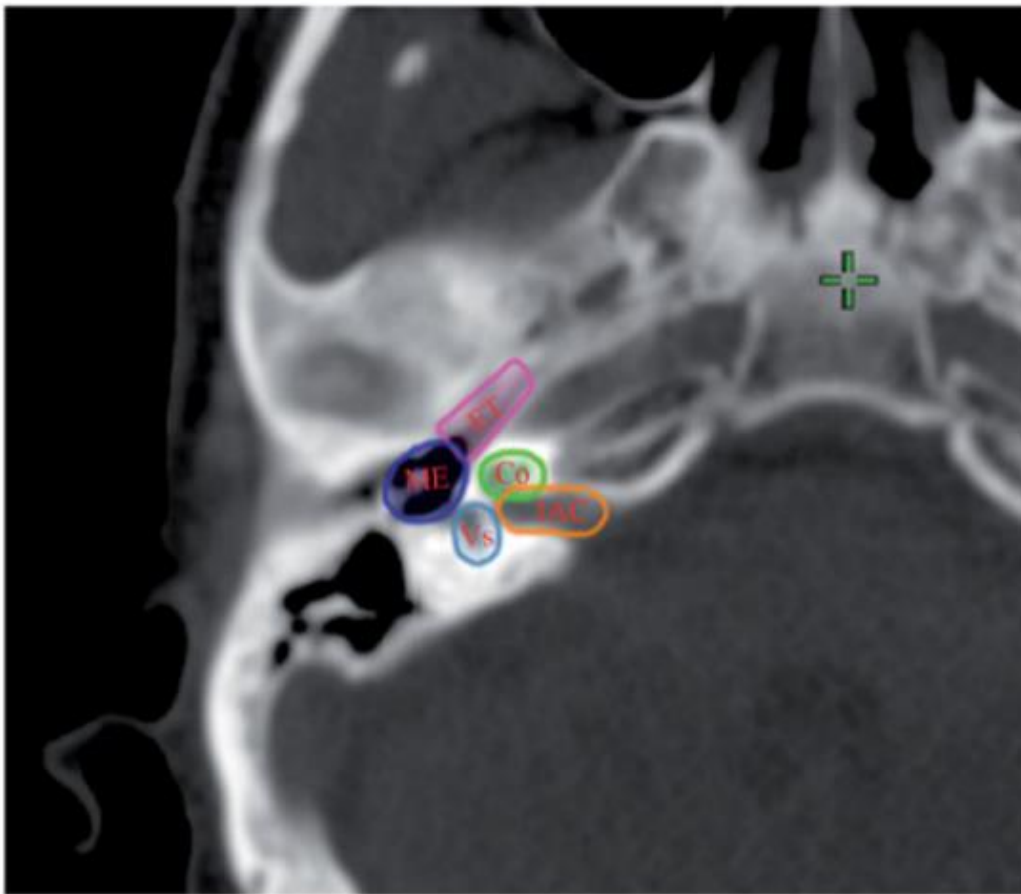
Σε αυτήν την μελέτη, χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια αξιολόγησης της απώλειας ακοής για να αξιολογηθεί ακριβώς την επίπτωση της αγωγίμης και αισθητηριακής απώλειας

ακοής 5 έτη μετά από την ακτινοθεραπεία για τους ασθενείς με NPC μετά από IMRT, και για να καθοριστεί ο συσχετισμός με τη δόση ακτινοβολίας.

Μια αναδρομική ανάλυση 70 ασθενών με NPC εκτελέστηκε σε μεγάλο δημόσιο πανεπιστήμιο από το 2006 έως το 2014. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν με βάση τα ακόλουθα κριτήρια επιλογής: 1) ιστολογικά διαγνωσθείς όπως έχοντας NPC στα στάδια I-IVb σύμφωνα με την αμερικανική ένωση της Επιτροπής καρκίνου (2002), (2) η θεραπεία ακτινοβολίας ως κύρια θεραπεία, (3) έκθεση δοκιμαστικού τεστ για την ακοή πριν από τη θεραπεία δείχνει φυσιολογική ακοή, που ακολουθείται από πλήρη εξέταση ακοής μετά από ακτινοθεραπεία, και (4) άτομα ηλικίας 60 ετών όταν εντοπίστηκαν με NPC για να ελαχιστοποιήσουν την ηλικιακή αισθητηριακή κώφωση. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιέλαβαν τα εξής: (1) ιστορικό υπέρτασης ή διαβήτη, (2) τοπική υποτροπή ή μακρινή μετάσταση κατά την παρακολούθηση, (3) ασθένεια του μέσου ωτιού ΜΕ ή απώλεια ακοής πριν από τη θεραπεία και (4) παρελθόν ιστορικό θεραπείας ακτινοβολίας στο κεφάλι και το λαιμό.

5.2.4 Θεραπεία με ακτινοβολία και Χημειοθεραπεία

Όλοι οι επιλεγμένοι ασθενείς έλαβαν θεραπεία IMRT. Συνοπτικά, οι ασθενείς τοποθετήθηκαν σε ύπτια θέση και ακινητοποιήθηκαν από το κεφάλι στο λαιμό με μια θερμοπλαστική μάσκα τόσο στην προσομοίωση υπολογιστικής τομογραφίας όσο και στην παράδοση της θεραπείας. Η χρήση του εξομοιωτή CT τύπου GE HiSpeed (GE, Fairfield, CT) προχώρησε σε σάρωση CT. Οι ανιχνεύσεις εκτελέστηκαν σε έναν τρισδιάστατο προσομοιωτή CT με ένα πάχος φέτας 2.5 mm για την αρχική περιοχή, ένα πάχος φέτας 2.5 mm. για την ακουστική επιφάνεια οργάνων, πάχος 1 mm. για την αναδημιουργία, και ένα πάχος φέτας 5 mm. για το λαιμό. Η σάρωση κυμάνθηκε από το κεφάλι σε 2 cm κάτω από τη στερνική εγκοπή. Τα δεδομένα μεταφέρθηκαν σε ένα σύστημα σχεδιασμού (ADAC pinnacle 3, έκδοση 7.0, Milpitas, CA). Η περιοχή στόχου του όγκου και τα φυσιολογικά όργανα οριοθετήθηκαν από τον κλινικό ιατρό σύμφωνα με την Έκθεση της Διεθνούς Επιτροπής Ακτινολογικών Μονάδων και Μετρήσεων 50. Τα όργανα σε κίνδυνο όπως η ευσταχιανή σάλπιγγα (Eustachian tube -ET), το μέσο ωτίο, το ακουστικό νευρίωμα (vestibular schwannoma -VS), ο κοχλίας αυτιού (Co), και το εσωτερικό ακουστικό κανάλι (IAC) σκιαγραφήθηκαν από την προγραμματισμένη υπολογιστική τομογραφία. Η εικόνα 8 παρουσιάζει ένα παράδειγμα αυτών των περιγραμμάτων. Σχεδιάστηκε να αναπτυχθεί ένας πρωτεύον όγκος και άνω λαιμός με 9-πεδίο IMRT, η συνιστάμενη δόση του συνολικού όγκου (GTV) δόθηκε σε 67.5-69.75 Gy (2.2-2.25 Gy / ώρα, 5 φορές την εβδομάδα), συνολική δόση κλινικού όγκου στόχου 1 (CTV1) χορηγήθηκε σε 58-60 Gy (2 Gy / ώρα, 5 φορές την εβδομάδα). και CTV2 (CTV ανώτερου λαιμού) συνολική δόση 54 Gy (1.8 Gy / ώρα, 5 φορές / εβδομάδα). Για τους ασθενείς που βρίσκονται στα στάδια N1 και N2, ο χαμηλότερος λαιμός ακτινοβολήθηκε με εφαπτομενική γραμμή ημίσεος πεδίου σε 50-54 Gy (κλασματική δόση 1.80-2 Gy). Για τους ασθενείς στην φάση N0, ο χαμηλότερος λαιμός δεν ακτινοβολήθηκε.



Εικόνα 26: Σκιαγράφιση της ευσταχιανής σάλπιγγας (Eustachian tube -ET), του μέσου ωτιού, του ακουστικού νευρινώματος (vestibular schwannoma -VS), του κοχλίου αυτιού (Co), και του εσωτερικού ακουστικού καναλιού (IAC)

Ένας συνδυασμός σισπλατίνης (70 mg / m²) qdX3d και 5-φθοροουρακίλης (5-Fu, 500 mg / m²) qdX3d δόθηκε 3 εβδομάδες των κλινικών σταδίων III και IV, ενός έως δύο κύκλων για νεοαπετρεκριμένη χημειοθεραπεία και δύο έως τριών κύκλων ως ανοσοενισχυτική χημειοθεραπεία.

5.2.5 Ακουστική δοκιμή

Έγινε η καθαρή ηχητική και αεραγωγική μέτρηση αέρος και οστού (BC), η ωτοσκόπηση και η τυμπανομετρία. Το κατώφλι αγωγής αέρος μετρήθηκε στα 0.125-8 kHz και το κατώφλι BC μετρήθηκε στα 0.25-4 kHz. Το όριο στα 4 kHz επιλέχθηκε για να αντιπροσωπεύει την απώλεια υψηλής συχνότητας. Ο μέσος όρος καθαρού τόνου, ένας μέσος όρος επιπέδων κατωφλίου 0.5, 1 και 2 kHz, επελέγη για να αντικατοπτρίζει την απώλεια χαμηλής συχνότητας. Η λειτουργία ME αξιολογήθηκε με κλινική εξέταση, καθαρό τόνο (κενό αέρος-οστού > 10 dB) και τυμπανομετρία. Η απώλεια ακοής προσδιορίστηκε αν η αύξηση του ορίου ακοής ήταν > = 15 dB. Οι επιπτώσεις της αισθητηριακής απώλειας ακοής (SNHL) και της αγωγίμης απώλειας ακοής (CHL)

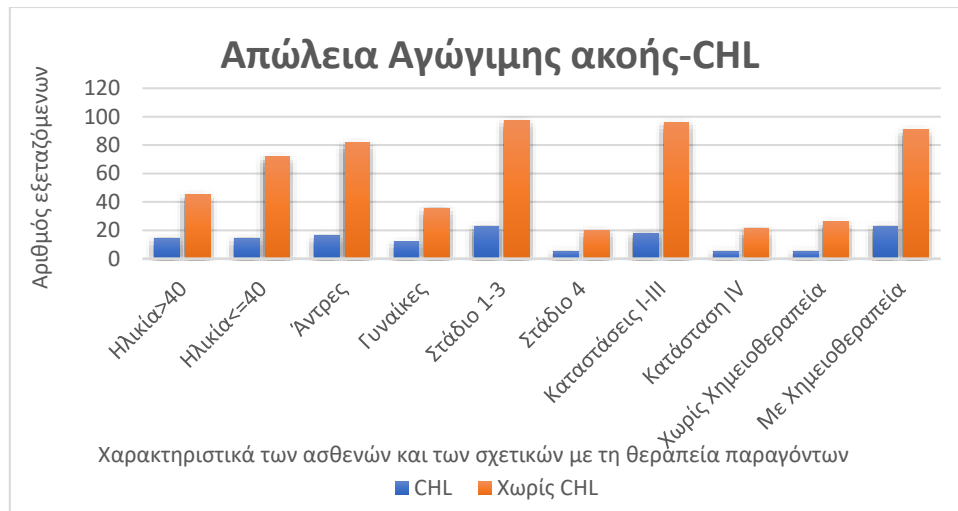
καταγράφηκαν σε κάθε αυτί. Στις στατιστικές, η μικτή απώλεια ακοής μετρήθηκε τόσο ως αγωγήμη απώλεια ακοής όσο και ως αισθητηριακή απώλεια ακοής.

5.2.6 Στατιστική Ανάλυση

Η δοκιμή Chi-square ή η ακριβής δοκιμασία Fishers (όταν αναμενόταν η μέτρηση <5) χρησιμοποιήθηκαν για να συγκριθούν τα δεδομένα ταξινόμησης. Η διαφορά αποτελέσματος υπολογισμού συγκρίθηκε με τη t-test. Οι χαρακτηριστικές καμπύλες λειτουργίας του παραλήπτη χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της ευαισθησίας και της εξειδίκευσης σε κάθε τιμή αποκοπής των δοσιμετρικών παραμέτρων. Η βέλτιστη τιμή αποκοπής επιτυγχάνεται όταν το άθροισμα της ευαισθησίας και της εξειδίκευσης φτάσει σε μια μέγιστη τιμή. p Για την ένδειξη στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε τιμή πιθανότητας (p -value) μικρότερη από 0.05. Οι επεξεργασίες δεδομένων και οι στατιστικές αναλύσεις εκτελέστηκαν χρησιμοποιώντας λογισμικό SPSS (Έκδοση 19.0, SPSS Inc., Chicago, IL).

Πίνακας 9: Πίνακας 8: Συσχέτιση μεταξύ των χαρακτηριστικών του ασθενούς, των σχετικών με τη θεραπεία παραγόντων και της συχνότητας εμφάνισης CHL χαμηλής συχνότητας

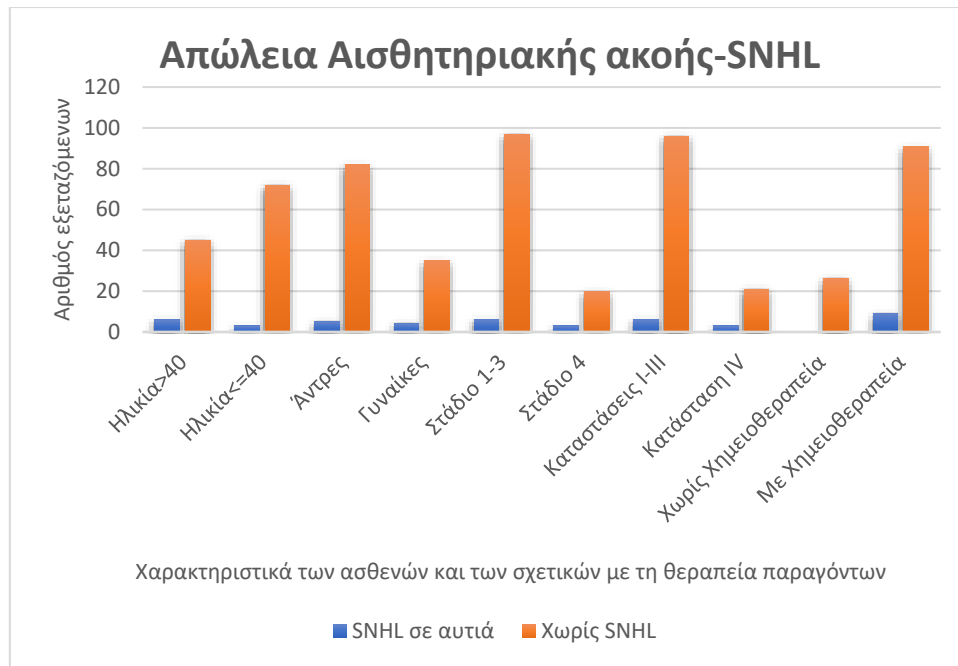
Χαρακτηριστικά	Απώλεια Αγωγήμη ακοής-CHL				
	CHL	Χωρίς CHL	OR	95%CL	Πιθανότητα p
Ηλικία>40	14	45	1.87	0.79-4.42	0.15
Ηλικία<=40	14	72			
Άντρες	16	82	0.47	0.19-1.13	0.086
Γυναίκες	12	35			
Στάδιο 1-3	23	97	0.93	0.31-2.84	0.902
Στάδιο 4	5	20			
Καταστάσεις			0.74	0.21-2.18	0.558
Καταστάσεις I-III	18	96			
Κατάσταση IV	5	21			
Χωρίς Χημειοθεραπεία	5	26	0.76	0.26-2.20	0.613
Με Χημειοθεραπεία	23	91			



Εικόνα 27: Διάγραμμα συσχέτισης μεταξύ των χαρακτηριστικών του ασθενούς, των σχετικών με τη θεραπεία παραγόντων και της χαμηλής συχνότητας εμφάνισης CHL

Πίνακας 10: Συσχέτιση μεταξύ των χαρακτηριστικών του ασθενούς, των σχετικών με τη θεραπεία παραγόντων και της συχνότητας εμφάνισης SNHL χαμηλής συχνότητας:

Χαρακτηριστικά	Απώλεια Αισθητηριακής ακοής(SNHL)				
	SNHL σε αυτιά	Χωρίς SNHL	OR	95%CI	Πιθανότητα p
Ηλικία>40	6	45	3.54	0.84-14.94	0.085
Ηλικία<=40	3	72			
Άντρες	5	82	0.5	0.13-2	0.449
Γυναίκες	4	35			
Στάδιο 1-3	6	97	0.37	0.09-1.64	0.181
Στάδιο 4	3	20			
Καταστάσεις			0.4	0.09-1.75	0.203
Καταστάσεις I-III	6	96			
Κατάσταση IV	3	21			
Χωρίς Χημειοθεραπεία	0	26	1.11	1.03-1.19	0.204
Χημειοθεραπεία	9	91			



Εικόνα 28: Διάγραμμα συσχέτισης μεταξύ των χαρακτηριστικών του ασθενούς, των σχετικών με τη θεραπεία παραγόντων και της χαμηλής συχνότητας εμφάνισης SNHL

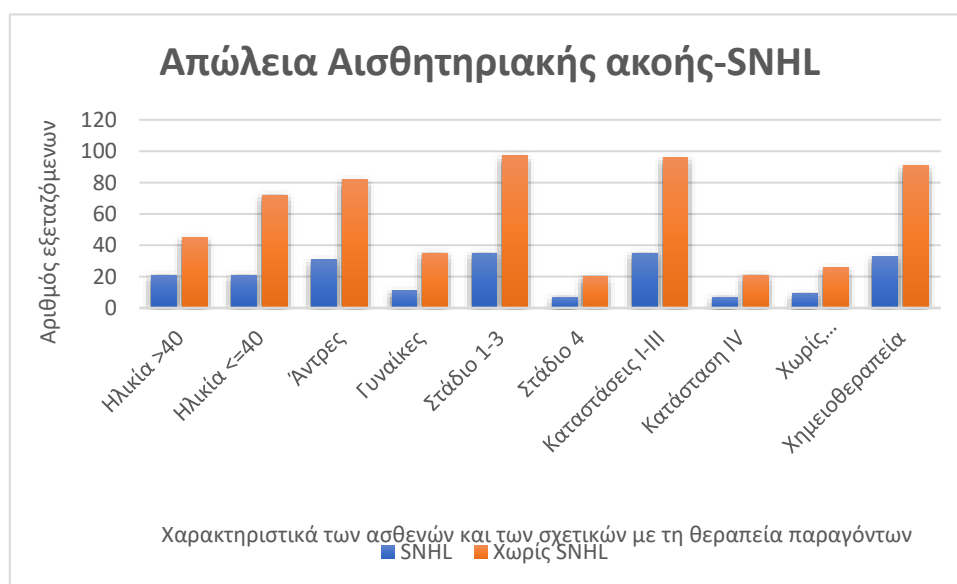
Πίνακας 11: Συσχέτιση μεταξύ των χαρακτηριστικών του ασθενούς, των σχετικών με τη θεραπεία παραγόντων και της συχνότητας εμφάνισης SNHL υψηλής συχνότητας:

Χαρακτηριστικά	Απώλεια Αισθητηριακής ακοής-SNHL				Πιθανότητα p
	SNHL σε αυτιά	Χωρίς SNHL	OR ³	95%CL	
Ηλικία >40	21	45	2.13	0.98-4.62	0.055
Ηλικία <=40	21	72			
Άντρες	31	82	1.33	0.57-3.01	0.51
Γυναίκες	11	35			
Στάδιο 1-3	35	97	1.05	0.38-2.87	0.571
Στάδιο 4	7	20			
Καταστάσεις			1.15	0.42-3.11	0.787
Καταστάσεις I-III	35	96			
Κατάσταση IV	7	21			
Χωρίς Χημειοθεραπεία	9	26	0.93	0.37-2.32	0.877
Χημειοθεραπεία	33	91			

³ Ο λόγος πιθανότητας (OR) είναι ένα μέτρο συσχέτισης μεταξύ μιας έκθεσης και ενός αποτελέσματος. Το OR αντιπροσωπεύει τις πιθανότητες ότι θα προκύψει ένα αποτέλεσμα με δεδομένη μια συγκεκριμένη έκθεση, σε σύγκριση με τις πιθανότητες του αποτελέσματος που συμβαίνει απουσία αυτής της έκθεσης. OR=συμπληρωματική πιθανότητα (odds ratio),

Η μελέτη αυτή περιελάμβανε αναδρομική ανάλυση 117 αυτιών 70 ασθενών με NPC που είχαν κανονική ακοή πριν από τη θεραπεία, είχαν πλήρη δεδομένα ακρόασης πριν και μετά τη θεραπεία και είχαν επιβιώσει για πέντε ή περισσότερα χρόνια. Οι ασθενείς ήταν μεταξύ 13 και 59 ετών. Η μέση ηλικία ήταν 44 ετών, συμπεριλαμβανομένων των T1 27.66% (13/47), T2 23.68% (9/38), T3 25% (3/12), T4 25% (5/20), 40.17% (47 / 117) στο στάδιο I, 32.48% (38/117) στο στάδιο II, 10.26% (12/117) στο στάδιο III και 17.09% (20/117) στο στάδιο IV. Η επίπτωση SNHL χαμηλής συχνότητας ήταν 7.69% (9/117) και η συχνότητα εμφάνισης SNHL υψηλής συχνότητας ήταν 35.90% (42/117). Η συχνότητα εμφάνισης CHL χαμηλής συχνότητας ήταν 23.93% (28/117), και η επίπτωση CHL υψηλής συχνότητας ήταν 18.80% (22/117). Ο χρόνος παρακολούθησης ήταν 60-117 μήνες (μέσος χρόνος παρακολούθησης 69 μήνες).

Ο Πίνακας 9 και 10 δείχνει τη σχέση μεταξύ των χαρακτηριστικών του ασθενούς, των σχετικών με τη θεραπεία παραγόντων και της συχνότητας εμφάνισης SNHL ή CHL χαμηλής συχνότητας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η συχνότητα SNHL ή CHL χαμηλής συχνότητας δεν ήταν στατιστικά διαφορετική σε κάθε μία ηλικιακή ομάδα, φύλο, στάδιο T, στάδιο όγκου ή χημειοθεραπεία ($p > 0.05$).



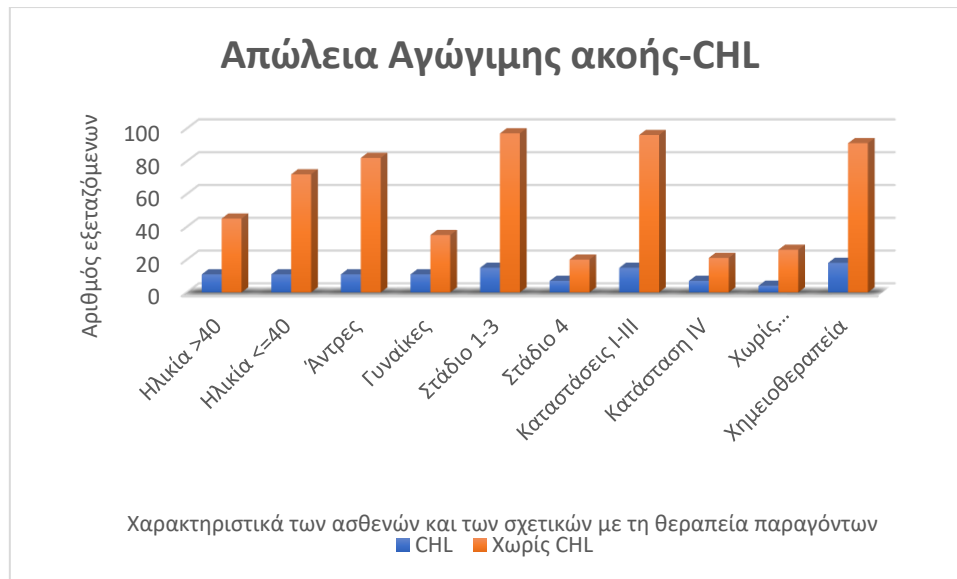
Εικόνα 29: Διάγραμμα συσχέτισης μεταξύ των χαρακτηριστικών του ασθενούς, των σχετικών με τη θεραπεία παραγόντων και της υψηλής συχνότητας εμφάνισης SNHL

Πίνακας 12: Συσχέτιση μεταξύ των χαρακτηριστικών του ασθενούς, των σχετικών με τη θεραπεία παραγόντων και της συχνότητας εμφάνισης CHL υψηλής συχνότητας

Χαρακτηριστικά	Απώλεια Αγωγήμης ακοής-CHL				
	CHL	Χωρίς CHL	OR	95%CL ⁴	Πιθανότητα p
Ηλικία >40	11	45	1.8	0.70-4.57	0.217
Ηλικία ≤40	11	72			
Άντρες	11	82	0.34	0.13-0.88	0.022
Γυναίκες	11	35			
Στάδιο 1-3	15	97	0.34	0.12-0.99	0.042
Στάδιο 4	7	20			
Καταστάσεις			0.37	0.13-1.07	0.071
Καταστάσεις I-III	15	96			
Κατάσταση IV	7	21			
Χωρίς Χημειοθεραπεία	4	26	0.74	0.23-2.41	0.779
Χημειοθεραπεία	18	91			

⁴ CI=διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval).

Διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ), τύπος διαστήματος εκτίμησης μιας παραμέτρου του πληθυσμού. Είναι ένα παρατηρήσιμο διάστημα (δηλαδή, υπολογίζεται από τις παρατηρήσεις), κατ'αρχήν διαφέρει από δείγμα σε δείγμα, που συχνά περιλαμβάνει την αξία της μη παρατηρήσιμης παράμετρο ενδιαφέροντος, αν επαναληφθεί το πείραμα. Το πόσο συχνά παρατηρείται το διάστημα να περιέχει την παράμετρο καθορίζεται από το επίπεδο εμπιστοσύνης ή το συντελεστή εμπιστοσύνης. Το διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI) χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της ακρίβειας του OR. Ένα μεγάλο CI δείχνει χαμηλό επίπεδο ακρίβειας του OR, ενώ ένα μικρό CI δείχνει μεγαλύτερη ακρίβεια του OR. Οι αναλογίες αποδόσεων χρησιμοποιούνται για να συγκριθούν οι σχετικές πιθανότητες εμφάνισης του αποτελέσματος ενδιαφέροντος (π.χ. ασθένεια ή διαταραχή), δεδομένης της έκθεσης στην ενδιαφέρουσα μεταβλητή (π.χ., χαρακτηριστικό υγείας, πτυχή του ιατρικού ιστορικού). Ο λόγος πιθανότητας μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να προσδιοριστεί κατά πόσον μια συγκεκριμένη έκθεση είναι ένας παράγοντας κινδύνου για ένα συγκεκριμένο αποτέλεσμα και να συγκριθεί το μέγεθος διαφόρων παραγόντων κινδύνου για το συγκεκριμένο αποτέλεσμα. OR = 1 Η έκθεση δεν επηρεάζει την πιθανότητα του αποτελέσματος, OR > 1 σχετίζεται με υψηλότερες πιθανότητες του αποτελέσματος, OR < 1 σχετίζεται με χαμηλότερες πιθανότητες του αποτελέσματος



Εικόνα 30: Διάγραμμα συσχέτισης μεταξύ των χαρακτηριστικών του ασθενούς, των σχετικών με τη θεραπεία παραγόντων και της υψηλής συχνότητας εμφάνισης CHL

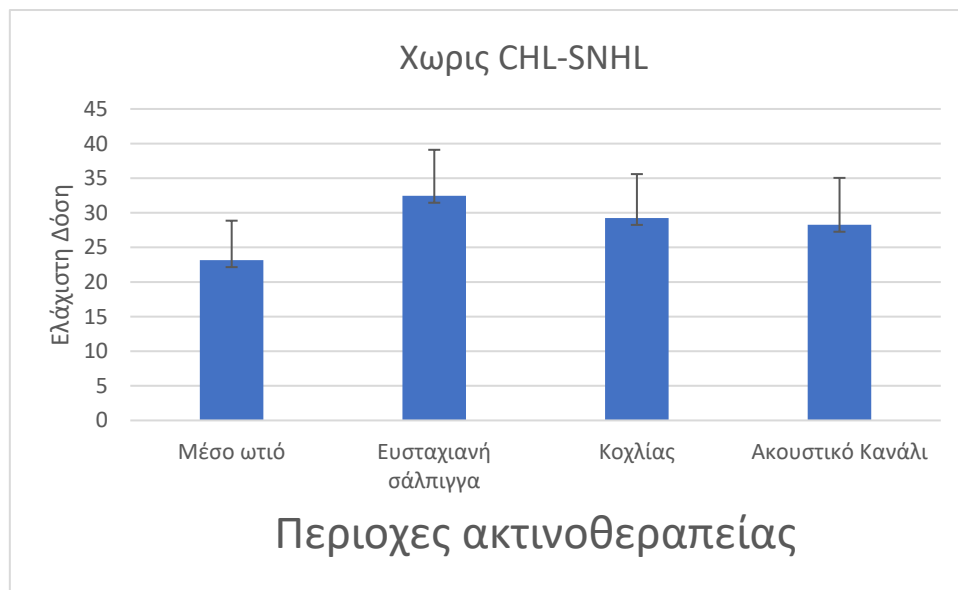
Ο Πίνακας 11 και 12 δείχνει τη σχέση μεταξύ των χαρακτηριστικών του ασθενούς, των σχετικών με τη θεραπεία παραγόντων και της συχνότητας εμφάνισης SNHL ή CHL υψηλής συχνότητας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η συχνότητα CHL υψηλής συχνότητας ήταν στατιστικά διαφορετική μεταξύ διαφορετικών ομάδων φύλου και διαφορετικών ομάδων φάσεων T ($p < 0.05$). Μεταξύ αυτών, η συχνότητα εμφάνισης CHL υψηλής συχνότητας στις γυναίκες ήταν υψηλότερη από αυτή των αντρών ($p < 0.05$). Η συχνότητα εμφάνισης υψηλής συχνότητας CHL στο στάδιο T4 ήταν υψηλότερο από αυτό των σταδίων T (1-3) ($p < 0.05$). Για να εκτιμηθεί η σχέση μεταξύ της δόσης ακτινοθεραπείας και της CHL, μελετήθηκαν οι παράμετροι δόσης ακτινοβολίας (ελάχιστη δόση, μέγιστη δόση και μέση δόση) του μέσω ωτιού (ME) και της ευσταχιανής σάλπιγγας (ET). Για να εκτιμηθεί η σχέση μεταξύ της δόσης ακτινοθεραπείας και της SNHL, μελετήθηκαν οι παράμετροι της δόσης ακτινοβολίας (ελάχιστη δόση, μέγιστη δόση και μέση δόση) για τον κοχλιακό (Co) και τον εσωτερικό ακουστικό κανάλι. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL χαμηλής συχνότητας και των αντίστοιχων παραμέτρων δόσης ακτινοθεραπείας (Πίνακας 9,10). Η μέγιστη δόση της ακτινοθεραπείας στην ευσταχιανή σάλπιγγα (ET) στην ομάδα με CHL υψηλής συχνότητας (59.47 ± 6.42 Gy) ήταν μεγαλύτερη από την ομάδα με μη-CHL υψηλής συχνότητας (57.17 ± 9.35 Gy) ($p < 0.05$) (Πίνακας 11,12). Η ελάχιστη δόση ακτινοβολίας στο κοχλιακό (Co) στην ομάδα με SNHL υψηλής συχνότητας (30.50 ± 6.91 Gy) ήταν μεγαλύτερη από ότι στην ομάδα με μη-SNHL υψηλής συχνότητας (22.36 ± 13.48 Gy), με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.05$). Τα αποτελέσματα δείχνουν επίσης ότι όταν η μέγιστη δόση στο IAC είναι $D_{max} > 42.13$ Gy ή η μέση δόση στο IAC είναι $D_{mean} > 32.71$ Gy, ο κίνδυνος SNHL υψηλής συχνότητας αυξήθηκε σε ασθενείς με NPC. (Πίνακας 15) Όταν η μέγιστη δόση στο ME είναι $D_{max} > 44.27$ Gy, η μέση δόση στο ME $D_{mean} > 29.28$ Gy, ή η μέγιστη δόση στο ET είναι $D_{max} > 57.23$ Gy, ο κίνδυνος CHL υψηλής συχνότητας σε ασθενείς με NPC αυξήθηκε. (Πίνακας 16)

Πίνακας 13α: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL χαμηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και των αντίστοιχων παραμέτρων δόσης ακτινοθεραπείας(117 αυτιά)

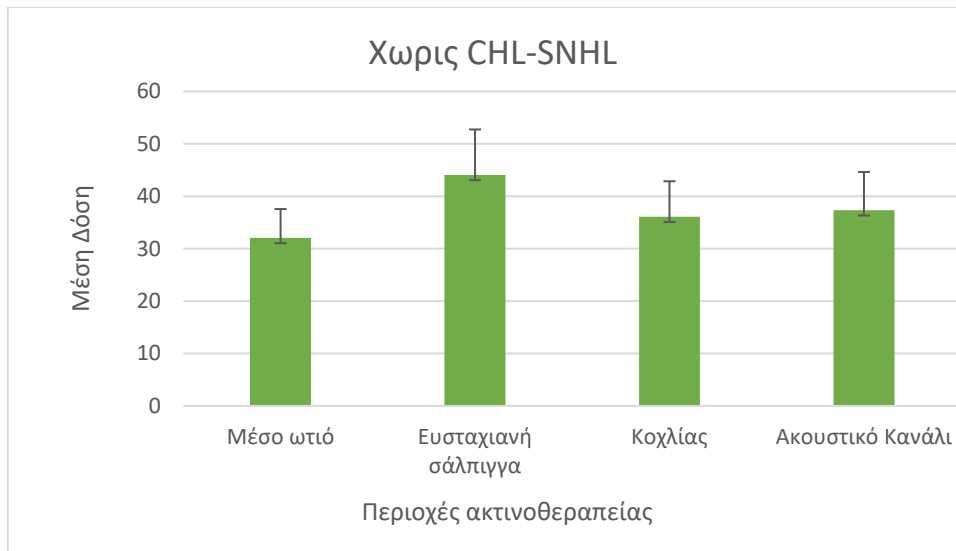
Παράμετροι(Gy)	Μέσο ωτιό		Ευσταχιανή σάλπιγγα	
	Χωρίς-CHL	Με-CHL	Χωρίς-CHL	Με-CHL
Ελάχιστη Δόση	23.15±5.71	23.07±5.34	32.45±6.65	32.08±6.65
Μέγιστη Δόση	45.77±8.13	44.83±7.37	57.47±8.81	58.04±9.30
Μέση Δόση	32.04±5.51	31.78±5.31	44.06±8.67	43.79±8.32

Πίνακας 13β: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης SNHL χαμηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και των αντίστοιχων παραμέτρων δόσης ακτινοθεραπείας Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης SNHL χαμηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και των αντίστοιχων παραμέτρων δόσης ακτινοθεραπείας

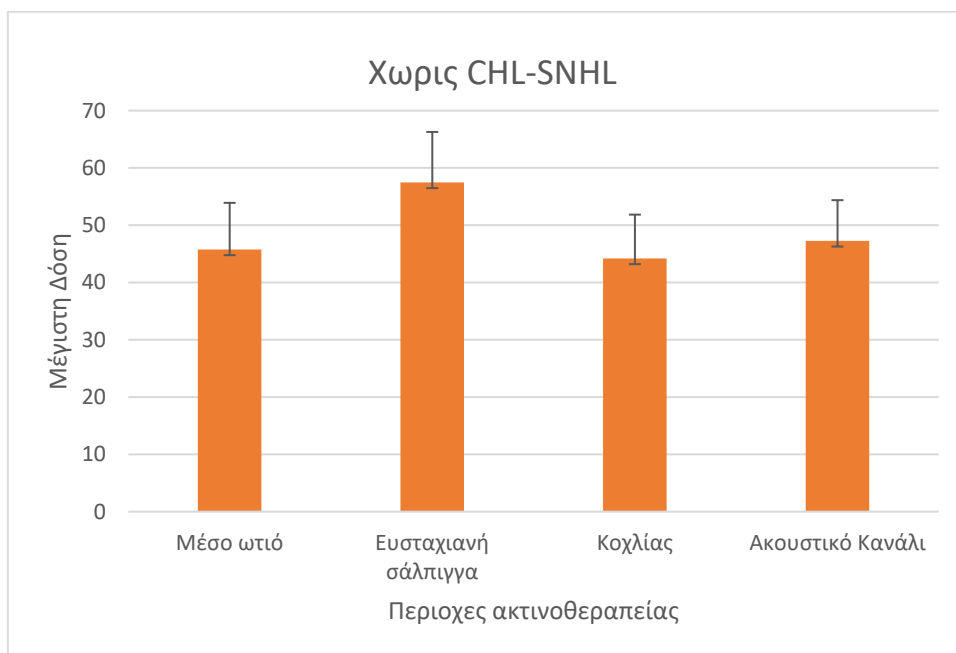
Κοχλίας		Ακουστικό Κανάλι	
Χωρίς-SNHL	Με-SNHL	Χωρίς-SNHL	Με-SNHL
29.25±6.34	30.25±8.60	28.26±6.78	27.31±8.06
44.20±7.65	44.06±8.61	47.27±7.10	43.93±8.09
36.07±6.78	36.64±8.65	37.32±7.30	35.19±8.38



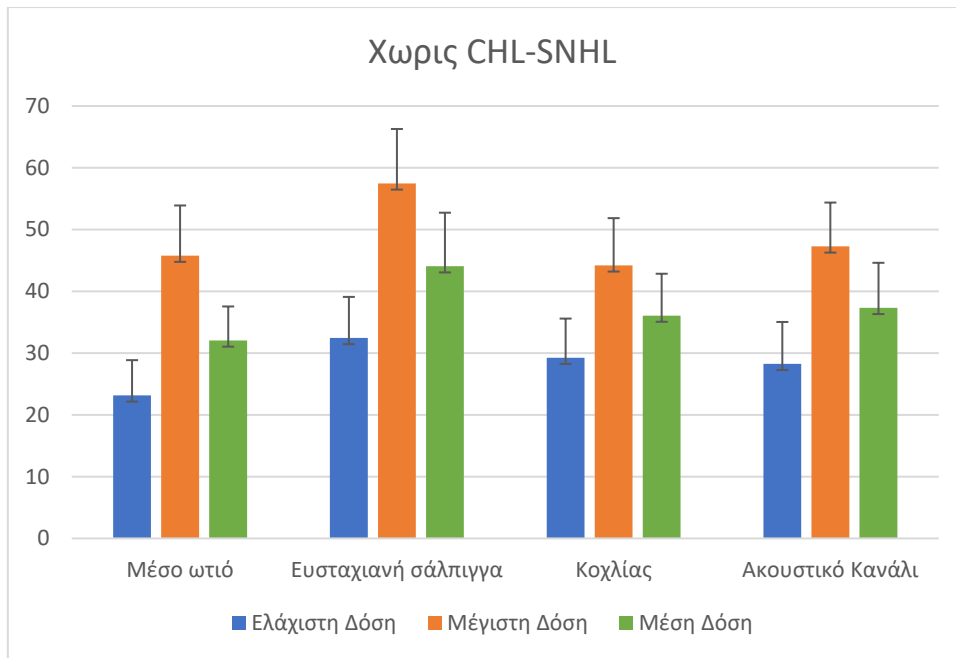
Εικόνα 31: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL χαμηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και της ελάχιστης δόσης ακτινοθεραπείας



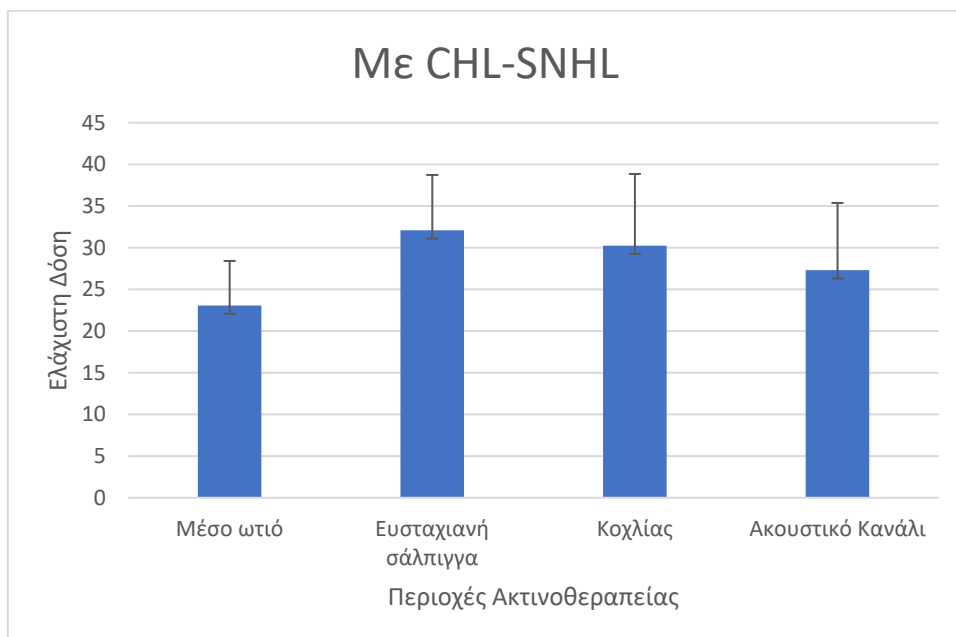
Εικόνα 32: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL χαμηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και της μέσης δόσης ακτινοθεραπείας



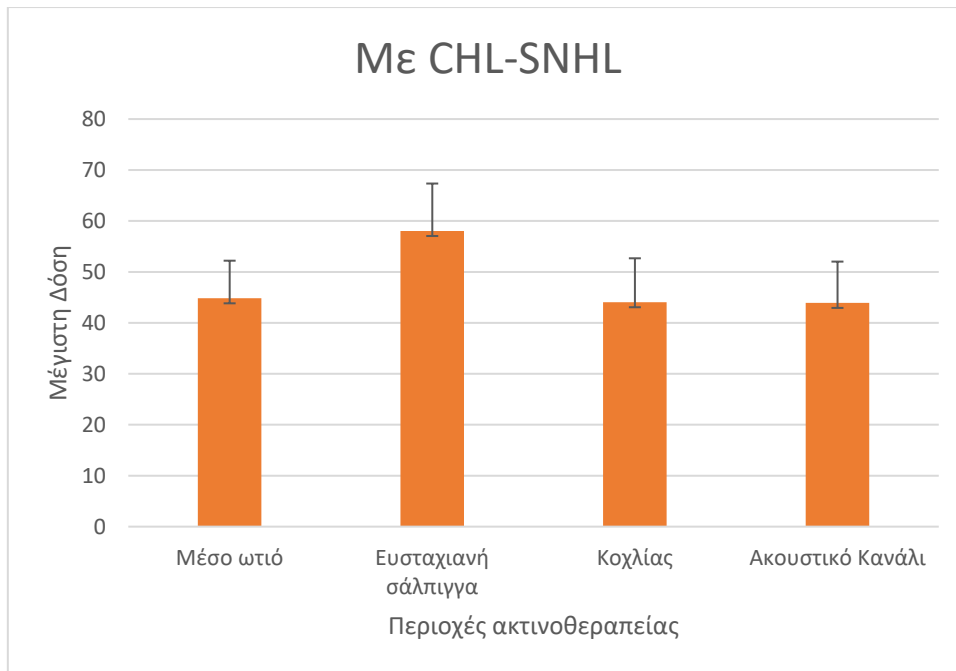
Εικόνα 33: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL χαμηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και της μέγιστης δόσης της ακτινοθεραπείας



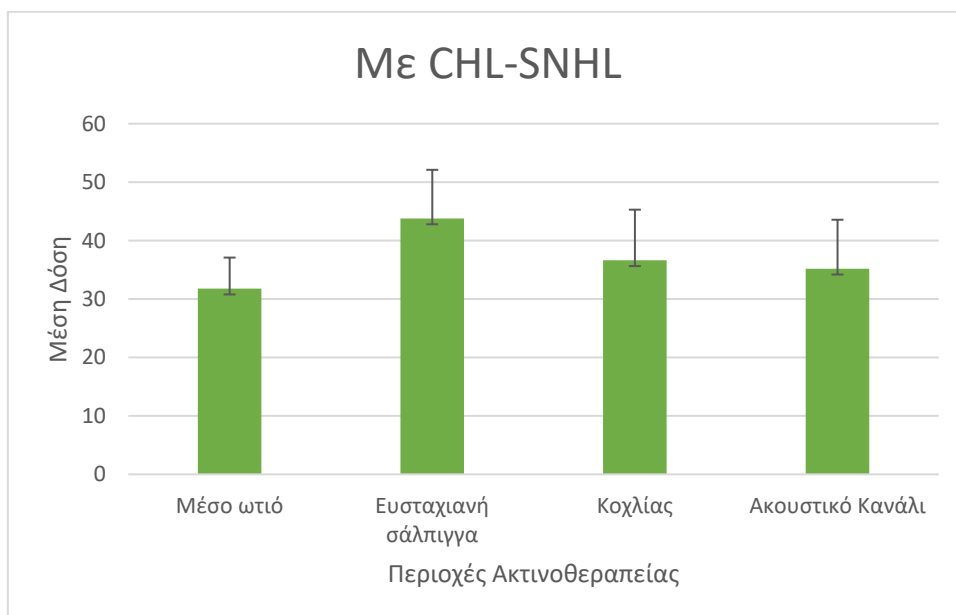
Εικόνα 34: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL χαμηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και των αντίστοιχων παραμέτρων δόσης ακτινοθεραπείας



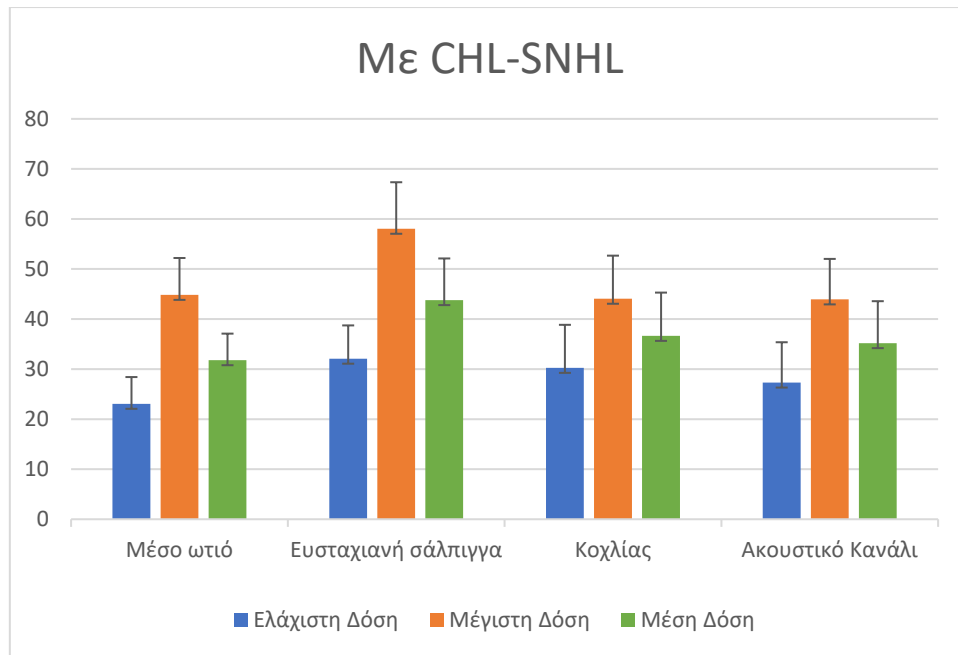
Εικόνα 35: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL χαμηλής συχνότητας(0.5-2kHz) και της ελάχιστης δόσης της ακτινοθεραπείας



Εικόνα 36: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL χαμηλής συχνότητας (0.5-2kHz) και της μέγιστης δόσης της ακτινοθεραπείας



Εικόνα 37: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL χαμηλής συχνότητας (0.5-2kHz) και της ελάχιστης δόσης της ακτινοθεραπείας



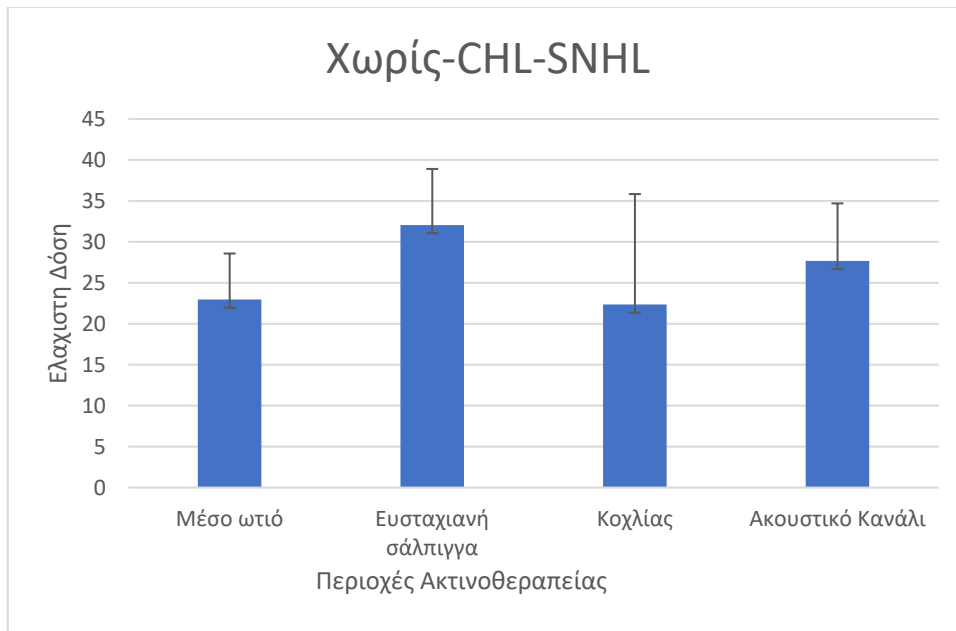
Εικόνα 38: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL χαμηλής συχνότητας (0.5-2kHz) και των αντίστοιχων παραμέτρων δόσης ακτινοθεραπείας

Πίνακας 14α: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL υψηλής συχνότητας (4kHz) και των αντίστοιχων παραμέτρων δόσης ακτινοθεραπείας (117 αυτιά)

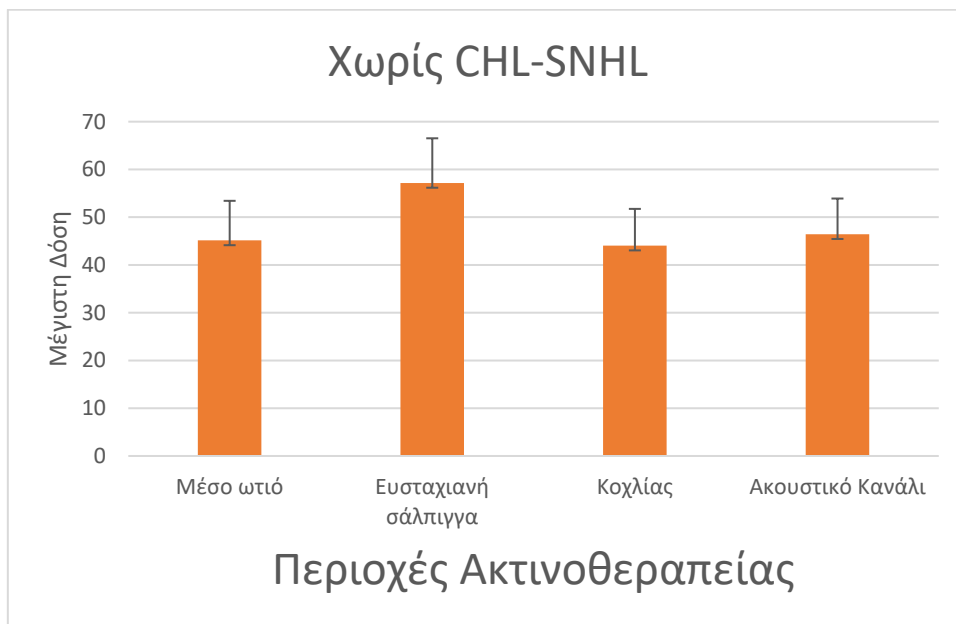
Παράμετροι (Gy)	Μέσο ωτιό		Ευσταχιανή σάλπιγγα	
	Χωρίς-CHL	Με-CHL	Χωρίς-CHL	Με-CHL
Ελάχιστη Δόση	22.96±5.62	23.87±5.55	32.06±6.85	33.66±6.74
Μέγιστη Δόση	45.14±8.29	47.30±6.04	57.17±9.35	59.47±6.42
Μέση Δόση	31.62±5.51	33.52±4.94	43.58±8.73	45.79±7.68

Πίνακας 14β: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης SNHL υψηλής συχνότητας (4kHz) και των αντίστοιχων παραμέτρων δόσης ακτινοθεραπείας (117 αυτιά)

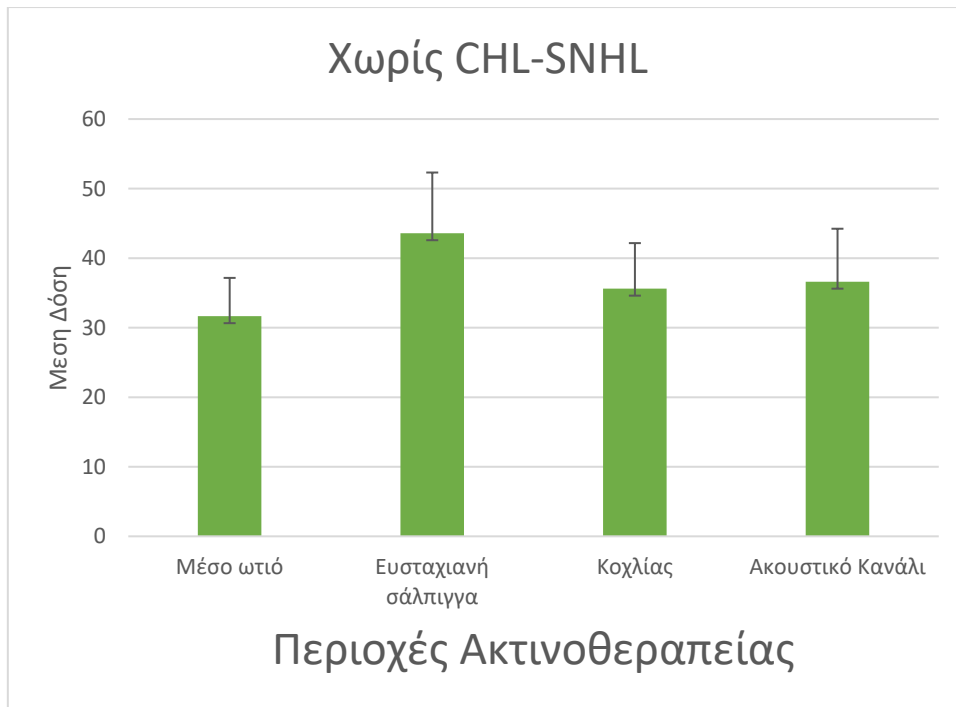
Κοχλίας		Ακουστικό Κανάλι	
Χωρίς-SNHL	Με-SNHL	Χωρίς-SNHL	Με-SNHL
22.36±13.48	30.50±6.91	27.68±7.02	29.03±6.53
44.05±7.69	44.42±7.96	46.44±7.47	48.00±6.70
35.61±6.55	36.95±7.44	36.61±7.62	38.08±6.90



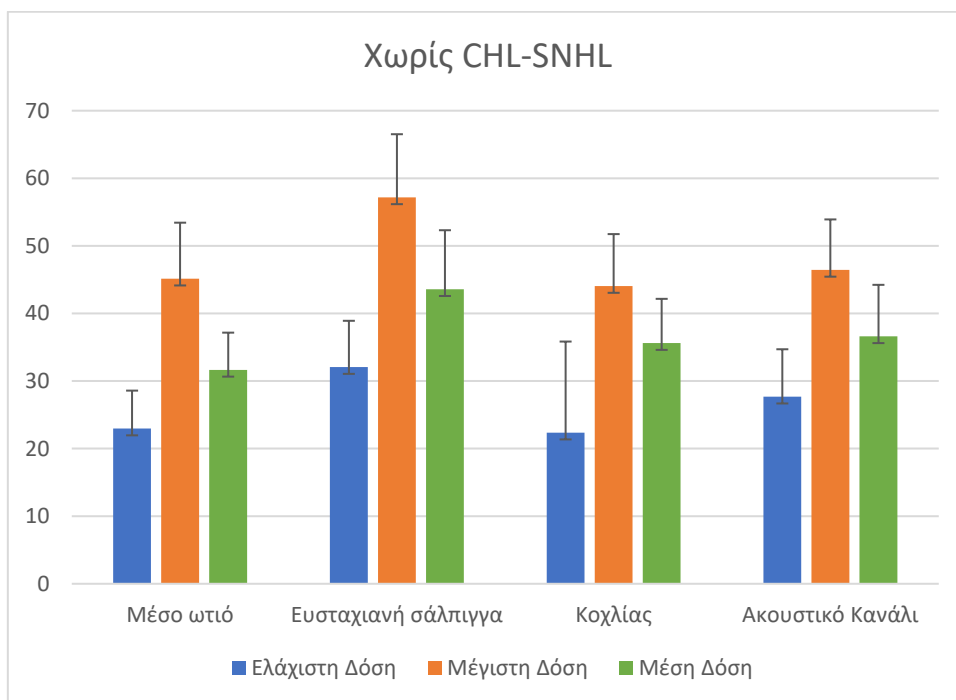
Εικόνα 39: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL υψηλής συχνότητας (0.5-2kHz) και της ελάχιστης δόσης της ακτινοθεραπείας



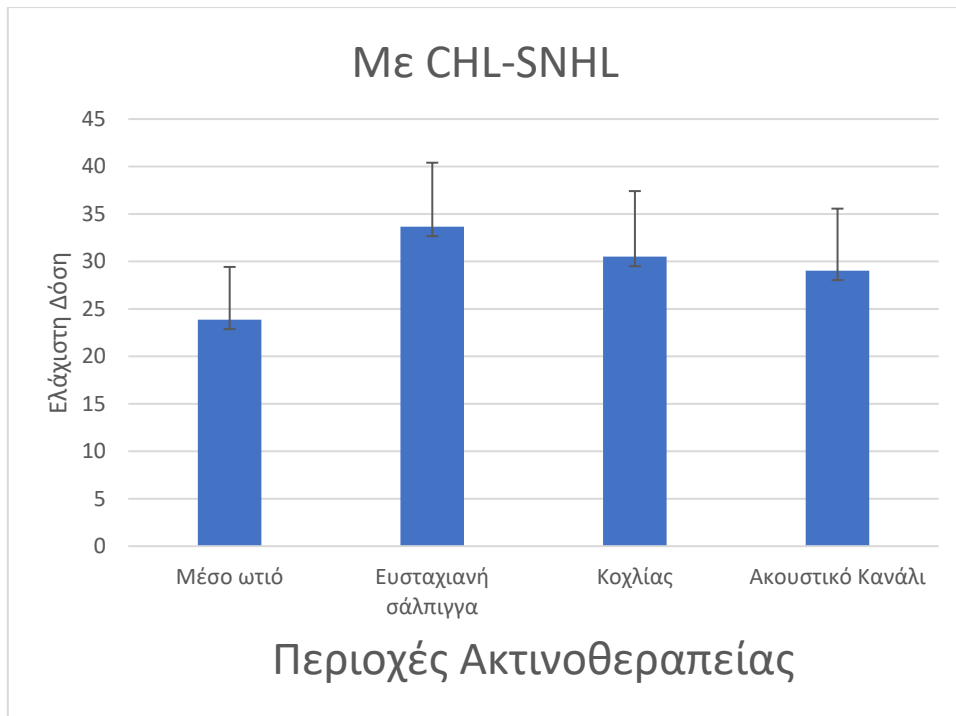
Εικόνα 40: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL υψηλής συχνότητας (0.5-2kHz) και της μέγιστης δόσης της ακτινοθεραπείας



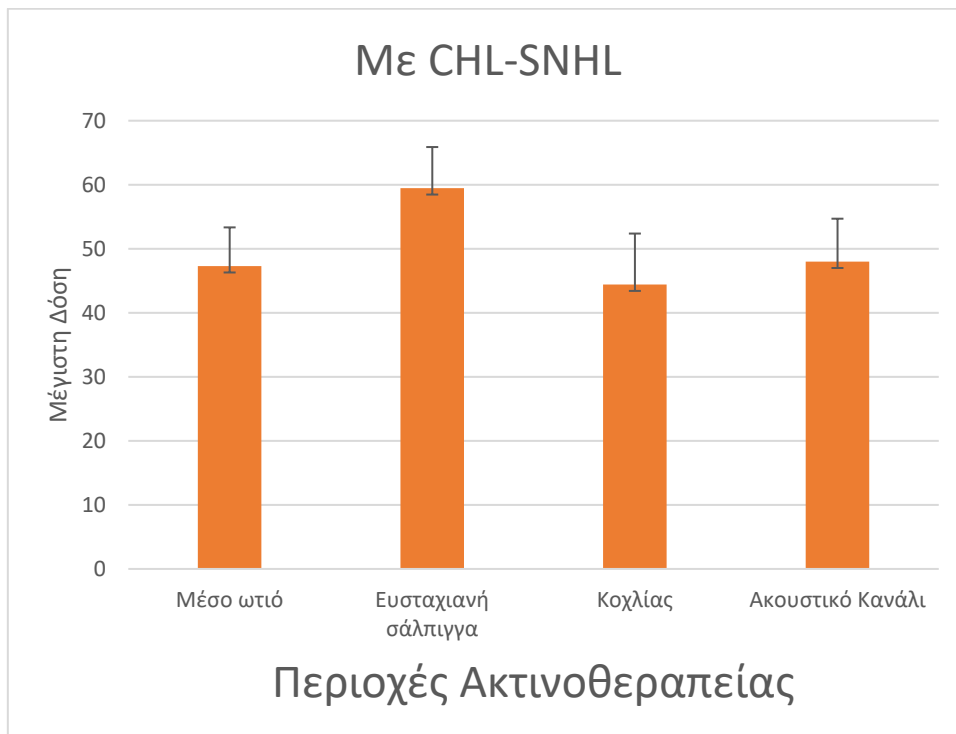
Εικόνα 41: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL υψηλής συχνότητας (0.5-2kHz) και της μέσης δόσης της ακτινοθεραπείας



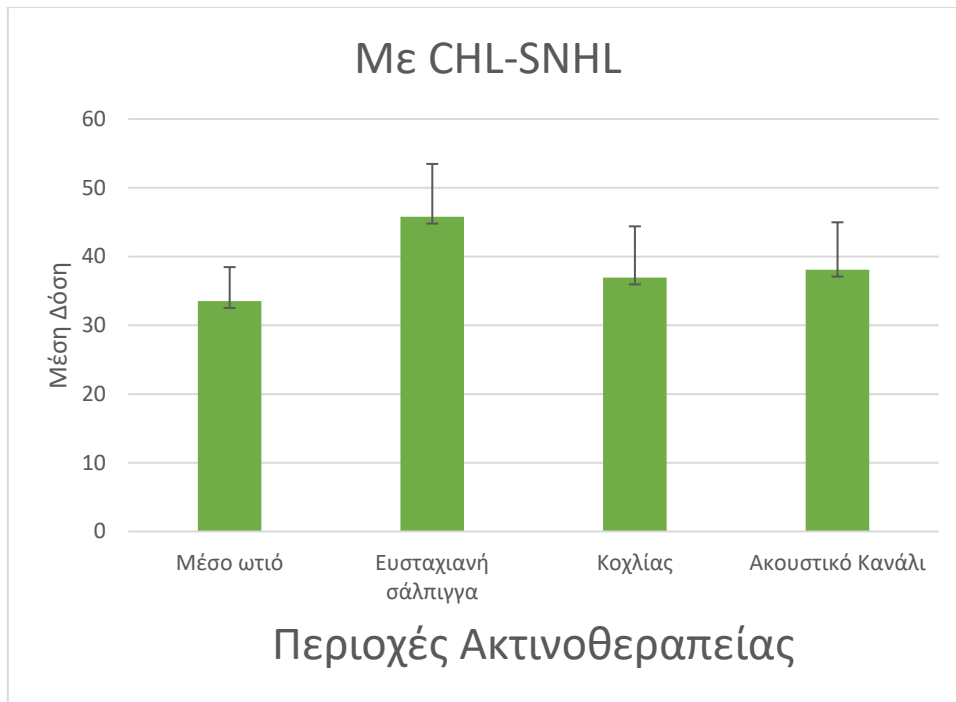
Εικόνα 42: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL υψηλής συχνότητας (0.5-2kHz) και των αντίστοιχων παραμέτρων δόσης ακτινοθεραπείας



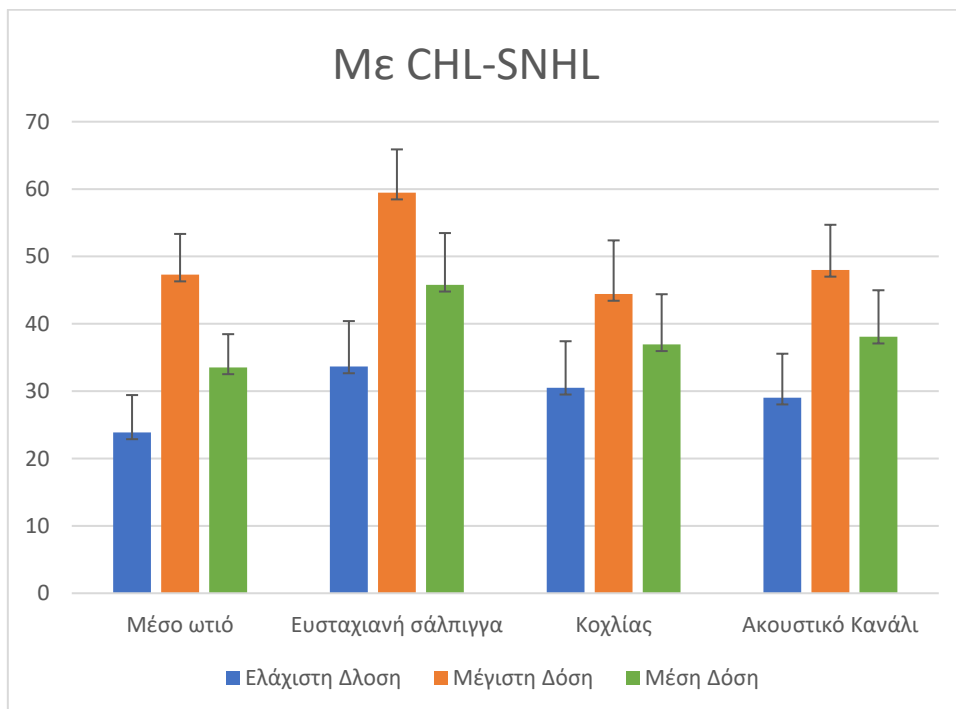
Εικόνα 43: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL υψηλής συχνότητας (0.5-2kHz) και της ελάχιστης δόσης της ακτινοθεραπείας



Εικόνα 44: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL υψηλής συχνότητας (0.5-2kHz) και της μέγιστης δόσης της ακτινοθεραπείας



Εικόνα 45: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL υψηλής συχνότητας (0.5-2kHz) και της μέσης δόσης της ακτινοθεραπείας



Εικόνα 46: Συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης CHL ή SNHL υψηλής συχνότητας (0.5-2kHz) και των αντίστοιχων παραμέτρων δόσης ακτινοθεραπείας

Πίνακας 15:Συσχέτιση των αντίστοιχων παραμέτρων δόσης ακτινοβολίας με την CHL

Παράμετροι(Gy)	Συχνότητα	Όριο αποκοπής	Συχνότητα πάνω απο το όριο αποκοπής	Συχνότητα κάτω απο το όριο αποκοπής	Πιθανότητα P	OR	95%CI
ME Dmin	Χαμηλή	23.15	16/60	12/57	0.477	1.36	0.58-3.21
	Υψηλή	23.15	14/60	8/57	0.198	1.86	0.72-4.86
ME Dmax	Χαμηλή	41.99	21/79	7/38	0.333	1.6	0.61-4.19
	Υψηλή	44.28	17/68	5/49	0.043	2.93	1.00-8.60
ME Dmean	Χαμηλή	29.21	24/91	4/26	0.247	1.97	0.62-6.30
	Υψηλή	29.28	21/90	1/27	0.022	7.91	1.01-61.85
ET Dmin	Χαμηλή	30.17	21/76	7/41	0.202	1.86	0.71-4.83
	Υψηλή	30.17	18/76	4/41	0.066	2.87	0.90-9.15
ET Dmax	Χαμηλή	57.23	23/80	5/37	0.072	2.58	0.90-7.45
	Υψηλή	57.23	19/80	3/37	0.044	3.53	0.97-12.80
ET Dmean	Χαμηλή	40.64	22/79	6/38	0.152	2.06	0.76-5.60
	Υψηλή	42.26	17/71	5/46	0.077	2.58	0.88-7.58

Πίνακας 16:Συσχέτιση των αντίστοιχων παραμέτρων δόσης ακτινοβολίας με την SNHL

Παράμετροι(Gy)	Συχνότητα	Όριο αποκοπής	Συχνότητα πάνω απο το όριο αποκοπής	Συχνότητα κάτω απο το όριο αποκοπής	Πιθανότητα P	OR	95%CI
Co Dmin	Χαμηλή	25.76	8/85	1/32	0.441	3.22	0.39-26.84
	Υψηλή	29.94	24/54	15/63	0.074	2	0.93-4.30
Co Dmax	Χαμηλή	35.51	9/100	0/17			
	Υψηλή	34.75	41/107	1/10	0.093	5.59	0.68-45.77
Co Dmean	Χαμηλή	29.45	9/101	0/16			
	Υψηλή	34.02	27/67	15/50	0.251	1.58	0.72-3.43
IAC Dmin	Χαμηλή	44.53	½	8/115	0.149	13.38	0.76-234.34
	Υψηλή	28.81	23/53	19/64	0.124	1.82	0.85-3.90
IAC Dmax	Χαμηλή	33.15	9/114	0/3			
	Υψηλή	42.13	36/86	6/31	0.025	3	1.12-8.06
IAC Dmean	Χαμηλή	51.27	8/114	8/114	0.215	6.63	0.54-81.17
	Υψηλή	32.72	8/37	8/37	0.029	2.68	1.09-6.59

5.2.7 Αποτελέσματα

Με την πρόοδο στην ραδιοβιολογία, το 5ετές ποσοστό επιβίωσης μετά την θεραπεία του ρινοφαρυγγικού καρκίνου έχει φτάσει περισσότερο από το 80% [71], αλλά οι μακροπρόθεσμες παρενέργειες της ακτινοθεραπείας απαιτούν επίσης, αυξανόμενη προσοχή. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η εξασθένηση της ακοής καταλαμβάνει τη δεύτερη θέση στις καθυστερημένες επιπλοκές μετά από ακτινοθεραπεία για κακοήθειες στο κεφάλι και στο λαιμό [72]. Χρησιμοποιώντας την τεχνολογία IMRT, η λειτουργία του παρωτιδικού αδένου που βρίσκεται στην επιφάνεια του σώματος της κεφαλής και του προσώπου έχει προστατευθεί αποτελεσματικά, αλλά η ακουστική βλάβη από ακτινοβολία εξακολουθεί να παρουσιάζει μια πιο σοβαρή κατάσταση. Με την εισαγωγή του IMRT, η επίπτωση των επιπλοκών που σχετίζονται με το αυτί αναμένεται να μειωθεί. Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών που σχετίζονται με το αυτί σε ασθενείς με NPC που έλαβαν θεραπεία με IMRT έχει αναφερθεί ότι είναι τόσο υψηλή όσο 44.3-52.9% [73,74]. Η συχνότητα εμφάνισης SNHL υψηλής συχνότητας ήταν 37-51.2% και η συχνότητα SNHL χαμηλής συχνότητας ήταν 6-22% [75-78]. Στα δεδομένα μας, η συχνότητα εμφάνισης SNHL υψηλής συχνότητας 35.90% (42/117) και χαμηλής συχνότητας 7.69% (9/117) είναι σχετικά χαμηλή σε σύγκριση με προηγούμενες αναφορές. Οι πιο πιθανές αιτίες είναι ότι οι ασθενείς που συμμετέχουν σε αυτή τη μελέτη είναι στο πρώιμο στάδιο και ο περιορισμός της δόσης των ακουστικών οργάνων όταν εξασφαλίζουν τη δόση του GTV. Εκτός αυτού, το εσωτερικό αυτί είναι το πιο ευαίσθητο όργανο. Υπάρχουν πολλοί λόγοι που υποδηλώνουν την αισθητηριακή απώλεια ακοής-SNHL που επάγεται από την ακτινοθεραπεία-RT, όπως η απώλεια ή ο εκφυλισμός των αγγείων, τα σπειροειδή γαγγλιακά κύτταρα και τα νεύρα του κοχλιακού Co [79,80]. Αυτές οι αλλαγές τείνουν ιδιαίτερα να εμφανίζονται στα εξωτερικά τριχωτά κύτταρα στην βασική έλικα του κοχλία Co, τα οποία είναι υπεύθυνα για τη μεταγωγή ήχων υψηλότερης συχνότητας στο κλινικό (> 2 kHz) [76]. Τα κατώφλια SNHL δεν ήταν ίδια σε διαφορετικές μελέτες. Επί του παρόντος, οι περισσότερες μελέτες ανέφεραν μόνο μια συσχέτιση μεταξύ του SNHL με τη μέση δόση του Co και λίγες μελέτες έχουν αναφέρει συσχέτιση μεταξύ SNHL και άλλων παραμέτρων της δόσης ακτινοβολίας. Οι προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι 6-24 μήνες μετά την παρακολούθηση της ακτινοθεραπείας, παρατηρήθηκε η μείωση της εκκριτικής μέσης ωτίτιδας (otitis media -OME), όταν η δοσολογία επάνω από τον ισθμό(στενότερο σημείο) της ευσταχιανής σάλπιγγας (ET) ήταν μικρότερος από 52 Gy και η δοσολογία στην κοιλότητα του μέσω ωτιού(ME) ήταν κάτω από 46 Gy [70,81]. Στη μελέτη αυτή, αναλύθηκαν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα 70 ασθενών με 117 αυτιά μετά από 5 χρόνια θεραπείας με IMRT, διαπιστώνοντας ότι η μέγιστη ME Dmax και η μέση δόση ME Dmean στο μέσο ωτιό, καθώς και η μέγιστη δόση στην ευσταχιανή σάλπιγγα ET Dmax ήταν οι παράγοντες που σχετίζονται με την αγωγή απώλεια ακοής- CHL υψηλής συχνότητας. Οι ασθενείς με NPC διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο CHL υψηλής συχνότητας εάν η μέγιστη δόση στο μέσο ωτιό ME Dmax είναι > 44.27 Gy, η μέση δόση Dmean είναι > 29.28 Gy ή μέγιστη δόση στην ευσταχιανή σάλπιγγα ET Dmax είναι > 57.23 Gy. Επίσης, το 23.93% (28/117) των ασθενών διαγνώστηκε επίσης CHL χαμηλής συχνότητας. Ο όγκος εισβάλλει σε κοντινές δομές και/ή η ζημιά από ακτινοβολία στην σάλπιγγα μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις στην ανάπτυξη της επαγόμενης από το

ακτινοθεραπεία μέσης ωτίτιδας OME. Όπως αναφέρεται στις βιβλιογραφίες, η δυσλειτουργία της ευσταχιανής σάλπιγγας ET εμφανίζεται κυρίως στο άκρο του χόνδρου και στο εγγύς μέρος [82]. Επιπροσθέτως, η επαγόμενη από 2DRT και IMRT φλεγμονώδη απόκριση των ρινοφαρυγγικών και των παραρινικών κόλπων επίσης επιταχύνει την ανάπτυξη της μέσης ωτίτιδας OME σε κάποιους με NPC ασθενείς. Ο Petsuksiri και άλλοι διαπίστωσαν ότι η συχνότητα εμφάνισης υψηλής συχνότητας (4 kHz) SNHL ήταν 44% για ολόκληρη την ομάδα (48.75% στη συμβατική ακτινοθεραπεία-RT, 37% με IMRT), στο ακουστικό κανάλι IAC η μέση δόση > 50 Gy είχε δείξει τάση αύξησης του κινδύνου εμφάνισης SNHL υψηλής συχνότητας [24]. Ωστόσο, δεν υπάρχει λεπτομερή δοσιμετρική ανάλυση για τα όρια της βλάβης των ακουστικών οργάνων όπως το μέσο ωτιό ME, το εσωτερικό αυτί και το εσωτερικό ακουστικό κανάλι σε αυτό το άρθρο. Οι προηγούμενες μελέτες ήταν κυρίως δοσιμετρική ανάλυση της αγωγής ή αισθητηριακής απώλειας ακοής [69,83]. Δεν αξιολογούσαν πλήρως την ακουστική βλάβη λόγω ακτινοβολίας. Προκειμένου να αξιολογηθεί πλήρως το αποτέλεσμα της ακτινοθεραπείας στην αλυσίδα της ακουστικής λειτουργίας, η μελέτη αυτή ανέλυσε για πρώτη φορά το επίπλοση αγωγής και αισθητηριακής απώλειας ακοής 5 χρόνια μετά τη λήψη ακτινοθεραπείας με διαμόρφωση έντασης(IMRT) και τη συσχέτισή του με τη δόση ακτινοθεραπείας. Οι παράγοντες που σχετίζονται με τους ασθενείς, όπως η ηλικία, έχουν αναφερθεί ότι επηρεάζουν την SNHL [84]. Στη μελέτη αυτή, η συχνότητα εμφάνισης SNHL / CHL χαμηλής συχνότητας και SNHL υψηλής συχνότητας δεν ήταν στατιστικά διαφορετικές σε κάθε ηλικιακή ομάδα, φύλο, στάδιο T, στο στάδιο του όγκου, και εάν είχε ληφθεί χημειοθεραπεία. Η συχνότητα εμφάνισης CHL υψηλής συχνότητας ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ διαφορετικών ομάδων φύλου και στις ομάδες με διαφορετικό στάδιο T. Μεταξύ αυτών, η συχνότητα εμφάνισης CHL υψηλής συχνότητας στα θηλυκά ήταν υψηλότερη από αυτή των CHL υψηλής συχνότητας στα αρσενικά, τα οποία μπορεί να σχετίζονται με τη μεροληψία στην αναλογία των αρσενικών και τα θηλυκά που περιλαμβάνονται στη μελέτη. Η συχνότητα εμφάνισης CHL υψηλής συχνότητας των ομάδων στο στάδιο T4 ήταν υψηλότερη από αυτές του T (1-3) υψηλής συχνότητας CHL, η οποία μπορεί να σχετίζεται με την ανάγκη για μεγαλύτερες δόσεις ακτινοθεραπείας για υψηλότερα T-στάδια. Αυτό σημαίνει ότι καθώς το μέγεθος του όγκου μειώνεται, υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα για την προστασία της λειτουργίας του μέσο ωτιού(ME). Επί του παρόντος, οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν μόνο μια συσχέτιση μεταξύ της SNHL και της μέσης δόσης του κοχλιακού Co, και λίγες μελέτες έχουν αναφέρει συσχετισμούς μεταξύ SNHL και δόσης ακτινοβολίας. Σε αυτή τη μελέτη, μελετήθηκε μια σειρά παραμέτρων των δόσεων ακτινοβολίας για το όργανο κινδύνου (Co, εσωτερική ακουστική κανάλι) που σχετίζεται με την αισθητηριακή απώλεια ακοής και βρέθηκε ότι η ελάχιστη δόση ακτινοβολίας του κοχλιακού Co στην ομάδα με SNHL υψηλής συχνότητας (30.50 ± 6.91 Gy) ήταν μεγαλύτερη από ότι στην ομάδα με μη SNHL υψηλής συχνότητας (22.36 ± 13.48 Gy). Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική. Επιπλέον, οι παράμετροι της δόσης ακτινοβολίας (ελάχιστη δόση, μέγιστη δόση και μέση δόση) του εσωτερικού ακουστικού καναλιού δεν ήταν στατιστικά διαφορετικές μεταξύ της ομάδας με SNHL και της ομάδας με μη SNHL. Ο πιθανός λόγος είναι ότι, δεδομένου ότι το Co είναι πιο εγγύς με το NPC σε σχέση με το IAC, αυτό βρίσκεται συνήθως σε μια περιοχή υψηλής δόσης και επηρεάζεται περισσότερο με τη δόση ακτινοβολίας, η οποία έχει παρόμοια συσχέτιση με την

κατανομή της δόσης του κοχλιακού Co που προκαλείται από το SNHL. Στην ίδια χρονική περίοδο, πραγματοποιήσαμε μια σειρά παραμέτρων των δόσεων ακτινοβολίας στο όργανο κινδύνου (ME, ET) που σχετίζονται με την αγωγή απώλεια ακοής και διαπίστωσαν ότι η μέγιστη δόση ακτινοθεραπείας στην ευσταχιανή σάλπιγγα-ET ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα με CHL υψηλής συχνότητας (59.47 ± 6.42 Gy) από αυτή της ομάδας με μη-CHL υψηλής συχνότητας (57.17 ± 9.35 Gy). Αυτή η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική. Αυτό δείχνει επίσης ότι η μέγιστη δόση ακτινοβολίας στην ευσταχιανή σάλπιγγα ET παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της αγωγικής απώλειας ακοής, ειδικά σε μακροπρόθεσμη ραδιενεργή αγωγή απώλεια ακοής. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ μέγιστης δόσης στο μέσο ωτιό ME Dmax, η μέση δόση ME Dmean και η μέγιστη δόση στην ευσταχιανή σάλπιγγα ET Dmax και CHL υψηλής συχνότητας. Όταν ME Dmax > 44.27 Gy, ME Dmean > 29.28 Gy ή ET Dmax > 57.23 Gy, ο κίνδυνος εμφάνισης CHL υψηλής συχνότητας του ασθενούς αυξήθηκε. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι η προκαλούμενη από ακτινοβολία βλάβη στο μέσο ωτιό ME και στην ευσταχιανή σάλπιγγα ET παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της αγωγικής απώλειας ακοής. Εκτός από την τοξικότητα στην ακτινοβολία, οι Hsin και άλλοι [83] επίσης ανέλυσε την επίδραση μονομερών πρωτοπαθών όγκων στην μετεγχειρητική νόσο των αυτιών σε ασθενείς με NPC. Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι η βλάβη στην ευσταχιανή σάλπιγγα ET που προκαλείται από πρωτεύοντες όγκους μπορεί να επηρεάσει τις ασθένειες των αυτιών. Στη μελέτη αυτή, δεν αναλύθηκαν οι επιδράσεις των πρωτεύοντων όγκων στη νόσο των αυτιών μόνο. Ως εκ τούτου, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί εάν η βλάβη στην ET που σχετίζεται με όγκους ή τραυματισμού του μυ λόγω ακτινοβολίας γύρω από την ευσταχιανή σάλπιγγα παίζει σημαντικότερο ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου του αυτιού. Επιπλέον, δεν είναι σαφές εάν η αγωγή απώλεια ακοής CHL έχει οποιεσδήποτε παρενέργειες.

5.3 Απώλεια ακοής μετά από χημειοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

5.3.1 Εισαγωγή

Το 1965, οι Rosenberg et al. [85] περιγράφουν ότι οι ενώσεις λευκόχρυσου αναστέλλουν την κυτταρική διαίρεση σε *Escherichia coli*. Από τη νέα χιλιετία, η χημειοθεραπεία και η βραχυθεραπεία με βάση την cisplatin (cis-diamminedichloridoplatinum, CDDP) έχουν γίνει το πρότυπο φροντίδας για τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας [85]. Ωστόσο, η θεραπεία CDDP έχει αριθμό παρενεργειών που περιορίζουν τη δόση, συμπεριλαμβανομένης της νεφροτοξικότητας, της ωτοτοξικότητας, της νευροτοξικότητας και της αιματοτοξικότητας. Τα επίπεδα λευκόχρυσου στον ορό είναι ακόμα αυξημένα > 20 χρόνια μετά τη θεραπεία εξαιτίας της ελλιπούς νεφρικής απέκκρισης [86-96]. Η ωτοτοξικότητα που προκαλείται από λευκόχρυσο μπορεί να εκδηλωθεί ως διμερής, προοδευτική και μη αναστρέψιμη απώλεια ακοής που έχει σημαντική επίπτωση στην ποιότητα ζωής, το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης και την παραγωγικότητα [97, 98]. Οι μοριακοί μηχανισμοί της ωτοτοξικότητας της σισπλατίνης περιλαμβάνουν τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου που προκαλούν οξειδωτική βλάβη των νουκλεϊνικών οξέων. Το όργανο του Corti είναι πιο ευαίσθητο στην έκθεση της σισπλατίνης, με αποφύλιση του τριχοκυττάρου, με αποτέλεσμα την απώλεια των εξωτερικών τριχών που εξαρτώνται από τη συγκέντρωση, εντός 2 ημερών μετά το CDDP [99, 100]. Επιπλέον, είχε ως αποτέλεσμα μια μακροπρόθεσμη ευαισθησία στην απώλεια της ακοής μετά από θεραπείες με σισπλατίνη. Ο θόρυβος και τα ωτοτοξικά φάρμακα όπως η αμινογλυκοσίδη μπορεί να ενισχύσουν το αποτέλεσμα [101]. Έχει καταδειχθεί μια αρχική ανύψωση των ακουδιακών ορίων υψηλής συχνότητας, ακολουθούμενη από προοδευτική απώλεια στις χαμηλότερες συχνότητες με συνεχή θεραπεία [102]. Η ηλικία κατά τη στιγμή της χημειοθεραπείας, τα επίπεδα της σισπλατίνης ορού και η σωρευτική δόση της σισπλατίνης, ο αριθμός και η διάρκεια των κύκλων χημειοθεραπείας, καθώς και η μέθοδος εφαρμογής, όπως και οι πολυμορφισμοί των γονιδίων και της γλουταθειίνης S-τρανσφεράσης συσχετίζονται με την αναφερόμενη τοξικότητα [101, 103]. Ωστόσο, η διαατομική μεταβλητότητα της ωτοτοξικότητας είναι βαθιά και εξακολουθεί να απουσιάζει ένα γενικά αποδεκτό σύστημα κατάταξης μεταξύ των Ογκολόγων. Αυτό περιπλέκεται από το γεγονός ότι στην πλειονότητα των ερευνών σχετικά με την απώλεια ακοής που σχετίζεται με το CDDP, το CDDP είχε συνδυαστεί με άλλες χημειοθεραπείες ή/και άμεσες ακτινοβολίες του αιθουσαίου-κροκιδωτικού οργάνου [96, 97, 104-109]. Μόνο λίγες έρευνες αναφέρουν την επίδραση της σισπλατίνης που εφαρμόστηκε ως μονοθεραπεία [110]. Ως εκ τούτου, όλοι οι ενήλικες ασθενείς πριν από την προγραμματισμένη χημειοθεραπεία ή ραδιοχημειοθεραπεία θα πρέπει να λαμβάνουν ακουομετρικές εξετάσεις για την παρακολούθηση της εμφάνισης της απώλειας ακοής που προκαλείται από τη σισπλατίνη [104, 105, 107, 111]. Η ακουστική εξέταση σε υψηλότερες συχνότητες > 8000 Hz έχει αποδειχθεί πιο ευαίσθητη από τη δοκιμή 8000 Hz [112]. Στην πλειονότητα των ερευνών σχετικά με την απώλεια ακοής σχετικά με το CDDP, το CDDP συνδυάστηκε με άλλες χημειοθεραπείες ή/και ακτινοβολία [103, 113]. Η ωτοτοξικότητα συνήθως ανιχνεύεται όταν γίνεται εμφανής ένα πρόβλημα επικοινωνίας

[110]. Παρόλο που οι πιθανές ακουστικές αξιολογήσεις παραμένουν το μόνο αξιόπιστο μέσο για την ανίχνευση της ωτοτοξικής τοξικότητας πριν καταστεί συμπτωματική, ακόμη και στις ανεπτυγμένες χώρες, αυτό δεν έχει γίνει μέρος του τυποποιημένου χρονοδιαγράμματος παρακολούθησης μετά τη θεραπεία του καρκίνου [114].

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η αξιολόγηση της αντικειμενικής απώλειας ακοής σε συσχετισμό με το αποτέλεσμα ακοής που αναφέρθηκε από τον ασθενή σε μια μονοθεσμική ομάδα ασθενών με αποδεδειγμένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας μετά από (μονοφωνική) βασική ή επικουρική χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη. Ένας περαιτέρω στόχος ήταν να εκτιμηθεί κατά πόσον είναι ακόμη απαραίτητη η εξέταση ρουτίνας σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που υποβάλλονται σε τυπική χημειοθεραπεία.

5.3.2 Υλικά και μέθοδοι

Μετά από δεοντολογική έγκριση, συμπεριλήφθηκαν 51 ασθενείς με ιστολογικά αποδεδειγμένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας με ένδειξη για πρωτογενή ή επικουρική χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη δεν είχαν ιστορικό σοβαρών προβλημάτων ακοής ή έκθεσης στο θόρυβο. Όλοι οι ασθενείς είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία με ρυθμό διήθησης τουλάχιστον 60ml/h. Κανένας ασθενής δεν έδειξε ενδείξεις μεταστατικής νόσου (εκτός από ιστολογικά αποδεδειγμένη μεταστάσεις λεμφαδένων, pM1Lym), ούτε είχε υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία στην περιοχή της κεφαλής και του λαιμού ή στο κροταφικό οστό. Τα στάδια της International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) των 51 ασθενών ήταν IA (n = 2), IB (n = 16), IIA (n = 3), IIB (n = 23), IIIA (n = 1), IIIB (n = 6) και IVB (pM1LYM, n = 1). Οι ενδείξεις για την πρωτογενή χημειοδιάσταση ήταν ιστολογικά επιβεβαιωμένες πυελικές ή/και υποαορτικές λεμφαδένες ή/και τοπικά προχωρημένη νόσος (\geq FIGO III) ή ένας συνδυασμός παραγόντων ενδιάμεσου κινδύνου (συμμετοχή λεμφοαγγειακού χώρου = LSVI +, κατάταξη γ40, ηλικία < χρόνια, ογκώδης νόσος).

5.3.3 Χημειοθεραπεία

Για τον σχεδιασμό της ακτινοβολίας, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία με χρήση συσκευών ακινητοποίησης (“kneefix” and “footfix,” Unger®, Mülheim-Kärlich, Germany) με φέτες 2mm και i. v. μέσο αντίθεσης με πλήρη ουροδόχο κύστη. Σε ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένες μεταστάσεις λεμφαδένων στην παρααορτική περιοχή, ο προγραμματισμός CT επεκτάθηκε μέχρι τα νεφρικά αγγεία. Η συνταγογραφούμενη δόση ήταν 1.8-GY μονά κλάσματα σε συνολική δόση 50.4 GY στον όγκο του στόχου σχεδιασμού (PTV_A). Η ολοκληρωμένη ώθηση δόθηκε στην παραμετρική περιοχή, που καθορίστηκε σε ανατομικά ορόσημα και δείκτες τιτανίου κατά τη διάρκεια της λαπαροσκοπικής διαδικασίας ανασυγκρότησης συν ένα περιθώριο 0.8 – 1 cm (= PTV_B) με 2.12 σε 59.36 Gy σε 28 κλάσματα. Η μη καθοδηγούμενη ενδοδερμική θεραπεία πραγματοποιήθηκε με πέντε μονά κλάσματα σε

ονομαστική συνολική δόση 25 GY που κάλυπτε τον υπολειπόμενο όγκο στη μαγνητική τομογραφία κατά τη στιγμή της έναρξης της θεραπείας με ένεση. Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν είτε με ογκομετρική θεραπεία τόξου (VMAT) με φωτόνια 6-MV σε γραμμικό επιταχυντή (DHX. Varian®, Palal Alto, CA, ΗΠΑ) ή με χρήση ελικοειδής θεραπεία (Tomotherapy; Accuray®, Sunnyvale, CA, ΗΠΑ) με φωτόνια 6-MV και ημερήσια καθοδήγηση εικόνας. Η χημειοθεραπεία αποτελούνταν από 40 mg/m² επιφάνεια σώματος σισπλατίνης για πέντε εβδομαδιαίες εφαρμογές.

5.3.4 Ακουομετρικές δοκιμές

Βασική ακουστική ακτινομετρία τόσο για την αγωγιμότητα του αέρα όσο και για την οστική αγωγιμότητα, εκτελέστηκε στις 250, 500, 1000, 2000, 4000 και 8000 Hz μαζί με την ακουομετρία σύνθετης αντίστασης πριν και μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας (audiometry system Dorn AT335, Version 6.50, and AT900; Auritec®, Hamburg, Germany). Η ωτοτοξικότητα μετρήθηκε με τη χρήση συγκρίσεων ενδο-μεμονωμένων ακουογραφημάτων [99, 101]. Οι διορθώσεις που οφείλονται στην αναμενόμενη φυσιολογική απώλεια ακοής που σχετίζεται με την ηλικία σε υγιή άτομα πραγματοποιήθηκαν για όλους τους ασθενείς [115, 116].

5.3.5 ASHA Κριτήρια

Τα Διεθνή Αμερικανικά Κριτήρια Ομιλίας-Γλώσσας-Ακρόασης (international American Speech-Language-Hearing Association -ASHA) καθορίζουν την απώλεια ακοής ως όριο ακοής σε οποιαδήποτε συχνότητα (0.25 έως 12 kHz) που υπερβαίνει τα 20 dB για κάθε αυτί. Τα ASHA κριτήρια της καθορίζουν τη σοβαρότητα της απώλειας ακοής για τουλάχιστον μία δοκιμασμένη συχνότητα για οποιοδήποτε αυτί [117] ως: ήπια απώλεια ακοής 21 έως 40 dB, μέτρια: 41 έως 55 dB, μετρίως σοβαρή: 56 έως 70 dB, σοβαρή: 71 έως 90 dB, και εντονότατη: 90 dB για τουλάχιστον μία δοκιμασμένη συχνότητα για κάθε αυτί [117]

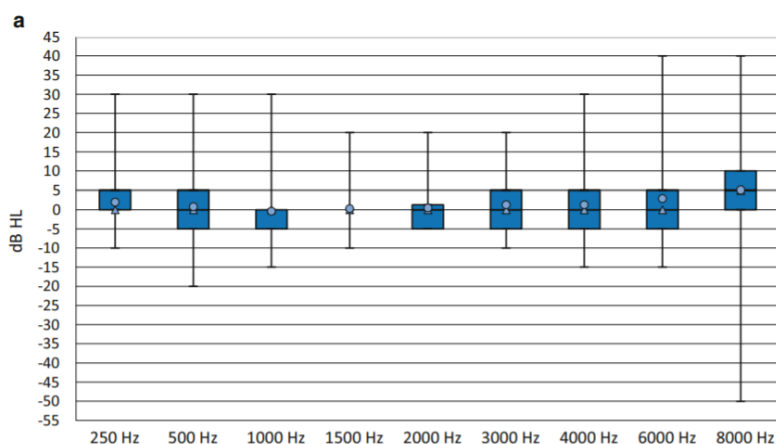
5.3.6 Στατιστικές

Οι ασθενείς ολοκλήρωσαν ερωτηματολόγια σχετικά με τις επιπτώσεις αυτοαναφερόμενων συμπτωμάτων σχετικά με την ποιότητα ζωής. Ένα επικυρωμένο ερωτηματολόγιο (Oldenburg Sentence Test χρησιμοποιήθηκε για να ποσοτικοποιηθεί η λειτουργία ακοής που αναφέρθηκε από τον ασθενή και η βλάβη τους στην καθημερινή ζωή. Δώδεκα τυποποιημένες ερωτήσεις έπρεπε να απαντηθούν, με μέγιστο πέντε πόντους ανά ερώτηση. Θα μπορούσε να επιτευχθεί μέγιστο σύνολο 60 βαθμών (το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα) [117 – 120]. Αναπάντητες απαντήσεις διορθώθηκαν από έναν συντελεστή διόρθωσης των πόντων/δεδομένες απαντήσεις × 60.

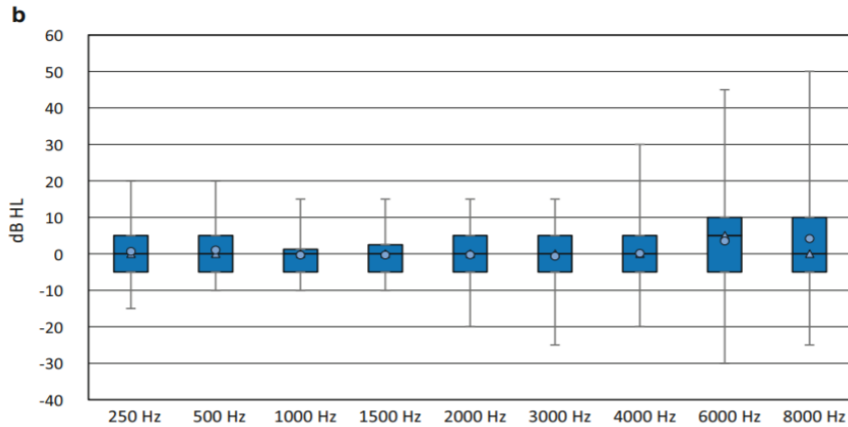
Περιγραφικές αναλύσεις περιλαμβάνουν μέσα, διαλογικούς, τυπικές αποκλίσεις και σειρές για ποσοτικές μετρήσεις, καθώς και απόλυτες συχνότητες και ποσοστά για κατηγορηματικές μεταβλητές. Για καθεμία από τις συχνότητες και ξεχωριστά για το αριστερό και το δεξί αυτί, η μηδενική υπόθεση "καμία απώλεια ακοής" ελέγχθηκε έναντι της εναλλακτικής υπόθεσης "απώλεια ακοής" χρησιμοποιώντας τη διπλής όψης t-Test με σφάλμα τύπου ένα 0.05 (διπλής όψης) και καμία διόρθωση για πολλαπλές δοκιμές. Εκτός από τις πρώτες διαφορές, ελέγχθηκαν οι διορθωμένες διαφορές των ορίων ακοής χρησιμοποιώντας δεδομένα απώλειας ακοής που σχετίζονται με την ηλικία. Αυτό έγινε με τον υπολογισμό του χρονικού διαστήματος μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης ακουομετρίας και της αναμενόμενης απώλειας ακοής — η οποία επίσης εξαρτιόταν από την ηλικία των ασθενών — σύμφωνα με την Gablenz και την et al. και το Holube et al.[121,122]. Αυτή η αναμενόμενη απώλεια τότε αφαιρείται από την παρατηρηθείσα απώλεια για να πάρει τη σωστή διαφορά.

5.3.7 Αποτελέσματα

Η διάμεση ηλικία στη διάγνωση ήταν 46 έτη (εύρος 24 – 74 ετών). Σχετικά με την κατάσταση του καπνίσματος, 24 ασθενείς (46%) ήταν ενεργοί ή πρώην καπνιστές, ενώ 28 (54%) ασθενείς ήταν μη καπνιστές. Η μέση συνολικά χορηγούμενη εβδομαδιαία δόση σισπλατίνης ήταν 70 ± 14.2 mg. Οι σωρευτικές δόσεις σισπλατίνης κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας κυμαίνονταν μεταξύ 115.2 και 400mg, με μέση δόση 336.1 mg (μέση 342 ± 52.7 mg). Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο ακτινοβολίας. Η ακουομετρία εκτελέστηκε πριν και μετά από την χημειοθεραπεία. Το μέσο διάστημα μεταξύ της τελευταίας χημειοθεραπείας και της δεύτερης ακουομετρίας ήταν 320 ± 538 ημέρες (35 – 2262 ημέρες). Μεταβολές στο όριο ακοής ≥ 20 dB εμφάνισαν 32/52 ασθενείς (62%) μετά από χημειοθεραπεία, 55% από αυτούς για συχνότητες ≥ 6000 Hz. Για συχνότητες 6 και 8 kHz, οι διαφορές στο όριο ακοής ήταν 2.90 έναντι 5.1 dB για το δεξί αυτί και 3.50 και 4.12 για το αριστερό αυτί, αντίστοιχα (Εικ. 47). Ο ουδός ακοής μετρήθηκε σε μονάδες dB HL δηλαδή decibel επιπέδου ή στάθμης ακοής (decibel hearing level)

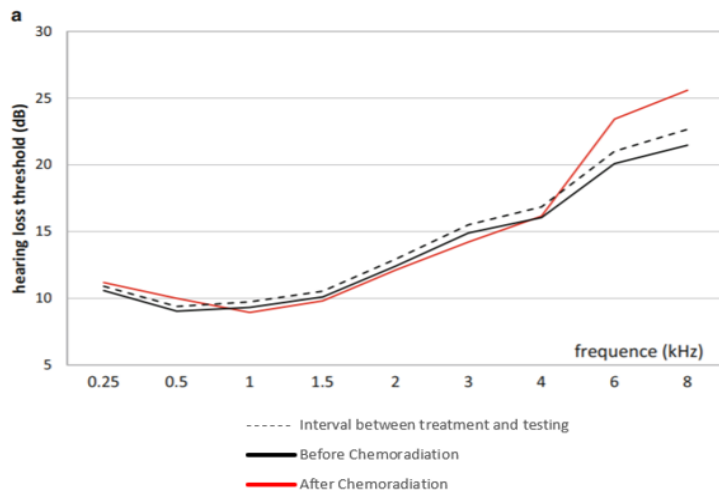


Εικόνα 47α: Διαφορές στο όριο ακοής στο δεξί αυτί. Το υψηλό όριο συμβολίζεται με τα μπλε κουτιά, το κανονικό με κυκλάκια και μέσο με τα τρίγωνα

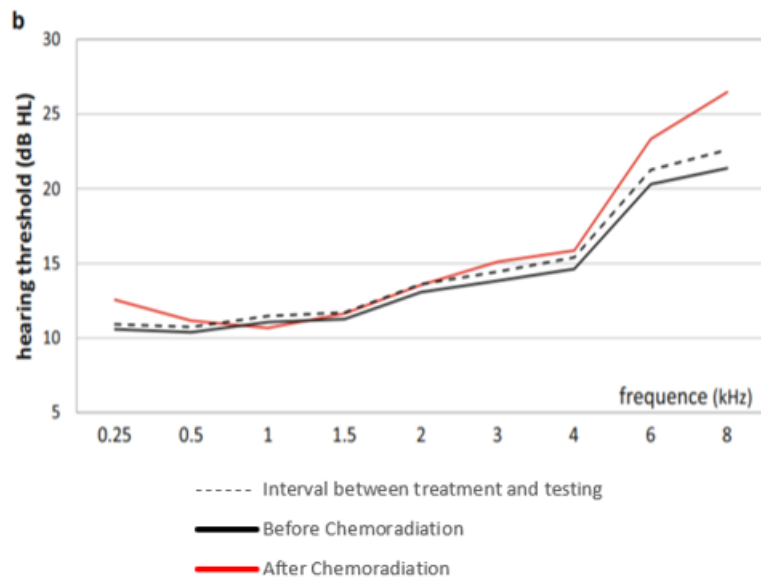


Εικόνα 47β: Διαφορές στο όριο ακοής στο αριστερό αυτί

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαφορετικά χρονικά διαστήματα μεταξύ της τελευταίας εφαρμογής χημειοθεραπείας και του τεστ ακοής, έγινε διόρθωση για την αναμενόμενη επικάλυψη εμφάνισης απώλεια ακοής, η οποία μπορεί επίσης να είναι ανεξάρτητη από τη σισπλατίνη [121]. Μετά την προσαρμογή για περίοδο ηλικίας/χρόνου μεταξύ των δύο ακουστικών δοκιμών, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μετρήσεων πριν και μετά τη χημειοθεραπεία (Εικ. 47 · Πίνακες 17 και 18) στα 6 και 8MHz.



Εικόνα 48α: Όρια ακοής για συχνότητες (0.25-8kHz) πριν την χημειοθεραπεία, μετά από αυτήν και αναμενόμενη ακοή μετά την προσαρμογή με τον χρόνο για το αριστερό αυτί



Εικόνα 48β: Όρια ακοής για συχνότητες (0.25-8kHz) πριν την χημειοθεραπεία, μετά από αυτήν και αναμενόμενη ακοή μετά την προσαρμογή με τον χρόνο για το δεξί αυτί

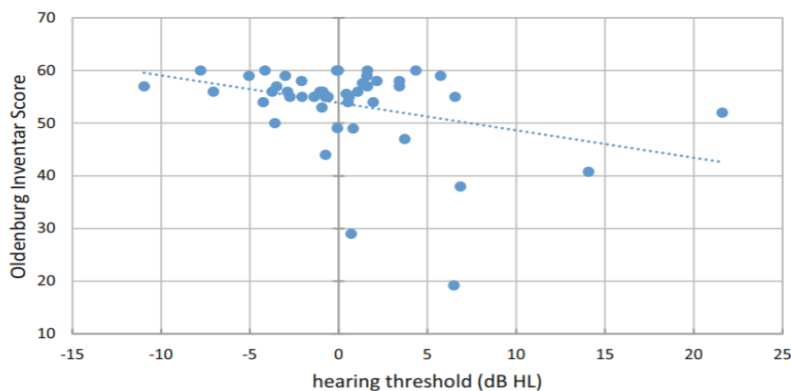
Πίνακας 17: Διαφορές ακοής για συχνότητες (0.25-8kHz) μετά την χημειοθεραπεία για το αριστερό αυτί μετά την προσαρμογή για περίοδο ηλικίας/χρόνου μεταξύ των δύο ακουστικών δοκιμών

Right Ear Frequency(kHz)	Mean Difference(dB)	Πιθανότητα P
0.25	1.63569	0.115
0.5	0.41694	0.668
1	-0.79090	0.338
1.5	-0.14120	0.851
2	-0.05391	0.936
3	0.65835	0.448
4	0.45978	0.678
6	1.94737	0.147
8	3.86704	0.058

Πίνακας 18:: Διαφορές ακοής για συχνότητες(0.25-8kHz) μετά την χημειοθεραπεία για το δεξί αυτί μετά την προσαρμογή για περίοδο ηλικίας/χρόνου μεταξύ των δύο ακουστικών δοκιμών

Left Ear Frequency(kHz)	Mean Difference(dB)	Πιθανότητα P
0.25	0.27476	0.786
0.5	0.60725	0.458
1	-0.79090	0.286
1.5	-0.82748	0.226
2	-0.82314	0.340
3	-1.30243	0.209
4	-0.69406	0.558
6	2.58333	0.169
8	2.92976	0.105

Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας- World Health Organization (WHO [121], υπήρξε αυξανόμενη απώλεια ακοής σε 2 ασθενείς, από βαθμού 0 έως βαθμού 2 και από βαθμού 0 έως βαθμού 1 για το αριστερό και το δεξί αυτί, αντίστοιχα. Όσον αφορά την δόση της σισπλατίνης και του καπνίσματος των ασθενών, δεν υπήρχε συσχετισμός με το βαθμό απώλειας της ακοής ($P = 0.63$, $P = 0.84$). Οι ασθενείς >40 ετών ήταν σε υψηλότερο κίνδυνο για απώλεια ακοής από τους νεότερους ασθενείς. Το ποσοστό των ασθενών με διαταραχή της ακοής αυξήθηκε από 20% μεταξύ των ασθενών ηλικίας 20 – 30 ετών σε 50% των ασθενών ήταν > 60 χρονών. Όσον αφορά τα κριτήρια της ASHA, 19/52 (36%) ασθενείς παρουσίασαν σημαντική απώλεια ακοής. Προσαρμοσμένο για την ηλικία, σε μόνο 7/52 ασθενείς (13%) η απώλεια ακοής μπορεί να τεκμηριωθεί σύμφωνα με τα κριτήρια της ASHA. Το ερωτηματολόγιο του Όλντενμπουργκ ολοκληρώθηκε με 47 ασθενείς. Τα αναφερόμενα ελάχιστα και μέγιστα σημεία ήταν 30/60 και 60/60, αντίστοιχα, με μέση τιμή 56 ± 6 βαθμών. Η πλειονότητα των ασθενών έφθασαν τα 50/60 – 60/60 σημεία. Τα αποτελέσματα αυτά συσχετίζονται με οριακές διαφορές ± 5 dB (Εικ. 49).



Εικόνα 49: Αποτελέσματα σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο του Όλντενμπουργκ

Σημείωση, η αυτοαναφερόμενη εξασθένιση της ακοής και η απώλεια ακοής σε dB μετά από χημειοθεραπεία δεν είχαν καμία σχετική επίδραση για την καθημερινή δραστηριότητα σε οποιονδήποτε ασθενή. Συζήτηση σχετικά με τη δόση, τον γενετικό προσδιορισμό και αρκετούς παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή, η σισπλατίνη μπορεί να προκαλέσει μόνιμη αμφίδρομη αισθητηριακή απώλεια ακοής απώλεια ακοής σε σημαντικό αριθμό ασθενών. Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η βλάβη στο σύστημα ακοής είναι μόνιμη [123]. Η κρανιακή ακτινοβολία (βάση του κρανίου) μπορεί να επιδεινώσει αυτή τη μη αναστρέψιμη απώλεια ακοής [113]. Ωστόσο, τα περισσότερα κλινικά πρωτόκολλα περιέχουν έναν συνδυασμό σισπλατίνης και τουλάχιστον ενός ακόμη κυτταροτοξικού φαρμάκου [112, 124 – 126], έναν συνδυασμό με άλλους νευροτοξικούς παράγοντες [98, 124, 126, 127], ή/και μια θεραπεία ακτινοβολίας στην περιοχή της κεφαλής και του λαιμού ή στη βάση του κρανίου [128]. Για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για κακοήθειες κεφαλής και τραχήλου, η ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών έδειξε ότι η σωρευτική δόση της σισπλατίνης, η ακτινοκριτική μέση ωτίτιδα που προκαλείται από ακτινοβολία και η δόση σε 0.1 cc (D 0.1 cc) στον κοχλία είναι παράγοντες που προβλέπουν νευροαισθητήρια απώλεια ακοής [129]. Τα αντιοξειδωτικά έχουν δείξει αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της ωτοξικότητας σε ζωικά μοντέλα και ασθενείς [130], αλλά δεν έχουν βρει την είσοδο στην κλινική πρακτική. Είναι πιθανό ότι η γονιδιακή ανάλυση μπορεί τελικά να είναι σε θέση να εντοπίσει τους ασθενείς που είναι ευάλωτοι στην ωτοξικότητα στο μέλλον. Ωστόσο, συνιστάται μια δοκιμή ακοής ρουτίνας για όλους τους ασθενείς στους οποίους προγραμματίζεται χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Διάφορες μέθοδοι για την αναφορά της ωτοτοξικότητας που προκαλείται από πλατίνα, συμπεριλαμβανομένων των κριτηρίων του Εθνικού Ινστιτούτου καρκίνου- National Cancer Institute (NCI), του συστήματος βαθμολόγησης του Μποκ, των κριτηρίων της ASHA, των κριτηρίων της WHO, των κριτηρίων της παιδιατρικής Ογκολογικής Ομάδας- Pediatric Oncology Group (POG), και πολλών άλλων έχουν δημοσιευθεί [127, 131, 132] και χρησιμοποιούνται διεθνώς, καθιστώντας έτσι τις συγκρίσεις μεταξύ των μελετών δύσκολες [99]. Στόχος της παρούσας ανάλυσης ήταν η αξιολόγηση της ανάγκης για τακτική παρακολούθηση της ωτοτοξικότητας στο πλαίσιο της χημειοθεραπείας με σισπλατίνη σε μια ομάδα ασθενών που έπασχαν από ομοιογενή καρκίνο του τραχήλου της μήτρας[34]. Υπάρχει ένα ευρύ φάσμα της αναφερόμενης απώλειας ακοής σε ασθενείς με διαφορετικές οντότητες όγκου. Ο Μποκμεμάγιερ περιέγραψε απώλεια ακοής σε 66% των ασθενών με δοκιμές συχνοτήτων 0.5 έως 8 kHz σε μέσο όρο 4.8 έτη μετά την χημειοθεραπεία με βάση την σισπλατίνη [118, 122, 133]. Σε ασθενείς με καρκίνο του κεφαλιού και του τραχήλου που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία, η Τζέην et al. [104] ανέφεραν απώλεια ακοής σε 27.5, 72.5 και 82.5% σε 2, 4 και 8 kHz, αντίστοιχα. Τα υψηλότερα ποσοστά απώλειας ακοής οφείλονται στην ακτινοβολία της περιοχής της κεφαλής και του λαιμού, ακόμη και με παρωχημένες τεχνικές ακτινοβολίας

Στην ομάδα, 32/52 ασθενείς (62%) έχουν βιώσει μεταβολές στο όριο ακοής ≥ 20 dB μετά τη χημειοθεραπεία, 55% από αυτούς για συχνότητες ≥ 6000 Hz. Οι αριθμητικές διαφορές μεταξύ των μέσων τιμών πριν και μετά τη χημειοθεραπεία ήταν 5 dB, που είναι συγκρίσιμες με άλλες δημοσιεύσεις [126]. Όπως ανέφεραν άλλοι συντάκτες, η απώλεια ακοής ήταν κυρίως διμερής, συμμετρική και υπεράνω του εύρους ομιλίας [98]. Αυτό αντικατοπτρίζεται στο αποτέλεσμα που αναφέρθηκε από τον ασθενή στο

ερωτηματολόγιο. Σύμφωνα με την ταξινόμηση της WHO υπήρχε μια αυξανόμενη απώλεια ακοής σε μόνο 2 ασθενείς της τρέχουσας μελέτης. Όσον αφορά την τακρίτηρια της ASHA, το 36% της ομάδας βίωσε σημαντική απώλεια ακοής, η οποία είναι μικρότερη από την αξιολόγηση με αντικειμενική μέτρηση. Απαρατήρητη από πολλούς συγγραφείς, η ακοή είναι μια φυσιολογική λειτουργία που εξαρτάται από τη γενετική, την ηλικία και τον τρόπο ζωής. Ο κίνδυνος εμφάνισης απώλειας ακοής φάνηκε σημαντικός για τα παιδιά και τους ασθενείς > 42 ετών [123]. Στη μελέτη, παρουσιάστηκε μη επιλεγμένος αριθμός ασθενών με ευρύ φάσμα ηλικίας και μέση ηλικία > 40 χρόνια. Μεταβολές που εξαρτώνται από την ηλικία σε ενήλικες ασθενείς πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την ερμηνεία των πορισμάτων για διάφορους λόγους: υπάρχουν φυσιολογικές μεταβολές κατά τη διάρκεια ζωής ενός ατόμου που εξαρτώνται από τη γενετική και τον τρόπο ζωής [104, 125]. Μετά την εφαρμογή της σισπλατίνης, η μέγιστη τιμή της απώλειας ακοής μετά τη χημειοθεραπεία μπορεί να υποτιμηθεί εάν η δοκιμή πραγματοποιηθεί πολύ νωρίς ή υπερεκτιμηθεί εάν η δοκιμή γίνει χρόνια αργότερα λόγω προοδευτικής απώλειας ακοής μετά από χημειοθεραπεία και αλληλοκαλυπτόμενων επιπτώσεων της ηλικίας και του τρόπου ζωής. Ως εκ τούτου, χρησιμοποιήθηκαν συγκεκριμένες διορθώσεις ηλικίας και φύλου για να δημιουργηθεί μια έγκυρη προσέγγιση της αναμενόμενης λειτουργίας ακοής κατά τη στιγμή της δοκιμής και να αντισταθμιστούν τα διαφορετικά χρονικά σημεία μέτρησης στους ασθενείς [119]. Στην ομάδα των ασθενών, μετά από προσαρμογή για την ηλικία και το χρονικό διάστημα μεταξύ των δύο ακουστικών δοκιμών, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στην ακουστική μέτρηση, στην κατάταξη WHO ή στα κριτήρια της ASHA κατά τη σύγκριση της λειτουργίας ακοής προ-και μεταχημειοθεραπεία. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η πρεσβυακουσία που προκαλείται από το CDDP συνήθως επηρεάζει υψηλότερες συχνότητες και δεν είναι σημαντική για την καθημερινή ομιλία. Επιπλέον, ο βαθμός απώλειας της ακοής σχετίζεται με τη δόση. Με την αύξηση των αθροιστικών δόσεων από 400 έως 600mg, υπάρχει ένας διπλός κίνδυνος για την ωτοτοξικότητα βαθμού 3 και 4. Οι αναφερόμενες σωρευτικές δόσεις σισπλατίνης διαφέρουν σημαντικά, μεταξύ 200 – 800mg/m² [106, 124]. Με μέση δόση 336mg σισπλατίνης, η δόση ήταν χαμηλότερη από το επίπεδο των 400mg. Όπως αναμενόταν, δεν θα μπορούσε να αποδειχθεί οποιαδήποτε τοξικότητα βαθμού 3 ή 4 [98, 101, 124,125]. Η υποκειμενική απώλεια ακοής έχει αναφερθεί από αρκετούς συγγραφείς. Λόγω των διαφορετικών ερωτηματολογίων και συστημάτων αξιολόγησης και/ή μικρού αριθμού ασθενών, η σύγκριση με τα δεδομένα είναι περιορισμένη [97, 125] Η υποκειμενική απώλεια ακοής αναφέρθηκε από το 27% των περιπτώσεων με λιγότερο διαφοροποιημένα ερωτηματολόγια [98]. Χρήση συνδυασμού τόσο ακουομετρίας και ατομικές παρατηρήσεις ,οι Μποκμεμάγιερ et al. Τεκμηρίωσαν κλινικά σημαντικές δυσκολίες στην ακοή στο 21% των ασθενών [98] · Ο Οντεμπουργκ et al. [104] ανέφεραν ότι το 24% των 238 ασθενών Απάντησε "Αρκετά" ή "πάρα πολύ". Όπως και στους ασθενείς που εξετάστηκαν, η μετρούμενη απώλεια ακοής δεν συσχετίζεται με την υποκειμενική άποψη των ασθενών. Ενώ το 70% των ασθενών που είχαν λάβει σισπλατίνη είχε απόλυτο όριο ακοής 25 dB στα 8000 Hz, μόνο το 8% των ασθενών ανέφεραν δυσκολίες ακοής, αν και ο αριθμός αυτός ήταν σχεδόν διπλός που αναφέρθηκε για ασθενείς χωρίς χημειοθεραπεία [120]. Ένα μειονέκτημα της παρούσας ομάδας είναι ότι οι δοκιμές δεν κάλυπταν συχνότητες >8000 Hz, όπως και σε πολλές άλλες δημοσιεύσεις [128]. Μπορεί να πιθανολογείται ότι αν είχαν χρησιμοποιηθεί

ακόμη υψηλότερες συχνότητες για δοκιμές, θα μπορούσε να έχουν επιδειχθεί σημαντικές αλλαγές [98, 124, 127]. Οι Φάστι et al. παρατήρησαν ότι μόνο το 37% των ασθενών με αρχικές μεταβολές μπορούν να ανιχνευθούν εντός των συμβατικών συχνοτήτων, ενώ η παρακολούθηση υψηλότερων συχνοτήτων θα είχε επιτρέψει την ταυτοποίηση του 88% των ασθενών με αρχικές μεταβολές [103, 113]. Όσον αφορά τον χρόνο έγχυσης και ο ωτοτοξικός κίνδυνος, υπάρχει μόνο μία τυχαία δοκιμή σε παιδιά με νευροβλάστωμα. Η ανασκόπηση των δεδομένων συνοψίζει ότι δεν υπάρχει "κανένα αποδεικτικό του αποτελέσματος" που να μην είναι το ίδιο με το "αποδεικτικό κανενός αποτελέσματος" της συσχέτισης του χρόνου έγχυσης με την ωτοτοξικότητα [114, 126]. Χρησιμοποιήθηκε ένα εβδομαδιαίο πρόγραμμα 30 – 60min έγχυσης για όλους τους ασθενείς και ως εκ τούτου δεν μπορούσε να ανιχνευθούν διαφορές στην ανεκτικότητα όσον αφορά το πρόγραμμα εφαρμογής. Σε ζώα, μια συνεχής εφαρμογή χαμηλής δόσης σισπλατίνης προκάλεσε λιγότερες ωτοτοξικές επιδράσεις σε σύγκριση με την εφαρμογή bolus. Το ερώτημα αν τα εναλλακτικά χρονοδιαγράμματα (π.χ. 20mg/m², ημέρες 1 – 5 πρώτη και Πέμπτη εβδομάδα) είναι λιγότερο τοξικά για τους ανθρώπους, παραμένει ανοικτό. Η κύρια δύναμη της τρέχουσας μελέτης είναι η ομοιογενής χορήγηση χημειοθεραπείας σε ολόκληρη την ομάδα. Αυτή είναι η μεγαλύτερη μελέτη της συνδεδεμένης με σισπλατίνη ωτοτοξικότητας στους επιζώντες μετά από χημειοθεραπεία στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, συμπεριλαμβανομένων ποσοτικών συγκρίσεων της συχνότητας- ειδικών ακουομετρικών ευρημάτων, της κατάταξης WHO και των κριτηρίων της ASHA με αποτελέσματα που αναφέρθηκαν από τον ασθενή και προσαρμογή στην ηλικία.

Κεφάλαιο 6

Συμπεράσματα

6.1 Συμπεράσματα Μελετών

Δεδομένων των ωτοτοξικών ιδιοτήτων της σισπλατίνης και της ακτινοβολίας ως ξεχωριστές οντότητες, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι η αισθητηριακή απώλεια ακοής-SNHL αποτελεί σοβαρή τοξική επίδραση της συνδυασμένης μεθόδου θεραπείας. Η SNHL μπορεί να παρουσιάσει ως μονομερή ή διμερή απώλεια ακοής και μπορεί να είναι μόνιμη (δηλαδή, υπάρχει μη αναστρέψιμη απώλεια ακοής) ή παροδική (δηλαδή μερική ακουστική ικανότητα θα ανακτηθεί). Η SNHL έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μόνο με ακτινοθεραπεία και υπάρχει αμελητέος κίνδυνος απώλειας ακοής όταν χρησιμοποιείται μόνο χαμηλή δόση σισπλατίνης (<360 mg / m² σωρευτικά) . Ωστόσο, η ολοκλήρωση της αγωγής με ακτινοθεραπεία σισπλατίνης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης SNHL σε ποσοστό 60% -80% στις συχνότητες ομιλίας. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που προτείνονται για την αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης SNHL .Σχετικά με την ηλικία, η SNHL μετά την ακτινοβόληση αναφέρεται περισσότερο συχνά. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία που τεκμηριώθηκαν ως παράγοντες κινδύνου για την SNHL. Η κλασματική δόση της σισπλατίνης που εγχέεται ανά κύκλο και της σωρευτικής δόσης αναφέρεται ότι είναι οι πιο σημαντικές επιρροές στον κίνδυνο ανάπτυξης SNHL. Όταν συνδυάζονται με ακτινοθεραπεία, η χαμηλή δόση σισπλατίνης (<40 mg / m² ανά εβδομάδα) οδήγησε σε λιγότερη ωτοτοξικότητα από την υψηλή δόση σισπλατίνης (100 mg / m² κάθε 3 εβδομάδες), μειώνοντας τη συχνότητα εμφάνισης SNHL .

Η SNHL είναι μία από τις ελάχιστες χρόνιες παθήσεις για τις οποίες, στις περισσότερες περιπτώσεις, δεν υπάρχουν αποτελεσματικές ιατρικές ή χειρουργικές θεραπείες . Όταν ενδείκνυται, μπορεί να υπάρξει και ακουστική παρέμβαση η οποία περιλαμβάνει ενίσχυση μέσω της χρήσης βοηθημάτων ακοής. Παρ 'όλα αυτά, η SNHL δημιουργεί ένα υποσύνολο πολυπλοκότητας για το ασθενείς με καρκίνο εκτός των ήδη υπαρχόντων δυσκολιών που ενδέχεται να αντιμετωπίζουν εξαιτίας της κατάποσης και της ομιλίας ή των πιθανών ψυχολογικών επιπτώσεων που προκαλούνται από απώλεια λειτουργίας ή αλλαγή στην εικόνα της εξωτερικής εμφάνισης. Η μείωση της ακοής, σε οποιαδήποτε συχνότητα, επηρεάζει σημαντικά τη μακροπρόθεσμη ποιότητα ζωής ενός ασθενούς λόγω της μείωσης της αντίληψης των ακουστικών πληροφοριών για ακριβή ομιλία. Κατά συνέπεια, οι αρνητικές επιπτώσεις στη σωματική, γνωστική, συναισθηματική, και κοινωνική λειτουργία έχουν αναφερθεί σε πολλές έρευνες. Η απώλεια της ακοής μεταβάλλει την ικανότητα επικοινωνίας ενός ατόμου με άλλους και επηρεάζει σοβαρά τις διαπροσωπικές σχέσεις.Επίσης,μπορεί να παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος κατάθλιψης και μειωμένη διάθεση στις καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών με SNHL.Επιπρόσθετα, η απώλεια της ακοής συνδέεται

με τη μειωμένη γνωστική λειτουργία, την ικανότητα μάθησης, και της επικοινωνίας, με αποτέλεσμα την απομόνωση και την κατάθλιψη, τη μοναξιά, τη αλλαγή της αυτοεκτίμησης και της μειωμένης λειτουργίας του οργανισμού.

Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του εξωτερικού καναλιού του αυτιού και του μεσαίου ωτός είναι σπάνιες κακοήθειες, που συχνά παρουσιάζονται στο πλαίσιο χρόνιας μέσης ωτίτιδας και συχνά σε προχωρημένο στάδιο. Η διάγνωση των ιστών είναι σχετικά απλή. Ωστόσο, η σταδιοποίηση της νόσου είναι ένα σύνθετο καθήκον που προσεγγίζεται καλύτερα με την εξέταση κλινικών, ακτινολογικών και παθολογικών ευρημάτων.

Η επικράτηση της οξείας αισθητηριακή απώλειας της ακοής ASHL σε ασθενείς με ακουστικό νευρίωμα VS χωρίς μετά από ακτινοχειρουργική είναι 8.6% πιθανόν λόγω ακτινοβολίας του κοχλιακού νεύρου. Έτσι, όταν το μέγεθος του όγκου είναι μικρότερο του 1.45 cm, η επιθυμητή ακοή είναι το κριτήριο για τον προσδιορισμό είτε με την πολιτική παρατήρησης (με ακουστική ακοή) είτε με ακτινοχειρουργική (έλλειψη επιθυμητής ακοής). Για αυτά τα μεγέθη όγκων που κυμαίνονται από 1.45-3.0 εκ., η ακτινοχειρουργική προσφέρεται ανεξάρτητα από το επίπεδο ακοής.

Η απώλεια της ακοής είναι από τις πιο συζητημένες κλινικές πτυχές της FSHD. Δεδομένου ότι οι πρώτες έρευνες σχετικά με την εμφάνιση των εξωμυϊκών συμπτωμάτων, ήταν προφανές ότι, εκτός από σοβαρή εμπλοκή των μυών, τα παιδιά που πάσχουν από πρόωρη έναρξη FSHD ήταν συχνά επηρεάζονται από εμφανή προβλήματα ακοής, εκτός από μια πιθανή Ένωση με αμφιβληστροειδούς αγγειακές αλλαγές [63]. Οι επόμενες εκθέσεις σε παρόμοια νεαρά άτομα με γενετικά επιβεβαιωμένα FSHD όχι μόνο επιβεβαίωσαν την κοινή εμφάνιση της νευροαισθητήρια απώλειας ακοής στη μορφή Πρώιμης έναρξης [56], αλλά επίσης σαφώς αναφέρεται η συχνή συσχέτιση με τα συμπτώματα της εμπλοκής του εγκεφάλου, όπως η νοητική καθυστέρηση και επιληψία. Γενικά, η νευροαισθητήρια απώλεια ακοής φαίνεται να χαρακτηρίζει τη πρώιμη μορφή του FSHD, που κυμαίνεται από ήπια έως σοβαρή και κυρίως με υψηλές συχνότητες. Καθώς οι Νευρολόγοι που αφιερώνονται σε νευρομυϊκές παθήσεις γνωρίζουν καλά, σε σύγκριση με τα άτομα που επηρεάζονται από τη πρώιμη μορφή, οι ασθενείς με τυπικά καθυστερημένη έναρξη FSHD έχουν μια πιο καλοήγητη μυϊκή εμπλοκή και συνήθως δεν διαμαρτύρονται για την εμφανή απώλεια ακοής. Από την άλλη πλευρά, λαμβάνοντας υπόψη την προφανή άμεση συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους διαγραφής και της κλινικής σοβαρότητας της ασθένειας [60], ηπιότερη υποκλινική ακουστική δυσλειτουργία θα μπορούσε να αναμένεται με την παρουσία μικρότερων διαγραφών DNA σε ασθενείς με χαρακτηριστική FSHD. Στην έρευνα αυτή, οι ακουστικές ικανότητες των ασθενών, που χαρακτηρίζονται από ήπιες διαταραχές υψηλής συχνότητας, δεν ήταν διαφορετικές από αυτές που παρατηρήθηκαν στην ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, η υποκλινική εξασθένηση της ακοής στην σειρά των περιπτώσεων με τυπικό FSHD ήταν τόσο διαδεδομένη όσο και στον κανονικό πληθυσμό. Συνολικά, φαίνεται ότι η απώλεια ακοής αντιπροσωπεύει ένα κλινικό χαρακτηριστικό της πρώιμης έναρξης FSHD, αλλά απουσιάζει από την τυπική μορφή της ασθένειας. Συμπερασματικά θα μπορούσε να υιοθετηθεί ότι όταν το γονίδιο FSHD μεταλλαχθεί από μεγάλες διαγραφές, όπως στην πρώιμη μορφή, μπορεί να ενεργήσει σε έναν μεγαλύτερο αριθμό εγγύς γονιδίων, ενδεχομένως συμπεριλαμβανομένου ενός που σχετίζεται με τη λειτουργία ακοής. Το ίδιο εγγύς

γονίδιο θα μπορούσε να απαλλαγεί από συντομότερες διαγραφές 4q35 που υποκρύπτονται από το τυπικό FSHD χωρίς καμία εμπλοκή στην ακοή.

Συμπερασματικά, όσον αφορά το ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα ,όταν το IAC Dmax> 42.13 Gy και IAC Dmean> 32.71 Gy, ο κίνδυνος εμφάνισης των ασθενών SNHL υψηλής συχνότητας αυξήθηκε. Όταν ME Dmax> 44.27 Gy, ME Dmean> 29.28 Gy και ET Dmax> 57.23 Gy, ο ασθενής εμφάνιζε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση CHL υψηλής συχνότητας. Οι παράγοντες κινδύνου και οι δόσεις ακτινοθεραπείας για αγωγίμους ή αισθητηριακούς σπασμούς μετά από ακτινοθεραπεία για το NPC που βρήκαμε θα βοηθήσει στη βελτιστοποίηση του πλάνου θεραπείας του ρινοφαρυγγικού καρκινώματος για τη βελτίωση του ελέγχου των όγκων και τη μείωση των επιπλοκών του αυτιού.

Ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που υποβλήθηκαν σε πρωτογενή ή επικουρική χημειοθεραπεία με σωρευτικές δόσεις σισπλατίνης<= 400mg δεν υπέστησαν στατιστικά σημαντική απώλεια ακοής στις συχνότητες ομιλίας. Εάν οι μεγαλύτερες μελέτες επιβεβαιώσουν αυτά τα ευρήματα, μπορεί να αποφευχθεί η συνήθης χρήση της ακουστικής αξιολόγησης πριν και μετά τη χημειοθεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς, αλλά μπορεί να εξεταστεί σε ασθενείς με συγκεκριμένα επαγγέλματα (εκπαιδευτικοί, τραγουδιστές κ. λπ.) ή με προϋπάρχουσα απώλεια ακοής. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την υψηλότερη ευαισθησία του εσωτερικού αυτιού για θόρυβο.

Συνοπτικά, η πρόοδος στις τεχνικές θεραπείας έχει πολύ μεγάλη σημασία καθώς βελτίωσε την πρόγνωση για ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο. Ωστόσο, η ποιότητα ζωής των ασθενών παραμένει υποβέλτιστη λόγω της σχετικής με τη θεραπεία τοξικότητας. Παρά την ουσιαστική διακύμανση των δημοσιευμένων μελέτες, είναι προφανές ότι η θεραπεία με σισπλατίνη αυξάνει τα ωτοτοξικά αποτελέσματα της σισπλατίνης και της ακτινοθεραπείας και μειώνει σημαντικά το όριο τοξικότητας της ακτινοβολίας των ακουστικών και αιθουσαίων δομών.

6.2 Προτάσεις για το μέλλον

Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας αποδείχθηκαν ελπιδοφόρα και επιβεβαίωσαν την σπουδαιότητα της χρήσης της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου του αυτιού. Η χημειοθεραπεία χρησιμοποιεί αντικαρκινικά (κυτταροτοξικά) φάρμακα για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που μπορεί να χρησιμοποιηθούν περιλαμβάνουν φθοροουρακίλη και σισπλατίνη. Η χημειοθεραπεία με βάση την σισπλατίνη χορηγείται όλο και περισσότερο ως θεραπεία επιλογής για ασθενείς με καρκίνο στο αυτί, στο κεφάλι και στο λαιμό. Παρ'όλους τους περιορισμούς που προέκυψαν είναι εμφανές ότι αξίζει να διεξαχθούν περαιτέρω πειράματα και μελέτες έτσι ώστε να αντιμετωπιστούν κάποια από τα υπάρχοντα προβλήματα και να μπορέσει η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία να εξελιχθεί και να χρησιμοποιηθεί ευρέως ως δύο πολλές υποσχόμενες μεθόδους αντιμετώπισης του καρκίνου.

Πιο συγκεκριμένα, πολύ σημαντικές προτάσεις και μελλοντικές προοπτικές είναι:

- Η περαιτέρω διερεύνηση και μελέτη γύρω από την επιλεκτικότητα των συστατικών των χημικοθεραπευτικών φαρμάκων έτσι ώστε να ανακαλυφθούν εκείνα που είναι περισσότερο ωτοτοξικά για τον οργανισμό.
- Η μελέτη της χρήσης των συστατικών χημικοθεραπευτικών φαρμάκων σε πειραματόζωα προκειμένου να γίνει βελτιστοποίηση των επιμέρους παραμέτρων της χημειοθεραπείας.
- Η μελέτη για πιθανό περιορισμό των δόσεων ακτινοβολήσης με υψηλής ενέργειας ακτίνες για τη θεραπεία του καρκίνου προκειμένου να μειωθεί η απώλεια αισθητηριακής ή αγωγήμης απώλειας ακοής.
- Πιο εκτενή έρευνα σχετικά με την μέθοδο θεραπείας του καρκίνου του αυτιού ένα συνδυασμό χημειοθεραπείας χαμηλής δόσης σισπλατίνης με ακτινοθεραπείας καθώς έχει αποδειχθεί σε αρκετές ότι περιορίζει την ωτοξικότητα χωρίς ωστόσο να έχει γίνει κοινώς αποδεκτό.

Βιβλιογραφία

- [1] <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/head-neck-cancer/cancer-of-the-ear/middle-inner-about>
- [2] <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/head-neck-cancer/cancer-of-the-ear/middle-inner-treatment>
- [3] Stell P, McCormick M. Carcinoma of the external auditory meatus and middle ear; prognostic factors and a suggested staging system. *J Laryngol Otol.* 1985;99:847–50.
- [4]. The International Collaboration on Cancer Reporting. <http://www.iccr-cancer.org>.
- [5] Snell R. *Clinical anatomy by regions.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- [6] Ahn J, Park HJ, Park G, Jeong Y, Kwak H. Tympanometry and CT measurement of middle ear volumes in patients with unilateral chronic otitis media. *Clin Exp Otolrhinolaryngol.* 2008;1:139–42.
- [7] Thompson L. Update from the 4th Edition of the World Health Organization classification of head and neck tumours: tumours of the ear. *Head Neck Pathol.* 2017;11:78–87.
- [8] Ouaz K, Robier A, Lescanne E, Bobillier C, Morinière S, Bakhos D. Cancer of the external auditory canal. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2013;130:175–82.
- [9] Mcmonagle BA, Turner J, Zhong C, Luo Q, Fagan P. Squamous cell carcinoma of the internal auditory canal. *Otol Neurotol.* 2006;27:903–4.
- [10] Michaels L, Wells M. Squamous cell carcinoma of the middle ear. *Clin Otolaryngol.* 1980;5:235–48.
- [11] Ussmüller J, Sanchez-Hanke M. Histopathological studies of intratemporal growth behavior of middle ear carcinoma. *Laryngorhinootologie.* 2000;79:21–5.
- [12] Hiraide F, Inouye T, Ishii Y. Primary squamous cell carcinoma of the middle ear invading the cochlea. A histopathological case report. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1983;92:290–4.
- [13] Moffat DA, Wagstaff SA, Hardy DG. The Outcome of radical surgery and postoperative radiotherapy for squamous carcinoma of the temporal bone. *Laryngoscope.* 2005;115:341–7.
- [14] Luiz P, Rinaldo A, Ferlito A, Sua C. Nodal disease in temporal bone squamous carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 2005;125:5–9.
- [15] Tsai ST, Ching LI, In YJ, Hao WC. High prevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in middle ear carcinomas. *Int J Cancer.* 1997;71:208–12.

- [16] Lo W, Ting L, Ko J, Lou P, Yang T. Malignancies of the ear in irradiated patients of nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope*. 2008;118:2151–5.
- [17] Shu M, Lin H, Lee J, Chen B. Induced squamous cell carcinoma of the external auditory canal. *Otol Neurotol*. 2011;32:24–5.
- [18] Breau RL, Gardner EK, Dornhoffer JL. Cancer of the external auditory canal and temporal bone. *Curr Oncol Rep*. 2002;4:76–80.
- [19] Golding-Wood D, Quiney R, Cheesman A. Carcinoma of the ear: retrospective analysis of 61 patients. *J Laryngol Otol*. 1989;103:653–6.
- [20] Zhang T, Dai C, Wang Z. The misdiagnosis of external auditory canal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270:1607–13.
- [21] El-Naggar A, Chan J, Grandis J, Takata T, Slootweg P, editors. WHO classification of head and neck tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. pp. 263–4.
- [22] Fletcher C. Diagnostic histopathology of tumours. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. pp. 2127–8.
- [23] Michaels L, Liang J. Structure and origin of middle ear corpuscles. *Clin Otolaryngol*. 1993;18:257–62.
- [24] Mazzoni A, Danesi G, Zanoletti E. Primary squamous cell carcinoma of the external auditory canal: surgical treatment and long-term outcomes. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2014;34:129–37.
- [25] Wang Z, Zheng M, Xia S. The contribution of CT and MRI in staging, treatment planning and prognosis prediction of malignant tumors of external auditory canal. *J Clin Imaging*. 2016;40:1262–8.
- [26] Chao Y-K, Kawada K, Kumagai Y, Takubo K, Wang HH. On endocytoscopy and posttherapy pathologic staging in esophageal cancers, and on evidence-based methodology. *Ann NY Acad Sci*. 2014;1325:1–7.
- [27] Gillespie M, Francis H, Chee N, Eisele D. Squamous cell carcinoma of the temporal bone: a radiographic-pathologic correlation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127:803–7.
- [28] Ong CK, Pua U, Chong VFH. Imaging of carcinoma of the external auditory canal: a pictorial essay. *Cancer Imaging*. 2008;8:191–8.
- [29] M. Samii, C. Matthies, Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): hearing function in 1000 tumor resection, *Neurosurgery* 40 (1997) 248–260.
- [30] J.C. Flickinger, D. Kondziolka, B.E. Pollock, L.D. Lunsford, Evolution in technique for vestibular schwannoma radiosurgery and effect on outcome, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 36 (1996) 275–280.

- [31] B.E. Pollock, C.L. Driscoll, R.L. Foote, et al., Patient outcomes after vestibular schwannoma management: a prospective comparison of microsurgical resection and stereotactic radiosurgery, *Neurosurgery* 59 (2006) 77–85.
- [32] J.R. Adler Jr., S.D. Chang, M.J. Murphy, et al., The CyberKnife: a frameless robotic system for radiosurgery, *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 69 (1997) 124–128.
- [33] S.D. Chang, I.C. Gibbs, G.T. Sakamoto, et al., Staged stereotactic irradiation for acoustic neuroma, *Neurosurgery* 56 (2005) 1254–1261.
- [34] G.T. Sakamoto, N. Blevins, I.C. Gibbs, Cyberknife radiotherapy for vestibular schwannoma, *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 42 (2009) 665–675.
- [35] M.C. Lin, C.M. Chen, H.M. Tseng, F. Xiao, Y.H. Young, A proposed method to comprehensively define outcomes in acoustic tumor patients undergoing cyberknife management, *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 91 (2013) 177–185.
- [36] R. Klingebiel, N. Thieme, D. Kivelitz, et al., Three-dimensional imaging of the inner ear by volume-rendered reconstructions of magnetic resonance data, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 128 (2002) 549–553.
- [37] Chopra R1, D. Kondziolka, A. Niranjana, L.D. Lunsford, J.C. Flickinger, Long-term follow-up of acoustic schwannoma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 68 (2007) 845–851.
- [38] R.J. Stachler, S.S. Chandrasekhar, S.M. Archer, et al., Clinical practice guideline: sudden hearing loss, *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 146 (Suppl. 3) (2012) S1–35.
- [39] Y.L. Yu, M.S. Lee, C.J. Juan, et al., Calculating the tumor volume of acoustic neuromas: comparison of ABC/2 formula with planimetry method, *Clin. Neurol. Neurosurg.* 115 (2013) 1371–1374.
- [40] G. Gardner, J.H. Robertson, Hearing preservation in unilateral acoustic neuroma surgery, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 97 (1998) 55–66.
- [41] C.C. Tseng, S.J. Wang, Y.H. Young, Comparison of bone-conducted vibration for eliciting ocular vestibular-evoked myogenic potentials: forehead versus mastoid tapping, *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 146 (2012) 289–294.
- [42] C.C. Tseng, S.J. Wang, Y.H. Young, Comparison of head elevation versus rotation methods for eliciting cervical vestibular evoked myogenic potentials via boneconducted vibration, *Int. J. Audiol.* 52 (2013) 200–206.
- [43] J.N. Fayad, M. Don, F.H. Linthicum Jr., Distribution of low-frequency nerve fibers in the auditory nerve: temporal bone findings and clinical implications, *Otol. Neurotol.* 27 (2006) 1074–1077.
- [44] H. Spöndlin, A. Schrott, Analysis of the human auditory nerve, *Hear. Res.* 43 (1989) 25–38.
- [45] I. Sando, The anatomical interrelationship of the cochlear nerve fibers, *Acta Otolaryngol.* 59 (1965) 417–436.

- [46] D.A. Moffat, D.M. Baguley, H. von Blumenthal, et al., Sudden deafness in vestibular schwannoma, *J. Laryngol. Otol.* 108 (1994) 116–119.
- [47] M. Tago, A. Terahara, K. Nakagawa, Y. Aoki, K. Ohtomo, M. Shin, H. Kurita, Immediate neurological deterioration after gamma knife radiosurgery for acoustic neuroma. Case report, *J. Neurosurg.* 93 (Suppl. 3) (2000) 7881.
- [48] A.G. Pollack, M.H. Marymont, J.A. Kalapurakal, A. Kepka, Chandler J.P. SathiaselanV, Acute neurological complications following gamma knife surgery for vestibular schwannoma. Case report, *J. Neurosurg.* 103 (2005) (546551).
- [49] V. Franco-Vidal, M. Songu, H. Blanchet, X. Barreau, V. Darrouzet, Intracochlear hemorrhage after gamma knife radiosurgery, *Otol. Neurotol.* 28 (2007) 240–244.
- [50] N. Massager, O. Nissim, C. Delbrouck, et al., Role of intracanalicular volumetric and dosimetric parameters on hearing preservation after vestibular schwannoma radiosurgery, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 64 (2006) 1331–1340.
- [51] S.D. Chang, J. Poen, S.L. Hancock, D.P. Martin, J.R. Adler Jr., Acute hearing loss following fractionated stereotactic radiosurgery for acoustic neuroma. Report of two cases, *J. Neurosurg.* 89 (1998) 321–325.
- [52] H. Kano, D. Kondziolka, A. Khan, J.C. Flickinger, L.D. Lunsford, Predictors of hearing preservation after stereotactic radiosurgery for acoustic neuroma, *J. Neurosurg.* 111 (2009) 863–873..
- [53] P.A. Wackym, C.L. Runge-Samuels, J.J. Nash, et al., Gamma knife surgery of vestibular schwannomas: volumetric dosimetry correlations to hearing loss suggest stria vascularis devascularization as the mechanism of early hearing loss, *Otol. Neurotol.* 31 (2010) 1480–1487.
- [54] T.D. Milner, R.R. Locke, G. Kontorinis, J.A. Crowther, Audiological outcomes in growing vestibular schwannomas managed either conservatively, or with stereotactic radiosurgery, *Otol. Neurotol.* 39 (2018) e143–e150.
- [55] T. Hasegawa, Y. Kida, T. Kobayashi, M. Yoshimoto, Y. Mori, J. Yoshida, Long-term outcomes in patients with vestibular schwannomas treated using gamma knife surgery: 10-year follow up, *J. Neurosurg.* 102 (2005) 10–16.
- [56] Brouwer OF, Padberg GW, Bakker E, Wijmenga C, Frants RR: Early onset facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1995; 2:S67–S72.
- [57] Brouwer OF, Padberg GW, Ruys CJM, Brand R, de Laat JAP, Grore JJ: Hearing loss in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 1991; 41: 1878–1881.
- [58] Del Bo M, Giaccai F, Grisanti G: *Manuale di audiologia.* Milano, Masson, 1995.
- [59] Emery AEH: Population frequencies of inherited neuromuscular diseases – A world survey. *Neuromuscul Disord* 1991; 1: 19–29.
- [60] Fitzsimons RB: Facioscapulohumeral muscular dystrophy (review). *Curr Opin Neurol* 1999;12: 501–511.

- [61] Padberg GW, Brouwer OF, de Keizer RJW, Dijkman G, Wijmenga C, Grote JJ, et al: On the significance of retinal vascular disease and hearing loss in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1995;(suppl 2): S73–S80.
- [62] Padberg GW, Lunt PW, Koch M, Fardeau M: Facioscapulohumeral muscular dystrophy; in Emery AEH (ed): *Diagnostic Criteria for Neuromuscular Disorders*. Baarn, ENMC, 1997, pp 9–15.
- [63] Small RG: Coats' disease and muscular dystrophy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1968; 72: 225–231.
- [64] Trevisan CP, Pastorello E, Armani M, Angelini C, Tomelleri G, Tonin P, et al: Facioscapulohumeral muscular dystrophy and occurrence of heart arrhythmia. *Eur Neurol* 2006;56: 1–5.
- [65] Li C, Wang Y. Factors associated with early diagnosis in pediatric vs adult nasopharyngeal carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2018;138:56–59.
- [66] Hsin CH, Tseng HC, Lin HP, et al. Sinus mucosa status in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensitymodulated radiotherapy: a 5-year follow-up. *Head Neck*. 2016; 38:29–35.
- [67] Sun D, Zhao M, Yin J, et al. Vestibular function disorders and potential mechanisms in irradiation nasopharyngeal carcinoma patients. *Acta Otolaryngol*. 2016;136:759–763.
- [68] Huang TL, Chien CY, Tsai WL, et al. Long-term late toxicities and quality of life for survivors of nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy versus nonintensity-modulated radiotherapy. *Head Neck*. 2016;38: E1026–E1032.
- [69] Wang J, Chen YY, Tai A, et al. Sensorineural hearing loss after combined intensity modulated radiation therapy and Cisplatinbased chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Transl Oncol*. 2015;8:456–462.
- [70] Wang SZ, Wang WF, Zhang HY, et al. Analysis of anatomical factors controlling the morbidity of radiation-induced otitis media with effusion. *Radiother Oncol*. 2007;85:463–468.
- [71] Lee AW, Ng WT, Chan LL, et al. Evolution of treatment for nasopharyngeal cancer-success and setback in the intensitymodulated radiotherapy era . *Radiother Oncol*. 2014;110: 377–384.
- [72] Yeh SA, Tang Y, Lui CC, et al. Treatment outcomes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62:672–679.
- [73] Yao JJ, Zhou GQ, Lin L, et al. Dose–volume factors associated with ear disorders following intensity modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Sci Rep*. 2015;5:13525.

- [74] Zeng L, Tian YM, Sun XM, et al. Late toxicities after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: patient and treatment-related risk factors. *Br J Cancer*. 2014;110:49–54.
- [75] Hsin CH, Chen TH, Young YH, et al. Comparison of otologic complications between intensity-modulated and two-dimensional radiotherapies in nasopharyngeal carcinoma patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143:662–668.
- [76] Petsuksiri J, Sermsree A, Thephamongkhon K, et al. Sensorineural hearing loss after concurrent chemoradiotherapy in nasopharyngeal cancer patients. *Radiat Oncol*. 2011;6:19.
- [77] Chan SH, Ng WT, Kam KL, et al. Sensorineural hearing loss after treatment of nasopharyngeal carcinoma: a longitudinal analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:1335–1342.
- [78] Zuur CL, Simis YJ, Lamers EA, et al. Risk factors for hearing loss in patients treated with intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74:490–496.
- [79] Low WK, Tan MG, Chua AW, et al. 12Th Yahya Cohen Memorial Lecture: the cellular and molecular basis of radiation-induced sensori-neural hearing loss. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38:91–94.
- [80] Jereczek-Fossa BA, Zarowski A, Milani F, et al. Radiotherapy-induced ear toxicity. *Cancer Treat Rev*. 2003;29:417–430.
- [81] Wang SZ, Li J, Miyamoto CT, et al. A study of middle ear function in the treatment of nasopharyngeal carcinoma with IMRT technique. *Radiation Oncol*. 2009;93:530–533.
- [82] Kujawski OB, Poe DS. Laser eustachian tuboplasty. *Otol Neurotol*. 2004;25:1–8.
- [83] Hsin CH, Chen TH, Liang KL, et al. Postirradiation otitis media with effusion in nasopharyngeal carcinoma patients treated by intensity-modulated radiotherapy. *Laryngoscope*. 2013;123:2148–2153.
- [84] Zhang J, Wang Y, Duan Y, et al. PKCa promotes local advancement via its dual roles in nasopharyngeal carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2017;137:662–667.
- [85] Rosenberg B, Vancamp L, Krigas T (1965) Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature* 205:698–699
- [86] Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S (1999) Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 340:1144–1153
- [87] Rose PG, Ali S, Watkins E, Thigpen JT, Deppe G, Clarke-Pearson DL, Insalaco S, Gynecologic Oncology G (2007) Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination

chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 25:2804–2810

[88] Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W Jr., Alberts DS (2000) Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 18:1606–1613

[89] Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens

RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG (1999) Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 340:1137–1143

[90] Stehman FB, Bundy BN, Keys H, Currie JL, Mortel R, Creasman WT (1988) A randomized trial of hydroxyurea versus misonidazole adjunct to radiation therapy in carcinoma of the cervix. A preliminary report of a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 159:87–94

[91] Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr., Clarke-Pearson DL, Liao SY (1999) Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 17:1339–1348

[92] Kim SW, Chun M, Ryu HS, Chang SJ, Kong TW, Lee EJ, Lee YH, Oh YT (2017) Salvage radiotherapy with or without concurrent chemotherapy for pelvic recurrence after hysterectomy alone for early-stage uterine cervical cancer. *Strahlenther Onkol* 193:534–542

[93] Hass P, Eggemann H, Costa SD, Ignatov A (2017) Adjuvant hysterectomy after radiochemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Strahlenther Onkol* 193:1048–1055

[94] Marnitz S, Schram J, Budach V, Sackerer I, Vercellino GF, Sehouli J, Kohler C (2015) Extended field chemoradiation for cervical cancer patients with histologically proven para-aortic lymph node metastases after laparoscopic lymphadenectomy. *Strahlenther Onkol* 191:421–428

[95] Kim YJ, Kim JY, Kim Y, Lim YK, Jeong J, Jeong C, Kim M, Lim MC, Seo SS, Park SY (2016) Magnetic resonance image-guided brachytherapy for cervical cancer: prognostic factors for survival. *Strahlenther Onkol* 192:922–930

[96] Uk SL, Ae YK, Young-Ho Y, Yeon-Joo K, Cheol ML, Sang-Yoon P, Sang-Soo S, Eun JP, Joo-Young K (2017) General health status of long-term cervical cancer survivors after radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 193:543–551

[97] Hjelle LV, Gundersen PO, Oldenburg J, Brydoy M, Tandstad T, Wilsgaard T, Fossa SD, Bremnes RM, Haugnes HS (2015) Longterm platinum retention after platinum-based chemotherapy in testicular cancer survivors: a 20-year follow-up study. *Anticancer Res* 35:1619–1625

- [98] Skalleberg J, Solheim O, Fossa SD, Smastuen MC, Osnes T, Gundersen PO, Bunne M (2017) Long-term ototoxicity in women after cisplatin treatment for ovarian germ cell cancer. *Gynecol Oncol* 145:148–153
- [99] Waissbluth S, Peleva E, Daniel SJ (2017) Platinum-induced ototoxicity: a review of prevailing ototoxicity criteria. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 274:1187–1196
- [100] Simpson AN, Simpson KN, Dubno JR (2015) Health-related quality of life in older adults: effects of hearing loss and common chronic conditions. *Healthy Aging Res* 4. <https://doi.org/10.12715/har.2015.4.4>
- [101] Paken J, Govender CD, Pillay M, Sewram V (2016) Cisplatin-associated ototoxicity: a review for the health professional. *J Toxicol* 2016:1809394
- [102] Gratton MA, Salvi RJ, Kamen BA, Saunders SS (1990) Interaction of cisplatin and noise on the peripheral auditory system. *Hear Res* 50:211–223
- [103] Sakamoto M, Kaga K, Kamio T (2000) Extended high-frequency ototoxicity induced by the first administration of cisplatin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 122:828–833
- [104] Bokemeyer C, Berger CC, Hartmann JT, Kollmannsberger C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Kanz L (1998) Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *Br J Cancer* 77:1355–1362
- [105] Spracklen TF, Vorster AA, Ramma L, Dalvie S, Ramesar RS (2017) Promoter region variation in NFE2L2 influences susceptibility to ototoxicity in patients exposed to high cumulative doses of cisplatin. *Pharmacogenomics J* 17:515–520
- [106] Li Y, Womer RB, Silber JH (2004) Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *Eur J Cancer* 40:2445–2451
- [107] Kirkim G, Olgun Y, Aktas S, Kiray M, Kolatan E, Altun Z, Ercetin P, Bagriyanik A, Yilmaz O, Ellidokuz H (2015) Is there a genderrelated susceptibility for cisplatin ototoxicity? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 272:2755–2763
- [108] Allen GC, Tiu C, Koike K, Ritchey AK, Kurs-Lasky M, Wax MK (1998) Transient-evoked otoacoustic emissions in children after cisplatin chemotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 118:584–588
- [109] Kopelman J, Budnick AS, Sessions RB, Kramer MB, Wong GY (1988) Ototoxicity of high-dose cisplatin by bolus administration in patients with advanced cancers and normal hearing. *Laryngoscope* 98:858–864
- [110] Jain A, Banerjee PK, Manjunath D (2016) Effects of chemoradiation on hearing in patients with head and neck malignancies: experience at a tertiary referral care hospital. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 68:456–461
- [111] Mujica-Mota MA, Schermbrucker J, Daniel SJ (2015) Eye color as a risk factor for acquired sensorineural hearing loss: a review. *Hear Res* 320:1–10
- [112] Lee JW, Pussegoda K, Rassekh SR, Monzon JG, Liu G, Hwang S, Bhavsar AP, Pritchard S, Ross CJ, Amstutz U et al (2016) Clinical practice recommendations for the

management and prevention of cisplatin-induced hearing loss using pharmacogenetic markers. *Ther Drug Monit* 38:423–431

[113] Rodriguez Valiente A, Roldan Fidalgo A, Villarreal IM, Garcia Berrocal JR (2016) Extended high-frequency audiometry (9000–20000 Hz). Usefulness in audiological diagnosis. *Acta Otorrinolaringol Esp* 67:40–44

30[114] Fausti SA, Wilmington DJ, Helt PV, Helt WJ, Konrad-Martin D (2005) Hearing health and care: the need for improved hearing loss prevention and hearing conservation practices. *J Rehabil Res Dev* 42:45–62

[115] 7029:2000 EI (2000) Akustik – Statistische Verteilung von Hörschwellen als eine Funktion des Alters (ISO 7029:2000) Deutsche Fassung. Beuth, Berlin

[116] 7029:2014 IC (2014) Akustik – Statische Verteilung von Hörschwellen in Bezug auf das Alter und das Geschlecht. Beuth, Berlin

[117] Speech-Language-Hearing-Association (2018) Hearing Loss. <https://www.asha.org/public/hearing/Hearing-Loss/>. Accessed 22 April 2017

[118] Clark JG (1981) Uses and abuses of hearing loss classification. *ASHA* 23:493–500

[119] Le Prell CG, Hensley BN, Campbell KC, Hall JW 3rd, Guire K (2011) Evidence of hearing loss in a ‘normally-hearing’ collegestudent population. *Int J Audiol* 50(Suppl 1):S21–31

[120] Oldenburg J, Fossa S, Dahl A (2006) Scale for chemotherapy-induced long-term neurotoxicity (SCIN): psychometrics, validation, and findings in a large sample of testicular cancer survivors. *Qual Life Res* 15:791–800

[121] von Gablenz P, Holube I (2016) Hearing threshold distribution and effect of screening in a population-based German sample. *Int J Audiol* 55:110–125

[122] Holube I, Kollmeier B (1994) Modifikation eines Fragebogens zur Erfassung des subjektiven Hörvermögens und dessen Beziehungen zur Sprachverständlichkeit in Ruhe und in Störgeräuschen. *Audiol Akust* 33:22–35

[123] WHO (1991) Report of the informal working group on prevention of deafness and hearing impairment programme planning. <http://www.who.int/iris/handle/10665/58839>

[124] Kushner BH, Budnick A, Kramer K, Modak S, Cheung NKV (2006) Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma. *Cancer* 107:417–422

[125] Hallmark RJ, Snyder JM, Jusenius K, Tamimi HK (1992) Factors influencing ototoxicity in ovarian cancer patients treated with Cisplatin based chemotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 13:35–44

[126] Frisina RD, Wheeler HE, Fossa SD, Kerns SL, Fung C, Sesso HD, Monahan PO, Feldman DR, Hamilton R, Vaughn DJ et al (2016) Comprehensive audiometric analysis

of hearing impairment and tinnitus after cisplatin-based chemotherapy in survivors of adult-onset cancer. *J Clin Oncol* 34:2712–2720

[127] Villani V, Zucchella C, Cristalli G, Galie E, Bianco F, Giannarelli D, Carpano S, Spriano G, Pace A (2016) Vitamin E neuroprotection against cisplatin ototoxicity: Preliminary results from a randomized, placebo-controlled trial. *Head Neck* 38(Suppl 1):E2118–E2121

[128] Glendenning JL, Barbachano Y, Norman AR, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA (2010) Long-term neurologic and peripheral vascular toxicity after chemotherapy treatment of testicular cancer. *Cancer* 116:2322–2331

[129] Espenel S, Garcia MA, Guy JB, Vallard A, Mrad BM, LangrandEscure J, Hamrouni AE, Trone JC, Xia Y, Rancoule C, Magne N (2017) Ototoxicity in head and neck cancers after radiotherapy and chemoradiotherapy: From primary prevention to tertiary prevention. *Cancer Radiother* 21:77–83

[130] Wang J, Chen YY, Tai A, Chen XL, Huang SM, Yang C, Bao Y, Li NW, Deng XW, Zhao C et al (2015) Sensorineural hearing loss after combined intensity modulated radiation therapy and cisplatin-based chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Transl Oncol* 8:456–462

[131] Waissbluth S, Garnier D, Akinpelu OV, Salehi P, Daniel SJ (2017) The impact of erdosteine on cisplatin-induced ototoxicity: a proteomics approach. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 274:1365–1374

[132] Dogan S, Yazici H, Yalcinkaya E, Erdogdu HI, Tokgoz SA, Sarici F, Namuslu M, Sarikaya Y (2016) Protective effect of selenium against cisplatin-induced ototoxicity in an experimental design. *J Craniofac Surg* 27:e610–e614

[133] WHO (2018) Prevention of blindness and deafness. http://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment_grades/en/. Accessed 21 May 2018

[134] Brydoy M, Oldenburg J, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, WentzelLarsen T, Hauge ER, Dahl O, Fossa SD (2009) Observational study of prevalence of long-term raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 101:1682–1695