



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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

***"Υπερηχογραφική μελέτη αθηρωματικής νόσου καρωτίδων
σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία κεφαλής
και τραχήλου."***

Υπό

Νικήτα Καραβίδα
Καρδιολόγου

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

Λάρισα, 2020

Επιβλέπων:

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Δαρδιώτης Ευθύμιος, Ιατρική Λάρισας, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

Τριμελής επιτροπή:

Ε. Δαρδιώτης

Γ. Κούβελος

Α. Γιαννούκας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: *"The role of duplex
ultrasonography in post-radiotherapy carotid artery
atherosclerosis in patients with neck cancer."*

Περίληψη

Εισαγωγή: Η αθηρωματική νόσος του καρωτιδικού διχασμού είναι υπεύθυνη για το 25% περίπου των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ). Η σωστή διάγνωση και αξιολόγηση της νόσου μπορεί να οδηγήσει σε πρόληψη των ΑΕΕ. Επίσης, φαίνεται ότι η ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου συμβάλλει στην εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου των καρωτίδων. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι ο καθορισμός της επίδρασης και της συσχέτισης της ακτινοβολίας με την αθηρωματική νόσο των καρωτίδων.

Μεθοδολογία: Η μελέτη βασίστηκε στην αναζήτηση σχετικής βιβλιογραφίας μέσω της διαδικτυακής βιβλιοθήκης PubMed χρησιμοποιώντας σχετικές λέξεις-κλειδιά.

Αποτελέσματα:

Από την αξιολόγηση 13 άρθρων που αφορούν το συγκεκριμένο θέμα, προκύπτει ότι το έγχρωμο υπερηχογράφημα Doppler (CDU) μπορεί να εκτιμήσει τόσο το βαθμό της στένωσης της έσω καρωτίδας όσο και τη μορφολογία της αθηρωματικής πλάκας. Σημαντικό ρόλο στη επιλογή της θεραπείας της καρωτιδικής στένωσης διαδραματίζει η μορφολογία της αθηρωματικής πλάκας. Όσον αφορά τα αποτελέσματα των ερευνών που αφορούν στη συσχέτιση της νόσου με τη χρήση της ακτινοβολίας, αυτά αποδεικνύουν ότι το 30% των ασθενών εμφανίζουν σοβαρή στένωση των καρωτίδων. Ωστόσο, φαίνεται ότι προσβάλλεται μόνο το σημείο που εκτίθεται σε ακτινοβολία. Φαίνεται πως εκτός από την αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (Intima Media Thickness-IMT), η ακτινοθεραπεία προκαλεί και αλλαγές στο μέγεθος και την ηχογένεια της αθηρωματικής πλάκας, δηλαδή στην αλληλεπίδραση του ιστού με τα κύματα του υπερήχου που είτε διαπερνούν τον ιστό είτε αντανακλώνται από αυτόν. Γενικά, η αθηροσκλήρωση που προκαλείται από την ακτινοβολία είναι διαφορετική και επιθετικότερη όσον αφορά στην εξέλιξή της. Η ενδαγγειακή θεραπεία με stenting προτιμάται από την ενδαρτηρεκτομή. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία απαιτείται να παρακολουθούνται ανά τακτικά χρονικά διαστήματα με έγχρωμο υπερηχογράφημα

Doppler. Πρόσφατες μελέτες επισημαίνουν ότι είναι αναγκαίο να ενισχυθεί η διερεύνηση της αθηρωματικής νόσου που σχετίζεται με την ακτινοθεραπεία της κεφαλής και του τραχήλου.

Συζήτηση:

Στην παρούσα μελέτη διερευνάται η επίδραση της ακτινοβολίας στην αθηρωματική νόσο των καρωτίδων σε καρκινοπαθείς ασθενείς. Διαπιστώνεται ότι η ακτινοβολία της κεφαλής και του τραχήλου ενέχει σοβαρούς κινδύνους που σχετίζονται τόσο με την αύξηση της ήδη υπάρχουσας αθηρωματικής πλάκας όσο και με το σχηματισμό νέας. Ωστόσο, φαίνεται πως αυτό αφορά μόνο στην ανάπτυξη εστιακής αθηρωματικής νόσου στο σημείο της ακτινοβολίας.

Λέξεις- Κλειδιά: Αθηρωματική νόσος, Υπερηχογράφημα, Στένωση, Καρωτίδων, Κακοήθης Όγκος, Κεφάλι, Τράχηλος.

Abstract

Introduction:

Proper diagnosis and evaluation of carotid occlusive disease can lead to the prevention of systemic lupus Erythematosus (SLE). It also appears that radiotherapy both at the head and cervix, contributes to the development of atherosclerotic carotid stenosis. The aim of this study is to determine the effect and correlation of radiation with atherosclerotic disease.

Methodology:

A review of the literature was conducted using associated articles. Pubmed was searched and data were extracted

Results:

Regarding the correlation of the carotid occlusir disease and radiation use, it has been recorded that 30% of patients may present severe carotid stenosis However, it seems that it contributes on local lesions; especially at the region of radiation. general, radiation-induced atherosclerosis is different and more aggressive, and the disease is characterized by a high rate of carotid artery stenosis. carotid stenting has been the preferred treatment modality in patients that underwent (exposed to) radiotherapy.

In conclusion, patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer should be monitored regularly with color Doppler ultrasound a to prevent severe carotid stenosis. Thus, recent research suggests that patients undergoing radiotherapy should be given more attention to prevent vascular complications.

Discussion:

The concern that has attracted the attention of many scientists is the fact that the use of radiation may affect the evolution of carotid atherosclerosis in cancer patients; in terms of increasing IMT and the genesis of the plaque as well as its characteristics. However, lesions seem to be local and current knowledge is very attentive in the application of surgical management over best medical treatment..

Key words: Atherosclerotic disease, Ultrasound, Narrowing, Carotid, Malignant Tumor, Headache, Cervical.

Πίνακας Περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ABSTRACT.....	6
1.1 Φυσιολογία καρωτίδων	9
1.2 Αθηρωματική νόσος καρωτίδων.....	9
1.3 Διάγνωση και θεραπεία της αθηρωματικής νόσου καρωτίδων με υπερηχογράφημα.	10
1.4 Σκοπός παρούσας μελέτης	10
2. Μεθοδολογία.....	11
3. Αποτελέσματα.....	12
3.1 Εγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα (CDU) και στένωση έσω καρωτίδας.	12
3.2 Εγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα (CDU) και αθηρωματική πλάκα.....	14
3.2.1 Σύσταση και μορφολογία αθηρωματικής πλάκας.	14
3.2.2 Εγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα (CDU) και μορφολογία αθηρωματικής πλάκας.	16
3.2.3 Εγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα (CDU), μορφολογία αθηρωματικής πλάκας και θεραπευτική επιλογή.....	17
3.4 Εγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα με χορήγηση σκιαγραφικού (CEUS), μορφολογία αθηρωματικής πλάκας και θεραπευτική επιλογή.	24

<i>3.5 Έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα τρισδιάστατης απεικόνισης (3D-CDU), μορφολογία αθηρωματικής πλακάς και θεραπευτική επιλογή.</i>	<i>25</i>
<i>3.6 Διακρανιακό Doppler υπερηχογράφημα (TCD), μορφολογία αθηρωματικής πλάκας και θεραπευτική επιλογή.....</i>	<i>26</i>
<i>3.7 Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στη στένωση καρωτίδων.</i>	<i>27</i>
<i>3.8 Επιπτώσεις και παράγοντες κινδύνου αθηρωματικής νόσου σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά από ακτινοθεραπεία</i>	<i>28</i>
<i>3.9 Υπερηχογραφική Μελέτη Οξέων Μεταβολών των Καρωτιδικών Αρτηριών μετά από Θεραπεία Ακτινοβολίας στον Τράχηλο.</i>	<i>32</i>
<i>3.10 Βλάβες καρωτιδικής αρτηρίας που προκαλούνται μετά από την χρήση της ακτινοβολίας.....</i>	<i>36</i>
<i>3.11 Στένωση της καρωτιδικής αρτηρίας σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία λόγω κακοήγη όγκου στη κεφαλή και στο τράχηλο.</i>	<i>37</i>
<i>3.12 Επιδράσεις της ακτινοβολίας στο πάχος των εσωτερικών μέσων της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας σε ασθενείς μετά από ακτινοθεραπεία λόγω κακοήγη όγκου στο σημείο της κεφαλής και του τραχήλου.</i>	<i>40</i>
<i>3.13 Πρόληψη της στένωσης των καρωτίδων που προκαλείται από ακτινοβολία.</i>	<i>41</i>
<i>4. Συζήτηση</i>	<i>43</i>
<i>Βιβλιογραφία</i>	<i>52</i>

1. Εισαγωγή

1.1 Φυσιολογία καρωτίδων

Η μεταφορά και η παροχή αίματος στον εγκέφαλο επιτυγχάνεται με τις σπονδυλικές αρτηρίες και τις καρωτίδες. Κάθε κοινή καρωτίδα, στο ύψος του άνω χείλους του θυρεοειδούς χόνδρου, διχάζεται σε έξω και έσω καρωτίδα. Ακολούθως, η έσω εισέρχεται και πορεύεται ενδοκρανιακά, και σε συνδυασμό με την ετερόπλευρη και τη βασική αρτηρία, συμμετέχουν στον κύκλο του Willis.

Η εγκεφαλική κυκλοφορία υπόκειται σε μηχανισμούς αυτορρύθμισης ώστε η παροχή αίματος να είναι σταθερή σε αλλαγές της αρτηριακής πίεσης, του όγκου του κυκλοφορούντος αίματος και της καρδιακής παροχής. Το αναστομωτικό δίκτυο μεταξύ της έξω και έσω καρωτίδας, η αρτιότητα του κύκλου του Willis και το καρωτιδικό σωματείο στον ομώνυμο διχασμό θεωρούνται οι βασικότεροι παράγοντες στην ομαλή και φυσιολογική παροχή αίματος στον εγκέφαλο.

1.2 Αθηρωματική νόσος καρωτίδων

Η παρεμπόδιση της φυσιολογικής αιμάτωσης του εγκεφάλου λόγω της εξωκράνιας μοίρας των καρωτίδων και των σπονδυλικών αρτηριών θεωρείται αποτέλεσμα αμφοτερόπλευρων στενώσεων ή και αποφράξεων αυτών. Η αιμοδυναμική του καρωτιδικού διχασμού εμπλέκεται στην παθολογία της εγκεφαλικής αιμάτωσης και συμβάλλει στην ανάπτυξη αθηρωματικής νόσου (>70%) στον βολβό της κοινής και τα πρώτα εκατοστά της έσω καρωτίδας.

Παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση της αθηρωματικής νόσου των καρωτίδων είναι η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία και η ηλικία. Οι παραπάνω παράγοντες, σε συνδυασμό με την

αιμοδυναμική του καρωτιδικού διχασμού (χαμηλή διατρητική τάση, στάση και διαχωρισμός ροής), τον καθιστούν υπεύθυνο για την ανάπτυξη της νόσου.

Ωστόσο, βασική συνέπεια της παθοφυσιολογίας του καρωτιδικού διχασμού αποτελεί η ανάπτυξη εμβολογόνου εστίας (αθηρωματική πλάκα). Η δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας προκαλεί στένωση του αυλού της κοινής, έξω και έσω καρωτίδας, με αποτέλεσμα την εκδήλωση εγκεφαλικού επεισοδίου. Τα εμβολικά στοιχεία εξορμούν από την αθηρωματική πλάκα, κατόπιν δημιουργίας έλκους, ενδοπλακικής αιμορραγίας και ρήξεως αυτής.

1.3 Διάγνωση και θεραπεία της αθηρωματικής νόσου καρωτίδων με υπερηχογράφημα.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες τόσο της Ευρωπαϊκής Αγγειοχειρουργικής Εταιρείας το ESVS 2017[1], όσο και της Αμερικανικής Καρδιολογικής και ΑΕΕ Ένωσης (AHA/ASA) το 2011 [2], η διάγνωση της αθηρωματικής νόσου των καρωτίδων πραγματοποιείται με την κλινική εξέταση και την εκτίμηση των προδιαθεσικών παραγόντων αθηρωμάτωσης. Ως πρώτη απεικονιστική εξέταση ορίζεται το έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα.

- Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από τον βαθμό στένωσης της καρωτίδας και την εκτίμηση της μορφολογίας της αθηρωματικής πλάκας.
- Η θεραπευτική επιλογή μπορεί να είναι φαρμακευτική, χειρουργική (ενδαρτηρεκτομή - CEA) ή ενδοαγγειακή (με την τοποθέτηση ενός stent - CAS).

1.4 Σκοπός παρούσας μελέτης

Στην παρούσα μελέτη και με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία, θα διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση της ακτινοθεραπείας της κεφαλής και του τραχήλου των ασθενών

με την ανάπτυξη αθηρωματικής νόσου των καρωτίδων. Για τον σκοπό, πραγματοποιείται καταγραφή, ανάλυση και σχολιασμός επιστημονικών δεδομένων.

2. Μεθοδολογία

Για την ολοκλήρωση της συγκεκριμένης μελέτης διενεργήθηκε εκτεταμένη αναζήτηση των δημοσιευμένων εργασιών στο Pubmed [3].

Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες λέξεις-κλειδιά, καθώς και συνδυασμοί αυτών (radiation, head and neck cancer, carotid artery stenosis, carotid ultrasound, cerebrovascular disease, carotid stenosis, radiotherapy, head and neck neoplasms, atherosclerosis). Επιπλέον, αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα και άλλων επιστημονικών ερευνών που δεν έχουν καταχωρηθεί ηλεκτρονικά (διδασκαλίες, διατριβές, δημοσιεύσεις μελέτες, πρακτικά συνεδρίων) [4].

Κατά τη διερεύνηση των επιστημονικών μελετών προέκυψαν αρκετές για το συγκεκριμένο θέμα. Ωστόσο, καταγράφηκαν και αναλύθηκαν οι πιο πρόσφατες για να πραγματοποιηθεί μια σύγχρονη βιβλιογραφική ανασκόπηση.

3. Αποτελέσματα

Είναι πλέον αποδεκτό ότι η κλινική εικόνα του ασθενούς και ο βαθμός της στένωσης της έσω καρωτίδας αποτελούν τα βασικά κριτήρια θεραπευτικής επιλογής στην αθηρωματική νόσο του καρωτιδικού διχασμού [5].

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται σημαντική ανάπτυξη των απεικονιστικών μεθόδων αξιολόγησης της μορφολογίας της αθηρωματικής πλάκας, όπως το έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα (CDU), η μαγνητική και αξονική τομογραφία/αγγειογραφία (MRI και CT/ MRA και CTA), το ενδαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS) [6].

Ωστόσο, ο αγγειακός υπέρηχος έχει μειονεκτήματα, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις έντονα ασβεστοποιημένων πλακών και σε υφολικές αποφράξεις [7].

3.1 Έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα (CDU) και στένωση έσω καρωτίδας.

Με το CDU δύναται να αξιολογηθεί η μορφολογία της έσω καρωτίδας με την μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (IMT), από τα αρχικά στάδια πιθανής ανάπτυξης αθηρωματικής πλάκας, έως και την πλήρη απόφραξή της. Ωστόσο, είναι πιθανή η υπερεκτίμηση της νόσου σε μικρού και μετρίου βαθμού στενώσεις, έως 50%, καθώς δεν προκαλούν αιμοδυναμικά σημαντικές μεταβολές. Η εκτίμηση του βαθμού στένωσης πραγματοποιείται με την χρήση του Doppler στο σημείο της στένωσης και την μέτρηση της μέγιστης συστολικής ταχύτητας (PSV), της τελοδιαστολικής ταχύτητας (EDV), της σχέσης των συστολικών ταχυτήτων έσω και κοινής καρωτίδας (ratio ICA/CCA). Επίσης, η εκτίμηση του φάσματος διάχυσης και η απεικόνιση της αθηρωματικής πλάκας με υπερηχογραφία λειτουργίας B παρέχουν επιπρόσθετα δεδομένα. Ωστόσο, σε περιπτώσεις έντονα ασβεστοποιημένων πλακών, καθώς και σε παρουσία ελικώσεων και γωνιώσεων της έσω καρωτίδας προκύπτουν δυσκολίες αξιολόγησης [8].

Η τυχαιοποιημένη μελέτη ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) σε ασθενείς με στένωση έσω καρωτίδας $\geq 60\%$ που υποβλήθηκαν σε ενδαρτηριεκτομή, ανέδειξε σαφή βελτίωση των ποσοστών AEE και θανάτου. Αντίστοιχα, για τους συμπτωματικούς ασθενείς με παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, με AEE, ή με επεισόδιο αμαύρωσης Fugax, οι τυχαιοποιημένες μελέτες NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) και ECST (European Carotid Surgery Trial) κατέληξαν στο ίδιο συμπέρασμα για στένωση $\geq 70\%$ [9]:

- Στένωση $< 50\%$ δεν προκαλεί διαταραχές της αιματικής ροής.
- Στένωση 50-60% επιφέρει μικρού βαθμού διαταραχή της αιματικής ροής, με PSV $> 150\text{cm/sec}$ και EDV $< 40\text{cm/sec}$.
- Στένωση 60-69% προξενεί αιμοδυναμικές διαταραχές με αύξηση της ταχύτητας κίνησης του αίματος PSV $\leq 200\text{cm/sec}$ και EDV 40-100cm /sec.
- Στένωση $> 70\%$ δημιουργεί σημαντικού βαθμού διαταραχές της αιματικής ροής με PSV $> 230\text{cm/sec}$ και EDV $> 100\text{cm/sec}$.
- Για στενώσεις $> 85\%$, EDV $> 130\text{cm/sec}$.

Η αρχική υπόθεση που υποστήριζε ότι όσο μεγαλύτερη PSV τόσο μεγαλύτερη και η στένωση απορρίφθηκε, διότι αποδείχθηκε ότι και άλλοι παράγοντες επηρεάζουν την εκτίμηση της αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης, όπως η κατάσταση των άλλων ομόπλευρων ή ετερόπλευρων αρτηριών που παρέχουν αίμα στον εγκέφαλο, το μήκος της στένωσης, ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή πίεση.

Ο Pedro Cardona και συνεργάτες [10] αναφέρουν ότι σε συμπτωματικούς ασθενείς, ο υπέρηχος αποτελεί την εξέταση εκλογής για την ανάδειξη του βαθμού στένωσης της έσω καρωτίδας. Η μέτρηση της συστολικής ταχύτητας στο σημείο της μεγαλύτερης στένωσης θεωρείται το κυριότερο στοιχείο αξιολόγησης. Σε

περιπτώσεις σοβαρής στένωσης, η εκτίμηση μπορεί να ολοκληρωθεί με επανάληψη της υπερηχογραφικής μελέτης από διαφορετικό εξεταστή ή με MRA ή CTA. Απαραίτητη κρίνεται και η αξιολόγηση της μορφολογίας της αθηρωματικής πλάκας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, με σκοπό την αποτροπή εκδήλωσης νευρολογικού συμβάντος.

Σε αναδρομική μελέτη, ο Taussky P και συνεργάτες [11] αναφέρουν ότι το CDU διαθέτει ευαισθησία 86% και ειδικότητα 87% στην ανάδειξη στένωσης 70-99%, και 96% και 100% αντίστοιχα στην πλήρη απόφραξη. Στους περιορισμούς της μελέτης περιλαμβάνεται η διαβλητότητα των μετρήσεων που παρατηρείται σε διαφορετικά εργαστήρια υπερήχων. Επίσης, σε ασυμπτωματικούς ασθενείς προκύπτει σαφή συσχέτιση του βαθμού στένωσης και της εμφάνισης ΑΕΕ. Στην τυχαιοποιημένη μελέτη ACST, [93] 3120 ασθενείς με στένωση >60% (μετρούμενη υπερηχογραφικά), καταγράφηκαν σαφώς καλύτερα αποτελέσματα στην 5ετία και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CEA σε συνδυασμό με τη λήψη βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής.

3.2 Έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα (CDU) και αθηρωματική πλάκα.

3.2.1 Σύσταση και μορφολογία αθηρωματικής πλάκας.

Η εμφάνιση της αθηρωματικής πλάκας αρχικά προκαλεί τον τραυματισμό του ενδοθηλίου με επακόλουθη φλεγμονώδη αντίδρασή του με τους εξής μηχανισμούς: συσσώρευση λευκοκυττάρων, πολλαπλασιασμός και μετανάστευση λείων μυικών κυττάρων, συνάθροιση μακροφάγων και λιπιδίων (χοληστερίνη, εστέρες, τριγλυκερίδια), [12]. Στη συνέχεια, η αθηρωματική πλάκα επεκτείνεται και οδηγεί στην στένωση του αυλού. Η επέκτασή της μπορεί να είναι αργή ή ταχεία, συνεχόμενη ή περιοδική, ενώ ο ρυθμός επαύξησής της μπορεί να διαφέρει ανάλογα με το στάδιο ανάπτυξής της, την σύστασή της και τον κυτταρικό πληθυσμό που την αποτελεί. Σε κυτταρικό επίπεδο επηρεάζεται ο πολλαπλασιασμός, η μετανάστευση και η

διαφοροποίηση των κυττάρων, η ενδοκυττάρια ή εξωκυττάρια συνάθροιση των λιπιδίων, η συνάθροιση εξωκυττάριου υλικού, η εκφύλιση και η κυτταρική νέκρωση. Η παραπάνω εξέλιξη δύναται να οδηγήσει στην εμφάνιση ελκών, τον σχηματισμό τοιχωματικού θρόμβου και την κατά τόπους ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Επίσης, φαίνεται να συσχετίζεται τόσο με την αιμοδυναμική της καρωτίδας κατά την ενεργοποίηση της διεργασίας, όσο και με το ρυθμό πολλαπλασιασμού των κυττάρων, εναπόθεσης λιπιδίων, σχηματισμού της ινώδους κάψας, νέκρωσης των κυττάρων, επούλωσης, ασβεστοποίησης και έντασης της φλεγμονώδους αντίδρασης.

Η ευαισθησία της καρωτιδικής πλάκας σε επικείμενη ρήξη της συσχετίζεται με την δομή, την σύσταση και την συνοχή της. Έτσι, μπορεί να είναι μαλακή και εύθραυστη ή συνεκτική, σκληρή ή ασβεστοποιημένη και εύθρυπτη. Κάποιες πλάκες διαθέτουν καλά οργανωμένη ινώδη κάψα, απομονώνοντας το υποκείμενο νεκρωτικό περιεχόμενο (πυρήνας) από τον αυλό,. Η λεπτή ινώδης κάψα θεωρείται σαφώς πιο ευαίσθητη για ρήξεις, σε αντίθεση με την ασβεστοποιημένη [13]. Η ενδοπλακική αιμορραγία προκαλείται από νεοαγγείωση του μέσου χιτώνα, ενώ στα σημεία ρήξεώς της, παρατηρείται σχηματισμός θρόμβου [14].

Συμπερασματικά, η ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας επιφέρει αιμοδυναμικές διαταραχές στην περιοχή της στένωσης, με επακόλουθη ενεργοποίηση φλεγμονώδους αντίδρασης, η οποία με τη σειρά της προκαλεί έναν καταρράκτη αιμοδυναμικών διαταραχών που εν τέλει οδηγεί στην εμφάνιση της «ασταθούς» αθηρωματικής πλάκας. Παθολογοανατομικές μελέτες της καρωτιδικής πλάκας απέδειξαν ότι η ευπάθειά της σχετίζεται με το μέγεθος του λιπιδικού πυρήνα της, το πάχος και την φλεγμονή της ινώδους κάψας.

Ασταθείς πλάκες διαθέτουν συνήθως λεπτή ινώδη κάψα, με νεκρωτικό πυρήνα κοντά στην επιφάνειά τους, γεγονός που προδιαθέτει για ρήξη και έκθεση του

αθηρώματος στη κυκλοφορία. Αυτό συνεπάγεται τον σχηματισμό θρόμβου που ακολουθείται από θρομβοεμβολή και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο [15].

3.2.2 Έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα (CDU) και μορφολογία αθηρωματικής πλάκας.

Οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι οι υποηχογενείς και ετερογενείς καρωτιδικές πλάκες συνεπάγονται έναν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης νευρολογικών συμβάντων σε σχέση με τις υπερηχογενείς και ομογενείς. Επιπλέον, η ανώμαλη και ελκώδης πλάκα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για παρόμοια νευρολογικά περιστατικά [16].

Η αναζήτηση τατόχρονης περιγραφής της σύστασης και δομής της καρωτιδικής πλάκας οδήγησε στον καθορισμό πέντε τύπων αυτής, μετά από τη διενέργεια εκτεταμένων μελετών και παρατηρήσεων [17]:

- Υποηχογενής με υπερηχογενή ινώδη κάψα
- Κυρίως υποηχογενής, με υπερηχογενείς περιοχές < 25% της πλάκας
- Κυρίως υπερηχογενής, με υποηχογενείς περιοχές < 25% της πλάκας
- Υπερηχογενής και ομογενής
- Ασβεστοποιημένη με ζώνες ακουστικών σκιών που εμποδίζουν την εκτίμηση της σύστασης και δομής

Ως εκ τούτου, με την έγχρωμη Doppler υπερηχογραφία, καθώς και την χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή και την εφαρμογή του προγράμματος Adobe Photoshop, αναλύονται υπερηχογραφικές εικόνες υψηλής ευκρίνειας, σύμφωνα με την μέθοδο GSM (gray-scale median): Οι καρωτιδικές πλάκες κυμαίνονται σε ένα εύρος από 0 έως 255 pxls, όπου το μηδέν αντιπροσωπεύει την απόλυτη υποηχογενή πλάκα (μαύρο χρώμα του καρωτιδικού αυλού) και το 255 την απόλυτη υπερηχογενή πλάκα (λευκό

χρώμα του έξω χιτώνα της καρωτίδας) [18]. Με τον τρόπο αυτό, στην αξιολόγηση της καρωτιδικής πλάκας εφαρμόζονται αντικειμενικά κριτήρια. [19].

Υποηχογενείς πλάκες θεωρούνται εκείνες που περιέχουν μεγάλα ποσοστά λιπιδίων, λιπώδη πυρήνα και λεπτή ινώδη κάψα. Αντίθετα, οι υπερηχογενείς πλάκες χαρακτηρίζονται από παχιά ινώδη κάψα, έντονες ασβεστώσεις, ενώ συνοδεύονται από ακουστική σκιά. Οι ασταθείς ή ευάλωτες πλάκες περιέχουν λιπίδια σε >40% του όγκου τους, με μη ομαλή επιφάνεια. Ετερογενείς πλάκες ορίζονται εκείνες που περιέχουν περισσότερες ασβεστώσεις και υποκρύπτουν αιμορραγικές εστίες [7].

3.2.3 Έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα (CDU), μορφολογία αθηρωματικής πλάκας και θεραπευτική επιλογή.

Ο Kardoulas DG και συνεργάτες [20] σε 36 ασθενείς με καρωτιδική νόσο, 26 συμπτωματικούς και 10 ασυμπτωματικούς, συνέκριναν τα υπερηχογραφικά προεγχειρητικά ευρήματα με τα αντίστοιχα ιστοπαθολογικά της αθηρωματικής πλάκας μετά την ενδαρτηρεκτομή και αφαίρεση της πλάκας στο σύνολό της. Υποηχογενείς πλάκες εντοπίστηκαν στους συμπτωματικούς ασθενείς, ενώ υπερηχογενείς στους ασυμπτωματικούς ασθενείς. Μαλακές πλάκες (<60% ινώδη στοιχεία) παρατηρήθηκαν σε συμπτωματικούς ασθενείς, ενώ σκληρές (>60% ινώδη στοιχεία) σε ασυμπτωματικούς ασθενείς ή ασθενείς με παροδικά αγγειακά εγκεφαλικά ισχαιμικά επεισόδια (TIA). Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας εξαρτάται σημαντικά από τη σχέση μορφολογίας της πλάκας και κλινικής εικόνας.

Ο Matheson EB και συνεργάτες [21], στην «Tromso study» μελέτη τους, παρουσίασαν τα αποτελέσματα τριετούς παρακολούθησης 223 ασθενών με στένωση καρωτίδας σε σύγκριση με 215 χωρίς στένωση. Ο κίνδυνος εμφάνισης παροδικού ή μόνιμου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ανερχόταν στο 13% για τους ασθενείς με υποηχογενή καρωτιδική πλάκα και στο 3,7% για τους ασθενείς με υπερηχογενή

αθηρωματική πλάκα. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι η εκδήλωση νευρολογικού συμβάντος παρουσίαζε γραμμική τάση αύξησης με την υποηχογένεια της πλάκας. Πιο συγκεκριμένα, αυξανόταν κατά 1,2% για κάθε 10% άνοδο του βαθμού στένωσης.

Ο Biasi GM και συνεργάτες [22], δημοσίευσαν μελέτη από περιστατικά έντεκα κέντρων που αντιμετωπίστηκαν με αγγειοπλαστική, λόγω συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής στένωσης καρωτίδας $\geq 70\%$. Σε 418 ασθενείς διενεργήθηκαν 415 αγγειοπλαστικές. Στους ασθενείς που εμφάνισαν παροδικό ή μόνιμο, μικρό ή μεγάλο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η αξιολόγηση της μορφολογίας της αθηρωματικής πλάκας σύμφωνα με την GSM μέθοδο κυμαινόταν στο 20,93 (μέση τιμή), ενώ στους υπολοίπους ανεπίπλεκτους ανερχόταν στο 35,53 (μέση τιμή). Το 12,9% των ασθενών με $GSM \leq 25$ εμφάνισαν νευρολογική επιπλοκή, όπως και το 3% με $GSM > 25$. Η χρήση συσκευής εγκεφαλικής προστασίας στους ασθενείς με $GSM \leq 25$ προκάλεσε αύξηση λανθασμένων στατιστικών αναλύσεων ($P=0.153$). Αντίθετα, η εφαρμογή συσκευής κεντρικού αποκλεισμού θεωρείται καλύτερη επιλογή για την συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών. Σε ασθενείς με $GSM > 25$, η εμφάνιση επιπλοκών ήταν συχνότερη στην αντιμετώπιση πρωτοπαθούς στένωσης, σε σχέση με την αντιμετώπιση επαναστένωσης. Ωστόσο, παρατηρήθηκε το αντίθετο σε ασθενείς με $GSM \leq 25$. Οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η συχνότητα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι υψηλότερη στους ασθενείς με $GSM \leq 25$ σε σχέση με εκείνους με $GSM > 25$. Επίσης, υποστηρίζουν ότι τόσο ο βαθμός στένωσης της καρωτίδας όσο και η αξιολόγηση της μορφολογίας της καρωτιδικής πλάκας σύμφωνα με την GSM μέθοδο, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Στην περίπτωση αυτή, η αγγειοπλαστική θεωρείται η κατάλληλη θεραπευτική επιλογή.

Σε προοπτική μελέτη, ο Klaus Balzer και συνεργάτες [32], πραγματοποίησαν σύγκριση της προεγχειρητικής αξιολόγησης της αθηρωματικής πλάκας με CDU και

των ιστολογικών ευρημάτων της αθηρωματικής πλάκας. Σε αυτή την μελέτη οδηγήθηκε, επειδή εξετάζεται η επιλογή CEA ή CAS, καθώς η μορφολογία της πλάκας σχετίζεται με διεγχειρητικό ή διεπεμβατικό εμβολικό κίνδυνο. Έτσι, η προεγχειρητική αξιολόγηση της μορφολογίας της πλάκας επιβεβαιώνεται σε ποσοστό 80% με CDU, ενώ ιστολογικά ο βαθμός στένωσης της καρωτίδας υπολογίζεται σε ποσοστό 98%. Σε περίπτωση TIA ή AEE, το 72% των ασθενών παρουσίαζαν ιστολογικά ελκωτική πλάκα, ενώ στην προεγχειρητική αξιολόγησή τους με CDU, το ποσοστό κυμαινόταν στο 53%. Ασυμπτωματικοί ασθενείς με μαλακή πλάκα παρουσίαζαν αυξημένο ποσοστό εμφάνισης TIA ή AEE. Ασθενείς με μαλακή πλάκα εμφάνισαν μετεγχειρητικά και σε μεγαλύτερο ποσοστό μόνιμα νευρολογικά ελλείμματα. Η εμφάνιση σημάτων υψηλής έντασης σε διακρανιακό Doppler (HITS) κατά το CAS ήταν σαφώς μεγαλύτερη σε σχέση με την CEA, σε ελκωτικές πλάκες.

Ο Marcus Reiter και συνεργάτες [24], δημοσίευσαν μια μελέτη 698 ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική καρωτίδας και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η υποηχογενής αθηρωματική πλάκα δεν αυξάνει τον κίνδυνο περιεγχειρητικών νευρολογικών επιπλοκών. Το ποσοστό της συνολικής εμφάνισης νευρολογικών επιπλοκών ανερχόταν στο 5,9%. Ειδικότερα, σε αθηρωματική πλάκα με GSM < 25 , ο κίνδυνος εμφάνισης παροδικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κυμαινόταν στο 2,7%, και μόνιμου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στο 2,1%. Παράλληλα, σε πλάκα με GSM > 25 ήταν 6,6% και 3,1% αντίστοιχα.

Ο Roman Sztajzel και συνεργάτες [25] ανακοίνωσαν μια ενδιαφέρουσα μελέτη, όπου συσχέτισαν την μορφολογία της αθηρωματικής πλάκας σύμφωνα με την GSM μέθοδο, καθώς και τον βαθμό στένωσης της καρωτίδας με χρήση CDU, με την εμφάνιση νευρολογικών συμπτωμάτων και μικροεμβολικών σημάτων (MES) στην διακρανιακή Doppler υπερηχογραφία. Εξέτασαν 131 ασθενείς (159 καρωτίδες) μετά από τη διάγνωση της στένωσης ή μετά από την εμφάνιση νευρολογικού συμβάντος,

εφαρμόζοντας ορισμένου χρόνου (60') διακρανιακή Doppler υπερηχογραφία. Διαπίστωσαν ότι σε 34 καρωτίδες που εμφάνισαν MES, το 62% ήταν συμπτωματικές (21 MES), το 65% είχε στένωση 70-99% (22 MES) και το 35% είχε στένωση 30-69% (12 MES), ενώ σε 125 καρωτίδες που δεν εμφάνισαν MES, το 68% ήταν ασυμπτωματικές. Επίσης, επιβεβαίωσαν ότι οι καρωτίδες με χαμηλή GSM, εμφάνιζαν τόσο συμπτωματολογία όσο και MES, ενώ οι ετερογενείς πλάκες εμφάνιζαν συχνότερα συμπτωματολογία σε σύγκριση με τις ομογενείς, αλλά δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση MES.

Ο Rosenkranz και συνεργάτες [26], εξέτασαν την σχέση της υποηχογενούς καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας σε συμπτωματικούς ασθενείς, με την εμφάνιση εγκεφαλικών μικροεμβόλων κατά την διάρκεια της καρωτιδικής αγγειοπλαστικής. Χαρακτήρισαν την αθηρωματική πλάκα κατά την GSM μέθοδο και εφάρμοσαν διακρανιακή Doppler υπερηχογραφία κατά την επέμβαση. Στερεά μικροέμβολα προέκυψαν στους 17 από τους 27 ασθενείς, ενώ η πλάκα κατά την GSM μέθοδο θεωρήθηκε μικρότερη (ποσοστό 37,9%) σε σχέση με τους 10 ασθενείς που δεν εμφάνισαν μικροέμβολα (ποσοστό 58,2%). Με τιμή κατά GSM <50, το 85% των αγγειοπλαστικών παρουσίασε διεπεμβατικό εμβολισμό, ενώ με GSM \geq 50 το 42% αντίστοιχα.

Ο Skjelland M. και συνεργάτες [27] δημοσίευσαν μια ενδιαφέρουσα μελέτη, όπου διαπίστωσαν ότι σε όλες τις καρωτιδικές αγγειοπλαστικές (30) εμφανίζονται μικροέμβολα (MES), και στις 60 από τις 61 καρωτιδικές ενδαρτηρεκτομές αντίστοιχα. Στις πρώτες παρατηρούνται μικροέμβολα κατά την έκπτυξη και διαστολή του ενδαυλικού νάρθηκα (stent), ενώ στις δεύτερες κατά την τοποθέτηση του stent και την άρση του αποκλεισμού της έσω καρωτίδας. Ο μέσος αριθμός των στερεών και των αεριούχων μικροεμβόλων εμφανιζόταν μεγαλύτερος στις αγγειοπλαστικές συγκριτικά με τις ενδαρτηρεκτομές (44/236 με 4/13 αντίστοιχα). Εγκατεστημένη

νευρολογική σημειολογία παρατηρήθηκε σε 3 από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική, και πιο συγκεκριμένα στους δύο, η πλάκα ήταν υποηχογενής. Σε αντίθεση, σε κανέναν από εκείνους που υποβλήθηκαν σε ενδαρτηρεκτομή δεν εντοπίστηκε καμία νευρολογική διαταραχή. Οι ασθενείς με υποηχογενή αθηρωματική πλάκα διέθεταν μεγαλύτερο αριθμό στερεών μικροεμβόλων σε σχέση με εκείνους που είχαν ηχογενή/ετερογενή πλάκα, ενώ το ίδιο παρατηρήθηκε και στους ασθενείς με προεγχειρητική απεικόνιση (Diffusion-weighted imaging - DW-MRI) εγκεφαλικών βλαβών.

Στη μελέτη της Jean Marie U-King-Im και συνεργατών [28] αναφέρεται ότι η ταυτόχρονη μη-επεμβατική απεικόνιση και αξιολόγηση της αθηρωματικής πλάκας περιλαμβάνει τον συνδυασμό CDU υπερηχογραφήματος, μαγνητικής (MRA) ή αξονικής (CTA) αγγειογραφίας. Το συγκεκριμένο πρωτόκολλο εφαρμόζεται σε διάφορα διαγνωστικά κέντρα, ενώ η απλή αγγειογραφία πραγματοποιείται σε περιπτώσεις αντικρουόμενων ευρημάτων στις μη-επεμβατικές τεχνικές. Ωστόσο, υποστηρίζουν ότι είναι αναγκαία η διεξαγωγή τυχαιοποιημένων μελετών για την εφαρμογή του συγκεκριμένου πρωτοκόλλου στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Ο Setacci C. και συνεργάτες [29] δημοσίευσαν μελέτη 2124 αγγειοπλαστικών καρωτίδων, όπου συσχέτισαν την σύσταση της αθηρωματικής πλάκας με τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου τις πρώτες 30 μέρες μετά την αγγειοπλαστική καρωτίδας. Ωστόσο, δεν ανιχνεύτηκε στατιστικά σημαντική σχέση με την εμφάνιση νευρολογικών επιπλοκών, πιθανόν λόγω της συστηματικής χρήσης συσκευής εγκεφαλικής προστασίας. Πιο συγκεκριμένα, στους ασθενείς που εκδήλωσαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η αθηρωματική πλάκα στο 53% ήταν ελκώδης, στο 21% τύπου I (υποηχογενής), στο 22% τύπου II (κυρίως υποηχογενής), στο 27% τύπου III (ηχογενής) και στο 30% τύπου IV (έντονα ανακλαστική), όπς προκύπτει με την κατά την Gray Weale ταξινόμηση [94].

Ο Malik RK και συνεργάτες [30] δημοσίευσαν έρευνα σε 56 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική της καρωτίδας, όπου μελέτησαν ιστολογικά τα προϊόντα του φίλτρου εγκεφαλικής προστασίας που χρησιμοποίησαν, αφού προεγχειρητικά αξιολόγησαν την σύσταση της αθηρωματικής πλάκας κατά GSM. Οι 15 αγγειοπλαστικές αφορούσαν επαναστένωση, ενώ οι 41 πρωτοπαθή στένωση. Στο 100% των 41 αγγειοπλαστικών πρωτοπαθούς στένωσης διαπιστώθηκε η ύπαρξη μικροεμβολών, και αντίστοιχα στο 27% των 15 αγγειοπλαστικών επαναστένωσης. Διαπίστωσαν ότι στην περίπτωση που η σύσταση της αθηρωματικής πλάκας ήταν κατά GSM<20, τόσο ο αριθμός και το μέγεθος των μικροεμβόλων όσο και ο όγκος του νεκρωτικού πυρήνα αυξάνονταν. Ως εκ τούτου, ο κίνδυνος εμβολών και νευρολογικών επιπλοκών συσχετίστηκε με την αξιολόγηση της πλάκας κατά GSM, την ηχογένειά της, την ετερογένειά της και την ανωμαλία της επιφάνειάς της.

Ο Stojanov D. και συνεργάτες [31] ανακοίνωσαν μια μελέτη σε 47 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική καρωτίδας με χρήση φίλτρου εγκεφαλικής προστασίας και αξιολόγησαν την αθηρωματική πλάκα κατά GSM, τα αγγεία του αορτικού τόξου με αξονική αγγειογραφία (CTA) και το εγκεφαλικό παρέγχυμα μετεπεμβατικά με μαγνητική τομογραφία (DW-MRI). Σε κανένα περιστατικό δεν παρατηρήθηκε νευρολογική σημειολογία. Σε 7 ασθενείς (14,89%) εντοπίστηκαν 15 νέες εγκεφαλικές βλάβες, από τις οποίες οι 6 σε 4 ασθενείς (8,51%) αφορούσαν εγκεφαλική περιοχή που αρδευόταν από το θεραπευθέν αγγείο, ενώ οι εννέα σε 3 ασθενείς (6,38%) αφορούσαν εγκεφαλική περιοχή που δεν αιματωνόταν από το θεραπευθέν αγγείο. Ο κίνδυνος εμφάνισης νέας εγκεφαλικής βλάβης σε ασθενείς με αθηρωματική πλάκα τύπου I και II ανερχόταν σε ποσοστό 18,18%.

Σε μια μελέτη του Arai D και συνεργατών [32] σε 25 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας, πραγματοποιήθηκε σύγκριση της προεγχειρητικής αξιολόγησης της αθηρωματικής πλάκας με CDU και μαγνητική

τομογραφία (Dark Blood MRI - DB-MRI), με τα ιστοπαθολογικά ευρήματα της ενδαρτηρεκτομής. Σε 17 ασθενείς διενεργήθηκε CDU και DB-MRI, σε 7 ασθενείς μόνο CDU και σε 1 ασθενή μόνο DB- MRI. Όλες οι πλάκες χαμηλής ηχογένειας, ιστολογικά ήταν μαλακές. Οι 4 από τις 5 πλάκες υψηλής ηχογένειας, ιστολογικά ήταν σκληρές. Μία πλάκα υψηλής ηχογένειας (με δύσκολη απεικόνιση λόγω ακουστικής σκιάς) ήταν ιστολογικά μαλακή. Από τις 14 πλάκες ενδιάμεσης ηχογένειας οι 11 ήταν ιστολογικά μαλακές και οι 3 σκληρές. Συμπερασματικά, σε πλάκες ενδιάμεσης ηχογένειας κατά CDU προτείνεται η διενέργεια MRI, καθώς αποτελούν βασικό μειονέκτημα της μεθόδου.

Σε μια αναδρομική μελέτη, ο Yamada R και συνεργάτες [33], αναδεικνύουν τον βασικό ρόλο του CDU στην αξιολόγηση του βαθμού στένωσης της καρωτίδας, καθώς και της μορφολογίας της αθηρωματικής πλάκας. Επίσης, επισημαίνουν την αναγκαιότητα επανακαθορισμού των χαρακτηριστικών της «συμπτωματικής» αθηρωματικής πλάκας.

Η Lukanova DV και συνεργάτες [34], συγκρίνουν το CDU με την CT και την MRI όσον αφορά στην ακρίβεια και στην αξιοπιστία της προεγχειρητικής απεικόνισης της αθηρωματικής πλάκας, σε σχέση με την ιστολογική της εικόνα. Διαπιστώθηκε ευαισθησία 94%, 83% και 100% και ειδικότητα 93%, 73% και 89%, αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, επαληθεύεται η ακρίβεια των μη επεμβατικών μεθόδων στην εκτίμηση τόσο της καρωτιδικής στένωσης όσο και της μορφολογίας της αθηρωματικής πλάκας. Ανάμεσά τους, η CDU υπερηχογραφία αναδεικνύεται βασική επιλογή απεικόνισης και συμβάλλει στην επιλογή CEA ή CAS.

Σε μια αναδρομική μελέτη, ο Tae Ho Park [35] επισημαίνει την αναγκαιότητα βαθμονόμησης της επικινδυνότητας της αθηρωματικής πλάκας. Επί του παρόντος, δεν κατοχυρώθηκε επίσημη συμφωνία. Ωστόσο, το 2011, ο Prati και συνεργάτες παρουσίασαν μία μέθοδο βαθμονόμησης με την χρήση του CDU:

- μηδέν βαθμοί για βαθμό στένωσης <40%
- ένας βαθμός για βαθμό στένωσης 40%
- ένας βαθμός για χαμηλή ηχογένεια της πλάκας
- δύο βαθμοί για μέση ηχογένεια της πλάκας
- τρεις βαθμοί για υπερηχογένεια της πλάκας
- μηδέν βαθμοί για ομογένεια της πλάκας
- ένας βαθμός για ετερογένεια της πλάκας
- μηδέν βαθμοί για ομαλή πλάκα
- ένας βαθμός για ανώμαλη πλάκα

Επιπλέον, συνολική βαθμολογία > 4 θεωρήθηκε ισχυρός προγνωστικός δείκτης για καρδιαγγειακό συμβάν κατά την διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών

3.4 Έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα με χορήγηση σκιαγραφικού (CEUS), μορφολογία αθηρωματικής πλάκας και θεραπευτική επιλογή.

Το έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα με χρήση σκιαγραφικού (Contrast-Enhanced Ultrasound-CEUS) αποτελεί σημαντική μέθοδο υπερηχογραφίας. Τα βασικά πλεονεκτήματα της μεθόδου εντοπίζονται στην ανάδειξη νεοαγγείωσης στον έξω χιτώνα της κοινής καρωτίδας, που προηγείται της αύξησης του πάχους έσω-μέσου χιτώνα (IMT) [36], καθώς και στην ποσοτικοποίηση της μορφολογίας της αθηρωματικής πλάκας. Στην πρώτη περίπτωση, ο κλινικός ιατρός δύναται να αντιμετωπίσει πρώιμα την αθηρωματική νόσο με χορήγηση κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Στην δεύτερη περίπτωση, μπορεί να επιλέξει με ακρίβεια την θεραπευτική του προσέγγιση [37], καθώς παρατηρείται συσχέτιση με εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβάντων (έμφραγμα μυοκαρδίου, TIA, AEE) [38].

Για την επιλογή του ασθενούς που θα υποβληθεί σε CAS, αρχικά διενεργείται αξιολόγηση της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας. Στην περίπτωση αυτή, η MRA επιτυγχάνει καλύτερη απεικόνιση, ενώ το CEUS έχει χαμηλότερο κόστος. [39].

Ο Shao A και συνεργάτες [40] διενήργησαν CEUS προεγχειρητικά σε 38 ασθενείς που ακολούθως υποβλήθηκαν σε CEA και σε 36 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CAS. Μετά την ποσοτικοποίηση της μορφολογίας της αθηρωματικής πλάκας παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με πλάκα έντονης νεοαγγείωσης εκδήλωσαν αυξημένη νευρολογική σημειολογία σε CAS (7.14%) απ' ότι σε CEA (55.56%).

3.5 Έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα τρισδιάστατης απεικόνισης (3D-CDU), μορφολογία αθηρωματικής πλακάς και θεραπευτική επιλογή.

Η τρισδιάστατη απεικόνιση της αθηρωματικής πλάκας με έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα και η σάρωση της καρωτίδας με μηχανική υποστήριξη, παρέχουν πιο ακριβή και αντικειμενικότερη εκτίμηση του συνολικού όγκου της (TPA/volume), των περιοχών της που παρουσιάζουν εξέλκωση, την ύπαρξη πιθανής συσχέτισης των έντονα υπόηχων περιοχών της με την παρουσία νεκρωτικών πυρήνων πλούσιων σε λιπίδια (LRNC). Επιπλέον, με τη χρήση της συγκεκριμένης μεθόδου προκύπτουν σημαντικά ευρήματα για ασαφείς περιοχές της αθηρωματικής πλάκας που βρίσκονται σε επαφή με τον αυλό της καρωτίδας (JBA), εντοπίζονται κυρίως σε ασυμπτωματικούς ασθενείς και απαιτείται να αξιολογούνται για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας [41].

Ο Kakkos SK και συνεργάτες [42] διαπίστωσαν ότι το μέγεθος των ασαφών JBA περιοχών της αθηρωματικής πλάκας παρουσιάζει γραμμική σχέση με την εμφάνιση νευρολογικών επεισοδίων (αμαύρωση Fugax, TIA, AEE). Σε 1121 ασθενείς με ACS 50- 99%, οι 706 που ανιχνεύτηκαν με TPA/volume <4mm² σε JBA περιοχές,

παρουσίασαν ετήσιο ποσοστό AEE 0,4%. Αντίθετα, οι 198 ασθενείς με TPA/volume > 10mm² εμφάνισαν ετήσιο ποσοστό AEE 5%.

3.6 Διακρανιακό Doppler υπερηχογράφημα (TCD), μορφολογία αθηρωματικής πλάκας και θεραπευτική επιλογή.

Η χρήση του διακρανιακού Doppler υπερηχογραφήματος (Transcranial Doppler-TCD) που χρησιμοποιείται για την καταγραφή των μικροεμβολών στην κατανομή της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο καταγραφής της δραστηριότητας της αθηρωματικής πλάκας της καρωτίδας [43].

Σε μια προοπτική ανάλυση, ο Spence JD και συνεργάτες [44] μελέτησαν 319 ασθενείς με ACS. Σε TCD ωριαίας διάρκειας, σε ποσοστό 10% των ασθενών ανίχνευσαν 2-3 μικροεμβολές και ετήσια εμφάνιση AEE 15,6%. Στο υπόλοιπο 90% των ασθενών με φυσιολογικό TCD καταγράφηκε ετήσια εμφάνιση AEE 1%. Τα αποτελέσματα εκτεταμένων αναλύσεων επιβεβαίωσαν ότι η διετής χορήγηση της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με ACS συμβάλλει στη μείωση του ποσοστού των μικροεμβολών στο 9%, γεγονός που πιθανό να οφείλεται στην ενεργοποίηση του μηχανισμού σταθεροποίησης της πλάκας.

Ο Markus HS και συνεργάτες [45] δημοσίευσαν μελέτη σε 467 ασθενείς με ACS, από τους οποίους 77 ασθενείς (ποσοστό 16,5%) εμφάνισαν εμβολικά σήματα στο TCD και το ποσοστό εκδήλωσης TIA ή AEE στην διετία ήταν 7,13%. Αντίθετα, στους ασθενείς χωρίς εμβολικά σήματα το αντίστοιχο ποσοστό TIA ή AEE ήταν 3,04%.

Ο Spence JD και συνεργάτες [46] διαπίστωσαν σαφή ελάττωση των μικροεμβολών μετά από λήψη συστηματικής φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με ACS. Ωστόσο, η παρουσία εμβολικών σημάτων αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για νευρολογικό συμβάν.

Ο Best LM και συνεργάτες [47] δημοσίευσαν μια αναδρομική μελέτη και μετανάλυση 28 εργασιών που συσχετίζουν τις μικροεμβολές στο TCD με την εμφάνιση μεταγενέστερων νευρολογικών συμβάντων σε ασυμπτωματικούς και συμπτωματικούς ασθενείς. Ανέδειξαν τόσο την χρησιμότητα όσο και την ευκολία εφαρμογής του TCD σε ασθενείς με καρωτιδική αθηρωματική νόσο. Ωστόσο και επί του παρόντος, η συγκεκριμένη μέθοδος δεν κατοχυρώθηκε στην καθημερινή κλινική πρακτική.

3.7 Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στη στένωση καρωτίδων.

Μια ενδιαφέρουσα μελέτη αφορά στον ρόλο της ακτινοθεραπείας στην στένωση των καρωτίδων σε ασθενείς με κακοήγη όγκο κεφαλής και τράχηλου. Στους συγκεκριμένους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία, χορηγήθηκε 50-70 Gy για περίοδο περίπου 8 εβδομάδων. Η εκτίμηση των καρωτιδικών αρτηριών πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς με εκτίμηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτιδικής αρτηρίας (IMT). Ο βαθμός στένωσης ταξινομήθηκε σε χαμηλό (0-30%), μέτριο (31-49%) και σοβαρό (\Rightarrow 50%). Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 90 διαδοχικοί ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου που εισήχθησαν σ' ένα από τα Νοσοκομειακά Τμήματα Ακτινοβολίας-Ογκολογίας-Χειρουργικής από τον Απρίλιο του 2007 έως τον Σεπτέμβριο του 2011. Από τους ασθενείς αυτούς, οι 50 είχαν ήδη υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία (ομάδα RT), ενώ οι 40 δεν υποβλήθηκαν (ομάδα ελέγχου). Όλοι οι ασθενείς εξετάστηκαν υπερηχογραφικά στο επίπεδο του διχασμού της καρωτιδικής αρτηρίας. Η ασθένεια χαρακτηρίστηκε ως ήπια στην περίπτωση που η καρωτιδική στένωση ήταν $<50\%$ και σοβαρή εάν η στένωση ήταν $>50\%$ [48].

Τα σχετικά βιβλιογραφικά δεδομένα είναι ελάχιστα. Ο Moritz και συνεργάτες ανίχνευσαν σοβαρή στένωση καρωτίδας στο 30% των ακτινοβολημένων ασθενών και

σε ποσοστό 5,6% στην ομάδα ελέγχου. Επίσης, ο Lam κατέγραψε καρωτιδική στένωση στο 78,9% των ακτινοβολημένων ασθενών και στο 21,6% της φυσιολογικής ομάδας ελέγχου. Σύμφωνα με τα παραπάνω ευρήματα, δύναται να υποστηριχθεί ότι η ακτινοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει αθηροσκληρωτικές βλάβες μόνο σε περιοχές που ακτινοβολούνται. Για το λόγο αυτό, είναι σημαντικό να διενεργείται υπερηχογραφικός έλεγχος των καρωτίδων σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία κεφαλής και αυχένα, πριν και μετά την ακτινοθεραπεία. Ο επιπολασμός της καρωτιδικής αρτηριακής νόσου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία κεφαλής ή τραχήλου θεωρείται κλινικά σημαντικός και απαιτείται να ελέγχεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα πριν και μετά την ακτινοθεραπεία. Η περαιτέρω διερεύνηση αυτών των ασθενών υψηλού κινδύνου δύναται να συμβάλλει στην τροποποίηση του παράγοντα κινδύνου και στην αποφυγή πιθανού εγκεφαλικού επεισοδίου [48].

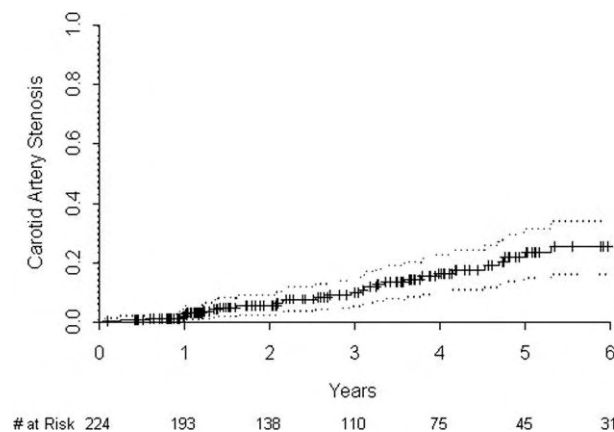
3.8 Επιπτώσεις και παράγοντες κινδύνου αθηρωματικής νόσου σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά από ακτινοθεραπεία .

Οι παράγοντες κινδύνου και οι επιπτώσεις της στένωσης των καρωτίδων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως [49].

Για το λόγο αυτό, πραγματοποιήθηκε η παρούσα μελέτη, κατά την οποία ελέγχθηκαν υπερηχογραφικά οι καρωτίδες ασθενών που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία από το 2000 έως το 2009 [50]. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης αναλύονται παρακάτω.

Συμμετείχαν 735 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία καρκίνου κεφαλής και τραχήλου από το 2000 έως το 2009. Από αυτούς, οι 116 ασθενείς αποκλείστηκαν (84 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία για ανακουφιστική φροντίδα,

14 ασθενείς είχαν ήδη υποβληθεί σε ακτινοβολία (RT) τραχήλου, και 18 ασθενείς είχαν ιστορικό στένωσης ή εγκεφαλικού επεισοδίου καρωτίδων). Από τους υπόλοιπους 619 ασθενείς, οι 524 υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία αυχένα, αλλά όχι οι 95. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, 272 ασθενείς δεν ολοκλήρωσαν τον έλεγχο λόγω εκδήλωσης απρόσμενου συμβάντος εντός διετίας από την εφαρμογή ακτινοβολίας (υποτροπή καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, n/130, δεύτερος καρκίνος, n/21, θάνατος, n/29, σοβαρό υποκείμενο νόσημα, n/47, καρδιαγγειακό συμβάν-CVE, n/45). Εν τέλει, επιλέχθηκαν 332 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε έλεγχο στένωσης καρωτίδων, εκ των οποίων μόνο οι 224 ολοκλήρωσαν τον έλεγχο. Οι υπόλοιποι είτε νοσηλεύτηκαν σε άλλη υγειονομική μονάδα (n/42), είτε ακολούθησαν τις θεραπευτικές οδηγίες της Ωτορινολαρυγγολογίας (n/43), ή νοσηλεύτηκαν στην κλινική της Ογκολογίας πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας (n/23) [51].



Incidence of carotid artery stenosis by patient.

Όσον αφορά τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά τη διάγνωση, ο μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 56 έτη και το εύρος ηλικίας κυμαινόταν από 26-85 έτη. Το 4% εμφάνιζε κακοήγη όγκο επιπέδου I έως II, το 23% παρουσίαζε επιπέδου III και το 63% εκδήλωσε επίπεδο IV. Τα κύρια σημεία εμφάνισης κακοήθους όγκου εντοπίστηκαν στον ορθοφάρυγγα (59%), στον λάρυγγα (17%), στη στοματική

κοιλότητα (10%), στον ρινοφάρυγγα (6%) καθώς και σε άλλα σημεία (8%). Εφαρμόστηκε θεραπεία ακτινοβολίας 2-διαστάσεων (Two-dimensional conventional radiotherapy-2D-CRT) (33%), 3-διαστάσεων (Three-dimensional conformal radiation therapy) (6%), καθώς και ακτινοθεραπεία με διαμόρφωση έντασης της δέσμης ακτινοβολίας (Intensity-Modulated Radiotherapy-IMRT) (61%). Η ακτινοβολία εφαρμόζόταν σε ημερήσιες δόσεις 2 Gy (56%), με υποκλασματοποίηση (2%), με επιταχυνόμενη κλασματοποίηση (7%) ή με επιταχυνόμενη υπερ-κλασμάτωση (35%). Επίσης, στους ασθενείς χορηγήθηκε μόνο σισπλατίνη (40%), σισπλατίνη σε συνδυασμό με άλλες φαρμακευτικές ουσίες (32%), μόνο άλλες φαρμακευτικές ουσίες (2%) ή ένα ποσοστό δεν υποβλήθηκε σε χημειοθεραπεία (28%). Η ανατομία του τραχήλου των λεμφαδένων διερευνήθηκε στο 50% των ασθενών. Το υποσύνολο των ασθενών που υποβλήθηκαν σε IMRT είχε παρόμοια χαρακτηριστικά. Επίσης, εκτός από την IMRT, οι περισσότεροι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με συμβατική κλασμάτωση και χημειοθεραπεία [52].

Ο μέσος χρόνος υπερηχογραφικού ελέγχου των καρωτίδων από την ολοκλήρωση της ακτινοβολίας ήταν τα 3,6 έτη (εύρος μεταξύ 1,2-4,8 έτη). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πρώτο υπερηχογράφημα καρωτίδας στα 1,3 έτη κατά μέσο όρο μετά την ολοκλήρωση της RT. Στένωση εντοπίστηκε σε 35 ασθενείς και 53 καρωτιδικές αρτηρίες, 3 έτη κατά μέσο όρο μετά την ολοκλήρωση της RT. Στην υποομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε IMRT, ανιχνεύτηκαν 11 αρτηρίες με στένωση ανάμεσα σε 136 ασθενείς. Συνολικά, παρατηρήθηκε ότι οι στενώσεις περιλαμβάνουν ολόκληρο ή ένα μέρος του καρωτιδικού βολβού

Τα ποσοστά στένωσης της καρωτιδικής αρτηρίας ανερχόταν 4% (με διάστημα εμπιστοσύνης 95% [CI], 0% έως 9%), 11% (95% CI, 3% έως 18%) και 14% (95% CI, 4% έως 22%) στα 2, 3 και 4 χρόνια, αντίστοιχα. Μεταξύ ασθενών με 0 έως 1 παράγοντες κινδύνου κατά Framingham, η στένωση της καρωτίδας κυμαινόταν σε

ποσοστό 11% (95% CI, 4% έως 18%) στα 4 έτη παρακολούθησης. Κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση και μετά από προσαρμογή όσον αφορά στην ηλικία και τη χρήση της χημειοθεραπείας, η παρουσία περαιτέρω καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως το άρρεν φύλο και η υπέρταση, συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο στένωσης της καρωτιδικής αρτηρίας (HR, 1,6 ανά παράγοντα, 95% CI, 1,2-2,2, $p=0,003$) [52].

Σε ανάλογη μελέτη συσχέτισης των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, της ακτινοθεραπείας και της αθηρωματικής νόσου των καρωτίδων, παρατηρήθηκε πως για κάθε 10 Gy αύξηση στη μέση και μέγιστη δόση ακτινοβολίας στο επίπεδο του καρωτιδικού βολβού, ο κίνδυνος για εμφάνιση αθηρωματικής νόσου της καρωτιδικής αρτηρίας εμφανιζόταν 1,4 φορές υψηλότερος (95% CI, 0,8-2,4, $p=4,35$). [53]

Ανάμεσα στους 35 ασθενείς που συμμετείχαν στην παραπάνω μελέτη και εμφάνισαν καρωτιδική στένωση, 27 ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση. Εξ' αυτών, 9 εμφάνισαν σταθερή αθηρωματική νόσο, ενώ σε 18 ασθενείς διαπιστώθηκε προοδευτικά αυξανόμενη στένωση ή κριτική στένωση ($>70\%$). Από τους τελευταίους, οι 9 υπεβλήθησαν σε χειρουργική παρέμβαση επαναιμάτωσης, ενώ 2 εμφάνισαν πλήρη καρωτιδική απόφραξη [54]. Από τους 9 χειρουργηθέντες ασθενείς, στους 3 πραγματοποιήθηκε ενδαρτηριεκτομή και στους 6 τοποθετήθηκε stents. Ένας εκ των ασθενών που υποβλήθηκε σε ενδαρτηριεκτομή άμφω, ανέπτυξε πλήρη επαναστένωση της δεξιάς έσω καρωτίδας κατά το πρώτο έτος παρακολούθησης και επαναστένωση υψηλού βαθμού της αριστερής μετά από 2 έτη. Από τους 6 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε stent, οι 4 εμφάνισαν επαναστένωση μετά από 2 έτη. [54], [55]

3.9 Υπερηχογραφική Μελέτη Οξέων Μεταβολών των Καρωτιδικών Αρτηριών μετά από Θεραπεία Ακτινοβολίας στον Τράχηλο.

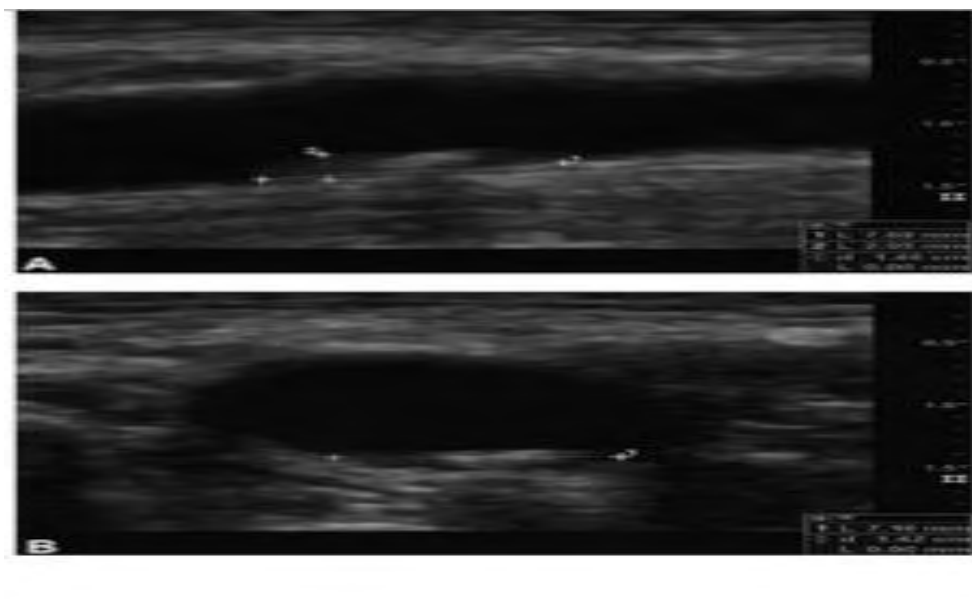
Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη κύρια αιτία θανάτου από την αθηροσκλήρωση. [56].

Πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν ότι τόσο η εξέλιξη της τεχνολογίας όσο και της ιατρικής επιστήμης (υπερηχογράφημα, αξονική τομογραφία και μαγνητική τομογραφία) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη βελτίωση των θεραπευτικών επιλογών για ένα εύρος τύπων καρκίνου, όπως της κεφαλής, του τραχήλου, του μαστού, καθώς και στο λέμφωμα Hodgkin. Το γεγονός αυτό συμβάλλει στην αύξηση του χρόνου επιβίωσης αυτών των ασθενών. Η ακτινοθεραπεία (RT) αποτελεί την συχνότερη μέθοδο θεραπείας σε αυτούς τους τύπους καρκίνου. Ωστόσο, η χρήση της συγκεκριμένης μεθόδου προκαλεί επιβλαβείς επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών, όπως η αύξηση της προϋπάρχουσας αγγειακής βλάβης, η στένωση των καρωτίδων και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια [57].

Έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες που αφορούν τις επιδράσεις της RT στις καρωτιδικές αρτηρίες. Πιο συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε στένωση των καρωτίδων μετά την χρήση της ακτινοβολίας. Επίσης, η ακτινοθεραπεία φαίνεται ότι προκαλεί οξεία φλεγμονώδη αντίδραση και οίδημα στο τοίχωμα του αγγείου.

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτιδικής αρτηρίας (IMT), καθώς και το μέγεθος της πλάκας σε καρκινοπαθείς ασθενείς πριν και μετά την εφαρμογή RT κεφαλής και τραχήλου [58]. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης αναλύονται διεξοδικά παρακάτω. [58].

Σε πενήντα ασθενείς με καρκίνο που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία αυχένα, εξετάστηκαν υπερηχογραφικά οι καρωτιδικές αρτηρίες για την αξιολόγηση του IMT και της ηχογένειας πριν και μετά την ολοκλήρωση της RT. [59].



B-mode sonography in long- (A) and short- (B) axis section of the carotid artery, with measurement of the maximum length, width, and thickness of the plaque.

Μεταξύ των ασθενών, οι 42 (84%) δήλωσαν καπνιστές, οι 23 (46%) παρουσίαζαν αρτηριακή υπέρταση και οι 19 (38%) εμφάνιζαν δυσλιπιδαιμία. Κανένας από τους ασθενείς δεν έπασχε από παχυσαρκία ή σακχαρώδη διαβήτη και δεν εκδήλωσε εγκεφαλικό επεισόδιο κατά το χρονικό διάστημα της μελέτης. Πριν την εφαρμογή RT, παρατηρήθηκε μια γραμμική συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και IMT ($r = 0,267$, $p = 0,007$). Το IMT δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών διαφορετικού φύλου ($p > 0,05$). Η συσχέτιση του IMT με άλλες μεταβλητές παρουσιάζεται στον πίνακα 1 [60].

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

Intima-Media Thickness and IMT Changes After Radiation Therapy in the Studied Population

variables	Patients n(%)	IMT (MM) (MEAN +- SD)	P value
Gender	4 (8%) 46 (92%)	0.65 6 0.11 0.68 6 0.11	
Female	20 (40%) 30 (60%)	0.69 6 0.11 0.68 6 0.11	0.312
Male	50 (100%) 50 (100%)	0.68 6 0.11 0.87 6 0.16	
Cardiovascular risk factors	4 (8%) 46 (92%)	0.65 6 0.11 0.68 6 0.11	0.605
None	20 (40%) 30 (60%)	0.69 6 0.11 0.68 6 0.11	0.605
At least one	50 (100%) 50 (100%)	0.68 6 0.11 0.87 6 0.16	
Radiotherapy	4 (8%) 46 (92%)	0.65 6 0.11 0.68 6 0.11	
Before	20 (40%) 30 (60%)	0.69 6 0.11 0.68 6 0.11	0.001
After	50 (100%) 50 (100%)	0.68 6 0.11 0.87 6 0.16	

Διαπιστώθηκε αύξηση του IMT μετά την RT ($p < 0,001$), χωρίς σημαντική συσχέτιση με τη συνολική δόση της ακτινοβολίας RT ($p = 0.102$). Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο IMT λόγω πρωτοκόλλου RT, ανοσοενισχυτικής χημειοθεραπείας ή χειρουργικής επέμβασης στο IMT ($p > 0,05$) Πρωτόκολλο (Πίνακας 1) [60].

Μετά την RT, η ηχογραφία B-mode ανέδειξε 8 νεοεμφανισθείσες πλάκες (6 μαλακές, 1 πυκνή και 1 ασβεστοποιημένη) σε 8 ασθενείς, ενώ από τις πλάκες που προϋπήρχαν, οι 8 μαλακές πλάκες και η 1 πυκνή πλάκα ασβεστοποιήθηκαν ($p < 0,001$) και οι 17 πλάκες αυξήθηκαν σε μέγεθος σε 26 ξεχωριστά ασθενείς. Μεταξύ αυτών των ασθενών, σε 7 χορηγήθηκαν 6.000 cGy, ενώ 10 έλαβαν >6.000 cGy (Πίνακας 2). Τέλος, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της δόσης και της αύξησης του μεγέθους της πλάκας. Καμία από τις πλάκες δεν προκάλεσε στένωση $> 50\%$ πριν και μετά την RT [61].

TABLE 2

Carotid Artery Plaque Presence, Size, and Echogenicity Before and After Radiation Therapy

	Carotid Arteries (n = 100)		
Variables	Soft	Dense	Calcified
Plaque echogenicity before RT	20	2	22
Plaque echogenicity after RT	18	2	32
Occurrence of new plaque after RT	6	1	1

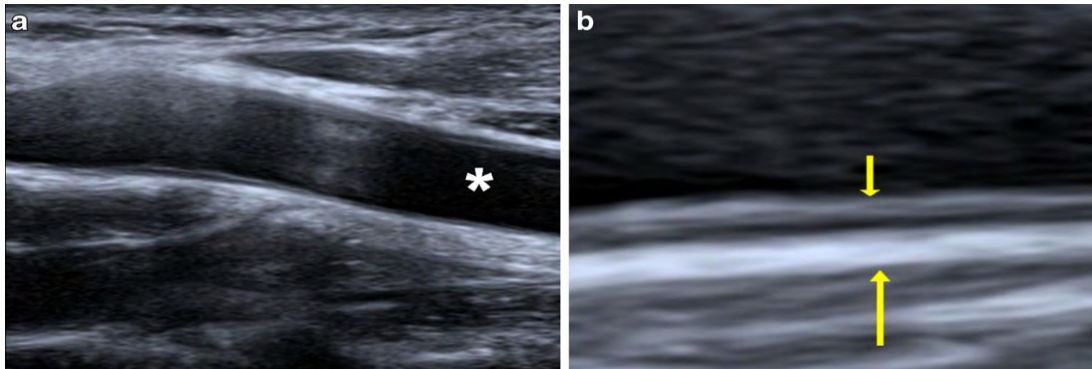
Plaque type change after RT	Unchanged 35	Soft ? Calcified 8	Dense ? Calcified 1
Plaque size after RT	Smaller 0	27	17
Radiation therapy dose versus plaque size correlation	Smaller 0	Unchanged 27	Increased 17
!6,000 cGy (n 5 36 carotid arteries)	0	29	2
>6,000 cGy (n 5 64 carotid arteries)	0	54	10

Συμπερασματικά, η ακτινοβολία αυξάνει το IMT, συμβάλλει στο σχηματισμό νέας πλάκας και προκαλεί αλλαγές στο μέγεθος της πλάκας και στην ηχογένεια. [62].

3.10 Βλάβες καρωτιδικής αρτηρίας που προκαλούνται μετά από την χρήση της ακτινοβολίας.

Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση μελετών που διερευνούν τη συσχέτιση του κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικών αγγειακών επεισοδίων με τις βλάβες που προκαλούνται στις καρωτιδικές αρτηρίες μετά την χρήση της ακτινοβολίας [63]. Επιπλέον, οι συγκεκριμένες μελέτες συνέβαλαν στην κατανόηση της επιδημιολογίας, των ακτινολογικών χαρακτηριστικών, της παθογένεσης και της θεραπείας της νόσου [64]. Στην παρούσα φάση, τα αποτελέσματα αναλύονται παρακάτω. [64].

Το ποσοστό στένωσης της καρωτιδικής αρτηρίας κυμαινόταν μεταξύ 18-38% σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου έναντι 0-9,2% σε μη ακτινοβολημένους ασθενείς. Η χρήση αγγειοπλαστικής και stenting καρωτιδικής στενώσεως θεωρείται η προτιμότερη θεραπεία για τους περισσότερους συμπτωματικούς ασθενείς [65].



Υποστηρίζεται ότι η αθηροσκλήρωση που προκαλείται από ακτινοβολία αποτελεί διαφορετική και επιταχυνόμενη μορφή αθηροσκλήρωσης. Η νόσος χαρακτηρίζεται από υψηλό ποσοστό στένωσης της καρωτιδικής αρτηρίας σε σύγκριση με ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία [66].

Η χρήση αγγειοπλαστικής και stenting καρωτιδικής στενώσεως θεωρείται λιγότερο επεμβατική εναλλακτική θεραπεία και εφαρμόζεται σε στένωση που προκαλείται από την ακτινοθεραπεία [67].

3.11 Στένωση της καρωτιδικής αρτηρίας σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία λόγω κακοήγη όγκου στη κεφαλή και στο τράχηλο.

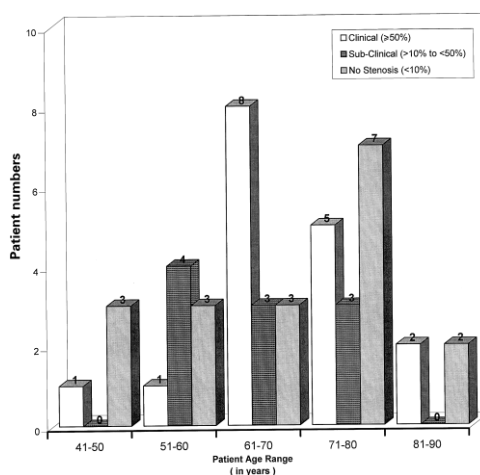
Είναι γνωστό ότι η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται ευρέως στην ιατρική επιστήμη για την αποθεραπεία των όγκων κεφαλής και τράχηλου, με αποτέλεσμα τη σημαντική βελτίωση της υγείας των ασθενών. Ωστόσο, προκαλεί αγγειακές βλάβες,

που επηρεάζουν κυρίως τα μεσαία και μικρά αγγεία. Αντίθετα, η επίδραση στα μεγαλύτερα αγγεία του ανθρώπινου οργανισμού φαίνεται να είναι ελάχιστη [68].

Έχουν δημοσιευθεί μελέτες που φανερώνουν ότι η ακτινοθεραπεία δύναται να προκαλέσει αγγειακή βλάβη και στα μεγαλύτερα αγγεία του ανθρώπινου οργανισμού. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές, όπως η ρήξη των ψευδοανευρυσμάτων, ενώ στην περίπτωση των καρωτιδικών αγγείων, μπορεί να καταλήξει σε εγκεφαλικό επεισόδιο. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες που αξιολογούν τις αλλαγές των καρωτιδικών αγγείων μετά την ακτινοθεραπεία σε συμπτωματικούς ασθενείς. Από τις μελέτες που έχουν δημοσιευτεί αναδεικνύεται ότι ο βαθμός στένωσης δύναται να αυξηθεί σε ασθενείς μετά την ακτινοθεραπεία.

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η πιθανότητα αυξημένης στένωσης των καρωτιδικών αγγείων μετά την ακτινοβολία, σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, στους οποίους ο χρόνος ζωής ήταν τουλάχιστον 5 έτη μετά την ακτινοθεραπεία [69].

Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης ανάλυσης και η κατανομή του βαθμού στένωσης των καρωτιδικών αγγείων στο δείγμα των ασθενών παρουσιάζεται στο Σχήμα 1. Από τους 45 ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη, το 50% εμφάνισε στένωση, σε αντίθεση με τον επιπολασμό που ανέρχεται σε ποσοστό της τάξης του 3,8%. (Πίνακας 1) [70].



ΣΧΗΜΑ 1. Κατανομή του βαθμού στένωσης των καρωτίδων σε ασθενείς της ομάδας μελέτης.

Επίσης, η ομάδα των καπνιστών εξετάστηκε ξεχωριστά. Μια προγενέστερη μελέτη του Colgan και συνεργατών απέδειξε ότι δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική επίδραση του καπνίσματος στον βαθμό της νόσου. Παρόμοια ευρήματα προέκυψαν και στην ομάδα της παρούσας μελέτης. Ωστόσο, απαιτείται να επισημανθεί η εμφάνιση πιθανών δυσμενών επιπτώσεων στην υγεία αυτών των ασθενών. (Πίνακας 2).

Πίνακας 1.

Degree of stenosis	Study patients (%)	Control patients (%)
≥50%	17 (38)	13 (4)
<50%	28 (62)	335 (96)

Πίνακας 2.

Degree of stenosis	Study patients (%)	Control patients (%)
≥10%	24 (69)	3 (30)
<10%	11 (31)	7 (70)

Το δείγμα της μελέτης φαίνεται να παρουσιάζει σημαντικά αυξημένη στένωση της καρωτίδας. Για το λόγο αυτό, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, ενδείκνυται ο έλεγχος των καρωτιδικών αρτηριών ανά τακτά χρονικά διαστήματα με έγχρωμο υπερηχογράφημα Doppler [71].

3.12 Επιδράσεις της ακτινοβολίας στο πάχος των εσωτερικών μέσων της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας σε ασθενείς μετά από ακτινοθεραπεία λόγω κακοήθι όγκου κεφαλής και τραχήλου.

Όπως προαναφέρθηκε, δεν έχει μελετηθεί εκτεταμένα η βλάβη που προκαλείται σε μεγάλα αγγεία μετά την χρήση ακτινοβολίας. Μερικές μελέτες υποστηρίζουν ότι το IMT αυξάνεται μετά από ραδιοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου. Ωστόσο, στην πλειοψηφία των μελετών, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία, εμφάνιζαν επιπρόσθετους ιογενείς παράγοντες που επιδρούσαν εξίσου στη δημιουργία αθηροσκλήρωσης.

Σε αυτή τη μελέτη, αποκλείστηκαν οι ασθενείς που αντιμετώπιζαν και άλλες νόσους, όπως η υπέρταση, ο διαβήτης ή είχαν ιστορικό εγκεφαλικού αγγειακού επεισοδίου ή έπασχαν από κάποια διαταραχή του συνδετικού ιστού [72].

Επιπρόσθετα, θα διερευνηθεί η πιθανότητα επίδρασης της ακτινοθεραπείας στην περιοχή της καρωτίδας στο IMT της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας.

Συμμετείχαν 13 ασθενείς με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου, οι οποίοι ολοκλήρωσαν τον κύκλο θεραπείας τους, που περιελάμβανε χρήση ακτινοβολίας στην περιοχή της καρωτίδας για τουλάχιστον 1 έτος. Πριν την ακτινοθεραπεία, υποβλήθηκαν σε έγχρωμο υπερηχογράφημα καρωτίδας. Οι μετρήσεις IMT συγκρίθηκαν με τις αντίστοιχες 13 υγιών ατόμων, με αναλογία ηλικίας και φύλου και χωρίς ιστορικό έκθεσης σε ακτινοθεραπεία[73].

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την συγκεκριμένη μελέτη ανέδειξαν ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερες μετρήσεις IMT (μέσος όρος 0,74 mm) σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες

(μέσος όρος 0,46 mm). Η συγκεκριμένη διαφορά κρίθηκε στατιστικά σημαντική (p , 0,001) με διάστημα εμπιστοσύνης 95% [74].

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι προκύπτει στατιστικά σημαντική αύξηση (p , 0,001) του IMT της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας μετά από ακτινοθεραπεία στην περιοχή της καρωτίδας σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Ως εκ τούτου, είναι αναγκαίο να αποφεύγεται η χρήση της ακτινοθεραπείας στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. [75].

Διαφορετική μελέτη επισημαίνει ότι η αυχενική ακτινοβολία για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα στένωσης αρτηριακής καρωτίδας. Σ' αυτήν συμμετείχαν 50 ασθενείς με κακοήθεια κεφαλής και τραχήλου που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία, καθώς και φυσιολογική ομάδα ελέγχου. Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε έλεγχος των καρωτιδικών αρτηριών με έγχρωμο υπερηχογράφημα Doppler και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα των υγιών ατόμων. Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η ακτινοβολία συμβάλλει στην στένωση των μεγάλων αγγείων, όπως της καρωτιδικής αρτηρίας. Ως εκ τούτου, ο έλεγχος των καρωτιδικών αρτηριών με έγχρωμο υπερηχογράφημα Doppler ενδείκνυται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου. [76].

3.13 Πρόληψη της στένωσης των καρωτίδων που προκαλείται από ακτινοβολία.

Η Shichita και συνεργάτες δημοσίευσαν μια έρευνα, όπου συγκρίνουν τα αγγειογραφικά χαρακτηριστικά της επαγόμενης από ακτινοβολία καρωτιδικής αρτηριακής στένωσης με τα αντίστοιχα της φυσιολογικής ομάδας ελέγχου. Αφετέρου, οι καρωτιδικές βλάβες που προκλήθηκαν από την ακτινοβολία ήταν μεγαλύτερες στο αθηροσκληρωτικό καρωτίδιο που δεν εκτέθηκε σε ακτινοβολία ($27,7 \pm 13,3$ έναντι $15,9 \pm 9,5$ mm, αντίστοιχα, $P < .01$) [77].

Κατά τις αρχές της δεκαετίας του 1940 εισάγεται η ακτινοθεραπεία ως συχνή επιλογή για καρκινοπαθείς ασθενείς. Για το λόγο αυτό, διερευνήθηκε η επίδραση της ακτινοβολίας στους φυσιολογικούς ιστούς. Πιο συγκεκριμένα, το 1942, ο Warren παρουσίασε μια εκτεταμένη έρευνα για τις μεταβολές που προκαλούνται στο καρδιαγγειακό σύστημα από την ακτινοβολία, καθώς και την ομοιότητα των αλλαγών αυτών στον αυλό του αγγείου με τις αθηροσκληρωτικές πλάκες στις αρτηρίες. [79].

Επιπλέον μελέτες αναφέρουν ότι και άλλοι παράγοντες, όπως η αυξημένη χοληστερόλη και η υπερλιπιδαιμία δύναται να συμβάλλουν προσθετικά στη βλάβη της καρωτιδικής αρτηρίας που προκαλείται από ακτινοβολία. Είναι γνωστό ότι μια δίαιτα υψηλής χοληστερόλης προκαλεί πρώιμα αθηρωματικές αλλαγές. Η ταυτόχρονη χρήση της ακτινοβολίας, ακόμη και σε χαμηλή δόση, επιταχύνει την αθηροσκληρωτική διαδικασία. Μια μελέτη αναφέρει ότι εννέα ασθενείς υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία με διαγνωσμένη στένωση καρωτίδων και συγκρίθηκαν με 40 ασθενείς με καρωτιδική αρτηριακή νόσο χωρίς ιστορικό έκθεσης σε ακτινοβολία τραχήλου. Παρατηρήθηκε ότι η ομάδα που υποβλήθηκε σε ακτινοθεραπεία είχε μειωμένη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και αυξημένη συχνότητα εκδήλωσης αθηρωματικής νόσου καρωτίδων. Επίσης, στην ίδια ομάδα ασθενών διαπιστώθηκαν αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στον οργανισμό και προκλήθηκε υπερλιπιδαιμία, συμβάλλοντας ταυτόχρονα και στην ανάπτυξη επιπλέον καρωτιδικής αρτηριακής στένωσης. Ως εκ τούτου, η ακτινοθεραπεία τραχήλου σε ασθενείς με στένωση καρωτίδων μπορεί να επιταχύνει την αθηρωματική νόσο των καρωτίδων, λόγω αύξησης των επιπέδων χοληστερόλης και της υπερλιπιδαιμίας που προκαλούνται από την ακτινοβολία [80].

Για το λόγο αυτό, οι συγκεκριμένοι ασθενείς ενδείκνυται να λάβουν αρχικά μια θεραπεία με στατίνες, οι οποίες συμβάλλουν στη μείωση της χοληστερόλης και ακολούθως να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία τραχήλου. Με τον τρόπο αυτό,

δύναται να αποτραπεί ή να καθυστερήσει η επιπρόσθετη στένωση των καρωτιδικών αρτηριών λόγω ακτινοβολίας [81].

Ωστόσο, μια τυχαιοποιημένη έρευνα για την επαλήθευση αυτής της υπόθεσης δεν είναι εφικτή, λόγω διαφορών στον τύπο καρκίνου και στο πρωτόκολλο ακτινοθεραπείας που χρησιμοποιείται (διάρκεια, δόση και / ή περιοχή που ακτινοβολείται). Αναμφισβήτητα, η ευρεία χρήση στατινών καθιστά αναγκαία την εκτίμηση του βαθμού στένωση της καρωτιδικής αρτηρίας μετά την ακτινοθεραπεία τραχήλου. [84].

Έχει τεκμηριωθεί ότι η παρουσία άλλων παραγόντων, όπως σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση ή / και κάπνισμα, δεν συμβάλλουν στην επιπρόσθετη στένωση της καρωτιδικής αρτηρίας λόγω ακτινοβολίας. Πιο συγκεκριμένα, μια μελέτη συγκρίνει 71 ασθενείς με ρινοφαρυγγικό καρκίνο υπό θεραπεία με ακτινοβολία, με 51 ασθενείς με το ίδιο νόσημα πριν την ακτινοθεραπεία. Με εξαίρεση την περίπτωση όπου συνυπάρχει υπερχοληστερολαιμία, η παρουσία των άλλων παραγόντων κινδύνου (σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση ή / και κάπνισμα) δε φαίνεται να σχετίζεται με την ανάπτυξη της καρωτιδικής νόσου. [81]

1. Συζήτηση

Η αγγειογραφία χρησιμοποιείται ευρέως για την επιλογή κατάλληλης θεραπείας στην καρωτιδική νόσο. Ωστόσο, μελέτες υποστηρίζουν την επάρκεια του CDU και της κλινικής εικόνας του ασθενούς για την επιλογή της θεραπείας. Πιο συγκεκριμένα, το υπερηχογράφημα Doppler παρέχει καλύτερα αποτελέσματα και επιτυγχάνει ταχεία εκτίμηση της βλάβης της καρωτίδας, ενώ η αγγειογραφία

συμβάλλει στην πιθανή εμφάνιση νευρολογικών επιπλοκών, κυρίως στους συμπτωματικούς ασθενείς [1].

Η βελτίωση της ακρίβειας και της πρακτικότητας του CDU, καθώς και η αποφυγή των νευρολογικών συμβάντων κατά τη διενέργεια της κλασσικής αγγειογραφίας, έχουν οδηγήσει πολλά θεραπευτικά κέντρα αποκλειστικά στην διενέργεια CDU για την επακόλουθη επιλογή θεραπείας. Ο συνδυασμός MRA με CDU ίσως αποτελεί την πιο ακίνδυνη και χαμηλού κόστους προεγχειρητική απεικόνιση. [2].

Ο Henrik Sillesen, ο επικεφαλής της Ευρωπαϊκής Ομάδας Μελέτης της Καρωτιδικής Πλάκας (European Carotid Plaque Study Group) δημοσιεύει την πρώτη μεγάλη μελέτη, όπου συγκρίνει την προ-εγχειρητική σύσταση της αθηρωματικής πλάκας με CDU με τα ιστολογικά ευρήματα αυτής μετά από ενδαρτηρεκτομή. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 270 ασθενείς και υποστηρίζεται ότι οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με υποηχογενή αθηρωματική πλάκα ενδείκνυται να αντιμετωπίζονται ως συμπτωματικοί, ενώ η ενδαρτηρεκτομή αποτελεί την συνιστώμενη επιλογή θεραπείας [2].

Το 2009, η Ευρωπαϊκή Αγγειοχειρουργική Εταιρεία υποδεικνύει να πραγματοποιείται η προ-επεμβατική εκτίμηση της σύστασης της καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας για την επακόλουθη επιλογή κατάλληλης θεραπείας και κυρίως για την αγγειοπλαστική. Όπως προαναφέρθηκε, η έγχρωμη Doppler Υπερηχογραφία αποτελεί την πιο αξιόπιστη μέθοδο εκτίμησης της αθηρωματικής πλάκας. Ωστόσο, απαραίτητη θεωρείται η εμπειρία του χειριστή και η ποιότητα του υπερηχογράφου. Αξίζει να επισημανθεί ότι η λεπτή και ελκώδης ινώδης κάψα, η έντονη φλεγμονώδης διεργασία, η νεοαγγείωση και η παρουσία ενός ευμεγέθους λιπώδους νεκρωτικού και αιμορραγικού πυρήνα, χαρακτηρίζουν την «ασταθή»

αθηρωματική καρωτιδική πλάκα, η οποία εμφανίζει ιδιαίτερη απεικόνιση στο υπερηχογράφημα. [3].

Σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη, την PARISK, που αναμένεται να δημοσιευθεί, συμμετέχουν ασθενείς με πρόσφατο νευρολογικό επεισόδιο και στένωση καρωτίδας <70%. Στους συγκεκριμένους ασθενείς αξιολογείται η σύσταση της αθηρωματικής καρωτιδικής πλάκας με μη-επεμβατικές μεθόδους, καθώς και η πιθανότητα επανεμφάνισης ΑΕΕ, έτσι ώστε να επιτευχθεί η επιλογή επεμβατικής θεραπείας πριν την πιθανή υποτροπή της νόσου. [86].

Έχει διαπιστωθεί ότι το πάχος της ινώδους κάψας (FB) της αθηρωματικής πλάκας συμβάλλει στην σταθερότητά της. Η Μαγνητική Τομογραφία (MRI) αποτελεί την πιο ευαίσθητη μέθοδο μέτρησης του FB. Με τον τρόπο αυτό, η επιπλέον παράμετρος FB ενδείκνυται να αξιολογείται στην τελική επιλογή της κατάλληλης θεραπείας [87].

Η χρήση CDU και CEUS αποτελούν τις πιο αξιόπιστες μεθόδους για την διερεύνηση των ασθενών που θα υποβληθούν σε ενδαρτηρεκτομή ή τοποθέτηση stent (CEA ή CAS). [88].

Με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία, η υπερηχογραφία αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο για την αξιολόγηση τόσο της συμπτωματικής όσο και της ασυμπτωματικής αθηρωματικής νόσου του καρωτιδικού διχασμού, με σκοπό την επακόλουθη επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. [89].

Ανάλογα με την κλινική εικόνα και το ιστορικό του ασθενούς, η νόσος χαρακτηρίζεται ως συμπτωματική ή ασυμπτωματική και η θεραπευτική επιλογή βασίζεται στον βαθμό στένωσης της έσω καρωτίδας. Επεξηγηματικά, ο ασθενής δύναται να παραμένει κλινικά ασυμπτωματικός, αλλά η αθηρωματική πλάκα να θεωρηθεί «δυναμικά συμπτωματική» βάσει του υπερηχογραφήματος, οπότε και η

θεραπεία απαιτείται να προσαρμόζεται από την συνεκτίμηση του συνόλου των ευρημάτων.

Πολλαπλές μελέτες επισημαίνουν τον αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και στένωσης της καρωτιδικής αρτηρίας μετά την ακτινοθεραπεία για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Ωστόσο, η επίπτωση της ακτινοβολίας στη στένωση της καρωτιδικής αρτηρίας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν έχει ακόμη διαλευκανθεί. Μια μελέτη που διερευνά τον επιπολασμό της στένωσης της καρωτιδικής αρτηρίας περιλαμβάνει ασθενείς με ιστορικό στένωσης καρωτιδικής αρτηρίας ή με προϋπάρχοντα νευρολογικά συμπτώματα. Το σύνολο των συμπτωματικών ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου υποβλήθηκε σε υπερηχογράφημα καρωτίδας.

Συνολικά, το 68% των ασθενών υποβλήθηκε σε έλεγχο για στένωση καρωτίδας. Διαπιστώθηκε ότι ο ρυθμός στένωσης της καρωτιδικής αρτηρίας ανερχόταν στο 14% στα 4 έτη. Συγκριτικά, ο επιπολασμός της στένωσης της καρωτιδικής αρτηρίας ήταν 50% στο γενικό πληθυσμό και 4,2% (95% CI, 3,1% έως 5,7%) σε μια συγκεντρωτική ανάλυση 22.636 ατόμων. Ωστόσο, σε μια ομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου στην Ταϊβάν, αναφέρεται ποσοστό 50% στένωσης καρωτιδικής αρτηρίας. Ο υψηλός ρυθμός στένωσης πιθανό να οφείλεται στο γεγονός ότι οι συμπτωματικοί ασθενείς και οι ασθενείς με ιστορικό καρωτιδικής αρτηρίας συμμετείχαν στην μελέτη. [90]

Μια διαφορετική μελέτη 40 ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, υποβλήθηκαν σε έλεγχο 10 έτη μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας. Το 40% των ασθενών ανέφερε στένωση στις καρωτιδικές αρτηρίες, ενώ το 7,5% των ασθενών είχαν εκδηλώσει εγκεφαλικό επεισόδιο. [90].

Από τα παραπάνω, είναι φανερό ότι η συχνότητα στένωσης της καρωτιδικής αρτηρίας αυξάνεται όσο μεγαλύτερη είναι η χρονική διάρκεια παρακολούθησης των

ασθενών μετά την ακτινοθεραπεία. Δύο αναδρομικές μελέτες 8 ετών σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία κεφαλής ή τραχήλου, ανέφεραν 50% έως 60% ποσοστά αρτηριακής στένωσης από 15% έως 18% κατά τα πρώτα έτη παρακολούθησης.

Σε άλλη μελέτη διερευνήθηκε πιθανή συσχέτιση της δόσης της ακτινοβολίας με τον κίνδυνο αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης της καρωτίδας. Διαπιστώθηκε υψηλότερος κίνδυνος στένωσης της καρωτίδας μετά από αύξηση πολλαπλών δοσιμετρικών παραμέτρων. Ωστόσο, σε καμία παράμετρο δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της ακτινοβολίας με τον βαθμό στένωσης [90].

Μελλοντικές μελέτες απαιτείται να διερευνήσουν τις τεχνικές και τις συνέπειες της μείωσης των δόσεων της ακτινοβολίας στην ανάπτυξη αθηρωματικής νόσου στις καρωτίδες. [90] Ωστόσο, ενδείκνυται να λαμβάνεται υπόψη ότι οι ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου εμφανίζουν υψηλότερη πιθανότητα ανάπτυξης ασυμπτωματικής ή συμπτωματικής στένωσης της καρωτίδας μετά από ακτινοθεραπεία[90]. Ανάλογα αποτελέσματα προέκυψαν στη μελέτη των Lam και συνεργατών, όπου οι ασθενείς που υπεβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία είχαν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης αθηρωματικής πλάκας στην καρωτίδα σε σχέση με μη ακτινοβολιθέντες ασθενείς [91] Σε μια επιπλέον μελέτη του Hoving και συνεργατών που πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια, διαπιστώθηκε η ανάπτυξη πρώιμων μαλακών αθηρωματικών πλακών, μεταξύ 4-22 εβδομάδων μετά την χρήση ακτινοβολίας, επιβεβαιώνοντας τα παραπάνω ευρήματα. [91]

Είναι γνωστό ότι οι υποηχητικές πλάκες είναι πιο ασταθείς από τις πυκνές και ασβεστοποιημένες πλάκες και ενέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης εγκεφαλικού επεισοδίου. Οι ασβεστοποιημένες πλάκες θεωρούνται πιο σταθερές και εντοπίζονται κυρίως σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Επομένως, ο προσδιορισμός της ομογένειας της πλάκας αποτελεί σημαντική παράμετρο συνεχούς ελέγχου. Επίσης, αναγκαία θα

ήταν και η παρακολούθηση πιθανής αλλαγής στην ομογένειά της μετά από ακτινοβολία.

Προηγούμενες μελέτες αναφέρουν ότι η πλειοψηφία των πλακών διατήρησε την ομογένειά της μετά την χρήση RT. Ωστόσο, οι αλλαγές στην μορφολογία της πλάκας που προκλήθηκαν από την ακτινοβολία δεν ήταν εφικτό να αξιολογηθούν λόγω έλλειψης διαθέσιμης μεθόδου εκτίμησης. Είναι πιθανό οι πρώιμες φλεγμονώδεις αλλαγές λόγω ακτινοβολίας να επιταχύνουν την ανάπτυξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία. Για να επιβεβαιωθεί αυτή η υπόθεση, χρειάζεται υπερηχογραφική παρακολούθηση και ιστοπαθολογική εξέταση των πλακών τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά την χρήση RT. [91].

Στην παρούσα μελέτη, κανένας ασθενής δεν εκδήλωσε εγκεφαλικό επεισόδιο ούτε κατά τη διάρκεια ούτε μετά την ακτινοθεραπεία. Έχει αναφερθεί ότι πιθανό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να προκληθεί περίπου 10 έτη (εύρος, 1,3-21,0 έτη) μετά τη χρήση ακτινοβολίας σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου και 17 έτη (εύρος, 5.1-37.6 έτη) μετά την RT σε επιζώντες από λέμφωμα Hodgkin. Η μικρότερη χρονική διάρκεια που παρατηρείται στους ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου για εγκεφαλικό επεισόδιο μετά από RT, οφείλεται στη μεγαλύτερη ηλικία τους, τις προϋπάρχουσες αθηροσκληρωτικές βλάβες και την υψηλότερη δόση RT σε σχέση με τους ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin. Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν κυρίως ηλικιωμένοι ασθενείς. [91].

Η ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει de novo ή να επιταχύνει την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Η ακτινοβολία δημιουργεί υποεπιθηλιακές λιπαρές στρώσεις στο τοίχωμα του αγγείου και αύξηση του πάχους του (IMT). Στην τρέχουσα μελέτη παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του IMT μετά από ακτινοβολία και του μεγέθους πιθανής προϋπάρχουσας πλάκας. Ωστόσο, δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ δόσης ή πρωτοκόλλου ακτινοθεραπείας και του IMT ή του

μεγέθους της πλάκας. Παρόλα αυτά, σε δύο προηγούμενες μελέτες διαπιστώθηκε ότι η ακτινοβολία αυξάνει το μέγεθος της πλάκας κυρίως σε υψηλές δόσεις ακτινοβολίας. [91]

Με τη σύγκριση των ευρημάτων της παρούσας μελέτης με τα αντίστοιχα προηγούμενων μελετών προκύπτει ότι τα αποτελέσματα ενεργοποίησης και επιτάχυνσης της ακτινοβολίας στις βλάβες των τοιχωμάτων των αγγείων είναι ανεξάρτητα από την δόση. Ωστόσο, σε κάποιες από αυτές δεν προηγήθηκε υπερηχογραφική εκτίμηση του ασθενούς πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας [91].

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκαν και άλλοι παράγοντες που δύνανται να επηρεάσουν το IMT. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε επίδραση της χημειοθεραπείας ή της χειρουργικής επέμβασης. Σχετικά με την επίδραση της χημειοθεραπείας στο IMT, υπάρχουν μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι συγκεκριμένες αποκλίσεις πιθανό να οφείλονται σε διαφορές στο είδος και την δόση της χημειοθεραπείας, καθώς και στις διαφορετικές ομάδες ασθενών που συμμετείχαν στις μελέτες. [91].

Επιπρόσθετα, ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει το IMT είναι η ηλικία. Όπως προαναφέρθηκε, σε μια μελέτη και πριν την εφαρμογή RT, παρατηρήθηκε μια γραμμική συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και IMT. Το IMT δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών διαφορετικού φύλου.

Είναι γνωστό ότι επιπρόσθετοι αθηροσκληρωτικοί παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, οι κληρονομικές καρδιαγγειακές και εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις σχετίζονται με το IMT. Ωστόσο, είναι πιθανή η αδυναμία εκτίμησης της επίδρασης αυτών των παραγόντων. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η RT προκαλεί μεταβολές στο τοίχωμα του αγγείου που υπερισχύουν και καλύπτουν τις πιθανές επιδράσεις των υπόλοιπων παραγόντων.

Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη παρουσιάστηκαν επιπλέον περιορισμοί. Η μέτρηση του IMT πραγματοποιήθηκε χειροκίνητα και όχι με αυτόματη ανάλυση εικόνας, η οποία προσδίδει περισσότερη ακρίβεια μέτρησης. Επίσης, η αξιολόγηση της ηχογένεια της πλάκας ήταν υποκειμενική. Για το λόγο αυτό, αρκετοί παράμετροι, όπως η φωτεινότητα και η αντίθεση της οθόνης, ενδέχεται να επηρέασαν την αξιολόγηση. Ο αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν σχετικά μικρός. Ωστόσο, αποτελεί την πρώτη μελέτη που συνέκρινε τα υπερηχογραφικά ευρήματα πριν και μετά το RT. [91].

Σύμφωνα με τα ευρήματα που προέκυψαν, διαπιστώθηκε αυξημένο IMT σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου μετά τη χρήση RT, σε σύγκριση με ασθενείς όμοιου ιστορικού που δεν υποβλήθηκαν σε RT. Το μέσο IMT στην μη-ακτινοβολημένη ομάδα ασθενών εκτιμήθηκε στο 0,74 mm. Δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του IMT της δεξιάς και της αριστερής κοινής καρωτιδικής αρτηρίας στην ακτινοβολημένη ομάδα. [92]

Η ακτινοβολία κεφαλής και αυχένα και οι χειρουργικοί χειρισμοί διέφεραν μεταξύ των ακτινοβολημένων και μη ακτινοβολημένων ομάδων. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι οι χειρουργικοί χειρισμοί δεν δύναται να ευθύνονται για την πρόκληση εσωτερικής ή μέσης βλάβης. Ως εκ τούτου, θεωρείται ότι η εφαρμογή ακτινοβολίας στις καρωτίδες επιτάχυνε την αθηροσκλήρωση σε αυτά τα αγγεία. Τα παραπάνω αποτελέσματα συμφωνούν με σχετικές προηγούμενες μελέτες. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς που ακτινοβολήθηκαν για καρκίνο στο ρινοφάρυγγα διαπιστώθηκε αυξημένο IMT μέσης καρωτίδας σε σύγκριση με την φυσιολογική ομάδα ελέγχου (p , 0,05). Ομοίως, ο King και συνεργάτες ανέφεραν ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία για λέμφωμα Hodgkin εμφάνισαν μεγαλύτερο αριθμό παθολογικών υπερηχογραφικών ευρημάτων, όπως στένωση καρωτίδας και αυξημένο IMT σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.[92].

Απαιτείται να επισημανθεί ότι οι ασθενείς με επιπλέον παράγοντες κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή διαταραχή του συνδετικού ιστού αποκλείστηκαν από την παρούσα μελέτη. Η πιθανότητα εγκεφαλικού επεισοδίου εκτιμάται σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου και σχετίζεται με προϋπάρχουσα αθηροσκληρωτική νόσο.

Η εκτίμηση του IMT της κοινής καρωτίδας αποτελεί βασικό προγνωστικό δείκτη εγκεφαλικού επεισοδίου. Επιπλέον, ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιταχυνόμενης αθηροσκλήρωσης. Για το λόγο αυτό, ενδείκνυται ο συνεχής έλεγχος του IMT στους συγκεκριμένους ασθενείς μετά τη χρήση RT. [92]

Είναι γνωστό ότι οι περισσότεροι ασθενείς με καρωτιδική βλάβη μετά από ακτινοθεραπεία παραμένουν ασυμπτωματικοί. Για το λόγο αυτό, η έγκαιρη ανίχνευση και παρακολούθησή τους είναι απαραίτητη και εφικτή με τακτική υπερηχογραφική παρακολούθηση παραμέτρων, όπως η εκτίμηση του IMT των κοινών καρωτίδων.

Συμπερασματικά, επιβεβαιώνεται ότι οι ασθενείς με όγκο κεφαλής και τραχήλου εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ταχύτατα εξελισσόμενων αθηρωματικών αλλαγών στην εξωκρανιακή καρωτιδική αρτηρία μετά την ακτινοθεραπεία. Ως εκ τούτου, επιβάλλεται να αξιολογούνται υπερηχογραφικά τόσο τα οφέλη όσο και οι επιπτώσεις των πρωτοκόλλων ακτινοθεραπείας, προκειμένου να επιτυγχάνεται η βέλτιστη πρόληψη αυτών των ασθενών. Επιπρόσθετα, επισημαίνεται ότι η ομάδα των ασθενών που συμμετείχε στην παρούσα μελέτη υποβλήθηκε σε ακτινοθεραπεία με παρόμοιες δόσεις. Για το λόγο αυτό, δεν προέκυψαν συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της δόσης ακτινοβολίας στη σοβαρότητα της καρωτιδικής βλάβης. Επίσης, οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση στον αυχένα, γεγονός που αλλοιώνει την εκτίμηση του IMT. Ωστόσο, λόγω της έλλειψης δεδομένων, αυτή η περίπτωση δεν μπορεί να αποκλειστεί. Για το σκοπό

αυτό και μελλοντικά, είναι απαραίτητη η διεξαγωγή εκτεταμένης έρευνας προς τη συγκεκριμένη κατεύθυνση. [92].

Βιβλιογραφία

1. ESVS Guidelines. Invasive Treatment for Carotid Stenosis: Indications, Techniques. C.D. Liapis a, Sir P.R.F. Bell b , D. Mikhailidis c , J. Sivenius d , A. Nicolaides e , J. Fernandes e Fernandes f , G. Biasi g , L. Norgren h , on behalf of the ESVS Guidelines Collaborators1 Eur J Vasc Endovasc Surg (2009) 37, S1eS19
2. Guideline on the Management of Patients with Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease.

3. Bowling A. (2009), Research Methods in Health, Investigating Health and Health Services, 3rd edition, Open University Press, McGraw-Hill, Berkshire, England.
4. Σαχίνη Α. Καρδάση Α. (2000), Μεθοδολογία Έρευνας, Εφαρμογές στο Χώρο της Υγείας, Γ' έκδοση, εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα.
5. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. New England Journal of Medicine, vol. 325, no. 7, pp. 445–453, 1991.
6. The Current Role of Carotid Duplex Ultrasonography in the Management of Carotid Atherosclerosis: Foundations and Advances Kelly R. Byrnes and Charles B. Ross Int J Vasc Med. 2012; 2012: 187872.
7. Management of carotid stenosis. History and today. Szczerbo-Trojanowska M, Jargiello T, Drelich-Zbroja A. J Ultrason. 2013 Mar; 13 (52):6-20
8. Noninvasive assessment of normal carotid bifurcation hemodynamics with color- flow ultrasound imaging. 1Zierler RE , Phillips DJ, Beach KW,Primozech JF, Strandness DE Jr. Ultrasound Med Biol. 1987 Aug; 13 (8):471-6.
9. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European C. Warlow, B. Farrell, A. Fraser, P. Sandercock, and J. Slattery, Carotid Surgery Trial (ECST), Lancet, vol. 351, no. 9113, pp. 1379–1387, 1998.

10. Endarterectomy, Best Medical Treatment or Both for Stroke Prevention in Patients with Asymptomatic Carotid Artery Stenosis
Pedro Cardona, Francisco Rubio, Sergio Martinez-Yilamos, Jerzy Krupinski, Cerebrovasc Dis 2007; 24(suppl 1):126–133
11. Clinical considerations in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. Taussky P, Hanel RA, Meyer FB. Neurosurg Focus. 2011 Dec; 31 (6):E7. Review.
12. Endarterectomy, Best Medical Treatment or Both for Stroke Prevention in Patients with Asymptomatic Carotid Artery Stenosis
Pedro Cardona, Francisco Rubio, Sergio Martinez-Yilamos, Jerzy Krupinski, Cerebrovasc Dis 2007; 24(suppl 1):126–133
13. Computer-assisted ultrasonographic analysis of carotid plaques in relation to cerebrovascular symptoms, cerebral infarction, and histology. Matsagas MI, Vasdekis SN, Gugulakis AG, Lazaris A, Foteinou M, Sechas MN. Ann Vasc Surg. 2000 Mar; 14 (2):130-7.
14. The natural course of atherosclerosis. Part I: incidence and progression. Kiechl S, Willeit J. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999 Jun; 19 (6):1484-90
15. Juxtalumenal location of plaque necrosis and neoformation in symptomatic carotid stenosis. Bassiouny HS, Sakaguchi Y, Mikucki SA, McKinsey JF, Piano G, Gewertz BL, Glagov S. J Vasc Surg. 1997 Oct; 26 (4):585-94.
16. Symptomatic and asymptomatic high-grade carotid stenoses in Doppler color-flow imaging. Steinke W, Hennerici M, Rautenberg W, Mohr JP. Neurological Institute, Columbia Presbyterian Medical Center, New York, NY. Neurology. 1992 Jan; 42 (1):131-8.

17. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound Appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Byrne K, Lusby RJ. J Cardiovasc Surg (Torino). 1988 Nov-Dec; 29 (6):676-81.
18. Computer-assisted carotid plaque characterisation. El-Barghouty N, Geroulakos G, Nicolaides A, Androulakis A, Bahal V. Eur J Vasc Endovasc Surg. 1995 May; 9 (4):389-93.
19. Reproducibility of computer-quantified carotid plaque echogenicity: can we Overcome the subjectivity? Sabetai MM, Tegos TJ, Nicolaides AN, Dhanjil S, Pare GJ, Stevens JM. Stroke. 2000 Sep; 31 (9):2189-96.
20. Ultrasonographic and histologic characteristics of symptom-free and symptomatic carotid plaque Kardoulas DG, Katsamouris AN, Gallis PT, Philippides TP, Anagnostakos NK, Gorgoyannis DS, Gourtsoyannis NC. Cardiovasc Surg. 1996 Oct; 4(5):580-90.
21. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromsø study. Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Circulation. 2001 May 1; 103 (17):2171-5.
22. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study. Biasi GM, Froio A, Diethrich EB, Deleo G, Galimberti S, Mingazzini P, Nicolaides AN, Griffin M, Raithel D, Reid DB, Valsecchi MG. Department of Surgical Sciences and Intensive Care, University of Milan-Bicocca, Bassini/S. Gerardo Teaching Hospital, Milan, Italy.
23. Treatment of carotid stenosis: carotid surgery or stent? In favor of operation. Balzer K. Herz. 2004 Feb; 29 (1):90-103

24. Plaque echolucency is not associated with the risk of stroke in carotid stenting. Reiter M, Bucek RA, Effenberger I, Boltuch J, Lang W, Ahmadi R, Minar E, Schillinger M. Stroke. 2006 Sep; 37 (9):2378-80.
25. Correlation of cerebrovascular symptoms and microembolic signals with the stratified gray-scale median analysis and color mapping of the carotid plaque. Sztajzel R, Momjian-Mayor I, Comelli M, Momjian S. Stroke. 2006 Mar; 37 (3):824-9.
26. Cerebral embolism during carotid artery stenting: role of carotid plaque echolucency. Rosenkranz M, Wittkugel O, Waiblinger C, Thomalla G, Krutzelmann A, Havemeister S, Zeumer H, Gerloff C, Fiehler J. Cerebrovasc Dis. 2009; 27 (5):443-9.
27. Cerebral microemboli and brain injury during carotid artery endarterectomy and stenting. Skjelland M, Krohg-Sørensen K, Tennøe B, Bakke SJ, Brucher R, Russell D. Stroke. 2009 Jan;40(1):230-4.
28. Carotid-artery imaging in the diagnosis and management of patients at risk of stroke. Jean Marie U-King-Im JM, Young V, Gillard JH. Lancet Neurol. 2009 Jun; 8 (6):569-80.
29. Siena carotid artery stenting score: a risk modelling study for individual patients. Setacci C, Chisci E, Setacci F, Iacoponi F, de Donato G, Rossi A. Stroke. 2010 Jun; 41 (6):1259-65. Epub 2010 Apr 29.
30. Predicting embolic potential during carotid angioplasty and stenting: analysis of captured particulate debris, ultrasound characteristics, and prior carotid endarterectomy. Malik RK, Landis GS, Sundick S, Cayne N, Marin M, Faries PL. J Vasc Surg. 2010 Feb; 51 (2):317-22.

31. New Ischemic Brain Lesions on Diffusion-Weighted MRI after Carotid Artery Stenting with Filter Protection: Frequency and Relationship with Plaque Morphology.
Stojanov D, Ilic M, Bosnjakovic P, Zivkovic M, Jolic S, Vukasinovic N, Ignjatovic A, Ilic B, Benedeto-Stojanov D. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Dec 22.
32. Characteristics of carotid plaque findings on ultrasonography and black blood magnetic resonance imaging in comparison with pathological findings. Arai D, Yamaguchi S, Murakami M, Nakakuki T, Fukuda S, Satoh-Asahara N, Tsukahara T. *Acta Neurochir Suppl.* 2011; 112 :15-9.
33. Carotid stenting in asymptomatic patients: how to identify patients without symptoms and at high risk for neurologic events. Yamada R, Anderson MB, Guimaraes M, Schönholz C. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2013 Feb; 54 (1):55-9. Review.
34. The Accuracy of Noninvasive Imaging Techniques in Diagnosis of Carotid Plaque Morphology. Lukanova DV , Nikolov NK , Genova KZ , Stankev MD , Georgieva EV . *Open Access Maced J Med Sci.* 2015 Jun 15;3 (2):224-30.
35. Evaluation of Carotid Plaque Using Ultrasound Imaging. Tae Ho Park, MDJ *Cardiovasc Ultrasound.* 2016 Jun; 24(2): 91–95.
36. Contrast ultrasound imaging of the carotid artery vasa vasorum and atherosclerotic plaque neovascularization. S. B. Feinstein, *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 48, no. 2, pp. 236–243, 2006.
37. Imaging of carotid arterial diseases with contrast-enhanced ultrasound (CEUS). Clevert DA, Sommer WH, Zengel P, Helck A, Reiser M. *Eur J Radiol.* 2011 Oct; 80 (1):68-76.

38. The role of contrast-enhanced ultrasound in imaging carotid arterial diseases. Clevert DA, Paprottka P, Sommer WH, Helck A, Reiser MF, Zengel P. *Semin Ultrasound CT MR*. 2013 Jun; 34 (3):204-12.
39. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. Brinjikji W, Huston J 3rd, Rabinstein AA, Kim GM, Lerman A, Lanzino G. *J Neurosurg*. 2016 Jan; 124 (1):27-42.
40. Comparison of carotid artery endarterectomy and carotid artery stenting in Patients with atherosclerotic carotid stenosis. Shao A, Dong X, Zhou J, Liu F, Hong Y, Zhang J. *J Craniofac Surg*. 2014 Jul; 25(4):1441-7.
41. Plaque Assessment in the Management of Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis. DeMarco JK, Spence JD. *Neuroimaging Clin N Am*. 2016 Feb; 26 (1):111-27. Review.
42. Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis. Kakkos SK, Nicolaides AN, Charalambous I, Thomas D, Giannopoulos A, Naylor AR, Geroulakos G, Abbott AL; Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. *J Vasc Surg*. 2014 Apr; 59 (4):956-967. e1.
43. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, Markus HS, Russell D, Siebler M. *Stroke*. 1998 Mar; 29 (3):725-9.
44. Absence of microemboli on transcranial Doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis. Spence JD, Tamayo A, Lownie SP, Ng WP, Ferguson GG. *Stroke*. 2005 Nov; 36(11):2373-8.
45. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study.

- Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, Bornstein NM, Schaafsma A. *Lancet Neurol*. 2010 Jul; 9(7):663-71
46. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. Spence JD, Coates V, Li H, Tamayo A, Muñoz C, Hackam DG, DiCicco M, DesRoches J, Bogiatzi C, Klein J, Madrenas J, Hegele RA. *Arch Neurol*. 2010 Feb; 67(2):180-6.
 47. Transcranial Doppler Ultrasound Detection of Microemboli as a Predictor of Cerebral Events in Patients with Symptomatic and Asymptomatic Carotid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Best LM, Webb AC, Gurusamy KS, Cheng SF, Richards T. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016 Jul 5. Pii : S1078-5884(16)30123-X. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.05.019. Review.
 48. The role of radiotherapy in the carotid stenosis. Simonetti G, Pampana E, Di Poce I, Orsini A, Pugliese F, Izzo S, Basso L, Nicolanti V, Al Mansour M, Di Cello P, Izzo L.
 49. Dorresteijn LD, Kappelle AC, Boogerd W, et al. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J Clin Oncol* 2002;20:282–288.
 50. Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, et al. Cerebrovascular disease risk in older head and neck cancer patients after radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26:5119–5125.
 51. Martin JD, Buckley AR, Graeb D, Walman B, Salvian A, Hay JH. Carotid artery stenosis in asymptomatic patients who have received unilateral head-and-neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63: 1197–1205.
 52. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:312–318.

53. Huang YS, Lee CC, Chang TS, et al. Increased risk of stroke in young head and neck cancer patients treated with radiotherapy or chemotherapy. *Oral Oncol* 2011;47:1092–1097.
54. Nelson W. Recurrent events data analysis for product repairs, disease recurrences, and other applications. Philadelphia, PA: SIAM; 2003. p 151.
55. Brown PD, Foote RL, McLaughlin MP, et al. A historical prospective cohort study of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1361–1367.
56. WHO, the top 10 causes of death. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html. Accessed on September 2011.
57. Schmidt-Trucksäss A, Sandrock M, Cheng DC, et al. Quantitative measurement of carotid intima-media roughness—effect of age and manifest coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2003;166:57.
58. Cheng SW, Wu LL, Ting AC, et al. Irradiation-induced extracranial carotid stenosis in patients with head and neck malignancies. *Am J Surg* 1999; 178:323.
59. Lam WW, Liu KH, Leung SF, et al. Sonographic characterisation of radiation-induced carotid artery stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:168.
60. Langsfeld M, Gray-Weale AC, Lusby RJ. The role of plaque morphology and diameter reduction in the development of new symptoms in asymptomatic carotid arteries. *J Vasc Surg* 1989;9:548.
61. Shariat M, Alias NA, Biswal BM. Radiation effects on the intima-media thickness of the common carotid artery in post-radiotherapy patients with head and neck malignancy. *Postgrad Med J* 2008; 84:609.

62. Tavassol F, Kokemu'ller H, Zimmerer R, et al. Effect of neoadjuvant chemoradiation and postoperative radiotherapy on expression of heat shock protein 70 (HSP70) in head and neck vessels. *Radiat Oncol* 2011;6:81.
63. Lindsay S, Kohn HI, Dakin RL, Jew J (1962) Aortic atherosclerosis in the dog after localized aortic x-irradiation. *Circ Res* 10:51–59
64. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS (2005) Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 97:419–424
65. Toprak U, Aytas I, Ustuner E et al (2012) Sonographic assessment of acute changes in plaque size and echogenicity and in intima-media thickness of carotid arteries after neck radiation therapy. *J Clin Ultrasound* 40:566–571
66. Gujral DM, Shah BN, Chahal NS et al (2016) Arterial stiffness as a biomarker of radiation-induced carotid atherosclerosis. *Angiology* 67:266–271
67. Lee CC, Su YC, Ho HC et al (2011) Increased risk of ischemic stroke in young nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:e833–e838
68. Ganry O, Habrand JL, Lemerle J, Flamant F, Sarrazin D. Arterial lesions after radiotherapy in children. Apropos of 13 cases. *Arch Francaises de Pediatrie* 1993;50:9–14.
69. St Louis EL, McLoughlin MJ, Wortzman G. Chronic damage to medium and large arteries following irradiation. *J Can Assoc Radiol* 1974; 25:94–104.
70. Elderling SC, Fernandez RN, Grotta JC, Lindberg RD, Causay LC, McMurtrey MJ. Carotid artery disease following external cervical irradiation. *Ann Surg* 1981;194:609–15.

71. Hopewell JW, Campling D, Calvo W, Reinhold HS, Wilkinson JH, Yeung TK. Vascular irradiation damage: Its cellular basis and likely consequences. *Br J Cancer* 1986;53(Suppl. 7):181–91.
72. Levinson SA, Close MB, Ehrenfeld AX, et al. Carotid artery occlusive disease following external cervical irradiation. *Arch Surg* 1973;107:395–7.
73. Zidar N, Ferluga D, Hvala A, et al. Contribution to the pathogenesis of radiation induced injury to large arteries. *J Laryngol Otol* 1997;111:988–90.
74. Murros KE, Toole JF. The effect of radiation on carotid arteries: a review article. *Arch Neurol* 1989;46:449–55.
75. Sutton D. Textbook of radiology and imaging. 7th edn. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 2003.
76. So NM, Lam WW, Chook P, et al. Carotid intima–media thickness in patients with head and neck irradiation for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Clin Radiol* 2002;57:600–3.
77. Shichita T, Ogata T, Yasaka M, et al. Angiographic characteristics of radiation-induced carotid arterial stenosis. *Angiology*. IN PRESS.
78. Warren S. Effects of radiation on normal tissues. VI. Effects of radiation on the cardiovascular system. *Arch Pathol*. 1942;34:1070-1089.
79. Smith C, Lowenthal L. A study of elastic arteries in irradiated mice of different ages. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1950;75(3):859-861.
80. Sams A. Histologic changes in the larger blood vessels of the hind limb of the mouse after X-irradiation. *Int J Rad Biol*. 1965;9:165-174.
81. Sheehan JF. Foam cell plaques in the intima of irradiated small arteries (one hundred to five hundred microns in external diameter). *Arch Pathol*. 1944;37:297-307.

82. Gold H. Production of arteriosclerosis in the rat. Effect of x-ray and a high-fat diet. *Arch Pathol.* 1961;71: 268-273.
83. Silverberg GD, Britt RH, Goffinet DR. Radiation- induced carotid artery disease. *Cancer.* 1978;41(1): 130-137.
84. Halak M, Fajer S, Ben-Meir H, et al. Neck irradiation: a risk factor for occlusive carotid artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;23(4):299-302.
85. Steele SR, Martin MJ, Mullenix PS, et al. Focused high- risk population screening for carotid arterial stenosis after radiation therapy for head and neck cancers. *Am J Surg.* 2004;187(5):594-598.
86. Plaque At RISK (PARISK): prospective multicenter study to improve diagnosis of high-risk carotid plaques. Truijman MT, Kooi ME, van Dijk AC, de Rotte AA, van der Kolk AG, Liem MI, Schreuder FH, Boersma E, Mess WH, van Oostenbrugge RJ, Koudstaal PJ, Kappelle LJ, Nederkoorn PJ, Nederveen AJ, Hendrikse J, van der Steen AF, Daemen MJ, van der Lugt A. *Int J Stroke.* 2014 Aug; 9 (6):747-54.
87. Imaging of the fibrous cap in atherosclerotic carotid plaque. Saba L, Potters F, van der Lugt A, Mallarini G. *CardiovascInterventRadiol.* 2010 Aug; 33 (4):681-9. Review.
88. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. Brinjikji W, Huston J 3rd, Rabinstein AA, Kim GM, Lerman A, Lanzino G. *J Neurosurg.* 2016 Jan; 124 (1):27-42.
89. Ultrasound and angiography in the selection of patients for carotid endarterectomy. Alexandrov AV. *Curr Cardiol Rep.* 2003 Mar; 5(2):141-7.

90. Incidence and risk factors of significant carotid artery stenosis in asymptomatic survivors of head and neck cancer after radiotherapy. Dorth, Patel, Broadwater, Brizel. Published online 2 April 2013 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).
91. Toprak et al., Sonographic Assessment of Acute Changes in Plaque Size and Echogenicity and in Intima-Media Thickness of Carotid Arteries After Neck Radiation Therapy. Department of Radiology, Ankara Numune Training and Research Hospital, TR-06100, Ankara, Turkey. Received 23 November 2011; accepted 13 June 2012
92. Kosmas I., Giannoukas D., and Mikhailidis P., Irradiation-Induced Carotid Artery Stenosis: A Preventable Complication of Neck Radiotherapy?. *Angiology* Volume 60 Number 3 July 2009 273-275 # 2009 SAGE Publications 10.1177/0003319709336419
93. Alison Halliday, Michael Harrison, Elizabeth Hayter, Xiangling Kong, Averil Mansfi eld, Joanna Marro, Hongchao Pan, Richard Peto, John Potter, Kazem Rahimi, Angela Rau, Steven Robertson, Jonathan Streifl er, Dafydd Thomas, on behalf of the Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial
94. G. Geroulakos, M.M. Sabetai Ultrasonic carotid plaque morphology