

Universidad de Oviedo



Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias

Programa de Doctorado en Biomedicina y Oncología Molecular

TESIS DOCTORAL

**“Efecto de la radioterapia sobre la arteria carótida en
pacientes con tumores de cabeza y cuello”**

Verónica Fernández Álvarez

2021



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español: “Efecto de la radioterapia sobre la arteria carótida en pacientes con tumores de cabeza y cuello”	Inglés: “Effect of radiotherapy on the carotid artery in patients with head and neck tumors”

2.- Autor	
Nombre: Verónica Fernández Álvarez	DNI: ,
Programa de Doctorado: Programa de Doctorado en Biomedicina y Oncología Molecular	
Órgano responsable: Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias	

RESUMEN (en español)

Introducción. Las lesiones ateroscleróticas en las arterias carótidas son una complicación de la radioterapia (RT). La implicación de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (FRCV) y otros inherentes a la RT no está bien establecida.

Objetivos. Estudiar los efectos de la RT sobre la carótida de pacientes con tumores de cabeza y cuello, en relación con el grado de estenosis, el aumento del grosor intima-media y la rigidez arterial. Evaluar el papel de los FRCV, así como de otros intrínsecos a la RT (dosis y latencia) sobre los que existe controversia.

Pacientes y método. Se realizó un estudio retrospectivo donde se compararon 50 pacientes irradiados con 50 pacientes tratados quirúrgicamente por un tumor de cabeza y cuello y otro estudio prospectivo donde se incluyeron 14 pacientes con un tumor de cabeza y cuello tratados con RT. La presencia y el grado de estenosis carotídea, el valor del grosor íntima-media (cIMT) y la rigidez arterial según los parámetros de rigidez *elastic modulus* (Ep) y el índice de rigidez beta (β) fueron evaluados ecográficamente.

Resultados. Dentro del grupo retrospectivo, la exposición a RT incrementó el riesgo de estenosis en la carótida común (OR=11.882; 1.446-281.015) y en la carótida interna (OR=9.210;2.402-43.213). La RT también influyó sobre el cIMT un promedio de 0,513 mm ($p<0,001$) y sobre el Ep en 575,191 kPa ($p=0,014$) y el β en 6,829 unidades ($p=0,003$). En el grupo prospectivo, al año de finalizar la RT, solo se detectaron 2 nuevas estenosis en la

carótida externa. Sin embargo, se produjo un incremento del cIMT de $0,33 \pm 0,46$ mm ($p < 0,001$), del Ep de 743 ± 947 kPa ($p < 0,001$) y del β de 11 ± 12 ($p < 0,001$). Ni los FRCV ni los propios de la RT se asociaron con aumento de los parámetros estudiados.

Conclusión. La RT incrementa el riesgo de estenosis carotídea. Además, conlleva un engrosamiento de la capa íntima-media y de la rigidez arterial que pueden detectarse a corto plazo. Los FRCV y los factores inherentes a la RT no han demostrado estar directamente relacionados con las lesiones radioinducidas.

RESUMEN (en Inglés)

Introduction. It is known that neck radiotherapy (RT) may lead to atherosclerotic changes in the carotid vessels. Atherogenic risk factors are less likely to be associated and the role of the inherent factors of RT are not clear.

Purpose: To assess the effects of RT on the carotid vessels in patients who received RT as a treatment of head and neck cancer (HNC). Carotid stenosis, carotid intima-media thickness (cIMT) and carotid stiffness were evaluated. Atherogenic risk factors and RT-related factors were also analyzed.

Patients and Method. A retrospective study was performed with 50 HNC patients treated with RT compared to 50 patients treated surgically and other prospective study was also performed with 14 patients with HNC treated with RT. Carotid stenosis, cIMT, elastic modulus (Ep) and beta stiffness index (β) as carotid stiffness parameters were determined with an ultrasound study.

Results. The retrospective group showed that being exposed to RT increased the risk of stenosis in the common carotid artery (OR=11.882; 1.446-281.015) and in the internal carotid artery (OR=9.210;2.402-43.213). To be exposed to RT increased average of the cIMT over 0,513 mm ($p < 0,001$), Ep over 575,191 kPa ($p = 0,014$) and β over 6,829 units ($p = 0,003$). In the prospective group, only 2 new stenosis in the external carotid artery were detected 1 year after RT. On the other hand, there was a increased of cIMT, Ep and β . The results were as follows: $0,33 \pm 0,46$ mm ($p < 0,001$), 743 ± 947 kPa ($p < 0,001$) and 11 ± 12 ($p < 0,001$), respectively. The other factors analyzed were not associated with vascular changes.

Conclusion. RT increases the risk of carotid stenosis. RT also leads to a thickening of the intima-media and stiffening of the carotid wall which can be detected by using ultrasound

imaging in early stages. Traditional vascular risk factors and RT-related factors do not play a role in radiation-induced carotid lesions.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
EN BIOMEDICINA y ONCOLOGÍA MOLECULAR**

ÍNDICE

Abreviaturas	8
1. Introducción	11
1.1. Estado actual del tema	12
1.2. Patogenia de la aterosclerosis radioinducida	14
1.3. Anatomía patológica de la aterosclerosis radioinducida	16
1.4. Lesiones vasculares inducidas por radioterapia	20
1.4.1. Estenosis carotídea inducida por RT (RICS)	20
1.4.1.1. Epidemiología de la RICS	20
1.4.1.2. Distribución de la RICS	22
1.4.1.3. Evolución de la RICS	22
1.4.2. Aumento del grosor intima-media carotídeo (cIMT)	23
1.4.3. Aumento de la rigidez arterial carotídea	24
1.5. Factores etiológicos de la aterosclerosis radioinducida	25
1.5.1. Factores de riesgo cardiovascular (FRCV)	25
1.5.2. Quimioterapia	26
1.5.3. Cirugía cervical	26
1.5.4. Dosis de RT	27
1.5.5. Intervalo de tiempo desde la RT	27
1.6. Evaluación de la aterosclerosis carotídea radioinducida	28
1.6.1. Auscultación	28
1.6.2. Ecografía	28
1.6.2.1. Imagen en modo B	28
1.6.2.2. Modo Doppler	30
1.6.2.3. “Speckle tracking”	32
1.6.2.4. Módulo elástico (Ep) e Índice de rigidez Beta (β index)	33
1.6.3. Otros métodos diagnósticos	35
1.6.3.1. Arteriografía	35
1.6.3.2. AngioTC	35
1.6.3.3. AngioRM	36
1.7. Clínica de la aterosclerosis carotídea radioinducida	37
1.7.1. Accidente cerebrovascular isquémico	37
1.7.2. Síndrome de “blow out” o rotura carotídea	37
1.7.3. Disfunción autonómica	39
1.8. Cribado de la aterosclerosis carotídea radioinducida	39
1.9. Tratamiento de la estenosis carotídea	40
1.9.1. Tipos de tratamiento	40
1.9.1.1. Control de factores de riesgo	40
1.9.1.2. Terapia médica	41
1.9.1.3. Tratamiento quirúrgico	41
1.9.1.4. Tratamiento endovascular	43
1.9.2. Indicaciones de tratamiento	44
1.9.2.1. Pacientes asintomáticos	44
1.9.2.2. Pacientes sintomáticos	45
1.9.3. Resultados del tratamiento	45
1.10. Radioprotección carotídea	47
2. Hipótesis de trabajo	49
3. Objetivos	51
3.1. Objetivo principal	52

3.2. Objetivos secundarios	52
4. Material y método	53
4.1. Estudio retrospectivo	54
4.1.1. Criterios de inclusión	54
4.1.1.1. Grupo a estudio	54
4.1.1.2. Grupo control	54
4.1.2. Criterios de exclusión	55
4.1.2.1. Grupo a estudio	55
4.1.2.2. Grupo control	55
4.2. Estudio prospectivo	55
4.2.1. Criterios de inclusión	56
4.2.2. Criterios de exclusión	56
4.3. Exploración ecográfica	56
4.3.1. Evaluación de la estenosis carotídea	57
4.3.2. Medición del grosor intima-medio carotídeo o cIMT	57
4.3.3. Análisis de la rigidez arterial carotídea	58
4.4. Variables estudiadas	58
4.4.1. Variables descriptivas	58
4.4.2. Variables explicativas	60
4.4.3. Variables de resultado	61
4.5. Estudio histopatológico de la arteria carótida	61
4.6. Aspectos éticos	61
4.7. Análisis estadístico	62
5. Resultados	64
5.1. Descripción de las series	65
5.2. Análisis del grupo retrospectivo	67
5.2.1. Análisis de la presencia de estenosis carotídea	67
5.2.1.1. Análisis de la presencia de estenosis: arteria carótida común	69
5.2.1.2. Análisis de la presencia de estenosis: arteria carótida interna	75
5.2.1.3. Análisis de la presencia de estenosis: arteria carótida externa	82
5.2.2. Análisis del grosor intima-media carotídeo (cIMT)	89
5.2.2.1. Análisis del cIMT por segmentos	90
5.2.3. Análisis de la rigidez arterial carotídea	100
5.2.3.1. Análisis de la rigidez arterial carotídea por segmentos	101
5.2.4. Análisis del cIMT y rigidez como marcadores de estenosis carotídea	114
5.3. Análisis del grupo prospectivo	115
5.3.1. Análisis del cambio en la estenosis carotídea	116
5.3.2. Análisis del cambio en el cIMT	116
5.3.3. Análisis del cambio en la rigidez	119
5.4. Estudio histopatológico	127
6. Discusión	129
6.1. Estenosis carotídea radioinducida (RICS)	130
6.2. Engrosamiento de la capa intima-media carotídea inducido por RT	135
6.3. Aumento de la rigidez arterial carotídea inducido por RT	141
6.4. Alteraciones histopatológicas	144
6.5. Limitaciones	145
6.5.1. Limitaciones del estudio	147
7. Conclusiones	148
8. Bibliografía	151
9. Anexos	168

ABREVIATURAS

AAA	Aneurisma de aorta abdominal
ACC	Arteria carótida común
ACE	Arteria carótida externa
ACI	Arteria carótida interna
ACM	Arteria cerebral media
ACV	Accidente cerebrovascular
AHA	American Heart Association
AIT	Accidente isquémico transitorio
AngioRM	Resonancia magnética mediante angiografía
AngioTC	Tomografía Computerizada mediante angiografía
Ao	Arteria aorta
ASD	Angiografía por sustracción digital
BFGF	Factor básico de crecimiento de fibroblastos
CAS	<i>“Carotid artery stenting”</i>
CBS	<i>“Carotid blowout syndrome”</i>
CDVNI	Capítulo de Diagnóstico Vascular no Invasivo
cIMT	Grosor íntima-media carotídeo
CREST	<i>“Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial”</i>
Ddiast	Diámetro diastólico
Dsyst	Diámetro sistólico
EAC	Endarterectomía carotídea
ECST	<i>“European Carotid Surgery Trial”</i>
ESVS	<i>“European Society for Vascular Surgery”</i>
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
Gy	Gray

HDL	Lipoproteínas oxidadas de alta densidad
H-E	Hematoxilina-Eosina
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
IFN γ	Interferón γ
IMRT	Radioterapia de intensidad modulada
kPa	Kilopascal
LDL	Lipoproteínas oxidadas de baja densidad
Mhz	Megahertzio
NASCET	<i>“North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial”</i>
NF- $\kappa\beta$	Factor nuclear kappa B
OR	Odds Ratio
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
Pdiast	Presión diastólica
Psyst	Presión sistólica
PTFE	Politetrafluoroetileno
QT	Quimioterapia
QRT	Quimio-radioterapia
RICS	<i>“Radio-induced carotid stenosis”</i>
RT	Radioterapia
SAPPHIRE	<i>“Stenting & Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy”</i>
SEACV	Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular
TBC	Tronco braquiocefálico
TEA	Trombendarterectomía

TGF β	Factor de crecimiento transformante β
TNF α	Factor de necrosis tumoral α
TSA	Troncos supraaórticos
VPS	Velocidad pico sistólica
VDF	Velocidad diastólica final

1

INTRODUCCIÓN

1.1. Estado actual del tema

La aterosclerosis carotídea asociada con la radioterapia (RT) es menos inflamatoria y más fibrótica que las lesiones ateroscleróticas de pacientes no irradiados, limitándose a la zona irradiada y siendo menos probable su asociación con factores de riesgo aterogénicos^{1,2}. Por ello, la aterosclerosis radioinducida podría considerarse una entidad clínicamente distinta a la aterosclerosis clásica.

No mucho después de la introducción de la RT como método para el tratamiento de enfermedades, Warren³ describió los cambios inducidos por la radiación en el sistema cardiovascular, observándose ya la similitud de los cambios inducidos por la irradiación en los vasos con las placas ateroscleróticas estándar. Poco después, Sheehan⁴ observó que las arterias pequeñas irradiadas desarrollaban un engrosamiento de la íntima debido a la acumulación de células espumosas, solas o mezcladas con otras células, edema, fibrina o material hialino, todo ello localizado entre la capa endotelial y la membrana elástica interna. Este autor también apreció que tales placas podrían causar un estrechamiento de la luz del vaso.

Desde los años 60 y 70 se ha documentado que la radiación induce cambios arterioscleróticos en las arterias, tanto en animales de experimentación como en humanos^{5,6}. Lindsay *et al*⁵. irradiaron segmentos localizados de la aorta abdominal en perros, a dosis que iban de 1.500 a 5.500 rads, produciendo cambios arterioscleróticos consistentes en una interrupción selectiva de la lámina elástica interna, lo que conducía al desarrollo de un engrosamiento de la íntima, sin lesión histológicamente demostrable en las otras capas (Fig. 1A). Estas lesiones fueron similares, pero más severas a las que aparecían en los lugares de control no irradiados en el mismo animal, y análogas a las que se observaban de forma natural en perros viejos. Este autor también apuntó que la severidad de la arteriosclerosis aumentaba con el tiempo transcurrido desde la RT, pero este hecho era menos pronunciado con dosis elevadas, de 3.000-5.500 rads; las dosis más altas inhibían el desarrollo completo de lesiones tardías, aunque causaban un mayor daño primario inicialmente. En este estudio se propuso que la RT causaba lesiones selectivas de la membrana elástica interna, seguidas por el desarrollo de fibrosis de la íntima y la formación de la placa aterosclerótica (Fig. 1B).

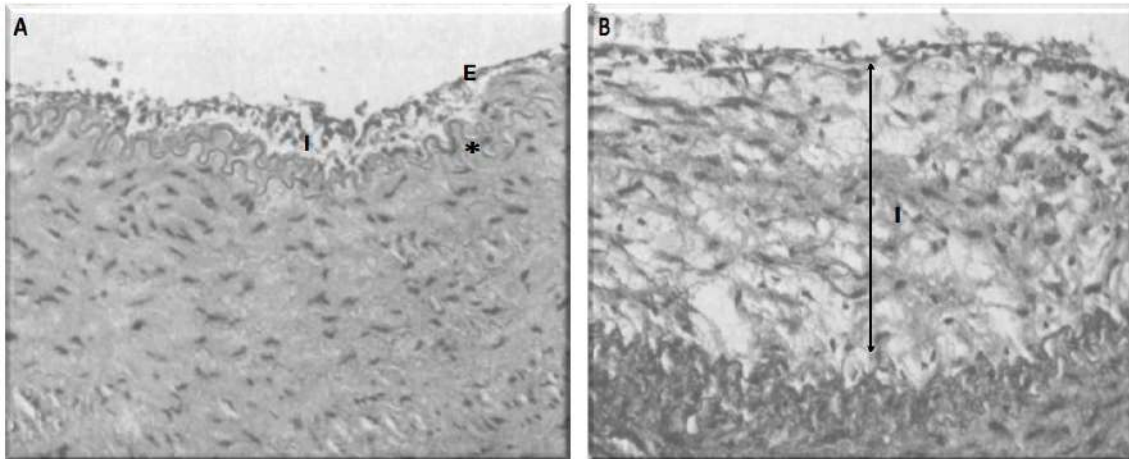


Figura 1. A. Engrosamiento intimal (I) de la aorta abdominal de un perro debido a proliferación de fibroblastos desde el endotelio (E) con reduplicación de la membrana elástica (*), 2 semanas después de haber sido irradiada con 3.000 rads. Hematoxilina-eosina (250x). B. Placa intimal (I) con fibroblastos y fibras intercelulares anómalas, 8 semanas después de haber sido irradiada con 1.500 rads. Hematoxilina-eosina (250x). Tomada de Lindsay S, et al.⁵

De modo similar, Sams⁷ en un estudio experimental sobre los grandes vasos de ratones irradiados, encontró cambios progresivos consistentes en proliferación de la íntima, fragmentación de la lámina elástica, sobreproducción de tejido elástico, necrosis, engrosamiento hialino y producción de colágeno.

Por otra parte, se ha observado un aumento significativo del riesgo de complicaciones cardiovasculares a largo plazo después de la RT mediastínica por la enfermedad de Hodgkin, particularmente en pacientes jóvenes comparados con aquellos que fueron tratados cuando eran mayores de 50 años⁸. La RT también se ha asociado con un mayor riesgo de muerte por causas relacionadas con alteraciones isquémicas cardíacas en pacientes con cáncer de mama tratadas en los primeros tiempos de uso de la radiación como método terapéutico^{9,10}.

Además de en la arteria carótida, se han documentado lesiones estenóticas similares en muchas otras arterias tras el tratamiento con RT, como la arteria vertebral¹¹, el cayado de la aorta¹², la arteria subclavia¹³, las arterias mesentéricas¹⁴, las arterias coronarias¹⁵, e incluso vasos periféricos como las arterias ilíaca y femoral¹⁶.

En los últimos años se han intentado identificar marcadores predictores de enfermedad vascular asociada a la RT. Por un lado, han surgido una serie de biomarcadores séricos, como algunos marcadores inflamatorios, citoquinas y lipoproteínas, aunque su papel aún está por demostrar¹⁷.

Diversos marcadores de imagen han sido estudiados. El grosor de la íntima-media carotídeo (cIMT, por sus siglas en inglés de “*carotid intima-media thickness*”) es un marcador que, si bien se conocía como un marcador precoz de aterosclerosis útil para predecir el riesgo de ictus y de enfermedad cardiovascular^{18,19}, se desconocía su papel en el caso de la aterosclerosis asociada a RT. Gujral *et al.*²⁰ consiguieron demostrar que en los pacientes irradiados estaba significativamente aumentado en todos los segmentos de la arteria carótida común (ACC) con respecto a la población normal de referencia. La rigidez arterial también puede ser un biomarcador de aterosclerosis subclínica ya que está asociada con eventos cardiovasculares^{21,22}. Por ello, es posible que en la aterosclerosis radioinducida también pueda ser un potencial biomarcador.

Actualmente no hay una técnica “gold estándar” para la medición de la rigidez arterial, aunque se está considerando un nuevo método ecográfico como es el “speckle echotracking”. Esta novedosa técnica identifica una serie de marcas en la pared arterial durante el ciclo cardíaco y permite el cálculo, entre otras cosas, de la presión y de la deformación del vaso^{21,23-25}. Otro de los métodos novedosos es la ecografía con contraste mediante microburbujas. Estas partículas son acústicamente activas y actúan como agentes de contraste. Se componen de un núcleo gaseoso rodeado por una capa de lípidos, albúmina o polímeros. La exposición al ultrasonido hace que estas microburbujas se expandan y se contraigan, creando retrodispersión y actuando como potenciadores de los ecos. Se piensa que puede ser útiles para mejorar la distinción entre la íntima y la media visualizando mejor la morfología de la placa y ofreciendo mayor resolución en la medida del cIMT¹⁷.

1.2. Patogenia de la aterosclerosis radioinducida

Las lesiones post-RT de los vasos más pequeños están bien descritas desde hace tiempo. Sin embargo, la patogenia de la lesión arterial inducida por radiación en los grandes vasos todavía no ha sido aclarada por completo. El mecanismo de la estenosis carotídea inducida por radiación o RICS (por sus siglas en inglés “*radio-induced carotid stenosis*”) es una combinación de daño directo a los vasos, aterosclerosis acelerada, proliferación de la íntima, necrosis de la capa media y fibrosis periadventicial^{17,26}.

La irradiación induce una reacción inflamatoria en la pared del vaso que desencadenaría una serie de eventos relacionados con las células endoteliales, citoquinas y factores de crecimiento que dan lugar a cambios en la pared vascular²⁷. El daño a las células endoteliales, que son altamente sensibles a la exposición a la radiación, parece ser

uno de los mecanismos más importantes²⁸. La disfunción endotelial aparece antes de los cambios morfológicos y se atribuye a la falta de expresión del óxido nítrico sintasa endotelial²⁹. Este daño produce una mayor permeabilidad, deposición de fibrina en el espacio extravascular y adherencia plaquetaria a la superficie del endotelio, lo que conduce a una aterosclerosis acelerada. A esto le sigue la destrucción de la lámina elástica interna y el engrosamiento marcado del endotelio. Simultáneamente, las plaquetas liberan el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor básico de crecimiento de fibroblastos (BFGF), ambos promotores de proliferación y migración de células del músculo liso. Las células del músculo liso proliferan en la capa media y migran a la íntima, donde continúa la proliferación, seguida por deposición de matriz extracelular, dando como resultado un engrosamiento de la íntima²⁷. Todas estas modificaciones dan lugar a cambios en la estructura de la pared arterial con alteración de la complianza y la distensibilidad del vaso y estrechamiento luminal³⁰. Por otra parte, hay un aumento de las células inflamatorias y mediadores de la inflamación. Los monocitos invaden la pared del vaso y se diferencian en macrófagos que permiten captar lipoproteínas oxidadas de baja densidad (LDL), permitiéndoles pasar al espacio subendotelial y formar células espumosas (Fig. 2)^{17,31}. Las células espumosas junto con linfocitos T y células de músculo liso forman la estría grasa. La producción subsiguiente de matriz conduce a la formación de placas fibrosas. Las investigaciones más recientes acerca de la aterosclerosis radioinducida apuntan hacia el estudio de las células mononucleares de la médula ósea por su capacidad regenerativa³². Estas células tienen una fuerte capacidad de proliferación y se ha demostrado que promueven la cicatrización de las heridas producidas por RT al regular la activación inmunológica y del endotelio vascular³³. Zhen *et al.*³² descubrieron que las células madre mesenquimales de la médula ósea pueden jugar un rol importante en las lesiones arteriales producidas por RT al inhibir el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria. Aunque estos resultados son prometedores, el efecto de estas células en las lesiones carotídeas radioinducidas aún está por demostrar.

Otros factores implicados incluyen un aumento en la secreción de factor de crecimiento transformante β (TGF β), el interferón γ (IFN γ), el factor de necrosis tumoral α (TNF α) y la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B)³⁴. El estrés oxidativo y la inflamación también pueden estar implicados en el desarrollo de RICS, una complicación tardía de la RT³⁵. La irradiación de lesiones ateroscleróticas preexistentes resulta en

placas más pequeñas, ricas en macrófagos, con hemorragia intraplaca y aumento de la apoptosis³⁶.

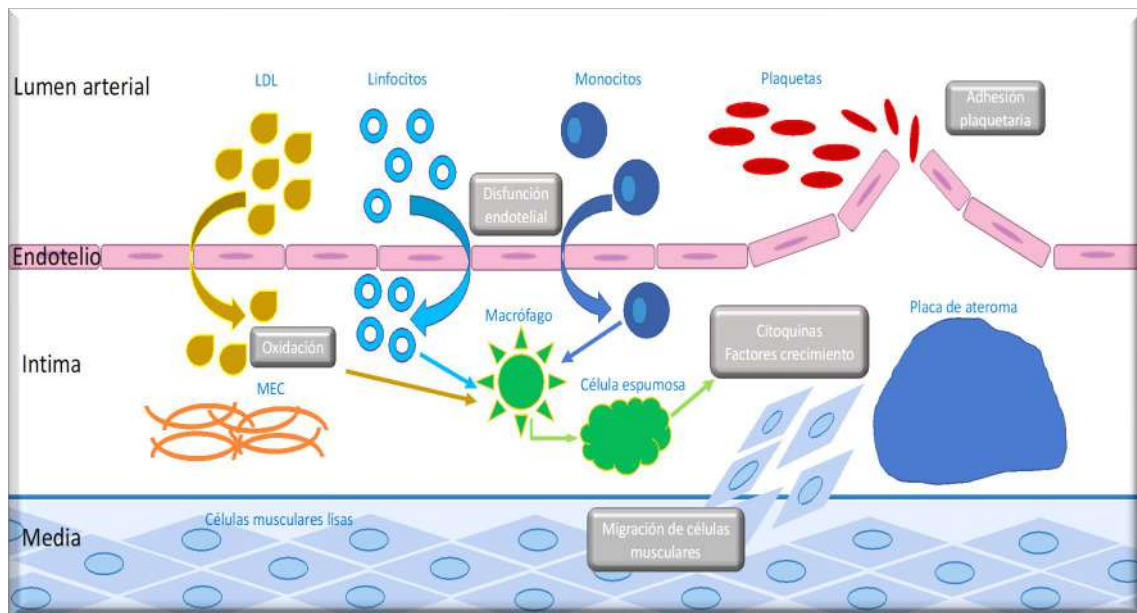


Figura 2. Patogénesis de la aterosclerosis.

La irradiación también puede lesionar los *vasa vasorum* de la adventicia. Esto reduce el flujo sanguíneo a través de ellos favoreciendo la necrosis isquémica, dando como resultado la pérdida de tejido elástico y de fibras musculares que luego se reemplazan por fibrosis³⁷. Además, se observa un engrosamiento notable del endotelio y una fibrosis periadventicial circundante, que producen compresión extrínseca³⁸. El aumento del espesor íntima-media es un resultado combinado de la acumulación de fibrina en las capas media e íntima y su reemplazo gradual por colágeno³⁹.

Todos estos eventos conducen al engrosamiento de la pared arterial, rigidez arterial, estenosis, formación de placa, trombosis y alteración del flujo sanguíneo u oclusión de la arteria²⁷.

1.3. Anatomía patológica de la aterosclerosis radioinducida

La pared de las grandes arterias como la carótida consta de 3 capas (Fig. 3A y B). La capa más interna, la íntima, está cubierta en el lado luminal por una única capa de células endoteliales y limita en su lado externo con la lámina elástica interna. Ésta, es una capa muy delgada y contiene matriz de tejido conectivo extracelular, proteoglicanos y colágeno. La capa media contiene células del músculo liso y tejido conectivo, limitando en su lado externo con la lámina elástica externa, por lo general menos definida que la

interna que la separa de la capa externa o adventicia. La túnica adventicia es un revestimiento externo de tejido conectivo que contiene a los *vasa vasorum* y que se continúa con el tejido conectivo circundante.

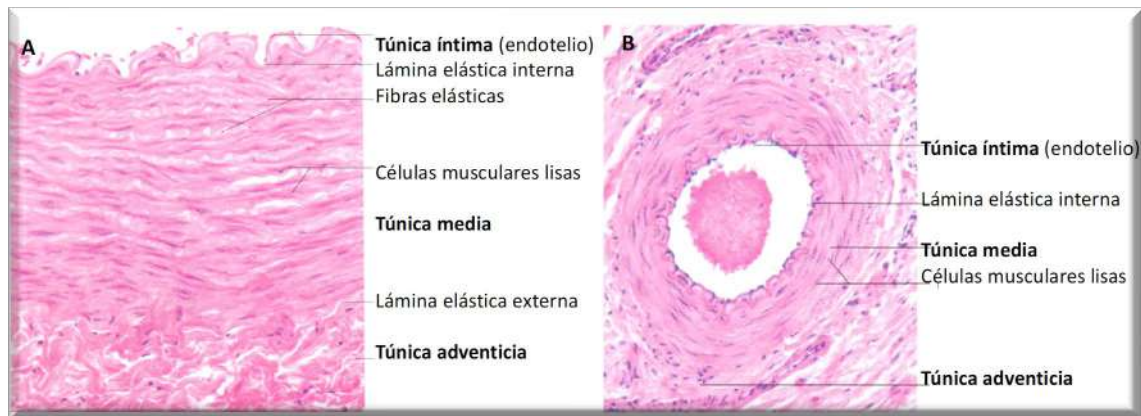


Figura 3. Sección transversal de la pared de una arteria muscular mostrando la distribución característica de las 3 capas. Tinción con hematoxilina-eosina. **A.** x350 y **B.** x165. Tomada de Geneser F. *Histología*. 3ª ed. Madrid: Panamericana; 1998, p. 70.

Se acepta generalmente que los capilares y las arterias pequeñas son la parte del árbol vascular más común y gravemente afectada por la radiación, mientras que las arterias grandes se cree que sufren menos⁴⁰. Sin embargo, algunos estudios han sugerido que las lesiones clínicamente importantes de las arterias grandes son más comunes de lo que se pensaba anteriormente y es probable que ahora sea aún más frecuente, ya que los pacientes con cáncer viven más tiempo⁴¹.

Clínica y morfológicamente, se han reconocido 2 patrones distintos de lesión en arterias grandes: ruptura arterial y lesión arterial crónica con estenosis progresiva y trombosis⁴². La ruptura de la pared arterial es una complicación rara, pero generalmente fatal, descrita casi exclusivamente en pacientes que han sido tratados tanto con cirugía como con RT y han tenido varias complicaciones quirúrgicas (infección, fístula, absceso), como se verá más adelante. La lesión crónica en las arterias grandes es mucho más común que la ruptura y es una importante complicación tardía de la RT, evolucionando lentamente para producir efectos isquémicos años o incluso décadas después de que se haya completado la RT⁴³.

El examen histológico de las arterias carótidas irradiadas revela cambios ateroscleróticos similares a los observados en la aterosclerosis espontánea⁴⁴, aunque éstos ocurren de manera acelerada^{17,45}. Russell *et al.*⁴⁶ mostraron un aumento significativo en el grosor de la íntima, el contenido de proteoglicanos y el contenido de células

inflamatorias en la íntima de los vasos irradiados cuando se compararon con los controles no irradiados, lo que confirma que existen diferencias cualitativas y cuantitativas en la patología vascular inducida por radiación en comparación con la aterosclerosis relacionada con la edad. Además, en estos casos, se ha observado una vasculitis necrotizante caracterizada por engrosamiento endotelial e hipertrofia de la íntima (Fig. 4), fragmentación de la lámina elástica interna, edema y necrosis focal de la media e infiltración inflamatoria predominante de la adventicia, media e íntima. También, se han observado cambios significativos en los *vasa vasorum* y partes blandas periadventiciales, tales como edema y desprendimiento de células endoteliales, edema subendotelial, necrosis hialina y fibrinoide dispersa de las paredes del vaso. Asimismo, se puede observar una reacción endoproliferativa e infiltración celular mononuclear de las paredes de los vasos pequeños^{17,37}.

El examen histológico de las muestras de endarterectomía de las placas carotídeas inducidas por la radiación muestra un núcleo lipídico más pequeño, menos inflamatorio y más fibrótico que las lesiones ateroscleróticas carotídeas en pacientes sin antecedentes de RT. Fokkema *et al.*⁴⁷ sugieren que la placa después de la RT puede ser menos vulnerable, más estable y menos activa que las lesiones ateroscleróticas no radiadas. Por el contrario, determinados estudios ecográficos han mostrado una mayor incidencia de placas hipoecoicas después de la RT, lo que sugiere un mayor riesgo de ruptura y accidente cerebrovascular^{39,48-51}.

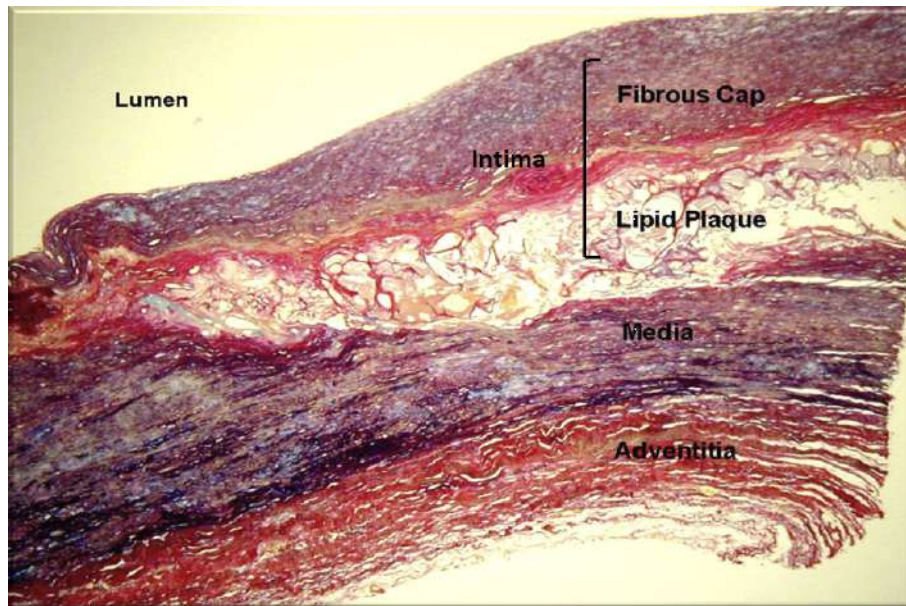


Figura 4. Capas íntima, media y adventicia de la pared arterial. Se puede observar el engrosamiento de la íntima con formación de una placa de ateroma que se encuentra rodeada de una capa de fibrosis. *Tomada de Gujral DM, et al.¹⁷*

No está claro si la sensibilidad de la arteria carótida al daño inducido por radiación es uniforme en toda la longitud de la arteria o focalizada en una cierta parte de la arteria¹⁷. Sin embargo, en contraste con la aterosclerosis "clásica", donde el bulbo carotídeo y el origen de la arteria carótida interna (ACI) son las partes más comúnmente afectadas, en la RICS aparece más frecuentemente en la ACC (Figs. 5A y 5B)⁴⁸. En cuanto a la gravedad de la RICS, se considera que una estenosis de al menos el 50% es significativa⁵². Se han descrito también aterosclerosis de la carótida más severas y extensas con placas en todos los segmentos, mientras que en los pacientes control la placa sólo se encontró en la bifurcación⁵³. Por último, Houdart *et al.*⁵⁴ observaron que en una pequeña serie de RICS sometidas a tratamiento endovascular, el 60% de las estenosis eran mayores de 30 mm.

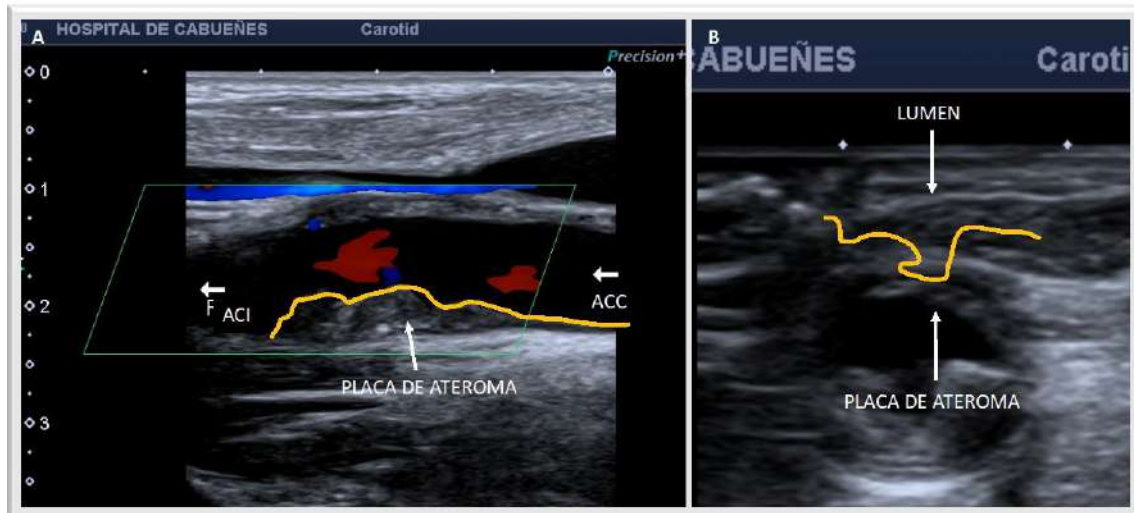


Figura 5. A. Imagen longitudinal de carótida mediante Eco-Doppler en modo B. Se observa placa a nivel de la carótida común distal, bulbo e interna proximal. B. Imagen transversa de carótida común donde se observa estenosis de ésta debido a la presencia de placa de ateroma.

1.4. Lesiones vasculares inducidas por radioterapia

1.4.1. Estenosis carotídea inducida por RT (RICS)

1.4.1.1. Epidemiología de la RICS

La prevalencia de una estenosis de la arteria carótida asintomática del 50% o más oscila entre el 2% y el 8% en la población general⁵⁵⁻⁵⁷. En los EE. UU., se estima que 5 de cada 1.000 personas de 50-60 años y aproximadamente el 10% de las personas mayores de 80 años tienen una estenosis carotídea superior al 50%⁵⁸.

En los pacientes sometidos a RT por cáncer de cabeza y cuello se ha notificado una incidencia de RICS significativa muy superior a la de pacientes control no irradiados, siendo de entre el 18% y 38% y de entre el 0% y el 9.2% respectivamente (Tabla 1)^{2,41,59-64}.

Tabla 1. Incidencia de estenosis de arteria carótida en pacientes que recibieron RT cervical comparados con controles.

Autor	Casos	Grado de estenosis		Controles	Grado de estenosis	
Brown <i>et al.</i>⁵⁹	44	>50%	8 (18%)	44	>50%	3 (7%)
Carmody <i>et al.</i>⁶⁰	23	70-99%	5 (21,7%)	46	70-99%	2 (4%)
Chang <i>et al.</i>⁵⁸	193	>50%	38 (19,8%)	98	>50%	0 (0%)
		>70%	17 (8,9%)		>70%	0 (0%)
		Oclusión	4 (2,1%)		Oclusión	0 (0%)
Cheng <i>et al.</i>⁶¹	96	>30%	35 (37%)	96	>30%	8 (8%)
		>70%	15 (16%)		>70%	0 (0%)
		Oclusión	10 (10,4%)		Oclusión	0 (0%)
Cheng <i>et al.</i>⁶²	240	>30%	81 (33,8%)	108	>30%	7 (7,4%)
		>70%	28 (11,7%)		>70%	0 (0%)
Dubec <i>et al.</i>⁶³	45	>50%	17 (38%)	348	>50%	13 (3,8%)
Gujral <i>et al.</i>²	87	>30%	40 (46%)	87	>30%	15 (17,2%)
		>50%	21 (24,1%)		>50%	8 (9,2%)
		>70%	3 (3,5%)		>70%	0 (0%)
Lam <i>et al.</i>⁶⁴	80	>50%	24 (30%)	58	>50%	0 (0%)
Moritzv <i>et al.</i>⁴¹	53	>50%	16 (30%)	38	>50%	2 (5,6%)

Una revisión sistemática y metaanálisis llevados a cabo por Bashar *et al.*⁶⁵ en la que se examinaron 15 trabajos con un número total de 1.070 pacientes (596 de ellos recibieron RT por tumores de cabeza y cuello, mientras que 474 estaban en el grupo control), demostró que el 18% de los pacientes que recibieron RT en el cuello tuvieron una estenosis carotídea significativa comparada con el 1,5% de los controles. Además, el 20% de los pacientes del grupo de RT tenían estenosis de bajo grado, mientras que 7% tuvieron el mismo diagnóstico en el grupo control, con un riesgo relativo de 7,5. No encontraron diferencias significativas en el desarrollo de estenosis carotídea entre los que recibieron quimioterapia (QT) sola y los tratados con quimio-radioterapia (QRT). Por otra parte, Chang *et al.*⁵⁸ han señalado que, en los pacientes irradiados, para cualquier grado de estenosis, la aparición de una placa y una estenosis en más de un segmento de la arteria fue significativamente mayor en el grupo irradiado que en el grupo control.

1.4.1.2. Distribución de la RICS

De acuerdo con Lam *et al.*⁶⁶, la ACC y la ACI son las más comúnmente involucradas (77%), seguidas de la ACE (45%) y vertebral (7%). En pacientes no irradiados se observó una afectación del 22% de las ACC e ACI, un 2% de afectación de las ACE y ninguna afección de la arteria vertebral (Fig. 6A).

La distribución de la RICS, con la localización de la placa principalmente en las bifurcaciones carotídeas, es similar a la observada en la aterosclerosis tradicional⁵⁸, observándose que la mayoría de la estenosis involucra toda o a una porción del bulbo carotídeo más 2 cm de la ACC distal y de la ACI proximal⁶⁷. Estos cambios pueden aparecer tan pronto como 1 a 2 años después de la RT.

Se ha observado que la RICS bilateral (Fig. 6B) es significativamente más prevalente en los pacientes tratados con RT que en los no irradiados, oscilando entre el 12% y el 69% y entre el 3 y el 33%, respectivamente^{1,67-70}.

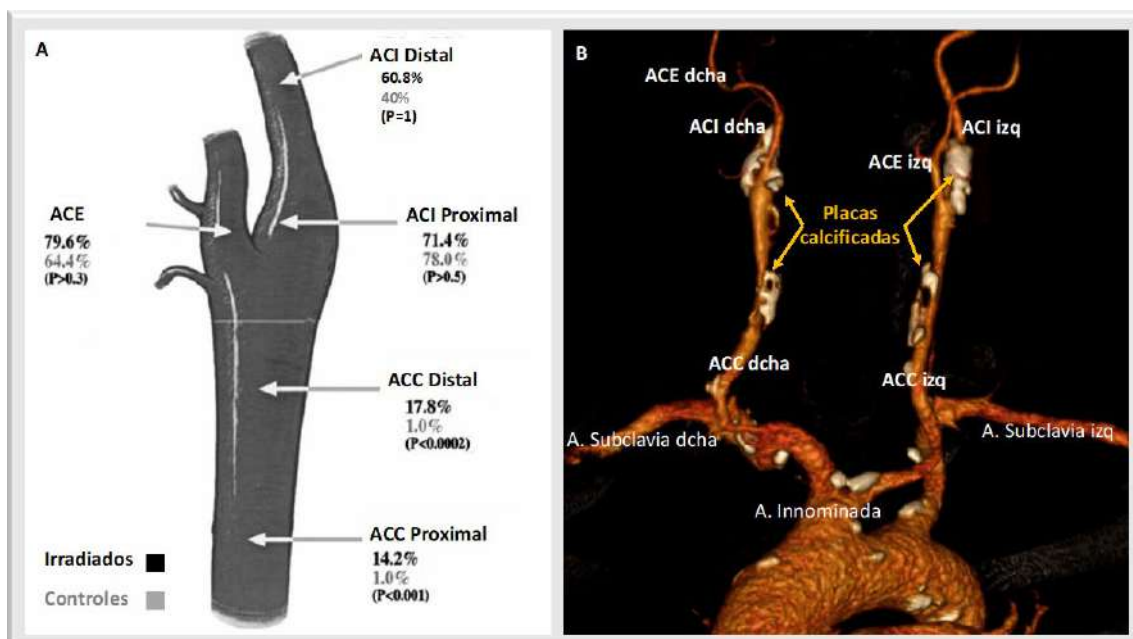


Figura 6. A. Esquema con la distribución de aterosclerosis en pacientes irradiados y no irradiados (Tomada de Halak M, *et al.*⁶⁸). **B.** Reconstrucción en 3D mediante angioTC de troncos supraaórticos donde se aprecia un arco bovino como variante anatómica con presencia de placas calcificadas bilaterales a múltiples niveles, principalmente a nivel de carótida común e interna. ACC= arteria carótida común; ACI= arteria carótida interna; ACE= arteria carótida externa.

1.4.1.3. Evolución de la RICS

Los datos históricos de estudios sobre la evolución de las estenosis carotídeas en pacientes con aterosclerosis general muestran una tasa de progresión anual constante del

3 al 5%. Así, Liapis *et al.*⁷¹ apreciaron una progresión del 16% en 3 años en las estenosis inferiores al 50% de la luz arterial en pacientes no irradiados, mientras que Muluk *et al.*⁷² observaron una tasa anual de progresión de estenosis leve (<50%) a estenosis significativa (>50%) del 3%. Sin embargo, la progresión de la estenosis en las carótidas irradiadas es significativamente mayor y más rápida que en las carótidas control. Así, según Cheng *et al.*⁴⁵, la tasa de progresión anual ajustada para RICS leve (<50%) a significativa (\geq 50%) es del 15% en los pacientes sometidos a RT de cabeza y cuello, frente al 5% de los controles. Dorth *et al.*⁶⁷ han publicado tasas actuariales de RICS a los 2, 3 y 4 años después del tratamiento con RT del 4%, 11% y 14%, respectivamente. Por otra parte, Greco *et al.*¹ han demostrado que el 62% de las estenosis carotídeas en el grupo RT y el 9% de las estenosis de los controles evolucionaron a un grado peor, 3 años después del tratamiento.

Individualmente tomados, la edad, el sexo, el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión arterial (HTA), la patología cardiovascular concomitante y la cirugía previa del cuello, no están asociadas significativamente con la progresión de la enfermedad en las arterias irradiadas. Esto sugiere que la RICS no es atribuible a una aterosclerosis prematura, sino a una enfermedad más agresiva con un comportamiento biológico diferente^{41,45}. No obstante, Brown *et al.*⁵⁹ apreciaron un aumento significativo del riesgo de estenosis de la arteria carótida ipsilateral en pacientes que habían sido sometidos a disección cervical (32%) en comparación con los que no lo habían hecho (4%).

1.4.2. Aumento del grosor íntima-media carotídeo (cIMT)

La irradiación del cuello aumenta significativamente el grosor de la pared de la arteria carótida y los cambios parecen ser progresivos. Los cambios en el cIMT son el cambio visible más temprano en la pared carotídea y, con toda probabilidad, preceden a otros cambios mensurables⁷³. La lesión inducida por radiación da como resultado un cIMT aumentado, seguido por el desarrollo de una placa en parte de los pacientes, que puede conllevar al desarrollo de una estenosis carotídea^{2,17}.

Martinez-Hervas *et al.*⁷⁴ llevaron a cabo la medición del cIMT en 212 individuos españoles, de edades comprendidas entre los 18 y 78 años, estableciendo como valores de referencia normales para una población mediterránea española un cIMT de $0,54 \pm 0,15$ mm para los hombres y $0,47 \pm 0,11$ mm para las mujeres. La edad fue el principal factor determinante del cIMT, con un incremento medio por cada año de vida adicional de 0,005 mm en los hombres y de 0,006 mm en las mujeres. En general, valores superiores al

percentil 75 de la población de referencia son elevados y se considera que acarrear un mayor riesgo cardiovascular⁷⁵. Un valor de cIMT >0,9 mm es considerado por la Sociedad Europea de Cardiología indicador de un riesgo cardiovascular elevado⁷⁶.

En los pacientes irradiados, en comparación con los pacientes no irradiados, se ha observado un aumento significativo del cIMT a largo plazo, oscilando entre 1,13 y 2,2 mm frente a 0,7 y 0,9 mm, respectivamente^{30,45,53}. Dicho aumento del cIMT puede ser detectable tan temprano como a las 6 semanas después de la RT, mediante ultrasonidos; incluso después de este corto periodo de tiempo, el cIMT medio de la arteria carótida aumenta perceptiblemente⁵¹. Muzaffar *et al.*⁷³ han apreciado una tasa anual de aumento del cIMT, en personas irradiadas, 21 veces mayor que en los controles pareados por edad y sexo. Estos autores observaron un aumento significativo en el cIMT 12 meses después de la irradiación, que aumentó de forma lineal en los pacientes que habían completado un seguimiento de 24 meses. Estos cambios se limitaron a las partes de los vasos expuestos a la radiación. Sin embargo, otros autores no mostraron un aumento en el cIMT en los primeros 2 años después de la RT, aunque los estudios a largo plazo (7 años después de la RT) demostraron que el aumento medio del cIMT en las arterias irradiadas era más de 5 veces mayor que el aumento del cIMT en las arterias no irradiadas⁷⁷.

La radiación en la fase aguda no sólo parece aumentar el cIMT, sino que también provoca una nueva formación de placas y cambios en el tamaño de la placa y un aumento de la ecogenicidad en las placas viejas presentes antes de la RT, lo que sugiere un proceso inflamatorio en lugar de un mecanismo puramente aterosclerótico⁵¹.

1.4.3. Aumento de la rigidez arterial carotídea

La rigidez arterial es el resultado de un proceso degenerativo que afecta a la matriz extracelular de las arterias elásticas bajo el efecto del envejecimiento y los factores de riesgo. Se caracteriza principalmente por la fractura de las fibras de elastina y el depósito de colágeno en la capa media con la consecuente fibrosis y alteración de la complianza y de la distensibilidad de la pared arterial¹⁷. Se diferencia de la aterosclerosis en que en esta última los cambios se producen en la íntima por acumulación de lípidos, células inflamatorias y migración de las células musculares. Por otro lado, ambos procesos suelen coexistir en el mismo territorio además de compartir mismos factores de riesgo, siendo parte del proceso natural de envejecimiento vascular⁷⁸.

La rigidez arterial está emergiendo como un biomarcador interesante para la estratificación del riesgo cardiovascular y la estimación de la "edad biológica" individual⁷⁸. En este sentido, se ha demostrado que una rigidez arterial elevada en la carótida está asociada a una mayor incidencia de ictus, así como a una mayor incidencia en la mortalidad debida a eventos cardiovasculares⁷⁹. Además, se ha comprobado que la estimación de la rigidez carotídea mejora la predicción del riesgo de ictus según la escala de riesgo de Framingham⁷⁹. Por tanto, se considera que la rigidez arterial es un factor predictor independiente de accidente cerebrovascular y de otros eventos cardiovasculares⁸⁰.

En el caso de los pacientes sometidos a RT, Vatanen *et al.*⁸¹ demostraron que la rigidez arterial, al cabo de 10 años, estaba aumentada en individuos que habían sido tratados a la edad de 2-3 años con QT e irradiación corporal total por un neuroblastoma frente a los controles. En estos pacientes detectaron signos de envejecimiento arterial prematuro consistentes en unos lúmenes arteriales más pequeños con aumento del cIMT y de la rigidez arterial.

1.5. Factores etiologicos de la aterosclerosis radioinducida

1.5.1. Factores de riesgo cardiovascular (FRCV)

La edad está considerada un factor de riesgo significativo en la aterosclerosis radioinducida. Los pacientes mayores de 60 años tienen un riesgo 9,5 veces superior de desarrollar una estenosis carotídea que los menores de esa edad, lo que sugiere que un mecanismo de aterosclerosis acelerada puede aumentar la lesión inicial por radiación⁶¹. Cheng *et al.*⁶² han observado que los pacientes con más de 60 años tenían un riesgo 3 veces superior de desarrollar una estenosis >70% que los pacientes menores de 60 años. Por el contrario, otras publicaciones más recientes revelan que la respuesta aterosclerótica en la arteria carótida es más grave en los pacientes más jóvenes comparada con el grupo de referencia⁸². Por otra parte, se observó que el progreso en la edad se asoció significativamente con un mayor cIMT en los pacientes que recibieron RT^{52,69} de forma que cada 10 años de aumento en la edad el cIMT fue 0,05 mm más grueso⁷⁷.

También se ha estudiado el sexo. Los sujetos varones tienen mayor cantidad de placa aterosclerótica y mayor cIMT en comparación con sujetos femeninos, y la cantidad de placa aumenta a medida que lo hace el intervalo de tiempo. Es posible que ciertas influencias hormonales puedan explicar los resultados^{52,58}.

Aparte de los factores mencionados, otros FRCV tienen un efecto limitado en el desarrollo post-RT de una estenosis carotídea. La presencia de enfermedad arterial coronaria, HTA, *diabetes mellitus*, hipercolesterolemia, antecedentes de tabaquismo, enfermedad vascular periférica o accidente cerebrovascular no se han asociado significativamente con el desarrollo de estenosis en la mayoría de los estudios^{60,64,66}.

Aunque cada FRCV independientemente tomado no ha mostrado una asociación significativa con la presencia de estenosis carotídea, el aumento del número de los mismos sí se ha asociado significativamente con una mayor prevalencia de estenosis >50%^{52,67,83}. Por último, algunos estudios han revelado que el hábito tabáquico⁶¹, la hiperlipidemia⁵⁸, la HTA⁷² y la cantidad de lipoproteínas de baja densidad (LDL)⁸⁴, son predictores independientes significativos de estenosis carotídea grave asociada con RT.

Gujral *et al.*⁸⁵ diseñaron un estudio para evaluar si los pacientes tratados con RT cervical tenían un mayor riesgo de sufrir un evento cerebrovascular debido principalmente a la RT o porque estos pacientes tenían otros factores de riesgo para la aterosclerosis. Estratificaron a los pacientes según las escalas de predicción de riesgo cerebrovascular QRISK-2 y QSTROKE^{86,87} y compararon la prevalencia de estenosis entre las carótidas irradiadas y las no irradiadas. En ambas puntuaciones ningún paciente fue clasificado como de alto riesgo. Así pues, los FRCV tradicionales no parecen jugar un papel en la aterosclerosis carotídea inducida por radiación. Es más, los modelos tradicionales de predicción de riesgo pueden subestimar el riesgo de ictus en estos pacientes⁸⁵.

1.5.2. Quimioterapia

Se ha evaluado la contribución de la QT en el desarrollo de alteraciones arteriales en un pequeño número de trabajos. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el cIMT y el grado de estenosis entre aquellos que tenían RT y QT y aquellos que sólo recibieron RT^{52,65,67,88}.

1.5.3. Cirugía cervical

También se ha estudiado el papel de las disecciones del cuello, solas o en combinación con la RT, en el desarrollo de estenosis carotídea. Brown *et al.*⁵⁹ encontraron una tasa del 32% de estenosis en pacientes que habían sido sometidos a disección cervical en comparación con el 4% en aquellos en los que no se había hecho. Sin embargo, otros estudios han revelado que la cirugía del cuello no es un predictor significativo

independiente de estenosis carotídea grave asociada con RT, incluso si se realizó una disección radical del cuello^{41,61}.

1.5.4. Dosis de RT

No está claro el efecto de la dosis de RT sobre la arteria carótida en el desarrollo de la aterosclerosis radioinducida. Las dosis de radiación asociadas con el desarrollo de la aterosclerosis oscilan entre 35-45 Gy (pacientes sometidos a RT por linfomas) y 50-80 Gy (pacientes sometidos a RT por tumores de cabeza y cuello). Se ha observado un daño vascular subclínico significativo a dosis de irradiación corporal total de 10-12 Gy en sobrevivientes a largo plazo de neuroblastomas de alto riesgo⁸¹. Algunos autores han apuntado que la estenosis carotídea o el cIMT de la carótida aumentan a medida que lo hace la dosis de radiación, lo que sugiere un efecto de la dosis con respecto a los cambios en la pared del vaso y el daño sufrido^{17,89,90}. No obstante, otros autores no encuentran una correlación entre las variables del tratamiento (por ejemplo, la dosis total o la dosis estimada sobre la carótida) con el riesgo de estenosis o aumento del cIMT carotídeo^{5,52,59,67}.

1.5.5. Intervalo de tiempo desde la RT

Existe un amplio consenso de que el período de latencia entre la RT y la aparición de los síntomas de lesión en la arteria carótida suele ser largo, de una a dos décadas^{58,59,63}. Cheng *et al.*⁶² observaron que el intervalo medio desde la administración de la RT para pacientes con estenosis carotídea >70% fue de 150 meses, en comparación con 68 meses para aquellos con estenosis <70%. Además, los que tenían el cuello irradiado hacía más de 5 años tenían 8-15 veces más probabilidades de desarrollar una estenosis carotídea que aquellos con un intervalo de tiempo posterior a la RT inferior a 60 meses^{62,91}. Diferentes análisis de regresión logística multivariante han revelado que el intervalo post-RT fue el predictor independiente más significativo de estenosis carotídea grave asociada con RT^{52,61}.

También hay un acuerdo general de que la duración después de la RT está significativamente asociada con el cIMT medio y se incrementa linealmente después de ajustar otros factores de riesgo⁶⁹. Aunque algunos autores han observado un aumento temprano del cIMT en los pacientes irradiados (aumento medio: 0,1 mm a los 6 meses y 0,25 mm a los 12 meses)⁹², otros sólo mostraron diferencias significativas en el cIMT tras más de 10 años desde que se administró la RT³⁰. Por el contrario, en un estudio

prospectivo en pacientes irradiados por enfermedad de Hodgkin cervical, Bilora *et al.*⁹³ observaron un aumento del cIMT al primer año para retornar a los valores previos a los 3 años de la irradiación.

1.6. Evaluación de la aterosclerosis carotídea radioinducida

1.6.1. Auscultación

El examen clínico del paciente debe incluir la auscultación del cuello en busca de ruidos carotídeos. La presencia de un soplo carotídeo puede ser la única manifestación de una estenosis. Según el metaanálisis publicado por Pickett *et al.*⁹⁴ un soplo carotídeo aumenta 4 veces el riesgo de accidente isquémico transitorio (AIT) y 2 veces el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV).

1.6.2. Ecografía

La ecografía Doppler color de TSA (troncos supraaórticos) es una técnica rápida, no invasiva, fácilmente disponible y de bajo coste que se ha convertido en la primera opción para el cribado de estenosis carotídea ya que permite la detección temprana de los cambios de la pared arterial^{39,95}.

1.6.2.1. Imagen en modo B

El modo B proporciona información sobre las características de la placa y permite medir el diámetro del vaso, así como el espesor de la pared de la arteria. Con esta modalidad se pueden detectar: estrías grasas, placas fibrosas o calcificadas, trombosis del vaso y estudiar la heterogeneidad y morfología de la placa (Fig. 7). Se ha observado que las placas debidas a la radiación muestran un aspecto heterogéneo y contienen numerosas áreas hipoecogénicas, considerándose, por tanto, más inestables que las placas calcificadas^{48,51}.

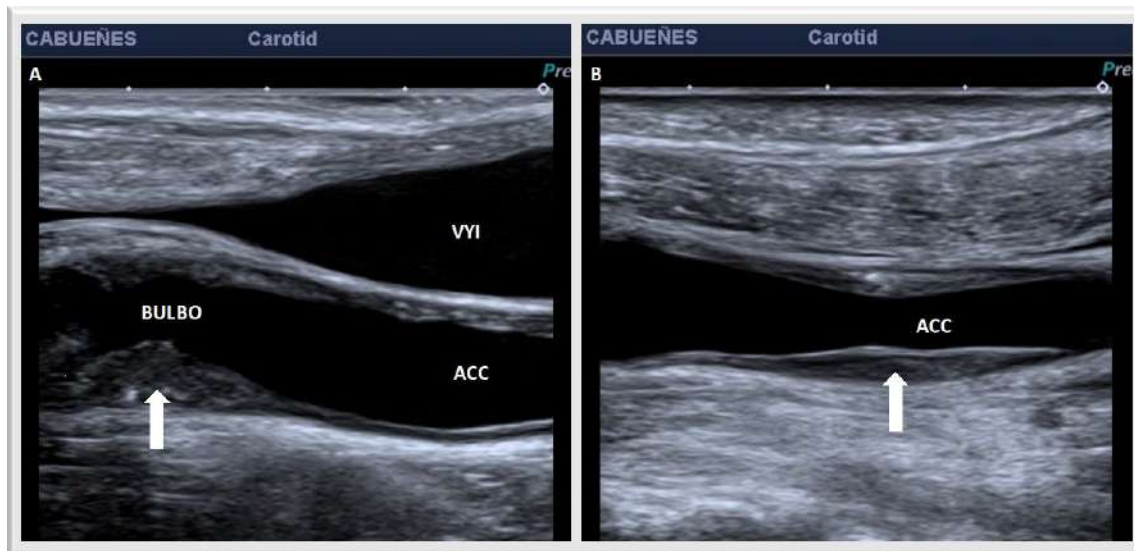


Figura 7. Ecografía de troncos supraaórticos modo B. **A.** Placa heterogénea, hipocogénica e irregular a nivel del bulbo carotídeo. **B.** Placa homogénea, isocogénica y de superficie lisa a nivel de la ACC.

ACC= arteria carótida común; VVI= vena yugular interna.

El modo B también se emplea para medir el cIMT. La capa íntima-media del vaso está constituida por la interfase lumen-íntima y media-adventicia (Fig. 8A). Esta estructura se corresponde con 2 líneas paralelas ecogénicas separadas por un espacio hipocóico que se puede observar en ambas paredes de la carótida mediante una imagen longitudinal en modo B. La medición puede llevarse a cabo manualmente, aunque es más recomendable el uso de un software semi-automático de detección de los bordes que, además de no ser observador-dependiente, puede llegar a calcular el valor medio de 150 mediciones realizadas en un segmento de 10 mm de forma instantánea.

El cIMT se puede medir en la bifurcación carotídea o en la ACI en una región libre de placas, preferiblemente en la pared más alejada de la ACC⁹⁶. Se recomienda usar preferentemente el valor medio (Fig. 8B) pues el valor máximo si bien puede reflejar estadios más avanzados, con engrosamiento focal, puede ser engañoso debido al efecto de errores en la medición⁹⁶. El aumento del cIMT es un biomarcador precoz de aterosclerosis y predice el riesgo subsiguiente de muerte por infarto de miocardio y ACV^{17,30,39,50,51,73,85}.

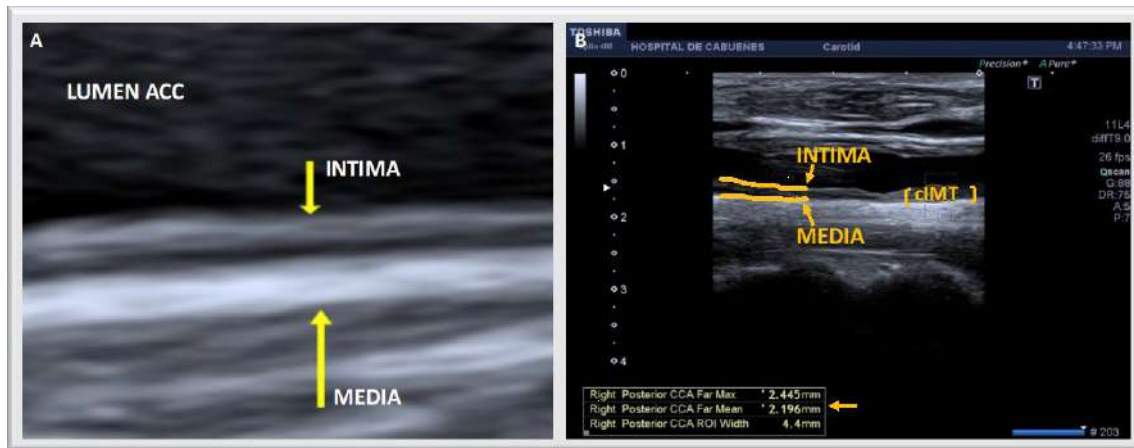


Figura 8. Imagen longitudinal de la medición del cIMT en la pared posterior de la ACC mediante ecografía modo B. **A.** Patrón de doble línea que corresponde con el cambio de impedancia en la interfase luz-íntima y media-adventicia. **B.** cIMT registrado en una carótida irradiada (valor medio elevado=2.196).
ACC= arteria carótida común.

1.6.2.2. Modo Doppler

Esta modalidad está basada en el principio de alteración de los patrones de flujo y aumento de velocidades en presencia de estenosis. La exploración mediante Eco-Doppler nos permite obtener un estudio que combina un análisis morfológico (ecografía modo B) y hemodinámico (efecto Doppler) de los vasos sanguíneos mediante el cual obtenemos información de la permeabilidad, el sentido del flujo y la velocidad.

Existen 2 métodos para la medir la estenosis carotídea: el North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)⁹⁷ y el European Carotid Surgery Trial (ECST)⁹⁸. Ambos emplean métodos basados en la angiografía, tomando el diámetro de la luz residual como numerador, para el cálculo de la estenosis, pero la diferencia estriba en el denominador. El ECST utiliza el diámetro estimado del vaso en el lugar donde se mide la luz residual (generalmente en el bulbo carotídeo) y el NASCET usa el diámetro de un segmento del vaso libre de enfermedad (generalmente la carótida interna). De este modo, una estenosis del 50% según el NASCET equivale a una estenosis 75% de acuerdo con el ECST y una de 70% equivale a una del 85% (Fig. 9).

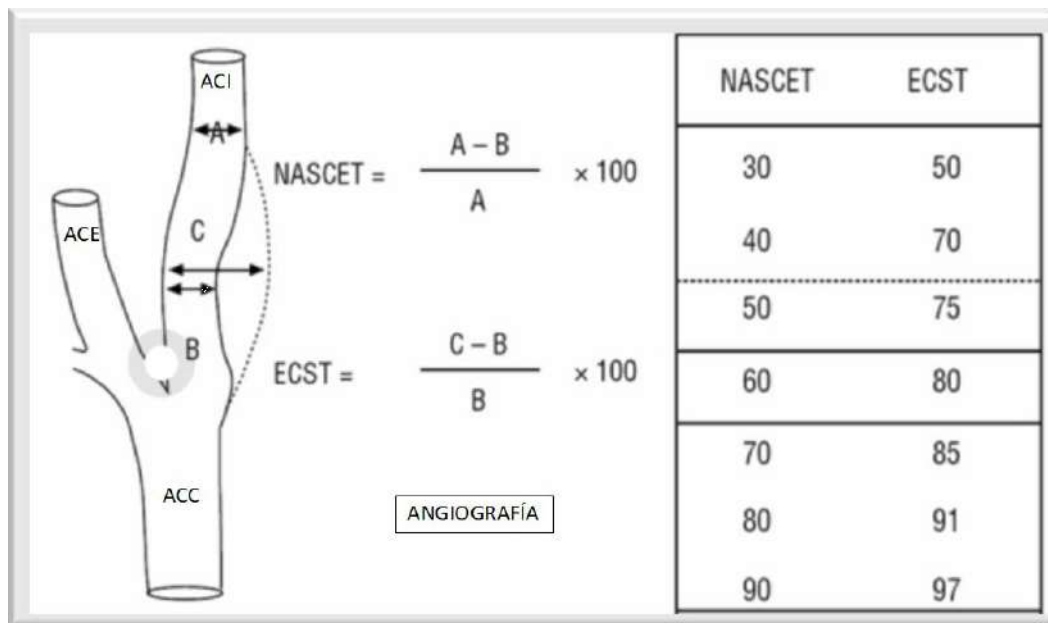


Figura 9. Esquema de estudio angiográfico. Equivalencias de los métodos ECST y NASCET para la medición de la estenosis carotídea. REF ACC= arteria carótida común; ACI= arteria carótida interna; ACE= arteria carótida externa.

La guía europea⁹⁵ para el manejo de la enfermedad carotídea sigue los criterios NASCET, según los cuales la estenosis carotídea se define como leve o grado I (30–49%), moderada o grado II (50–69%), grave o grado III (> 70%) y crítica o preoclusiva o grado IV (> 90%). Solo en el caso de pacientes con bulbos carotídeos dilatados y placas muy extensas, se recomienda aplicar los criterios ECST.

El porcentaje de estenosis de la ACC y la ACI se registran mediante dúplex (Doppler combinado con el modo B) utilizando criterios estándar basados en la velocidad pico sistólica (VPS) y la velocidad diastólica final (VDF), así como el ratio o relación ACI / ACC. El aumento de la velocidad en el vaso indicaría la presencia de una estenosis (Tabla 2). Debido a que con la ultrasonografía Doppler no se puede dar una determinación exacta del porcentaje de estenosis, se debe estratificar el grado de estenosis. (Fig. 10).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de velocidad para la medición de la estenosis carotídea mediante Eco-Doppler basada en NASCET. La estenosis mayor o igual al 50% se considera clínicamente significativa.

Grado de estenosis	VPS ACI	VDF ACI	Ratio ACI/ACC
< 50% o leve (I)	< 125 cm/s	< 40 cm/s	< 2
50-69% o moderada (II)	125-230 cm/s	40-100 cm/s	2 - 4
70-89% o grave (III)	> 230 cm/s	> 100 cm/s	> 4
> 90 o pre-oclusiva (IV)	Bajo o indetectable	Variable	Variable
Oclusión	No flujo	No aplicable	No aplicable

VPS= velocidad pico sistólica; VDF= velocidad diastólica final; ACI= arteria carótida interna; ACC= arteria carótida común.

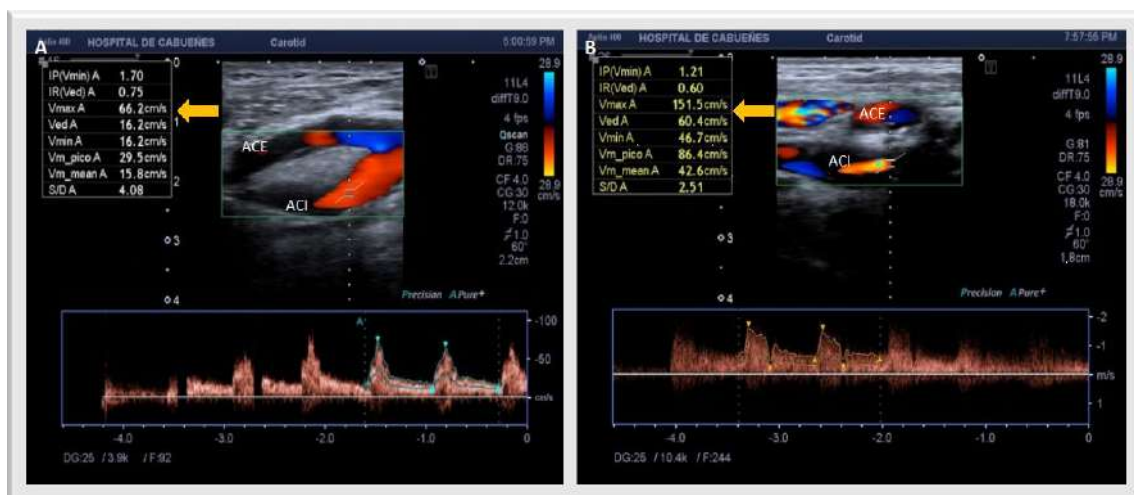


Figura 10. Eco-Doppler carotídeo: **A.** ACE sin estenosis significativa (VPS=66/VDF=16cm/s). **B.** ACI con estenosis moderada o del 50-70% (VPS=151/VDF=60cm/s). ACE= arteria carótida externa; ACI= arteria carótida interna.

1.6.2.3. “Speckle tracking”

Para estudiar las diferentes propiedades de la pared arterial existen varios métodos como son: la presión de pulso, la velocidad de la onda de pulso, la impedancia, la pletismografía y las técnicas de imagen. Dentro de estas últimas se incluyen la ecografía en modo M, el “speckle tracking” y la ecografía intravascular⁹⁹.

El “speckle tracking” o ecografía por rastreo de marcas es una técnica ultrasonográfica que analiza el movimiento del tejido en la pared arterial mediante imágenes bidimensionales en escala de grises, permitiendo medir el movimiento y la

deformación del tejido vascular entre puntos concretos durante el ciclo cardíaco²³. Esta técnica identifica marcadores acústicos específicos en la imagen (speckle) y posteriormente los rastrea a lo largo del ciclo cardíaco calculando una serie de variables como: velocidad, desplazamiento, deformación del vaso y la velocidad de deformación (Fig. 11).

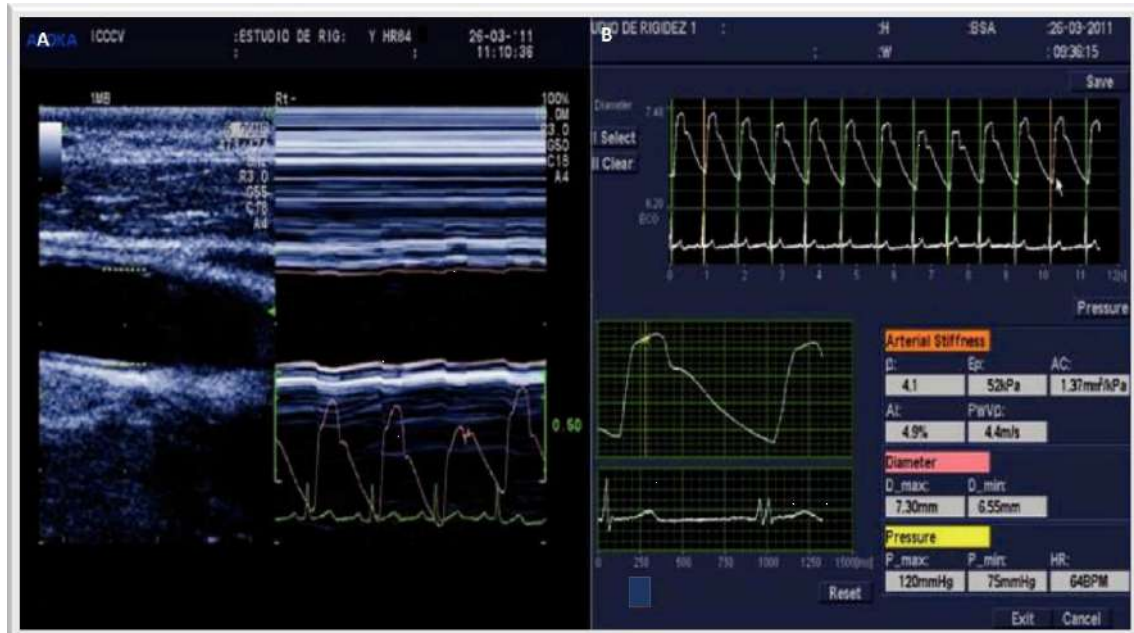


Figura 11. Medición de la rigidez arterial. **A.** Estudio de rigidez mediante *tracking* de las paredes de la arteria carótida. **B.** Representación gráfica de los diferentes parámetros de rigidez arterial.

Tomado de Llerena-Rojas LR, Peix-Gonzalez A, Valiente-Mustelier J. *Técnicas de imagen no invasivas en la valoración y la prevención de la enfermedad coronaria. Rev Esp Cardiol. 2011;11:36-44.*

1.6.2.4. Módulo elástico (Ep) e Índice de rigidez Beta (β index)

El módulo elástico (Ep) y el índice de rigidez Beta (β index) son 2 parámetros que se han utilizado para calcular la rigidez arterial.

El Ep expresa la relación entre el estrés (cambio en la presión transluminal) y la tensión (cambio en el diámetro luminal), describiendo así la rigidez general de la pared arterial. Bajo el supuesto de que la relación entre ambas variables era lineal, Petersen *et al.*¹⁰⁰ la simplificó en 1960 mediante la siguiente fórmula:

$$Ep = \frac{(Psyst - Pdiast)}{(Dsyst - Ddiast)/Ddiast}$$

donde Psyst y Pdiast son las presiones sistólica y diastólica, Dsyst y Ddiast son el diámetro sistólico máximo y el diámetro diastólico mínimo, respectivamente. Ep se mide en kilopascales (kPa).

Sin embargo, a una presión determinada, esta relación no es lineal, pues es dependiente de la presión arterial. Dado que la presión de pulso tiende a aumentar con la presión media, Hayashi¹⁰¹ introdujo en 1980 el índice de rigidez o β index, un nuevo término para atenuar la dependencia del Ep de la presión. Para ello, reemplazó la diferencia entre la presión sistólica y diastólica por el logaritmo natural de la relación de ambas según la siguiente fórmula:

$$B = \frac{\ln(P_{syst}/P_{diast})}{(D_{syst} - D_{diast})/D_{diast}}$$

donde Psyst y Pdiast son las presiones sistólica y diastólica, Ddiast y Dsyst son el diámetro sistólico máximo y el diámetro diastólico mínimo y ln es el logaritmo natural. β index carece de unidades.

Para calcular ambos parámetros se mide el diámetro arterial en el eje longitudinal de la ACC, 5-10 mm proximal al bulbo carotídeo y se registra la presión sanguínea (Fig. 12). El daño inducido por la RT incrementa la rigidez arterial y ocasiona valores más elevados en ambos parámetros²¹. Según Gujral *et al.*²¹ el Ep es una medida consistente y fiable del aumento de la rigidez arterial en las arterias carótidas irradiadas.

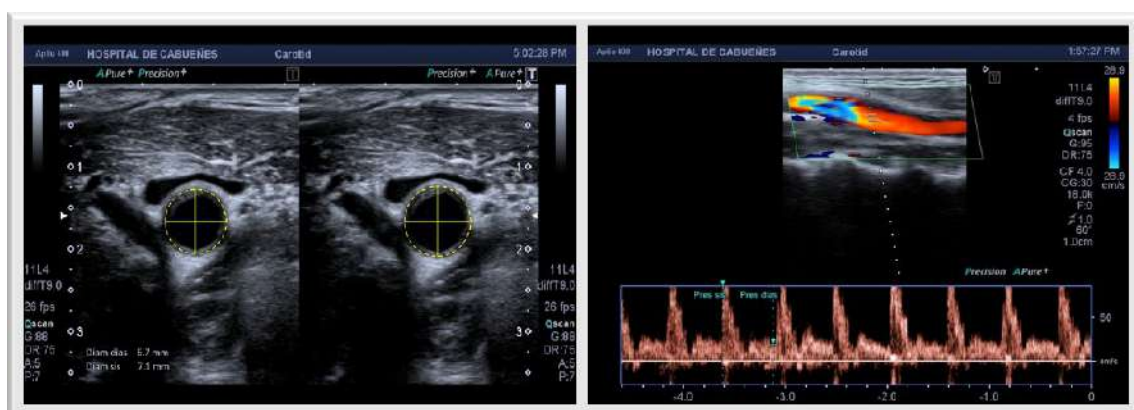


Figura 12. A. Imagen transversal de la carótida y medición de los diámetros sistólico y diastólico. B. Imagen longitudinal de la carótida y registro de las presiones sistólicas y diastólicas.

1.6.3. Otros métodos diagnósticos

1.6.3.1 Arteriografía

La arteriografía convencional de troncos supraaórticos (TSA) o la angiografía por sustracción digital (ASD) es el patrón oro para el diagnóstico y la cuantificación de la estenosis carotídea. Sin embargo, la ASD es un método invasivo con varias limitaciones, incluido el riesgo de complicaciones neurológicas. Por lo tanto, el papel diagnóstico de la ASD ha sido sustituido por técnicas no invasivas, quedando relegado a situaciones en las que tras realizar técnicas no invasivas existan discrepancias¹⁰². Sin embargo, la ASD es fundamental para llevar a cabo las distintas técnicas del tratamiento endovascular, tanto previo al despliegue de dispositivos para marcar las lesiones a tratar, como al concluir el procedimiento para comprobar el resultado final (Fig. 13).

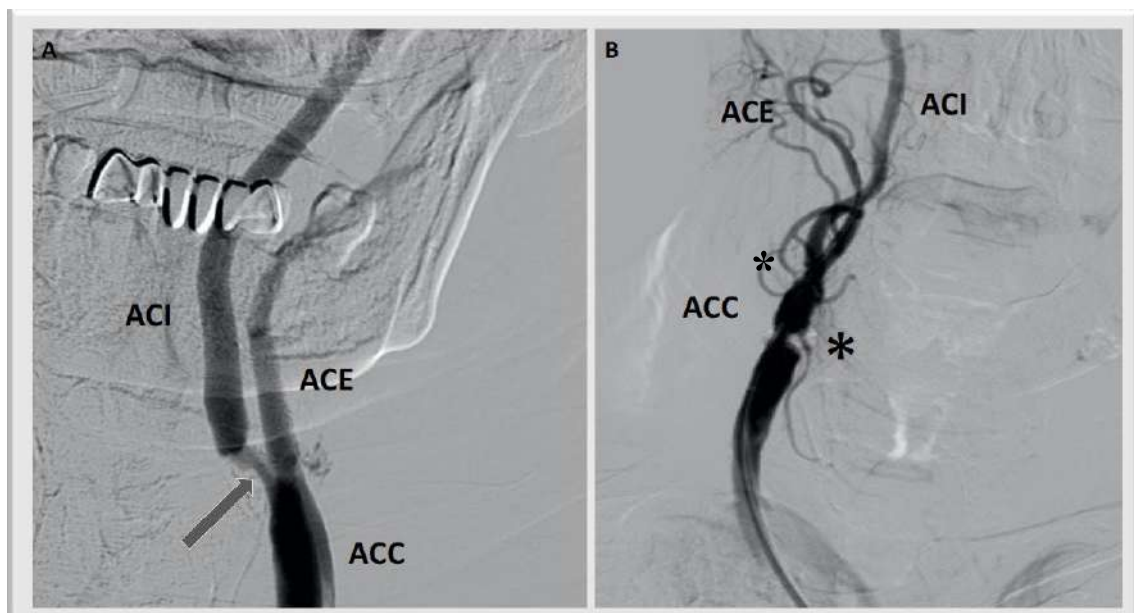


Figura 13. Arteriografía mediante sustracción digital (ASD). **A.** Eje carotídeo izquierdo donde se observa una estenosis severa en el origen de la carótida interna (flecha). **B.** Eje carotídeo derecho que presenta una estenosis severa en la carótida común (*). ACC= arteria carótida común; ACI= arteria carótida interna; ACE= arteria carótida externa.

1.6.3.2. AngioTC

La angiografía por TC (angioTC) tiene las ventajas de poseer una alta resolución espacial, imágenes rápidas y facilidad de identificación de la estenosis y de la oclusión del vaso, así como de la existencia de placas calcificadas (Fig. 14). Sin embargo, el paciente recibe una dosis baja de radiación ionizante y contraste yodado intravenoso.

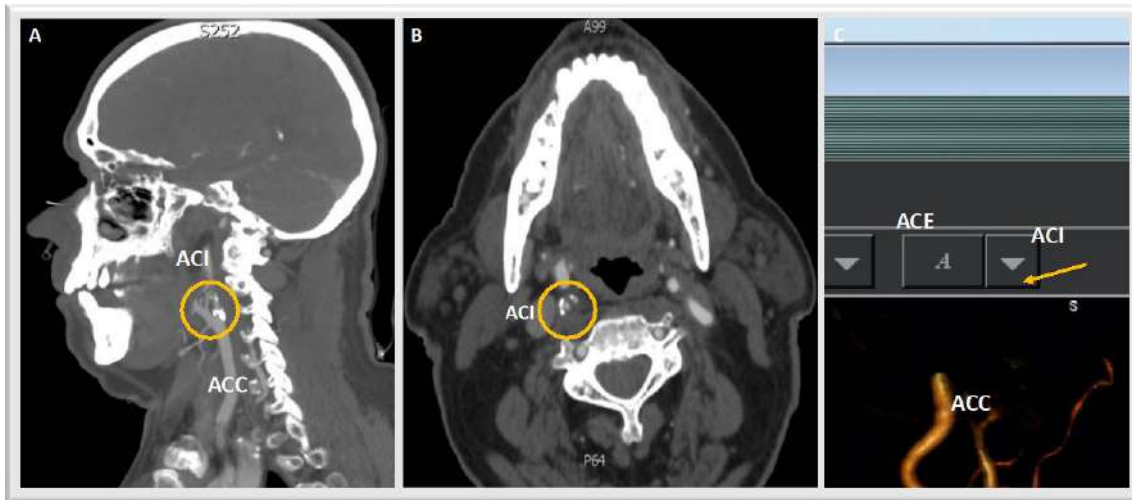


Figura 14. AngioTC de TSA con estenosis preoclusiva de carótida interna derecha (círculos, flecha). **A.** Corte sagital. **B.** Corte transversal. **C.** Imagen reconstruida del eje carotídeo. ACC= arteria carótida común; ACI= arteria carótida interna; ACE= arteria carótida externa.

1.6.3.3. AngioRM

La angiografía por RM (angioRM) se considera una herramienta segura y conveniente para detectar estenosis (Fig. 15), pero precisa de la administración intravenosa de gadolinio. Varios estudios revelaron que la angioRM tiene una precisión similar al angioTC para evaluar las estenosis carotídeas¹⁰².

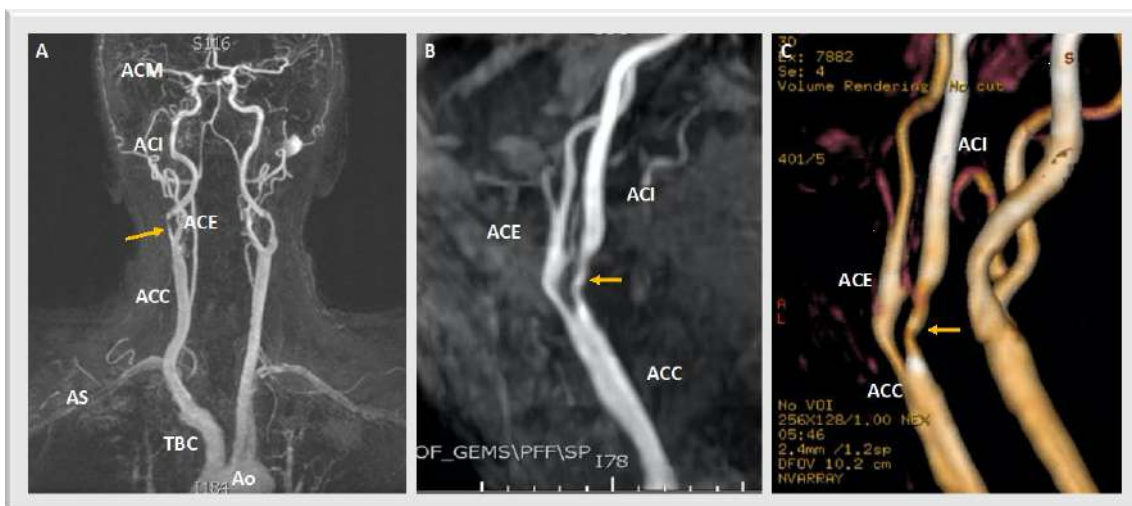


Figura 15. AngioRM de TSA con estenosis preoclusiva de carótida interna derecha (flechas). **A.** Corte sagital. **B.** Corte transversal. **C.** Imagen reconstruida del eje carotídeo. ACM= arteria cerebral media; ACI= arteria carótida interna; ACE= arteria carótida externa; ACC= arteria carótida común; AS= arteria subclavia; TBC= tronco braquiocefálico; Ao= aorta.

Tanto las imágenes de angioTC como de angioRM pueden proporcionar múltiples proyecciones y una visión panorámica en 3D de las estenosis de arteria carótida, además de incluir imágenes del arco aórtico, troncos supraaórticos y de la circulación intracraneal.

1.7. Clínica de la aterosclerosis carotídea radioinducida

1.7.1. Accidente cerebrovascular isquémico

Las lesiones carotídeas producidas por RT pueden permanecer asintomáticas durante años, pero se sabe que son un factor de riesgo para sufrir un AIT o un ACV^{18,19}. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de estas lesiones incluyen amaurosis fugax, paresia, alteraciones sensoriales, afasia y disartria. Hasta el 13-15% de los pacientes sometidos a RT por tumores de la cabeza y el cuello, en comparación con los controles, presentan estos síntomas^{60,64}.

Se han notificado tasas elevadas de ACV, del 3,8 al 12%, en pacientes tratados por tumores de cabeza y cuello con un seguimiento mínimo de 5 años después de la irradiación cervical^{2,30,77,82,91,103,104}. Además, al comparar la tasa de incidencia de ACV en pacientes irradiados con una población no irradiada de similar edad, Wilbers *et al.*⁷⁷ observaron un riesgo 6 veces mayor (8,9 frente a 1,5 por 1.000 personas-año). Además, la tasa de incidencia en pacientes irradiados con una mediana de edad de 54 años fue comparable a la de personas no irradiadas en su octava década⁷⁷.

Un factor que aumenta significativamente el riesgo relativo de ACV es el cIMT de la arteria carótida. Un incremento del cIMT de 0,55 mm se asocia con un incremento del riesgo de ACV del 40%¹⁹. En un metaanálisis sobre los datos de 37.197 sujetos, Lorenz *et al.*¹⁸ mostraron que el riesgo relativo de ACV fue de 1.18 por cada 0.10 mm de diferencia en el cIMT de la carótida. Por una diferencia absoluta de 0.1 mm en el cIMT, el riesgo de ACV aumentaba del 13% al 18%.

1.7.2 Síndrome de “blow out” o rotura carotídea

El síndrome de rotura carotídea o CBS (*carotid blowout syndrome*, por sus siglas en inglés), es una complicación poco frecuente que amenaza la vida de los pacientes tratados por cáncer de cabeza y cuello. Supone una hemorragia masiva que conlleva y requiere un tratamiento de emergencia.

El debilitamiento de la pared carotídea está originado por los radicales libres producidos por la radiación, los cuales favorecen la trombosis y obliteración de los *vasa*

vasorum de la adventicia causando fibrosis y arteriosclerosis prematura. El debilitamiento arterial puede conducir a la formación de pseudoaneurismas, que incluso han sido vistos 2-20 años después de la disección radical del cuello y de la irradiación, y a una eventual rotura de la pared de la arteria^{105,106}.

Existen algunos factores predisponentes como la infección, la afectación tumoral, la QT y la cirugía radical de los tumores de cabeza y cuello cuando se elimina la adventicia de la arteria^{106,107}.

El CBS se clasifica en 3 tipos, que pueden afectar a la ACC y/o a la arteria carótida interna ACI. La amenaza de CBS (tipo I) se caracteriza por una exposición de la arteria carótida, ya sea objetivable en la exploración física o en estudios de imagen (es decir, aire rodeando el vaso, absceso adyacente o tumor asociado con una fístula) (Fig. 16A), o bien por áreas de rotura de la pared arterial encontradas en estudios de imagenología vascular (Fig. 16B). La rotura inminente (tipo II) consiste en episodios de sangrado ("sangrado centinela") que se pueden resolver temporalmente con presión y taponamiento de la herida. La hemorragia cataclísmica del sistema carotídeo (tipo III) es rápidamente fatal, especialmente cuando ocurre fuera del ámbito hospitalario. El sangrado ocurre a través de la piel o de la mucosa, causando frecuentemente un compromiso de las vías respiratorias.

La incidencia de CBS en pacientes irradiados con cirugía previa oscila entre el 3 y 4% y en pacientes que reciben reirradiación varía del 2% al 10%¹⁰⁸. Según Macdonald *et al.*¹⁰⁶ la irradiación previa en pacientes con cáncer de cabeza y cuello aumenta el riesgo de CBS en 7,6 veces. En general, el 80-90% de los pacientes con CBS han recibido RT previa^{109,110}. Una dosis de radiación total en el cuello ≥ 70 Gy es un factor de riesgo independiente asociado con CBS¹⁰⁸.

El CBS es una complicación con resultados catastróficos. La tasa de mortalidad del CBS oscila entre el 3 y el 75% y si los pacientes sobreviven, la tasa de secuelas neurológicas está entre el 16% y más del 50%^{106,111}. Powitzky *et al.*¹⁰⁹ analizaron 8 casos propios de CBS y otros 132 publicados en 21 estudios y encontraron que sólo el 23% sobrevivió.

La intervención quirúrgica abierta mediante ligadura carotídea asociando o no un *bypass* y, recientemente, el manejo endovascular mediante "coils", oclusores o stents

recubiertos (Fig. 16C), son opciones terapéuticas en estas situaciones de emergencia^{106,112}.

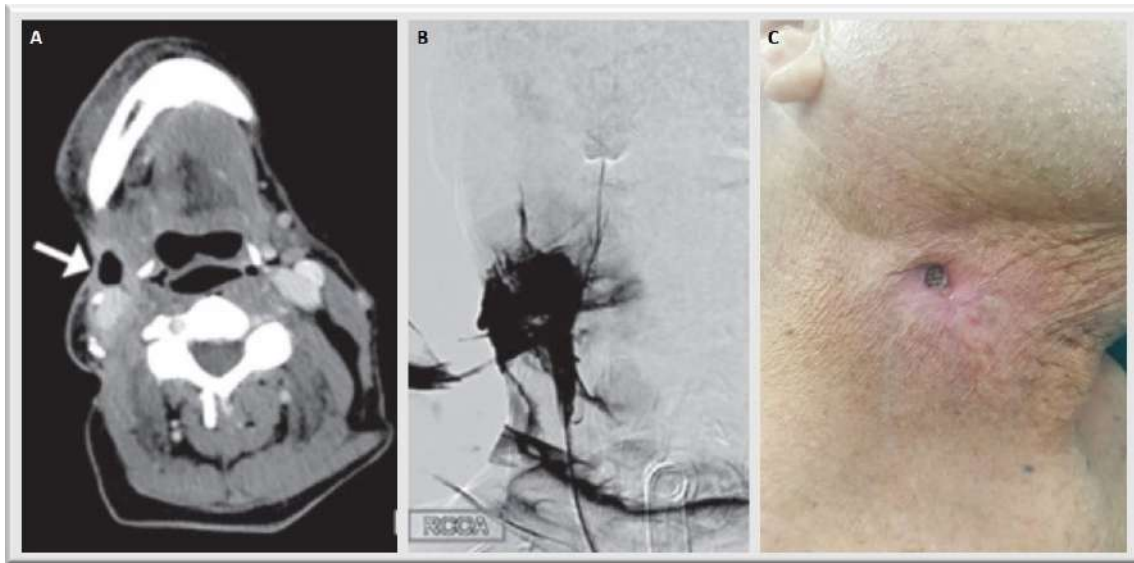


Figura 16. A. AngioTC donde se observa infección a nivel de lecho quirúrgico con déficit de tejido de cobertura sobre la carótida común derecha (flecha). B. Arteriografía donde se constata la extravasación de contraste a través de la carótida. *Radiology Key. Carotid Blowout Syndrome;* <https://radiologykey.com/carotid-blowout-syndrome-2/> [consultada el 18 de abril de 2021] C. Stent carotídeo expuesto por la existencia de una fistula cutánea.

1.7.3. Disfunción autonómica

La cirugía o RT sobre el bulbo carotídeo puede provocar hipertensión lábil e intolerancia ortostática por un fallo barorreflejo agudo y subagudo. Se han documentado casos aislados de cuadros de cefalea, rubor y palpitaciones acompañados de hipertensión lábil años después de la RT, indicando el examen de la función barorrefleja arterial una denervación selectiva aferente del seno carotídeo^{113,114}. La vagotonía maligna se caracteriza por episodios de bradicardia grave, hipotensión y paro sinusal. Se ha sugerido que la fijación por la fibrosis de los mecanorreceptores de los senos carotídeos en unas paredes arteriales rígidas dificultaría la detección de alteraciones en la presión sanguínea y, por lo tanto, interrumpiría la regulación barorrefleja de los flujos cardiovagales y simpáticos^{17,114}.

1.8. Cribado de la aterosclerosis carotídea radioinducida

Actualmente, la Sociedad Europea de Angiología y Cirugía Vascul (ESVS)⁹⁵ y *The United States Preventive Task Force*¹¹⁵, no recomiendan el cribado con Eco-Doppler de la enfermedad carotídea asintomática en la población general, debido a la baja

prevalencia de estenosis carotídea en este grupo (<5%) (Clase III, nivel C). Para que el cribado sea coste-efectivo en cuanto a la reducción de los eventos cerebrovasculares se ha calculado que la prevalencia de la estenosis carotídea debe ser superior al 20%, pudiendo considerarse dicho cribado con cifras de entre el 5-20%^{116,117}.

En el caso de los pacientes que han recibido RT cervical, estas guías no recomiendan el cribado, basándose en que la utilidad de la intervención en ausencia de síntomas neurológicos no está bien establecida, aunque reconocen que la incidencia de enfermedad carotídea en este grupo esté aumentada (Grado recomendación 2, nivel de evidencia B)¹¹⁷. Sin embargo, son muchos los autores que recomiendan programas de cribado para la detección temprana de RICS basándose en que su prevalencia supera el 20% en los pacientes irradiados por un tumor de cabeza y cuello^{23,30,52,61,67,70,116,118-121}.

A pesar del hecho de que la estenosis carotídea y el ictus tradicionalmente se han descrito como complicaciones a largo plazo de la RT, existe la hipótesis de que la disminución del área luminal de la arteria, así como el resto de las alteraciones producidas por la RT tienen lugar al año de ésta^{30,45,73,122}. Es por ello por lo que, la mayoría de los autores proponen realizar un Eco-Doppler a los 2-5 años de haber finalizado la RT^{17,61,68,70,116}. Yuan *et al.*¹²³ van más allá y sugieren la realización del estudio previo al inicio de la RT (para confirmar o descartar la presencia de placa) y, en el caso de que exista placa, recomiendan el Eco-Doppler anual y en caso contrario, tras 4 años de finalizada la RT.

1.9. Tratamiento de la estenosis carotídea

Cuando se identifica una estenosis carotídea clínicamente significativa, se debe seleccionar el tratamiento apropiado. El tratamiento se dirige principalmente a la reducción del riesgo de ACV.

1.9.1. Tipos de tratamiento

1.9.1.1. Control de factores de riesgo

Una dieta sana, el abandono del hábito tabáquico y el ejercicio físico se recomiendan para todos los pacientes con enfermedad carotídea (grado de recomendación IB)⁹⁵.

1.9.1.2. Terapia médica

La aterosclerosis carotídea inducida por irradiación no ha sido específicamente investigada y las estrategias terapéuticas se basan en estudios de pacientes con aterosclerosis "clásica". Sin embargo, se recomienda el tratamiento de la HTA y la hipercolesterolemia para reducir el riesgo de ACV y los eventos cardiovasculares en general^{17,30,32,50,95}. Se recomienda también el control de glucosa a niveles casi normoglicémicos. Dobs *et al.*¹²⁴ demostraron que la *diabetes mellitus* se asocia con la progresión del cIMT de la arteria carótida.

En pacientes con formación de placas y estenosis relevantes está indicado un tratamiento antiplaquetario e hipolipemiente con estatinas, para prevenir la progresión de RICS^{50,120,125,126}. Sin embargo, hasta el momento no hay ningún estudio prospectivo sobre los efectos de este tratamiento en la aterosclerosis radioinducida. Wilbers *et al.*¹²⁷ diseñaron un estudio multicéntrico prospectivo aleatorizado abierto para evaluar el efecto de la atorvastatina en el cIMT carotídeo en los primeros 2 años después de la irradiación del cuello, pero debido a la reducción en el reclutamiento de pacientes, el estudio se rediseñó como un estudio prospectivo de cohortes. El incremento del cIMT a los 2 años de seguimiento no fue diferente en los pacientes tratados con atorvastatina con respecto a los no tratados con ella (0,4 mm vs. 0,1 mm, respectivamente; $p=0,96$).

1.9.1.3. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento estándar de la estenosis carotídea es la tromboendarterectomía (TEA) carotídea⁹⁵. Sin embargo, una historia RT cervical previa complica las opciones terapéuticas de la enfermedad oclusiva de la arteria carótida y es la razón por la cual se ha propuesto el tratamiento endovascular como la alternativa mínimamente invasiva para los pacientes considerados de alto riesgo. La RT previa del cuello se considera un factor de riesgo anatómico, resultando en un cuello "hostil" por la afectación de la ACC, la atrofia cicatricial de la piel y la fibrosis de las partes blandas^{50,120,128,129}.

Tromboendarterectomía carotídea con parche. La TEA carotídea es un procedimiento abierto que básicamente consiste en una arteriotomía longitudinal sobre la carótida para retirar la placa desde la ACC hasta la ACI, una vez se localice la zona donde termina la lesión (Fig. 17A). Finalmente, la arteriotomía se repara con una angioplastia de parche (Fig. 17B). Hay disponibles para su uso una gran variedad de materiales de parche, incluyendo la vena autóloga, el politetrafluoroetileno (PTFE), el tejido de

poliéster (Dacron) y el pericardio bovino. En el caso de los pacientes irradiados, se recomienda especialmente el material autólogo debido al supuesto aumento del riesgo de contaminación de la herida e infección tras haber recibido RT^{129,130}.

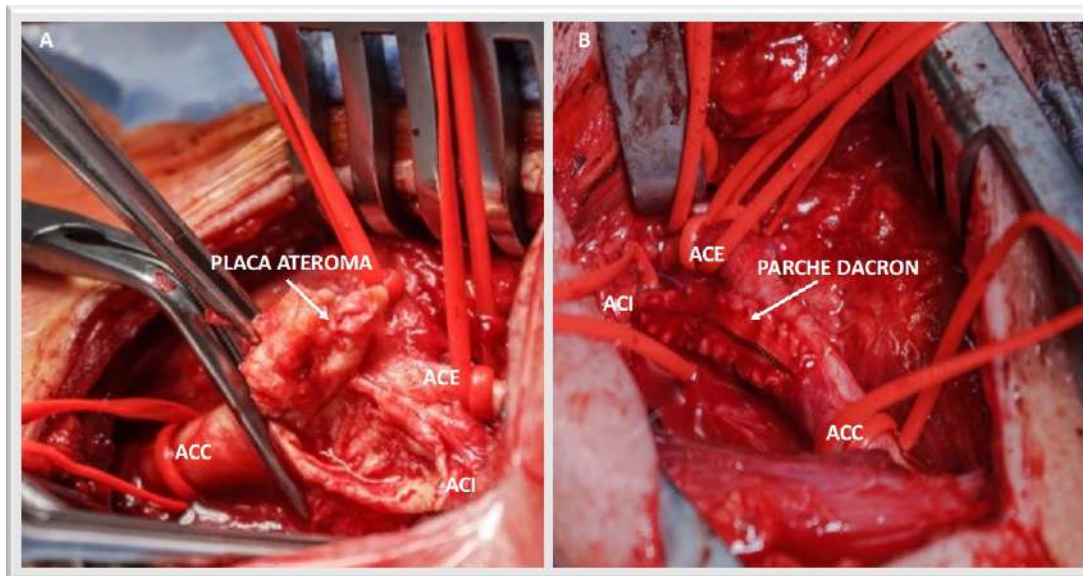


Figura 17. Endarterectomía carotídea mediante cierre con parche. **A.** Extracción de la placa de la carótida interna. **B.** Angioplastia con parche de PTFE. ACC= arteria carótida común; ACI= arteria carótida interna; ACE= arteria carótida externa; PTFE= politetrafluoroetileno.

Tromboendarterectomía por eversión. Otra técnica que se puede tener en cuenta es la TEA por eversión, donde mediante una sección completa de la carótida interna a nivel del bulbo, se realiza la endarterectomía volteando de dentro a afuera el vaso para retirar la placa (Fig. 18A). Posteriormente se reimplanta ésta en la ACC (Figs. 18B y 18C)^{130,131}. Tiene como ventaja que no precisa cierre con parche y como principal inconveniente que la placa no debe ser muy extensa ni finalizar en una región de la ACI muy distal.

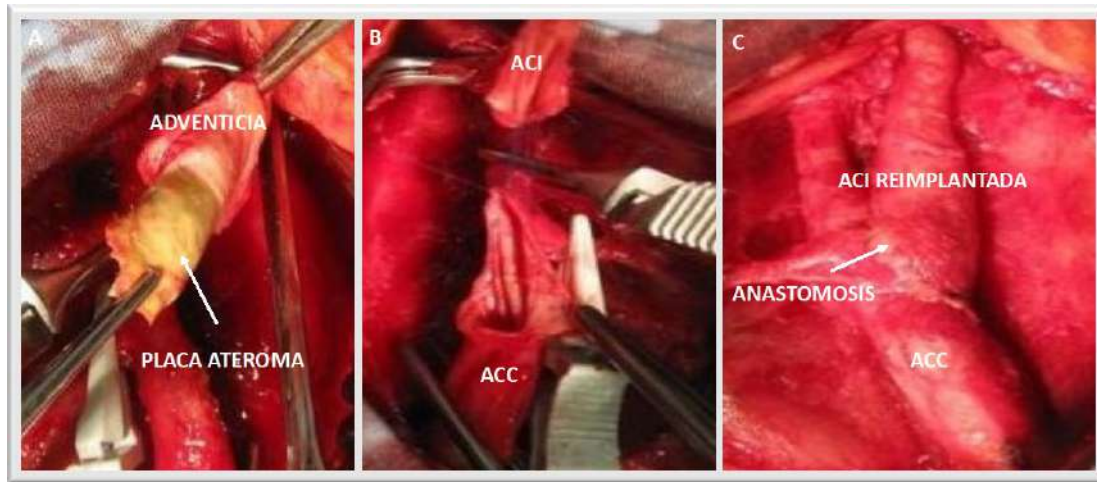


Figura 18. Endarterectomía carotídea mediante eversión. **A.** Extracción de la placa de la carótida interna mediante volteo hacia afuera de la pared. **B.** Arteria carótida endarterectomizada. **C.** Reimplante de la carótida interna y cierre directo. ACC= arteria carótida común; ACI= arteria carótida interna.

Bypass carótido-carotideo. El *bypass* carótido-carotideo consiste en interponer un injerto entre la ACC y la ACI mediante anastomosis termino-terminal (Fig. 19). Para el injerto puede emplearse vena safena invertida preferiblemente o PTFE. Esta técnica ofrece una permeabilidad muy buena a largo plazo.

Su indicación en los pacientes irradiados se restringe a los casos en los que la ACI se encuentra muy fibrosada a consecuencia de la RT o como tratamiento a la infección de un parche de TEA protésico⁹⁵.

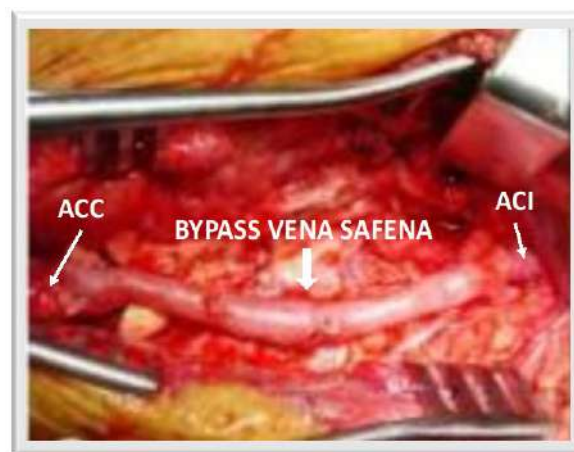


Figura 19. *Bypass* carótido-carotideo con injerto autólogo de vena safena invertida. Talledo 2017. ACC= arteria carótida común; ACI= arteria carótida interna.

1.9.1.4 Tratamiento endovascular

El tratamiento endovascular mediante angioplastia y stent (CAS) por sus siglas en inglés “*carotid artery stenting*”) ha sido propuesto como una alternativa atractiva y

mínimamente invasiva para el tratamiento de la RICS. Bajo anestesia local y mediante un acceso percutáneo, generalmente transfemoral, se realiza una angiografía carotídea y cerebral selectiva (Fig. 20A) para, a continuación, recanalizar la lesión. La zona estenótica se dilata mediante un balón de angioplastia, y finalmente se coloca un *stent* autoexpandible (Figs. 20B y 20C). Suelen emplearse dispositivos de protección o filtros que se colocan distalmente a la lesión para evitar la embolización durante las maniobras de predilatación de la placa y liberación del *stent* (Fig. 20D). Después de extraer el dispositivo de protección embólica se obtiene una angiografía cervical y cerebral de control.

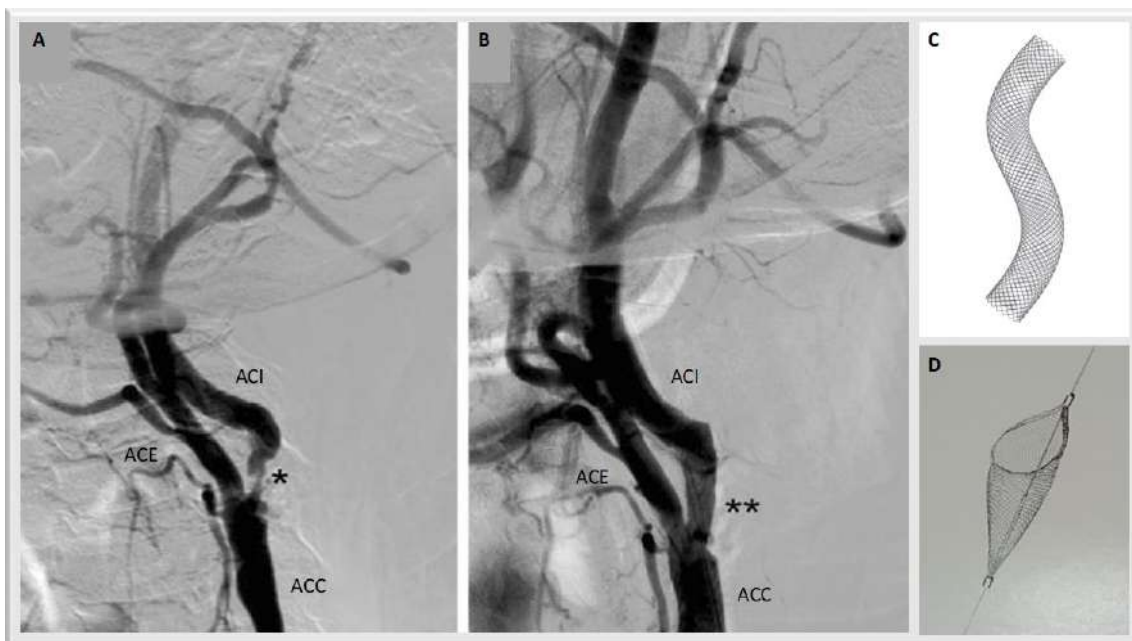


Figura 20. *Stenting* carotídeo. **A.** Arteriografía carotídea preoperatoria donde se observa una estenosis severa en el origen de la carótida interna (*). **B.** Arteriografía post-stent con corrección de la estenosis y permeabilidad distal (**). **C.** Stent de nitinol autoexpandible. **D.** Filtro de protección embólica. ACC= arteria carótida común; ACI= arteria carótida interna; ACE= arteria carótida externa.

1.9.2. Indicaciones de tratamiento

En 2018, la Sociedad Europea de Cirugía Vascular (ESVS) publicó una actualización de la guía clínica para el tratamiento de la patología carotídea extracraneal basada fundamentalmente en la clínica y en la gravedad de la estenosis⁹⁵.

1.9.2.1. Pacientes asintomáticos

La ESVS recomendó la TEA carotídea como tratamiento de primera línea para aquellas estenosis asintomáticas del 60% al 99%, siempre y cuando el riesgo de ACV y/o muerte asociados al procedimiento sea inferior al 3% y la expectativa de vida del paciente

sea superior a 5 años (recomendación clase IIa y nivel B). El “stenting carotídeo” o CAS lo consideraron como una alternativa a la TEA⁹⁵ (recomendación IIb-B).

Según el estudio *Stenting and Angioplasty With Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy* (SAPPHIRE)¹³² se definieron pacientes de alto riesgo quirúrgico a aquellos con antecedentes de RT cervical, cirugía cervical radical, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria pendiente de revascularización, enfermedad pulmonar severa, oclusión carotídea contralateral, parálisis del nervio laríngeo recurrente contralateral, estenosis recurrente tras TEA y edad >80 años. La tasa de muerte y/o ictus a los 30 días de los 334 pacientes que participaron (un 70% eran asintomáticos) fue de 5,8% tras CAS y de 6,1% tras la TEA, por lo que no se obtuvo beneficio alguno. Este resultado sugiere que los pacientes asintomáticos con alto riesgo quirúrgico, como es el caso de los pacientes irradiados, deben considerarse candidatos de primera línea para el tratamiento médico⁹⁵.

1.9.2.2. Pacientes sintomáticos

En pacientes con síntomas en los últimos 6 meses y una estenosis del 50-69% se recomienda la TEA carotídea, siempre y cuando el riesgo de ACV y/o muerte asociado al procedimiento sea < 6% (clase IIa, nivel A) y cuando la estenosis sea del 70-99% (clase I, nivel A)⁹⁵.

En pacientes sintomáticos con estenosis del 50-99% considerados de alto riesgo quirúrgico, como es el caso de los pacientes irradiados, se prefiere el CAS a la TEA, siempre y cuando el riesgo de ACV/muerte del procedimiento sea < 6% (recomendación clase IIa, nivel B)⁹⁵. Otros autores como Yip *et al.*¹³³ contraindican la TEA en los pacientes irradiados por cáncer de cabeza y cuello.

1.9.3 Resultados del tratamiento

La RT cervical previa suele asociarse a peores resultados tras la realización de una TEA. Sin embargo, en una revisión sistemática de 27 estudios (533 pacientes) que se sometieron a CAS (n=361) y a TEA (n=172), el riesgo perioperatorio para un evento cerebrovascular adverso fue del 3,9% (95% CI 2,3%-6,7%) tras CAS vs. 3,5% (95% CI 1,5%-8,0%) tras TEA (p=0,77). En el postoperatorio, el AIT/ACV recurrente fue más frecuente tras el CAS (4,9/100 personas-año) que tras la TEA (2,8/100 personas-año) (p=0,014). Además, la reestenosis > 50% fue significativamente superior tras el CAS

($p < 0,003$). En contraposición, el riesgo de lesión temporal de los pares craneales (VII, X, XI y XII) fue del 9,2% tras TEA (CI 3,7%-21,1%) y de ningún caso con el CAS¹²⁸.

Tallarita *et al.*¹³⁴ han observado que la cirugía abierta en pacientes con disecciones radicales de cuello previas predispone a complicaciones de la herida (14% vs. 5%) y a una mayor tasa de lesiones de los pares craneales (28% vs. 9%) en comparación con los pacientes que anteriormente no hayan tenido un vaciamiento cervical. Sin embargo, otros estudios han demostrado que la cirugía abierta es segura y de efecto duradero en pacientes seleccionados que han recibido RT en el cuello. Kashyap *et al.*¹³⁵ y Thalhammer *et al.*⁵⁰ observaron que las tasas de permeabilidad arterial, parálisis transitorias de pares craneales o infecciones de la herida eran comparables a las de los pacientes sin RT previa. Renard *et al.*¹³¹ en un estudio reciente publicó unos resultados excelentes tras la cirugía de 162 lesiones de las cuales el 35% eran estenosis sintomáticas. Con las distintas técnicas (49% eversión, 15% cierre con parche y 36% *bypass*) este autor consigue una tasa de permeabilidad del 96% y de ausencia de ictus del 98%, a los 3 años del procedimiento, con 2 muertes en el postoperatorio inmediato y 7 casos de lesión nerviosa permanente.

En los resultados a largo plazo del *Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial* (CREST)¹³⁶, que incluye hasta 10 años de seguimiento, no se encontraron diferencias significativas entre ambas técnicas respecto a ACV perioperatorios, infarto de miocardio, muerte y ACV posterior ipsilateral, entre los 1.262 pacientes que se sometieron a CAS y los 1.240 que se sometieron a una TEA. Sin embargo, durante el período perioperatorio, hubo un 37% de mayor riesgo de ACV en el grupo de *stenting* que en el grupo de TEA. En este sentido, la protección embólica proximal y los *stents* recubiertos pueden reducir las tasas de ACV perioperatorio. La re-estenosis fue infrecuente y ocurrió en el 12,2% de los pacientes tratados con CAS y en el 9,7% de los tratados con TEA. Estos hallazgos ponen de relieve que los resultados de CAS, en combinación con el uso de un dispositivo distal de protección, no son inferiores a los resultados de TEA en los pacientes con estenosis severa sintomática, logrando resultados postoperatorios similares¹³⁷. Por otro lado, Erben *et al.*¹³⁸ publica una tasa de reintervención por reestenosis del 10% tras 120 CAS por RICS, frente a una tasa del 1% en 226 CAS por estenosis aterosclerótica no relacionada con RT ($p=0,001$).

Los antecedentes de RT de cabeza y cuello parecen estar asociados con una mayor tasa de re-estenosis después de CAS¹³⁹. Así, Huang *et al.*¹⁴⁰ han observado una estenosis *intra-stent* $>50\%$ significativamente mayor en el grupo que recibió RT (16%) que en el

grupo no irradiado (2%). Otros autores también han apreciado que la tasa de re-estenosis después del *stenting* carotídeo es significativamente mayor en los pacientes con RT cervical previa^{125,141}. Fokkema *et al.*¹²⁸ en una revisión sistemática, observaron que después de 5 años de la operación los pacientes irradiados tenían una tasa de re-estenosis del 28% tras CAS comparada con el 20% en la TEA, mientras que Tallarita *et al.*¹³⁴ mostraron unas tasas inferiores de re-estenosis (18%) después de tres años. Recientemente Jones *et al.*¹⁴² han publicado una serie de casos con una tasa de reestenosis tras CAS aún más baja, siendo del 5% al cabo de un año y del 14% a los 5 años y 10 años. Estas diferencias pueden depender del punto de corte para la re-estenosis y la duración del seguimiento. Es bien sabido que el tratamiento de una lesión larga con la colocación de stents más largos o adicionales predisponen a la hiperplasia intimal y promueven una mayor tasa de recidiva¹²⁰.

Tanto la TEA carotídea como el CAS han demostrado ser técnicas de revascularización factibles, con bajo riesgo de eventos cerebrovasculares adversos en pacientes con RT previa y han mostrado resultados comparables. El CAS tiene una ventaja obvia en el tratamiento de RICS en pacientes con una anatomía hostil del cuello, especialmente si hay antecedentes de disección cervical extensa o si se ha realizado traqueotomía. Aunque los pacientes sometidos a una TEA tienen más parálisis craneales temporales, los índices más altos de re-estenosis se identifican después del *stenting*. Por lo tanto, en los pacientes con irradiación cervical previa, la elección de la técnica de revascularización debe considerarse individualmente para cada paciente.

1.10. Radioprotección de la carótida

Desafortunadamente, en la mayoría de los escenarios clínicos no es posible eliminar la dosis de RT sobre las carótidas, incluso con la RT de intensidad modulada (IMRT), ya que gran parte de la arteria carótida está incluida en las áreas ganglionares que representan un riesgo de enfermedad subclínica. Sin embargo, la IMRT puede facilitar la reducción de la dosis de RT sobre las arterias carótidas en el cáncer de laringe en estadios precoces o cuando se planifican los volúmenes de refuerzo de RT en una enfermedad avanzada. En el futuro se deberán investigar las técnicas y el impacto de reducir la dosis de RT sobre las arterias carótidas. Es importante caracterizar mejor en qué casos se puede evitar la RT y la restricción dosimétrica óptima. En el estudio de Dorth *et al.*⁶⁷ el riesgo relativo de estenosis carotídea para los parámetros dosimétricos múltiples

en el bulbo carotídeo más los 2 cm adyacentes fue más alto que el de la totalidad de la carótida.

2

HIPÓTESIS

Se sabe desde hace mucho tiempo que la RT causa lesiones ateroscleróticas en las arterias carótidas, las cuales pueden conducir a accidentes cerebrovasculares. Estas lesiones presentan unas características clínicas diferentes a las producidas por la aterosclerosis convencional.

Los pacientes sometidos a RT cervical por tumores de cabeza y cuello presentan una forma de aterosclerosis precoz y acelerada respecto a aquellos pacientes no irradiados.

Si bien los FRCV tradicionales juegan un papel importante en la aterosclerosis convencional, su implicación en las lesiones por RT no está bien establecido. Factores inherentes a la RT, como la dosis y el periodo de latencia desde la RT no han demostrado claramente su influencia.

Por otra parte, los avances en la tecnología de la exploración ultrasónica permiten realizar el diagnóstico de alteraciones precursoras de lesión en la pared arterial.

3

OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

- Estudiar los efectos a largo plazo (5-20 años) de la RT sobre la arteria carótida de pacientes con tumores de cabeza y cuello con relación al grado de estenosis, el aumento del grosor íntima-media y a la rigidez arterial.

3.2. Objetivos secundarios

- Evaluar la contribución a la lesión arterial de los FRCV clásicos y del porcentaje de riesgo vascular individual según la escala de riesgo de Framingham, así como de otros marcadores sobre los que existe controversia en lo que se refiere a la aterosclerosis radioinducida, tales como los niveles séricos de triglicéridos y de colesterol.
- Determinar el efecto sobre estas lesiones de factores intrínsecos a la RT, como la dosis y el tiempo de latencia, y otros concomitantes (cirugía y QT).
- Valorar la aparición de lesiones precursoras de aterosclerosis carotídea en la fase aguda tras la RT.
- Analizar las alteraciones histológicas a nivel de la pared de la arteria carótida irradiada.

4

MATERIAL y MÉTODO

El estudio se llevó a cabo con 2 grupos de pacientes: un grupo retrospectivo para estudiar los *efectos a largo plazo de la RT* sobre la arteria carótida y un grupo prospectivo con la finalidad de valorar los distintos parámetros ecográficos como *marcadores precoces de alteración vascular*. Todos los pacientes pertenecían al Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) y del Hospital Universitario de Cabueñes (Gijón).

4.1. Estudio retrospectivo

En el estudio retrospectivo se comparó un grupo de 50 pacientes con un tumor de cabeza y cuello tratados con RT, con un grupo control formado por 50 pacientes que fueron tratados quirúrgicamente (sin RT) por un carcinoma en estadio precoz de las cuerdas vocales. Ambos grupos, por sus características epidemiológicas y factores etiológicos son asimilables, con la diferencia de que los pacientes del grupo control no recibieron RT.

4.1.1. Criterios de inclusión

4.1.1.1. Grupo a estudio

- Pacientes con un tumor de cabeza y cuello que habían recibido RT cervical externa hacía 5 años o más.
- Pacientes asintomáticos desde el punto de vista vascular.
- Irradiación cervical unilateral o bilateral de al menos 44 Gy.
- Consentimiento informado por escrito.

4.1.1.2. Grupo control

- Pacientes con carcinomas en estadio precoz de las cuerdas vocales tratados mediante una microcirugía transoral con LÁSER CO₂ hacía 5 años o más.
- Pacientes asintomáticos desde el punto de vista vascular.
- Consentimiento informado por escrito.

4.1.2. Criterios de exclusión

4.1.2.1. Grupo a estudio

- Pacientes que desarrollaron recurrencia de la enfermedad o un segundo cáncer primario antes de someterse al estudio.
- Fallecimiento antes de la segunda evaluación con Eco-Doppler.
- Pacientes cuyo tratamiento no incluyó los ganglios linfáticos cervicales dentro del volumen de tratamiento (tumores glóticos de estadio precoz).
- Pacientes en los que hubo evidencia de fiebre o antecedentes de infección una semana antes del estudio.
- Historia de QT por recidiva del cáncer hasta 3 meses antes del estudio.
- Imposibilidad de medir el cIMT por las siguientes circunstancias: fibrosis severa, calcificación importante y placas múltiples.
- Otros criterios de exclusión fueron: más de un curso de RT, endarterectomía carotídea y/o *stent* carotídeo previos a la RT.

4.1.2.2. Grupo control

- Antecedentes de RT o cirugía cervical previa.
- Evidencia de fiebre o antecedentes de infección una semana antes del estudio.
- Historia de QT por cáncer 3 meses antes del estudio.
- Imposibilidad de medir el cIMT por las siguientes circunstancias: fibrosis severa, calcificación importante y placas múltiples.
- Endarterectomía carotídea y/o *stent* carotídeo previos al tratamiento quirúrgico.

4.2 Estudio prospectivo

El estudio prospectivo se planteó inicialmente con 25 pacientes con un tumor de cabeza y cuello que fueran a ser tratados con QRT. De los 25 pacientes incluidos en el estudio, 5 no llegaron a recibir la RT por falta de respuesta a la QT de inducción, 4 fallecieron antes del año de seguimiento y los 2 restantes no quisieron acudir al control ecográfico. Por tanto, finalmente, sólo se incluyeron en el estudio 14 pacientes.

4.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con un tumor de cabeza y cuello que iban a recibir RT cervical.
- Pacientes asintomáticos desde el punto de vista vascular.
- Irradiación de cuello unilateral o bilateral de al menos 44 Gy.
- Consentimiento informado por escrito.

4.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que desarrollaron recurrencia de la enfermedad o un segundo cáncer primario antes de someterse al estudio.
- Fallecimiento antes de la segunda evaluación con Eco-Doppler.
- Evidencia de fiebre o antecedentes de infección una semana antes del estudio.
- Imposibilidad de medir el cIMT por las siguientes circunstancias: fibrosis severa, calcificación importante y placas múltiples.
- Otros criterios de exclusión fueron: más de un curso de RT, endarterectomía carotídea y/o *stent* carotídeo previos a la RT.

4.3. Exploración ecográfica

Todos los estudios ecográficos fueron realizados por la misma persona (V.F.), con experiencia y acreditación para ello (Certificado personal básico expedido por el CDVNI de la SEACV) usando un ecógrafo Doppler con una sonda lineal de 7 Mhz (Toshiba Aplio 400, Canon Medical Systems, Japan). (Fig. 21A)

El examen se realizó en ambas arterias carótidas con el paciente en decúbito supino, con la cabeza girada hacia el lado contrario a la carótida examinada y el cuello ligeramente hiperextendido. (Figs. 21B, 21C y 21D).

Las variables ultrasonográficas estudiadas fueron:

- ❖ Estenosis carotídea
- ❖ Grosor íntima-media o cIMT
- ❖ Rigidez arterial



Figura 21. Estudio Eco-Doppler TSA. **A.** Ecógrafo duplex color empleado para el estudio. **B.**

Disposición del explorador para el estudio ecográfico de TSA. **C.** Colocación de la sonda lineal para conseguir una imagen longitudinal de la carótida común. **D.** Colocación de la sonda lineal para conseguir una imagen transversa de la carótida común.

4.3.1 Evaluación de la estenosis carotídea

La exploración comenzó con un rastreo en modo B consiguiendo una imagen, primero en transversal y luego en longitudinal, de la ACC proximal para continuar por todo el eje carotídeo y finalizar en la ACI distal. El modo B proporcionó información acerca de la presencia y características de las placas de aterosclerosis. Con el modo dúplex (Doppler combinado con modo B) se midieron las velocidades en la ACC, ACI y ACE. El porcentaje de estenosis de la carótida se calculó siguiendo los criterios NASCET⁹⁷ basados en la VPS y la VDF, así como la ratio ACI/ACC. En base a estos criterios el grado de estenosis se definió como leve (30–49%), moderada (50–69%) y severa (>70%). Se consideraron significativas aquellas estenosis > 50% y críticas o preclusivas las > 90%.

4.3.2. Medición del grosor íntima-media carotídeo o cIMT

Para la valoración del cIMT, la carótida común fue dividida en 3 segmentos. Los 2 cm más próximos al bulbo se definieron como carótida distal; los siguientes 2 cm se denominaron segmento medio y al resto de arteria se le definió como segmento proximal. Mediante ecografía modo B con escala de grises y tomando como referencia la pared posterior de la carótida común, se realizaron mediciones del cIMT en regiones libres de

placa en cada uno de los segmentos carotídeos. Para ello, se obtuvo una secuencia de imágenes de la ACC proximal, media y distal y se calculó el promedio de cIMT a lo largo de 1 cm de la pared arterial para cada uno de los segmentos empleando un software semiautomático de reconocimiento de bordes.

4.3.3. Análisis de la rigidez arterial carotídea

La medición de la rigidez arterial a nivel de la arteria carótida, se realizó en los 3 segmentos de la ACC (proximal, medio y distal). Para ello, se tomaron una serie de imágenes de cada segmento durante un periodo de 20 segundos y se emplearon de 5 a 6 ciclos cardíacos de media para la estimación de los diámetros carotídeos. La presión arterial fue registrada durante las medidas de los diámetros carotídeos con un esfigmomanómetro automático (Omron MX3 Plus, Omron Healthcare, Japan) en el brazo superior. Se escogió el brazo que registrase las cifras de presión más elevadas.

Los parámetros elastic modulus (E_p) y el índice de rigidez arterial beta (β), se calcularon de acuerdo con las siguientes fórmulas²¹:

$$E_p = P_{syst} - P_{diast} / (D_{syst} - D_{diast}) / D_{diast}$$

$$\beta = \ln (P_{syst}/P_{diast}) / (D_{syst} - D_{diast}) / D_{diast}$$

donde P_{syst} y P_{diast} son las presiones sistólica y diastólica, D_{diast} y D_{syst} son el diámetro sistólico máximo y el diámetro diastólico mínimo y \ln es el logaritmo natural. E_p se midió en kilopascales (kPa).

4.4. Variables estudiadas

4.4.1. Variables descriptivas

De cada paciente se registraron los siguientes datos:

- Edad en años (media y rango)
- Sexo: varón/mujer
- Tabaquismo activo: >10 cigarrillos/día en los 6 meses previos al examen.
- Diagnósticos previos (recogidos en su historia de salud) de HTA, *diabetes mellitus*, hipercolesterolemia: sí/no
- Tratamiento con estatinas, antiagregantes: sí/no

- Localización del tumor primario: nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, supraglotis, glotis, parótida, metástasis cervical de primario desconocido.
- Cirugía en el cuello (disección selectiva o radical del cuello): si/no
- Tratamiento con QT: si/no
- Dosis de RT recibida: < 60 Gy o ≥ 60 Gy
- Intervalo de tiempo transcurrido desde la finalización de la RT (grupo retrospectivo): 5-10 años o > 10 años

Al día siguiente de la exploración ecográfica, se determinaron, los niveles séricos en ayunas de:

- Triglicéridos (mg/dL)
- Colesterol total (mg/dL)
- Colesterol de lipoproteínas de alta densidad o HDL-C (mg/dL)
- Colesterol de lipoproteínas de baja densidad o LDL-C (mg/dL)
- Creatinina (mg/dL)

Con los resultados de la analítica, se calculó el riesgo cardiovascular a 10 años en cada paciente según la escala de riesgo de Framingham. Este algoritmo está basado en el estudio Framingham de 2008¹⁴³ y evalúa el riesgo de padecer un primer episodio de enfermedad cardiovascular (ECV): coronaria, cerebral o arteriopatía periférica en los próximos 10 años (Fig. 22). Las variables que analiza son: sexo, edad, tabaquismo, colesterol total, colesterol HDL y presión arterial sistólica.

- Las personas con bajo riesgo tienen $< 10\%$ de riesgo a los 10 años de ECV
- Las personas con riesgo intermedio tienen un 10-20% de riesgo a los 10 años de ECV
- Las personas con riesgo alto tienen $> 20\%$ de riesgo a los 10 años de ECV.

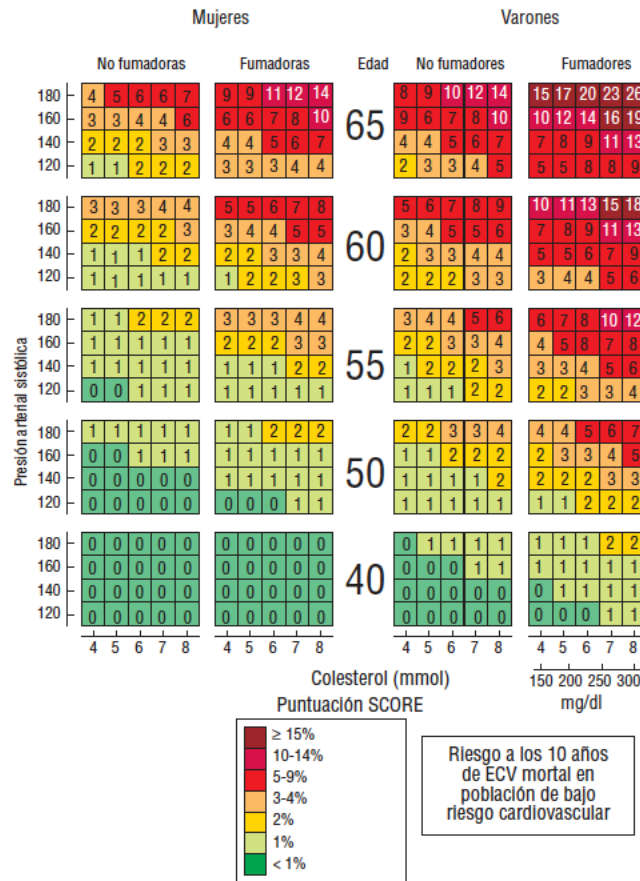


Figura 22. Tabla para el cálculo del riesgo vascular a 10 años según la escala de Framingham. Sistema SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) para países de bajo riesgo cardiovascular, como es el caso de España.

Tomado de Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergemane O, Graham I, Mancina G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. *Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Atención Primaria.* 2004;34:484-492.

4.4.2. Variables explicativas

Como posibles variables explicativas que pudiesen tener un efecto sobre las variables de resultado, se emplearon las siguientes:

- La exposición a RT
- El porcentaje de riesgo vascular a 10 años
- La *diabetes mellitus*
- El tratamiento con estatinas
- El tratamiento con antiagregantes

- Administración de QT
- Los niveles séricos de colesterol LDL
- Los niveles séricos de triglicéridos

4.4.3. Variables de resultado

Como variables de resultado ultrasonográfico se establecieron los siguientes:

- La presencia de estenosis carotídea significativa (> 50%) para la ACC, la ACI y la ACE
- El grosor íntima-medio de la ACC estableciendo como valor anormalmente elevado un cIMT > 0,90 mm
- Los parámetros de rigidez arterial Ep y β index en la ACC

4.5. Estudio histopatológico de la arteria carótida

En el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) se realizó un estudio histopatológico de 9 ACC y ACI de pacientes irradiados previamente.

De las 9 carótidas obtenidas, 3 fueron extirpadas por invasión del vaso, 2 sufrieron una rotura por fistula e infección postoperatoria en cirugía de repesca y 4 fueron obtenidas de necropsias.

Para su estudio se tomaron muestras representativas de las lesiones identificables macroscópicamente en las carótidas de las piezas extirpadas y de las necropsias realizadas.

Se procedió a la fijación de las piezas quirúrgicas en formol diluido al 4% durante un período de 8 horas. Posteriormente se procedió a la inclusión en parafina, a la realización de cortes micrométricos y a la tinción con hematoxilina-eosina (H-E) y con técnicas especiales de histoquímica para fibras elásticas.

4.6. Aspectos éticos

Todos los procedimientos realizados se ajustaron a las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1964 y sus posteriores enmiendas o normas éticas comparables. Asimismo, se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes para participar en el estudio.

4.7. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo proporcionando distribuciones de frecuencias relativas y absolutas para variables cualitativas, y medidas de posición y dispersión para las cuantitativas.

Para el estudio retrospectivo, se evaluaron las diferencias de variables cuantitativas entre los dos grupos a través de la prueba t de Student o de Wilcoxon para muestras independientes, según se verificase o no la hipótesis de normalidad. Si los grupos a comparar eran 3 se aplicó la prueba anova o la prueba de Kruskal-Wallis en función del cumplimiento de la normalidad y homocedasticidad. Las relaciones lineales o correlaciones entre variables cuantitativas se estudiaron con el coeficiente y test de correlación de Pearson o Spearman, en función de la verificación de la hipótesis de normalidad.

Para el estudio de la estenosis, se construyeron variables binarias a partir del grado de estenosis registrado (estenosis si= estenosis > 50% o significativa). El grado de estenosis se relacionó con la exposición a través de la prueba de Fisher.

En el caso de cIMT y de los parámetros de rigidez Ep y Beta index se calcularon para cada paciente el máximo entre las 6 medidas registradas (proximal, medio y distal para la carótida derecha e izquierda). Para valorar la elevación o no del cIMT y de la rigidez entre los 3 segmentos carotídeos (previamente se calculó el máximo por lado para cada segmento) se aplicó la prueba de Friedman.

Se realizó un estudio de regresión para estenosis, cIMT y rigidez, incluyendo como posibles variables explicativas el grupo (RT/no RT), el tratamiento con estatinas, con antiagregación, la QT, el porcentaje de riesgo vascular a 10 años, los niveles de LDL y de triglicéridos y la presencia de diabetes. En el caso de la estenosis, se construyó un modelo logit binario multivariante para cada arteria carótida, incluyendo dichas variables, salvo para el caso de la carótida común que se excluyó la diabetes al no presentarse casos diabéticos con estenosis de ésta. Para estudiar los factores que influyeron sobre cIMT y sobre la rigidez se construyeron modelos lineales con el máximo entre las 6 medidas de cada uno de los parámetros.

Por último, Se evaluó el CIMT, Ep y Beta como pruebas en el diagnóstico de estenosis, calculando el punto de corte óptimo según el índice de Youden, y obteniendo parámetros como la Sensibilidad (Se), Especificidad (Sp), y Valores predictivos (VPP y

VPN), así como los cocientes de probabilidades positivo y negativo (CP+ y CP-). Para lo anterior se emplearon las librerías *OptimalCutpoints* y *ROCR* de R.

Para el estudio prospectivo, se calculó la diferencia entre el momento post-RT y pre-RT de cada variable.

Se evaluaron las diferencias de variables cuantitativas entre los dos momentos temporales a través de la prueba t de Student o de Wilcoxon para muestras relacionadas, según se verificase o no la hipótesis de normalidad. La prueba de Mandansky se empleó para estudiar el cambio en la distribución de la estenosis.

Para estudiar los factores asociados al cambio post-RT/pre-RT, se empleó la prueba t de Student o Wilcoxon para muestras independientes cuando los factores eran cualitativos, y se utilizó la prueba y coeficiente de correlación cuando eran cuantitativos.

Por último, se construyó un modelo lineal ancova para valorar conjuntamente los factores asociados a un cambio en la rigidez tras la RT.

El nivel de significación empleado fue 0.05.

El análisis estadístico se efectuó mediante el programa R (R Development Core Team), version 3.6.0. R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

5

RESULTADOS

5.1. Descripción de las series

En la la Tabla 3 se recogen las características consideradas de riesgo para el desarrollo de patología vascular, tanto en el grupo retrospectivo como del estudio prospectivo.

Dentro del estudio retrospectivo, se compararon los pacientes sometidos a RT (N=50) con respecto a las del grupo de pacientes que no recibieron RT (N=50). No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos, con la salvedad de la presencia de un mayor número de pacientes con *diabetes mellitus* en el grupo de pacientes no radiados y unos niveles de HDL significativamente inferiores.

Tabla 3. Características del estudio retrospectivo y del prospectivo.

	Estudio retrospectivo			Estudio prospectivo
	Irradiados (N=50)	No irradiados (N=50)	p	N=14
	N (rango/%)	N (rango/%)		N (rango/%)
Edad (años)	68 (44-84)	67 (45-85)	0,845	61 (38-76)
Sexo				
Varones	42 (84%)	41 (82%)	0,79	8 (57%)
Mujeres	8 (16%)	9 (18%)		6 (43%)
Tabaco				
Sí	8 (16%)	13 (26%)	0,495	1 (7%)
No	4 (8%)	3 (6%)		4 (28%)
Ex-fumador	38 (76%)	34 (68%)		9 (64%)
Hipertensión arterial	14 (28%)	23 (46%)	0,062	1 (7%)
Diabetes mellitus	7 (14%)	17 (34%)	0,019	3 (21%)
Hipercolesterolemia	8 (16%)	15 (30%)	0,096	5 (36%)
Antecedentes de ACV/AIT	5 (10%)	2 (4%)	0,436	0 (0%)
Uso de antiagregantes	15 (30%)	17 (34%)	0,668	1 (7%)
Uso de estatinas	13 (26%)	21 (42%)	0,091	5 (36%)
Framingham Risk Score	13 (1-18)	13 (2-22)	0,872	13 (7-17)
Riesgo vascular a 10 años	12 (1-30)	13 (0-30)	0,808	7 (2-16)
Creatinina (mg/dL)	0,91 (0,62-1,8)	0,89 (0,51-2)	0,706	0,8 (0,6-1,33)
Colesterol (mg/dL)	198 (108-321)	185 (99-272)	0,153	182 (129-276)
Colesterol HDL (mg/dL)	57 (27-105)	46 (8-89)	0,009	51 (37-98)
Colesterol LDL (mg/dL)	116 (35-243)	11 (39-190)	0,306	105 (72-149)
Triglicéridos (mg/dL)	133 (40-459)	14 (237-450)	0,526	160 (77-271)

ACV/AIT: Accidente cerebrovascular/Accidente isquémico transitorio

En la Tabla 4 se registran las características propias del tumor y del tratamiento recibido de los pacientes tanto del estudio retrospectivo como del grupo prospectivo.

Tabla 4. Características del tumor y del tratamiento recibido en el grupo de pacientes que recibieron RT cervical (estudio retrospectivo y prospectivo).

	Estudio retrospectivo (N=50)	Estudio prospectivo (N=14)
	N (rango/%)	N (rango/%)
Localización del tumor		
Nasofaringe	0 (0)	1 (7)
Orofaringe	4 (8)	3 (21)
Hipofaringe	15 (30)	6 (43)
Supraglotis	21 (42)	0 (0)
Glotis	6 (12)	0 (0)
Parótida	2 (4)	0 (0)
Miscelánea	2 (4)	4 (30)
Categoría T		
1	4 (8)	1 (7)
2	18 (36)	6 (43)
3	16 (32)	5 (36)
4	12 (24)	1 (7)
X	0 (0)	1 (7)
Categoría N		
0	23 (46)	4 (30)
1	7 (14)	2 (14)
2	19 (38)	5 (36)
3	1 (2)	3 (21)
X	0 (0)	1 (7)
Cirugía	42(84)	11 (78)
Quimioterapia	10 (20)	9 (64)
Dosis de radioterapia (Gy)	60 (44-72)	60 (50-70)
Años desde la radioterapia		
Total	10 (5-18)	1 (100)
5-10	21 (42)	0 (0)
>10	29 (48)	0 (0)

5.2. Análisis del grupo retrospectivo

5.2.1. Análisis de la presencia de estenosis carotídea

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable estenosis difería según la exposición a RT y la presencia o no de los distintos FRCV, así como de factores intrínsecos a la RT y/o asociados al tratamiento recibido, se han realizado diversos análisis comparativos cuyos resultados se detallan a continuación. El estudio de estenosis se llevó a cabo por separado en la ACC, ACI y ACE.

En el conjunto de todos los pacientes incluidos en el estudio retrospectivo, la frecuencia de estenosis inferior al 50% fue del 93% para la ACC, del 79% para la ACI y del 74% para la ACE. En cuanto a la estenosis moderada o del 50-70% la frecuencia fue del 3%, 15% y 16%, respectivamente, mientras que para la estenosis grave o del 70-90% fue del 1% para la ACC y ACI y del 3% para la externa. Hubo un 1% y un 2% de estenosis críticas o del >90% en la ACC y ACI y un porcentaje de oclusión del 2%, 3% y 7%, respectivamente (Tabla 5).

Tabla 5. Frecuencia de estenosis.

Estenosis	Arteria carótida común	Arteria carótida interna	Arteria carótida externa
<50%	93%	79%	74%
50-70%	3%	15%	16%
70-90%	1%	1%	3%
>90%	1%	2%	0%
Oclusión	2%	3%	7%

La frecuencia de estenosis fue mayor para todos los grados y para las 3 localizaciones en el grupo de pacientes irradiados (Fig. 23).

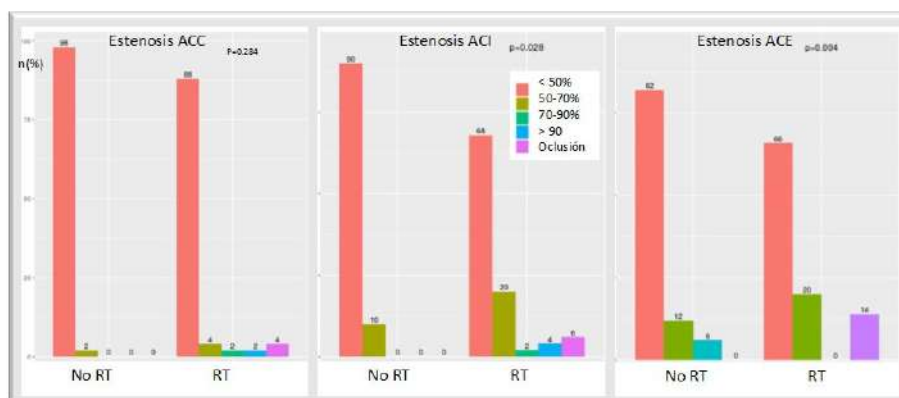


Figura 23. Representación gráfica de la distribución de estenosis carotídea en los distintos ejes carotídeos según el grado de estenosis la administración de RT. ACC: arteria carótida común; ACI: arteria carótida interna; ACE: arteria carótida externa.

La diferencia global solo fue estadísticamente significativa para la ACI y para la ACE ($p=0,028$ y $p=0,004$ respectivamente) (Tabla 6). Llama la atención que en el grupo de no radiados no se registraron casos de estenosis severa, crítica o de oclusión en la ACC ni tampoco en la ACI.

Tabla 6. Frecuencia de los distintos grados de estenosis carotídea a nivel de la ACC, ACI y ACE.

Estenosis	Arteria carótida común			Arteria carótida interna			Arteria carótida externa		
	Total	RT	No RT	Total	RT	No RT	Total	RT	No RT
<50%	93%	88%	98%	79%	68%	90%	74%	66%	82%
50-70%	3%	4%	2%	15%	20%	10%	16%	20%	12%
70-90%	1%	2%	0%	1%	2%	0%	3%	0%	6%
>90%	1%	2%	0%	2%	4%	0%	0%	0%	0%
Oclusión	2%	4%	0%	3%	6%	0%	7%	14%	0%
	$p=0,284$			$p=0,028$			$p=0,004$		

Al desglosar los resultados en función de si los pacientes habían recibido o no RT, se observó que el grupo de pacientes sometidos a RT presentaron más casos con estenosis carotídea significativa (> 50%) en los 3 ejes carotídeos: ACC (12% vs. 2%; $p= 0,112$), ACI (30% vs. 10%; $p= 0,007$) y ACE (34% vs. 18%; $p=0,068$), si bien el resultado solo alcanzó la significación estadística en la ACI (Fig. 24).

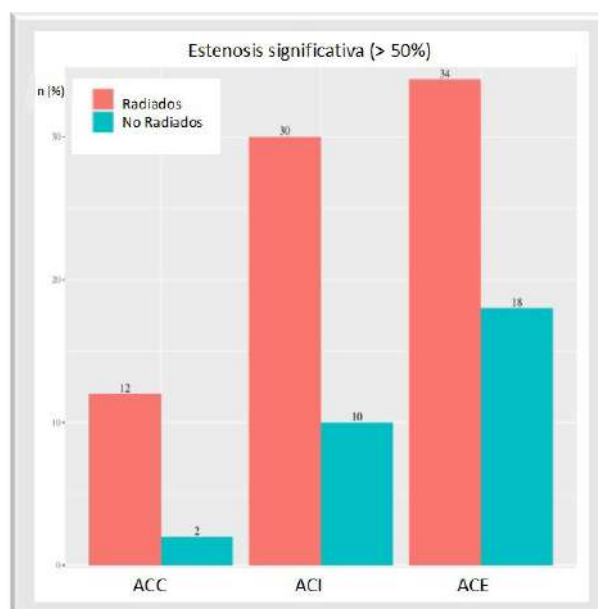


Figura 24. Distribución diferencial del porcentaje de estenosis carotídea significativa (>50%) en la arteria carótida común (ACC), arteria carótida interna (ACI) y arteria carótida externa (ACE) entre el grupo de pacientes que han recibido RT y los que no la han recibido.

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable estenosis difería en los distintos ejes carotídeos, según la presencia o no de los distintos FRCV, así como de los factores intrínsecos de la RT, se realizaron diversos contrastes en el grupo de pacientes irradiados, cuyos resultados se detallan a continuación, estratificados por eje carotídeo.

5.2.1.1. Análisis de la presencia de estenosis: arteria carótida común

Se detectó una relación negativa de la estenosis carotídea significativa con la HTA ($p=0,044$), de tal manera que los sujetos normotensos presentaron mayor frecuencia de estenosis (7/63 frente a 0/37 en los hipertensos). El resto de los FRCV como el sexo (0,599) y la edad ($p=0,897$), no presentaron diferencias significativas. El tabaquismo ($p=1$), la diabetes ($p=0,191$), la dislipemia ($p=1$), el porcentaje de riesgo cardiovascular a 10 años ($p=0,497$) o el haber sufrido algún evento cerebrovascular previo ($p=0,408$) tampoco demostraron guardar relación alguna con la estenosis de ACC (Tabla 7 y 8) (Figs. 25 y 26).



Figura 25. Frecuencia de estenosis en la arteria carótida común (ACC) según la presencia o no de los distintos factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, sexo, HTA, diabetes, dislipemia y antecedentes de eventos cardiovasculares).

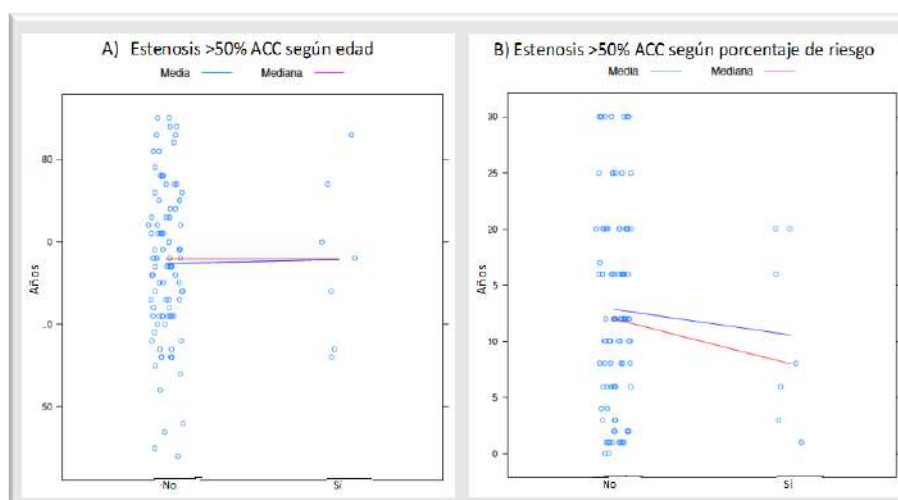


Figura 26. A. Frecuencia de estenosis en la arteria carótida común (ACC) según la edad. B. Frecuencia de estenosis en ACC según el porcentaje de riesgo vascular a 10 años.

Tabla 7. Frecuencia de los FRCV y su relación con la estenosis de la arteria carótida común

	Estenosis <50%	Estenosis >50%	p
Sexo			
Varón	76 (82%)	7 (100%)	0,599
Mujer	17 (18%)	0 (0%)	
Tabaco			
Sí	20 (21%)	1 (14%)	1
No	7 (8%)	0 (0%)	
Ex-fumador	66 (71%)	6 (86%)	
Hipertensión arterial			
No	56 (60%)	7 (100%)	0,044
Sí	37 (40%)	0 (0%)	
Diabetes mellitus			
No	69 (76%)	7 (100%)	0,191
Sí	24 (24%)	0 (0%)	
Dislipemia			
No	71 (76%)	6 (86%)	1
Sí	22 (24%)	1 (14%)	
Eventos cardiovasculares previos			
No	87 (94%)	6 (86%)	0,408
Sí	6 (6%)	1 (14%)	

Tabla 8. Medias y desviación estándar para las variables edad y porcentaje de riesgo vascular y su relación con la estenosis de la arteria carótida común

Estenosis carotídea	Edad media (desviación típica)	Porcentaje de riesgo cardiovascular medio (desviación típica)
No (N=93)	67 (9)	12,86 (8,58)
Sí (N=7)	68 (9)	10,57 (8)
p	0,897	0,497

El tratamiento con estatinas ($p=1$), antiagregantes ($p=1$) o el tratamiento quirúrgico sobre el cuello ($p=0.127$) y la QT ($p=0.533$) no demostraron asociación alguna con la estenosis a nivel de la ACC (Fig. 27) (Tabla 9).

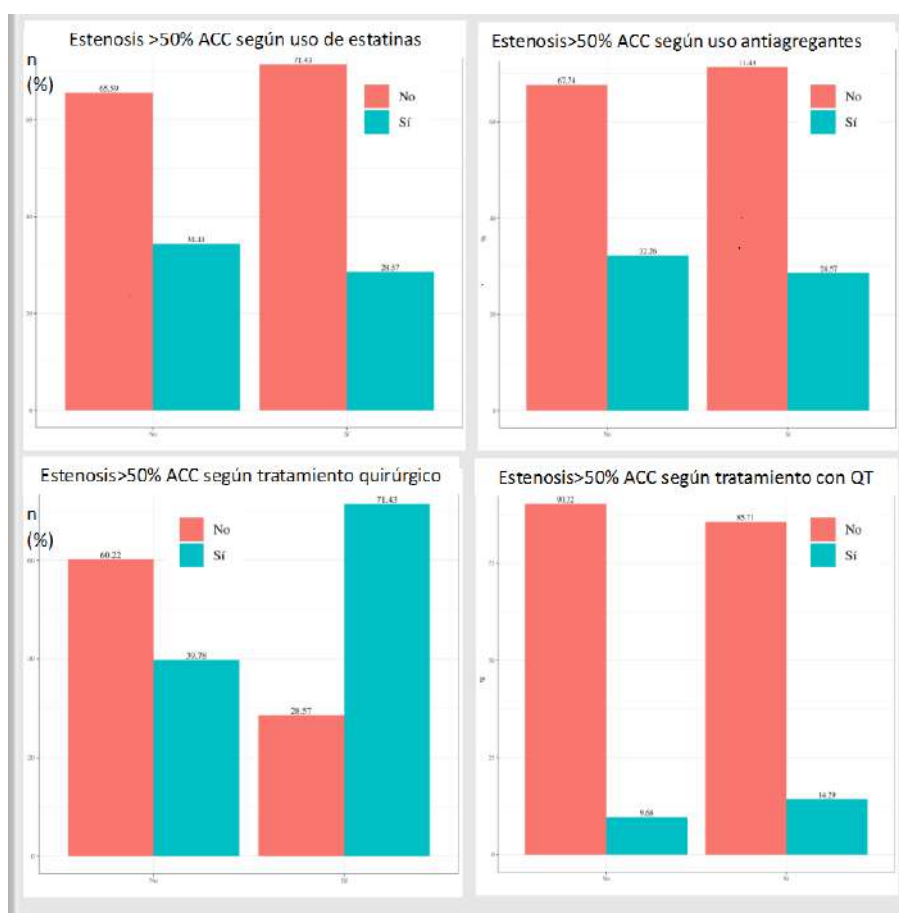


Figura 27. Distribución de la estenosis en la arteria carótida común (ACC) según los diferentes tratamientos recibidos (estatinas, antiagregantes, quimioterapia, cirugía).

Tabla 9. Frecuencia de cada uno de los tratamientos recibidos y su relación con la estenosis de la arteria carótida común.

	Estenosis <50%	Estenosis >50%	p
Consumo de estatinas			
No	61 (66%)	5 (71%)	1
Sí	32 (34%)	2 (29%)	
Consumo de antiagregantes			
No	63 (67%)	5 (71%)	1
Sí	30 (33%)	2 (29%)	
Cirugía			
No	56 (60%)	2 (29%)	0,127
Sí	37 (40%)	5 (71%)	
Quimioterapia			
No	84 (90%)	6 (86%)	0,533
Sí	9 (10%)	1 (14%)	

La dosis de RT recibida ($p=1$) y el intervalo de tiempo transcurrido desde el fin de ésta y el estudio ($p=0,38$) tampoco demostraron relación con la estenosis (Fig. 28) (Tabla 10).

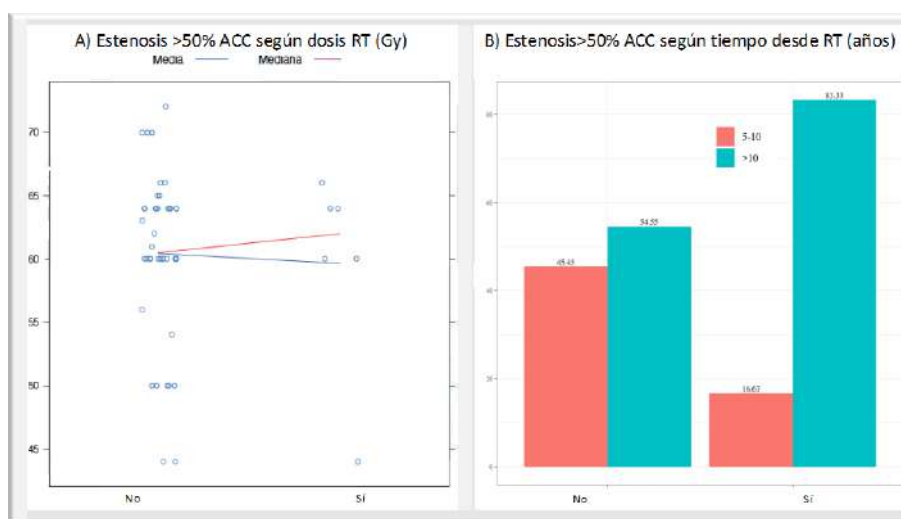


Figura 28. A. Distribución de la estenosis en la arteria carótida común (ACC) según la dosis de RT recibida. B. Distribución según el tiempo transcurrido desde la RT.

Tabla 10. Distribución de la estenosis en la arteria carótida común (ACC) en función de la dosis de RT recibida, así como del intervalo de tiempo transcurrido desde la finalización de la RT hasta el estudio.

	ACC <i>sin</i> estenosis	ACC <i>con</i> estenosis	p
Dosis media de radioterapia	60,43 (desviación típica: 6,62)	59,67 (desviación típica: 8,04)	1
Años desde la radioterapia			
5-10 años	20 (45%)	1 (17%)	0,38
>10 años	24 (56%)	5 (83%)	

Tras aplicar el modelo de regresión para la ACC incluyendo como posibles variables explicativas el grupo (exposición a RT o no), el porcentaje de riesgo vascular a 10 años, el tratamiento con estatinas, con antiagregantes, la administración de QT y los niveles de LDL y triglicéridos, se obtuvo que la exposición a la radiación incrementa el riesgo de estenosis > 50% en la ACC de forma significativa (OR=11.882; 1.446-281.015) (Fig. 29). El resto de las variables no demostraron efecto a este nivel (Tabla 11).

Tabla 11. Muestra los coeficientes del modelo de regresión, la significación de la prueba o valor p, la exponencial de los coeficientes u *odds ratio* (OR) junto con el intervalo de confianza (IC) al 95 % para las distintas variables estudiadas en relación con la estenosis de la arteria carótida común.

	Coefficiente	p	OR	IC 95%
Exposición a la RT	2,475	0,047	11,882	1,446-281,015
Porcentaje de riesgo cardiovascular	-0,028	0,605	0,972	0,863-1,077
Consumo de estatinas	0,042	0,969	1,043	0,099-8,725
Consumo de antiagregantes	-0,477	0,665	0,621	0,057-5,053
Quimioterapia	0,039	0,975	1,04	0,045-10,058
Colesterol LDL	-0,025	0,082	0,976	0,945-1,001
Triglicéridos	0,011	0,036	1,011	1-1,022

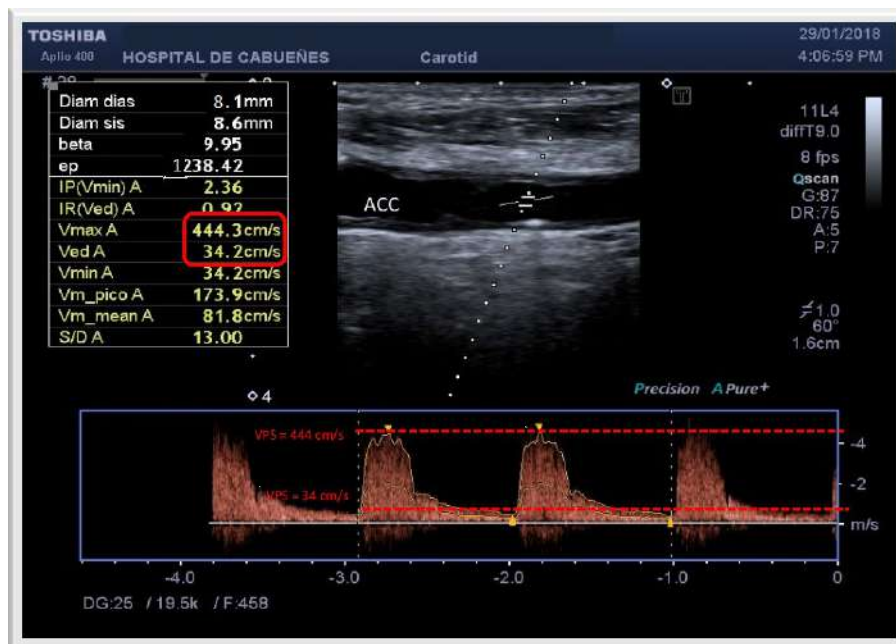


Figura 29. Eco-Doppler de troncos supraaórticos. Estenosis preoclusiva (>90%) de ACC en paciente del grupo RT. ACC= arteria carótida común.

5.2.1.2. Análisis de la presencia de estenosis: arteria carótida interna

No se encontró asociación con el sexo ($p=0,751$) ni con los FRCV como el tabaquismo ($p=0.095$), HTA ($p=0,159$), diabetes ($p=0,581$) y dislipemia ($p=1$). Sin embargo, se detectó una relación significativa con la enfermedad cerebrovascular previa ($p = 0,034$) (Fig. 30) (Tabla 12).

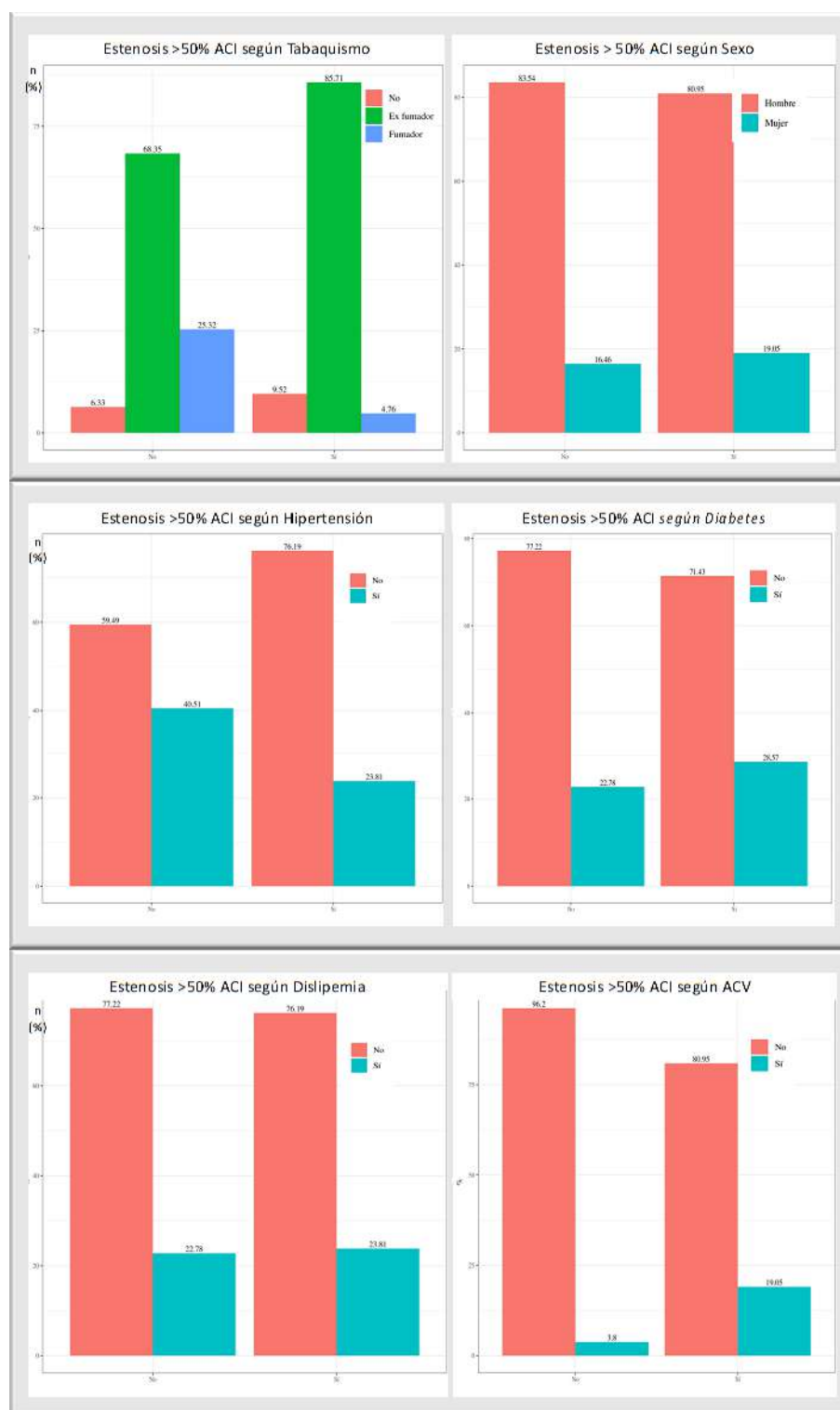


Figura 30. Frecuencia de estenosis en la arteria carótida interna (ACI) según la presencia o no de los distintos factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, sexo, HTA, diabetes, dislipemia y antecedentes de eventos cardiovasculares).

Tabla 12. Frecuencia de los FRCV y su relación con la estenosis de la arteria carótida interna.

	Estenosis <50%	Estenosis >50%	p
Sexo			
Varón	66 (84%)	17 (81%)	0,751
Mujer	13 (16%)	4 (19%)	
Tabaco			
Sí	20 (25%)	1 (5%)	0,095
No	5 (6%)	2 (10%)	
Ex-fumador	54 (68%)	18 (85%)	
Hipertensión arterial			
No	47 (59%)	16 (76%)	0,159
Sí	32 (41%)	5 (24%)	
Diabetes mellitus			
No	61 (77%)	15 (71%)	0,581
Sí	18 (23%)	6 (29%)	
Dislipemia			
No	61 (77%)	16 (76%)	1
Sí	18 (23%)	5 (24%)	
Eventos cardiovasculares previos			
No	76 (96%)	17 (81%)	0,034
Sí	3 (4%)	4 (19%)	

La edad ($p=0,334$) y el porcentaje de riesgo vascular a 10 años ($0,351$) tampoco demostraron relación con la estenosis de la ACI (Fig.31) (Tabla 13).

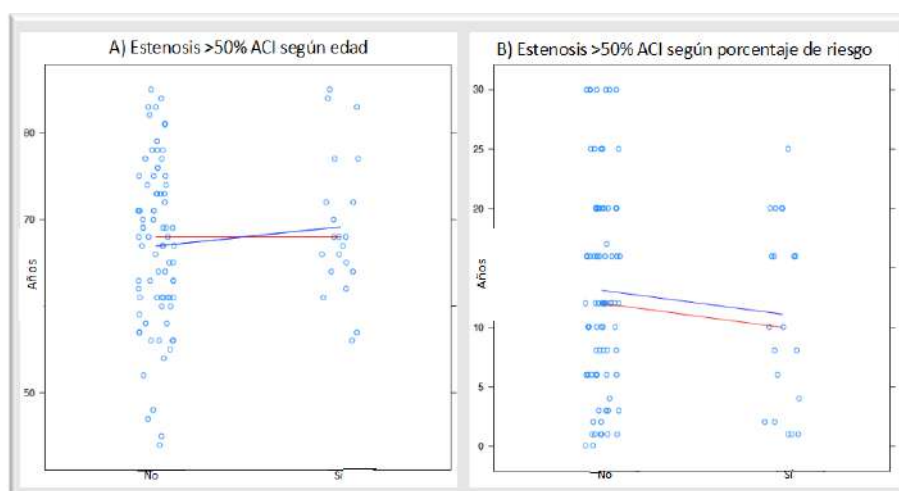


Figura 31. A. Frecuencia de estenosis en la arteria carótida interna (ACI) según la edad. B. Frecuencia de estenosis en ACC según el porcentaje de riesgo vascular a 10 años.

Tabla 13. Medias y desviación estándar para las variables edad y porcentaje de riesgo vascular y su relación con la estenosis de la arteria carótida interna.

Estenosis carotídea	Edad media (desviación típica)	Porcentaje de riesgo cardiovascular medio (desviación típica)
No (N=79)	67 (9)	13,1 (8,68)
Sí (N=21)	69 (8)	11,1 (7,87)
p	0,498	0,92

El tratamiento con estatinas ($p=0,335$), antiagregantes ($p=0,23$) o la administración de quimioterapia ($p=0,434$), tampoco demostraron tener efecto sobre la estenosis, al contrario de lo ocurrido con el tratamiento quirúrgico, pues la cirugía cervical ($p<0,001$) sí demostró estar relacionada con la estenosis de la ACI (Fig. 32) (Tabla 14).

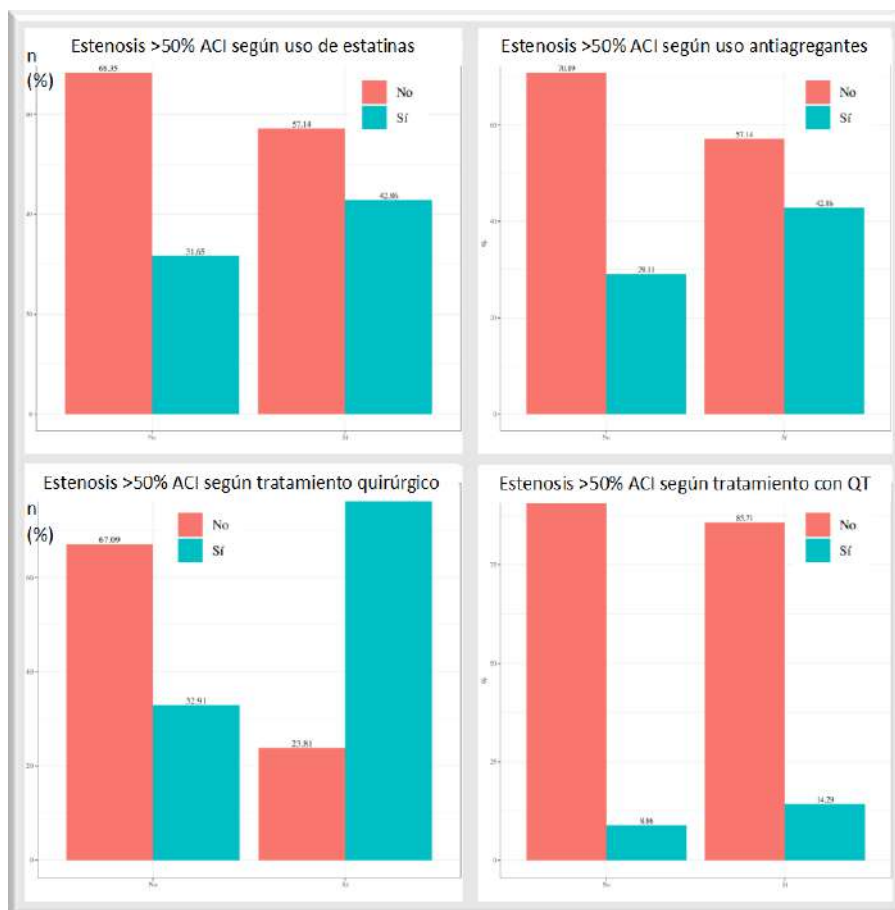


Figura 32. Distribución de la estenosis en la arteria carótida interna (ACI) según los diferentes tratamientos recibidos (estatinas, antiagregantes, QT, cirugía).

Tabla 14. Frecuencia de cada uno de los tratamientos recibidos y su relación con la estenosis de la arteria carótida interna.

	Estenosis <50%	Estenosis >50%	p
Consumo de estatinas			
No	54 (68%)	12 (57%)	0,335
Sí	25 (32%)	9 (43%)	
Consumo de antiagregantes			
No	56 (71%)	12 (71%)	0,23
Sí	23 (29%)	9 (29%)	
Cirugía			
No	53 (67%)	5 (24%)	<0,001
Sí	26 (33%)	16 (76%)	
Quimioterapia			
No	72 (91%)	18 (86%)	0,434
Sí	7 (9%)	3 (14%)	

La dosis total de RT recibida ($p=1$) y el intervalo de tiempo transcurrido desde el fin de ésta y el estudio ($p=0,658$) no demostraron relación con la estenosis en la ACI (Fig. 33) (Tabla 15).

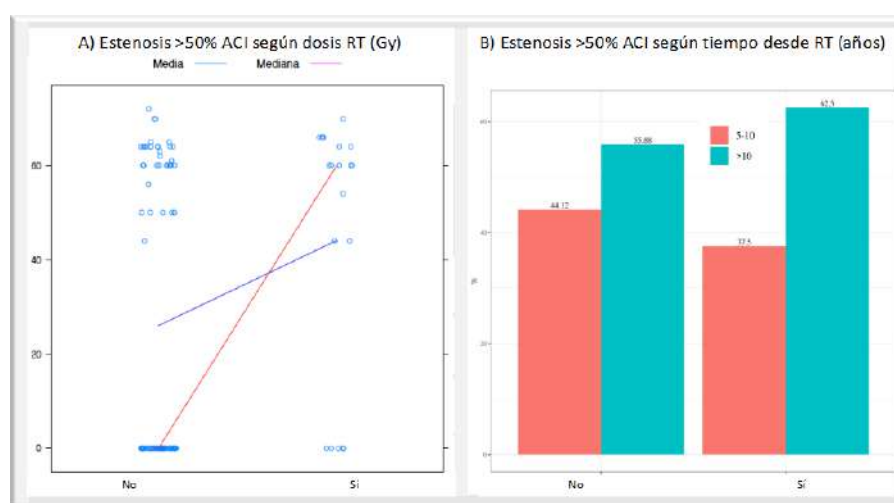


Figura 33. A. Distribución de la estenosis en la arteria carótida interna (ACI) según la dosis de RT recibida. B. Distribución según el tiempo transcurrido desde la RT.

Tabla 15. Distribución de la estenosis en la arteria carótida interna (ACI) en función de la dosis de RT recibida, así como del intervalo de tiempo transcurrido desde la finalización de la RT hasta el estudio.

	ACI sin estenosis	ACI con estenosis	p
Dosis media de radioterapia	60,53 (desviación típica: 6,35)	59,86 (desviación típica: 7,78)	1
Años desde la radioterapia			
5-10 años	15 (44%)	6 (37,5%)	0,658
>10 años	19 (56%)	10 (62,5%)	

Tras aplicar el modelo de regresión para la ACI incluyendo como posibles variables explicativas el grupo (exposición a RT o no), el porcentaje de riesgo vascular a 10 años, el tratamiento con estatinas, con antiagregantes, la administración de QT y los niveles de LDL y triglicéridos, se obtuvo que la exposición a la radiación incrementa el riesgo de estenosis > 50% en la ACI de forma significativa (OR=9.210;2.402-43.213) (Fig. 34 y 35). El resto de las variables no demostraron efecto a este nivel (Tabla 16).

Tabla 16. Muestra los coeficientes del modelo de regresión, la significación de la prueba o valor p, la exponencial de los coeficientes u *odds ratio* (OR) junto con el intervalo de confianza (IC) al 95 % para las distintas variables estudiadas en relación con la estenosis de la arteria carótida interna.

	Coefficiente	p	OR	IC 95%
Exposición a la RT	2,22	0,003	9,21	2,402-46,213
Porcentaje de riesgo cardiovascular	-0,034	0,333	0,966	0,987-1,033
Consumo de estatinas	0,711	0,291	2,035	0,537-7,789
Consumo de antiagregantes	0,526	0,441	1,692	0,432-6,507
Quimioterapia	-0,859	0,368	0,423	0,05-2,429
Colesterol LDL	-0,011	0,234	0,989	0,971-1,007
Triglicéridos	0,005	0,175	1,005	0,998-1,013

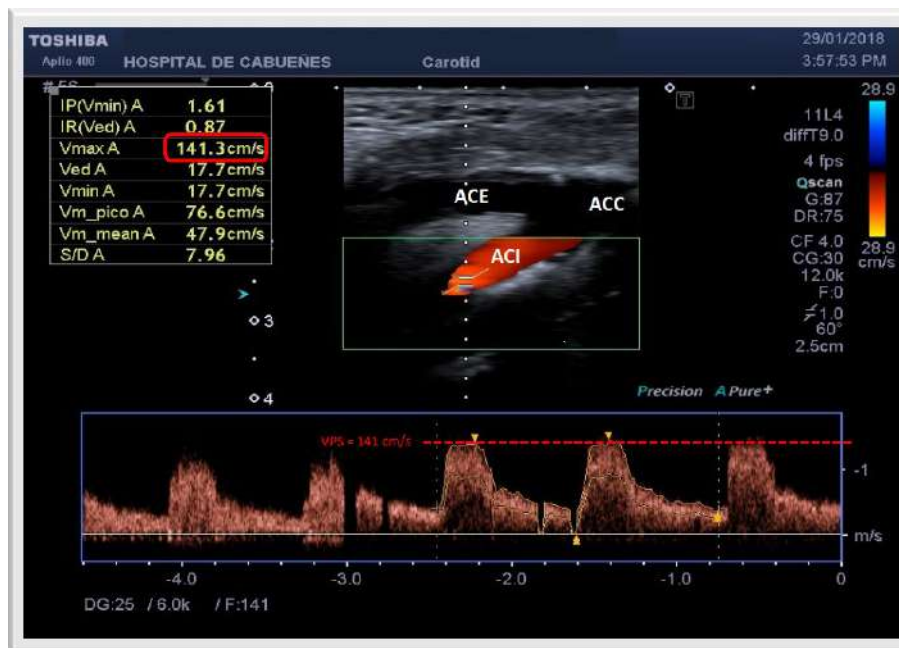


Figura 34. Eco-Doppler de troncos supraaórticos. ACI con estenosis moderada (50-70%) en paciente del grupo RT. ACC= arteria carótida común; ACI= arteria carótida interna; ACE= arteria carótida externa.

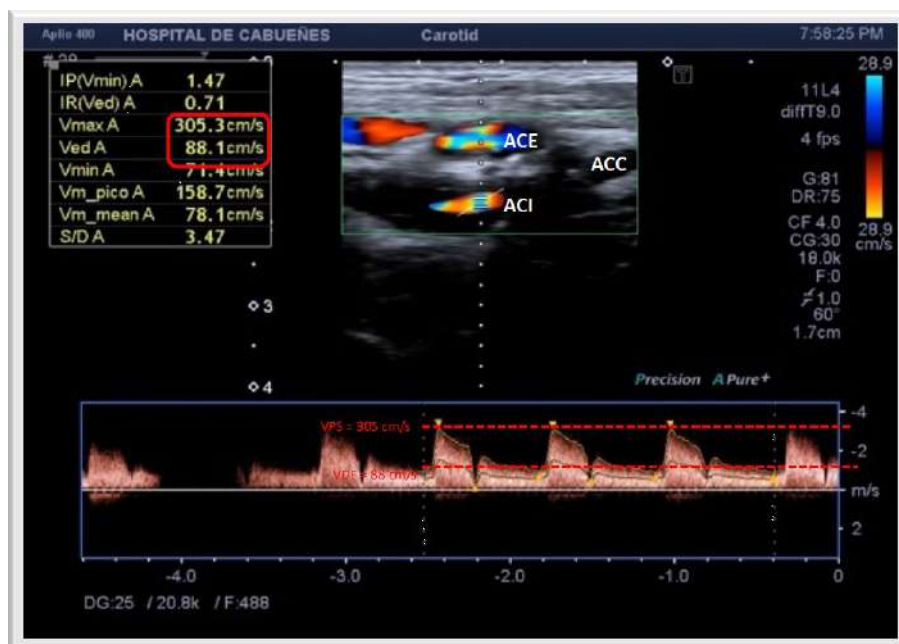


Figura 35. Eco-Doppler de troncos supraaórticos. ACI con estenosis severa (70-90%) en paciente del grupo RT. ACC= arteria carótida común. ACI= arteria carótida interna; ACE= arteria carótida externa.

5.2.1.3. Análisis de la presencia de estenosis: arteria carótida externa

En el caso de la ACE no se encontró ninguna asociación entre algún grado de estenosis de ésta y las variables estudiadas: tabaquismo ($p=0,627$), sexo ($p=0,369$), HTA ($p=0,444$), diabetes ($p=0,898$), dislipemia ($p=0,991$) y ACV previo ($p=0,073$) (Fig. 36) (Tabla 17).

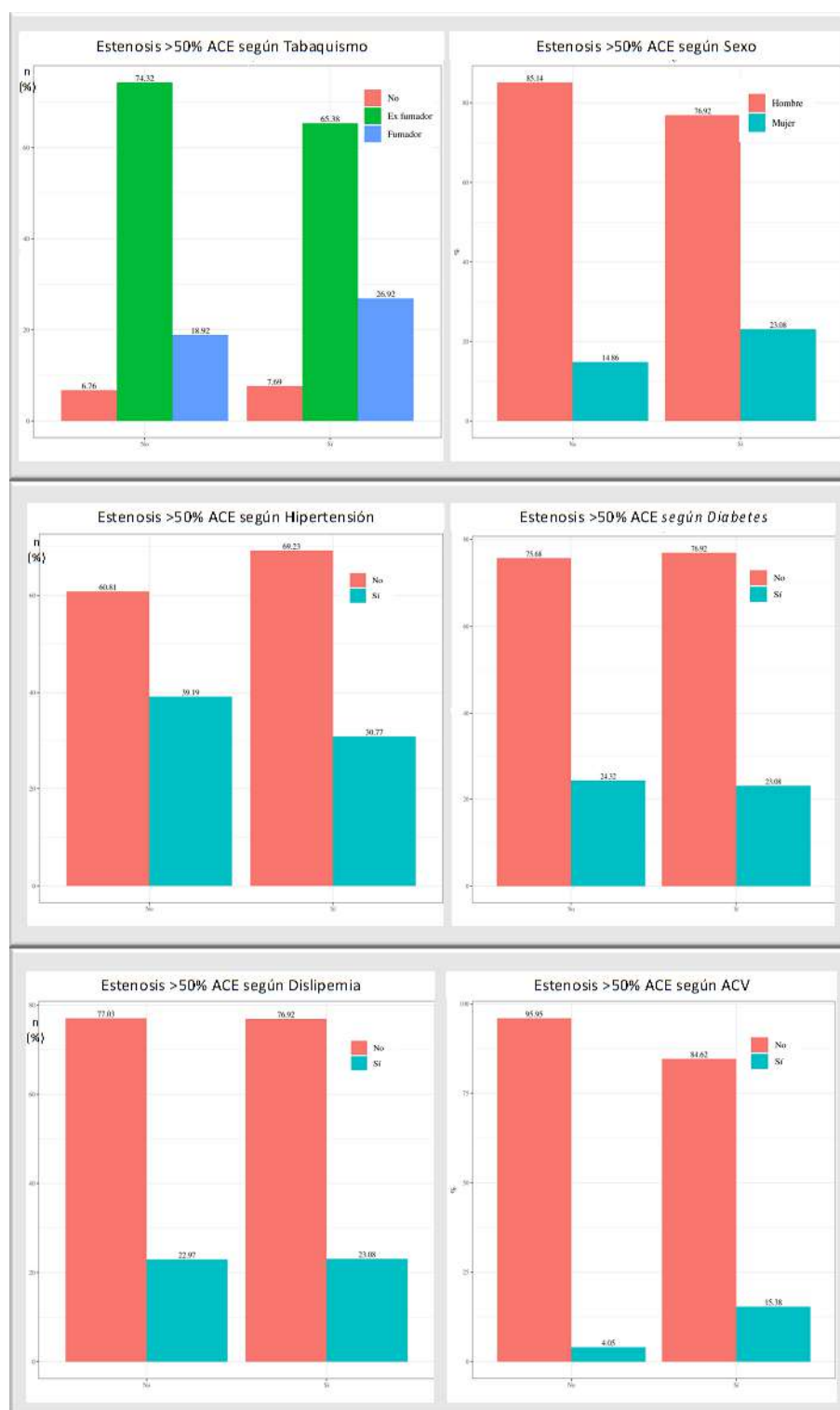


Figura 36. Frecuencia de estenosis en la arteria carótida externa (ACE) según la presencia o no de los distintos factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, sexo, HTA, diabetes, dislipemia y antecedentes de eventos cardiovasculares).

Tabla 17. Frecuencia de los FRCV y su relación con la estenosis de la arteria carótida externa.

	Estenosis <50%	Estenosis >50%	p
Sexo			
Varón	63 (85%)	20 (77%)	0,369
Mujer	11 (15%)	6 (23%)	
Tabaco			
Sí	14 (19%)	7 (27%)	0,627
No	5 (7%)	2 (8%)	
Ex-fumador	55 (74%)	17 (65%)	
Hipertensión arterial			
No	45 (61%)	18 (68%)	0,444
Sí	29 (39%)	8 (31%)	
Diabetes mellitus			
No	56 (76%)	20 (77%)	0,898
Sí	18 (24%)	6 (23%)	
Dislipemia			
No	57 (77%)	20 (77%)	0,991
Sí	17 (23%)	6 (23%)	
Eventos cardiovasculares			
No	71 (96%)	22 (85%)	0,073
Sí	3 (4%)	4 (15%)	

Por otra parte, la edad ($p=0,253$) y el porcentaje de riesgo vascular a 10 años ($p = 0,392$) tampoco demostraron relación con la estenosis de la carótida externa (Fig. 37) (Tabla 18).

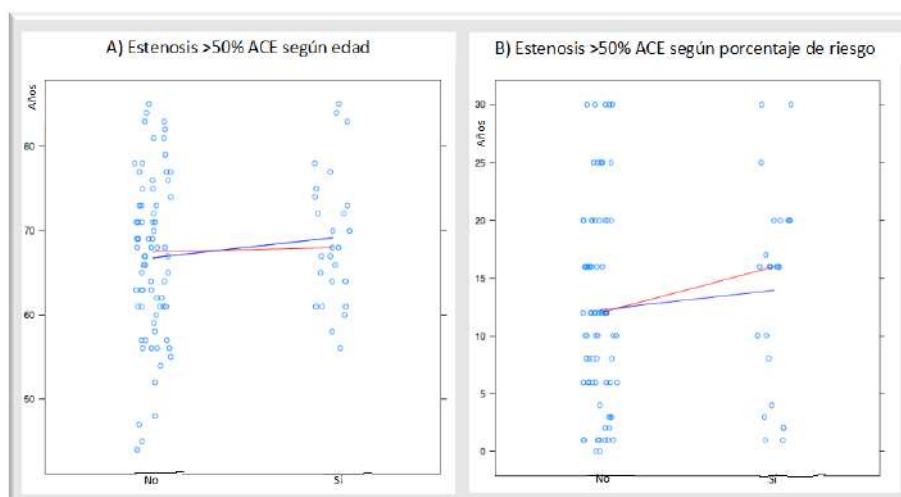


Figura 37. A. Frecuencia de estenosis en la arteria carótida externa (ACE) según la edad. B. Frecuencia de estenosis en ACC según el porcentaje de riesgo vascular a 10 años.

Tabla 18. Medias y desviación estándar para las variables edad y porcentaje de riesgo vascular y su relación con la estenosis de la arteria carótida externa.

Estenosis carotídea	Edad media (desviación típica)	Porcentaje de riesgo cardiovascular medio (desviación típica)
No (N=74)	67 (9)	12,26 (8,51)
Sí (N=26)	68 (8)	13,96 (8,6)
p	0,253	0,392

De la misma manera, tampoco se detectaron diferencias en aquellos que estaban bajo tratamiento con estatinas ($p=0.299$) o antiagregantes ($p=0.072$), ni con los que habían recibido QT ($p=0.281$) o cirugía cervical ($p=0.059$) (Fig. 38) (Tabla 19).

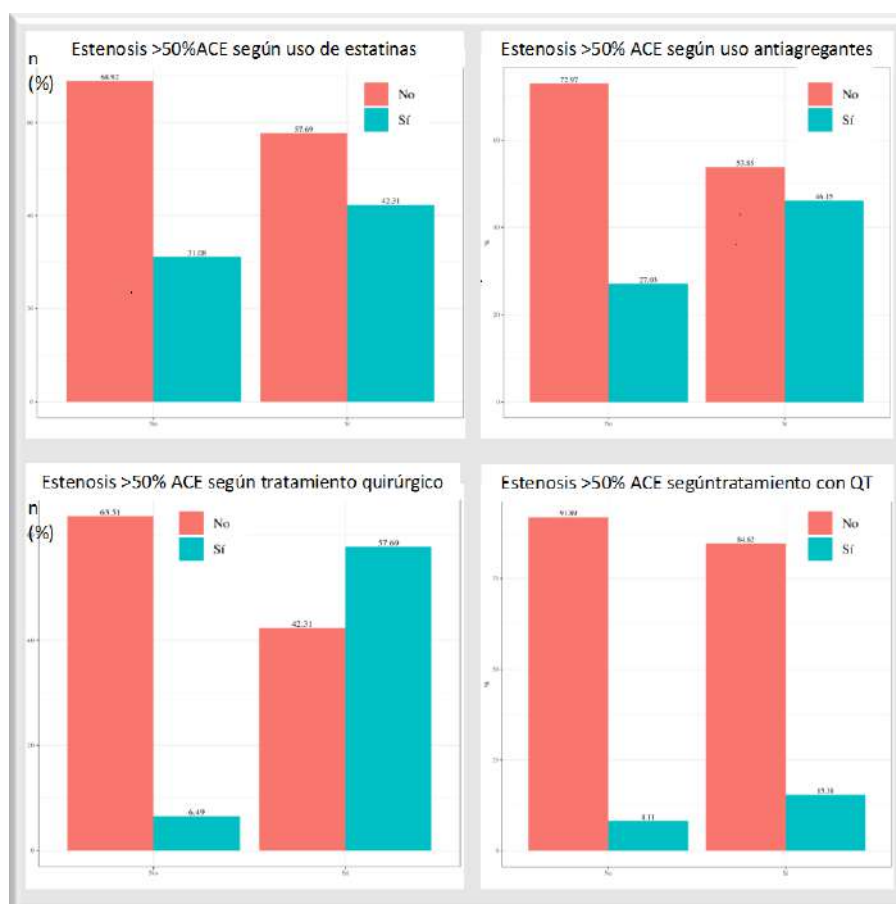


Figura 38. Distribución de la estenosis en la arteria carótida interna (ACI) según los diferentes tratamientos recibidos (estatinas, antiagregantes, QT, cirugía).

Tabla 19. Frecuencia de cada uno de los tratamientos recibidos y su relación con la estenosis de la arteria carótida externa.

	Estenosis <50%	Estenosis >50%	p
Consumo de estatinas			
No	51 (69%)	15 (58%)	0,299
Sí	23 (31%)	11 (42%)	
Consumo de antiagregantes			
No	54 (73%)	14 (54%)	0,072
Sí	20 (27%)	12 (46%)	
Cirugía			
No	47 (47%)	11 (42%)	0,059
Sí	27 (36%)	15 (58%)	
Quimioterapia			
No	68 (92%)	22 (85%)	0,281
Sí	6 (8%)	4 (15%)	

Al igual que en el caso de la ACE, la dosis total de RT recibida ($p=0,974$) y el intervalo tiempo transcurrido desde la RT hasta el estudio (0.603) tampoco tuvieron efecto en cuanto a la estenosis de la ACE (Fig. 39) (Tabla 20).

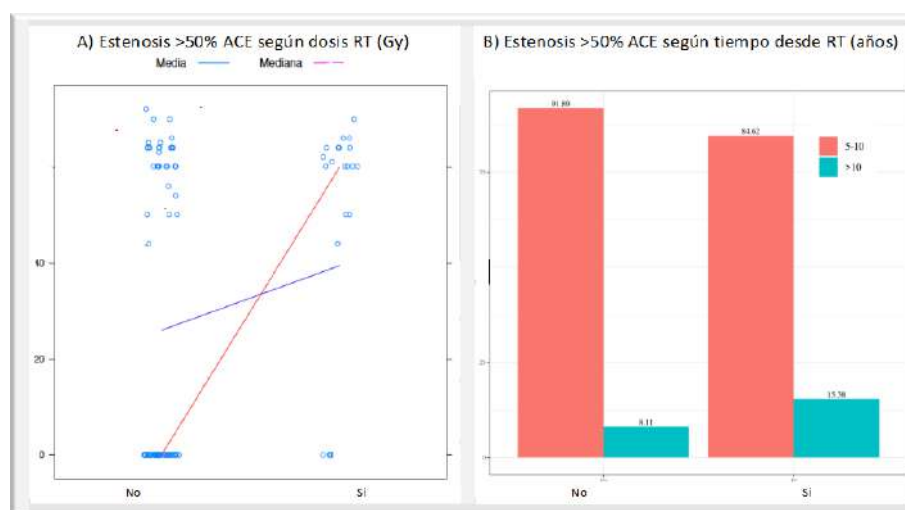


Figura 39. A. Distribución de la estenosis en la arteria carótida externa (ACE) según la dosis de RT recibida. B. Distribución según el tiempo transcurrido desde la RT.

Tabla 20. Distribución de la estenosis en la arteria carótida externa (ACE) en función de la dosis de RT recibida, así como del intervalo de tiempo transcurrido desde la finalización de la RT hasta el estudio.

	ACI sin estenosis	ACI con estenosis	p
Dosis media de radioterapia	60,35 (desviación típica: 6,9)	60,29 (desviación típica: 6,59)	0,974
Años desde la radioterapia			
5-10 años	13 (40%)	8 (47%)	0,603
>10 años	20 (60%)	9 (53%)	

Se aplicó el modelo de regresión para la ACE incluyendo como posibles variables explicativas el grupo (exposición a RT o no), el porcentaje de riesgo vascular a 10 años, el tratamiento con estatinas, con antiagregantes, la QT y los niveles de LDL y triglicéridos, y aunque el resultado estuvo cerca de la significación estadística ($p=0,061$), no se consiguió demostrar que la exposición a la RT incrementase el riesgo de estenosis significativa ($>50\%$) en la ACE (Fig. 40). El resto de las variables tampoco demostraron efecto a este nivel (Tabla 21).

Tabla 21. Muestra los coeficientes del modelo de regresión, la significación de la prueba o valor p, la exponencial de los coeficientes u *odds ratio* (OR) junto con el intervalo de confianza (IC) al 95 % para las distintas variables estudiadas en relación con la estenosis de la arteria carótida externa.

	Coefficiente	p	OR	IC 95%
Exposición a la RT	1,066	0,061	2,904	0,982-9,372
Porcentaje de riesgo cardiovascular	0,024	0,410	1,025	0,967-1,086
Consumo de estatinas	0,336	0,573	1,398	0,422-4,466
Consumo de antiagregantes	0,901	0,131	2,463	0,762-8,125
Quimioterapia	-0,115	0,893	0,892	0,149-4,571
Colesterol LDL	-0,001	0,871	0,999	0,984-1,014
Triglicéridos	0,001	0,854	1,001	0,993-1,008

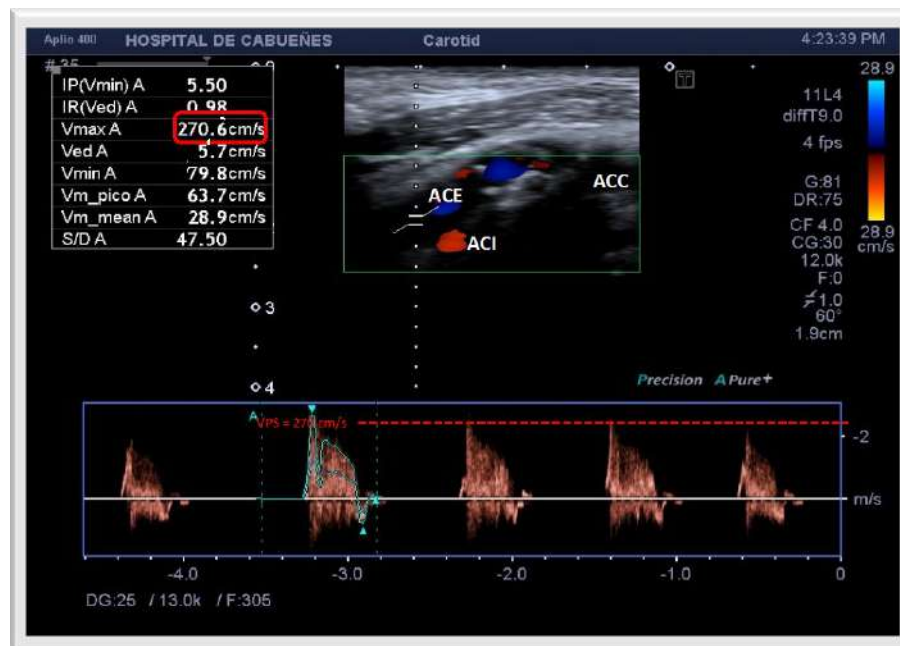


Figura 40. Eco-Doppler de troncos supraaórticos. Estenosis severa (>70%) de la carótida externa. ACC= arteria carótida común; ACI= arteria carótida interna; ACE= arteria carótida externa.

5.2.2. Análisis del grosor íntima-media carotídeo (cIMT)

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable cIMT difería según la exposición a RT y la presencia o no de los distintos FRCV, así como de factores intrínsecos a la RT y/o asociados al tratamiento recibido, se han realizado diversos análisis comparativos cuyos resultados se detallan a continuación.

En cuanto a la exposición a RT, se confirmó que los valores medios de cIMT fueron superiores (casi un 50%) en el grupo de pacientes radiados con respecto al grupo de no radiados de manera significativa ($1,52 \pm 0,46$ vs. $1,06 \pm 0,28$; $p < 0,001$) (Fig. 41). El valor medio de cIMT fue de $1,29 \pm 0,44$ mm para la totalidad del grupo.

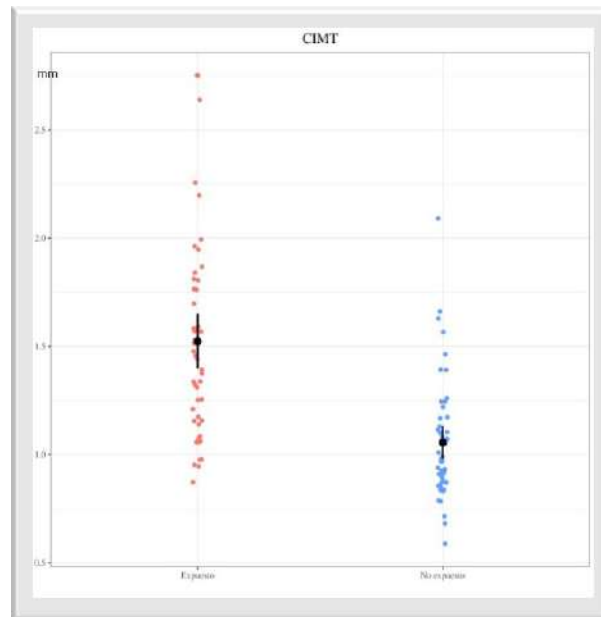


Figura 41. Distribución de cIMT en el grupo de expuestos a RT y en el de no expuestos a RT.

5.2.2.1. Análisis del cIMT por segmentos

El estudio del cIMT se llevó a cabo por separado en el segmento proximal, en el medio y en el distal de la ACC. El valor medio de cIMT para el segmento proximal fue de $1,07 \pm 0,32$ mm en el total del grupo, mientras que en el grupo de pacientes irradiados fue superior ($1,20 \pm 0,34$ mm) con respecto al grupo de no irradiados ($0,94 \pm 0,24$ mm). En el segmento medio el valor medio de cIMT fue de $1,13 \pm 0,36$ mm en el total del grupo, mientras que en el grupo de pacientes irradiados también fue superior ($1,32 \pm 0,36$ mm) con respecto al grupo de no irradiados ($0,94 \pm 0,24$ mm). En el segmento distal ocurrió lo mismo, con un valor medio de cIMT para la totalidad del grupo de $1,16 \pm 0,43$ mm, de $1,38 \pm 0,46$ mm en el grupo de pacientes irradiados y de $0,95 \pm 0,24$ mm en el grupo de no irradiados. En la Tabla 22 se resumen los principales valores del análisis del cIMT.

Tabla 22. Medidas de dispersión para el cIMT en la totalidad de los pacientes, en los pacientes del grupo expuesto a RT y en los pacientes del grupo no expuesto a RT.

	Media	Desviación típica	P0	P25	P50	P75	P100
cIMT de todo el grupo (N=100)	1,29	0,44	0,59	0,96	1,16	1,57	2,75
cIMT proximal	1,07	0,32	0,51	0,86	0,97	1,32	2,2
cIMT medio	1,13	0,36	0,58	0,86	1,05	1,37	2,32
cIMT distal	1,16	0,43	0,48	0,88	1,06	1,33	2,75
cIMT del grupo de RT (N=50)	1,52	0,46	0,58	1,16	1,47	1,76	2,75
cIMT proximal	1,2	0,34	0,62	0,95	1,17	1,42	2,2
cIMT medio	1,32	0,36	0,58	1,03	1,33	1,57	2,32
cIMT distal	1,38	0,46	0,76	1,08	1,22	1,55	2,75
cIMT del grupo de no RT (N=50)	1,06	0,28	0,48	0,87	0,99	1,16	2,09
cIMT proximal	0,94	0,24	0,51	0,8	0,89	0,99	1,66
cIMT medio	0,94	0,24	0,58	0,81	0,91	1,05	2,09
cIMT distal	0,95	0,24	0,48	0,82	0,92	1,05	1,81

P0, P25, P50, P75 y P100 = percentiles 0, 25, 50, 75 y 100

Así mismo, se estudió si el cIMT era más elevado en un segmento carotídeo que en otro, tanto de forma global, como estratificando por exposición a la RT. En ningún caso se detectaron diferencias (p global=0,15; p expuestos=0,053; p no expuestos=0,856), si bien el grupo de expuestos tenía un valor p en el límite de la significación con valores de cIMT más elevados cuanto más distal fuese el segmento (Fig. 42).

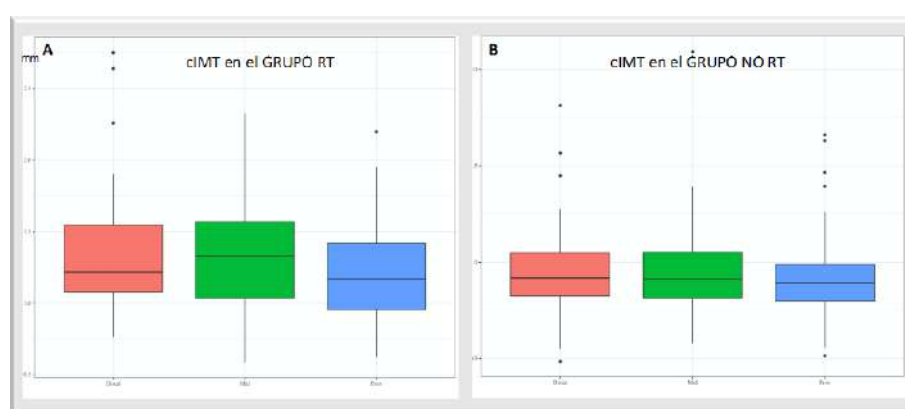


Figura 42. Distribución de cIMT según la exposición a RT. **A.** Grupo de pacientes con RT. **B.** Grupo de pacientes sin RT.

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable cIMT difería según la presencia o no de los distintos FRCV, se realizaron diversos análisis comparativos cuyos resultados se detallan a continuación (Fig. 43).

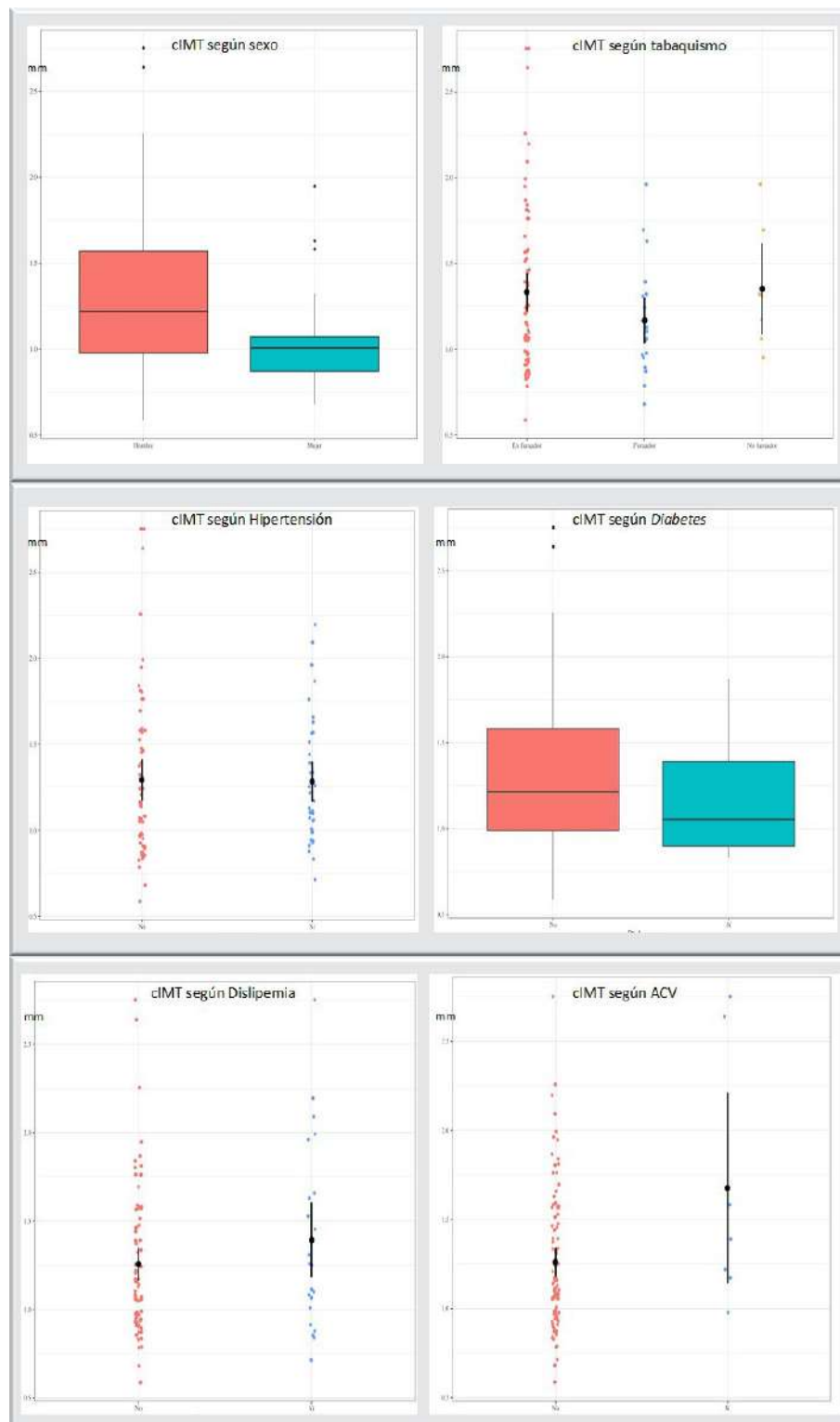


Figura 43. Valores de cIMT según la presencia o no de los distintos factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, sexo, HTA, diabetes, dislipemia y antecedentes de eventos cardiovasculares).

Respecto al sexo, los hombres presentaron valores medios de cIMT significativamente superiores en comparación con las mujeres ($1,33 \pm 0,45$ vs. $1,09 \pm 0,34$; $p=0,016$). Sin embargo, en cuanto a los FRCV convencionales, no hallamos diferencias con relación al tabaquismo ($p= 0,498$), la HTA ($p=0,92$), la dislipemia ($p=0,2$), ni el ACV ($p=0,18$). La *diabetes mellitus* sí se relacionó con el cIMT, presentando los pacientes diabéticos valores inferiores que los pacientes no diabéticos ($1,13 \pm 0,29$ vs $1,34 \pm 0,47$; $p=0,037$). Este resultado se explica porque dentro del grupo de no diabéticos el porcentaje de radiados fue del 57% mientras que en el grupo de diabéticos apenas alcanzó el 30%. Así, se aprecia como al incluir el hecho de estar radiado en la relación de la diabetes con cIMT, la relación significativa se pierde (coeficiente correlación $0,087$; $p=0,343$) (Tabla 23).

Tabla 23. Media y desviación típica de cIMT para los distintos FRCV (sexo, tabaco, HTA, dislipemia, diabetes, antecedentes de eventos cardiovasculares). Para la diabetes se muestra la mediana (percentil 25- percentil 75).

	Media del cIMT (desviación típica)	p
Sexo		
Varón (N=83)	1,33 (1,22)	0,016
Mujer (N=17)	1,09 (1,01)	
Tabaco		
Sí (N=21)	1,2 (0,35)	0,498
No (N=7)	1,2 (0,35)	
Ex-fumador (N=72)	1,32 (0,47)	
Hipertensión arterial		
No (N=63)	1,29 (0,48)	0,92
Sí (N=37)	1,28 (0,37)	
Diabetes mellitus		
No (N=76)	1,21 (0,99-1,58)	0,037
Sí (N=24)	1,05 (0,9-1,39)	
Dislipemia		
No (N=77)	1,26 (0,42)	0,2
Sí (N=23)	1,39 (0,52)	
Eventos cardiovasculares		
No (N=93)	1,26 (0,41)	0,18
Sí (N=7)	1,68 (0,72)	

Por otro lado, se estudió la relación lineal entre la edad y el valor de cIMT encontrando un coeficiente de correlación positivo entre ambas (coeficiente de correlación=0,234; $p=0,019$), de tal manera que, a mayor edad, mayor valor de cIMT. Con el porcentaje de riesgo vascular a 10 años ocurrió algo similar, a más riesgo, mayor valor de cIMT (coeficiente de correlación=0,302, $p=0,003$) (Fig. 44).

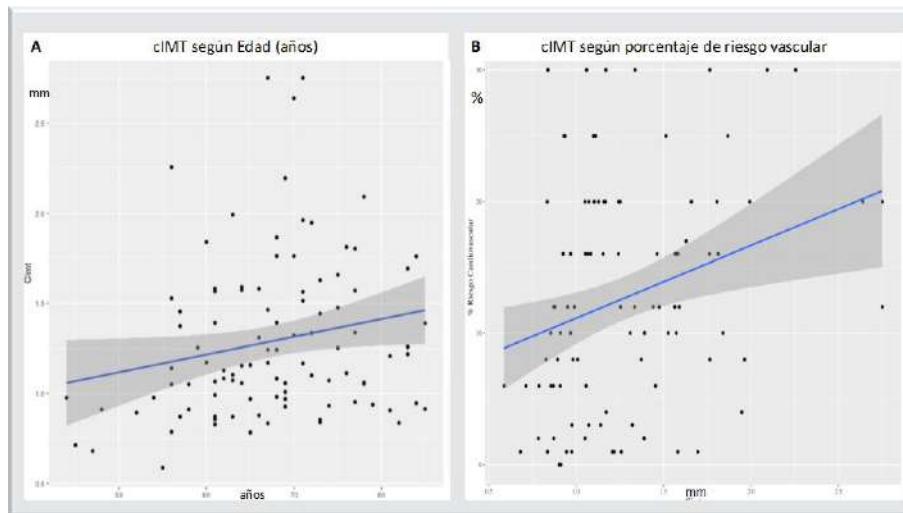


Figura 44. Diagrama de dispersión que muestra como a mayor edad **(A)** y a mayor porcentaje de riesgo vascular **(B)** el cIMT aumenta.

En cuanto a los tratamientos con estatinas ($p=0,265$) o con antiagregantes ($p=0,323$) no se observaron diferencias significativas. No se detectaron tampoco diferencias significativas con la administración de QT ($p=0,818$). Sin embargo, los pacientes que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico mediante cirugía cervical sí presentaron valores de cIMT superiores respecto a los que no fueron tratados mediante cirugía ($1,55 \pm 0,46$ vs $1,10 \pm 0,31$; $p<0,001$) (Fig. 45) (Tabla 24).

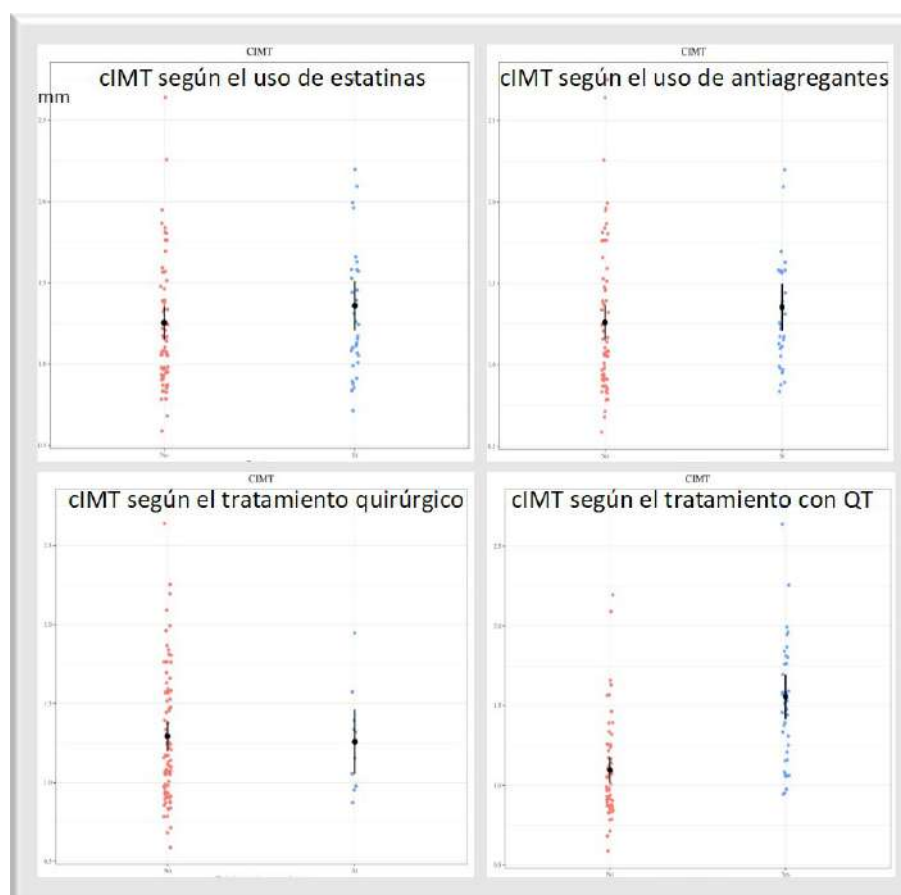


Figura 45. Valores del cIMT según los diferentes tratamientos recibidos (estatinas, antiagregantes, QT, cirugía).

Tabla 24. Media \pm desviación típica de cIMT para cada uno de los tratamientos recibidos.

	N	Media del cIMT (desviación típica)	p
Consumo de estatinas			
No	66	1,25 (0,44)	0,265
Sí	34	1,36 (0,45)	
Consumo de antiagregantes			
No	68	1,26 (0,45)	0,323
Sí	32	1,35 (0,42)	
Cirugía			
No	58	1,1 (0,31)	<0,001
Sí	42	1,55 (0,46)	
Quimioterapia			
No	90	1,29 (0,45)	0,818
Sí	10	11,26 (0,33)	

Dentro de los factores intrínsecos de la RT, el intervalo de tiempo transcurrido desde la RT hasta el estudio no influyó en cIMT ($p=0,062$) (Fig. 46). Por el contrario, se encontró relación entre la dosis recibida y un mayor cIMT. Al comparar el grupo de pacientes radiados que habían recibido dosis totales de RT mayores o iguales a 60 Gy con los que recibieron dosis inferiores, se encontraron diferencias significativas entre ambos, presentando valores de cIMT superiores en los segundos ($1,82 \pm 0,60$ vs $1,47 \pm 0,38$; $p=0,028$) (Fig. 46A) (Tabla 25). Así mismo, se realizó un estudio de correlación en el que se comprobó la existencia de una relación lineal entre dosis y cIMT de tal manera que, a menor dosis de RT, mayor valor de cIMT ($r= - 0,395$; $p= 0,005$). Analizando por subgrupos, los pacientes del grupo que recibieron dosis de RT inferiores a 60 Gy tenían una edad y un riesgo vascular levemente superior al grupo de dosis mayores o iguales a 60Gy. Es importante destacar que solo había una mujer (el sexo masculino también influye en un mayor cIMT) y que el 80% de los pacientes de este grupo presentaban un intervalo de tiempo transcurrido desde la RT por encima de los 10 años (14 años vs. 9 años). Si bien por separado todos estos aspectos no han mostrado diferencias significativas entre ambos grupos, tal vez la suma de todos ellos, así como la posible influencia de regímenes de tratamiento más antiguos, puedan haber influido en el resultado.

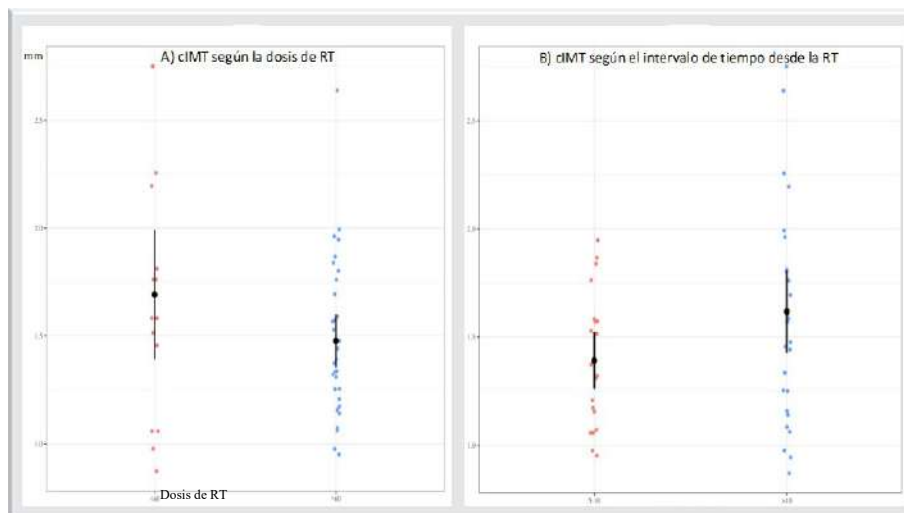


Figura 46. Valores de cIMT según **(A)** la dosis de RT recibida (< 60 Gy o \geq 60 Gy) y **(B)** el intervalo de tiempo transcurrido desde la RT (5-10 años o > 10 años).

Tabla 25. Media \pm desviación típica del cIMT según la dosis de RT y tiempo desde la RT.

	N	Valor medio del cIMT (desviación típica)	p
Dosis de radioterapia*			
<60 Gy	10	1,82 (0,6)	0,028
\geq 60 Gy	38	1,47 (0,38)	
Años desde la radioterapia			
5-10 años	21	1,39 (0,3)	0,062
>10 años	29	1,62 (0,52)	

* En 2 de los pacientes no fue posible conocer la dosis de RT administrada

En el modelo de regresión, se incluyeron diferentes variables como predictoras, obteniendo como resultado que, de nuevo, la exposición a la RT influye sobre el cIMT (Fig. 47 y 48).

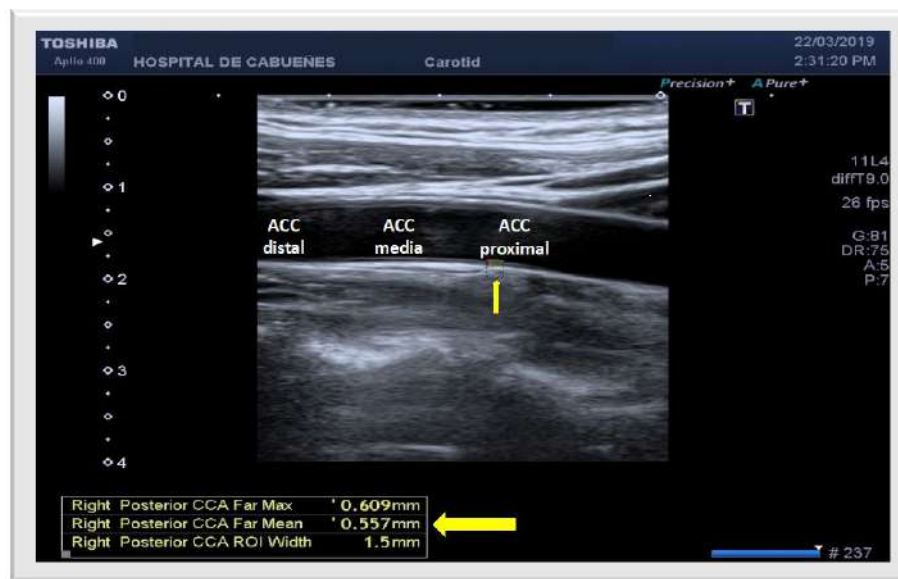


Figura 47. ACC proximal. Medición del cIMT en paciente no expuesto a RT (valor medio=0.557).

ACC= arteria carótida común.



Figura 48. ACC proximal. Medición del cIMT en paciente expuesto a RT (valor medio=1.667). ACC= arteria carótida común.

La RT cervical aumenta el cIMT un promedio de 0,513 mm. El porcentaje de riesgo cardiovascular a 10 años también influye sobre el valor del cIMT, si bien su efecto es mucho menor, aumentando un promedio de 0,012 mm por cada punto porcentual de riesgo. Otro factor a tener en cuenta es el LDL plasmático, ya que cada mg/dL aumenta el cIMT en 0,002 mm. El resto de las variables estudiadas (estatinas, antiagregantes, QT y nivel de triglicéridos) no alcanzaron la significación estadística (Tabla 26). La *diabetes mellitus*, si bien en el análisis inicial pareció desempeñar un papel protector, al aplicar el modelo de regresión (y previamente en el estudio de correlación), no presentó significación estadística.

Tabla 26. Variables estudiadas como explicativas, así como sus coeficientes de regresión y valores de significación estadística.

	Coefficiente	Error estándar	p
Exposición a la RT	0,513	0,076	<0,001
Porcentaje de riesgo cardiovascular	0,012	0,004	0,005
Consumo de estatinas	0,126	0,084	0,135
Consumo de antiagregantes	0,105	0,086	0,226
Quimioterapia	-0,199	0,129	0,127
Colesterol LDL	0,002	0,0001	0,037
Triglicéridos	0,0001	0,001	0,498
<i>Diabetes mellitus</i>	-0,021	0,089	0,816

5.2.3. Análisis de la rigidez arterial carotídea

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable rigidez difería según la exposición a RT y la presencia o no de los distintos FRCV, así como de factores intrínsecos a la RT y/o asociados al tratamiento recibido, se han realizado diversos análisis comparativos cuyos resultados se detallan a continuación.

En cuanto a la exposición a la RT, se confirmó que los 2 parámetros de rigidez estudiados E_p y β *index*) fueron significativamente superiores en el grupo de pacientes irradiados con respecto al grupo de no irradiados (Fig.49) (Tabla 27). Los valores para el E_p en el primer grupo fueron $2,328,57 \pm 1,222,29$ vs. $1,742,22 \pm 827,63$ en el segundo grupo ($p=0,006$). Los valores para el β *index* fueron $22,65 \pm 11,46$ vs. $15,40 \pm 8,25$ respectivamente ($p<0,001$).

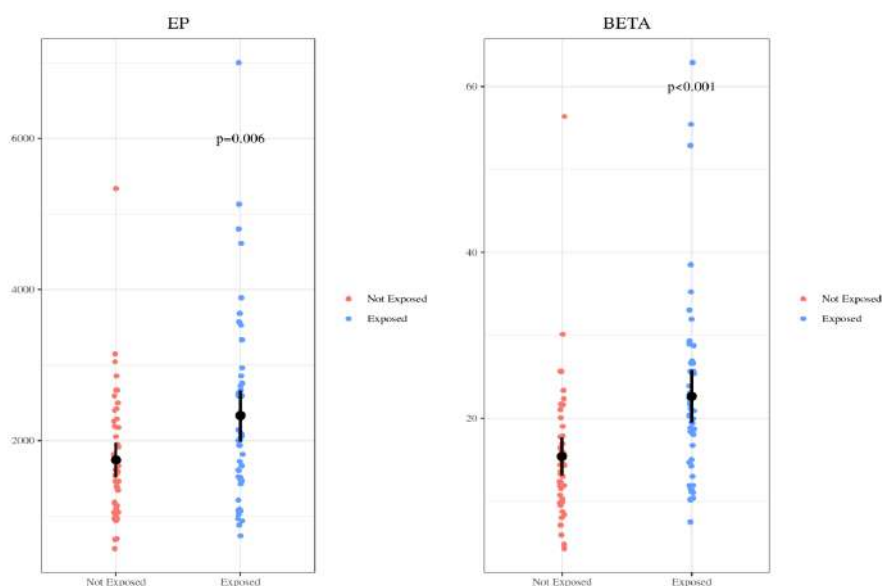


Figura 49. Distribución de los valores de E_p y β *index* según la exposición a RT.

Tabla 27. Valores de E_p y β *index* según la exposición a RT.

	Valor medio del E_p (desviación típica)	Valor medio del β <i>index</i> (desviación típica)
Grupo de pacientes <i>sin</i> RT (N=50)	1742,44 (827,63)	15,4 (8,25)
Grupo de pacientes <i>con</i> RT (N=50)	2328,57 (1222,07)	22,65 (11,46)
	$p=0,006$	$p<0,001$

5.2.3.1. Análisis de la rigidez arterial carotídea por segmentos

Los valores del E_p y el β *index* fueron medidos en los 3 segmentos carotídeos (proximal, medio y distal), estudiando cada uno de los segmentos estratificado por exposición (Tablas 28 y 29). Se comprobó que la rigidez fue más elevada en todos los segmentos dentro del grupo de los pacientes radiados con respecto al grupo de controles, si bien el valor del E_p en el segmento proximal de la CCA no llegó a alcanzar la significación estadística ($p=0,115$). La diferencia entre grupos para el E_p proximal fue de 274 kPa ($p=0,155$), el E_p medio de 503 kPa ($p=0,007$) y el E_p distal de 495 kPa ($p=0,005$). En el caso del β *index* proximal la diferencia fue de 3,79 unidades ($p=0,042$), el β *index* medio de 6,12 unidades ($p<0,001$) y el β *index* distal de 6,29 unidades ($p < 0,001$) (Fig. 50).

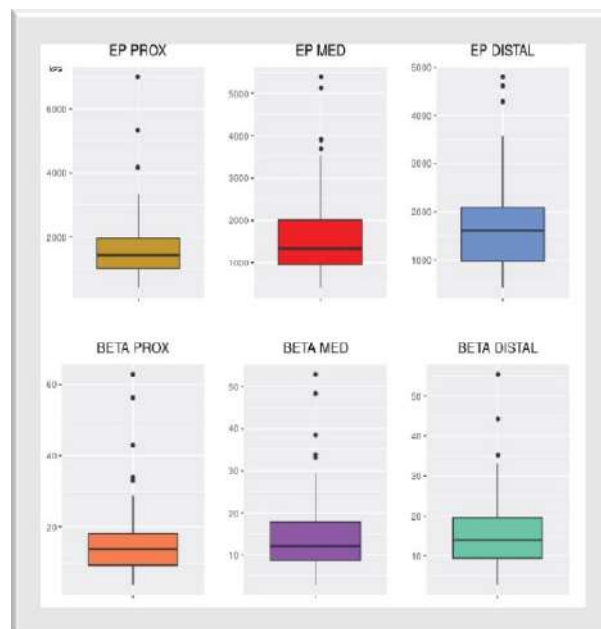


Figura 50. Valores del E_p y el β *index* para cada uno de los segmentos carotídeos estudiados: proximal, medio y distal.

Tabla 28. Medidas de dispersión para Ep y β *index* en cada uno de los segmentos carotídeos: proximal medio y distal, en toda la muestra.

	Media	Desviación típica	P0	P25	P50	P75	P100
Ep proximal	1.623,43	962,15	410,95	1012,57	1428,57	1958,33	7000
Ep medio	1605,95	942,08	410,95	963,9	1333,33	2011,36	5384,61
Ep distal	1667,98	884,53	421,05	963,9	1608,34	2093,02	4800
β <i>index</i> proximal	15,18	9,35	3,61	9,12	13,7	18,07	62,86
β <i>index</i> medio	14,78	8,7	2,88	8,72	12,15	17,77	52,89
β <i>index</i> distal	15,55	8,88	2,66	9,44	13,94	19,52	55,44

Tabla 29. Media y desviación típica del Ep y el β *index* en cada uno de los segmentos carotídeos y según el grupo de exposición a RT.

	Pacientes <i>con</i> RT	Pacientes <i>sin</i> RT	p
Ep proximal	1760,46 (1080,72)	1486,39 (814,91)	0,155
Ep medio	1857,77 (110,06)	1354,14 (656,89)	0,007
Ep distal	1915,07 (1015,32)	1420,9 (652,14)	0,005
β <i>index</i> proximal	17,07 (9,9)	13,28 (8,44)	0,042
β <i>index</i> medio	17,84 (10,06)	11,72 (5,7)	<0,001
β <i>index</i> distal	18,70 (10,09)	12,41 (5,94)	<0,001

En cuanto al sexo, los hombres mostraron valores significativamente superiores del Ep frente a las mujeres ($2,129,77 \pm 1.131,56$ vs. $1,575 \pm 521,26$; $p=0,007$). Sin embargo, no se encontró asociación entre el sexo y el β *index* ($p=0,152$). Respecto a los FRCV convencionales, no hallamos asociación entre el Ep y tabaquismo ($p=0,49$), HTA ($p=0,625$), *diabetes mellitus* ($p=0,495$), dislipemia ($p=0,203$), ni con eventos cerebrovasculares previos ($p=0,512$) (Fig. 51) (Tabla 30).

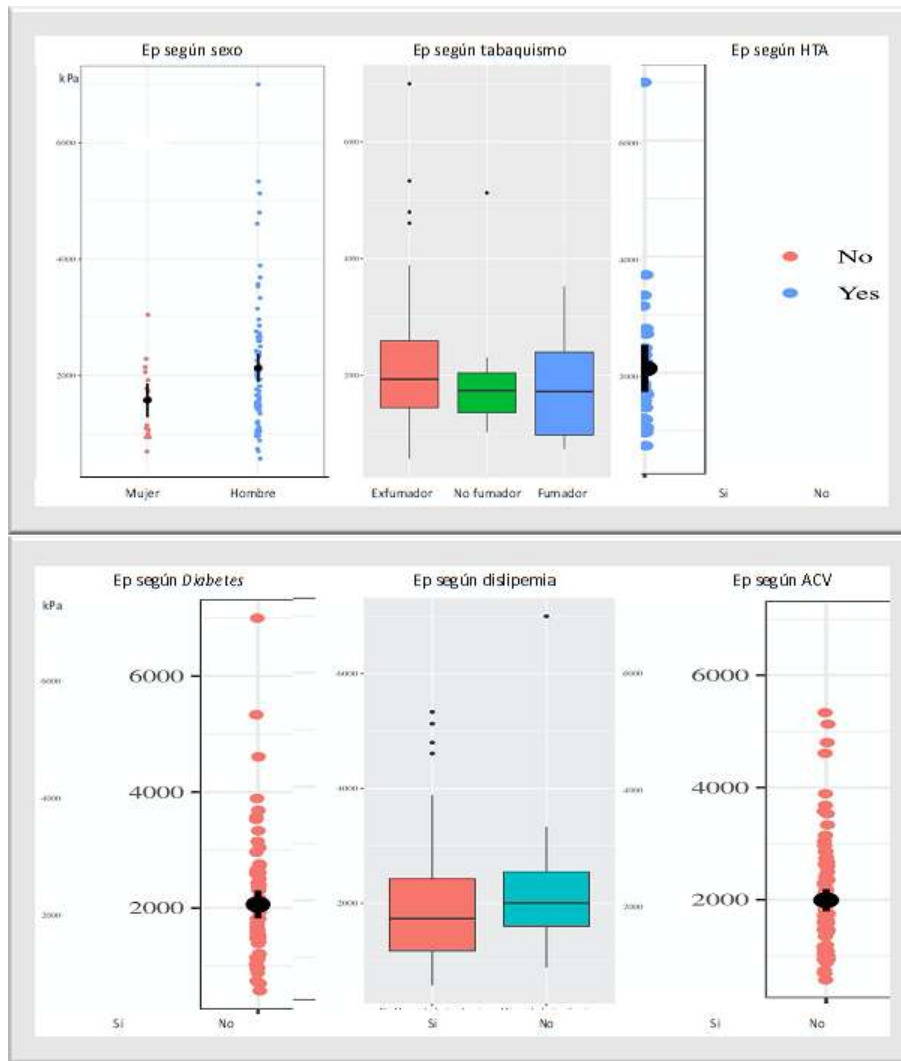


Figura 51. Valores del Ep según la presencia o no de los distintos factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, sexo, HTA, diabetes, dislipemia y antecedentes de eventos cardiovasculares).

Tabla 30. Mediana y percentiles 25-75 del Ep para los distintos FRCV. Para la HTA y la dislipemia se recogen media y desviación típica.

	Ep	p
Sexo		
Varón (N=83)	1935,48 (1422,95-2600,64)	0,007
Mujer (N=17)	1612,9 (1071,42-1920)	
Tabaco		
Sí (N=21)	1724,13 (975,6-2400)	0,490
No (N=7)	1739,13 (1362,01-2042,72)	
Ex-fumador (N=72)	1935,48 (1446,39-2592,59)	
Hipertensión arterial		
No (N=63)	2071,92 (1227,79)	0,625
Sí (N=37)	1973 (775,82)	
Diabetes mellitus		
No (N=76)	1876,83 (1420,26-2592,69)	0,495
Sí (N=24)	1676,02 (1088,45-2264,97)	
Dislipemia		
No (N=77)	1971,55 (1031,84)	0,203
Sí (N=23)	2249,61 (1226,06)	
Eventos cardiovasculares		
No (N=93)	1818,18 (1190,47-2424,24)	0,512
Sí (N=7)	1666,66 (1564,03-2629,62)	

Tampoco encontramos diferencias entre el β *index* y el hábito tabáquico ($p=0,64$), HTA ($p=0,403$), *diabetes mellitus* ($p=0,128$), dislipemia ($p=0,342$), ni con eventos cerebrovasculares previos ($p=0,914$) (Fig. 52) (Tabla 31).

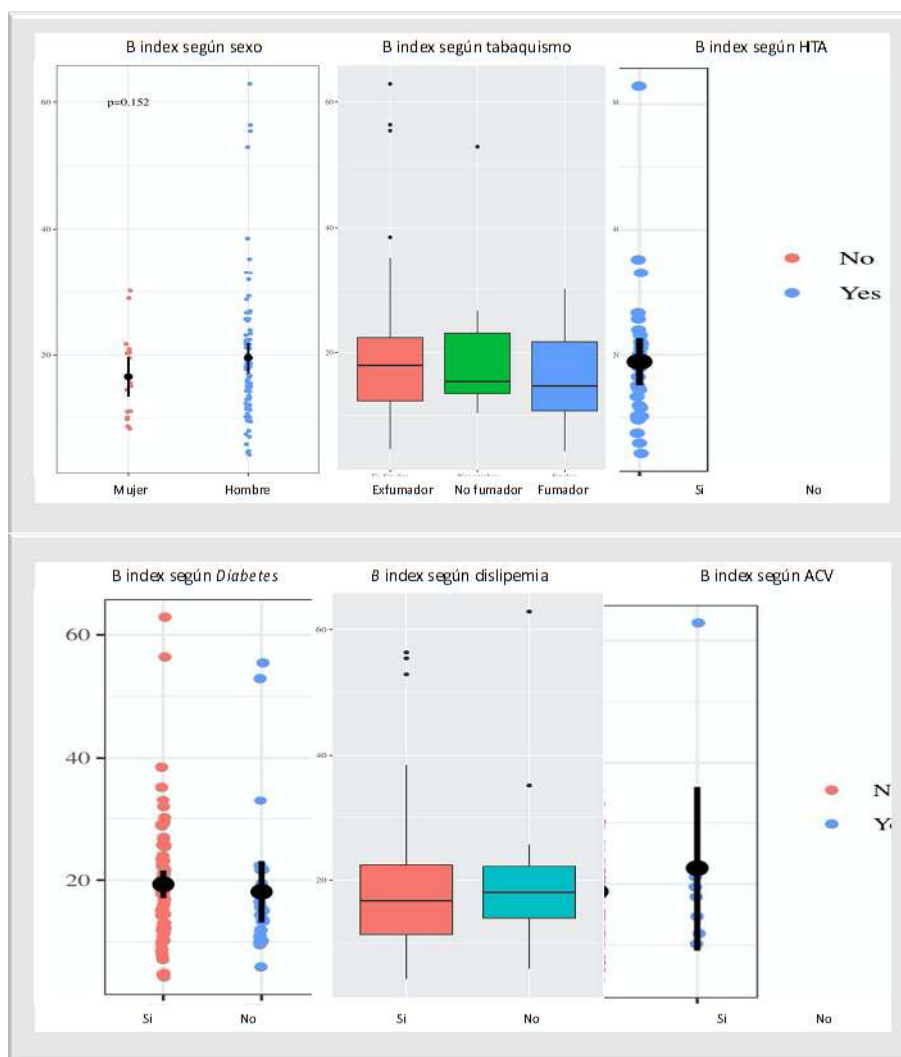


Figura 52. Valores del β index según la presencia o no de los distintos factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, sexo, HTA, diabetes, dislipemia y antecedentes de eventos cardiovasculares).

Tabla 31. Mediana y percentiles 25-75 del β *index* para los distintos FRCV. Para la HTA y la dislipemia se recogen media y desviación típica.

	β <i>index</i>	p
Sexo		
Varón (N=83)	17,16 (12,04-23,23)	0,152
Mujer (N=17)	15,4 (11,05-20,38)	
Tabaco		
Sí (N=21)	14,69 (10,73-21,71)	0,64
No (N=7)	15,4 (13,48-23,08)	
Ex-fumador (N=72)	17,95 (12,31-22,37)	
Hipertensión arterial		
No (N=63)	19,63 (12,07)	0,403
Sí (N=37)	17,99 (7,42)	
Diabetes mellitus		
No (N=76)	18,21 (12,31-23,49)	0,128
Sí (N=24)	13,96 (10,97-19,96)	
Dislipemia		
No (N=77)	18,65 (10,43)	0,342
Sí (N=23)	20,27 (11,22)	
Eventos cardiovasculares		
No (N=93)	16,72 (11,91-22,41)	0,914
Sí (N=7)	17,88 (13,29-20,33)	

Por otro lado, se estudió la correlación entre los parámetros de rigidez y la edad (Fig. 53), resultando significativa para el Ep y el β *index* en todos los segmentos con la excepción del β *index* en el segmento proximal, donde no alcanzó la significación estadística (Tabla 32). Se llegó a la conclusión de que, al aumentar la edad, aumenta la rigidez arterial.

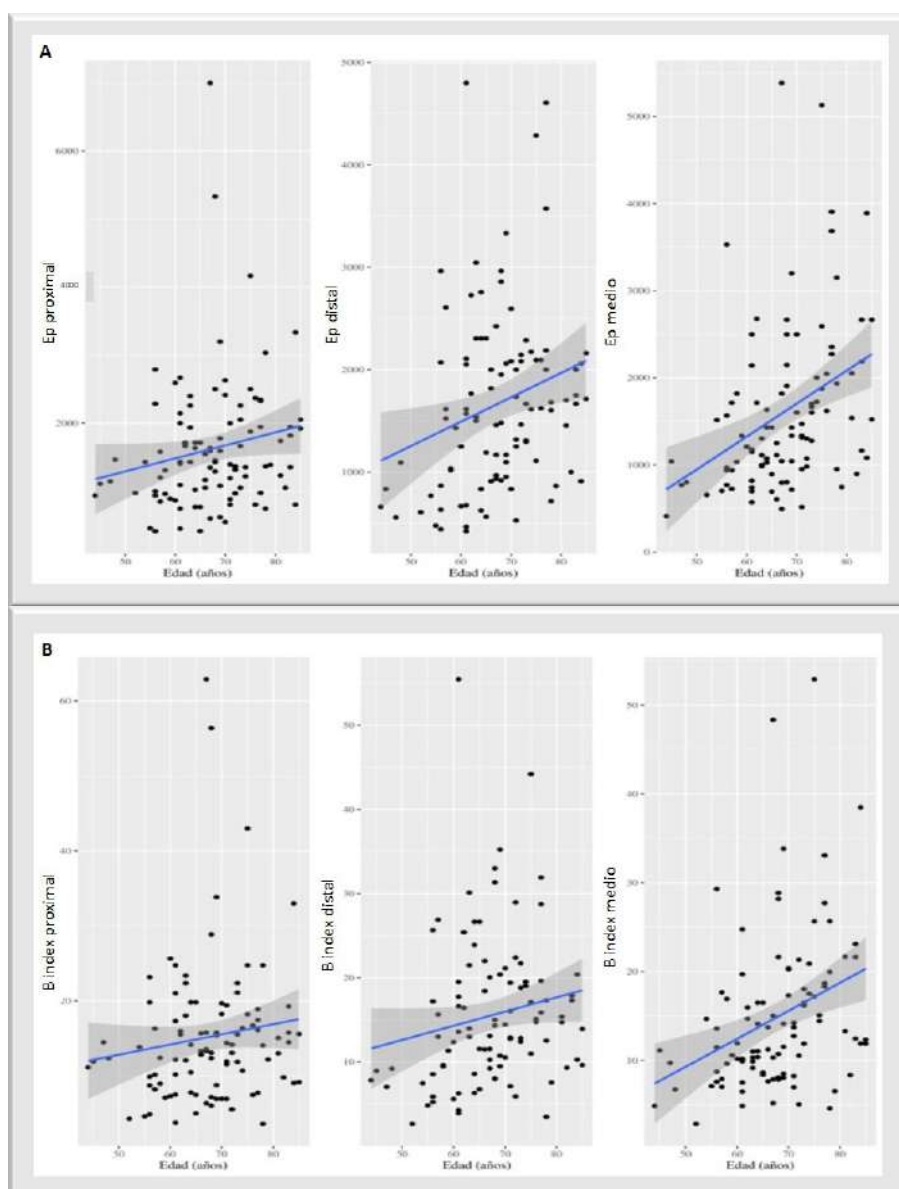


Figura 53. Correlación entre la edad y los parámetros de rigidez Ep (A) y β index (B) estratificados por segmento carotídeo.

Tabla 32. Correlación entre la edad y los parámetros de rigidez.

	Coefficiente de correlación	p
Ep proximal	0,226	0,024
Ep medio	0,428	<0,001
Ep distal	0,289	0,003
β index proximal	0,167	0,096
β index medio	0,365	<0,001
β index distal	0,265	0,008

Se completó el estudio con un modelo de regresión lineal simple (Tabla 33) para cuantificar la variación de la rigidez por cada año adicional, siendo los coeficientes obtenidos el incremento producido. Solo en el caso del Ep se alcanzó la significación estadística, con un aumento de 37,82 kPa/año ($p < 0,001$) en el Ep distal, con un incremento de 23,80 kPa/año ($p = 0,013$) y en el β *index* medio de 0,315/año ($p = 0,001$).

Tabla 33. Variación anual del Ep y el β *index*.

	Coefficiente	Error estándar	p
Ep proximal	19,096	10,439	0,070
Ep medio	37,825	9,667	<0,001
Ep distal	23,804	9,458	0,013
β <i>index</i> proximal	0,135	0,102	0,189
β <i>index</i> medio	0,315	0,091	0,001
β <i>index</i> distal	0,169	0,096	0,082

Por otro lado, se estudió la relación lineal entre el riesgo vascular a 10 años y los parámetros de rigidez, encontrando un coeficiente de correlación positivo para el Ep de 0,323 ($p = 0,001$) y para el β *index* de 0.236 ($p = 0,019$), de tal manera que, personas con riesgo vascular elevado, presentan mayor rigidez arterial (Fig. 54).

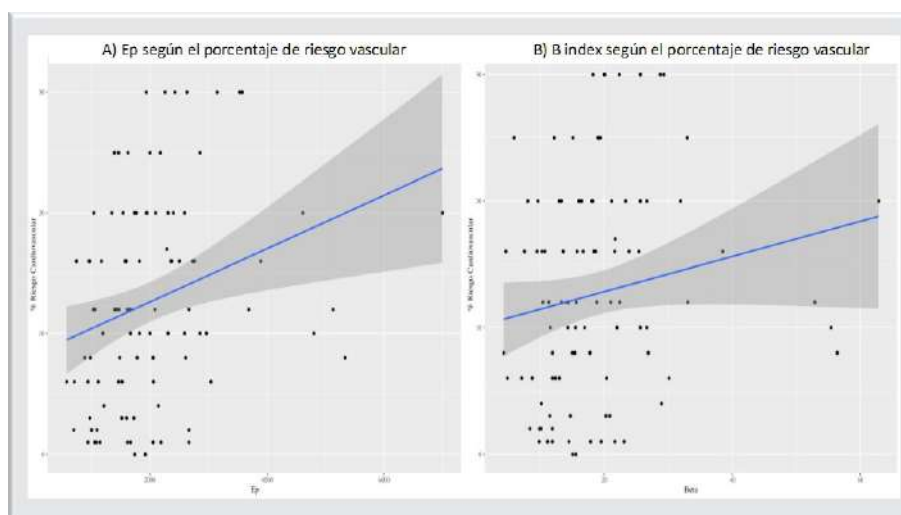


Figura 54. Diagrama de dispersión mostrando la correlación entre el riesgo vascular y el Ep (A) y entre el riesgo vascular y el β *index* (B).

En cuanto a los tratamientos con estatinas o con antiagregantes no se observaron diferencias significativas ni para el Ep ($p=0,588$ y $p=0,815$, respectivamente) ni para el β index ($p=0,861$ y $p=0,914$, respectivamente). Sin embargo, los pacientes que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico mediante cirugía cervical sí presentaron valores del Ep superiores ($2440,09 \pm 1226,10$ vs $1742,53 \pm 857,04$; $p=0,002$) y del β index ($23,76 \pm 11,46$ vs $15,60 \pm 8,46$; $p<0,001$). Al estratificar por segmentos arteriales, los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico presentaron parámetros de rigidez arterial más elevados en todos los segmentos carotídeos. Por el contrario, no encontramos diferencias en el Ep entre aquellos que habían recibido QT y los que no lo habían hecho ($p=0,198$). En cambio, el β index sí mostró diferencias significativas ($25,30 \pm 13,20$ vs. $18,33 \pm 10,10$; $p=0,048$), con valores más elevados en los pacientes en los que la QT formó parte del tratamiento (Fig. 55) (Tabla 34). Sin embargo, en el estudio de regresión, la quimioterapia no alcanzó la significación estadística para β index (Tabla 36).

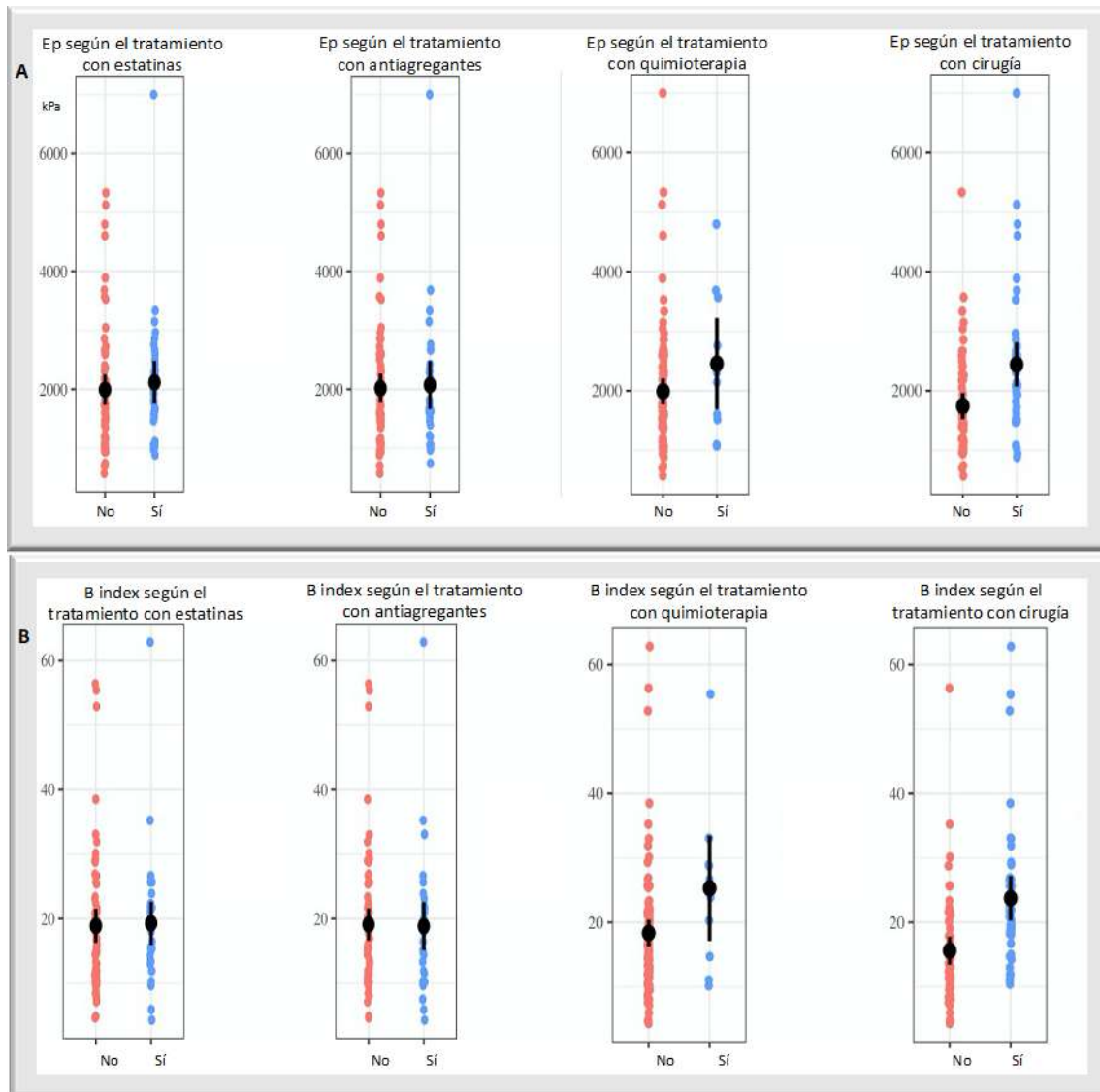


Figura 55. Valores del Ep (A) y el β index (B) según el tratamiento recibido (estatinas, antiagregantes, QT, cirugía).

Tabla 34. Media \pm desviación típica del Ep y el β index para los distintos tratamientos.

	N	Media del Ep (desviación típica)	P	Media del β index (desviación típica)	P
Consumo de estatinas					
No	66	1993,21 (1082,51)	0,588	18,89 (10,95)	0,861
Sí	34	2117,6 (1084,89)		19,29 (9,97)	
Consumo de antiagregantes					
No	68	2018 (1043,09)	0,815	19,11 (10,56)	0,914
Sí	32	2072,7 (1169,41)		18,86 (10,78)	
Cirugía					
No	58	1742,53 (857,04)	0,002	15,6 (8,46)	<0,001
Sí	42	2440,09 (1226,1)		23,76 (11,46)	
Quimioterapia					
No	90	1988,98 (1057,62)	0,198	18,33 (10,1)	0,048
Sí	10	2454,23 (1240,84)		25,3 (13,2)	

Dentro de los factores intrínsecos de la RT, se evaluó la relación entre la rigidez y la dosis de RT recibida. Al comparar el grupo de pacientes radiados que habían recibido dosis totales de RT mayores o iguales a 60 Gy con los que recibieron dosis inferiores, no se encontraron diferencias significativas entre ambos, ni para el Ep ($p=0,939$) ni para el β index ($p=0,381$) (Fig. 56). Se realizó un estudio de correlación entre la dosis de RT y el Ep y entre la dosis de RT y el β index en el que se confirmó que no existía relación entre ellos, con un coeficiente de correlación para el Ep = $-0,116$ ($p=0,431$) y para el β index = $-0,006$ ($p=0,968$) (Fig.57) (Tabla 35).

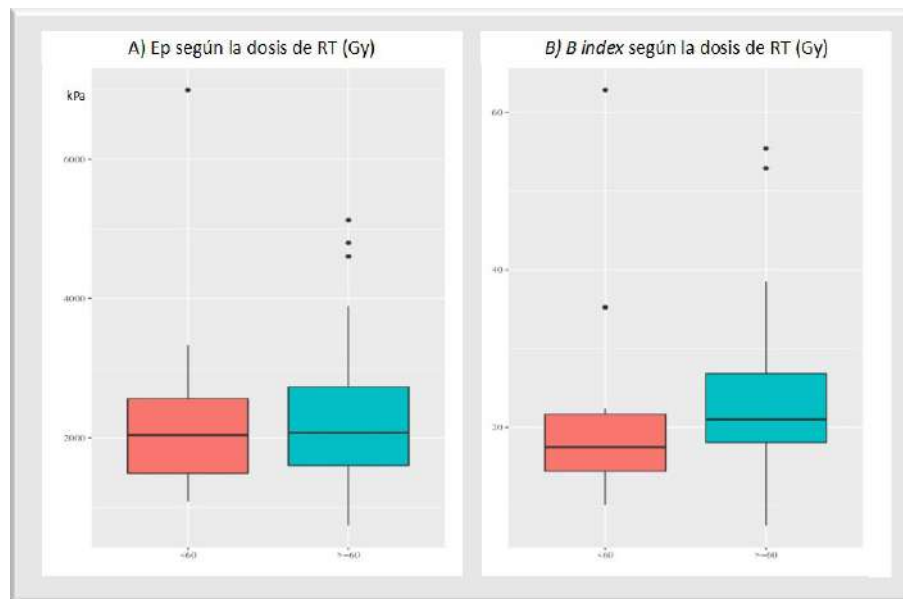


Figura 56. Valores del E_p (A) y el β index (B) según la dosis de RT recibida.

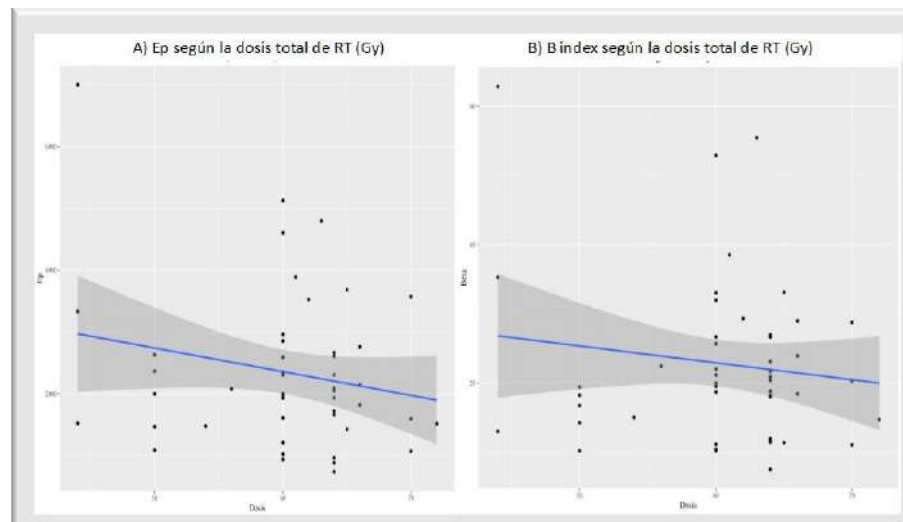


Figura 57. Estudio de correlación entre la dosis y los parámetros de rigidez E_p (A) y β index (B).

También se compararon los pacientes que se habían radiado más de 10 años antes del estudio con lo que se radiaron en un plazo inferior a 10 años. El intervalo de tiempo transcurrido desde la RT hasta el estudio no influyó en los parámetros de rigidez, ni en el E_p ($p=0,504$) ni en el β index ($p=0,293$) (Fig. 58) (Tabla 35).

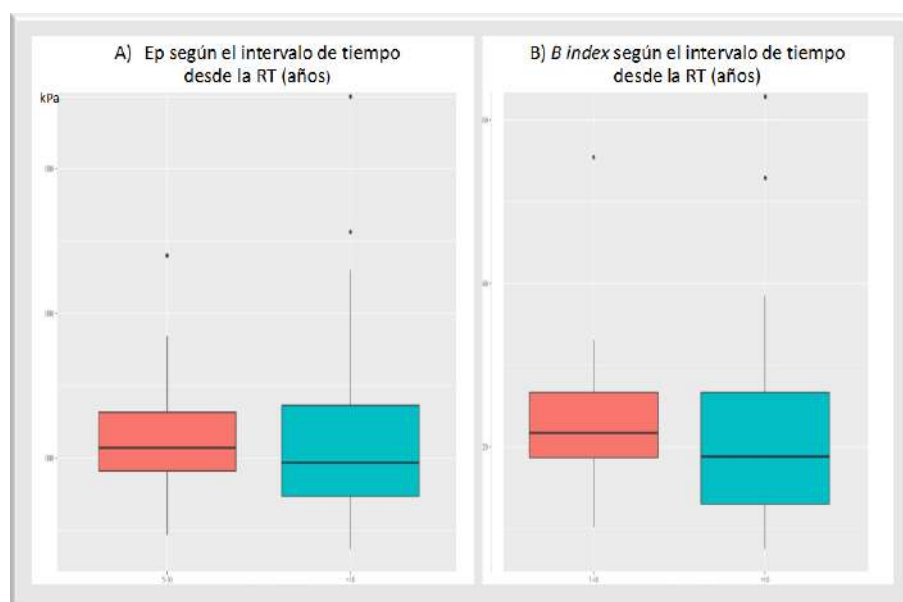


Figura 58. Valores del E_p (A) y el β *index* (B) según el intervalo de tiempo transcurrido desde la RT.

Tabla 35. Mediana y percentiles 25 y 75 del E_p y el β *index* en función de la dosis de RT y el periodo de tiempo transcurrido desde la misma.

	N	Valor medio del E_p (desviación típica)	p	Valor medio del β <i>index</i> (desviación típica)	p
Dosis de radioterapia					
<60 Gy	10	2041,5 (1491,82-2565,78)	0,939	17,48 (14,45-21,66)	0,381
≥60 Gy	38	2075,92 (1099,67-2735,63)		21,02 (18,07-26,84)	
Años desde la radioterapia					
5-10 años	21	2142,85 (1818,18-2631,57)	0,504	21,68 (18,69-26,65)	0,293
>10 años	29	1935,48 (1470,58-2727,27)		18,82 (12,99-26,65)	

En el modelo de regresión, se incluyeron diferentes variables como predictoras, obteniendo como resultado que, de nuevo, la exposición a la RT influye sobre la rigidez arterial. Ser radiado aumenta tanto el valor del E_p en 575,191 kPa ($p=0,014$) como el del β *index* en 6,829 unidades ($p=0,003$). El porcentaje de riesgo cardiovascular a 10 años también influye sobre la rigidez, aumentando el E_p un promedio de 37,038 kPa ($p=0,004$) y el β *index* un promedio de 0,249 unidades ($p=0,043$) por cada punto porcentual de riesgo. El resto de las variables (consumo de estatinas, antiagregantes, QT, nivel de LDL, nivel de triglicéridos y *diabetes mellitus*) no alcanzaron la significación estadística (Tabla 36).

Tabla 36. Variables explicativas estudiadas, así como sus coeficientes de regresión y valores de significación estadística para el Ep y el β *index*.

Ep	Coefficiente	Error estándar	p
Exposición a la RT	575,191	229,652	0,014
Porcentaje de riesgo cardiovascular	37,038	12,528	0,004
<i>Diabetes mellitus</i>	204,892	269,119	0,448
Colesterol LDL	1,177	3,139	0,709
Triglicéridos	-0,834	1,564	0,595
Consumo de estatinas	136,2	253,09	0,592
Consumo de antiagregantes	-26,708	260,007	0,918
Quimioterapia	430,06	391,217	0,275
β index	Coefficiente	Error estándar	p
Exposición a la RT	6,829	2,223	0,003
Porcentaje de riesgo cardiovascular	0,249	0,121	0,043
<i>Diabetes mellitus</i>	2,215	2,605	0,397
Colesterol LDL	-0,001	0,03	0,98
Triglicéridos	-0,016	0,01	0,285
Consumo de estatinas	1,365	2,45	0,579
Consumo de antiagregantes	-1,474	2,517	0,56
Quimioterapia	5,339	3,787	0,162

5.2.4. Análisis del cIMT y rigidez como marcadores de estenosis carotídea

Para intentar conocer cuál de los 3 parámetros estudiados (cIMT y rigidez arterial medida a través de Ep y β *index*) podría ser mejor marcador de estenosis, se utilizó el valor medio de cada uno de ellos, y se calcularon los parámetros habituales para una prueba diagnóstica como son la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo y el área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic). Para ello, se analizó con qué valor de vIMT, Ep y β *index* se podría diagnosticar estenosis y se estableció como punto de corte. Al no contener el valor 0,5 el intervalo de confianza que acompaña al área bajo la curva (AUC) en ninguna de las 3 variables (cIMT, Ep y β *index*) implica que no estamos ante un marcador muy válido para discriminar de forma significativa casos de estenosis >50% (si/no) (Fig. 59).

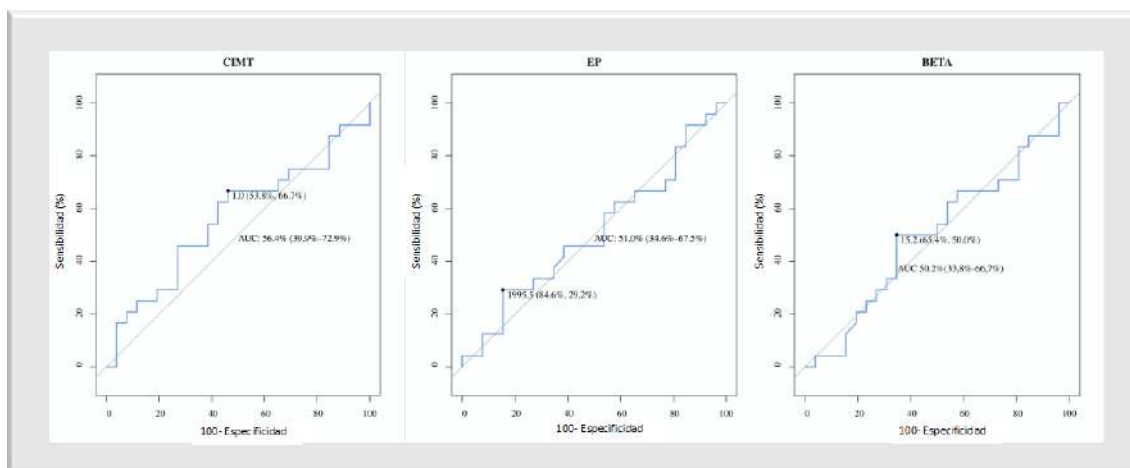


Figura 59. Sensibilidad, Especificidad y Area bajo la curva (AUC) para cIMT, Ep y β index.

Sin embargo, basándonos en los cocientes de probabilidad positivo (CP+) y negativo (CP-) o razones de verosimilitud que, generalmente, se utilizan para comparar varias pruebas que diagnostican una misma enfermedad, si bien no hay apenas diferencia entre los 3 parámetros, Ep ha mostrado mayor CP+ que indica mejor capacidad para diagnosticar la presencia de enfermedad y valores de CP- menores que indican una mejor capacidad diagnóstica de la prueba (Tabla 37). Para Ep, un CP+ indica que es 1,9 veces más frecuente entre los que tienen estenosis que entre los que no la tienen y, al contrario, es 0,5 veces más frecuente un resultado negativo de la prueba entre los que no presentan estenosis respecto a los que sí la tienen.

Tabla 37. Comparación entre cIMT, Ep y β index como marcadores de estenosis.

	cIMT	Ep	β index
Punto de corte	1,05	1995,5	15,27
Sensibilidad	66,67	29,17	50
Especificidad	53,85	84,62	65,38
VPP	57,14	63,64	57,14
VPN	63,64	56,41	58,62
AUC (IC 95%)	0,564(0,399-0,729)	0,51(0,346-0,675)	0,502(0,338-0,667)
CP+	1,445	1,897	1,444
CP-	0,692	0,527	0,692

VPP=Valor predictivo positivo; VPN= Valor predictivo negativo; AUC=Area bajo la curva; IC=Intervalo de confianza; CP=Cociente de probabilidad.

5.3. Análisis del grupo prospectivo

Este grupo se compuso de 14 pacientes con un tumor de cabeza y cuello que se habían incluido en el programa de preservación de órgano para tratamiento con QRT. La

exploración ecográfica se realizó antes de recibir la RT y se repitió a los 12 meses de haberla finalizado para evaluar los cambios en la arteria carótida.

5.3.1. Análisis del cambio en la estenosis carotídea

En lo que concierne a la ACC y a la ACE, ninguno de los 14 casos presentaba una estenosis >50% antes de recibir la RT, mientras que, en la ACI, solo un paciente presentaba una estenosis del 50-70%. Al realizar nuevamente el estudio, pasado un año tras la finalización de la RT nos encontramos con que en la ACC y en la ACI no hubo cambios mientras que en la ACE se detectaron 2 casos de estenosis del 50-70% (Tabla 38). Dado que en la ACC y en la ACI no hubo cambios en cuanto al grado de estenosis, es imposible valorar si el cambio de la distribución fue significativo o no. En el caso de la ACE, no se demostró que el cambio fuese significativo.

Tabla 38. Frecuencia de la estenosis antes y después de la RT en cada una de las arterias carótidas.

	Grado de estenosis	Pre-RT	Post -RT
Arteria carótida común	<50%	14	14
	50-70%	0	0
Arteria carótida interna	<50%	13	13
	50-70%	1	1
Arteria carótida externa	<50%	14	12
	50-70%	0	2

5.3.2. Análisis del cambio en el cIMT

En la Tabla 38 se presentan los principales valores para el cIMT antes de que el paciente recibiese la RT y transcurrido un año de la finalización de ésta. Además de registrar los valores del cIMT pre-RT y post-RT para los 14 pacientes, se calculó la diferencia existente entre ambas medidas.

El cIMT post-RT fue significativamente superior con un valor medio de $1,344 \pm 0,532$ mm respecto al valor medio pre-RT que fue de $1,015 \pm 0,164$ mm ($p < 0,001$). Por tanto, el hecho de haber sido radiado supuso una diferencia en el cIMT de $0,33 \pm 0,46$ mm.

Se calculó también la diferencia para cada uno de los segmentos estudiados, siendo significativamente mayores los valores del cIMT tras la RT en cada uno de los segmentos como se refleja en la Tabla 39.

Tabla 39. Media y desviación típica del cambio de cIMT en cada uno de los segmentos carotídeos.

	Media (desviación típica) mm	p
cIMT pre-RT	1,01 (0,16)	
cIMT post-RT	1,34 (0,54)	
Diferencia cIMT (tras la RT)	0,33 (0,46)	<0,001
cIMT proximal pre-RT	0,9 (0,16)	
cIMT proximal post-RT	1,22 (0,49)	
Diferencia cIMT proximal (tras la RT)	0,32 (0,4)	<0,001
cIMT medio pre-RT	0,85 (0,17)	
cIMT medio post-RT	1,25 (0,53)	
Diferencia cIMT medio (tras la RT)	0,4 (0,44)	<0,001
cIMT distal pre-RT	0,95 (0,2)	
cIMT distal post-RT	1,25 (0,48)	
Diferencia cIMT distal (tras la RT)	0,3 (0,4)	<0,001

Respecto a la influencia de los FRCV en el cIMT, se evaluaron las diferencias de las distintas variables entre los 2 momentos de la medición (pre y post-RT). No se encontró relación entre el aumento del cIMT y el sexo ($p=0,301$), el consumo de tabaco ($p=0,524$), la *diabetes mellitus* ($p=0,35$) ni la dislipemia ($p=0,894$). La HTA se excluyó del análisis al haber solo un paciente hipertenso, lo que hizo imposible valorar la asociación (Fig. 60).

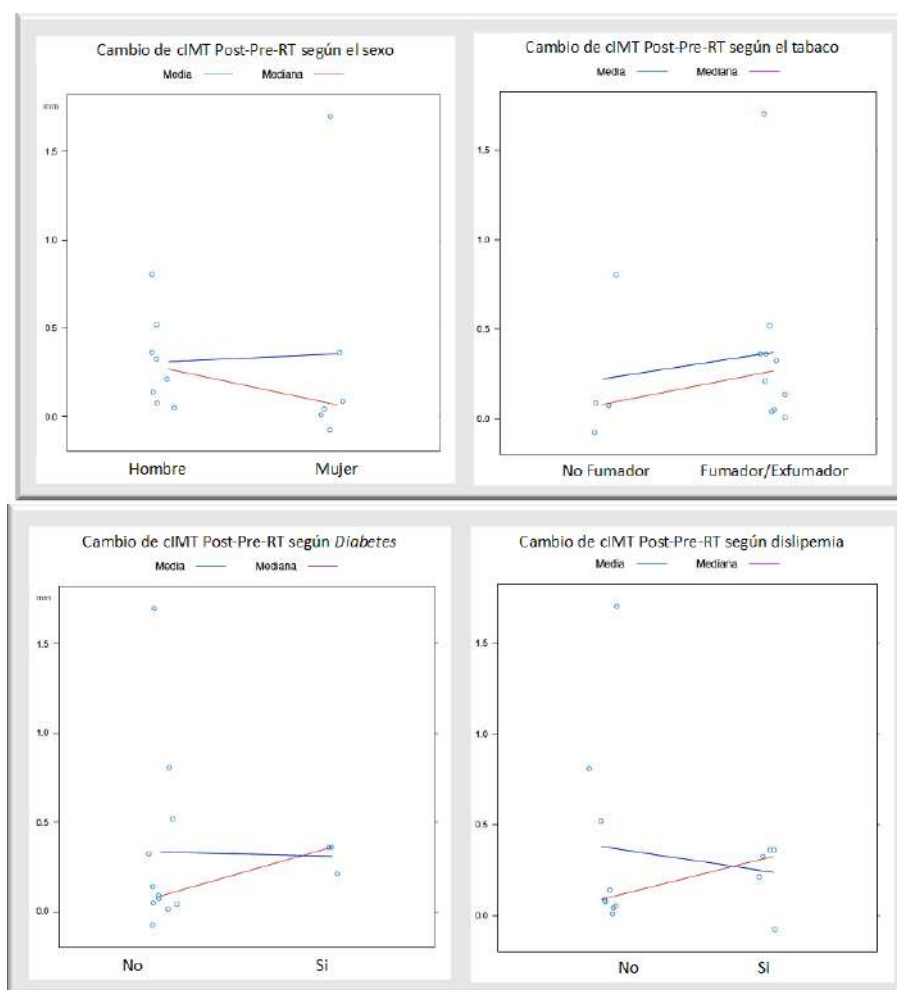


Figura 60. Cambio en el cIMT según los FRCV estudiados (sexo, tabaco, diabetes y dislipemia).

También se analizó si el cambio en el cIMT tras la RT guardaba relación con el tratamiento con estatinas ($p=0,894$), el tratamiento con QT ($p=0,841$) o el tratamiento quirúrgico ($p=0,876$), sin encontrar asociación (Fig. 61). La variable tratamiento con antiagregación no se analizó pues solo hubo un caso con este tratamiento lo que imposibilitó valorar dicha asociación.

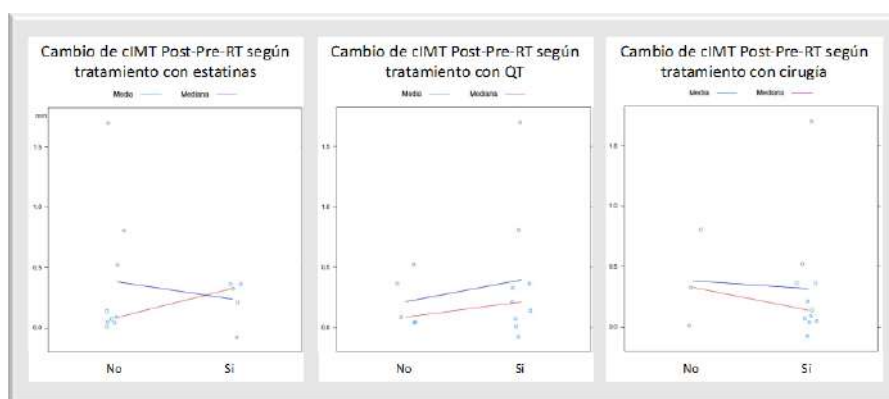


Figura 61. Cambio en el cIMT para cada uno de los tratamientos estudiados (estatinas, QT, cirugía).

Con el fin de determinar si el comportamiento de la diferencia del cIMT difería según la edad, el porcentaje de riesgo vascular a 10 años o la dosis total de RT recibida se realizó un estudio de correlación, donde no se observó relación alguna. Se estudiaron también las correlaciones entre los distintos marcadores séricos (creatinina, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos) y el cambio en el cIMT, sin hallar ningún parámetro que estuviese relacionado (Tabla 40).

Tabla 40. Estudio de correlación entre la diferencia del cIMT y las variables numéricas.

	Coefficiente	p
Edad (años)	-0,273	0,344
Porcentaje de riesgo vascular (%)	0,272	0,347
Dosis de radioterapia (Gy)	-0,151	0,607
Creatinina (mg/dL)	-0,131	0,917
Colesterol total (mg/dL)	-0,089	0,761
Colesterol HDL (mg/dL)	0,064	0,828
Colesterol LDL (mg/dL)	-0,339	0,235
Triglicéridos (mg/dL)	-0,192	0,512

5.3.3 Análisis del cambio en la rigidez

En la Tabla 41 se presentan los principales valores de los parámetros de rigidez E_p y β *index* antes del inicio de la RT y transcurrido un año de su finalización. Además de registrar los valores del E_p y del β *index* pre-RT y post-RT para los 14 pacientes, se calculó la diferencia existente entre ambas medidas (Tabla 41).

El E_p post-RT fue significativamente superior con un valor medio de $2077,671 \pm 1142,055$ kPa respecto al valor medio pre-RT, que fue de $1333,896 \pm 584,315$ kPa

($p < 0,001$). Por tanto, el hecho de haber sido radiado supuso una diferencia en el Ep de $743,775 \pm 947,495$ kPa.

El β *index* post-RT se comportó de similar manera, con un valor medio de $25,697 \pm 12,578$, significativamente superior respecto al valor medio pre-RT que fue de $14,821 \pm 5,062$ ($p < 0,001$). Por tanto, el hecho de haber sido radiado supuso una diferencia en el β *index* de $10,876 \pm 11,345$.

Este análisis se amplió para cada uno de los segmentos carotídeos estudiados, siendo significativamente mayores los valores del Ep tras la RT en cada uno de ellos. El β *index* se comportó de manera similar, con valores superiores post-RT tanto a nivel de la ACC proximal, media y distal (Tablas 41A y 41B).

Tabla 41. Valores del Ep (kPa) (A) y del β index (B) pre y post-RT.

A	Media (desviación típica) mm	p
Ep pre-RT	1333 (584)	
Ep post-RT	2077 (1142)	
Diferencia Ep (tras la RT)	743 (947)	<0,001
Ep proximal pre-RT	1152 (537)	
Ep proximal post-RT	1858 (1135)	
Diferencia Ep proximal (tras la RT)	706 (1050)	<0,001
Ep medio pre-RT	1151 (612)	
Ep medio post-RT	1594 (622)	
Diferencia Ep medio (tras la RT)	443 (516)	<0,001
Ep distal pre-RT	1150 (502)	
Ep distal post-RT	1806 (906)	
Diferencia Ep distal (tras la RT)	655 (631)	<0,001

B	Media (desviación típica) mm	p
β index pre-RT	15 (5)	
β index post-RT	26 (12)	
Diferencia β index (tras la RT)	11 (12)	<0,001
β index proximal pre-RT	13 (5)	
β index proximal post-RT	23 (13)	
Diferencia β index proximal (tras la RT)	10 (13)	<0,001
β index medio pre-RT	13 (5)	
β index medio post-RT	20 (9)	
Diferencia β index medio (tras la RT)	7 (11)	<0,001
β index distal pre-RT	13 (5)	
β index distal post-RT	22 (10)	
Diferencia β index distal (tras la RT)	9 (10)	<0,001

Respecto a la influencia de los FRCV, se evaluaron las diferencias de las distintas variables entre los 2 momentos de la medición del Ep y del β index (pre y post-RT).

Se estudió el sexo ($p=0,662$), el consumo de tabaco ($p=1$), la *diabetes mellitus* ($p=0,555$) y la dislipemia ($p=0,298$), sin encontrar asociación entre estas variables y el

cambio en el valor del Ep tras la RT (Fig. 62). La HTA se excluyó del análisis pues solo estaba presente en un paciente, lo que hacía imposible valorar la asociación.

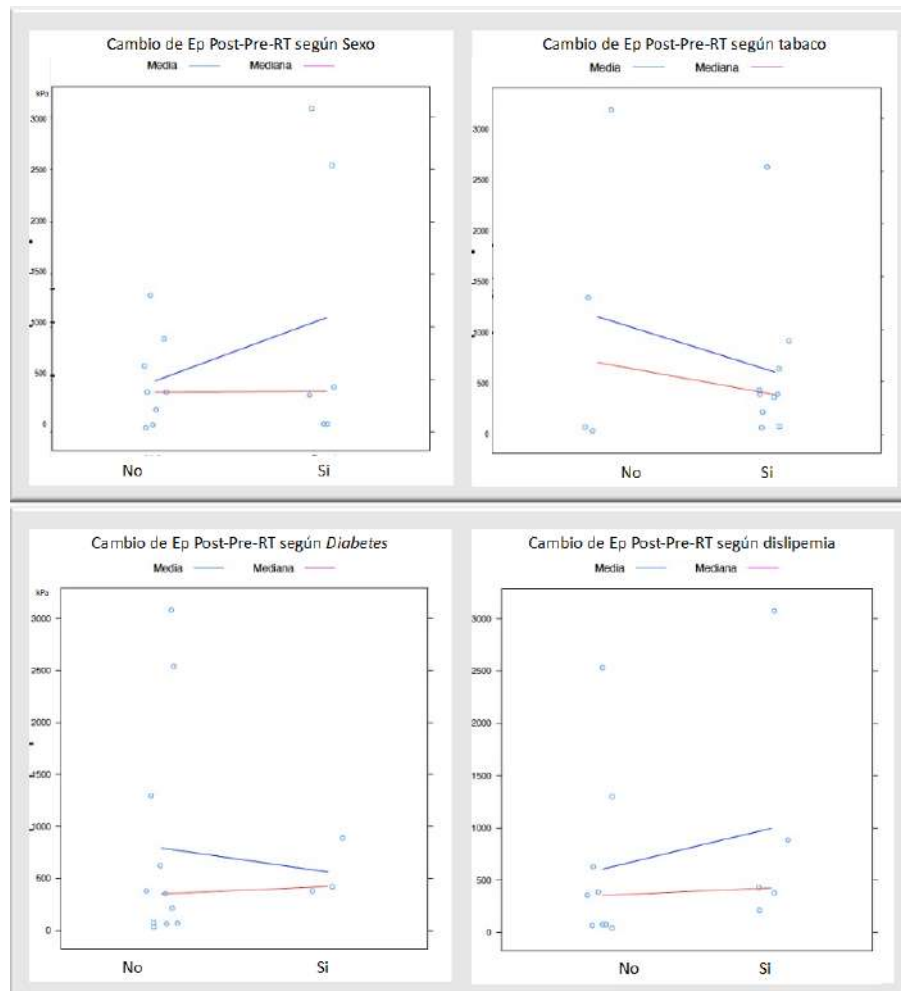


Figura 62. Cambio de Ep según los FRCV estudiados (sexo, tabaco, diabetes, dislipemia).

En cuanto al cambio del β *index*, tampoco se encontró relación con el sexo ($p=0,131$), el consumo de tabaco ($p=0,24$), la *diabetes mellitus* ($p=0,465$) ni la hipercolesterolemia ($p=0,898$) (Fig. 63).

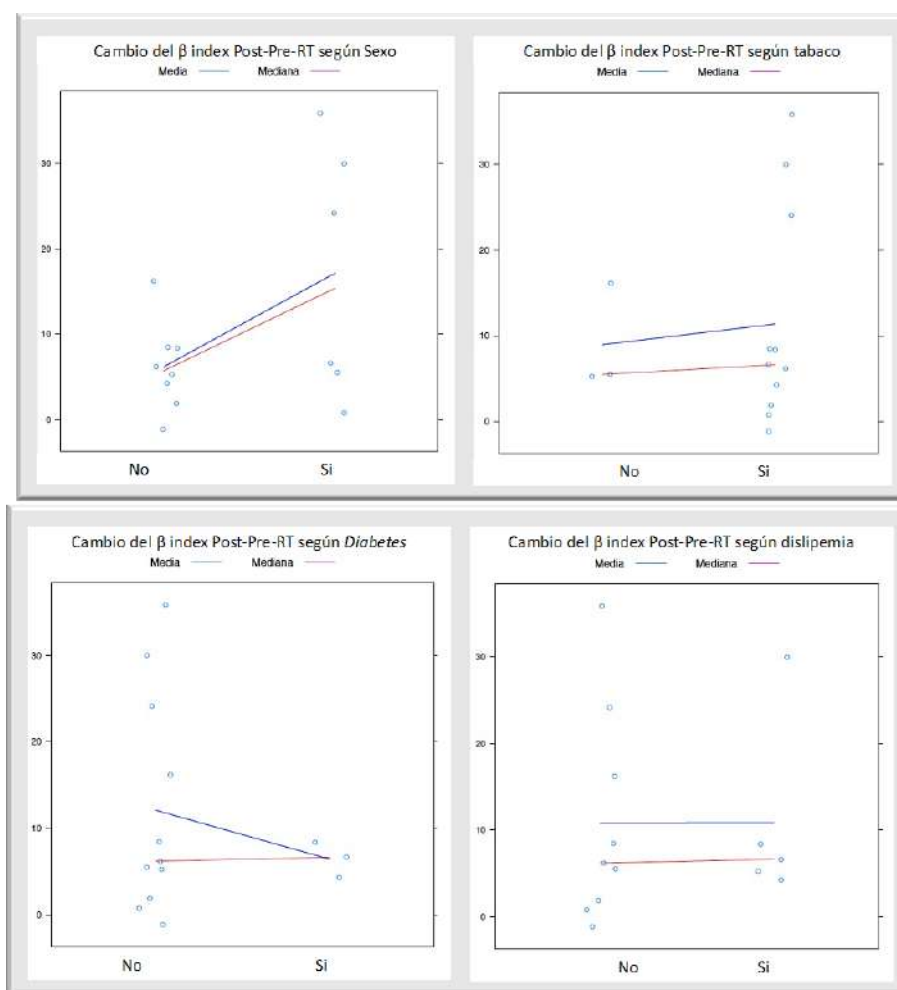


Figura 63. Cambio de β index según los FRCV estudiados (sexo, tabaco, diabetes, dislipemia).

Al estudiar si el tratamiento recibido había influido sobre el aumento del Ep, se comprobó que el tratamiento con estatinas ($p=0,298$), el tratamiento quirúrgico ($p=1$) y el tratamiento con QT ($p=0,24$) no guardaban relación (Fig. 64). Se excluyó el tratamiento con antiagregantes, pues solo estaba presente en un paciente, lo que hacía imposible valorar la asociación.

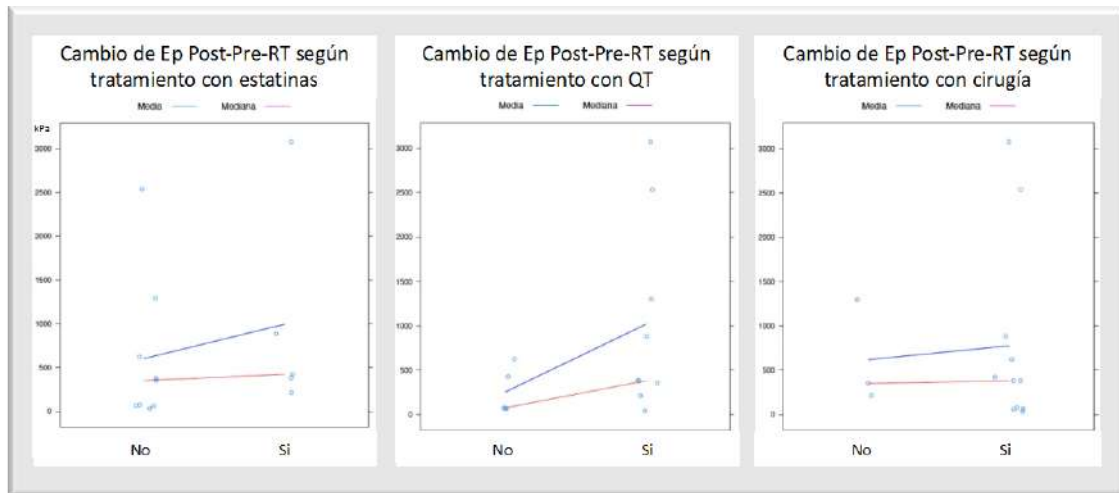


Figura 64. Cambio del Ep para cada uno de los tratamientos recibidos (terapia con estatinas, QT, cirugía cervical).

El mismo resultado se obtuvo para β index donde el tratamiento con estatinas ($p=0,898$), el tratamiento quirúrgico ($p=1$) y el tratamiento con QT ($p=1$) no mostraron efecto sobre el aumento de la rigidez tras la RT (Fig. 65).

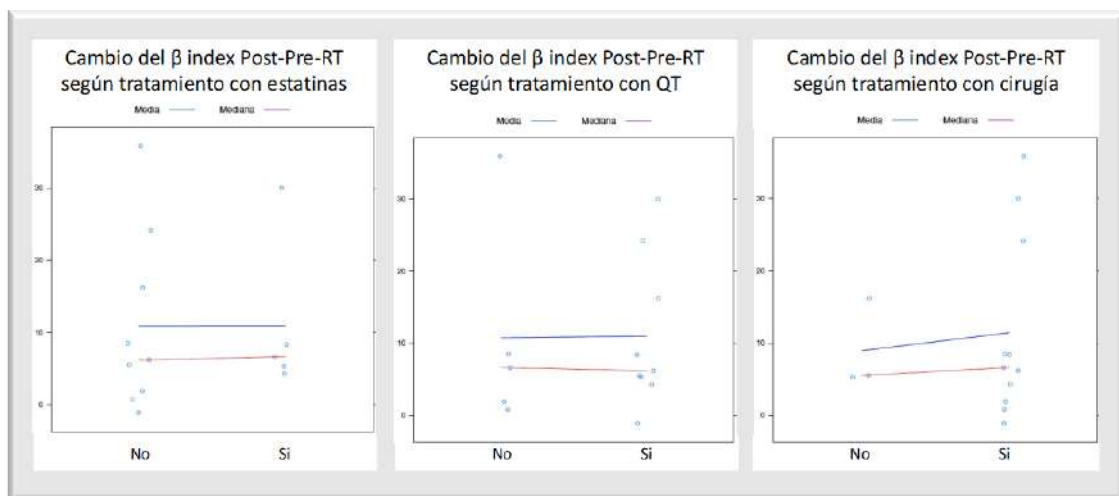


Figura 65. Cambio del β index para cada uno de los tratamientos recibidos (terapia con estatinas, QT, cirugía cervical).

Con el fin de determinar si el comportamiento de la diferencia de los parámetros de rigidez difería según la edad, el porcentaje de riesgo vascular a 10 años o la dosis total de RT recibida se realizó un estudio de correlación, en el que no se observó relación alguna.

Se estudiaron también las correlaciones entre los distintos marcadores séricos (creatinina, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos) y el cambio del Ep y del β *index* tras la RT, sin hallar ningún parámetro que estuviese relacionado (Tabla 42).

Tabla 42. Correlación entre la diferencia del Ep y del β *index* pre y post-RT y las variables numéricas.

	Ep		β <i>index</i>	
	Coefficiente	p	Coefficiente	p
Edad (años)	0,079	0,788	0,324	0,259
Porcentaje de riesgo vascular (%)	-0,201	0,49	-0,351	0,219
Dosis de radioterapia (Gy)	-0,166	0,571	-0,12	0,684
Creatinina (mg/dL)	-0,266	0,357	-0,002	1
Colesterol total (mg/dL)	0,161	0,583	0,441	0,114
Colesterol HDL (mg/dL)	-0,06	0,839	0,307	0,285
Colesterol LDL (mg/dL)	0,013	0,964	0,26	0,37
Triglicéridos (mg/dL)	-0,198	0,497	-0,015	0,958
HbA1c (mg/dL)	-0,162	0,58	-0,142	0,628
Plaquetas (mm ³)	-0,538	0,05	-0,178	0,542

Se construyó un modelo multivariante (lineal ancova) para estudiar los factores asociados, al cambio pre vs. post-RT según el Ep y el el β *index* que aumentan de forma significativa. Para el cIMT no se consiguió encontrar una función adecuada que modelase el cambio hallado en función de los factores disponibles.

Para el valor de Ep, se planteó un modelo completo con las variables anteriores (análisis bivariante) y que posteriormente se simplificó, donde todas, salvo el riesgo vascular a 10 años, resultaron estadísticamente significativas. Ser mujer o haber recibido QT se asoció a mayores diferencias en el Ep, mientras que la edad, ser fumador, ser diabético o haber recibido dosis más elevadas de RT se asociaron en sentido contrario, es decir, disminuyendo las diferencias entre el Ep post y el Ep pre-RT (Tabla 43).

Tabla 43. Análisis multivariante para el cambio del Ep pre-RT vs. Ep post-RT.

	Coefficiente	p
Edad (años)	-101,892	0,009
Sexo femenino	2302,272	0,024
Tabaco	-2806,859	0,013
Diabetes mellitus	-2517,316	0,020
Riesgo vascular	159,609	0,098
Cirugía	3809,943	0,012
Quimioterapia	3503,570	0,004
Dosis de radioterapia (Gy)	-273,530	0,007

El escaso tamaño muestral hace tomar los resultados con cierta cautela, si bien es cierto que la prueba Anova concluyó que el ajuste lineal fue adecuado ($p=0,033$) y el R^2 ajustado fue del 89,11%.

Procediendo de forma análoga, para el β *index* se planteó un modelo incluyendo las mismas variables, que posteriormente se simplificó, resultando un modelo final con las variables que aparecen en la tabla 43. Solo la edad, el riesgo vascular y la dosis resultaron asociadas con el cambio en el β *index*. En el caso de la edad, a más años, aumentó la diferencia entre el β *index* post-RT y el β *index* pre-RT. Sin embargo, los pacientes con un riesgo vascular elevado y los que recibieron dosis de RT superiores a 60 Gy, han presentado una diferencia en el β *index* menor (Tabla 44).

Tabla 44. Análisis multivariante para el cambio del β *index* pre-RT vs. β *index* post-RT.

	Coefficiente	p
Edad (años)	0.924	0.002
Diabetes mellitus	-8.865	0.111
Riesgo vascular	-1.859	0.001
Dosis de radioterapia (Gy)	-1.047	0.024

En esta ocasión también el ajuste resultó adecuado ($p=0,002$) y el poder explicativo fue alto con un R^2 ajustado del 71.91%.

5.4. Estudio histopatológico

En los 5 casos en los que se resecaron las ACC y ACI, la adventicia estaba infiltrada por células tumorales, pero no había evidencia de invasión de las capas íntima y elástica. En uno de ellos, en que se sustituyó la arteria por una prótesis de Dacron, el paciente sufrió un ACV 9 meses más tarde, falleciendo a los 2 meses. La necropsia mostró una trombosis carotídea proximal al injerto.

En las 9 carótidas examinadas había cambios moderados o severos ocasionados por la RT, consistentes en hipertrofia de la íntima y desintegración de las fibras elásticas (Figs. 66A y B). En algunos casos había lesiones prominentes, con la luz casi ocluida por un engrosamiento excesivo de la íntima y fragmentación de la elástica interna (Figs. 67A y B), así como pérdida de las zonas anchas de las fibras elásticas y de todas las capas del vaso. También eran frecuentes en numerosos puntos las placas ateromatosas, con depósitos de calcio en la íntima que reducían la luz del vaso (Figs. 68A y B). Otras alteraciones observadas fueron engrosamiento de la capa muscular y grietas circulares en la íntima que se extendían hasta la superficie endotelial, hipertrofia irregular de la íntima con aumento de fibroblastos, desaparición del endotelio en algunos puntos con hipertrofia debida a la proliferación del tejido fibroso con depósitos de material acelular y de sales de calcio, desaparición de la capa elástica, fibrosis e hipertrofia de la muscular e infiltración de la adventicia por células gigantes de cuerpo extraño.

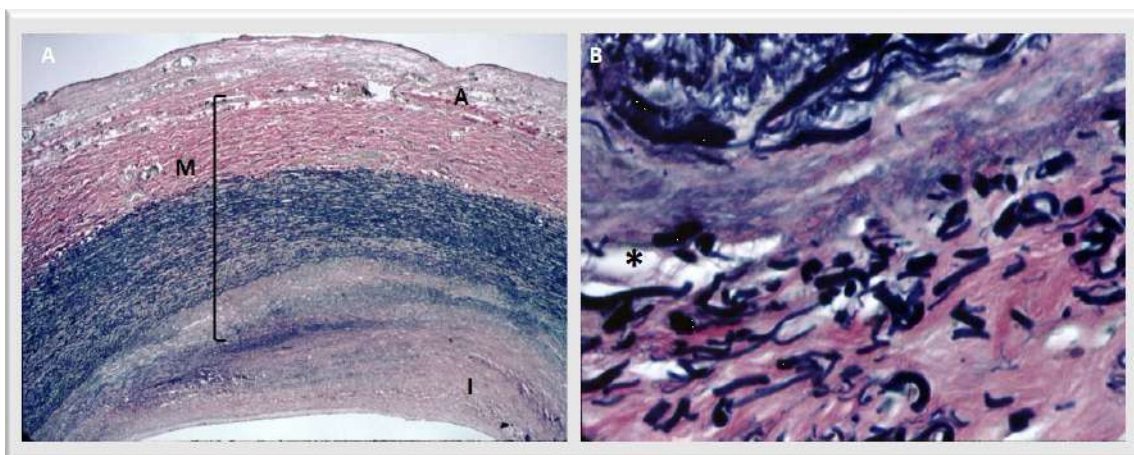


Figura 66. A. Engrosamiento de la íntima (I) con afectación de la lámina elástica interna. La línea negra señala la capa media (M). Tinción de fibras elásticas (20x). B. Destrucción de la lámina elástica en distintas áreas (*). Tinción de fibras elásticas (40x). A: adventicia; M: media; I: íntima.

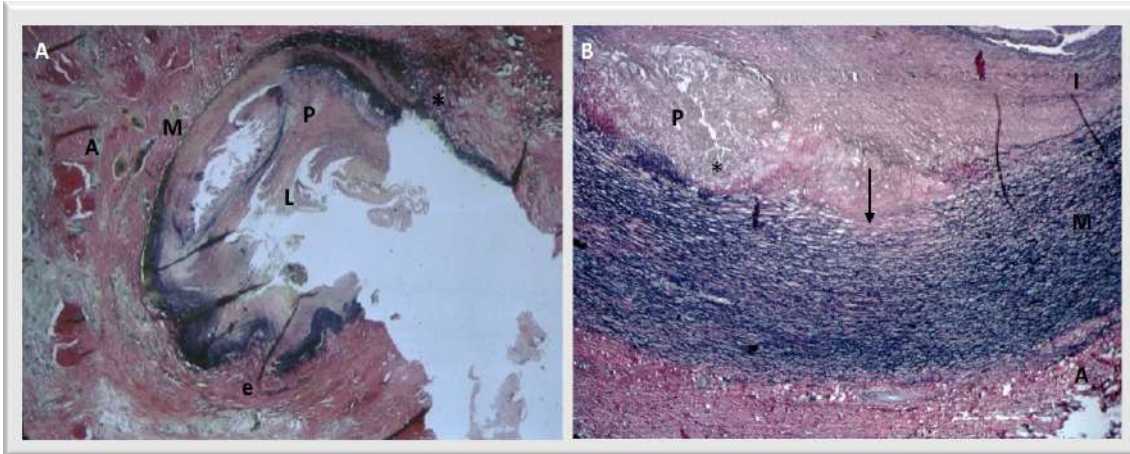


Figura 67. A. Sección de la arteria carótida que muestra la luz arterial (L) ocluida en su práctica totalidad por una placa de ateroma (P) que afecta y rompe la capa de fibras elásticas (e). La capa media (M) se encuentra alterada por presencia de edema e infiltrado inflamatorio (*). La adventicia (A) muestra congestión de los vasa vasorum. Tinción para fibras elásticas (20x). B. Pequeña placa de ateroma (P) con centro constituido por cristales de colesterol (*). Nótese la afectación inicial de la lámina de fibras elásticas (flecha) y el engrosamiento de la íntima (I). Tinción de fibras elásticas (20x). A: adventicia; M: media; I: íntima.

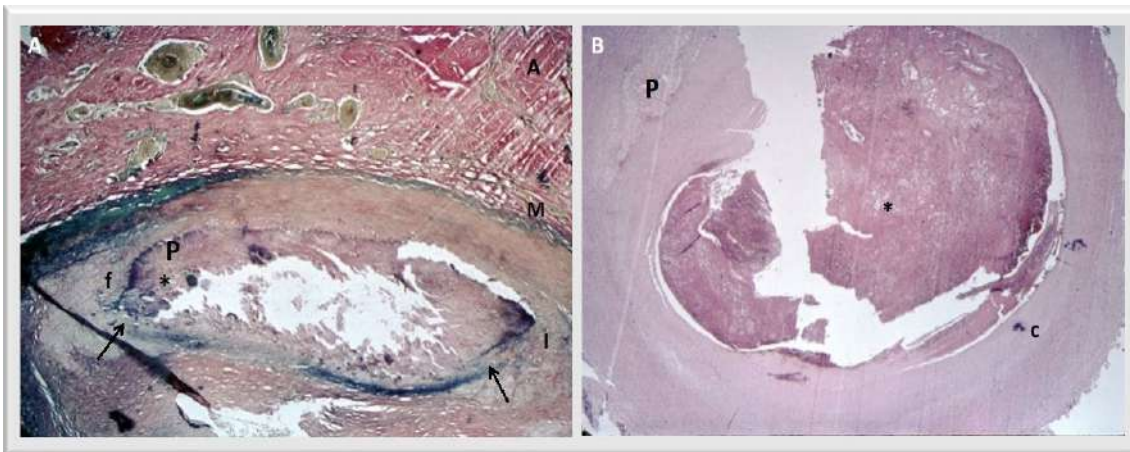


Fig. 68. A. Presencia de placa de ateroma (P) bien desarrollada de localización mio-intimal, con centro necrótico (*) y cubierta fibrosa (f). Puede observarse el adelgazamiento de las membranas elásticas (flechas) en la zona más avanzada de la placa. Tinción de fibras elásticas (40x). B. Sección de arteria carótida que muestra oclusión completa de la luz vascular (*) por material hemático y fibrino-hialino, engrosamiento y presencia de calcificaciones distróficas (c) en la capa intimal y pequeña placa de ateroma (P) de localización mio-intimal. H-E (20x). A: adventicia; M: media; I: íntima.

6

DISCUSIÓN

Los avances en el tratamiento con RT han conseguido mejorar la supervivencia de los pacientes con tumores de cabeza y cuello, sin embargo, una de las complicaciones a largo plazo de la radiación cervical es la lesión que se produce en la arteria carótida^{57,59,70,118}. Aunque el mecanismo aún no se conoce completamente, se sabe que las células endoteliales de la íntima y los *vasa vasorum* son las células más radiosensibles de la arteria carótida^{102,118}. Se piensa que la RT no solo estimula una respuesta inflamatoria, sino que también puede iniciar la proliferación, migración y diferenciación de las células musculares lisas¹¹⁸. El aumento en la producción de colágeno y la remodelación de la matriz extracelular secundarios a la radiación pueden dar lugar al engrosamiento de la íntima-media, fibrosis periadventicial y aumento de la rigidez arterial^{46,57,59,70}. Todas estas alteraciones conducen a una aterosclerosis acelerada, aumentando el riesgo de estenosis carotídea y, por tanto, de ictus isquémico. Se estima que el riesgo de AIT/ictus es el doble en pacientes radiados por cáncer de cabeza y cuello que en la población general^{26,118,122}. Algunos autores como Wilbers *et al.*⁷⁷ calculan una incidencia de ACV en radiados de 8,9 frente al 1,5 x1000 personas/año en no radiados, multiplicándose así el riesgo por 6.

Las lesiones radioinducidas suelen ser más extensas^{48,57,120,121,144}, menos inflamatorias y más fibróticas^{1,47} que las lesiones ateroscleróticas clásicas y su distribución se limita al campo de irradiación, siendo frecuente la afectación de la ACC^{23,57,70,118,120}. La edad, el tabaco, la diabetes, la enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular se consideran factores de riesgo independientes para la estenosis carotídea¹¹⁶. Sin embargo, a diferencia de la aterosclerosis clásica, en la aterosclerosis radioinducida la relación con los FRCV aún está por aclarar. Es por todo ello, que la lesión de la arteria carótida inducida por la RT debe considerarse una entidad clínicamente distinta.

6.1. Estenosis carotídea radioinducida (RICS)

Actualmente no existen unas recomendaciones universales sobre la indicación de realizar un cribado de enfermedad carotídea a los pacientes con tumores de cabeza y cuello sometidos a RT⁴⁵. A pesar de la elevada incidencia de estenosis carotídea en este grupo de pacientes, la Sociedad Europea de Cirugía Vascul (ESVS)⁹⁵ y *The United States Preventive Task Force*¹¹⁵ no recomiendan el cribado carotídeo en pacientes irradiados. Sin embargo, son varios los autores que recomiendan en estos pacientes

realizar un Eco-Doppler pasados los 2-5 años tras la RT^{61,68,116} aunque, hoy en día, aún se desconoce en qué momento exacto debe iniciarse el cribado.

Está documentado que la prevalencia de estenosis significativa (>50%) asintomática de la arteria carótida (CAS) oscila entre 2 y 8% en la población general⁵⁶. Sin embargo, el metaanálisis recientemente publicado por Texakalidis *et al.*¹²² refiere que la prevalencia de estenosis carotídea en pacientes radiados durante un periodo de seguimiento de entre 2 y 13 años fue del 25% en el caso de estenosis > 50%, del 12% en el caso de estenosis >70% y del 4% en el caso de oclusión, con una prevalencia de ictus del 5%. Cifras similares ofrecen Carpenter *et al.*¹¹⁶ con una prevalencia de estenosis significativa del 16% y de AIT y ACV del 4% y del 5%, respectivamente, a los 2 años de la RT. En la Tabla 45 se enumeran los distintos estudios retrospectivos de pacientes con tumores de cabeza y cuello, de mama y linfomas, que analizan la prevalencia de RICS empleando el Eco-Doppler como método diagnóstico. En cuanto a la incidencia de estenosis significativa acumulada al año de la RT el resultado fue del 4%, a los 2 años fue del 12% y a los 3 años fue del 21%. Resultados similares se recogieron en nuestro estudio. A nivel de la ACC, se detectaron más estenosis significativas, o mayores del 50%, en el grupo de radiados que en el de controles (12% vs. 2%; p=0,112), así como estenosis de alto grado o >70% (4% vs. 0%; p=0,284). Lo mismo ocurrió tanto a nivel de la ACI con más estenosis significativas (32% vs. 10%; p= 0,007) y de alto grado (6% vs. 0%; p=0,028), como en la ACE (34% vs. 18%; p= 0,068 y 14% vs. 6%; p=0,004, respectivamente). Además, se identificaron oclusiones en los 3 ejes, con un porcentaje de 4%, 6% y 14% para las ACC, ACI y ACE, no así en el grupo control donde no se objetivó ninguna. Hay que resaltar que todos ellos se trataban de pacientes asintomáticos.

Tabla 45. Prevalencia de estenosis carotídea.

	Tumores	Pacientes irradiados (N)	Pacientes controles (N)	Dosis media de RT (Gy)	Meses desde la RT	Pacientes irradiados con estenosis (grado de estenosis)	Pacientes controles con estenosis (grado de estenosis)	p
Silverberg <i>et al.</i> ⁴³	Linfomas, Mama, CyC	9	40	44-68	-	89%	65%	0,007
Moritz <i>et al.</i> ⁴¹	CyC	53	38	>50	28	30% (>50%)	6% (>50%)	<0,005
Dubec <i>et al.</i> ⁶³	CyC	45	348	35-62	>60	38% (>50%)	4% (>50%)	0,00001
Carmody <i>et al.</i> ⁶⁰	CyC	23	46	61	78	21% (70-90%)	4% (70-90%)	0,037
Lam <i>et al.</i> ⁶⁴	Nasofaringe	71	51	56	48-240	79%	23%	<0,01
Halak <i>et al.</i> ⁶⁸	Linfomas, Mama, CyC	30	100	-	150 (36-636)	18% [§]	1% [§]	<0,00002
Meeske <i>et al.</i> ¹⁴⁵	Linfomas	30	30	37 (18-66)	180 (72-420)	19%	2%	<0,0001
Fernández <i>et al.</i> [‡]	CyC	30	50	60 (44-72)	10 (5-18)	32% (>50%)*	10% (>50%)*	0,007

CyC: cabeza y cuello; * arteria carótida interna; § arteria carótida común; ‡ resultados pendientes de publicación

Se estima que el incremento en el riesgo (OR) de estenosis carotídea en radiados comparado con controles es de entre el 7,4 y el 12,8¹¹⁸ (Tabla 46). Bashar *et al.*⁶⁵ han publicado en un metaanálisis reciente un incremento del riesgo de 7,51 para estenosis >50% (p <0,0001) y del 7,54 para estenosis > 70% (p <0,00001) mientras que Liao *et al.*¹¹⁸ lo cifran en un OR 8,72 para una estenosis >50% (p = 0,00001) y diferencian un aumento del riesgo de 6,62 para algún grado de estenosis de la ACC (p=0,00001), de 9.80 para estenosis > 50% de la ACI (p< 0,00001) y de 11.75 para estenosis > 50% de la ACE (p=0,004). En nuestro estudio, la exposición a RT aumentó el riesgo de estenosis carotídea significativa con un OR de 11,88 para la ACC (p=0,047), de 9,21 para la ACI (p=0,003) y de 2,90 para la ACE, sin llegar a alcanzar significación estadística para esta última (p=0,061).

Tabla 46. Asociación entre radioterapia y estenosis significativa.

	Pacientes irradiados (N)	Pacientes controles (N)	Riesgo relativo	p
Cheng et al. ⁶¹	96	96	7,91 (3,16-19,76)	<0,00001
Lam et al. ⁶⁶	71	51	7,62 (3,11-18,68)	<0,00001
Lam et al. ⁶⁴	80	58	7,46 (3,08-18,08)	<0,00001
Lam et al. ⁴⁸	71	142	12,6 (7,76-33,41)	<0,00001
Li et al. ¹⁴⁶	31	276	12,83 (3,41-48,18)	<0,0002
Tai et al. ¹⁴⁷	47	47	8,98 (3,39-29,76)	<0,00001
Yuan et al. ¹²³	69	76	7,91 (3,13-19,79)	<0,00001
Zhou et al. ¹⁰²	72	50	9,17 (3,37-24,96)	<0,00001
Fernández et al. [‡]	50	50	11,88 (1,44-28,01)*	0,047
			9,21 (2,4-46,21)§	0,003

* arteria carótida común; § arteria carótida interna; ‡ resultados pendientes de publicación

Mientras que el sexo no parece guardar relación con la estenosis carotídea^{1,58,61,66}, la edad se considera un factor de riesgo significativo⁴¹. Se ha observado de un riesgo de estenosis 9,5 veces superior para los mayores de 60 años y de 3 veces más en el caso de estenosis > 70%, lo que sugiere que la lesión inicial por radiación pueda verse aumentada por un mecanismo de aterosclerosis acelerada⁶¹. Por el contrario, estudios recientes revelan que la respuesta aterosclerótica en la arteria carótida es más grave en pacientes más jóvenes en comparación con el grupo de referencia con un riesgo de ictus 1,8 veces superior en pacientes radiados a edades inferiores a 55 años⁸². En nuestro estudio, al igual que en otros anteriores^{1,61,121} no se demostró relación entre la estenosis y la edad. Revisando la bibliografía al respecto hasta la fecha, queda claro que la edad se asocia a la presencia de placas de ateroma que podemos considerar como un estadio previo a la estenosis en sí.

A diferencia de la aterosclerosis clásica, la RICS no está directamente relacionada con FRCV tales como el consumo de tabaco, la HTA, la *diabetes mellitus*, la hipercolesterolemia, ni otras enfermedades cardiovasculares como la enfermedad coronaria o la enfermedad arterial periférica^{20,60,122}. Sin embargo, algunos estudios han revelado que el consumo de tabaco^{61,116}, la HTA⁷² y la dislipemia⁵⁸, son predictores

independientes significativos de estenosis arterial carotídea asociada con RT. En nuestro caso, solo la HTA demostró tener una relación negativa, de tal manera que los sujetos normotensos presentaron mayor frecuencia de estenosis que los hipertensos. Este resultado podría justificarse por la mayor prevalencia de hipertensos en el grupo de no radiados. Aunque cada FRCV por sí solo no ha mostrado una asociación significativa con la presencia de estenosis significativa, su efecto sumatorio se ha asociado con una mayor prevalencia de estenosis $>50\%$ ^{52,67,83}. Estudiamos si existía algún tipo de asociación con el riesgo cardiovascular a 10 años, calculado según la escala de Framingham, tal y como Smith *et al.*¹¹⁹ afirman, pero no encontramos relación alguna.

Se sabe que el intervalo post-RT es el factor predictor independiente más significativo de estenosis carotídea grave asociada con RT^{52,58,61}, aunque el periodo de latencia entre la RT y la aparición de estenosis significativa es largo y genera controversias. Dorth *et al.*⁶⁷ demostraron que al cabo de 4 años tras la RT el 14% de los pacientes desarrollaron estenosis carotídea. Cheng *et al.*⁶² determinaron un intervalo de tiempo de 5 años para CAS $> 50\%$ y de 12 años para CAS $> 70\%$, con un riesgo 8,5 veces superior para los radiados hacía más de 5 años con respecto a los de menos de 5 años. Otros autores, por el contrario, defienden que el intervalo de tiempo transcurrido desde la RT no influye en la estenosis^{121,148}. En nuestro estudio, comparamos pacientes radiados hace menos de 10 años con radiados hace más de 10 años sin encontrar diferencia en ninguna de las carótidas.

No está claro el efecto de la dosis de RT sobre la arteria carótida en el desarrollo de la RICS. Se han detectado lesiones en pacientes sometidos a RT por linfomas con dosis totales tan bajas como 35 Gy¹⁴⁹ y algunos autores han apuntado que la estenosis aumenta a medida que lo hace la dosis de radiación^{2,70,88}. Tal es así que Dorresteijn *et al.*³⁰ observaron que es necesario un periodo de 10 años para sufrir un ictus en pacientes radiados con dosis de 60-70 Gy y Bowers *et al.*¹⁰⁴ un intervalo de 17 años en pacientes tratados con dosis inferiores (40 Gy). En nuestro estudio, al igual que en otros publicados, no se encuentra una correlación entre la dosis y el riesgo de estenosis^{5,52,59,67,70,116}.

Se ha estudiado el papel que desempeña la administración de QT sobre la estenosis carotídea y no se han encontrado diferencias significativas entre aquellos que han recibido RT y QT y los que han recibido solo RT^{20,41,52,88}. Tampoco el tratamiento con estatinas y/o con antiagregantes ha demostrado tener relación con la estenosis.

Más controversia existe en cuanto al rol que desempeña la cirugía cervical en el desarrollo de estenosis. Brown *et al.*⁵⁹ informan de un porcentaje de 32% de estenosis en aquellos pacientes a los que se le realizó una disección cervical comparado con un 4% en los que no fueron sometidos a cirugía. Por otro lado, otros autores aseveran que la cirugía cervical no es un factor de riesgo independiente para RICS ni tan siquiera cuando se lleve a cabo una cirugía radical del cuello^{41,61}.

La elevada prevalencia de estenosis carotídea después del tratamiento de tumores de cabeza y cuello con RT tiene una relevancia clínica considerable. Todos los pacientes con RT cervical, con o sin FRCV tradicionales, tienen un elevado riesgo de estenosis y, en consecuencia, de sufrir un evento cerebrovascular por lo que deben ser evaluados. Hoy en día, aún no hay consenso en cuanto al momento en que se debe comenzar el cribado. La detección precoz de lesiones radioinducidas mediante Eco-Doppler es necesaria para poder actuar sobre los FRCV mediante una modificación agresiva de los mismos en un intento de evitar la progresión de la estenosis carotídea tras la RT. Así, los pacientes sintomáticos o aquellos con estenosis carotídea pre-oclusiva pueden requerir una TEA o tratamiento endovascular mediante *stent* carotídeo.

6.2. Engrosamiento de la capa íntima-media carotídea inducido por RT

La medición del grosor íntima-media de la pared arterial carotídea o cIMT mediante ecografía en modo B se puede realizar de manera sencilla y no invasiva. La mejora de los métodos diagnósticos ha permitido su estandarización gracias a los softwares de análisis semiautomático lo que facilita su uso en grandes poblaciones⁹⁶.

El engrosamiento de esta capa se considera un marcador precoz de aterosclerosis y es predictor de riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular (IAM y ACV)^{2,18,19}. Dado que se correlaciona bien con los FRCV y con la presencia de aterosclerosis, la medición del cIMT se contempla como una herramienta muy importante para la evaluación de la fase inicial de la aterosclerosis antes de que aparezcan lesiones detectables como la placa de ateroma o la estenosis carotídea. Tal es así, que se estima que una diferencia en el cIMT de 0,1 mm incrementa el riesgo de infarto de miocardio entre un 10-15% y el de ictus en un 13-18%^{18,150}. Parece razonable pensar que aquellos pacientes en los que no hay un aumento del cIMT serán menos propensos a desarrollar una estenosis carotídea y, por tanto, a sufrir un evento cerebrovascular. Por todo ello, su estudio y medición se ha incluido en las recomendaciones de la AHA (*American Heart*

Association guidelines)¹⁵¹ para la estratificación y monitorización del riesgo cardiovascular.

Por otro lado, se ha demostrado que los pacientes que han recibido RT cervical externa por un tumor de cabeza y cuello presentan valores del cIMT más elevados. Por ello, varios estudios proponen que el cIMT puede ser un biomarcador precoz no solo en la aterosclerosis clásica sino también en la aterosclerosis radioinducida^{18-20,89,120,150,152,153}. En la Tabla 47 se enumeran los estudios retrospectivos que han analizado el efecto de la RT sobre el cIMT en pacientes irradiados por un tumor de cabeza y cuello o por un linfoma.

En nuestro trabajo, la diferencia entre el cIMT de los pacientes radiados comparado con el de los no radiados fue de 0,46 mm, es decir, casi un 50% superior en el grupo de pacientes radiados ($1,52 \pm 0,46$ mm vs. $1,06 \pm 0,28$ mm; $p < 0,001$). El efecto de la exposición a RT a largo plazo (> 5 años) influyó sobre el cIMT aumentándolo un promedio de 0,513 mm. Considerando el percentil 75 de los controles ($P75=1,16$ mm) como valor de corte para considerar un resultado patológico a aquel situado por encima y un resultado dentro de la normalidad a aquel situado por debajo, nos encontramos con que 44 de los 50 pacientes radiados (88%) presentaron valores del cIMT patológicos, lo que puede reforzar la premisa de que los pacientes con lesiones radio-inducidas tienen mayor riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular. Estos resultados se ven apoyados por el estudio prospectivo en el que el valor del cIMT aumentó significativamente tras la RT ($1,344 \pm 0,532$ mm vs $1,015 \pm 0,164$ mm; $p < 0,001$). El hecho de haber sido radiado supuso un incremento en el cIMT de 0.33 ± 0.46 mm en 12 meses.

Yuan *et al.*¹²³ observaron en 69 pacientes con carcinoma nasofaríngeo tratados con RT más de 4 años antes que el cIMT era 29.3 % superior al de 76 controles sanos sin FRCV ($0,681 \pm 0,132$ mm vs. $0,527 \pm 0,159$ mm, $p < 0,001$). Sus resultados ofrecen valores inferiores a los nuestros, si bien debemos tener en cuenta que, aunque la dosis de RT media recibida fue similar ($66,87 \pm 3,45$ Gy), los sujetos del estudio de Yuan *et al.*¹²³ eran más jóvenes, con una edad media de 52 ± 8 en el grupo de radiados y de 42 ± 15 en el grupo control. A esta desigualdad, hay que sumarle un intervalo menor de tiempo desde la RT a la exploración, siendo tan solo 4 años de media, además de que el grupo control lo formaban pacientes sanos y sin factores de riesgo cardiovascular. Todo ello puede justificar que sus valores del cIMT sean más bajos que los nuestros.

Más concordantes son los resultados de Dorresteijn *et al.*³⁰ en un estudio con 42 carótidas irradiadas, donde publican una diferencia de 0,67 mm (el doble) con un intervalo de tiempo desde la RT superior a 10 años (1,35 vs. 0,68; $p=0,007$). En este estudio se estableció una correlación lineal entre la diferencia del cIMT y el tiempo transcurrido desde la RT y se calculó un incremento del cIMT de 0,062/año ($p=0,008$), donde la tasa de crecimiento era hasta 7 veces superior a la de la población normal¹⁵⁴. Wilbers *et al.*⁷⁷ también se pronunciaron al respecto considerando una tasa de engrosamiento algo inferior, del 0,05/año en los radiados y del 0,02 en los no radiados.

Salvo el estudio publicado por Gianicolo *et al.*⁸⁹ cuyo resultado fue negativo, el resto de los autores confirman la relación entre la radiación y el aumento del cIMT^{20,30,39,53,69,93,123,145,153,155-157}. En el caso de Gianicolo *et al.*⁸⁹ debemos resaltar que el estudio se llevó a cabo con una muestra pequeña de tan solo 19 pacientes y con un seguimiento medio de 5 meses donde el incremento del cIMT no fue significativo, lo que sugiere que probablemente los efectos sobre el cIMT se difieran entre 6 meses y un año.

Tabla 47. Relación entre RT y cIMT.

	Tumores	Pacientes irradiados (N)	Pacientes controles (N)	Edad media (años) en pacientes irradiados	Edad media (años) en controles	Dosis media de RT (Gy)	Meses desde la RT	Media del cIMT en pacientes irradiados (desviación típica)	Media del cIMT en controles (desviación típica)	p
Bilora <i>et al.</i>⁹³	Linfoma	42	42	58	57	36-40	60 (21-144)	1,42	0,9	<0,005
Cheng <i>et al.</i>³⁹	CyC	46	46	64	65	50-60	136 (64-336)	0,96 (0,34)	0,8 (0,19)	0,008
Dorresteijn <i>et al.</i>³⁰	Parótida	42	42	47	47	40-66	117 (40-326)	1,13 (0,85)	0,83 (0,51)	0,031
Feehs <i>et al.</i>⁵³	CyC	29	9	62	58	40-87	102 (36-204)	1,28 (0,06)	0,9 (0,05)	0,003
Gianicolo <i>et al.</i>⁸⁹	Linfoma, CyC	19	19	47	47	40 (25-70)	34 (1-72)	0,59 (0,16)	0,56 (0,16)	0,4
Gujral <i>et al.</i>²⁰	CyC	50	50	58	58	50-63	53 (42-90)	0,76 (0,15)	0,68 (0,14)	<0,0001
Huang <i>et al.</i>¹⁴⁰	Nasofaringe	105	25	52	50	68-75	48 (31-77)	1,03 (0,53)	0,63 (0,11)	<0,001
Krawczuc <i>et al.</i>¹⁵⁶	Linfoma	39	48	14	15	20 (10-54)	48-102	0,44	0,33	0,001
Meeske <i>et al.</i>¹⁴⁵	Linfoma	30	30	27	-	37 (18-66)	180 (72-420)	0,43 (0,09)	0,41 (0,06)	<0,01
Shariat <i>et al.</i>¹⁵³	Nasofaringe	13	13	47	47	46-70	37 (12-96)	0,74 (0,17)	0,46 (0,13)	<0,001
So <i>et al.</i>¹⁵⁵	Nasofaringe	51	51	56	56	-	92	2,2 (1,5)	0,7 (0,15)	<0,05
Yuan <i>et al.</i>¹²³	Nasofaringe	69	76	52	42	66 (58-73)	>48	0,68 (0,13)	0,52 (0,15)	<0,001
Zaletel <i>et al.</i>¹⁵⁷	Linfoma	23	26	40	42	30 (20-65)	204	0,54 (0,13)	0,54 (0,05)	0,92
Fernández <i>et al.</i>[¥]	CyC	50	50	68	67	60 (44-72)	120 (60-216)	1,52 (0,56)	1,06 (0,28)	<0,001

CyC: cabeza y cuello; ¥ resultados pendientes de publicación

Hemos de mencionar que, al revisar los estudios publicados sobre el cIMT hasta la fecha, comprobamos que nuestro estudio está constituido por una de las poblaciones más envejecidas. En ocasiones, existe hasta más de una década de diferencia en la media de edad. Se sabe que el cIMT guarda una correlación lineal con la edad de tal manera que, a mayor edad, mayor valor de cIMT (Yuan *et al.*¹²³ $r=0,007$; Huang *et al.*¹⁴⁰ $r=0,598$; Toprak *et al.*⁵¹ $r=0,68$). Esta circunstancia puede explicar el porqué, en cifras globales, nuestro estudio presenta cifras medias de cIMT más elevadas que las existentes en la literatura. Tan solo So *et al.*¹⁵⁵ ofrecen resultados superiores, pero únicamente en su grupo de radiados (media cIMT = 2,20). Al no especificar la dosis de RT empleada, desconocemos si puedan estar justificados estos valores por unas dosis, en general, mayores a las habituales.

Pocos autores mencionan la relación del cIMT con el sexo y aunque en el análisis descriptivo desglosan el ratio varón/mujer luego no incluyen esta variable dentro del estudio. En nuestro caso, observamos un incremento del cIMT de 0,24 mm en los hombres respecto a las mujeres, que tuvo significación estadística ($p=0,016$). De hecho, Yuan *et*

*al.*¹²³ proponen que el sexo masculino debería considerarse como un factor independiente ($r=0,248$; $p=0,01$).

Al contrario de lo que cabría esperar, como ocurre en la aterosclerosis clásica, la aterosclerosis radioinducida parece no guardar relación directa con los FRCV convencionales^{17,51,52,148,155}. Este hecho sugiere que la radiación es la principal causa de la aterosclerosis y del engrosamiento de la íntima-media. Ha de tenerse en cuenta que muchos de los estudios que han investigado el efecto de la radiación sobre el cIMT no han excluido el efecto coexistente de los FRCV, como el consumo de tabaco, la HTA, la *diabetes mellitus* y la hipercolesterolemia, ya que pocos son los estudios que han incluido pacientes radiados sin los habituales FRCV. Es por ello por lo que, los resultados en ocasiones son contradictorios. En nuestro estudio no hallamos diferencias en cuanto a consumo de tabaco ($p=0,49$), HTA ($p=0,92$) ni dislipemia ($p=0,2$). Por el contrario, los pacientes diabéticos presentaron valores inferiores del cIMT comparados con los no diabéticos ($1,13 \pm 0,29$ vs. $1,34 \pm 0,47$) ($p=0,037$) si bien, al aplicar la regresión lineal, el efecto de la diabetes no llegó a alcanzar la significación estadística.

Los estudios sobre la relación entre el cIMT y el riesgo cardiovascular calculado mediante la escala de riesgo de Framingham apoyan la existencia de una relación entre ambos, aumentando el cIMT cuanto mayor sea la puntuación en la escala de riesgo^{152,158}. Sin embargo, estos estudios se han llevado a cabo en pacientes no irradiados por lo que se desconoce si en el caso de las lesiones radioinducidas puedan tener relevancia. Por esta razón hemos aplicado esta escala a nuestro grupo de pacientes con la finalidad de evaluar su utilidad. Tras realizar el análisis de regresión hemos obtenido que el porcentaje de riesgo cardiovascular a 10 años también influye sobre el valor de cIMT en los radiados, aumentando un promedio de 0,012 mm el cIMT por cada punto porcentual de riesgo cardiovascular. Así mismo, los niveles plasmáticos de LDL también mostraron un efecto independiente sobre el cIMT, aumentándolo 0,002 mm por cada mg/dl de LDL ($p=0,037$). Este resultado concuerda con el publicado por Pereira *et al.*⁸⁴ donde los valores de LDL mostraban una relación directa con cambios en el cIMT ($r = 0,66$; $p=0,027$). Sin embargo, no conseguimos demostrar la relación de los triglicéridos con un incremento en el cIMT. Algunos autores aseveran que el nivel de triglicéridos está asociado con un estado proinflamatorio de las células endoteliales y pueden predecir el aumento del cIMT^{32,159}.

En cuanto a los tratamientos con estatinas ($p=0,265$), con antiagregantes ($p=0,323$) y con QT ($p=0,818$) no hemos detectado que produzcan diferencias

significativas en el cIMT, tal y como otros autores han demostrado hasta la fecha^{20,51,52,157}. El haber recibido tratamiento quirúrgico mediante cirugía cervical se ha acompañado de valores de cIMT superiores respecto a los que no han recibido este tipo de cirugía ($1,55 \pm 0,46$ vs. $1,10 \pm 0,31$; $p < 0,001$), lo que es esperable pues todos los pacientes que han sido intervenidos quirúrgicamente se encuentran dentro del grupo de irradiados.

Otro de los temas que genera controversia, es la hipótesis de que las alteraciones en la pared de la arteria se producen incluso a dosis bajas de RT. Para Martin *et al.*⁹⁰ el cIMT presenta un aumento significativo en las carótidas radiadas a partir de dosis superiores a 35 Gy ($1,26$ vs. $0,81$ $p = 0,031$). Sin embargo, otros autores no han conseguido demostrar esta relación^{30,51,52,148,153,157}. En nuestro estudio, dosis recibidas totales de RT inferiores a 60 Gy guardan relación con valores del cIMT superiores ($1,82 \pm 0,60$ vs. $1,47 \pm 0,38$; $p = 0,028$), hallándose una correlación lineal inversa entre el cIMT y la dosis de RT ($r = -0,395$; $p < 0,005$). Este resultado podría explicarse por la existencia dentro del grupo de menor dosis de RT de factores que influyen aumentando el valor de cIMT (sexo, edad y riesgo vascular). Dado que la mayoría de los estudios son de carácter retrospectivo y el tamaño de las muestras es más bien pequeño, resulta difícil sacar conclusiones fehacientes al respecto.

Al igual ocurre con el intervalo de tiempo transcurrido desde la RT donde algunos autores defienden la relación entre una elevación del cIMT y un periodo largo de tiempo. Es el caso de Dorresteijn *et al.*³⁰ que encuentran correlación entre el cIMT y un intervalo de más de 10 años desde la RT (media de crecimiento $0,67$ mm; $p = 0,007$) y proponen un incremento del cIMT de $0,062$ /año transcurrido desde la RT ($p = 0,008$). Otros abogan por la ausencia de asociación entre ambos²⁰, tal y como ha ocurrido en nuestro estudio donde el intervalo de tiempo no ha tenido efecto sobre el cIMT ($p = 0,062$). A corto plazo, Toprak *et al.*⁵¹ observan cambios significativos en el cIMT ($p < 0,001$) a las 6 semanas de la RT en un estudio prospectivo con 50 pacientes que recibieron RT ($0,68 \pm 0,11$ pre-RT vs. $0,87 \pm 0,16$ post-RT, $p < 0,001$) sin correlación alguna con la dosis recibida. En esta línea, Faruolo *et al.*⁹² observan en sus resultados que el cIMT aumenta significativamente $0,1$ mm a los 6 meses ($p = 0,0001$) y $0,25$ mm a los 12 meses ($p = 0,3$) de haber finalizado la RT. Estos datos indican que se produce un aumento significativo del cIMT en un período de tiempo más corto (1 a 2 años para pacientes con cáncer de cabeza y cuello) que, en la aterosclerosis clásica, lo que convierte al cIMT en un marcador temprano en el que basar los estudios de lesión vascular inducida por radiación.

6.3. Aumento de la rigidez arterial carotídea inducido por RT

El Ep y el β *index* son 2 parámetros convencionales de medición de la rigidez arterial que vienen determinados por cambios en la presión y en el diámetro arterial. El aumento del Ep y del β *index* se corresponde con un aumento de la rigidez arterial^{21,23,118,157,160}.

La RT produce una serie de lesiones en la pared de la arteria que condicionan una pérdida de tejido elástico y de fibras musculares. Como consecuencia se produce una fibrosis que ocasiona rigidez en la arteria y puede dar lugar a la formación de una placa ateromatosa¹⁷. Esta alteración contribuye al desarrollo de la enfermedad carotídea aumentando el riesgo de sufrir un evento cerebrovascular^{21,22,119,157}.

Se ha demostrado que la rigidez arterial de la carótida está presente incluso antes de que ocurra ningún síntoma. De hecho, se ha detectado en pacientes con tumores de cabeza y cuello que han sido radiados cuando el cIMT aún era normal^{23,62}.

En poblaciones de alto riesgo, como los diabéticos y los enfermos renales crónicos, la rigidez arterial ha sido identificada como un marcador precoz de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica^{22,158,161}. Esto sugiere que la rigidez arterial podría ser también un biomarcador precoz en el caso de aterosclerosis radioinducida. Por este motivo, nos planteamos medir el Ep y el β *index* mediante Eco-Doppler para evaluar la rigidez carotídea y así poder detectar de forma precoz los pacientes con tumores de cabeza y cuello que puedan estar en riesgo de sufrir un evento cerebrovascular.

En nuestro estudio detectamos diferencias significativas entre los pacientes radiados y no radiados, con parámetros de rigidez más elevados en los primeros. Nuestras cifras para el Ep ($2,328,57 \pm 1,222,29$ vs. $1.742,22 \pm 827,63$; $p=0,006$) y el β *index* ($22,65 \pm 11,46$ vs. $15,40 \pm 8,25$; $p<0,001$) fueron superiores a las publicadas por los estudios previos. Hay que resaltar que los estudios de rigidez en pacientes radiados son escasos y el rango de valores muy amplio. Esto se debe en parte a la heterogeneidad de los casos, pues parte de ellos corresponden a pacientes jóvenes tratados con RT por un linfoma de Hodking^{157,160,162} o un neuroblastoma⁸¹ y otros a pacientes adultos tratados por un carcinoma nasofaríngeo^{21,52,57,123} o un adenocarcinoma de mama^{163,164}. En cuanto al estudio prospectivo, el hecho de administrar la RT supuso un aumento significativo en ambos parámetros. El incremento del Ep fue de ($743,775 \pm 947,491$ ($p<0,001$)) y el del β

index de $10,876 \pm 11,345$ ($p < 0,001$) en el seguimiento a 12 meses tras haber finalizado la RT.

Zaletel *et al.*¹⁵⁷ compararon 23 pacientes radiados por linfoma Hodking ($Ep = 109,767 \pm 53,33$) con 26 controles ($Ep = 88,149 \pm 20,348$; $p = 0,008$), con resultados de *Ep* muy inferiores a los nuestros. Hay que resaltar que la diferencia en la media de edad de su estudio, tanto de los casos como de los controles, fue de 20 años respecto a la nuestra. Por otra parte, Gujral *et al.*²¹ compararon 50 arterias carótidas de pacientes irradiados unilateralmente, con una media de edad de 58 años, usando como control la arteria carótida contralateral. Aunque sus valores se aproximan más a los nuestros, siguen siendo inferiores ($Ep = 1267 \pm 1084$ en la arteria carótida irradiada *vs.* 775 ± 551 en la arteria carótida no irradiada y β *index* = $11,36 \pm 9,14$ *vs.* $10,63 \pm 7,83$) a lo que hay que añadir que la diferencia estadística solo se alcanzó con *Ep*. Estos valores discrepantes pueden explicarse si tenemos en cuenta que el *Ep* y el β *index* son parámetros de rigidez y, por tanto, tienen que ver con la elasticidad de la pared arterial, la cual, a partir de los 65 años disminuye^{23,52,123,158,160}. Así pues, nuestros valores pueden ser más altos porque la media de edad en ambos grupos (68 y 67 años) también es mayor. De hecho, nuestro análisis demostró la existencia de una correlación positiva entre la edad y la rigidez de tal manera que, al aumentar la edad, aumentó la rigidez arterial. En el modelo de regresión, los parámetros de rigidez varían por cada año adicional, si bien solo se consiguió alcanzar significación estadística para el *Ep* medio, que aumentó 37,82 kPa/año ($p < 0,001$), el *Ep* distal 23,80 kPa/año ($p = 0,013$) y el β *index* 0,315/año ($p = 0,001$).

El efecto de la exposición a la RT a largo plazo (> 5 años) influyó sobre la rigidez, aumentándola un promedio de 575,191 kPa en el caso del *Ep* ($p = 0,014$) y de 6,829 unidades en el caso del β *index* ($p < 0,003$).

Se estudió cada uno de los segmentos carotídeos estratificado por exposición, comprobando que la rigidez seguía siendo más elevada en todos los segmentos dentro del grupo de radiados con respecto al grupo de controles, si bien el valor del *Ep* en el segmento proximal de la CCA no llegó a alcanzar la significación estadística ($p = 0,115$).

La influencia del sexo sobre la rigidez aún es desconocida. Aunque el sexo masculino se ha postulado como un factor de riesgo independiente para el engrosamiento del cIMT¹⁵⁶, existen resultados contradictorios que proponen el sexo femenino como factor de riesgo¹⁴⁵ e incluso que no encuentran relación alguna con el sexo⁵². En nuestro

estudio los hombres mostraron valores significativamente superiores del Ep frente a las mujeres ($2129,77 \pm 1131,56$ vs. $1575 \pm 521,26$; $p=0,007$). Sin embargo, no se encontró asociación entre el sexo y el β index ($p=0,152$). Dado que solo se incluyeron 17 mujeres (8 radiadas y 9 controles), pensamos que sería necesario un estudio más amplio para esclarecer la influencia del sexo sobre la rigidez y la radiación.

Gujral *et al.*²¹ defienden que tanto el Ep como el β index están incrementados en pacientes hipertensos, lo que concuerda con Yuan *et al.*⁵² para los que el único FRCV asociado con la rigidez es la HTA ($p=0,16$). Por nuestra parte, al igual que Zhang *et al.*⁵⁷ no detectamos diferencias estadísticamente significativas entre la rigidez y los FRCV ($p>0,05$). En el caso de la HTA, realizamos además un modelo de regresión lineal donde la HTA ni actuó como confusora de la relación entre la exposición y la rigidez ni demostró tener un efecto intrínseco sobre la rigidez, ni para el Ep ($p=0,945$) ni para el β index ($p=0,907$). El hecho de que existan tan pocos estudios en pacientes radiados no contribuye a dilucidar el papel de la HTA en este campo.

Por otra parte, se detectó una correlación positiva entre el Ep y el β index y la escala de riesgo cardiovascular de Framingham, lo que determinó que el porcentaje de riesgo cardiovascular a 10 años es un factor de riesgo independiente para la rigidez arterial. En los modelos de regresión, el resultado fue que por cada punto porcentual de riesgo cardiovascular el valor del Ep se incrementó en 37,038 kPa ($p=0,004$) y el del β index en 0,249 unidades ($p=0,043$). Dorth *et al.*⁶⁷ en un estudio de 224 pacientes con tumores de cabeza y cuello demostraron que el riesgo de estenosis carotídea a los 4 años de la RT es del 14% (4-22%, $p<0,05$) y que, además, estaba relacionada con los factores de riesgo de Framingham con un *hazard ratio* de 1,6 por cada factor de riesgo presente.

No hemos hallado relación entre el tratamiento con antiagregación o con estatinas ni para Ep ni para el β index ($p>0,05$). Sin embargo, los pacientes sometidos a cirugía del cuello presentaron valores superiores del Ep ($p=0,002$) y el β index ($p<0,001$), lo que era esperable pues todos ellos se encontraban dentro del grupo de expuestos a RT.

En nuestro estudio, 10 de los pacientes radiados fueron además tratados con QT sin encontrar una asociación significativa entre la QT y una mayor rigidez arterial. Otros autores tampoco han encontrado relación alguna^{52,157,162}, aunque hay estudios que sugieren que el tratamiento con quimioterápicos como las antraciclinas pueden elevar la incidencia de eventos cardiovasculares^{165,166}.

Vatanen *et al.*⁸¹ sugieren que las alteraciones en la pared de la arteria se producen a dosis bajas de RT, incluso con 10-12 Gy de irradiación corporal total, aunque otros estudios, incluido el nuestro, no han podido demostrar relación alguna entre la dosis recibida y el incremento en la rigidez arterial^{52,57,157}. Se nos plantea la duda de si la variabilidad entre las dosis recibidas y/o el tipo de RT con diferentes técnicas al tratarse en algunos casos de regímenes antiguos, pueden haber influido en este resultado.

Tampoco encontramos relación entre el periodo de tiempo transcurrido desde la RT hasta la exploración y los parámetros de rigidez E_p y β *index*. Este hallazgo se corresponde con otros estudios en los que se propone que el efecto de la RT se produce principalmente durante los dos primeros años tras haber recibido la RT^{81,160}. De esta manera, los cambios en la pared del vaso, la luz, la calcificación y la aterosclerosis en la carótida común tras la RT ocurrirían en la fase temprana y no diferirían con el tiempo transcurrido tras la RT¹⁴⁸. La explicación es que, si la RT continuara aumentando la rigidez a un ritmo acelerado, debería existir una relación entre los parámetros de rigidez y el tiempo de supervivencia¹⁶⁰. Por otro lado, varios autores informan de que el riesgo de desarrollar estenosis carotídea es superior en aquellos pacientes que han sido radiados hace más de 5-10 años^{59,62}. El hecho de que la estenosis carotídea por aterosclerosis sea más severa en aquellos en los que ha transcurrido más tiempo desde la RT puede explicar la existencia de opiniones divergentes en cuanto a esta variable. En verdad, muy pocos estudios han investigado la relación entre la rigidez arterial y la dosis de RT y el intervalo de tiempo transcurrido desde la misma^{52,57,81,157,160,162}.

A falta de más estudios acerca del papel que desempeñan los marcadores de rigidez arterial E_p y β *index* en los pacientes radiados, queda claro que éstos se elevan en periodos de tiempo cortos tras la RT. Este hecho hace suponer que podrían representar un marcador precoz de RICS.

6.4. Alteraciones histopatológicas

Las arterias carótidas irradiadas presentan una serie de alteraciones histológicas similares a las que ocurren durante la aterosclerosis clásica pero su desarrollo tiene lugar de manera acelerada^{17,45}. El daño directo al endotelio y la oclusión de los *vasa vasorum* son características de las lesiones radioinducidas^{17,26,39}.

En etapas tempranas tras la RT se puede apreciar la hipertrofia de la íntima y la fragmentación de la lámina elástica interna, así como la desestructuración de las fibras

elásticas en la capa media²⁶. En fases más avanzadas, pueden aparecer depósitos lipídicos y placas de ateroma a nivel miointimal³⁹. En la media se producen fenómenos de necrosis e hiperplasia, con aumento del colágeno y pérdida de tejido elástico y fibras musculares. Estas alteraciones conllevan a una pérdida de elasticidad y fibrosis que afecta tanto a la capa media como a la adventicia³⁹. En estadios avanzados puede observarse ocupación de la luz arterial por progresión de las placas de ateroma e hiperplasia intimal pudiendo llegar a encontrar material fibrino-hialino en la luz en casos de trombosis⁷³.

Los principales hallazgos en nuestras muestras coinciden con las alteraciones descritas anteriormente para las lesiones radioinducidas. La hipertrofia de la capa íntima-media y la alteración de las fibras elásticas de la capa media fue una constante en todos los casos. Las placas de ateroma presentes no presentaban calcificación sino que estaban constituidas por el núcleo lipídico característico de las lesiones por RT^{39,51}.

6.5. Limitaciones

Muchos de los artículos publicados tienen notables limitaciones, entre las que están el escaso número de casos incluidos, las debilidades inherentes a las series retrospectivas, la falta de Eco-Doppler de base (pre-RT) y la presencia de variables que pueden inducir a confusión. Además, es difícil hacer coincidir todos los factores de riesgo que pueden contribuir a la estenosis de la arteria carótida en un estudio retrospectivo. Las disecciones cervicales pueden introducir un sesgo en los resultados, incrementando el riesgo de estenosis sobre el riesgo debido a la RT⁵⁹, si bien en la mayor parte de los estudios no se observa dicha influencia^{41,61}.

Ha de tenerse en cuenta que el intervalo de tiempo tan amplio en el estudio retrospectivo ha implicado cierta heterogeneidad puesto que los regímenes de tratamiento han sido diferentes entre los pacientes, en algunos casos con técnicas de irradiación cervical tradicionales y en otros con técnicas más actuales como la IMRT.

Por otra parte, apenas si se han llevado a cabo estudios prospectivos, posiblemente porque requieren muchos años de seguimiento (Tabla 48). Así, en una revisión sistemática realizada por *Gujral et al.*² de las 43 series que estudiaban la aterosclerosis radioinducida en la carótida, sólo 2 eran prospectivas^{73,93}. Recientemente, *Texakalidis et al.*¹²² han publicado un meta-análisis incluyendo otros 16 estudios prospectivos^{1,39,45,48,52,58,59,60,61,63,64,70,88,90,102,167}. Por nuestra parte, hemos encontrado tres estudios prospectivos más^{51,92,168}, si bien en uno no había controles⁹².

Tabla 48. Estudios prospectivos que estudian la influencia de la radioterapia sobre la arteria carótida

cIMT							
	n	Edad media (años)	Dosis RT media (Gy)	Seguimiento (meses)	Casos cIMT	Controles cIMT	p
<i>Faruolo et al.</i> ⁹²	50	65	62	6	0,9 (0,3)	1,02 (0,3)	0,0001
<i>Muzaffar et al.</i> ⁷³	36	64	60	12	0,67	0,84	<0,001
<i>Pereira et al.</i> ¹⁶⁸	11	58	44	3	0,87 (0,05)	0,95 (0,08)	<0,0001
<i>Toprak et al.</i> ⁵	50	61	60	1,2	0,68 (0,11)	0,87 (0,16)	<0,0001
<i>Fernández et al.</i> [‡]	14	61	60	12	1,01 (0,16)	1,34 (0,54)	< 0,001
	n	Edad media (años)	Dosis RT media (Gy)	Seguimiento (años)	Casos cIMT	Controles cIMT	p
<i>Bilora et al.</i> ⁹³	42	58	38	5	1,42	0,9	<0,05
<i>Cheng et al.</i> ³⁹	46	64	55	11	0,96	0,8	0,008
<i>Yuan et al.</i> ⁵²	69	52	67	4	0,681	0,527	0,001
<i>Martin et al.</i> ⁹⁰	40	52	48	8,4 (2-18)	1,104	0,85	0,0046
<i>King et al.</i> ⁸⁸	42	27	31	13 (5-22)	0,51	0,43	0,005
Estenosis							
	N	Edad media (años)	Dosis RT media (Gy)	Seguimiento (meses)	Estenosis >50% pre-RT	Estenosis >50% post-RT	p
<i>Greco et al.</i> ¹	39	62	55	36	0%	6%	0,24
	N	Edad media (años)	Dosis RT media (Gy)	Seguimiento (años)	Casos Estenosis >50%	Controles Estenosis >50%	p
<i>Brown et al.</i> ⁵	44	67	60	8,8 (4-23)	4,8%	No	0,5
<i>Carmody et al.</i> ⁶	23	68	61	6,5	21,7%	4%	<0,05
<i>Chang et al.</i> ⁵⁸	192	50	60	2 (0,3-19)	19,8%	No	<0,001
<i>Cheng et al.</i> ⁶¹	96	53	68	6,6 (2-28)	28%	No	NC
<i>Cheng et al.</i> ⁴⁵	95	60	60	-	33%	23%	0,035
<i>Dubec et al.</i> ⁶³	45	67	59	>5	38%	3,80%	<0,005
<i>Lam et al.</i> ⁴⁸	71	54	56	4-20	29,6%	0%	<0,001
<i>Lam et al.</i> ⁶⁴	80	53	57	4-26	30%	0%	NC
<i>Griewing et al.</i> ¹⁶⁷	16	60	56	1,6	-	-	-
<i>Steele et al.</i> ⁷⁰	40	68	64	10,2 (1-30)	40%	-	-
<i>Zhou et al.</i> ¹⁰²	72	54	71	5,7 (3-16)	37,5%	-	<0,05

‡ resultados pendientes de publicación

6.5.1. Limitaciones del estudio

Por nuestra parte, además de las limitaciones ya comentadas de los estudios publicados hasta la fecha debemos añadir el inconveniente de no haber podido diferenciar los regímenes de tratamiento radioterápico en cada uno de los pacientes pues, al haber sido tratados hace tantos años, no hemos tenido acceso a esos datos.

Si bien no se puede establecer la causa de las lesiones crónicas en el grupo retrospectivo, dado que en aquellos en los que se detectó una estenosis queda la duda de si ésta podría haberse desarrollado previamente a la RT, el hecho de compararlos con un grupo control de similares características y factores de riesgo, ha ayudado a esclarecer la relación de la RT en la RICS.

El estudio prospectivo se ha llevado a cabo con una muestra pequeña de pacientes lo que nos obliga a interpretar con cautela los resultados obtenidos. El hecho de que algunos pacientes tuviesen que desplazarse desde Oviedo hasta Gijón para realizar el Eco-Doppler, el que el estudio no fuese necesario para el tratamiento de su tumor activo y el deterioro físico y emocional, así como el fallecimiento de algunos de los pacientes tras el tratamiento, han supuesto una reducción importante en el número de casos.

7

CONCLUSIONES

1. La RT tiene efectos a largo plazo (5-20 años) sobre la arteria carótida en términos de estenosis carotídea, aumento del grosor íntima-media y de la rigidez arterial. Estas alteraciones implican un mayor riesgo de sufrir un evento cerebrovascular.
2. La RT incrementa el riesgo de estenosis de la ACC y de la ACI. Además, conlleva un engrosamiento de la capa íntima-media de la carótida y un incremento de la rigidez arterial.
3. A corto plazo (12 meses), se han observado alteraciones tempranas en la pared de la carótida tras la RT, tanto a nivel del cIMT, como de la rigidez. Las lesiones estenóticas requieren de tiempo de evolución para su desarrollo, por lo que en una fase temprana aún no están presentes.
4. Las características intrínsecas a la RT, como la dosis y el tiempo de latencia no han conseguido demostrar relación con la estenosis carotídea, el grosor íntima-media ni la rigidez arterial. En cuanto a otros factores concomitantes como la cirugía y la QT, solo la primera ha evidenciado estar asociada con estas alteraciones.
5. Los FRCV convencionales no han demostrado estar relacionados con las lesiones radioinducidas, sin embargo, la edad y el riesgo vascular sí que han influido en el aumento del cIMT y de la rigidez arterial.
6. Los marcadores séricos estudiados: colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, y triglicéridos, no han influido en el incremento del cIMT y de la rigidez tras la RT.
7. A nivel histológico, la RT produce hiperplasia de la íntima y de la media, con fragmentación de la lámina elástica interna e infiltrado inflamatorio. En fases avanzadas, pueden aparecer depósitos lipídicos y placas de ateroma.

8. El hecho de que estas lesiones aparezcan solo en las áreas irradiadas, que no estén directamente relacionadas con los FRCV y que con frecuencia afecten a la ACC, se traduce en que la RICS debe considerarse una entidad distinta a la aterosclerosis clásica.

9. Actualmente no existen protocolos de cribado en pacientes radiados para la detección de la patología carotídea, si bien en nuestro medio, la estenosis carotídea está presente hasta en un tercio de los pacientes con tumores de cabeza y cuello que han recibido RT. Dado que la evaluación ultrasonográfica del grado de estenosis carotídea, del aumento del grosor íntima-media y de la rigidez arterial es fácilmente aplicable y resulta eficaz para la detección de alteraciones en la pared arterial de los pacientes que han recibido RT cervical, parecería razonable implementar métodos de diagnóstico precoz y seguimiento mediante Eco-Doppler en estos pacientes.

8

BIBLIOGRAFÍA

1. Greco, A, Gallo A, De Virgilio A, Marinelli C, Macri GF, Fusconi M, Pagliuca G, de Vincentiis M. Carotid stenosis after adjuvant cervical radiotherapy in patients with head and neck cancers: a prospective controlled study. *Clin Otolaryngol* 2012;37:376-381.
2. Gujral DM, Chahal N, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Radiation-induced carotid artery atherosclerosis. *Radiother Oncol* 2014;110:31-38.
3. Warren S. Effects of radiation on normal tissues, VI: Effects of radiation on the cardiovascular system. *Arch Pathol.*1942;34:1070-1089.
4. 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.
5. Lindsay S, Kohn HI, Dakin RL, Jew J. Aortic atherosclerosis in the dog after localized aortic x-irradiation. *Circ Res.* 1962;10:51-59.
6. Levinson SA, Close MB, Ehrenfeld AX, Stoney RJ. Carotid artery occlusive disease following external cervical irradiation. *Arch Surg.* 1973;107:395-397.
7. Sams A. Histological changes in the larger blood vessels of the hind limb of the mouse after X-irradiation. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med.* 1965;9:165-74.
8. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA.* 1993;270:1949-1955.
9. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:419-424.
10. Van den Bogaard VA, Van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AM, Bantema-Joppe EJ, Van Dijk LV, Van Dijk-Peters FB, Marteiijn LA, de Bock GH, Burgerhof JG, Gietema JA, Langendijk JA, Maduro JH, Crijns AP. Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in patients with breast cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures. *J Clin Oncol.* 2017;35:1171-1178.
11. Heidenberg WJ, Lupovitch A, Tarr N. "Pulseless disease" complicating Hodgkin's disease. *JAMA.* 1966;195:488-491.
12. Thomas E, Forbus WD. Irradiation injury to the aorta and the lung. *Arch Pathol.* 1959;67:256-259.
13. Budin JA, Casarella WJ, Harisiadis L. Subclavian artery occlusion following radiotherapy for carcinoma of the breast. *Radiology.*1976; 118:169-173.

14. Dencker H, Holmdah KH, Lunderquist A, Oliverona H, Tylen U. Mesenteric angiography in patients with radiation injury to the bowel after pelvic irradiation. *Am J Roentgenol.* 1972;114:476-481.
15. Tracy GP, Brown DE, Johnson LW, Gottlieb AJ. Radiation-induced coronary artery disease. *JAMA.* 1974;228:1660-1662.
16. Savlov ED, Hahhas WA, May AG. Iliac and femoral arteriosclerosis following pelvic irradiation for carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol.* 1969;34:345-350.
17. Gujral DM, Shah BN, Chahal NS, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Clinical features of radiation-induced carotid atherosclerosis. *Clin Oncol.* 2014;26:94-102.
18. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115:459-467.
19. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med.* 1999;340:14-22.
20. Gujral DM, Shah BN, Chahal NS, Bhattacharyya S, Hooper J, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Carotid intima-medial thickness as a marker of radiation-induced carotid atherosclerosis. *Radiother Oncol.* 2016;118: 323-329.
21. Gujral DM, Shah BN, Chahal NS, Bhattacharyya S, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Arterial stiffness as a biomarker of radiation-induced carotid atherosclerosis. *Angiology.* 2016;67:266-271.
22. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1318-1327.
23. Bjällmark A, Lind B, Peolsson M, Shahgaldi K, Brodin LA, Nowak J. Ultrasonographic strain imaging is superior to conventional non-invasive measures of vascular stiffness in the detection of age-dependent differences in the mechanical properties of the common carotid artery. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:630-636.
24. Catalano M, Lamberti-Castronuovo A, Catalano A, Filocamo D, Zimbalatti C. Two-dimensional speckle-tracking strain imaging in the assessment of mechanical properties of carotid arteries: feasibility and comparison with conventional markers of subclinical atherosclerosis. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:528-535.
25. Yang EY, Dokainish H, Virani SS, Misra A, Pritchett AM, Lakkis N, Brunner G, Bobek J, McCulloch ML, Hartley CJ, Ballantyne CM, Nagueh SF, Nambi V. Segmental

- analysis of carotid arterial strain using speckle-tracking. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:1276-1284.
26. Plummer C, Henderson RD, O'Sullivan JD, Read SJ. Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: a review. *Stroke.* 2011;42:2410-8.
27. Abayomi OK. Neck irradiation, carotid injury and its consequences. *Oral Oncol.* 2004;40:872-878.
28. Murros KE, Toole JF. The effect of radiation on carotid arteries. A review article. *Arch Neurol.* 1989; 46: 449-455.
29. Sugihara T, Hattori Y, Yamamoto Y, Qi F, Ichikawa R, Sato A, Liu MY, Abe K, Kanno M. Preferential impairment of nitric oxide-mediated endothelium-dependent relaxation in human cervical arteries after irradiation. *Circulation.* 1999;100:635-641.
30. Dorresteijn LD, Kappelle AC, Scholz NM, Munneke M, Scholma JT, Balm AJ, Bartelink H, Boogerd W. Increased carotid wall thickening after radiotherapy on the neck. *Eur J Cancer.* 2005;41:1026-1030.
31. Aarnoudse MW, Lamberts HB, Dijk F, Vos J, deVries AJ. Monocytes and radiation induced atheromatosis in rabbits. *Virchows Arch.* 1984;47:211-216.
32. Zheng Z, Zhao Q, Wei J, Wang B, Wang H, Meng L, Xin Y, Jiang X. Medical prevention and treatment of radiation-induced carotid injury. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110664.
33. Holler V, Buard V, Roque T, Squiban C, Benderitter M, Flamant S, Tamarat R. Early and late protective effect of bone marrow mononuclear cell transplantation on radiation-induced vascular dysfunction and skin lesions. *Cell Transplant.* 2019;28:116-128.
34. Halle M, Gabrielsen A, Paulsson-Berne G, Gahm C, Agardh HE, Farnebo F, Tornvall P. Sustained inflammation due to nuclear factor-kappa B activation in irradiated human arteries. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1227-1236.
35. Zhao W, Robbins ME. Inflammation and chronic oxidative stress in radiation-induced late normal tissue injury: therapeutic implications. *Curr Med Chem.* 2009;16:130-143.
36. Gabriels K, Hoving S, Gijbels MJ, Pol JF, te Poele JA, Biessen EA, Daemen MJ, Stewart FA, Heeneman S. Irradiation of existing atherosclerotic lesions increased inflammation by favoring pro-inflammatory macrophages. *Radiother Oncol.* 2014;110:455-460.

37. Zidar N, Ferluga D, Hvala A, Popović M, Soba E. Contribution to the pathogenesis of radiation-induced injury to large arteries. *J Laryngol Otol.* 1997;111:988-990.
38. Louis EL, McLoughlin MJ, Wortzman G. Chronic damage to medium and large arteries following irradiation. *J Can Assoc Radiol.* 1974;25:94-104.
39. Cheng SW, Ting AC, Wu LL. Ultrasonic analysis of plaque characteristics and intimal-medial thickness in radiation-induced atherosclerotic carotid arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;24:499-504.
40. Fajardo LF. Basic mechanisms and general morphology of radiation injury. *Semin Roentgenol.* 1993;28:297-302.
41. Moritz MW, Higgins RF, Jacobs JR. Duplex imaging and incidence of carotid radiation injury after high-dose radiotherapy for tumors of the head and neck. *Arch Surg.* 1990;125:1181-1183.
42. Himmel PD, Hassett JM. Radiation-induced chronic arterial injury. *Semin Surg Oncol.* 1986;2:225-247.
43. Silverberg GD, Britt RH, Goffinet DR. Radiation-induced carotid artery disease. *Cancer.* 1978;41:130-137.
44. Fajardo LF, Berthrong M. Vascular lesions following radiation. *Pathol Annu.* 1988;1:297-330.
45. Cheng SW, Ting AC, Ho P, Wu LL. Accelerated progression of carotid stenosis in patients with previous external neck irradiation. *J Vasc Surg.* 2004;39:409-415.
46. Russell NS, Hoving S, Heeneman S, Hage JJ, Woerdeman LA, de Bree R, Lohuis PJ, Smeele L, Cleutjens J, Valenkamp A, Dorresteijn LD, Dalesio O, Daemen MJ, Stewart FA. Novel insights into pathological changes in muscular arteries of radiotherapy patients. *Radiother Oncol.* 2009;92:477-483.
47. Fokkema M, den Hartog AG, van Lammeren GW, Bots ML, Pasterkamp G, Vink A, Moll FL, de Borst GJ. Radiation-induced carotid stenotic lesions have a more stable phenotype than de novo atherosclerotic plaques. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;43:643-648.
48. Lam WW, Liu KH, Leung SF, Wong KS, So NM, Yuen HY, Metreweli C. Sonographic characterisation of radiation-induced carotid artery stenosis. *Cerebrovasc Dis.* 2002;13:168-173.
49. Anzidei M, Suri JS, Saba L, Sanfilippo R, Laddeo G, Montisci R, Piga M, Argiolas GM, Raz E. Longitudinal assessment of carotid atherosclerosis after Radiation

- Therapy using Computed Tomography: A case control Study. *Eur Radiol.* 2016;26:72-78.
50. Thalhammer C, Husmann M, Glanzmann C, Studer G, Amann-Vesti BR. Carotid artery disease after head and neck radiotherapy. *Vasa.* 2015;44:23-30.
51. Toprak U, Aytas I, Ustuner E, Habiboglu R, Aslan N, Paşaoğlu E, Karademir A. Sonographic assessment of acute changes in plaque size and echogenicity and in intima-media thickness of carotid arteries after neck radiation therapy. *J Clin Ultrasound.* 2012;40:566-571.
52. Yuan C, Wu VW, Yip SP, Kwong DL, Ying M. Predictors of the extent of carotid atherosclerosis in patients treated with radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One.* 2014;9:e116284.
53. Feehs RS, McGuirt WF, Bond MG, Strickland HL, Craven TE, Hiltbrand JB. Irradiation. A significant risk factor for carotid atherosclerosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117:1135-1137.
54. Houdart E, Mounayer C, Chapot R, Saint-Maurice JP, Merland JJ. Carotid stenting for radiation-induced stenoses: a report of 7 cases. *Stroke.* 2001;32:118-121.
55. Hill AB. Should patients be screened for asymptomatic carotid artery stenosis? *Can J Surg.* 1998;41:208-213.
56. de Weerd M, Greving JP, de Jong AW, Buskens E, Bots ML. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis. *Stroke.* 2009;40:1105-1113.
57. Zhang X, Yu Y, Yang K, Bai X, Wang T, Feng Y, Xu R, Yang B, Wang X, Jiao L, Ma Y. Clinical outcomes of radiation-induced carotid stenosis: A systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29:104929.
58. Chang YJ, Chang TC, Lee TH, Ryu SJ. Predictors of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck cancers. *J Vasc Surg.* 2009;50:280-285.
59. Brown PD, Foote RL, McLaughlin MP, Halyard MY, Ballman KV, Collie AC, Miller RC, Flemming KD, Hallett JW. 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.
60. Carmody BJ, Arora S, Avena R, Curry KM, Simpkins J, Cosby K, Sidawy AN. Accelerated carotid artery disease after high-dose head and neck radiotherapy: is there a role for routine carotid duplex surveillance? *J Vasc Surg.* 1999;30:1045-1051.

61. Cheng SW, Ting AC, Lam LK, Wei WI. Carotid stenosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126:517-521.
62. Cheng SW, Wu LL, Ting AC, Lau H, Lam LK, Wei WI. Irradiation-induced extracranial carotid stenosis in patients with head and neck malignancies. *Am J Surg.* 1999;178:323-328.
63. Dubec JJ, Munk PL, Tsang V, Lee MJ, Janzen DL, Buckley J, Seal M, Taylor D. Carotid stenosis in patients who have undergone radiation therapy for head and neck malignancy. *Br J Radiol.* 1998;71:872-875.
64. Lam WW, Yuen HY, Wong KS, Leung SF, Liu KH, Metreweli C. Clinically underdetected asymptomatic and symptomatic carotid stenosis as a late complication of radiotherapy in Chinese nasopharyngeal carcinoma patients. *Head Neck.* 2001;23:780-784.
65. Bashar K, Healy D, Clarke-Moloney M, Burke P, Kavanagh E, Walsh SR. Effects of neck radiation therapy on extra-cranial carotid arteries atherosclerosis disease prevalence: systematic review and a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9:e110389.
66. Lam WW, Leung SF, So NM, Wong KS, Liu KH, Ku PK, Yuen HY, Metreweli C. Incidence of carotid stenosis in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy. *Cancer.* 2001;92:2357-2363.
67. Dorth JA, Patel PR, Broadwater G, Brizel DM. Incidence and risk factors of significant carotid artery stenosis in asymptomatic survivors of head and neck cancer after radiotherapy. *Head Neck.* 2014;36:215-219.
68. Halak M, Fajer S, Ben-Meir H, Loberman Z, Weller B, Karmeli R. Neck irradiation: a risk factor for occlusive carotid artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;23:299-302.
69. Huang TL, Hsu HC, Chen HC, Lin HC, Chien CY, Fang FM, et al. Long-term effects on carotid intima-media thickness after radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol.* 2013;8:261.
70. Steele SR, Martin MJ, Mullenix PS, Crawford JV, Cuadrado DS, Andersen CA. Focused high-risk population screening for carotid arterial stenosis after radiation therapy for head and neck cancer. *Am J Surg.* 2004;5:594-598.
71. Liapis C, Kakisis J, Papavassiliou V, Ntanou A, Kontopoulou S, Kaperonis E, Koumakis K, Gogas J. Internal carotid artery stenosis: rate of progression. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;19:111-117.

72. Muluk SC, Muluk VS, Sugimoto H, Rhee RY, Trachtenberg J, Steed DL, Jarrett F, Webster MW, Makaroun MS. Progression of asymptomatic carotid stenosis: a natural study in 1004 patients. *J Vasc Surg.* 1999;29:208-216.
73. Muzaffar K, Collins SL, Labropoulos N, Baker WH. A prospective study of the effects of irradiation on the carotid artery. *Laryngoscope.* 2000;110:1811-1814.
74. Martínez-Hervás S, Bauer-Iquierdo SI, Priego MA, Real JT, Carmena R, Ascaso JF. Grosor íntima-media carotídeo y frecuencia de placas de ateroma en población española sin factores de riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl.* 2012;24:181-187.
75. Valdivieso P. Grosor íntima-media carotídeo: de la investigación a la clínica. *Clin Invest Arterioscl.* 2012;24:202-203.
76. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39:3021-3104.
77. Wilbers J, Dorresteijn LD, Haast R, Hoebbers FJ, Kaanders JH, Boogerd W, van Werkhoven ED, Nowee ME, Hansen HH, de Korte CL, Kappelle AC, van Dijk EJ. Progression of carotid intima media thickness after radiotherapy: a long-term prospective cohort study. *Radiother Oncol.* 2014;113: 359-363.
78. Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vascul Pharmacol.* 2016;77:1-7.
79. Van Sloten TT, Sedahat S, Laurent S, London GM, Pannier B, Ikram MA, Kavousi M, Mattace-Raso F, Franco OH, Boutouyrie P, Stehouwer CDA. Carotid stiffness is associated with incident stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(19):2116-2125.
80. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Carotid atherosclerosis, arterial stiffness and stroke events. *Adv Cardiol.* 2007;44:173-186.
81. Vatanen A, Sarkola T, Ojala TH, Turanlahti M, Jahnukainen T, Saarinen-Pihkala UM, Jahnukainen K. Radiotherapy-related arterial intima thickening and plaque formation in childhood cancer survivors detected with very-high resolution ultrasound during young adulthood. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62:2000-2006.

82. Huang YS, Lee CC, Chang TS, Ho HC, Su YC, Hung SK, Lee MS, Chou P, Chang YH, Lee CC. Increased risk of stroke in young head and neck cancer patients treated with radiotherapy or chemotherapy. *Oral Oncol.* 2011;47:1092-1097.
83. Mannami T, Baba S, Ogata J. Strong and significant relationships between aggregation of major coronary risk factors and the acceleration of carotid atherosclerosis in the general population of a Japanese city: the Suita Study. *Arch Intern Med.* 2000;160:2297-2303.
84. Pereira EB, Gemignani T, Sposito AC, Matos-Souza JR, Nadruz W Jr. Low-density lipoprotein cholesterol and radiotherapy-induced carotid atherosclerosis in subjects with head and neck cancer. *Radiat Oncol.* 2014;9:134.
85. Gujral DM, Shah BN, Chahal NS, Bhattacharyya S, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Do traditional risk stratification models for cerebrovascular events apply in irradiated head and neck cancer patients?. *QJM.* 2016;109:383-389.
86. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ.* 2008;336:1475-1482.
87. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Derivation and validation of QStroke score for predicting risk of ischaemic stroke in primary care and comparison with other risk scores: a prospective open cohort study. *BMJ.* 2013;346:2573.
88. King LJ, Hasnain SN, Webb JA, Kingston JE, Shafford EA, Lister TA, Shamash J, Reznik RH. Asymptomatic carotid arterial disease in young patients following neck radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Radiology.* 1999;213:167-172.
89. Gianicolo ME, Gianicolo EA, Tramacere F, Andreassi MG, Portaluri M. Effects of external irradiation of the neck region on intima media thickness of the common artery. *Cardiovasc Ultrasound.* 2010;8:8.
90. 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.
91. Elerding SC, Fernandez RN, Grotta JC, Lindberg RD, Causay LC, McMurtrey MJ. Carotid artery disease following external cervical irradiation. *Ann Surg.* 1981;194:609-615.
92. Faruolo M, Fiorentino A, Gallucci G, Lapadula L, Fusco V. Intimal-medial thickness and carotid arteries lumen in irradiated patients for head and neck cancer: preliminary data of an observational study. *Clin Transl Oncol.* 2013;15:861-864.

93. Bilora F, Pietrogrande F, Campagnolo E, Rossato A, Polato G, Pomerri F, Muzio PC. Are Hodgkin and non-Hodgkin patients at a greater risk of atherosclerosis? A follow-up of 3 years. *Eur J Cancer Care*. 2010;19:417–419.
94. Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE. Carotid bruits and cerebrovascular disease risk: a meta-analysis. *Stroke*. 2010;41:2295-2302.
95. Naylor AR, Ricco JB, Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, Hamilton G, Kakisis J, Kakkos S, Lepidi S, Markus HS, McCabe DJ, Roy J, Sillesen H, Van den Berg JC, Vermassen F, Kolh P, Chakfe N, Hinchliffe RJ, Koncar I, Lindholt JS, Vega de Ceniga M, Verzini F, Archie J, Bellmunt S, Chaudhuri A, Koelemay M, Lindahl AK, Padberg F, Venermo M. Management of atherosclerotic carotid and vertebral artery disease: 2017 clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55:3-81.
96. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Naqvi T, Prati T, Rundek T, Sitzer M, Schiminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaur E, Woo KS. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:290-296.
97. Fisher M, Martin A, Cosgrove M, Norris JW. The NASCET-ACAS plaque project. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Stroke*. 1993;24:24-5.
98. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomized trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351:1379-1387.
99. Cheng KS, Baker CR, Hamilton G, Hoeks APG, Seifalian AM. Arterial elastic properties and cardiovascular risk/event. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;24:383-397.
100. Petersen LH, Jensen RE, Parnell J. Mechanical properties of arteries in vivo. *Circ Res*. 1960; 8:622-639.
101. Hayashi K. Experimental approaches on measuring the mechanical properties and constitutive laws of arterial walls. *J Biomech Eng*. 1993;115:481-488.
102. Zhou L, Xing P, Chen Y, Xu X, Shen J, Lu X. Carotid and vertebral artery stenosis evaluated by contrast enhanced MR angiography in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy: a prospective cohort study. *Br J Radiol*. 2015;88:20150175.

103. Haynes JC, Machtay M, Weber RS, Weinstein GS, Chalian AA, Rosenthal DI. Relative risk of stroke in head and neck carcinoma patients treated with external irradiation. *Laryngoscope*. 2002;112:1883-7.
104. Bowers DC, McNeil DE, Liu Y, Yasui Y, Stovall M, Gurney JG, Hudson MM, Donaldson SS, Packer RJ, Mitby PA, Kasper CE, Robison LL, Oeffinger KC. Stroke as a late treatment effect of Hodgkin's Disease: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2005;23:6508-6515.
105. Ernemann U, Herrmann C, Plontke S, Schäfer J, Plasswilm L, Skalej M. Pseudoaneurysm of the superior thyroid artery following radiotherapy for hypopharyngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112:188-190.
106. McDonald MW, Moore MG, Johnstone PA. Risk of carotid blowout after reirradiation of the head and neck: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:1083-1089.
107. Suárez Nieto C, Estevan Solano JM, Burón Martínez G, Fuente Martín E, Méndez Colunga JC, Abril García A. The carotid artery in head and neck oncology. *Clin Otolaryngol*. 1980;5:403-417.
108. Chen YJ, Wang CP, Wang CC, Jiang RS, Lin JC, Liu SA. Carotid blowout in patients with head and neck cancer: associated factors and treatment outcomes. *Head Neck*. 2015;37:265-72.
109. Powitzky R, Vasan N, Krempl G, Medina J. Carotid blowout in patients with head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2010;119:476-484.
110. Maran AG, Amin M, Wilson JA. Radical neck dissection: a 19-year experience. *J Laryngol Otol*. 1989;103:760-764.
111. Upile T, Triaridis S, Kirkland P, Archer D, Searle A, Irving C, Rhys Evans P. The management of carotid artery rupture. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005;262:555-60.
112. Roh JL, Suh DC, Kim MR, Lee JH, Choi JW, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Endovascular management of carotid blowout syndrome in patients with head and neck cancers. *Oral Oncol*. 2008;44:844-850.
113. Timmers HJ, Karemaker JM, Lenders JW, Wieling W. Baroreflex failure following radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Clin Auton Res*. 1999;9:317-324.
114. Sharabi Y, Dendi R, Holmes C, Goldstein DS. Baroreflex failure as a late sequela of neck irradiation. *Hypertension*. 2003;42:110-116.

115. LeFevre M, Siu AL, Peters, JJ, Bibbins-Domingo K, Baumann LC, Curry SJ, Davidson KW, Ebell M, Garcia FAR, Gillman MW, Herzstein K, Kemper AR, Kurth AE, Owens DK, Phillips WR, Phipps MG, Pignone MP. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014;161:356-62.
116. Carpenter DJ, Mowery YM, Broadwater G, Rodrigues A, Wisdom AJ, Dorth JA, et al. The risk of carotid stenosis in head and neck patients after radiation therapy. *Oral Oncol.* 2018;80:9-15.
117. Ricotta JJ, AbuRahma A, Ascher E, Eskandari M, Faires P, Lal BK. Updated Society for Vascular Surgery guidelines. *J Vasc Surg.* 2011;54:1-31.
118. Liao W, Zheng Y, Bi S, Zhang B, Xiong Y, Li Y, Fang W, Xiao S, Yang L, Thea A, Liu J. Carotid stenosis prevalence after radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis. *Rdiother Oncol.* 2019;133:167-175.
119. Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, Giordano SH, Garden AS, Woodward WA, Krumholz HM, Weber RS, Ang KK, Rosenthal DI. Cerebrovascular disease risk in older head and neck cancer patients after radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2008;26:5119-5125.
120. Xu J, Cao Y. Radiation-induced carotid artery stenosis: a comprehensive review of the literature. *Intervent Neurol.* 2013;2:183-192.
121. Trojanowski P, Sojka M, Trojanowska A, Wolski A, Roman T, Jargiello T. Management of radiation induced carotid stenosis in head and neck cancer. *Transl Oncol.* 2019;12:1026-1031.
122. Texakalidis P, Giannopoulos S, Tsouknidas I, Song S, Rivet DJ, Reiter ER, et al. Prevalence of carotid stenosis following radiotherapy for head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2020;42:1077-1088.
123. Yuan C, Wu VW, Yip SP, Kwong DL, Ying M. Ultrasound evaluation of carotid atherosclerosis in post-radiotherapy nasopharyngeal carcinoma patients, type 2 diabetics, and healthy controls. *Ultraschall Med.* 2017;38:190-197.
124. Dobs AS, Nieto FJ, Szklo M, Barnes R, Sharrett AR, Ko WJ. Risk factors for popliteal and carotid wall thicknesses in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol.* 1999;150:1055-1067.
125. Favre JP, Nourissat A, Duprey A, Nourissat G, Albertini JN, Becquemin JP. Endovascular treatment for carotid artery stenosis after neck irradiation. *J Vasc Surg.* 2008;48:852-858.

126. Gaugler MH, Vereycken-Holler V, Squiban C, Vandamme M, Vozenin-Brotons MC, Benderitter M. Pravastatin limits endothelial activation after irradiation and decreases the resulting inflammatory and thrombotic responses. *Radiat Res.* 2005;163:479–487.
127. Wilbers J, Kappelle AC, Kessels RPC, Steens SCA, Meijer FJA, Kaanders JH, Haast RAM, Versteeg LE, Tuladhar AM, de Korte CL, Hansen HHG, Hoebbers FJ, Boogerd W, van Werkhoven ED, Nowee ME, Hart G, Bartelink H, Dorresteijn LD, van Dijk EJ. Long term cerebral and vascular complications after irradiation of the neck in head and neck cancer patients: a prospective cohort study: study rationale and protocol. *BMC Neurol.* 2014;14:132.
128. Fokkema M, den Hartog AG, Bots ML, van der Tweel I, Moll FL, Jan de Borst G. Stenting Versus Surgery in Patients With Carotid Stenosis After Previous Cervical Radiation Therapy Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2012;43:793-801.
129. Rockman CB, Riles TS, Fisher FS, Adelman MA. The Surgical Management of Carotid Artery Stenosis in Patients with Previous Neck Irradiation. *Am J Surg.* 1996;172:191-195.
130. Magne JL, Pirvu A, Sessa C, Cochet E, Blaise H, Ducos C. Carotid Artery Revascularisation Following Neck Irradiation: Immediate and Long-Term Results. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;43:4-7.
131. Renard R, Davaine JM, Couture T, Jayet J, Tresson P, Gaudric J, et al. Surgical repair of radiation-induced carotid stenosis. *J Vasc Surg.* 2020;72(3):959-967.
132. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen T, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman E, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Culip DE. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1572-1579.
133. Yip HK, Sungf PH, Wuf CJ, Yu CM. Carotid stenting and endarterectomy. *Int J Cardiol.* 2016;214:166-174.
134. Tallarita T, Oderich GS, Lanzino G, Cloft H, Kallmes D, Bower TC. Outcomes of carotid artery stenting versus historical surgical controls for radiationinduced carotid stenosis. *J Vasc Surg.* 2011;53:629-636.
135. Kashyap VS, Moore WS, Quinones-Baldrich WJ. Carotid artery repair for radiation-associated atherosclerosis is a safe and durable procedure. *J Vasc Surg.* 1999;29:90-96.

136. Brott TG, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Mackey A, Brooks W, Moore WS, Mantese VA. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2016;374:1021-1031.
137. Garg N, Karagiorgos N, Pisimisis GT, Sohal DP, Longo GM, Johanning JM, Lynch TG, Pipinos II. Cerebral protection devices reduce periprocedural strokes during carotid angioplasty and stenting: a systematic review of the current literature. *J Endovasc Ther.* 2009;16:412-427.
138. Erben Y, Franco-Mesa C, Miller D, Lanzino G, Bendok BR, Li Y, Sandhu SJS, Barrett KM, Freeman WD, Lin M, Huang JF, Huynh T, Farres H, Brott TG, Hakaim AG, Brigham TJ, Todnem ND, Tawk RG, Meschia JF. Higher risk for reintervention in patients after stenting for radiation-induced internal carotid artery stenosis: a single-center analysis and systematic review. *Ann Vasc Surg.* 2020;26:S0890-5096(20)31070-0.
139. Hung CS, Lin MS, Chen YH, Huang CC, Li HY, Kao HL. Prognostic factors for neurologic outcome in patients with carotid artery stenting. *Acta Cardiol Sin.* 2016;32:205-214.
140. Huang MP, Fang HY, Chen CY, Tan TY, Kuo YL, Hsieh IC, Yip HK, Wu CJ. Long-term outcomes of carotid artery stenting for radiation-associated stenosis. *Biomed J.* 2013;36:144-149.
141. Protack CD, Bakken AM, Saad WA, Illig KA, Waldman DL, Davies MG. Radiation arteritis: a contraindication to carotid stenting?. *J Vasc Surg.* 2007;45:110-117.
142. Jones RW, Conant M, Tanious A, Armstrong P, Moudgill N, Back M. Single center outcomes of carotid artery stenting in veterans with prior head and neck cancer. *Ann Vasc Surg.* 2021;70:230-236.
143. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:743-753.
144. Sano N, Satow T, Maruyama D, Kataoka H, Morita K, Ishibashi-Ueda H, Iihara K. Relationship between histologic features and outcomes of carotid revascularization for radiation-induced stenosis. *J Vasc Surg.* 2015;62:370-377.
145. Meeske KA, Slegel SE, Gilsanz V, Bernstein L, Nelson MB, Sposto R, Weaver FA, Lavey RS, Mack WJ, Nelson MD. Premature carotid artery disease in pediatric survivors treated with neck irradiation. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53:615-621.

146. Li CS, Schminke U, Tan TY. Extracranial carotid artery disease in nasopharyngeal carcinoma patients with post-irradiation ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112:682-686.
147. Tai SM-L, Niyaz M, Ng C-G, Govindasamy GK, Tan C-T. Extracranial carotid stenosis after radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma, a Malaysian study. *Neurol Asia.* 2013;18:143-151.
148. Kim BJ, Kang HG, Lee SW, Jung J, Lee MH, Kang DW, Kim JS, Kwon SU. Changes in the common carotid artery after radiotherapy: wall thickness, calcification and atherosclerosis. *J Clin Neurol.* 2018;14:35-42.
149. Makita C, Okada S, Kajiura Y, Tanaka O, Asahi Y, Yamada N, Yanagida M, Kumagai M, Murase S, Ito M, Kumano T, Matsuo M. Vascular events from carotid artery atherosclerosis after radiation therapy for laryngeal and hypopharyngeal cancer: the incidence and risk factors. *Nagoya J Med Sci.* 2020;82:747-761.
150. Yeh YC, Fang KM, Hsu WL, Liao LJ. The effectiveness of high-resolution ultrasound in the assessment of the carotid intima-media thickness for postirradiated neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276:1167-1173.
151. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SCC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45:2160-2236.
152. Jacoby D, Hajj J, Javaheri A, deGoma E, Lin A, Ahn P, Quon H. Carotid intima-media thickness measurements promises to improve cardiovascular risk evaluation in head and neck cancer patients. *Clin Cardiol.* 2015;38:280-284.
153. Shariat M, Alias NAA, 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;84:609-612.
154. Veller MG, Fisher CM, Nicolaidis AN, Renton S, Geroulakos G, Stafford NJ, Sarker A, Szendro G, Belcaro G. Measurement of the ultrasonic intima-media complex thickness in normal subjects. *J Vasc Surg.* 1993;17:719-25.
155. So NM, Lam WW, Chook P, Woo KS, Liu KH, Leung SF, Wong KS, Metreweli C. Carotid intima-media thickness in patients with head and neck irradiation for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Clin Radiol.* 2002;57:600-603.

156. Krawczuk-Rybak M, Tomczuk-Ostapczuk M, Panaisuk A, Goscik E. Carotid intima-media thickness in young survivors of childhood cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2017;61:85-92.
157. Zaletel LZ, Popit M, Zaletel M. Is carotid stiffness a possible surrogate for stroke in long-term survivors of childhood cancer after neck radiotherapy? *Radiol Oncol.* 2018;52:136-142.
158. Giannarelli C, Bianchini E, Bruno RM, Magagna A, Landini L, Faita F, Gemignani V, Penno G, Taddei S, Ghiadoni L. Local carotid stiffness and intima-media thickness assessment by a novel ultrasound-based system in essential hypertension. *Atherosclerosis.* 2012;223:372-377.
159. Norata GD, Raselli S, Grigore L, Garlaschelli K, Vianello D, Bertocco S, Zambon A, Catapano AL. Small dense LDL and VLDL predict common carotid artery IMT and elicit an inflammatory response in peripheral blood mononuclear and endothelial cells. *Atherosclerosis.* 2009;206:556-562.
160. Van Leeuwen-Segarceanu EM, Dorresteijn LDA, Vogels OJM, Biesma DH, Bos WJW. Arterial stiffness is increased in Hodgking lymphoma survivors treated with radiotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2013;54:1734-1741.
161. Muhammad IF, Borne Y, Östling G, Kennbäck C, Gottsäter M, Persson M, Nilsson PM, Engström G. Arterial stiffness and incidence of diabetes: a population-based cohort study. *Diabetes Care.* 2017;40:1739-1745.
162. Krystal JI, Reppucci M, Mayr T, Fish JD, Sethna C. Arterial stiffness in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62:1832-1837.
163. Filatova AY, Vitsenya MV, Potekhina AV, Gavryushina SV, Pylaeva EA, Pestova AB, Stenina MB, Frolova MA, Shchinova AM, Klesareva EA, Afanasieva OI, Arefeva TI, Ageev FT. Atherosclerosis of brachiocephalic arteries and arterial stiffness in patients with breast cancer. *Kardiologiia.* 2019;59:43-52.
164. Vallerio P, Sarno L, Stucchi M, Musca F, Casadei F, Maloberti A, Lestuzzi C, Mancina G, Moreo A, Palazzi M, Giannattasio C. Long-term effects of radiotherapy on arterial stiffness in breast cancer women. *Am J Cardiol.* 2016;118:771-776.
165. Mozos I, Borzak G, Caraba A, Mihaescu R. Arterial stiffness in hematologic malignancies. *Onco Targets Ther.* 2017;10:1381-1388.
166. Lee CC, Su YC, Ho HC, Hung SK, Lee MS, Chiou WY, Chou P, Huang YS. Increased risk of ischemic stroke in young nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:833-838.


167. Griewing B, Guo Y, Doherty C, Feyerabend M, Wessel K, Kessler C. Radiation-induced injury to the carotid artery: a longitudinal study. *Eur J Neurol.* 1995;2:379-383.
168. Pereira Lima MN, Biolo A, Foppa M, da Rosa PR, Rohde LE, Clausell N. A prospective, comparative study on the early effects of local and remote radiation therapy on carotid intima-media thickness and vascular cellular adhesion molecule-1 in patients with head and neck and prostate tumors. *Radiother Oncol.* 2011;101:449-453.

9

ANEXO



Radiation-induced carotid artery lesions

Verónica Fernández-Alvarez¹ · Fernando López^{2,3,4}  · Carlos Suárez^{3,4} · Primoz Stojan⁵ · Avraham Eisbruch⁶ · Carl E. Silver⁷ · William M. Mendenhall⁸ · Johannes A. Langendijk⁹ · Alessandra Rinaldo¹⁰ · Anne W. M. Lee¹¹ · Jonathan J. Beitler¹² · Robert Smee¹³ · Javier Alvarez¹ · Alfio Ferlito¹⁴

Received: 11 September 2017 / Accepted: 10 April 2018 / Published online: 20 April 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Purpose To review the current aspects of knowledge related to the risk of cerebrovascular events in patients receiving head and neck radiotherapy.

Methods A literature search was performed in PubMed. Papers meeting selection criteria were reviewed.

Results We provide an update on the problem by identifying key studies that have contributed to our current understanding of the epidemiology, radiologic features, pathogenesis, and treatment of the disease. The incidence of carotid artery stenosis ranged from 18 to 38% in patients who underwent radiotherapy for head and neck cancer versus from 0 to 9.2% among the nonirradiated patients. Neck irradiation increases the intima-media thickness of the carotid artery wall. These changes are the earliest visible alteration in the carotid wall and are also detected with color Doppler ultrasonography. Endovascular treatment with a carotid angioplasty and stenting is the first-line treatment for most symptomatic patients.

Conclusions Radiation-induced atherosclerosis is a different and accelerated form of atherosclerosis, which implies a more aggressive disease with a different biologic behavior. The disease is characterized by a high rate of carotid artery stenosis compared to those observed in nonirradiated control group patients. To prevent the risk of stroke, surveillance and imaging with ultrasonography should enable detection of severe stenosis. Endovascular treatment with a carotid angioplasty and stenting has been proposed as an attractive and minimally invasive alternative for some radiation-induced stenoses.

Keywords Carotid stenosis · Radiotherapy · Head and neck neoplasms · Atherosclerosis · Endarterectomy, carotid

V. Fernández-Alvarez and F. López contributed equally to this work.

This article was written by members and invitees of the International Head and Neck Scientific Group (www.IHNSG.com).

✉ Carlos Suárez, MD, PhD
csuareznieto@gmail.com

¹ Department of Vascular Surgery, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, Spain

² Department of Otolaryngology, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain

³ Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias and CIBERONC, ISCIII, Oviedo, Spain

⁴ Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias, University of Oviedo, Oviedo, Spain

⁵ Department of Radiation Oncology, Institute of Oncology, Ljubljana, Slovenia

⁶ Department of Radiation Oncology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

⁷ Department of Surgery, University of Arizona, Phoenix, AZ, USA

⁸ Department of Radiation Oncology, University of Florida, Gainesville, FL, USA

⁹ Department of Radiation Oncology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

¹⁰ University of Udine School of Medicine, Udine, Italy

¹¹ Center of Clinical Oncology, University of Hong Kong—Shenzhen Hospital, Shenzhen, China

¹² Departments of Radiation Oncology, Otolaryngology and Medical Oncology, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA

¹³ Department of Radiation Oncology, The Prince of Wales Cancer Centre, Sydney, NSW, Australia

¹⁴ International Head and Neck Scientific Group, Padua, Italy

Strahleninduzierte Läsionen der Karotisarterie

Zusammenfassung

Zielsetzung Untersuchung des aktuellen Wissensstands hinsichtlich des Risikos eines zerebrovaskulären Ereignisses bei Patienten nach Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich.

Material und Methoden PubMed-Suche nach Artikeln, die die Einschlusskriterien erfüllten.

Ergebnisse Wir aktualisieren das Problem, indem wir Schlüsselstudien identifizieren, die zu unserem gegenwärtigen Verständnis der Epidemiologie, der radiologischen Eigenschaften, der Pathogenese und der Behandlung der Krankheit beigetragen haben. Die Inzidenz der Karotisstenose reichte bei Patienten nach Strahlentherapie aufgrund von Kopf-Hals-Tumoren von 18 bis 38% im Vergleich zu 0 bis 9,2% bei den nichtbestrahlten Patienten. Halsbestrahlung erhöht die Intima-media-Dicke der Karotisarterienwand. Diese Veränderungen stellen die früheste sichtbare Veränderung in der Karotiswand dar und können auch mit Farbdoppler-Ultraschall erkannt werden. Die First-Line-Behandlung beinhaltet für die meisten symptomatischen Patienten eine endovaskuläre Behandlung mit Angioplastie der Karotisarterie und Stentimplantation.

Schlussfolgerung Strahlungsinduzierte Atherosklerose ist eine andere und beschleunigte Form der Atherosklerose, die eine aggressivere Erkrankung mit einem anderen biologischen Verhalten impliziert. Die Krankheit ist gekennzeichnet durch eine hohe Rate an Karotisstenosen im Vergleich zur nichtbestrahlten Kontrollgruppe. Um das Risiko eines Schlaganfalls zu vermeiden, sollten Überwachung und Bildgebung mit Ultraschall die Erkennung einer schweren Stenose ermöglichen. Die endovaskuläre Behandlung mit Angioplastie und Stentimplantation wurde als eine attraktive und minimal-invasive Alternative für einige strahleninduzierte Karotisstenosen vorgeschlagen.

Schlüsselwörter Karotisstenose · Strahlentherapie · Kopf- und Halsneubildungen · Atherosklerose · Karotisendarteriekтомie

Introduction

Radiation-induced injury causing atherosclerotic changes in the carotid arteries in both experimental animals and human subjects has been documented for more than 50 years [1, 2]. A significantly increased risk of long-term cardiovascular complications has been observed after radiotherapy (RT) in cancer patients [3–5].

Atherosclerosis associated with RT has been reported to be less inflammatory and more fibrotic than carotid atherosclerotic lesions in nonirradiated patients [6]. The radiation-induced disease can be considered a clinically distinct entity, because it is limited to the irradiated area and is less likely to be associated with atherogenic risk factors [7].

The purpose of this review is to highlight the injuries that radiation therapy produces in the carotid and their neurological consequences, so that prevention and screening programs should be considered for head and neck cancer survivors.

Pathogenesis

Injury to smaller vessels after RT has been well documented. However, the pathogenesis of radiation-induced arterial injury in large vessels has not yet been completely elucidated. The mechanism of irradiation-induced carotid stenosis is a combination of direct vessel damage, accel-

erated atherosclerosis, intimal proliferation, necrosis of the media and peri-adventitial fibrosis [8, 9].

Irradiation induces an inflammatory reaction in the vessel wall which triggers a series of events involving the endothelial cells, cytokines, and growth factors that results in changes in the vascular wall [10]. Damage to the endothelial cells seems to be one of the most important mechanisms [11]. The endothelial dysfunction appears earlier than the morphological changes and is attributed to the lack of endothelial nitric oxide synthase expression [12]. This damage results in increased permeability, fibrin deposition in the extravascular space, and platelet adherence to the surface of the endothelium which leads to accelerated atherosclerosis. This is followed by the destruction of the internal elastic lamina and marked thickening of the endothelium. Platelets release platelet-derived growth factor and basic fibroblast growth factor, both of which promote smooth muscle cell proliferation and migration. Smooth muscle cells proliferate in the media and migrate to the intima, where the proliferation continues, followed by deposition of an extracellular matrix, resulting in thickening of the intima [10]. All these modifications result in changes to the structure of the arterial wall, with altered compliance and distensibility of the vessel and luminal narrowing [13]. Moreover, there is an increase in inflammatory cells and mediators of inflammation. Monocytes invade the vessel wall and differentiate into macrophages which are able to scavenge oxidized low-density lipoproteins, permitting them to pass into the subendothelial space and form

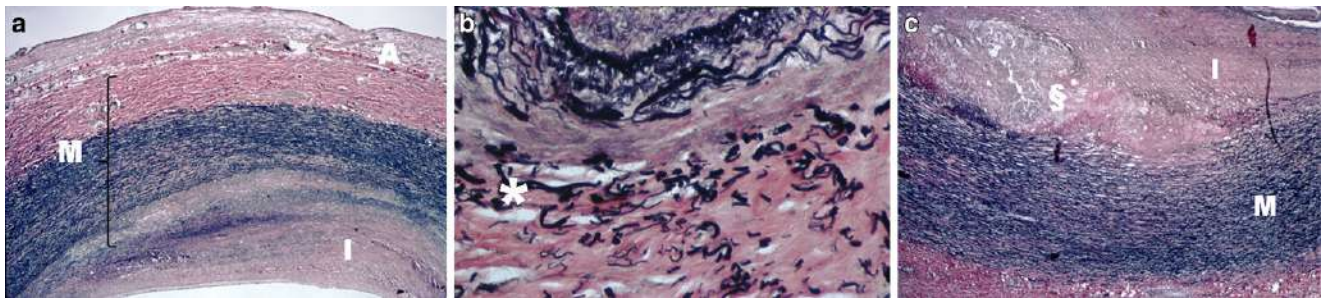


Fig. 1 **a** Thickening of the intima (*I*) with involvement of the internal elastic lamina. The *black line* marks the media layer. **b** Destruction of the elastic lamina (*) in several areas. **c** Radiation-induced atherosclerotic carotid plaque with a lipid core (\S), hypertrophy of the intima (*I*), and fragmentation of the internal elastic lamellae. **A**: adventitia; **M**: media

foam cells. The foam cells, together with T-lymphocytes and smooth muscle cells, form a “fatty streak.” Subsequent matrix production leads to fibrous plaque formation. Other factors involved include transforming growth factor β , interferon γ , tumor necrosis factor α , and the activation of nuclear factor kappa B [14]. Oxidative stress and inflammation may also be involved in the development of radiation-induced carotid stenosis, a late complication of RT [15]. Irradiation of pre-existing atherosclerotic lesions resulted in smaller, macrophage-rich plaques, with intraplaque hemorrhage and increased apoptosis [16].

Irradiation can injure the vasa vasora of the adventitia, reducing their blood flow and facilitating ischemic necrosis [17]. This results in loss of elastic tissue and muscle fibers which are then replaced by fibrosis. Moreover, a remarkable thickening of the endothelium and surrounding peri-adventitial fibrosis producing extrinsic compression is observed [18]. Intima-media thickness is a combined result of both fibrin accumulation in the medial and intimal layers and their gradual replacement with collagen [19].

All these events lead to thickening of the arterial wall, arterial stiffness, stenosis, plaque formation, thrombosis, and disturbance of blood flow or occlusion of the artery [10].

Pathology

It is generally accepted that capillaries and small arteries are the most commonly and severely affected part of the vascular tree, while large arteries are believed to suffer the least [20]. Nevertheless, some reports have suggested that clinically important damage to large arteries is more common than previously thought and is likely to become even more frequent as patients with cancer live longer [21].

Clinically and morphologically, the most frequent pattern of injury to large arteries is progressive stenosis and thrombosis [22]. Progressive stenosis of large arteries is an important delayed complication of RT, usually evolving slowly to produce ischemic effects years or even decades after radiation therapy has been completed [23]. This chronic

injury has been recognized as a distinct clinical entity distinguished from spontaneous atherosclerosis in that it appears at a younger age, is typically limited to the irradiated area, and has a tendency for an unusual distribution. In addition, Russell et al. [24] showed a significant increase in the intimal thickness, the proteoglycan content, and the inflammatory cell content in the intima of the irradiated vessels when matched to unirradiated controls, confirming that there are qualitative and quantitative differences in radiation-induced vascular pathology compared to age-related atherosclerosis.

Histological examination of irradiated carotid arteries reveals atherosclerotic changes like those observed in spontaneous atherosclerosis [25], which occur in an accelerated manner [26]. However, in these cases, necrotizing vasculitis characterized by endothelial thickening and hypertrophy of the intima (Fig. 1a), fragmentation of the internal elastic lamellae (Fig. 1b), focal medial necrosis and edema, and inflammatory infiltration predominantly of the adventitia, media, and intima may be observed. In addition, significant changes were noted in the vasa vasora and peri-adventitial soft tissue, such as swelling and detachment of endothelial cells, subendothelial edema, hyaline, and scattered fibrinoid necrosis of the vessel walls.

Histological examination of endarterectomy samples of radiation-induced carotid plaques shows smaller lipid cores, less inflammation, and more fibrosis than carotid atherosclerotic lesions in unirradiated patients (Fig. 1c). Fokkema et al. [27] suggest that the plaque after RT may be less vulnerable, more stable, and less active than non-radiated atherosclerotic lesions. Conversely, sonographic studies showed a higher incidence of hypoechoic plaques after RT, suggesting an increased risk of stroke [19, 28–31].

Radiation-induced carotid stenosis

The prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis (CAS) of 50% or greater ranges between 2 and 8% in the general population [32, 33]. In the USA, an estimated five per 1000 persons aged 50–60 years and approximately

Table 1 Incidence of carotid artery stenosis (CAS) in patients who underwent radiotherapy to the neck compared to controls

Author	No. cases	Grade of CAS	No. controls	Grade of CAS
Brown [40]	44	>50% 8 (18%)	44	>50% 3 (7%)
Moritz [21]	53	>50% 16 (30%)	38	>50% 2 (5.6%)
Carmody [41]	23	70–99% 5 (21.7%)	46	70–99% 2 (4%)
Cheng [42]	96	>30% 35 (37%)	96	>30% 8 (8%)
		>70% 15 (16%)		>70% 0 (0%)
		T. occl. 10 (10.4%)		T. occl. 0 (0%)
Chang [37]	193	>50% 38 (19.8%)	98	>50% 0 (0%)
		>70% 17 (8.9%)		>70% 0 (0%)
		T. occl. 4 (2.1%)		T. occl. 0 (0%)
Lam [43]	80	>50% 24 (30%)	58	>50% 0 (0%)
Dubec [44]	45	>50% 17 (38%)	348	>50% 13 (3.8%)
Cheng [45]	240	>30% 81 (33.8%)	108	>30% 7 (7.4%)
		>70% 28 (11.7%)		>70% 0 (0%)
Gujral [46]	87	>30% 40 (46%)	87	>30% 15 (17.2%)
		>50% 21 (24.1%)		>50% 8 (9.2)
		>70% 3 (3.5%)		>70% 0 (0%)

T. occl. total occlusion

10% of persons older than 80 years have CAS greater than 50% [34]. In a screening study of 1370 patients at risk for atherosclerosis due to the presence of one or more Framingham stroke risk factor (age, smoking history, hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, cardio/peripheral vascular disease), asymptomatic extracranial arterial disease was found in only 5.9% of them [35]. More specifically, the prevalence of significant carotid stenosis in a cohort of 1116 members was 7% in women and 9% in men, and a multivariate logistic regression model showed that age, cigarette smoking, systolic blood pressure, and cholesterol were independently related to carotid atherosclerosis. Alcohol consumption was also significant in men, but not in women [36].

CAS >50% incidence has been observed ranging from 18 to 38% in patients who underwent RT for head and neck cancer versus from 0 to 9.2% among the nonirradiated control group patients ([21, 34, 37–43]; Table 1). A systematic review and a meta-analysis carried out by Bashar et al. [44] showed that 105/596 (17.6%) of the patients receiving RT to the neck had significant CAS compared to 6/474 (1.3%) of the controls; furthermore, 89/454 (19.6%) of patients in the RT group had low-grade stenosis, whereas 21/316 (6.6%) had the same diagnosis in the control group, with a RR of 7.54. In addition, Chang et al. [34] have pointed out that in the irradiated group, for any CAS grade, the summation of plaque scores for the bilateral carotid systems and the frequency of occurrence of CAS in more than one artery segment (82.3%) was significantly higher in the irradiated patients than in the control group.

According to Lam et al. [45], the common and internal carotid arteries are most commonly involved (77.5%), followed by the external carotid artery (45%) in the RT group,

whereas the control group showed a 21.6% involvement of the common and internal carotid arteries and 2.0% involvement of the external carotid arteries.

The distribution of stenoses is similar to that seen in atherosclerosis [34], with most of the stenoses being observed to involve all or a portion of the carotid bulb plus 2 cm of distal common carotid and proximal internal carotid [46]. These changes can appear as early as 1 to 2 years after RT [38, 41].

Bilateral disease has been reported to be significantly more prevalent in patients treated with RT than in controls, ranging from 11.8 to 69% and from 3 to 33%, respectively [6, 46–49].

An annualized rate of progression in general atherosclerosis from mild (<50%) to greater than 50% stenosis of 3.3% has been reported [50]. However, progression of CAS in irradiated arteries is significantly faster than in control arteries. Thus, according to Cheng et al. [26], the adjusted annualized progression rate for CAS less than 50 to 50% or greater was 15.4% in patients who had undergone head and neck RT, compared to 4.8% in control subjects. Dorth et al. [46] have reported actuarial rates of CAS at 2, 3, and 4 years after RT treatment of 4, 11, and 14%, respectively. Furthermore, Greco et al. [6] have shown that 62% of CAS in the RT group and 9% of controls' stenoses evolved to a worse grade 3 years after treatment.

Framingham risk factors and previous neck surgery in irradiated arteries individually are not associated with significant differences in disease progression, which suggests that radiation-induced CAS is not attributable to premature atherosclerosis alone, but is a more aggressive disease with a different biologic behavior [43].

Radiation-induced increase of the intima-media thickness (IMT)

Neck irradiation significantly increases the thickness of the carotid artery wall and the changes appear to be progressive. Changes in the IMT are the earliest visible change in the carotid wall and, in all likelihood, precede other measurable changes such as plaque development [7, 51].

A significant increase of IMT has been observed after a long post-treatment interval (5 to more than 10 years) in irradiated patients compared to nonirradiated cancer patients, ranging from 1.13 to 2.2 mm vs. 0.7 to 0.9 mm, respectively [13, 26, 32, 52].

The increase of the IMT can be detectable as early as at 6 weeks by ultrasound; even after this short time, mean IMT of the carotid artery increases significantly [31]. Muzaffar et al. [51] have reported an annual rate of increase in thickness 21 times higher than in age-matched and sex-matched control subjects from epidemiological studies (mean IMT of the CCA increases with age at a rate of 0.008 mm/year). They observed a significant increase in the carotid IMT 12 months after irradiation, which increased in a linear fashion in patients who had completed a 24-month follow-up. These changes were limited to the portions of the vessels exposed to radiation. Nevertheless, other authors failed to show an increase in carotid IMT in the first 2 years after RT, but long-term prospective studies (7 years after RT) demonstrated that mean increase of IMT in the irradiated carotid arteries was more than five times higher than the IMT increase in the nonirradiated arteries (0.11 and 0.02 mm, respectively) [53]. Radiation in the acute phase not only increases the IMT but also causes new plaque formation and changes in plaque size and increased echogenicity in old plaques present prior to RT, suggesting an inflammatory process rather than a purely atherosclerotic mechanism [31].

Previous published reports have many limitations, including small numbers, weaknesses inherent to retrospective series, lack of pre-RT ultrasonography, and confounding variables. By analyzing patients with head and neck cancer who did not receive RT as controls, it is possible to overcome many of these weaknesses of study design. Multiple logistic models can help to find independently related factors. However, in four prospective studies in which patients with head and neck cancer not treated with RT were used as controls, carotid artery stenosis and IMT progressed much more rapidly in irradiated carotid arteries compared with control arteries [6, 34, 37, 53]. Furthermore, in two systematic reviews including 34 and 8 studies, respectively, there was a consistent difference in CAS and IMT between irradiated and unirradiated carotid arteries [7, 44].

Factors influencing radiation-induced atherosclerosis

The effect of RT dose on the carotid artery in development of radiation-induced atherosclerosis is not clear. Radiation doses associated with the development of atherosclerosis range from 35 to 45 Gy (patients undergoing RT for lymphomas), to 50 to 80 Gy (patients undergoing RT for head and neck carcinomas). Significant subclinical vascular damage has been observed at total body irradiation doses of 10–12 Gy in long-term survivors of high-risk neuroblastomas [54]. Some authors have reported that CAS or mean carotid IMT increased as the radiation dose increased, suggesting a dose effect with regard to vessel wall changes and damage [7, 34, 55, 56]. Based on 272 arteries treated with IMRT, Dorth et al. [46] calculated that mean RT dose for the carotid bulb plus 2 cm and to the entire carotid were 57 and 50 Gy, respectively. Three-year carotid artery stenosis rates by artery were higher if the mean RT dose to the carotid bulb plus 2 cm fell above the median value (\leq vs. >57 Gy, 5% vs. 10%) or within the highest quartile (\leq vs. >67 Gy, 4% vs. 19%). In these patients, the hazard ratio for carotid artery stenosis was 1.4 for every 10-Gy increase in mean RT dose to the carotid bulb plus 2 cm [46]. Judicious use of IMRT may facilitate RT dose reduction to the carotid arteries for early-stage laryngeal cancer or when planning RT boost volumes to gross disease. Others did not find correlation of treatment variables with the risk of CAS or carotid IMT [1, 37, 46, 57]. On the other hand, fractionation schemes or stereotactic radiosurgery have not been correlated with carotid radiation-induced lesions.

However, there is a broad consensus that the latency period between radiation therapy and the occurrence of the carotid artery damage symptoms is generally long, one to two decades [34, 37, 41]. Thus, Cheng et al. [42] reported that the mean interval from irradiation for patients with CAS $>70\%$ was 150.3 months, compared with 67.7 months for those with CAS $<70\%$. In addition, those having their neck irradiated more than 5 years previously were 8–15 times more likely to develop CAS relative to those with a post-RT time interval of less than 60 months [42, 58]. Different multivariate logistic regression analyses revealed that post-RT interval was the most significant independent predictor of severe CAS associated with RT [37, 39].

There is also general agreement that duration after RT is significantly associated with mean carotid IMT and increased linearly after adjustments for other risk factors [48]. Although some authors have observed an early IMT increase in irradiated patients (mean increase: 0.1 mm at 6 months and 0.25 mm at 12 months) [59], others only showed significant differences in IMT during a post-RT interval of more than 10 years [13].

The contribution of chemotherapy to developing abnormal scans has been evaluated. However, no significant differences were found in the IMT and CAS between those who had both RT and chemotherapy and those who only received RT [43, 57, 60].

There is controversy regarding the role of neck dissections in the development of CAS. Brown et al. [37] found a rate of 32% of CAS in patients who had undergone neck dissection compared with those who had not (4%). Nevertheless, other studies revealed that neck surgery was not a significant independent predictor of severe CAS associated with RT, even if a radical neck dissection was performed [21, 39].

The fact that age is a significant risk factor (patients aged >60 years had a 9.5-times higher risk of developing CAS) suggests that a mechanism of accelerated atherosclerosis may augment the initial radiation injury [39]. Accordingly, Cheng et al. [42] have reported that patients most likely to have CAS of 70% or greater were older; those aged 60 years or more had a threefold increase in risk of developing a 70% CAS compared to those under age 60. Conversely, recent reports revealed that atherosclerotic response in the carotid artery is more severe in younger patients compared to the reference group [61]. On the other hand, when evaluated by multiple linear regression, advancing age was found to be significantly associated with higher IMT in post-RT patients [48, 57]. With each 10-year increase in age, IMT at follow-up was 0.05 mm thicker [53].

Male subjects had higher plaque scores and higher IMT compared with female subjects, and the plaque score increased as the time interval increased. It is possible that some hormonal influence might explain the results [34, 57].

Apart from the aforementioned factors, other cardiovascular risk factors have a limited effect. Some authors did not find significant associations between developing post-RT CAS and Framingham stroke risk factors [38, 40, 45]. Although individual cardiovascular risk factors have not been significantly associated with the presence of >50% CAS, the presence of multiple cardiovascular risk factors was significantly associated with higher prevalence of >50% CAS [57], exerting a summation effect with a similar relative risk of 2 to 3 per additional Framingham stroke risk factor [62]. Finally, some studies have revealed that smoking [39], platelet counts [48], hyperlipidemia [34], hypertension [50], and low-density lipoprotein cholesterol levels [63] were isolated significant independent predictors of severe CAS associated with RT.

Assessment of carotid atherosclerosis

Neck auscultation

Clinical examination of the patient should include neck auscultation for carotid bruits. A recent meta-analysis asserts that a carotid bruit increases the risk of TIA by four times and doubles the risk of stroke [64].

Evaluation of CAS

The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) and the European Carotid Surgery Trial (ECST) define CAS as mild (0–29%), moderate (30–69%), severe (70–99%) and totally occlusive. Stenosis of $\geq 50\%$ is considered significant.

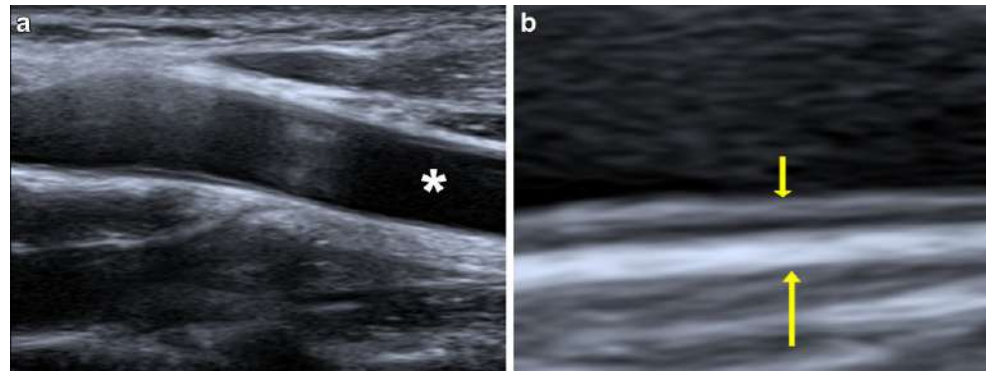
Color Doppler Ultrasound (CDUS) is the first choice for CAS screening [19]. The B mode provides information on plaque features and allows measurement of the thickness of the artery wall. The duplex mode (Doppler combined with B mode) is used to measure velocities in the carotid artery. The percent stenosis of the CCA and ICA are recorded by pulsed-wave spectral Doppler US using standard criteria based on peak systolic velocity and end diastolic velocity as well as ICA/CCA ratios. Increased velocities in the vessel indicate narrowing. The sonographic appearance of post-radiation plaque was reported to be more noncalcified with more hypoechogenic areas, and therefore more unstable [19, 31, 65].

Digital subtraction angiography has largely been replaced by non-invasive techniques [66]. CT angiography has the advantages of high spatial resolution, fast imaging, and ease of calcified plaque identification. MR angiography is considered to be a safe and convenient tool for detecting vessel stenosis. Several studies revealed that MR angiography has similar accuracy to CT angiography for evaluating CAS [66]. Radiation-induced carotid lesions are significantly longer than carotid lesions caused by atherosclerosis. The maximal stenosis of radiation-induced carotid lesions tended to be at the end of the stenotic area and within a wider range than the nonradiation-induced lesions, including in the proximal CCA [67].

Measurement of the IMT

CDUS enables the early detection of wall changes in the carotid artery. IMT consists of a double-line pattern on both walls of the CCA in a longitudinal image: the lumen–intima and media–adventitia interfaces (Fig. 2). IMT can be measured at the carotid bifurcation or ICA in a region free of plaques, preferably on the far wall of the CCA [68]. Increased IMT is an early imaging biomarker of atheroscle-

Fig. 2 **a** B mode ultrasound of a longitudinal plane of the common carotid artery (*). The measurement of intima-media thickness is carried out using a semi-automated edge-detection software. **b** Close-up of the far wall of the common carotid artery. *Short arrow* illustrates the intimal layer and *long arrow* illustrates the adventitial layer



rosis and predicts subsequent risk of death from myocardial infarction and stroke [7, 13, 19, 31, 43, 51, 65].

Arterial stiffness

Elastic modulus (E_p) and B stiffness index are two parameters that have been used to calculate arterial stiffness and are related to changes in both arterial pressure and diameter. RT-induced damage increases arterial stiffness and results in higher values of both parameters. According to Gujral et al. [69], E_p is a reliable measure of increased arterial stiffness in irradiated carotid arteries.

Speckle tracking is another ultrasound technique that offers the possibility to evaluate the vascular tissue motion and deformation during the cardiac cycle. According to Bjällmark [70], this method may be superior to the conventional measures of arterial stiffness.

The high incidence of radiation-induced CAS indicates the importance of regular screening with carotid duplex examinations and early antiplatelet prophylaxis in patients with significant stenosis (>50%) [34]. A focused screening of this high-risk population may be cost effective and medically beneficial in terms of risk factor modification and stroke prevention [13, 42, 43, 49, 65].

Neurological complications due to carotid damage

The most frequent clinical manifestations of radiation-induced carotid lesions include transient ischemic attacks, amaurosis fugax, paresis, sensory disturbances, aphasia, and dysarthria. Cognitive decline, caused by the injury to the temporal lobe, is also a significant but largely unrecognized sequela following irradiation for head and neck tumors, particularly cancer of the nasopharynx and paranasal sinuses [10, 71].

A significant number of irradiated patients (13–15%) have symptoms of cerebrovascular insufficiency compared to the controls [38–40]. According to Cheng et al. [39], two

thirds of the patients with CAS of 70% or more had a stroke or transient ischemic attack after they underwent RT, with a relative risk of 38.5. On the other hand, 37.5% of patients with more than 50% diameter reduction of the carotid artery had a previous history of either transient ischemic attacks or stroke [40]. In comparison, a stroke incidence of 1 to 1.6% person-years found in an elderly community-based cohort has been reported [72].

Elevated stroke rates of 3.8 to 12% in cohorts of patients treated for head and neck tumors have been reported, with generally a minimum follow-up of 5 years after cervical irradiation [7, 53, 58, 61, 73–75]. Stroke risks in these head and neck cancer cohorts clearly exceeded risks in comparable healthy populations by two to nine times [7, 58, 61, 73, 74]. Furthermore, comparing the incidence rate of stroke in irradiated patients with an age-matched population, Wilbers et al. [53] revealed a six-fold increased risk (8.9 versus 1.5 per 1000 person-years). The age at which treatment with RT was received seems to influence the risk of stroke [61]. Thus, Dorresteijn et al. [74] noticed a relative risk of 9.8 in the group of patients younger than 50 years old during RT, compared with 4.5 in the group of patients older than 50 years during RT. The incidence rate of stroke in a cohort with a median age of 54 years was comparable with the incidence rate of persons in their eighth decade [53]. Similar results were observed in a cohort of 1094 irradiated nasopharyngeal cancer patients at the younger ages of 35–54 years compared to the general population [76].

Unexpectedly, patients who undergo surgery plus RT do not show an increased cerebrovascular risk or have even less, probably because they received lesser doses of RT [61, 73]. Furthermore, in a survey of 1413 elderly patients with early-stage glottic laryngeal cancer from the SEER database, Hong et al. [77] found a similar high burden of cerebrovascular events after surgical management or RT (48.7% vs. 56.5%, respectively), possibly because the small fields of RT for early glottis cancer do not cause a significant rate of carotid atherosclerosis.

A factor that significantly increases the relative risk of stroke is the IMT of the carotid artery. An increment of

0.55 mm in wall thickness is associated with an approximately 40% increased risk of stroke [78]. In a systematic review and meta-analysis on the data of 37,197 subjects, for an absolute carotid IMT difference of 0.1 mm, Lorenz et al. [79] reported that the stroke risk increased by 13 to 18%.

An increased IMT and prevalence of plaque in the ICA was noted in patients with nasopharyngeal cancer who had developed temporal lobe necrosis after RT compared with patients without temporal lobe necrosis, suggesting there is a correlation between CAS and temporal lobe necrosis [80]. The degree of CAS correlates with the incidence of ischemic stroke and transient ischemic attacks. Out of 41 patients with internal CAS > 70% and previous neck irradiation, 16 had had an ischemic stroke or a transient ischemic attack [81]. In observational studies, patients with CAS > 50% have been found to develop ipsilateral stroke at the rate of 1–3% per year. The risk was 3.2% per year for patients with CAS of 60–99% [10]. Nevertheless, the oncologist must keep in mind that the major risk for mortality of patients with new or recurrent head and neck cancer, CAS, and a history of neck irradiation is not having a stroke but to die of malignancy [81].

Management of carotid artery stenosis

Treatment is primarily directed toward the reduction of stroke risk. In 2011, the Society for Vascular Surgery published an updated guideline for treatment of carotid artery disease based on the severity of CAS. The committee recommends carotid endarterectomy (CEA) as the first-line treatment for most symptomatic patients with stenosis of 60 to 99%. The perioperative risk of stroke and death in asymptomatic patients with stenosis of 60–99% must be <3% to assure benefit for the patient. Asymptomatic patients at a high risk for intervention or with <3 years life expectancy should be considered for medical management as the first-line therapy [82].

Medical therapy

Treatment of hypertension, hypercholesterolemia, and efforts at smoking cessation are recommended to reduce stroke and overall cardiovascular events [7, 13, 65, 82]. Control of diabetes is important. Dobs et al. [83] showed that diabetes was associated with progression of IMT of the carotid artery.

An antiplatelet and lipid-lowering therapy with statins is indicated in patients with severe plaque formation and relevant carotid stenosis [65], and may be effective in preventing the progression of radiation-induced CAS [70, 84, 85]. Angiotensin-converting enzyme inhibitors have been found

to reduce IMT in the carotid arteries and the risk of stroke in patients with CAS. However, the effect of these modifications on radiation-induced carotid artery atherosclerosis has not been specifically investigated [7].

Surgical therapy

The gold standard for treatment of carotid stenosis is endarterectomy [82]. However, a history of therapeutic irradiation to the neck complicates the management of carotid artery occlusive disease and is the reason why carotid angioplasty and stenting (CAST) has been proposed as the minimally invasive alternative for patients considered to be at “high risk.” Previous neck radiation therapy is considered an anatomic risk factor, resulting in a “hostile” neck with involvement of the CCA, scarring of the skin, and soft tissue fibrosis [65, 70, 86, 87].

Carotid endarterectomy is an open procedure that basically consists of a vertical arteriotomy of the CCA and the ICA. The plaque is trimmed in the proximal end point in the distal CCA and continued up into the ICA until finding a normal intima (Fig. 3). Finally, the arteriotomy is repaired with a patch angioplasty. A variety of patch materials are available for use. Autologous material is especially recommended because of the presumed increased risk of infection in patients who have had external neck radiation therapy [86, 88, 89]. Cranial nerve injury has been reported to be one of the commonest complications of CEA, with an estimated incidence from 4.0 to 16.0% [90]. Tallarita et al. [91] have shown that open surgery in patients with prior radical neck dissections is more prone to wound complications (14% vs. 5%) and higher cranial nerve injury (28% vs. 9%) compared to those patients without prior neck dissections.

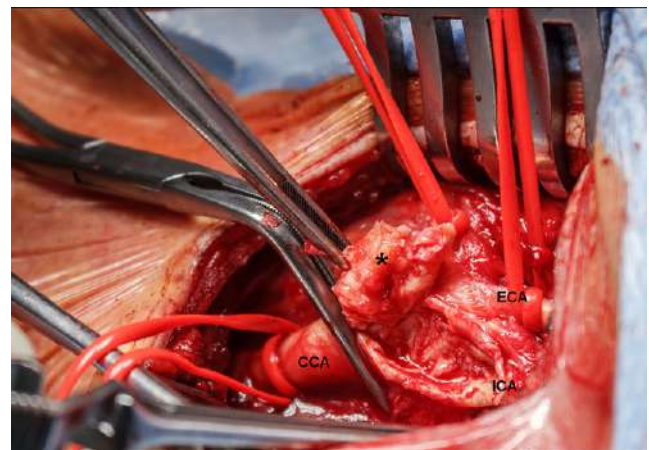


Fig. 3 Carotid endarterectomy. Common carotid artery, external carotid artery, and internal carotid artery have been isolated and clamped. Longitudinal arteriotomy has been made and the plaque (*) is pulling away from the artery



Fig. 4 Carotid angioplasty and stenting. **a** Preoperative intraarterial digital subtraction arteriography of carotid vessels showing a severe stenosis in the proximal internal carotid artery (*). **b** Post-stent (**) deployment arteriography demonstrating normal flow to internal carotid artery

Nevertheless, some studies have shown that open surgery is safe in selected patients who have had external neck radiation therapy. Leseche et al. [92] reported a series including 30 cases of CAS treated by open surgery, and no perioperative CNI, delayed wound healing problems, or infections were documented. Furthermore, Kashyap et al. [90] and Thalhammer et al. [65] have observed that patency rates, transient cranial nerve palsy, or wound infections were comparable to those of patients without previous radiotherapy.

Endovascular treatment with a carotid angioplasty and stenting (CAST) has been proposed as an attractive and minimally invasive alternative for radiation-induced CAS [84, 93]. The current approach for carotid artery stenting is transfemoral and is performed under local anesthesia. Percutaneous transfemoral access is established with a guide catheter, and selective carotid and cerebral angiography is performed to confirm the degree of stenosis. The lesion is traversed using an embolic protection device, pre-dilatated with an angioplasty balloon, and stented with a nitinol self-expandable stent. Completion cervical and cerebral angiography is obtained after retrieval of the embolic protection device (Fig. 4).

In the long-term results of the Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial (CREST) [94] including up to 10 years of follow-up, no significant differences in terms of periprocedural stroke, myocardial infarction, or ipsilateral stroke and subsequent death were found between 1262 patients who underwent CAST and 1240 who underwent open endarterectomy. Nevertheless, during the periprocedural period, there was a 37% higher risk of stroke in the stenting group than in the CEA group. Proximal embolic protection and mesh-covered stents may lower the rates of periprocedural stroke. Restenosis was infrequent

and occurred in 12.2% of the patients treated with CAST and in 9.7% of those treated with CEA [94]. These findings underscored that CAST results are non-inferior to CEA results for patients with symptomatic severe CAS [95].

Comparative studies of CAST and endarterectomy for radio-induced CAS are rare. Absence of CNI or wound complications in patients with a history of RT are the main advantages of CAST [87, 91], but a history of head and neck RT seems to be associated with a higher rate of restenosis after CAST [96]. Huang et al. [97] reported a significantly higher intra-stent stenosis >50% in the RT group (15.8%) than in the nonirradiated group (1.9%). The restenosis rate with CAST is significantly higher for patients with previously cervical radiation therapy [88, 98]. Fokkema et al. [87] in a systematic review reported a rate of restenosis of 28% with CAST compared with 20% of endarterectomy in irradiated patients after 5 years. Tallarita et al. [91] showed inferior rates of restenosis (18%) after 3 years. These differences may depend on the cutoff point for restenosis and the duration of follow-up. It is well known that long-segment angioplasty and placement of longer or additional stents predisposes to intimal hyperplasia and promotes a higher recurrence rate [71].

Carotid endarterectomy or CAST have proved to be feasible revascularization techniques and have shown comparable results. CAST has an obvious advantage in treating radiation-induced CAS in patients with “hostile” neck anatomy, especially if there is a history of neck dissection. Although patients undergoing open endarterectomy have more temporary CNI, higher rates of restenosis are identified after CAST. Therefore, in patients with previous cervical radiation, the choice for revascularization therapy should be considered on an individual basis.

Conclusion

Radiation-induced atherosclerosis is a different and accelerated form of atherosclerosis, which implies a more aggressive disease with a different biologic behavior. The disease is characterized by a high rate of carotid artery stenosis compared to that observed in nonirradiated control group patients. Most patients with post-radiation CAS remain asymptomatic, but a significant number of them have symptoms of cerebrovascular insufficiency consistent with transient ischemic attacks, amaurosis fugax, or others. To prevent the risk of stroke, surveillance and imaging with ultrasonography should enable detection of severe stenosis and the selection of patients requiring medical treatment, carotid endarterectomy, angioplasty, or stenting.

Conflict of interest V. Fernández-Alvarez, F. López, C. Suárez, P. Strojan, A. Eisbruch, C.E. Silver, W.M. Mendenhall, J.A. Langendijk, A. Rinaldo, A.W.M. Lee, J.J. Beitler, R. Smees, J. Alvarez, and A. Ferlito declare that they have no competing interests.

References

- Lindsay S, Kohn HI, Dakin RL, Jew J (1962) Aortic atherosclerosis in the dog after localized aortic x-irradiation. *Circ Res* 10:51–59
- Levinson SA, Close MB, Ehrenfeld AX, Stoney RJ (1973) Carotid artery occlusive disease following external cervical irradiation. *Arch Surg* 107:395–397
- Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT (1993) Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 270:1949–1955
- 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
- van den Bogaard VA, Ta BD, van der Schaaf A et al (2017) Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in patients with breast cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures. *J Clin Oncol* 35:1171–1178
- Greco A, Gallo A, De Virgilio A et al (2012) Carotid stenosis after adjuvant cervical radiotherapy in patients with head and neck cancers: a prospective controlled study. *Clin Otolaryngol* 37:376–381
- Gujral DM, Chahal N, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM (2014) Radiation-induced carotid artery atherosclerosis. *Radiother Oncol* 110:31–38
- Plummer C, Henderson RD, O'Sullivan JD, Read SJ (2011) Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: a review. *Stroke* 42:2410–2418
- Gujral DM, Shah BN, Chahal NS, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM (2014) Clinical features of radiation-induced carotid atherosclerosis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 26:94–102
- Abayomi OK (2004) Neck irradiation, carotid injury and its consequences. *Oral Oncol* 40:872–878
- Murros KE, Toole JF (1989) The effect of radiation on carotid arteries. A review article. *Arch Neurol* 46:449–455
- Sugihara T, Hattori Y, Yamamoto Y et al (1999) Preferential impairment of nitric oxide-mediated endothelium-dependent relaxation in human cervical arteries after irradiation. *Circulation* 100:635–641
- Dorresteijn LD, Kappelle AC, Scholz NM et al (2005) Increased carotid wall thickening after radiotherapy on the neck. *Eur J Cancer* 41:1026–1030
- Halle M, Gabrielsen A, Paulsson-Berne G et al (2010) Sustained inflammation due to nuclear factor-kappa B activation in irradiated human arteries. *J Am Coll Cardiol* 55:1227–1236
- Zhao W, Robbins ME (2009) Inflammation and chronic oxidative stress in radiation-induced late normal tissue injury: therapeutic implications. *Curr Med Chem* 6:130–143
- Gabriels K, Hoving S, Gijbels MJ et al (2014) Irradiation of existing atherosclerotic lesions increased inflammation by favoring pro-inflammatory macrophages. *Radiother Oncol* 110:455–460
- Zidar N, Ferluga D, Hvala A, Popović M, Soba E (1997) Contribution to the pathogenesis of radiation-induced injury to large arteries. *J Laryngol Otol* 111:988–990
- Louis EL, McLoughlin MJ, Wortzman G (1974) Chronic damage to medium and large arteries following irradiation. *J Can Assoc Radiol* 25:94–104
- Cheng SW, Ting AC, Wu LL (2002) Ultrasonic analysis of plaque characteristics and intimal-medial thickness in radiation-induced atherosclerotic carotid arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 24:499–504
- Fajardo LF (1993) Basic mechanisms and general morphology of radiation injury. *Semin Roentgenol* 28:297–302
- Moritz MW, Higgins RF, Jacobs JR (1990) Duplex imaging and incidence of carotid radiation injury after high-dose radiotherapy for tumors of the head and neck. *Arch Surg* 125:1181–1183
- Himmel PD, Hassett JM (1986) Radiation-induced chronic arterial injury. *Semin Surg Oncol* 2:225–247
- Silverberg GD, Britt RH, Goffinet DR (1978) Radiation-induced carotid artery disease. *Cancer* 41:130–137
- Russell NS, Hoving S, Heeneman S et al (2009) Novel insights into pathological changes in muscular arteries of radiotherapy patients. *Radiother Oncol* 92:477–483
- Fajardo LF, Berthrong M (1998) Vascular lesions following radiation. *Pathol Annu* 1:297–330
- Cheng SW, Ting AC, Ho P, Wu LL (2004) Accelerated progression of carotid stenosis in patients with previous external neck irradiation. *J Vasc Surg* 39:409–415
- Fokkema M, den Hartog AG, van Lammeren GW et al (2012) Radiation-induced carotid stenotic lesions have a more stable phenotype than de novo atherosclerotic plaques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 43:643–648
- Lam WW, Liu KH, Leung SF et al (2002) Sonographic characterization of radiation-induced carotid artery stenosis. *Cerebrovasc Dis* 13:168–173
- Anzidei M, Suri JS, Saba L et al (2016) Longitudinal assessment of carotid atherosclerosis after radiation therapy using computed tomography: a case control study. *Eur Radiol* 26:72–78
- Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaides A et al (1993) Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. *Br J Surg* 80:1274–1277
- 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
- Hill AB (1998) Should patients be screened for asymptomatic carotid artery stenosis? *Can J Surg* 41:208–213
- de Weerd M, Greving JP, de Jong AW, Buskens E, Bots ML (2009) Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and meta-regression analysis. *Stroke* 40:1105–1113
- Chang YJ, Chang TC, Lee TH, Ryu SJ (2009) Predictors of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck cancers. *J Vasc Surg* 50:280–285
- Hennerici M, Aulich A, Sandmann W, Freund HJ (1981) Incidence of asymptomatic extracranial arterial disease. *Stroke* 12:750–758
- Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH et al (1994) Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham study. *Neurology* 44:1046–1050
- Brown PD, Foote RL, McLaughlin MP et al (2005) A historical prospective cohort study of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:1361–1367
- Carmody BJ, Arora S, Avena R et al (1999) Accelerated carotid artery disease after high-dose head and neck radiotherapy: is there a role for routine carotid duplex surveillance? *J Vasc Surg* 30:1045–1051
- Cheng SW, Ting AC, Lam LK, Wei WI (2000) Carotid stenosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126:517–521
- Lam WW, Yuen HY, Wong KS, Leung SF, Liu KH, Metreweli C (2001) Clinically underdetected asymptomatic and symptomatic carotid stenosis as a late complication of radiotherapy in chinese nasopharyngeal carcinoma patients. *Head Neck* 23:780–784
- Dubec JJ, Munk PL, Tsang V et al (1998) Carotid stenosis in patients who have undergone radiation therapy for head and neck malignancy. *Br J Radiol* 71:872–875

42. Cheng SW, Wu LL, Ting AC, Lau H, Lam LK, Wei WI (1999) Irradiation-induced extracranial carotid stenosis in patients with head and neck malignancies. *Am J Surg* 178:323–328
43. Gujral DM, Shah BN, Chahal NS et al (2016) Carotid intima-medial thickness as a marker of radiation-induced carotid atherosclerosis. *Radiother Oncol* 118:323–329
44. Bashar K, Healy D, Clarke-Moloney M, Burke P, Kavanagh E, Walsh SR (2014) Effects of neck radiation therapy on extra-cranial carotid arteries atherosclerosis disease prevalence: systematic review and a meta-analysis. *PLoS ONE* 9:e110389
45. Lam WW, Leung SF, So NM et al (2001) Incidence of carotid stenosis in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy. *Cancer* 92:2357–2363
46. Dorth JA, Patel PR, Broadwater G, Brizel DM (2014) Incidence and risk factors of significant carotid artery stenosis in asymptomatic survivors of head and neck cancer after radiotherapy. *Head Neck* 36:215–219
47. Halak M, Fajer S, Ben-Meir H, Loberman Z, Weller B, Karmeli R (2002) Neck irradiation: a risk factor for occlusive carotid artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 23:299–302
48. Huang TL, Hsu HC, Chen HC et al (2013) Long-term effects on carotid intima-media thickness after radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol* 8:261
49. Steele SR, Martin MJ, Mullenix PS, Crawford JV, Cuadrado DS, Andersen CA (2004) Focused high-risk population screening for carotid arterial stenosis after radiation therapy for head and neck cancer. *Am J Surg* 5:594–598
50. Muluk SC, Muluk VS, Sugimoto H et al (1999) Progression of asymptomatic carotid stenosis: a natural study in 1004 patients. *J Vasc Surg* 29:208–216
51. Muzaffar K, Collins SL, Labropoulos N, Baker WH (2000) A prospective study of the effects of irradiation on the carotid artery. *Laryngoscope* 110:1811–1814
52. So NM, Lam WW, Chook P et al (2002) Carotid intima-media thickness in patients with head and neck irradiation for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Clin Radiol* 57:600–603
53. Wilbers J, Dorresteijn LD, Haast R et al (2014) Progression of carotid intima media thickness after radiotherapy: a long-term prospective cohort study. *Radiother Oncol* 113:359–363
54. Vatanen A, Sarkola T, Ojala TH et al (2015) Radiotherapy-related arterial intima thickening and plaque formation in childhood cancer survivors detected with very-high resolution ultrasound during young adulthood. *Pediatr Blood Cancer* 62:2000–2006
55. Gianicolo ME, Gianicolo EA, Tramacere F, Andreassi MG, Portaluri M (2010) Effects of external irradiation of the neck region on intima media thickness of the common carotid artery. *Cardiovasc Ultrasound* 8:8
56. Martin JD, Buckley AR, Graeb D, Walman B, Salvian A, Hay JH (2005) Carotid arterystenosis in asymptomatic patients who have received unilateral head-and neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:1197–1205
57. Yuan C, Wu VW, Yip SP, Kwong DL, Ying M (2014) Predictors of the extent of carotid atherosclerosis in patients treated with radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *PLoS ONE* 9:e116284
58. Elerding SC, Fernandez RN, Grotta JC, Lindberg RD, Causay LC, McMurtrey MJ (1981) Carotid artery disease following external cervical irradiation. *Ann Surg* 194:609–615
59. Faruolo M, Fiorentino A, Gallucci G, Lapadula L, Fusco V (2013) Intimal-medial thickness and carotid arteries lumen in irradiated patients for head and neck cancer: preliminary data of an observational study. *Clin Transl Oncol* 15:861–864
60. King LJ, Hasnain SN, Webb JA et al (1999) Asymptomatic carotid arterial disease in young patients following neck radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Radiology* 213:167–172
61. Huang YS, Lee CC, Chang TS et al (2011) Increased risk of stroke in young head and neck cancer patients treated with radiotherapy or chemotherapy. *Oral Oncol* 47:1092–1097
62. Mannami T, Baba S, Ogata J (2000) Strong and significant relationships between aggregation of major coronary risk factors and the acceleration of carotid atherosclerosis in the general population of a Japanese city: the Suita Study. *Arch Intern Med* 160:2297–2303
63. Pereira EB, Gemignani T, Sposito AC, Matos-Souza JR, Nadruz W Jr (2014) Low-density lipoprotein cholesterol and radiotherapy-induced carotid atherosclerosis in subjects with head and neck cancer. *Radiat Oncol* 9:134
64. Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE (2010) Carotid bruits and cerebrovascular disease risk: a meta-analysis. *Stroke* 41:2295–2302
65. Thalhammer C, Husmann M, Glanzmann C, Studer G, Amann-Vesti BR (2015) Carotid artery disease after head and neck radiotherapy. *Vasa* 44:23–30
66. Zhou L, Xing P, Chen Y, Xu X, Shen J, Lu X (2015) Carotid and vertebral artery stenosis evaluated by contrast enhanced MR angiography in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy: a prospective cohort study. *Br J Radiol* 88:20150175
67. Shichita T, Ogata T, Yasaka M et al (2009) Angiographic characteristics of radiation-induced carotid arterial stenosis. *Angiology* 60:276–282
68. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S et al (2012) Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 34:290–296
69. Gujral DM, Shah BN, Chahal NS et al (2016) Arterial stiffness as a biomarker of radiation-induced carotid atherosclerosis. *Angiology* 67:266–271
70. Bjällmark A, Lind B, Peolsson M, Shahgaldi K, Brodin LA, Nowak J (2010) Ultrasonographic strain imaging is superior to conventional non-invasive measures of vascular stiffness in the detection of age-dependent differences in the mechanical properties of the common carotid artery. *Eur J Echocardiogr* 11:630–636
71. Xu J, Cao Y (2013) Radiation-induced carotid artery stenosis: a comprehensive review of the literature. *Interv Neurol* 2:183–192
72. Rosamond W, Flegal K, Friday G et al (2007u) Heart disease and stroke statistics: 2007 update—a report from the American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation* 115:e69–e171
73. Haynes JC, Machtay M, Weber RS, Weinstein GS, Chalian AA, Rosenthal DI (2002) Relative risk of stroke in head and neck carcinoma patients treated with external cervical irradiation. *Laryngoscope* 112:1883–1887
74. Dorresteijn LD, Kappelle AC, Boogerd W et al (2002) Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J Clin Oncol* 20:282–288
75. Bowers DC, McNeil DE, Liu Y et al (2005) Stroke as a late treatment effect of Hodgkin's disease: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 23:6508–6515
76. 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
77. Hong JC, Kruser TJ, Gondi V et al (2013) Risk of cerebrovascular events in elderly patients after radiation therapy versus surgery for early-stage glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87:290–296
78. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK (1999) Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 340:14–22

79. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M (2007) Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 115:459–467
80. Ye J, Rong X, Xiang Y, Xing Y, Tang Y (2012) A study of radiation induced cerebral vascular injury in nasopharyngeal carcinoma patients with radiation-induced temporal lobe necrosis. *PLoS ONE* 7:e42890
81. Marcel M, Leys D, Mounier-Vehier F et al (2005) Clinical outcome in patients with high-grade internal carotid artery stenosis after irradiation. *Neurology* 65:959–961
82. Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BJ (2011) Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg* 54:e1–e31
83. Dobs AS, Nieto FJ, Szklo M, Barnes R, Sharrett AR, Ko WJ (1999) Risk factors for popliteal and carotid wall thicknesses in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 150:1055–1067
84. Gaugler MH, Vereycken-Holler V, Squiban C, Vandamme M, Vozenin-Brotons MC, Benderitter M (2005) Pravastatin limits endothelial activation after irradiation and decreases the resulting inflammatory and thrombotic responses. *Radiat Res* 163:479–487
85. Favre JP, Nourissat A, Duprey A, Nourissat G, Albertini JN, Becquemin JP (2008) Endovascular treatment for carotid artery stenosis after neck irradiation. *J Vasc Surg* 48:852–858
86. Rockman CB, Riles TS, Fisher FS, Adelman MA (1996) The surgical management of carotid artery stenosis in patients with previous neck irradiation. *Am J Surg* 172:191–195
87. Fokkema M, den Hartog AG, Bots ML, van der Tweel I, Moll FL, de Borst JG (2012) Stenting versus surgery in patients with carotid stenosis after previous cervical radiation therapy systematic review and meta-analysis. *Stroke* 43:793–801
88. Magne JL, Pirvu A, Sessa C, Cochet E, Blaise H, Ducos C (2012) Carotid artery revascularisation following neck irradiation: immediate and long-term results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 43:4–7
89. Yip HK, Sungf PH, Wuf CJ, Yu CM (2016) Carotid stenting and endarterectomy. *Int J Cardiol* 214:166–174
90. Kashyap VS, Moore WS, Quinones-Baldrich WJ (1999) Carotid artery repair for radiation-associated atherosclerosis is a safe and durable procedure. *J Vasc Surg* 29:90–96
91. Tallarita T, Oderich GS, Lanzino G, Cloft H, Kallmes D, Bower TC (2011) Outcomes of carotid artery stenting versus historical surgical controls for radiation-induced carotid stenosis. *J Vasc Surg* 53:629–636
92. Leseche G, Castier Y, Chataigner O et al (2003) Carotid artery revascularization through a radiated field. *J Vasc Surg* 38:244–250
93. Ravin RA, Gottlieb A, Pasternac K et al (2015) Carotid artery stenting may be performed safely in patients with radiation therapy-associated carotid stenosis without increased restenosis or target lesion revascularization. *J Vasc Surg* 62:624–630
94. Brott TG, Howard G, Roubin GS et al (2016) Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 374:1021–1031
95. Garg N, Karagiorgos N, Pisimisis GT et al (2009) Cerebral protection devices reduce periprocedural strokes during carotid angioplasty and stenting: a systematic review of the current literature. *J Endovasc Ther* 16:412–427
96. Hung CS, Lin MS, Chen YH, Huang CC, Li HY, Kao HL (2016) Prognostic factors for neurologic outcome in patients with carotid artery stenting. *Acta Cardiol Sin* 32:205–214
97. Huang MP, Fang HY, Chen CY et al (2013) Long-term outcomes of carotid artery stenting for radiation-associated stenosis. *Biomed J* 36:144–149
98. Protack CD, Bakken AM, Saad WA, Illig KA, Waldman DL, Davies MG (2007) Radiation arteritis: a contraindication to carotid stenting? *J Vasc Surg* 45:110–117

Carotid blowout syndrome: modern trends in management

Carlos Suárez,^{1,2,*} Verónica Fernández-Alvarez,^{3,*} Marc Hamoir,⁴ William M Mendenhall,⁵ Primoz Strojan,⁶ Miquel Quer,⁷ Carl E Silver,⁸ Juan P Rodrigo,^{1,2,9} Alessandra Rinaldo,¹⁰ Alfio Ferlito¹¹

¹Head & Neck Cancer Laboratory, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo, Spain; ²Head & Neck Cancer Laboratory, Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias, CIBERONC, University of Oviedo, Oviedo, Spain; ³Department of Vascular Surgery, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, Spain; ⁴Department of Head and Neck Surgery, Head and Neck Oncology Program, King Albert II Cancer Institute, St Luc University Hospital, Brussels, Belgium; ⁵Department of Radiation Oncology, University of Florida, Gainesville, FL, USA; ⁶Department of Radiation Oncology, Institute of Oncology, Ljubljana, Slovenia; ⁷Department of Otolaryngology, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; ⁸Department of Surgery, University of Arizona, Phoenix, AZ, USA; ⁹Department of Otolaryngology, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain; ¹⁰University of Udine School of Medicine, Udine, Italy; ¹¹International Head and Neck Scientific Group Padua, Italy

*These authors contributed equally to this work

Correspondence: Carlos Suárez
Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Avenida de Roma s/n, 33011 Oviedo, Spain
Tel +34 98 524 4845
Email csuareznieto@gmail.com

Abstract: Carotid blowout syndrome (CBS) refers to rupture of the carotid artery and is an uncommon complication of head and neck cancer that can be rapidly fatal without prompt diagnosis and intervention. CBS develops when a damaged arterial wall cannot sustain its integrity against the patient's blood pressure, mainly in patients who have undergone surgical procedures and radiotherapy due to cancer of the head and neck, or have been reirradiated for a recurrent or second primary tumor in the neck. Among patients irradiated prior to surgery, CBS is usually a result of wound breakdown, pharyngocutaneous fistula and infection. This complication has often been fatal in the past, but at the present time, early diagnosis and modern technology applied to its management have decreased morbidity and mortality rates. In addition to analysis of the causes and consequences of CBS, the purpose of this paper is to critically review methods for early diagnosis of this complication and establish individualized treatment based on endovascular procedures for each patient.

Keywords: carotid blowout, head and neck cancer, reirradiation, surgery, covered stents, embolization

Introduction

Carotid blowout syndrome (CBS) is an uncommon but dreaded complication that occurs in patients treated for head and neck cancer. CBS is the result of necrosis of the arterial wall, which can occur following resection of head and neck cancer patients, after reirradiation for a recurrent or second primary tumor, by direct tumor invasion of the carotid artery wall or by a combination of these factors.

CBS may be categorized into three types that may involve the common carotid artery (CCA) and the internal carotid artery (ICA). Threatened (type I) CBS is characterized by carotid artery exposure found on examination or imaging (ie, air surrounding the vessel, adjacent abscess or tumor associated with a fistula) or by areas of arterial wall disruption found on vascular imaging studies. Impending blowouts (type II) are bleeding episodes ("sentinel bleeding") that can be resolved temporarily with pressure and wound packing. Carotid system hemorrhage (type III) is rapidly fatal, especially when it occurs outside the hospital setting. Bleeding can occur through skin or mucosa, possibly causing airway compromise. Identification of the early stages and prevention of type III CBS is crucial because patients with CBS who undergo therapy before the development of major hemorrhage have been shown to have a lower complication rate and better survival than do those who wait until major hemorrhage develops.¹

In addition to study of the causes and the mortality/morbidity of CBS, the purpose of this paper is to review the new methods of diagnosis of CBS at an early stage and to establish individualized treatments such as endovascular repair of the carotid artery with covered stents or endovascular occlusion according to the characteristics of each patient.

CBS after head and neck surgery Incidence

Rupture of the carotid artery in a patient who has undergone major oncologic head and neck surgery is occasionally the unfortunate conclusion of a series of postoperative complications. The overall incidence of CBS in major oncological surgery of head and neck ranges between 3% and 4.5%.²⁻⁷ When patients who have previously been irradiated are analyzed separately; the CBS rate increases to 4.5%–21.1%,⁸⁻¹⁴ while in radiotherapy naive patients, the CBS rate is only 0%–2.4% (Table 1).⁸⁻¹⁵ Planned preoperative radiotherapy at moderate doses (<45 Gy) minimally increases the incidence of CBS, as reported in historical series (2.7%–3%).^{16,17} According to Macdonald et al, in patients with head and neck cancers, previous irradiation increases the risk of CBS by 7.6-fold.¹⁸

In general, prior radiotherapy has been administered in 80%–90% of patients with CBS.^{2,3,5,6,12,19,20}

Carotid rupture occurs predominantly in the CCA near the bifurcation (60%–70% of the cases) and in a much smaller proportion in the ICA.²⁰⁻²² Carotid rupture usually occurs 10–40 days after surgery. In some patients, the hemorrhage may be delayed more than 2–3 months after resection.^{19,23} The rupture site often occurs in a segment of arteriosclerotic change with stenosis.²⁴ Bilateral, CBS is extremely rare, and encountered in only 2% of a cohort of 140 patients who experienced CBS.²⁰

Liang et al reported that 68% of patients were present with acute hemorrhage, 24% with impending bleed and 8% with threatened bleed.²² Similar results were observed in the Powitzky et al series of 140 cases, which reported incidences of 60%, 53% and 23%, respectively, with some of the patients with CBS type 1 and 2 subsequently progressing to CBS type 3.²⁰

Predisposing factors for CBS

Previous radiotherapy with curative intent is the main predisposing factor for the development of CBS after salvage

Table 1 Postsurgical CBS

Study	No. of patients	Previous RT	No. of CBS	Mortality	Stroke	Survival >1 months
McCoy and Barsocchini ⁶	93	3 (75%)	4 (4.3%)	1 (25%)	0	0
Joseph and Shumrick ⁸	46	No	0			
Joseph and Shumrick ⁸	57	Yes	12 (21.1%)	8 (66.6%)	2	2
Ketcham and Hoyer ⁵	574	16 (84%)	19 (3%)	3 (15.8%)	–	16
Curutchet et al ⁹	123	No	3 (2.4%)	1 (33.3%)	0	2
Curutchet et al ⁹	78	Yes	11 (14.1%)	4 (36.4%)	5	2
Yim et al ¹⁰	48	No	0			
Yim et al ¹⁰	84	Yes	4 (4.8%)	–	–	–
Martinez et al ⁴	365	–	11 (3%)	7 (63.6%)	–	4
Shumrick ³	333	10 (77%)	13 (3.8%)	8 (61.5%)	3	2
Stell ¹¹	210	No	0			
Stell ¹¹	70	Yes	9 (13%)	7 (77.8%)	1	1
Leikensohn et al ²	393	18 (90%)	20 (4.5%)	5 (25%)	5	10
Maran et al ¹²	227	No	3 (1.1%)	3 (100%)	0	0
Maran et al ¹²	167	Yes	14 (8.4%)	14 (100%)	0	0
Herranz et al ¹⁵	471	No	3 (0.6%)	1 (33.3%)	0	1
Marchetta et al ¹³	81	No	0			
Marchetta et al ¹³	83	Yes	6 (7%)	2 (33.3%)	0	4
Krause et al ¹⁷	193	RT preoperative	5 (3%)	1 (20%)	0	4
Sarkar et al ¹⁴	152	No	1 (0.7%)	0	1	1
Sarkar et al ¹⁴	90	Yes	4 (4.4%)	3 (75%)	0	1
Lu et al ⁷	3,504	–	45 ^a (1.3%)	11 (24.4%)	–	34 (76%)
Chen et al ²⁵	301	No	1 (0.3%)	–	–	–
Chen et al ²⁵	2,289	Yes	101 (4.4%)	34 (33.3%)	13	68

Note: ^aOnly acute CBS.

Abbreviation: CBS, carotid blowout syndrome.

surgery. According to Chen et al, patients who received a total radiation dose >70 Gy to the neck incurred a near 14-fold increased risk of developing CBS.²⁵ In a series of 63 patients treated at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) NY, USA between 1961 and 1974 with postoperative CBS, only seven patients had no history of previous radiation therapy. This confirms that radiotherapy is the main predisposing factor for the development of CBS.¹⁹ The adventitial layer has been shown to provide about 80% of the blood supply to the remaining walls of the carotid artery. Free radicals produced by radiation cause thrombosis and obliteration of the adventitial vasa vasorum, adventitial fibrosis, premature atherosclerosis and weakening of the arterial wall. The carotid artery ruptures because its wall is damaged by ischemia, as it receives most of its blood supply from the adventitia. The weakness of the arterial wall can lead to the formation of pseudoaneurysms that have been reported even 2–20 years after radical neck dissection and irradiation.²⁶ Some patients may incur spontaneous radiation-induced necrosis of the arterial wall.

Neck dissection with stripping of the carotid sheath may also compromise the nutrition of the carotid artery. Radical neck dissection renders the carotid artery more vulnerable to rupture due to the lack of supporting healthy tissues. This could explain an eightfold increased risk of developing carotid blowout in patients who had a radical neck dissection when compared with those who did not undergo neck dissection.²⁵

Bacterial infections may also induce vasa vasorum thrombosis and arterial wall injury, creating an increased sensitivity to the effects of inflammatory mediators in contaminated wounds. In addition, surgical site infection inevitably causes tissue necrosis and pharyngocutaneous fistula formation.²⁵ In patients with a fistula, direct contact of the arterial wall with saliva is of particular concern because of its tryptic enzyme activity. If the carotid artery is exposed to salivary flow, it may be subjected to desiccation and digestion of its wall by salivary enzymes. In the aforementioned Powitzky et al series, 38% of patients who developed CBS had infection, 40% had a fistula and 55% had soft tissue necrosis.²⁰ In the MSKCC series, 61.9% of the 63 patients developed substantial necrosis of cervical skin flaps, and 63.5% had fistula.¹⁹ Only five patients had neither of these complications diagnosed before hemorrhage but had either undetected wound sepsis or mucosal defects under intact skin.¹⁹

The comparative effects of loss of adventitia and vasa vasorum, desiccation, fistula and infection have been studied experimentally in dogs.²⁷ If the adventitia was preserved,

while simultaneously leaving the vessel exposed in an open wound, there were no carotid ruptures despite the existence of a fistula, infection or desiccation; the adventitia was covered with granulation tissue. When the adventitia was resected, infection was the most important factor for arterial rupture, leading to inflammation and gradual erosion of the arterial wall. In the absence of adventitia, desiccation and fistula played a less important role than infection in the development of CBS.

Recurrent CBS

Recurrent CBS is defined as either a repeated episode of self-limited or uncontrollable bleeding that occurs in the same arterial segment or territory that previously had been treated, a few hours or days after completion of therapy for a previous episode of CBS, or bleeding from a newly exposed portion of the carotid system occurring any time after therapy for a previous episode of CBS was completed. The first category could be considered as treatment failure, whereas the second one could be classified as progressive disease. Patients belonging to the latter group develop independent episodes of hemorrhagic recurrences. It was observed that 65% of the recurrent events were attributable to progressive disease, and the rest treatment failures from a previously treated arterial pseudoaneurysm.²⁸ Liang et al estimated that recurrent bleeding risk at 30 days and 6 months are 24% and 34%, respectively.²² According to Chaloupka et al, recurrent episodes of CBS could be attributed to one or more of the following putative etiologic factors: 1) surgical wound dehiscence, 2) musculocutaneous flap necrosis, 3) radiation-induced arteriopathy and 4) tumor invasion of a major arterial segment or tumor re-growth and invasion. Recurrent CBS assigned to progressive disease could be categorized into bleeding from vasculature that was either ipsilateral or contralateral to the first episode of CBS.²⁸

Prevention of CBS

In patients undergoing salvage surgery, protection of the carotid artery with local muscular flaps (sternocleidomastoid or levator scapulae muscles) has not been associated with a significant reduction in CBS compared with no protection,¹⁶ probably because these tissues are poorly vascularized. However, other authors have reported this maneuver as having a positive effect.²⁹ More recently, in heavily irradiated patients, many surgeons consider the option of covering the operative area with distant myocutaneous or fasciocutaneous flaps with good blood supply. Cordova et al compared 96 patients with head and neck cancer treated with salvage surgery (ie,

radical neck dissection and microsurgical reconstruction of the tumor site) after radiotherapy failure, with 21 prospectively recruited patients in whom an anterolateral thigh and vastus lateralis muscle flap was used to simultaneously reconstruct the tumor site and a sternocleidomastoid muscle flap employed to fill dead space and protect the carotid artery.³⁰ The rate of complications was higher in the historical group: CBS occurred in 4.1% and orocutaneous fistulas in 11.5% of patients; 5.2% of patients required major salvage surgery for a wound complication. In the prospective cohort, no CBS or orocutaneous fistula occurred and no major salvage surgical procedures were needed.

CBS after reirradiation of a recurrent tumor

Incidence

In patients previously treated with radiation therapy to the neck, reirradiation may be a feasible option for selected patients who have no other curative surgical treatment options available. Depending on the location and extent of the tumor, reirradiation may be accomplished with conventionally fractionated external beam radiotherapy, intensity-modulated radiation therapy, intraoperative radiotherapy, stereotactic radiosurgery (SRS), hypofractionated stereotactic radiotherapy (hSRT) or brachytherapy.

Generally, the incidence of CBS in reirradiated recurrent tumors of the head and neck ranges between 0% and 17% (Table 2).^{31–52} After conventionally fractionated reirradiation using less sophisticated RT techniques, associated or not associated with chemotherapy, bleeding rates of 0%–7% were reported,^{31–35,39–57} whereas in intensity-modulated radiation therapy series bleeding rates were lower, 0%–2.4%.³⁸ However, several SRS and hSRT series have reported higher rates (0%–17%) of bleeding (Table 2).^{48–52} Notably, only patients with tumor invasion of >180° of the carotid circumference develop CBS. CBS is caused not only by the high dose of radiation but also by the weakening of the arterial wall by direct tumor invasion with inflammatory process.^{51,58}

In a systematic review, McDonald et al reported a total of 41 patients with CBS among 1,554 patients receiving reirradiation with external beam radiotherapy, constituting a crude rate of 2.6%.⁵³ The median time to CBS was 7.5 months, ranging from 0 months (acute CBS, occurring during reirradiation) to 54 months from the start of reirradiation.⁵³ A similar median interval between reirradiation with hSRT and CBS onset (5 months) has been reported.⁵⁰ In patients treated with continuous course RT at 1.8–2 Gy per daily fractions or 1.2 Gy per twice daily fractions, the rate of CBS was 1.3%, compared with 4.5% in patients treated with 1.5 Gy twice daily on alternating weeks or with delayed accelerated hyperfractionation.⁵³

Table 2 Salvage reirradiation and CBS

Study	No. of patients	RT technique	No. of CBS	Mortality	Survival >1 months
Dawson et al ³¹	40	3D-CRT	1 (2.5%)	0	1
Kasperts et al ³²	39	3D-CRT	0		
Tanvetyanon et al ³³	103	Various ± Ch	1 (1%)	1	0
Rate et al ³⁴	47	IORT	1 (2.1%)	1	0
Stevens et al ³⁵	100	EBRT ± brachy	4 (4%)	4	0
Duprez et al ³⁶	84	IMRT	2 (2.4%)	2	0
Lee et al ³⁷	105	IMRT ± Ch	0		
Sulman et al ³⁸	74	IMRT ± Ch	0		
Watkins et al ³⁹	39	Ch/Rt	2 (5.1%)	1	1
De Crevoisier et al ⁴⁰	169	Ch/Rt	5 (2.9%)	5	0
Salama et al ⁴¹	115	Ch/Rt	6 (5.2%)	5	1
Janot et al ⁴²	60	Ch/Rt	1 (1.7%)	1	0
Kramer et al ⁴³	38	Ch/Rt	1 (2.7%)	1	0
Langer et al ⁴⁴	83	Ch/Rt	2 (2.4%)	2	0
Spencer et al ⁴⁵	79	Ch/Rt	2 (2.5%)	2	0
Hehr et al ⁴⁶	27	Ch/Rt	2 (7%)	2	0
Iseli et al ⁴⁷	87	Ch/Rt	5 (5.7%)	1	3
Lartigau et al ⁴⁸	56	SBRT	1 (1.8%)	1	0
Cengiz et al ⁴⁹	46	SBRT	8 (17%)	7	1
Yamazaki et al ⁵⁰	381	SBRT	32 (8%)	22	10
Yazici et al ⁵¹	75	SBRT	11 (14.7%)	8	3
Vargo et al ⁵²	48	SBRT	0		

Abbreviations: 3D-CRT, three-dimensional conformal radiotherapy; CBS, Carotid blowout syndrome; Ch/Rt, chemoradiotherapy; EBRT, external beam radiotherapy; IMRT, intensity-modulated radiotherapy; IORT, intraoperative radiotherapy; SBRT, stereotactic body radiotherapy.

Generally, the median cumulative dose of the two radiotherapy courses varies from 110 to 130 Gy.^{31,32,35,37,40,54–56} Cumulative doses >130 Gy show a higher rate of CBS and other acute and delayed toxic effects than lower doses. Thus, Salama et al have reported that the median repeated radiation dose for the six patients who experienced carotid hemorrhage was 74 Gy, and the median lifetime dose of radiation was 139 Gy.⁴¹ Similar results have been reported by Duprez et al, which indicates that the cumulative dose of most of the patients who develop a CBS is ~140 Gy.³⁶

Sequential bilateral acute CBS is a rare condition described by Liu et al in seven patients (2.5% of 285 CBS patients) long after reirradiation for head and neck cancer.⁵⁷ The first bleeding episode occurred at a mean interval of 12.4±4.5 years (range, 7–19 years) after the second course of radiotherapy. In all seven patients, at the time of the first CBS, the contralateral carotid arteries were normal or stenotic on angiography: the contralateral CBS occurred within 3 months after the first CCA/ICA episode. One patient experienced a third episode of bleeding from a branch of the external carotid artery (ECA) 6.8 years later.

Predisposing factors for CBS

Radiation-induced necrosis frequently precedes bleeding, and it is sometimes difficult to differentiate recurrence with or without infection from radionecrosis without recurrence. Patients can develop a pharyngocutaneous fistula as a result of rapid tumor shrinkage, and fatal hemorrhage can occur from a compromised artery eroded by residual tumor close to the fistula.⁴⁶

The role of surgery prior to reirradiation in the development of a CBS has been studied, but its effect does not seem relevant. Thus, among 917 patients treated without salvage surgery before reirradiation, the CBS rate was 3.3%, whereas in 294 patients who received salvage surgery before reirradiation, the CBS rate was 2%.⁵³ Similar results have been reported by Iseli et al.⁴⁷ Other studies have not reported statistically significant differences in the rate of CBS between patients treated with or without concurrent chemotherapy.⁵³

As stated, hSRT and SRS are accompanied by a higher rate of CBS, which is most probably related to the increased biological efficacy of higher radiation doses per fraction. Bleeding is not statistically significantly related to tumor volume, response to treatment, sex or time elapsed between hSRT and previous radiotherapy. Several studies have shown that only patients with tumor encasement of >180° of the carotid circumference are likely to develop CBS.^{49,51,58} Direct infiltration of the carotid wall by neighboring tumor with

accompanied inflammatory reaction is responsible for a higher irradiation dose to carotid artery while at the same time weakening the wall of carotid artery. However, it has been observed that the irradiation fractionation schedule may not influence the development of CBS. Thus, in patients who were treated daily, the incidence of CBS was 16%, whereas 12.5% of patients who were treated every other day developed a CBS.⁵¹ In this series, CBS did not occur in any of the patients with a maximum carotid artery radiation dose <34 Gy (delivered in 3–6 fractions, median 5 fractions).

Finally, Yamazaki et al have developed a CBS index for classifying the risk groups and for estimation of the CBS risk before reirradiation.⁵⁸ The CBS index was constructed by summation of different risk factors as follows: carotid encasement >180°, presence of ulceration and lymph node area irradiation. Risk factor groups 0–2 were associated with CBS-free survival rates of 100%, 95% and 84% at 12 months, respectively, whereas the risk group 3 had a CBS-free survival rate of 25% at 6 months.

Recently, some cases of CBS have been reported in patients treated with primary chemoradiotherapy without prior irradiation who did not have the usual predisposing factors.⁵⁹ In those cases, a residual non-tumorous ulceration was present along the lateral wall of the hypopharynx and the ulceration reached the vascular axis, precipitating CBS. Thus, residual non-tumorous ulceration of the lateral wall of the hypopharynx after chemoradiotherapy should be considered with the utmost caution.

Mortality and morbidity

Carotid rupture in the setting of reirradiation in nearly all instances results in death of the patient because of massive hemorrhages in the pharynx or elsewhere which cannot be treated expeditiously in an emergency unit. In a systematic review by McDonald et al, 29 of 38 CBS (76%) were fatal.⁵³ Yamazaki et al have reported that almost all CBS-related deaths occurred within 1 month after CBS onset.⁵⁰ Survival rates at 1 month and 1 year after CBS were 34% and 31%, respectively. Older age, skin invasion and signs of necrosis/infection were all identified as statistically significant risk factors after CBS.

Management of CBS

Ligature of the CCA or ICA

Emergency open surgical ligations of the CCA or ICA without testing the collateral cerebral circulation are associated with a higher neurological complication rate when compared with patients receiving endovascular procedures first.⁷ Cur-

rently, emergency open surgery is not preferred due to poor outcome and is usually complicated by local wound infection, flap necrosis, hemodynamic instability, profound hypotension, global cerebral ischemia and consumptive coagulopathy secondary to extreme blood loss.⁶⁰ Surgical management of CBS is usually difficult because the procedures must often be performed in previously irradiated or infected fields. Recently, the need to ligate the CCA/ICA by open surgical approach has been reported in 7%–32% of patients with CBS.^{20,22,25} Selection criteria for carotid ligation include patients with recently performed radical neck dissection and extensive areas of skin and soft tissue necrosis when the CBS occurs, whereas patients with no recent or open wound in the neck are preferably treated with endovascular procedures.²⁵

Mortality and morbidity

Since the 1960s, most reports of recently performed ligation of the carotid artery have shown relatively high rates of mortality and neurological morbidity. The mortality rates of postsurgical CBS reported in the literature ranged from 15% to 100%, with an average rate of around 50% (Table 1).^{2–6,8,9,11–15,17,19,25,61}

In a series of 77 patients with CBS, Razack et al reported that 54% (42/77) of patients died of hemorrhage or neurological deficits before leaving the hospital; 30% (23/77) died due to tumor progression after a survival of 12–18 months; 9% (7/77) survived without deficits between 3 and 5 years and died from tumor recurrence and only 6.5% (5/77) survived more than 5 years without sequelae or evidence of tumor.²¹

In historical series, ~10%–20% of patients had permanent neurological sequelae, and only 30%–40% of the patients who suffered a CBS had no sequelae (Table 1).^{2,3,6,8,9,11–15,17,19,61,62}

Blood pressure must be addressed aggressively and with proper resuscitation. The risk of morbidity associated with ligation increases significantly in the setting of hypotension, which is the most important predictor of a poor outcome in the acute treatment of CBS.⁶³ Moore et al have shown in a series with 151 cases of CCA/ICA ligations, that 31 of 47 patients (65.9%) who were hypotensive at the time of ligation exhibited a neurological deficit, and 27 of them (57.4%) died.⁶⁴ Among 104 not hypotensive patients, 28 exhibited permanent neurological injury (26.9%) and 17 (16.3%) died.⁶⁴ Neurological sequelae can be delayed, occurring more than 8 hours after ligation, and their prevention with low-dose heparin has been advocated.²

Prognostic factors

Lu et al analyzed 45 patients who suffered from acute CBS, defined as acute and profuse hemorrhage, not self-limiting, over the carotid trunk.⁷ Successful management of acute CBS was defined as survival of the patient after the episode of more than 72 hours. Patients underwent open surgical ligation if radical neck dissection had been performed recently and wound healing was not complete. Open surgical treatment had a higher mortality rate than endovascular therapy. The mortality rates of endovascular therapy and surgical ligation were 10%, and 28.6%, respectively.⁷

Among the baseline characteristics, the site of the primary tumor, origin of bleeding, method of intervention and time to intervention were factors that most significantly differed between surviving and non-surviving patients. After 24 hours of CBS onset, a Glasgow Coma Scale score, the use of inotropic agents and neutrophil-to-lymphocyte ratio were found to significantly predict the outcome. Hemodynamic status was an important prognostic factor because it resulted in prolonged hypovolemic shock and severe vasoconstriction. This condition also induces multiorgan failure and general tissue ischemia.⁷ Multivariate logistic regression analyses revealed that bleeding from CCA was an independent factor for long-term survival.

Indications for endovascular procedures

Endovascular management with occlusion of the CCA/ICA has substantially improved outcomes when it is correctly indicated.^{7,57,82} However, this procedure can induce delayed cerebral ischemic complications resulting from an incomplete circle of Willis, thromboembolism arising from an acutely occluded carotid artery and/or delayed collateral failure. As an alternative, CBS can be managed by reconstructing the damaged artery with covered stents.

Thus, the indications for endovascular repair with covered stents are mostly for patients at risk of permanent carotid occlusion, such as incomplete circle of Willis, contralateral carotid severe stenosis or total occlusion, intolerance to a balloon occlusion test (BOT) or emergency status of the patient precluding an occlusion test. Even in patients with an open wound in the neck and fistula, in some circumstances, endovascular procedures are preferable.

Endovascular methods are well suited for the management of CBS of any etiology: salvage surgery in heavily irradiated patients, rupture after reirradiation for recurrent tumor or bleeding caused by direct carotid invasion of persistent or recurrent tumor. Palliative treatment of the latter has become

the most frequent indication for endovascular techniques in some series.^{7,65,66}

Embolization procedures have become the most frequently used endovascular method for management of CBS. Using the database of the Nationwide Inpatient Sample from the period 2003–2011, 1,218 patients underwent endovascular treatment for CBS in the USA. Of these, 1,080 patients (88.6%) underwent embolization procedures and 138 patients (11.4%) underwent carotid stenting.⁶⁷ Powitzky et al analyzed 140 patients with CBS reported in the literature.²⁰ Over 90% of initial and recurrent cases of CBS reported were treated with endovascular embolization (56%) or stenting (36%). Ligation (7%) was rarely used for the primary management of CBS.

Diagnostic angiography

For patients who are hemodynamically stable, high-resolution digital subtraction angiography is performed using the transfemoral arterial approach to obtain a complete neuroangiogram of the supra-aortic arteries in order to identify the lesions.^{1,68,69}

Arterial wall irregularity, luminal stenosis, pseudoaneurysm formation, arterial wall rupture and contrast leak are the main angiographic findings in patients with CBS.^{1,68,70}

Chang et al classified the severity of the vascular injury,¹ graded from 1 to 4, according to the following findings: grade 1 is defined as no angiographic vascular disruption; grade 2 indicates a focal irregularity of the diseased carotid artery; grade 3 is defined as a pseudoaneurysm of the injured carotid artery and grade 4 indicates active extravasation from the ruptured artery.^{1,69}

Evaluation of tolerance to carotid occlusion

The BOT identifies patients at risk of immediate ischemia from occlusion, but its sensitivity is controversial.⁷¹ A BOT may be performed in threatened CBS where a reconstructive approach of the CCA and/or ICA is not an option and the patient is hemodynamically stable and not bleeding profusely. A non-detachable balloon is positioned into the abnormal artery just proximal to the lesion and the balloon is carefully inflated. The neurological examination is repeated every 3–5 minutes for a total test time of 20–30 minutes, after which the balloon is deflated. If the patient tolerates the test, permanent occlusion of the CCA or ICA can be considered.

However, in acute cases where patients have unstable vital signs or impaired consciousness, BOT is usually not possible.^{28,68,69} Then an angiogram of the contralateral carotid

artery and the posterior circulation is required to check if the circle of Willis is complete and whether there is adequate collateral flow.⁶⁸

Endovascular occlusion

The indications for endovascular occlusion are lesions involving the trunk of the ECA and also CCA or ICA lesions in patients in whom a BOT demonstrated that the vessel can be occluded without significant risk of brain ischemia.⁷¹ Endovascular occlusion includes permanent balloon occlusion, vascular plugs and embolization. Therapeutic permanent balloon occlusion can be performed in cases of pseudoaneurysm formation or extravasation, but is rarely used today.⁶⁸

The Amplatzer Vascular Plug is a self-expanding cylindrical device of nitinol wire mesh.⁷² It is delivered through a guide catheter into the diseased vessel proximal to the lesion. It adjusts to the shape of the vessel resulting in vessel occlusion. Amplatzer Vascular Plug can be used as an alternative device for fast occlusion of extracranial carotids, especially in hemodynamically unstable patients and in large vessel occlusions.

Embolization can be performed through cross occlusion. It consists of deployment of embolic materials (microparticles, microcoils, injected acrylic adhesive or detachable balloon) through a micro/catheter from distal to the pathological lesion to its proximal extent. Another method of embolization is through proximal occlusion. It is used in cases where associated focal carotid stenosis or tortuosity prevents the microcatheter from crossing the lesion; thus, the embolic materials are placed in the CA proximal to the lesions.¹

Endovascular repair with covered stents

Autogenous venous or arterial reconstructions have been proposed for the treatment of patients with invasion of the carotid system, but the urgent nature of the situation and the expected postoperative complications make it non-viable.^{1,68}

Covered stents have been proposed to reduce the neurological morbidity associated with carotid occlusion, particularly in patients who cannot tolerate carotid artery sacrifice due to an incomplete circle of Willis.^{69,73,74}

The first commercially available Food and Drug Administration approved device was the Boston Scientific Wallgraft. This self-expanding device is made of woven stainless steel with porous Dacron covering but this porosity makes it unsuitable for use in an acute bleeding situations such as CBS.⁷⁵ Polytetrafluoroethylene-covered nitinol stent grafts (ie, Gore Viabahn and Bard Fluency) are the most frequently used devices today.^{69,75} They are delivered to traverse the

damaged part of the artery to reconstruct the vascular wall. They are very flexible and have good conformability, achieving successful exclusion of the pseudoaneurysm with cessation of bleeding. Balloon angioplasty of the stent, to increase its diameter, may be necessary to ensure tight apposition of the graft to the carotid artery.

Patients undergoing reconstructive techniques of CBS require close clinical follow-up with interval computed tomographic angiography or duplex sonography to assess the patency of the stent grafts. Distal marginal stenosis is a common cause of stent graft occlusion, and inadequate coverage of the ongoing pathological lesion by the stent graft is a cause of re-bleeding that only early diagnosis can avoid. Another limitation of reconstructive techniques is the presence of infection and/or fistula. In case of infection, the rate of failure of reconstructive techniques is very high.^{1,71,86}

Because any stent placed in the carotid artery serves as a nidus for platelet aggregation and formation of thrombus, a dual antiplatelet regimen with aspirin (324 mg) and clopidogrel (75 mg) is recommended following stent placement during the first month. Later, this regimen is changed to aspirin (100 mg) for life-long use, although it may be unsuitable in patients with significant re-hemorrhage risk (Figure 1).^{1,74}

Complications of endovascular management

Endovascular repair of CBS with covered stents in patients who have risk factors for neurological sequelae after embolization has reduced the rate of cerebrovascular accidents (Table 3). Stroke is still a frequent cause of death after CBS. Endovascular embolization of CBS is indeed associated with a cerebral ischemic insult in 8%–14% of the patients^{22,69,76} and even though patients at high risk of neurological sequelae are currently treated with covered stents, a cerebral infarction was still reported after such intervention in 15%–30% of patients.^{1,60,70}

In the aforementioned review of the literature, Powitzky et al reported a higher risk of CBS recurrence with stent placement (44%) compared with embolization therapy (10%) or surgical ligation (25%).²⁰ A systematic review by Bond et al of 559 patients with CBS, including the ECA, revealed a rebleeding rate of 27% among all patients – 17% for patients treated with coils, and 34% for patients treated with covered stents.⁷⁷ Other authors have also observed significantly lower rebleeding rates with embolization (11%–21%) compared with covered stents (25%–85%) (Table 3).^{1,22,28,69,70,73,78–86} Short- and long-term rebleeding after stent placement can occur from the stented carotid artery as a result of either

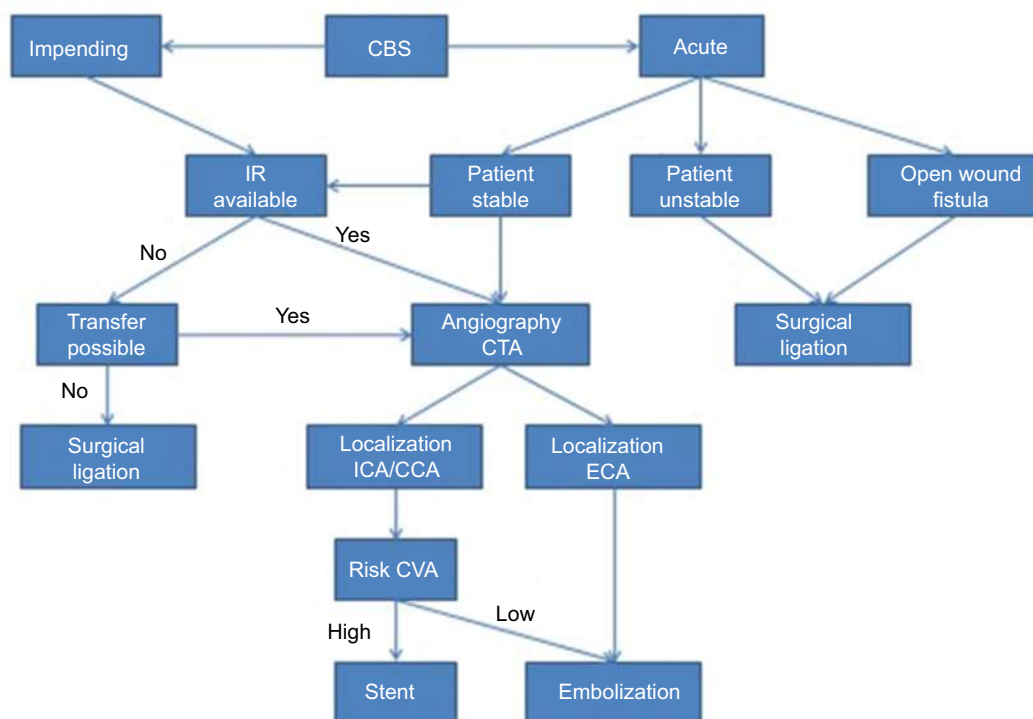


Figure 1 Management algorithm for CBS.

Abbreviations: CBS, carotid blowout syndrome; CCA, common carotid artery; ECA, external carotid artery; ICA, internal carotid artery; CTA, computed tomographic angiography; CVA, cerebrovascular accident; IR, interventional radiology.

Table 3 Treatment and outcomes of CBS

Study	No. of patients	Treatment		Compl stent		Compl embol		Mortality <1 months	Survival >1 year
		Stent	Emb	Rbl	Stroke	Rbl	Stroke		
Chang et al ⁸⁵	8	8	0	4	1	–	–	3	3
Liu et al ⁵⁷	13	2	11	1	1	1	1	3	2
Chen et al ²⁵	24	0	24	–	–	11	6	8	–
Shah et al ⁸⁶	10	10	0	3	1	–	–	3	2
Powitzky et al ²⁰	7	1	6	0	0	0	1	2	0
Chen et al ⁸⁹	18	1	17	0	0	2	3	–	–
Luo et al ²⁴	14	0	14	–	–	0	1	0	11
Gaynor et al ⁸³	15	15	0	4	0	–	–	1	9
Miller et al ⁷⁸	5	5	0	4	0	–	–	0	1
Lee et al ⁸²	25	0	25	–	–	4	–	4	–
Chaloupka et al ⁶⁸	14	0	14	–	–	2	0	2	–
Chang et al ⁶⁹	56	18	38	7	3	5	6	–	–
Manzoor et al ⁷⁶	9	2	7	1	0	0	1	–	–
Zussman et al ⁸⁴	6	0	6	–	–	1	0	2	0
Chen et al ⁶⁰	13	13	0	4	0	–	–	5	2
Chang et al ¹	24	11	13	5	1	3	1	4	6
Patsalides et al ⁷¹	8	5	3	1	0	0	1	2	2
Lesley et al ⁸⁰	9	9	0	3	0	–	–	1	3
Morrissey et al ⁶⁵	12	0	12	–	–	0	1	–	–
Roh et al ⁶⁶	11	5	6	2	1	2	2	2	2
Sorial et al ⁸¹	4	4	0	1	0	–	–	2	0
Wan et al ⁸⁸	14	4	10	2	1	1	1	4	5
Zhao et al ⁷⁰	15	10	5	4	3	1	0	–	3
Hakime et al ⁷³	20	20	0	5	0	–	–	5	4
Liang et al ²²	25	11	14	3	1	3	2	12	13
Pyun et al ⁷⁹	7	7	0	6	0	–	–	5	0
Lu et al ⁷	30	3	27	0	1	6	2	–	–
Hoppe et al ⁷⁵	13	13	0	3	0	–	–	2	4
Total	429	177	252	63	14	42	29	72	72
		41%	59%	36%	8%	17%	12%	17%	17%

Abbreviations: CBS, carotid blowout syndrome; Compl stent, complications stent; Compl embol, complications embolization; Emb, embolization; Rbl, rebleeding.

persistent endoluminal leakage or involvement of the carotid artery with tumor either proximal or distal to the stent, as well as due to erosion of the arterial wall by the stent. Existence of an uncontrolled ongoing infection at the stent site is an important factor associated with recurrent CBS.⁷⁹ Hakime et al reported that 6 of 20 patients with recurrent CBS had no identifiable source of bleeding on previous angiography but demonstrated a threatened carotid axis on computed tomography.⁷³ In these cases, precise targeted therapy could not be performed, excluding the bleeding lesion. As stated by Huvos et al, radiation therapy, infection and tumor recurrence give rise to vessel modifications with weakening of the arterial wall extending several centimeters.⁸⁷ Considerable variability in intervals between episodes of recurrent CBS have been observed, ranging from 1 day to 6 years.²⁸ Chaloupka et al differentiate recurrent events attributable to progressive disease from those attributable to treatment

failures.²⁸ Whatever the cause may be, most can be successfully managed by additional stent grafts, coil embolization or excising the diseased segment and replacing it with a vein graft, with a mortality rate in the range of 10%–30%.^{28,60}

Incomplete stent apposition to the inner wall of the carotid bulb leaves a potential gap for an endoleak, which could lead to potentially life-threatening rebleeding in acute CBS.⁶⁰ Endoluminal leakage has been seen in 27%–92% of patients with covered stents.

Other complications, both in the stent and embolization patients, include septic thrombosis with multiple brain abscesses, neck abscess formation and extrusion of the stent or the coils for embolization.^{1,69,70,88}

Outcomes of endovascular procedures

Patients suffering from CBS are in advanced stages of head and neck cancer, have often had recurrent disease, received

different aggressive treatments and generally show high levels of comorbidity. All of this implies an adverse prognosis. Therefore, the most common cause of mortality for patients who have survived CBS is disease progression rather than related complications, the long-term progression-free survival of CBS patients being similar to those of patients without CBS.⁷

In a survey of 1,218 patients who underwent endovascular treatment for CBS, Brinjikji et al have reported an overall in-hospital mortality rate of 8.2% for patients receiving endovascular treatment for CBS, with no differences for patients undergoing endovascular embolization (8.0%) or carotid stenting (10.1%).⁶⁷ The reported mean time from initial CBS to death has ranged from 4 to 12 months,^{1,66,87} with no differences between patients managed with embolization or stenting.¹ Finally, <10% of patients exceed 3 years of survival after CBS.^{66,70,75,87,89}

Conclusion

CBS following head and neck surgery is less frequent than in the past because reconstructive techniques using well-vascularized flaps are now standard, but carries important consequences in terms of mortality and morbidity. It usually occurs in patients with advanced or recurrent tumors that have required aggressive treatment. The most important risk factor for CBS after surgery is previous irradiation of the neck, and in cases of reirradiation involvement of the carotid artery by tumor.

Endovascular techniques are now the standard of care, but in cases of acute bleeding in the presence of fistula and advanced necrosis surgical ligation may be necessary.

In patients who survive a CBS event, the prognosis usually depends on the course of the malignancy.

Ethical approval

This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

Acknowledgment

This article was written by members and invitees of the International Head and Neck Scientific Group (www.IHNSG.com).

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

- Chang FC, Lirng JF, Luo CB, et al. Patients with head and neck cancers and associated postirradiated carotid blowout syndrome: endovascular therapeutic methods and outcomes. *J Vasc Surg*. 2008;47(5):936–945.
- Leikensohn J, Milko D, Cotton R. Carotid artery rupture. Management and prevention of delayed neurologic sequelae with low-dose heparin. *Arch Otolaryngol*. 1978;104(6):307–310.
- Shumrick DA. Carotid artery rupture. *Laryngoscope*. 1973;83(7):1051–1061.
- Martinez SA, Oller DW, Gee W, de Fries HO. Elective carotid artery resection. *Arch Otolaryngol*. 1975;101(12):744–747.
- Ketcham AS, Hoye RC. Spontaneous carotid artery hemorrhage after head and neck surgery. *Am J Surg*. 1965;110(4):649–655.
- McCoy G, Barsocchini LM. Experiences in carotid artery occlusion. *Laryngoscope*. 1968;78(7):1195–1210.
- Lu HJ, Chen KW, Chen MH, et al. Predisposing factors, management, and prognostic evaluation of acute carotid blowout syndrome. *J Vasc Surg*. 2013;58(5):1226–1235.
- Joseph DL, Shumrick DL. Risks of head and neck surgery in previously irradiated patients. *Arch Otolaryngol*. 1973;97(5):381–384.
- Curutchet HP, Terz JJ, Lawrence W Jr. The value of the autogenous dermal graft for carotid artery protection. *Surgery*. 1972;71(6):876–880.
- Yim D, Rappaport I, Jose L, Kohut R, Shramek J. Carotid artery and dermal graft. *Arch Otolaryngol*. 1974;99(4):242–246.
- Stell PM. Catastrophic haemorrhage after major neck surgery. *Br J Surg*. 1969;56(7):525–527.
- Maran AG, Amin M, Wilson JA. Radical neck dissection: a 19-year experience. *J Laryngol Otol*. 1989;103(8):760–764.
- Marchetta FC, Sako K, Maxwell W. Complications after radical head and neck surgery performed through previously irradiated tissues. *Am J Surg*. 1967;114(6):835–838.
- Sarkar S, Mehta SA, Tiwari J, Mehta AR, Mehta MS. Complications following surgery for cancer of the larynx and pyriform fossa. *J Surg Oncol*. 1990;43(4):245–249.
- Herranz J, Sarandeses A, Fernández MF, Barro CV, Vidal JM, Gavilán J. Complications after total laryngectomy in nonradiated laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122(6):892–898.
- Gall AM, Sessions DG, Ogura JH. Complications following surgery for cancer of the larynx and hypopharynx. *Cancer*. 1977;39(2):624–631.
- Krause CJ, Smits RG, McCabe BF. Complications associated with combined therapy of oral and pharyngeal neoplasms. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1972;81(4):496–500.
- Macdonald S, Gan J, McKay AJ, Edwards RD. Endovascular treatment of acute carotid blow-out syndrome. *J Vasc Interv Radiol*. 2000;11(9):1184–1188.
- Heller KS, Strong EW. Carotid arterial hemorrhage after radical head and neck surgery. *Am J Surg*. 1979;138(4):607–610.
- Powitzky R, Vasan N, Kreml G, Medina J. Carotid blowout in patients with head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2010;119(7):476–484.
- Razack MS, Sako K. Carotid artery hemorrhage and ligation in head and neck cancer. *J Surg Oncol*. 1982;19(4):189–192.
- Liang NL, Guedes BD, Duvvuri U, et al. Outcomes of interventions for carotid blowout syndrome in patients with head and neck cancer. *J Vasc Surg*. 2016;63(6):1525–1530.
- Upile T, Triaridis S, Kirkland P, et al. The management of carotid artery rupture. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005;262(7):555–560.
- Luo CB, Teng MM, Chang FC, Chang CY, Guo WY. Radiation carotid blowout syndrome in nasopharyngeal carcinoma: angiographic features and endovascular management. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;138(1):86–91.
- Chen YJ, Wang CP, Wang CC, Jiang RS, Lin JC, Liu SA. Carotid blowout in patients with head and neck cancer: associated factors and treatment outcomes. *Head Neck*. 2015;37(2):265–272.
- Ernemann U, Herrmann C, Plontke S, Schäfer J, Plasswilm L, Skalej M. Pseudoaneurysm of the superior thyroid artery following radiotherapy for hypopharyngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112(2):188–190.
- Swain RE, Biller HF, Ogura JH, Harvey JE. An experimental analysis of causative factors and protective methods in carotid artery rupture. *Arch Otolaryngol*. 1974;99(4):235–241.
- Chaloupka JC, Roth TC, Putman CM, et al. Recurrent carotid blowout syndrome: diagnostic and therapeutic challenges in a newly recognized subgroup of patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20(6):1069–1077.

29. Pathak KA, Viallet NR, Nason RW. Sternocleidomastoid muscle interposition to prevent carotid artery blowout. *J Surg Oncol*. 2008;98(7):565–566.
30. Cordova A, D'Arpa S, Di Lorenzo S, Toia F, Campisi G, Moschella F. Prophylactic chimera anterolateral thigh/vastus lateralis flap: preventing complications in high-risk head and neck reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(5):1013–1022.
31. Dawson LA, Myers LL, Bradford CR, et al. Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(2):377–385.
32. Kasperts N, Slotman BJ, Leemans CR, de Bree R, Doornaert P, Langendijk JA. Results of postoperative reirradiation for recurrent or second primary head and neck carcinoma. *Cancer*. 2006;106(7):1536–1547.
33. Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J, et al. Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(12):1983–1991.
34. Rate WR, Garrett P, Hamaker R et al. Intraoperative radiation therapy for recurrent head and neck cancer. *Cancer*. 1991;67(11):2738–2740.
35. Stevens KR Jr, Britsch A, Moss WT. High-dose reirradiation of head and neck cancer with curative intent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;29(4):687–698.
36. Duprez F, Madani I, Bonte K, et al. Intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head and neck cancer in previously irradiated territory. *Radiother Oncol*. 2009;93(3):563–569.
37. Lee N, Chan K, Bekelman JE, et al. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(3):731–740.
38. Sulman EP, Schwartz DL, Le TT, et al. IMRT reirradiation of head and neck cancer-disease control and morbidity outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(2):399–409.
39. Watkins JM, Shirai KS, Wahlquist AE, et al. Toxicity and survival outcomes of hyperfractionated split-course reirradiation and daily concurrent chemotherapy in locoregionally recurrent, previously irradiated head and neck cancers. *Head Neck*. 2009;31(4):493–502.
40. De Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C, et al. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol*. 1998;16(11):3556–3562.
41. Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, et al. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(2):382–391.
42. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(34):5518–5523.
43. Kramer NM, Horwitz EM, Cheng J, et al. Toxicity and outcome analysis of patients with recurrent head and neck cancer treated with hyperfractionated split-course reirradiation and concurrent cisplatin and paclitaxel chemotherapy from two prospective phase I and II studies. *Head Neck*. 2005;27(5):406–414.
44. Langer CJ, Harris J, Horwitz EM, et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. *J Clin Oncol*. 2007;25(30):4800–4805.
45. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2008;30(3):281–288.
46. Hehr T, Classen J, Belka C, et al. Reirradiation alternating with docetaxel and cisplatin in inoperable recurrence of head-and-neck cancer: a prospective phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(5):1423–1431.
47. Iseli TA, Iseli CE, Rosenthal EL, et al. Postoperative reirradiation for mucosal head and neck squamous cell carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135(11):1158–1164.
48. Lartigau EF, Tresch E, Thariat J, et al. Multi institutional phase II study of concomitant stereotactic reirradiation and cetuximab for recurrent head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2013;109(2):281–285.
49. Cengiz M, Özyiğit G, Yazici G, et al. Salvage reirradiation with stereotactic body radiotherapy for locally recurrent head-and-neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(1):104–109.
50. Yamazaki H, Ogita M, Kodani N, et al. Frequency, outcome and prognostic factors of carotid blowout syndrome after hypofractionated re-irradiation of head and neck cancer using CyberKnife: a multi-institutional study. *Radiother Oncol*. 2013;107(3):305–309.
51. Yazici G, Sanlı TY, Cengiz M, et al. A simple strategy to decrease fatal carotid blowout syndrome after stereotactic body reirradiation for recurrent head and neck cancers. *Radiat Oncol*. 2013;8:242.
52. Vargo JA, Ferris RL, Ohr J, et al. A prospective phase 2 trial of reirradiation with stereotactic body radiation therapy plus cetuximab in patients with previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(3):480–488.
53. McDonald MW, Moore MG, Johnstone PA. Risk of carotid blowout after reirradiation of the head and neck: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(3):1083–1089.
54. Schaefer U, Micke O, Schueller P, Willich N. Recurrent head and neck cancer: reirradiation of previously irradiated areas with combined chemotherapy and radiation therapy-results of a prospective study. *Radiology*. 2000;216(2):371–376.
55. Suh JD, Kim BP, Abemayor E, et al. Reirradiation after salvage surgery and microvascular free flap reconstruction for recurrent head and neck carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139(6):781–786.
56. Langlois D, Eschwege F, Kramar A, Richard JM. Reirradiation of head and neck cancers. *Radiother Oncol*. 1985;3(1):27–33.
57. Liu HM, Yang CY, Lee CW, Wang YH, Chen YF. Rapid, sequential bilateral acute carotid blowout syndrome. *Neuroradiology*. 2013;55(4):475–481.
58. Yamazaki H, Ogita M, Himei K, et al. Carotid blowout syndrome in pharyngeal cancer patients treated by hypofractionated stereotactic re-irradiation using CyberKnife: a multi-institutional matched-cohort analysis. *Radiother Oncol*. 2015;115(1):67–71.
59. Esteller E, León X, de Juan M, Quer M. Delayed carotid blow-out syndrome: a new complication of chemoradiotherapy treatment in pharyngolaryngeal carcinoma. *J Laryngol Otol*. 2012;126(11):1189–1191.
60. Chen YL, Wong HF, Ku YK, Wong AM, Wai YY, Ng SH. Endovascular covered stent reconstruction improved the outcomes of acute carotid blowout syndrome. Experiences at a single institute. *Interv Neuroradiol*. 2008;14(Suppl 2):23–27.
61. Coleman JJ 3rd. Treatment of the ruptured or exposed carotid artery: a rational approach. *South Med J*. 1985;78(3):262–267.
62. Porto DP, Adams GL, Foster C. Emergency management of carotid artery rupture. *Am J Otolaryngol*. 1986;7(3):213–217.
63. Citardi MJ, Chaloupka JC, Son YH, Ariyan S, Sasaki CT. Management of carotid artery rupture by monitored endovascular therapeutic occlusion (1988–1994). *Laryngoscope*. 1995;105(10):1086–1092.
64. Moore OS, Karlan M, Sigler L. Factors influencing the safety of carotid ligation. *Am J Surg*. 1969;118(5):666–668.
65. Morrissey DD, Andersen PE, Nesbit GM, Barnwell SL, Everts EC, Cohen JI. Endovascular management of hemorrhage in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123(1):15–19.
66. Roh JL, Suh DC, Kim MR, et al. Endovascular management of carotid blowout syndrome in patients with head and neck cancers. *Oral Oncol*. 2008;44(9):844–850.
67. Brinjikji W, Cloft HJ. Outcomes of endovascular occlusion and stenting in the treatment of carotid blowout. *Interv Neuroradiol*. 2015;21(4):543–547.

68. Chaloupka JC, Putman CM, Citardi MJ, Ross DA, Sasaki CT. Endovascular therapy for the carotid blowout syndrome in head and neck surgical patients: diagnostic and managerial considerations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17(5):843–852.
69. Chang FC, Luo CB, Lirng JF, et al. Endovascular management of post-irradiated carotid blowout syndrome. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139821.
70. Zhao LB, Shi HB, Park S, et al. Acute bleeding in the head and neck: angiographic findings and endovascular management. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(2):360–366.
71. Patsalides A, Fraser JF, Smith MJ, Kraus D, Gobin YP, Riina HA. Endovascular treatment of carotid blowout syndrome: who and how to treat. *J Neurointerv Surg*. 2010;2(1):87–93.
72. Shankar JJ, Maloney WJ, Vandorpe R. Amplatzer vascular plug for occlusion of parent artery in carotid blowout with active extravasation. *Interv Neuroradiol*. 2011;17(2):224–227.
73. Hakime A, Khoury E, Hameg A, et al. Polytetrafluoroethylene-covered nitinol stent graft for treatment of carotid artery blowout syndrome in head and neck cancer patients. *Laryngoscope*. 2013;123(7):1670–1675.
74. Gaba RC, West DL, Bui JT, Owens CA, Marden FA. Covered stent treatment of carotid blowout syndrome. *Semin Intervent Radiol*. 2007;24(1):47–52.
75. Hoppe H, Barnwell SL, Nesbit GM, Petersen BD. Stent-grafts in the treatment of emergent or urgent carotid artery disease: review of 25 cases. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(1):31–41.
76. Manzoor NF, Rezaee RP, Ray A, et al. Contemporary management of carotid blowout syndrome utilizing endovascular techniques. *Laryngoscope*. 2017;127(2):383–390.
77. Bond KM, Brinjikji W, Murad MH, Cloft HJ, Lanzino G. Endovascular treatment of carotid blowout syndrome. *J Vasc Surg*. 2017;65(3):883–888.
78. Miller T, Burns J, Farinhas J, et al. Covered stents safely utilized to prevent catastrophic hemorrhage in patients with advanced head and neck malignancy. *J Neurointerv Surg*. 2012;4(6):426–434.
79. Pyun HW, Lee DH, Yoo HM, et al. Placement of covered stents for carotid blowout in patients with head and neck cancer: follow-up results after rescue treatments. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(8):1594–1598.
80. Lesley WS, Chaloupka JC, Weigle JB, Mangla S, Dogar MA. Preliminary experience with endovascular reconstruction for the management of carotid blowout syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(5):975–981.
81. Sorial E, Valentino J, Given CA, Endean ED, Minion DJ. The emergency use of endografts in the carotid circulation to control hemorrhage in potentially contaminated fields. *J Vasc Surg*. 2007;46(4):792–798.
82. Lee CW, Yang CY, Chen YF, Huang A, Wang YH, Liu HM. CT angiography findings in carotid blowout syndrome and its role as a predictor of 1-year survival. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(3):562–567.
83. Gaynor BG, Haussen DC, Ambekar S, Peterson EC, Yavagal DR, Elhamady MS. Covered stents for the prevention and treatment of carotid blowout syndrome. *Neurosurgery*. 2015;77(2):164–167.
84. Zussman B, Gonzalez LF, Dumont A, et al. Endovascular management of carotid blowout. *World Neurosurg*. 2012;78(1–2):109–114.
85. Chang FC, Lirng JF, Luo CB, et al. Carotid blowout syndrome in patients with head-and-neck cancers: reconstructive management by self-expandable stent-grafts. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(1):181–188.
86. Shah H, Gemmete JJ, Chaudhary N, Pandey AS, Ansari SA. Acute life-threatening hemorrhage in patients with head and neck cancer presenting with carotid blowout syndrome: follow-up results after initial hemostasis with covered-stent placement. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(4):743–747.
87. Huvos AG, Leaming RH, Moore OS. Clinicopathologic study of the resected carotid artery. Analysis of sixty-four cases. *Am J Surg*. 1973;126(4):570–574.
88. Wan WS, Lai V, Lau HY, Wong YC, Poon WL, Tan CB. Endovascular treatment paradigm of carotid blowout syndrome: review of 8-years experience. *Eur J Radiol*. 2013;82(1):95–99.
89. Chen KC, Yen TT, Hsieh YL, et al. Postirradiated carotid blowout syndrome in patients with nasopharyngeal carcinoma: a case-control study. *Head Neck*. 2015;37(6):794–799.

Cancer Management and Research

Publish your work in this journal

Cancer Management and Research is an international, peer-reviewed open access journal focusing on cancer research and the optimal use of preventative and integrated treatment interventions to achieve improved outcomes, enhanced survival and quality of life for the cancer patient. The manuscript management system is completely online and includes

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/cancer-management-and-research-journal>

a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Dovepress

VASA - European Journal of Vascular Medicine
ARTERIAL STIFFNESS AS AN ULTRASOUND BIOMARKER OF RADIATION-INDUCED CAROTID ARTERY DISEASE
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	VASA-D-21-00048
Full Title:	ARTERIAL STIFFNESS AS AN ULTRASOUND BIOMARKER OF RADIATION-INDUCED CAROTID ARTERY DISEASE
Short Title:	Radiation-induced carotid stiffness
Article Type:	Original Communication
Keywords:	Arterial stiffness; Atherosclerosis; Carotid artery; Framingham Risk Score; Radiotherapy
Corresponding Author:	VERONICA FERNANDEZ-ALVAREZ, MD Hospital Universitario de Cabueñes GIJON, AS SPAIN
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Hospital Universitario de Cabueñes
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	VERONICA FERNANDEZ-ALVAREZ, MD
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	VERONICA FERNANDEZ-ALVAREZ, MD Carlos Suarez Fernando Lopez, MD PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	<p>Radiation-induced carotid disease (RICD) is an important issue in head and neck cancer (HNC) survivors after radiotherapy (RT). The risk of cerebrovascular disease in these patients is doubled. The aim of this study was to assess the effect of RT on carotid artery stiffness in HNC patients. Conventional arterial stiffness parameters were measured in a total of 50 HNC survivors treated with RT for at least 5 years and compared to 50 unirradiated HNC patients. Elastic modulus (Ep) and Beta stiffness index (β) were measured in proximal, mid and distal common carotid artery (CCA). The mean age of the subjects was 68 ± 9 years (range: 44-84) in the irradiated group and 67 ± 10 years (range: 45-85) in the control group. The RT group was treated with a mean radiation exposure of $60,3 \pm 6.7$ Gy (range: 44 – 72) in the neck. Carotid stiffness parameters showed significant group differences: Ep in the RT group was $2.328,57 \pm 1.222,29$ vs $1.742,44 \pm 827,63$ in the non-RT group ($p=0,006$) and β index in the RT group was $22,65 \pm 11,46$ vs $15,40 \pm 8,25$ in the non-RT group ($p<0,001$). Radiation-induced carotid stiffness was quantified and cervical exposure to RT increased Ep in 575,191 kPa ($p=0.014$) and β in 6,829 units ($p<0.003$). Ep and β index could be suitable ultrasound biomarkers of radiation-induced atherosclerosis in HNC survivors. Further prospective studies are needed to feature RICD in this setting.</p>
Suggested Reviewers:	
Opposed Reviewers:	

TITLE PAGE

Title of paper:

Arterial stiffness as an ultrasound biomarker of radiation-induced carotid artery disease

Full names of authors:

Veronica Fernández-Alvarez ¹, Carlos Suárez Nieto ², Fernando López Alvarez ^{2,3}

Addresses of authors' institutions:

¹ Department of Vascular and Endovascular Surgery

Hospital Universitario de Cabueñes

Avenida de Los Prados, 395,

33203 Gijón, Asturias, Spain

<https://orcid.org/0000-0002-6345-9279>

² Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, IUOPA, CIBERONC

Avenida del Hospital Universitario s/n

33011, Oviedo, Spain

³ Department of Otolaryngology

Hospital Universitario Central de Asturias

Avenida de Roma s/n

33011 Oviedo, Spain

<https://orcid.org/0000-0001-7019-9746>

Category of manuscript:

Original article

Total word account:

3397 words

4479 including references

Corresponding author:

Verónica Fernández Alvarez

Calle Gloria Fuertes, 22, 4 Centro

33204 Gijón

Spain

Email: veronicafdezalvarez@hotmail.com; UO72421@uniovi.es

Phone number: +34 637304086

Fax: +34 985185033

ABSTRACT

Radiation-induced carotid disease (RICD) is an important issue in head and neck cancer (HNC) survivors after radiotherapy (RT). The risk of cerebrovascular disease in these patients is doubled. The aim of this study was to assess the effect of RT on carotid artery stiffness in HNC patients. Conventional arterial stiffness parameters were measured in a total of 50 HNC survivors treated with RT for at least 5 years and compared to 50 unirradiated HNC patients. Elastic modulus (Ep) and Beta stiffness index (β) were measured in proximal, mid and distal common carotid artery (CCA). The mean age of the subjects was 68 ± 9 years (range: 44-84) in the irradiated group and 67 ± 10 years (range: 45-85) in the control group. The RT group was treated with a mean radiation exposure of $60,3 \pm 6.7$ Gy (range: 44 – 72) in the neck. Carotid stiffness parameters showed significant group differences: Ep in the RT group was $2.328,57 \pm 1.222,29$ vs $1.742,44 \pm 827,63$ in the non-RT group ($p=0,006$) and β index in the RT group was $22,65 \pm 11,46$ vs $15,40 \pm 8,25$ in the non-RT group ($p<0,001$). Radiation-induced carotid stiffness was quantified and cervical exposure to RT increased Ep in $575,191$ kPa ($p=0.014$) and β in $6,829$ units ($p<0.003$). Ep and β index could be suitable ultrasound biomarkers of radiation-induced atherosclerosis in HNC survivors. Further prospective studies are needed to feature RICD in this setting.

KEY WORDS

Arterial stiffness, Atherosclerosis, Carotid artery, Framingham Risk Score, Radiotherapy

RUNNING TITLE

Radiation-induced carotid artery stiffness

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

ARTERIAL STIFFNESS AS AN ULTRASOUND BIOMARKER OF RADIATION-INDUCED CAROTID ARTERY DISEASE

Abstract

Radiation-induced carotid disease (RICD) is an important issue in head and neck cancer (HNC) survivors after radiotherapy (RT). The risk of cerebrovascular disease in these patients is doubled. The aim of this study was to assess the effect of RT on carotid artery stiffness in HNC patients. Conventional arterial stiffness parameters were measured in a total of 50 HNC survivors treated with RT for at least 5 years and compared to 50 unirradiated HNC patients. Elastic modulus (Ep) and Beta stiffness index (β) were measured in proximal, mid and distal common carotid artery (CCA). The mean age of the subjects was 68 ± 9 years (range: 44-84) in the irradiated group and 67 ± 10 years (range: 45-85) in the control group. The RT group was treated with a mean radiation exposure of $60,3 \pm 6.7$ Gy (range: 44 – 72) in the neck. Carotid stiffness parameters showed significant group differences: Ep in the RT group was $2.328,57 \pm 1.222,29$ vs $1.742,44 \pm 827,63$ in the non-RT group ($p=0,006$) and β index in the RT group was $22,65 \pm 11,46$ vs $15,40 \pm 8,25$ in the non-RT group ($p<0,001$). Radiation-induced carotid stiffness was quantified and cervical exposure to RT increased Ep in $575,191$ kPa ($p=0.014$) and β in $6,829$ units ($p<0.003$). Ep and β index could be suitable ultrasound biomarkers of radiation-induced atherosclerosis in HNC survivors. Further prospective studies are needed to feature RICD in this setting.

KEY WORDS

Arterial stiffness, Atherosclerosis, Carotid artery, Framingham Risk Score, Radiotherapy

1
2 **Introduction**
3
4

5
6 Radiotherapy (RT) plays an essential role in the treatment of head and neck
7
8 cancer (HNC). RT has improved the outcomes of these patients, but cervical vessels
9
10 often received significant incidental doses of radiation.
11

12
13 In fact, radiation-induced carotid artery disease (RICAD) has become an
14
15 important clinical long-term issue in these patients who tend to have thicker carotid
16
17 intima-media, greater degree of carotid stenosis (1) and double risk of transient
18
19 ischemic attack (TIA) or ischemic stroke compared to unirradiated HNC patients. (2)
20
21
22
23
24

25 Vascular injury after radiation is associated with intimal damage, periadventitial
26
27 fibrosis and obliteration of the vasa vasorum. Damage to the microvasculature results in
28
29 endothelial dysfunction, inflammation and oxidative stress. This determines a loss of
30
31 elastic tissue and muscle fibers, with subsequent fibrosis which may lead to stiffening of
32
33 the artery and developing atherosclerotic plaque. (3)
34
35
36
37

38 Elastic modulus (E_p) and Beta stiffness index (β) are conventional measures of
39
40 arterial stiffness and relate to changes in arterial pressure and arterial diameter.
41
42 Increases in E_p and β index correspond to increased arterial stiffness. (4) (5) (6) (7) (8)
43
44 (9) (10).
45
46
47
48

49 The detection of an appropriate surrogate marker for pre-clinical carotid disease
50
51 in HNC survivors is necessary. This could enable us to detect who are at risk of
52
53 developing cerebrovascular events.
54
55
56

57 Arterial stiffness has been identified as an early marker of cardiovascular disease
58
59 in patients with high cardiovascular risk such as patients with diabetes and chronic
60
61
62
63
64
65

1 kidney disease. (6) Therefore, arterial stiffness could be a suitable biomarker of RICAD
2 in patients treated with RT as long as the carotid arteries are included in the radiation
3 field. To date there were only a few studies about measuring arterial stiffness in HNC
4 survivors after radiation and its relationship with RICAD is still unclear. (1) (4) (9) (10)
5
6
7
8
9 (11) (12) (13)
10

11
12
13 The aim of this study is to highlight the effect of RT on carotid artery stiffness in
14 HNC patients. β index and E_p were measured to assess local arterial stiffness and to
15 analyze differences between irradiated and unirradiated HNC survivors.
16
17
18
19
20
21
22
23
24

25 **Patients and methods**

26 27 28 **Patients**

29
30 HNC survivors treated with RT prior to May 2014 and patients with glottic
31 carcinoma treated with transoral surgery at the Department of Otorhinolaryngology of
32 Hospital Universitario Central de Asturias and Hospital Universitario de Cabueñes were
33 identified. All survivors registered at these institutions were invited to participate in the
34 present study. Medical records were retrospectively examined, following institutional
35 review board guidelines. Written informed consent was obtained from each patient. This
36 study was approved by Institutional Ethics Committee.
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48

49 Patients with HNC who received RT to the neck were classified into the group 1
50 or exposed to RT (n= 50). Eligibility criteria included: 1) asymptomatic patients; 2)
51 survival at least 5 years after neck irradiation for HNC and 3) neck irradiation of at least
52 44 Gy using conventional fractionation RT. Patients with known carotid vascular
53 disease, those who developed disease recurrence or second primary cancer before
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

undergoing carotid ultrasound, patients whose treatment did not include the cervical lymph nodes within the treatment volume or patients with more than one course of RT were excluded.

Patients with glottic carcinomas treated with transoral laser surgery were classified into the group 2 or non-exposed to RT (n = 50). Exclusion criteria was previous RT or neck dissection.

Clinical history

From each patient chart, the following data were collected: age, sex, primary tumor, treatment to the neck (surgical or concomitant chemoradiotherapy), RT dose to the neck, time interval from the RT to the study, smoking habit (current smokers were defined as patients who smoked regularly at least 1 cigarette per day at the time of entry into the study), alcohol consumption (> 40 g/day for at least 6 months prior to the examination), hypertension defined as systolic blood pressure (SBP) > 140 mmHg and/or diastolic blood pressure > 90 mmHg or was undergoing anti-hypertensive medication, diabetes mellitus considered present if the patient glucose blood levels were >126 mg/dL for 2 or more 2 hours post-prandial measurements or was taking oral anti-diabetics or insulin, hypercholesterolemia defined as cholesterol blood level >240 mg/dL or was taking cholesterol-lowering drugs and be undergoing antiplatelet treatment. 10-year cardiovascular risk was assessed with the Framingham Risk Score.

(14) (15)

Furthermore, a venous blood sample was drawn after overnight fasting and plasma levels of creatine, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL),

1 low-density lipoprotein cholesterol (LDL), triglycerides, c-reactive protein (CRP) and
2 glycosylated hemoglobin (HbA1c) were measured.
3
4
5
6
7
8

9 **Arterial stiffness measurements**

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Ultrasound studies of the carotid arteries were performed by an experienced operator using a high-resolution colour-coded duplex sonography and power Doppler sonography B-mode imaging and a 7 Mhz linear array transducer (2D Wall Motion Tracking, Aplio 400, Canon Medical Systems, Japan). Electrocardiogram monitoring was performed continuously and arterial blood pressure was recorded by upper arm sphygmomanometer during carotid artery measurements.

Both the left and right carotid arteries were assessed with patients positioning supine with the neck in slight extension and the head turned away from the side under examination. The segments of the common carotid artery (CCA) were determined by dividing the CCA into 2 cm segments proximally from the bifurcation. The 2 cm segment closest to the bulb was defined as the distal CCA, the next 2 cm the mid CCA, and the proximal CCA was the rest of the artery proximal to the mid CCA (**Figure 1**). The CCA segments were studied separately to explore any localized differences in arterial segments. A series of images of each segment were acquired over a 20 second period. Five to six cardiac cycles on average were used for the estimation of carotid diameters.

Strain represents a ratio of the amount of stress deformation relative to the unstressed state. We therefore defined strain as $(D_s - D_d) / D_d$. Stiffness expresses the tendency of an individual's arteries to deform under a given change in blood pressure. β

1 index is defined as $\ln(P_s / P_d) / \text{Strain}$ and E_p is defines as $(P_s - P_d) / \text{Strain}$. Therefore,

2 E_p and the β stiffness index were calculated according to the following formulae (5)

3
4
5 (9):

6
7
8
$$E_p = \frac{P_{\text{syst}} - P_{\text{diast}}}{(D_{\text{syst}} - D_{\text{diast}}) / D_{\text{diast}}}$$

9
10
11
$$\beta = \frac{\ln(P_{\text{syst}}/P_{\text{diast}})}{(D_{\text{syst}} - D_{\text{diast}}) / D_{\text{diast}}}$$

12
13
14
15 where P_{syst} and P_{diast} are the systolic and diastolic pressures, D_{diast} and D_{syst} are the
16
17 minimal diastolic and maximal systolic lumen diameters and \ln is the natural logarithm.

18
19 E_p is presented in kilopascals (kPa).

20
21
22 We used elastic modulus (E_p) and beta stiffness index (β) as a measure of
23
24 carotid stiffness. We compared them in irradiated patients to unirradiated patients in
25
26 order to determine whether these parameters are increased in irradiated survivors.
27
28
29
30
31
32
33
34

35 **Statistical analysis**

36
37
38 Patient characteristics were summarized using descriptive statistics. Quantitative
39
40 variables were expressed as mean \pm standard deviation and percentiles. Qualitative
41
42 variables were expressed as frequencies and percentages. Intergroup comparisons of
43
44 quantitative variables were performed with independent sample's T test in cases of
45
46 normal distribution and Wilcoxon in non-normal distribution. When there were 3
47
48 groups to consider, Anova test were carry out assuming normality and homocedasticity
49
50 while Kruskal-Wallis test was performed in other case. The correlation between
51
52 continuous variables with normal distribution was carried out using the Pearson's
53
54 correlation coefficient and test with non-normal distribution was carried out using the
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 Spearman correlation test. The maximum value of Ep and β index was considered for
2 the 3 carotid segments (proximal, mid and distal) and the comparison of Ep and β index
3 between study groups, were performed using ANCOVA. Simple linear regression
4 analysis was performed for quantify the relationship between Ep and β index and age.
5 An adjusted linear regression model for atherosclerosis factors (exposure to RT,
6 cholesterol-lowering drugs, antiplatelet treatment, concomitant chemotherapy, 10-year
7 cardiovascular risk, plasma levels of LDL and triglycerides and diabetes) was
8 performed with Ep and β as the dependent variables. For all tests, a two-sided $p < 0,005$
9 was considered significant. R software was employed for statistical analyses (R
10 Development Core Team, 3.6.0 version).
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28

29 **Results**

30 **Demographic information**

31
32
33
34
35
36 The mean age of the subjects was 68 ± 9 years (range: 44-84) in the exposed
37 group and 67 ± 10 years (range: 45-85) in the non-exposed group. There were 84% and
38 82% of males in both groups, respectively. Patients characteristics are presented in
39 **Table I**. The neck of the irradiated patients was treated with a mean radiation dose of
40 60.3 ± 6.7 Gy (range: 44-72). The mean length of time since irradiation. was $10,34 \pm$
41 $3,80$ years (range: 44-84). Forty-two patients (84%) in the irradiated group had
42 undergone previous surgery to the head and neck and 10 (20%) received concomitant
43 chemotherapy (ChT). Sites of primary cancer, TNM classification and treatment
44 received are presented in **Table II**.
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Carotid artery stiffness

The analysis showed significant group differences with a higher E_p in the RT group vs the non-RT group ($2.328,57 \pm 1.222,29$ vs $1.742,22 \pm 827,63$; $p=0,006$) and a higher β index in the RT group vs the non-RT group ($22,65 \pm 11,46$ vs $15,40 \pm 8,25$; $p<0,001$).

E_p and β parameters were also compared in the 3 carotid segments (proximal, mid and distal). Both stiffness parameters were higher in the irradiated group compared with the unirradiated group ($p<0,05$) in all the carotid segments with the exception of E_p in proximal CCA where the difference was not statistically significant ($p=0,115$).

Figure 2.

We evaluated the relationship between arterial stiffness and RT dose adjusted by time since RT to the carotid US examination. Patients who received < 60 Gy were compared to those who receive ≥ 60 Gy and patients irradiated > 10 years ago were compared with those irradiated ≤ 10 years. RT size and time off RT were not significantly correlated with arterial stiffness ($p > 0,05$).

We also considered if there was relationship between age and arterial stiffness. The degree of association was measured and a positive correlation coefficient was found for E_p and β in all the carotid segments but it only was statistical significative in the mid segment of the carotid artery where E_p increased $37,82$ kPa/year ($p<0,001$) and β increased $0,315$ /year ($p=0,001$). Distal E_p also was increased $23,80$ kPa/year ($p=0,013$).

1 Males showed higher Ep values in proximal ($1.688 \pm 1.019,63$ vs $1.304 \pm$
2 $521,75$; $p=0.0028$) and mid carotid artery ($1.704,86 \pm 990,34$ vs $1.123,06 \pm 408,04$; $p =$
3 0.001). However, no significant association has been observed between β and gender
4 was found ($p >0,05$). No significant association were found between arterial stiffness
5 and smoking, hypertension, diabetes mellitus, statin treatment or aspirin treatment (p
6 $>0,05$). Surgical treatment was associated with increased arterial stiffness in all the
7 carotid segments as follows: Ep proximal = $1855,58 \pm 1083,10$ vs $1455,32 \pm 834,01$
8 ($p=0,039$); β proximal = $18,02 \pm 9,74$ vs $13,12 \pm 8,56$ ($p = 0,039$); Ep mid= $1.925,33$
9 $\pm 1.148,59$ vs $1.374,68 \pm 680,66$ ($p= 0,007$); β mid= $18,41 \pm 10,24$ vs $12,12 \pm 6,26$ ($p=$
10 $0,001$); Ep distal = $2.009,13 \pm 943,22$ vs $1.420,94 \pm 756,71$ ($p=0,001$) and β distal =
11 $19,70 \pm 9,55$ vs $12,55 \pm 6,91$ ($p<0,001$). No differences were observed when ChT was
12 analyzed ($p > 0.05$).
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

31 The effect of RT after the adjustment by cardiovascular risk factors showed that
32 radiation increased Ep in $575,191$ kPa ($p= 0,014$) and β index in $6,829$ units ($p=0,003$).
33
34 10-year risk of cardiovascular disease also had a positive correlation coefficient so that
35 means that for each point percent of 10-year risk, Ep increased $37,038$ kPa ($p=0,004$)
36 and β index increased $0,249$ units ($p=0,043$). This outcome determined 10-year risk as
37 an independent risk factor for arterial stiffness. The other risk factors did not show
38 significant relationship with stiffness parameters. Results are summarizes in **Table**
39
40
41
42
43
44
45
46
47

48 **III.**

49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Discussion

1
2
3
4 It is well documented that neck RT can increase the risk of carotid artery disease
5 and cerebrovascular events. (6) (9) (10) (16) It is showed that carotid arterial stiffness is
6 present before the occurrence of any clinical symptoms because of decreased elasticity
7 of the arterial wall and it has already occurred when carotid intima-media thickness
8 (CIMT) was still normal in irradiated patients with HNC. (5) (17) In high risk
9 populations such as patients with diabetes and chronic kidney disease, arterial stiffness
10 has been identified as an early manifestation of atherosclerotic cardiovascular disease.
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20 (6) (18) (19)

21
22
23
24 This suggests that increased arterial stiffness may be a potential biomarker of RICD.
25
26 Therefore, carotid artery stiffness could precisely be accurately judged by duplex
27 ultrasound measurement of E_p and β index in order to detect HNC patients who are at
28 risk of developing cerebrovascular events after RT.
29
30

31
32
33
34 We have found significant differences for stiffness parameters between irradiated and
35 unirradiated group, with a higher E_p and a higher β index in the RT group but it is
36 interesting to point out that there is a considerable range of E_p and β values across the
37 studies. Zalatel et al. described lower values of E_p in 23 Hodking lymphoma survivors
38 after neck RT than in 26 controls ($109,767 \pm 53,331$ 43 vs $88,149 \pm 20,348$,
39 respectively; $p=0,008$). The mean age of both groups was 42 and 40 years, respectively
40 (10). On the other side, Gujral et al. compared 50 irradiated carotid arteries, with a mean
41 age of 58 years, using the unirradiated side as control and reported similar values than
42 in our current study but also lower, $E_p = 1267 \pm 1084$ in the irradiated side vs 775 ± 551
43 in the unirradiated side and $\beta = 11,36 \pm 9,14$ and $10,63 \pm 7,83$ respectively (9). It is
44 known that E_p and B index were higher in patients > 65 years because of lower vascular
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 elasticity (1) (4) (5) (13) (18) so the higher values in our study may be due to
2 differences on mean age which was 68 years in the RT group and 67 years in the non-
3 RT group.
4
5
6
7

8
9 The study revealed that cervical radiation exposure increased Ep value in 575,191 kPa
10 (p= 0,014) and β index in 6,829 units (p<0,003). Furthermore, a positive correlation
11 between Framingham Risk Score and Ep and β index was demonstrated. This outcome
12 determined that 10-year risk is an independent risk factor for arterial stiffness. Thus,
13 Dorth et al. in a study of 224 patients with HNC found that the rate of carotid artery
14 stenosis at 4 years after RT was 14% (4-22%, p<0,05), also revealing that carotid artery
15 stenosis was associated with Framingham risk factors with a hazard ratio (HR) of 1.6
16 per factor. (20)
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

32 Some authors suggest that even a low dose of RT induces premature vascular changes.
33 (12) (21) However, other studies failed to demonstrate any relationship between
34 radiation doses and increased stiffness parameters. (10) (22) (23) We compared patients
35 who were treated with a total RT dose < 60 Gy to those who received a dose \geq 60 Gy
36 and we found no correlation between the RT dose and increased Ep or β index. We
37 could not determinate if this could be due to the small variations in RT dose between
38 patients or is derived from the older treatment regimens of some patients of the cohort.
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51

52 The present study did not reveal any relation of the latency period with increased Ep or
53 β . No difference was found between the group of the latency period of 5-10 years and
54 the group > 10 years. This is on the side of other studies which indicate that the effect of
55 RT on arterial stiffness mainly occurs within the first 2 years after RT. (4) (12) If RT
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 induced stiffening continued to increase at an increased pace, we would have expected a
2 relationship between the stiffness parameters and survival time.(4) Changes in the
3 vessel wall, lumen, vascular calcification, and atherosclerosis of the CCA after RT
4 occurs in the early phase of treatment and do not differ with the time after RT (24). On
5 the other hand, carotid stenosis resulting from atherosclerosis was more severe in those
6 with a longer time after RT. It could explain why there are divergent opinions regarding
7 the length of this period. Several authors reported greater risk of developing carotid
8 stenosis in patients irradiated over 5 or 10 years ago (17) (25) but very few studies
9 investigated about the relationship between stiffening and size of RT dose or time
10 interval since RT. (4) (10) (22) (23) (24) (25) (33)

11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26 Ten patients in this study were treated also with ChT. The influence of this treatment
27 was analysed but no significant association between ChT and increased Ep or β index
28 was found. Other authors support this observation (10) (26), although some studies have
29 suggested that anthracyclines can lead to higher incidence of cardiovascular events. (27)
30 (28)

31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41 No clear guidelines exist as to whether patients who have received external cervical RT,
42 should be monitored with serial duplex ultrasound scanning. (29) Current guidelines
43 does not recommend screening for asymptomatic carotid stenosis (CAS) in the general
44 population due to low CAS prevalence (<5%). (30) Therefore, CAS screening could be
45 considered to be cost-effective for reducing stroke when CAS prevalence is 5- 20% (22)
46 (31). On the other hand, several studies recommended screening programs with Doppler
47 ultrasonography to secure early detection of RICAD (5) (7) (22) (32) (33) as a result of
48 asymptomatic CAS prevalence up to 20% in HNC treated with RT (32) (33). Finally,
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

the length of the period time after RT to follow up is no clarify. Some authors like Carpenter proposed to perform a duplex scan 2-5 years after RT (22) and others proposed a yearly neurologic examination and Doppler if clinically indicated (10).

Because HNC patients have a limited life expectancy, the 5-year post-RT survivals resulted in a small sample size and this is a limitation of the present study. Another weakness of the study is the fact that it was an observational study, in which we did not have data on arterial stiffness at the time of the diagnosis and RT. Since we performed the study in patients surviving HNC for at least 5 years we cannot establish the acute effect of RT. This brings the advantage of being able to study the effect of survival time. However, over time, the RT techniques and treatment regimens have changed and this could be another limitation. Thus, future studies are suggested to have a large sample size and to investigate more potential predictors of carotid artery stiffness.

Conclusion

External cervical radiation exposure has a significant effect on carotid artery stiffness increasing E_p and β stiffness index in head and neck cancer survivors. Therefore, E_p and β index could be suitable biomarkers of radiation-induced atherosclerosis.

Further analyses to assess local arterial stiffness in a larger group of patients, are needed in this setting to establish carotid duplex ultrasound screening programs in these patients.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Acknowledgements

We would like to acknowledge Ms Tania Iglesias from the Statistical Consulting Unit of the University of Oviedo for her assistance with database query and data management.

Declaration of conflicting interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Figure 1. Assessment of CCA. A- Three segments of the common carotid artery: 1. Proximal CCA; 2. Mid CCA; 3. Distal CCA. B- A longitudinal greyscale image of the far wall of the CCA. C- A transverse grayscale image of the CCA with the region of interest corresponding to the cross-sectional area of the CCA.

Figure 2. Comparison of E_p and β parameters in the 3 carotid segments (proximal, mid and distal). E_p and β index were higher in the irradiated group compared with the unirradiated group in all the carotid segments.

References

1. Yuan C, Wu VWC, Yip SP, Kwong DLW, Ying M. Predictors of the extent of carotid atherosclerosis in patients treated with radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One*. 2014;9(12):1–14.
2. Plummer C, Henderson RD, Sullivan JDO, Read SJ. Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack After Head A Review. *Stroke*. 2011;2410–8.
3. Gujral DM, Shah BN, Chahal NS, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Clinical Features of Radiation-induced Carotid Atherosclerosis Statement of Search Strategies Used and Pathophysiology of Atherosclerosis. *Clin Oncol*. 2014;26(2):94–102.
4. Van Leeuwen-Segarceanu EM, Dorresteijn LDA, Vogels OJM, Biesma DH, Bos WJW. Arterial stiffness is increased in Hodgkin lymphoma survivors treated with radiotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(8):1734–41.
5. Bjällmark A, Lind B, Peolsson M, Shahgaldi K, Brodin LK, Nowak J. Ultrasonographic strain imaging is superior to conventional non-invasive measures of vascular stiffness in the detection of age-dependent differences in the mechanical properties of the common carotid artery. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(7):630–6.
6. Vlachopoulos C, Aznaouiridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. *JAC*. 2010;55(13):1318–27.
7. Liao W, Zheng Y, Bi S, Zhang B, Xiong Y, Li Y, et al. Carotid stenosis prevalence after radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis.

- Radiother Oncol. 2019;133(2019):167–75.
8. Myung Y, Seo H, Jung IH, Lee N. The Correlation of Carotid Artery Stiffness with Heart Function in Hypertensive Patients. *J Cardiovasc Ultrasound*.2012;3-8.
 9. Gujral DM, Shah BN, Chahal NS, Bhattacharyya S, Senior R, Harrington KJ, et al. Arterial Stiffness as a Biomarker of Radiation-Induced Carotid Atherosclerosis. *Angiology*. 2016;67(3):266–71.
 10. Zaletel LZ, Popit M, Zaletel M. Is carotid stiffness a possible surrogate for stroke in long-term survivors of childhood cancer after neck radiotherapy? *Radiol Oncol*. 2018;52(2):136–42.
 11. Zhang Z, Luo R, Tan B, Qian J, Duan Y, Wang N, et al. Carotid artery stiffness evaluated early by wave intensity in normal left ventricular function in post-radiotherapy patients with nasopharyngeal carcinoma. *J Med Ultrason*. 2018;45(2):301–6.
 12. Vatanen A, Sarkola T, Ojala TH, Turanlahti M, Jahnukainen T, Saarinen-pihkala UM, et al. Radiotherapy-Related Arterial Intima Thickening and Plaque Formation in Childhood Cancer Survivors Detected With Very-High Resolution Ultrasound During Young Adulthood. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:2000–6.
 13. Yuan C, Wu VW, Yip SP, Kwong DL, Ying M. Ultrasound Evaluation of Carotid Atherosclerosis in Post-Radiotherapy Nasopharyngeal Carcinoma Patients, Type 2 Diabetics, and Healthy Controls. *Ultraschall der Medizin*. 2017;38(2):190–7.
 14. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1995; 18: 1837-47.
 15. Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Levy D, et al.

- Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505–11.
16. Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, Giordano SH, Garden AS, Woodward WA, et al. Cerebrovascular Disease Risk in Older Head and Neck Cancer Patients After Radiotherapy. *Journal of clinical Oncology*. 2008;26(31):5119–25.
 17. Cheng SW, Wu LL, Ting AC, Lau H, Lam LK, Wei WI. Irradiation-induced extracranial carotid stenosis in patients with head and neck malignancies. *Am J Surg*. 1999;178(4):323–8.
 18. Giannarelli C, Bianchini E, Maria R, Magagna A, Landini L, Faita F, et al. Local carotid stiffness and intima-media thickness assessment by a novel ultrasound-based system in essential hypertension q. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):372–7.
 19. Muhammad IF, Borne Y, Ostling G, Kennback C, Gottsater M, Nilsson PM, et al. Arterial Stiffness and Incidence of Diabetes : A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2017;1–7.
 20. Dorth JA, Patel PR, Broadwater G, Birzel DM. Incidence and risk factors of significant carotid artery stenosis in asymptomatic survivors of head and neck after radiotherapy. *Head Neck*. 2014;36(2):215–9.
 21. Meeske KA, Siegel SE, Gilsanz V, Nelson MB, Sposto R, Weaver FA, et al. Premature Carotid Artery Disease in Pediatric Cancer Survivors Treated With Neck Irradiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;53(4):615–21.
 22. Carpenter DJ, Mowery YM, Broadwater G, Rodrigues A, Amy J, Dorth JA, et al. The risk of carotid stenosis in head and neck cancer patients after radiation therapy. *Oral Oncol*. 2018; 80:9–15.
 23. Steele SR, Martin MJ, Mullenix PS, Crawford J V, Cuadrado DS, Andersen CA. Focused high-risk population screening for carotid arterial stenosis after radiation

- therapy for head and neck cancer. *Am J Surg*. 2004;187(5):594–8.
24. Kim H, Kim S. Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6(41):1–13.
 25. Brown PD, Foote RL, McLaughlin MP, Halyard MY, Ballman K V, Collie AC, 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(5):1361–7.
 26. Krystal JI, Reppucci M, Mayr T, Fish JD, Sethna C. Arterial stiffness in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Oct;62(10):1832-7.
 27. Mozos I, Borzak G, Caraba A, Mihaescu R. Arterial stiffness in hematologic malignancies. *OncoTargets and Therapy*. 2017;1381–8.
 28. Lee YJ, Lee JW, Kim JK, Lee JH, Kim JH, Kwon KY, et al. Elevated white blood cell count is associated with arterial stiffness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(1):3–7.
 29. Cheng SWK, Ting ACW, Ho P, Wu LLH. Accelerated progression of carotid stenosis in patients with previous external neck irradiation. *J Vasc Surg*. 2004;39(2):409–15.
 30. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, et al. Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(1):3–81.
 31. Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease: Executive summary. *J Vasc Surg*. 2011;54(3):832–6.
 32. Fernández-Alvarez V, López F, Suárez C, Strojjan P, Eisbruch A, Silver CE, et al.

Radiation-induced carotid artery lesions. *Strahlentherapie und Onkol.* 2018;194(8).

33. Trojanowski P, Sojka M, Trojanowska A, Wolski A, Roman T, Jargiello T. Management of Radiation Induced Carotid Stenosis in Head and Neck Cancer. *Transl Oncol.* 2019;12(8):1026–31.

Figure 1

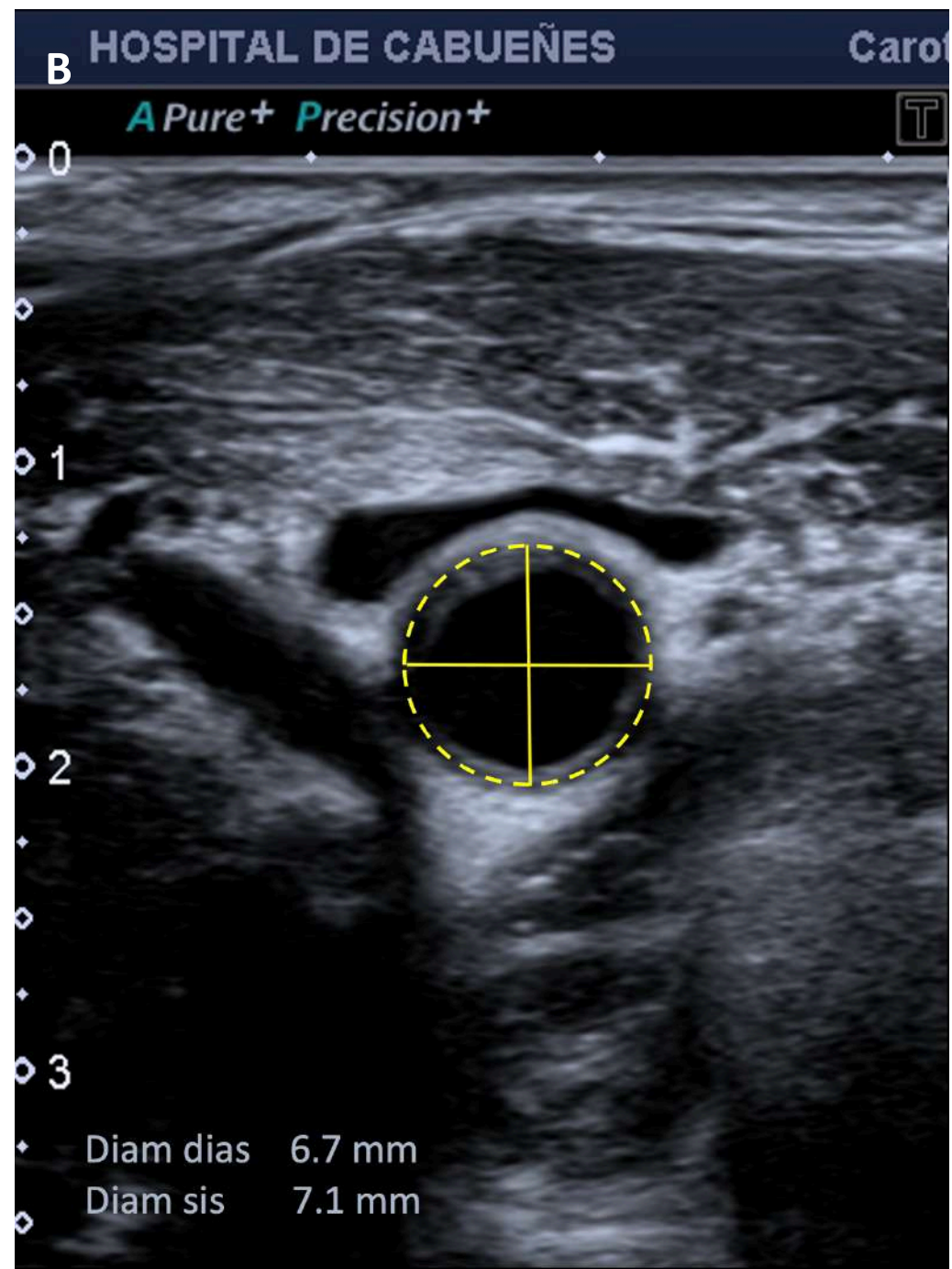
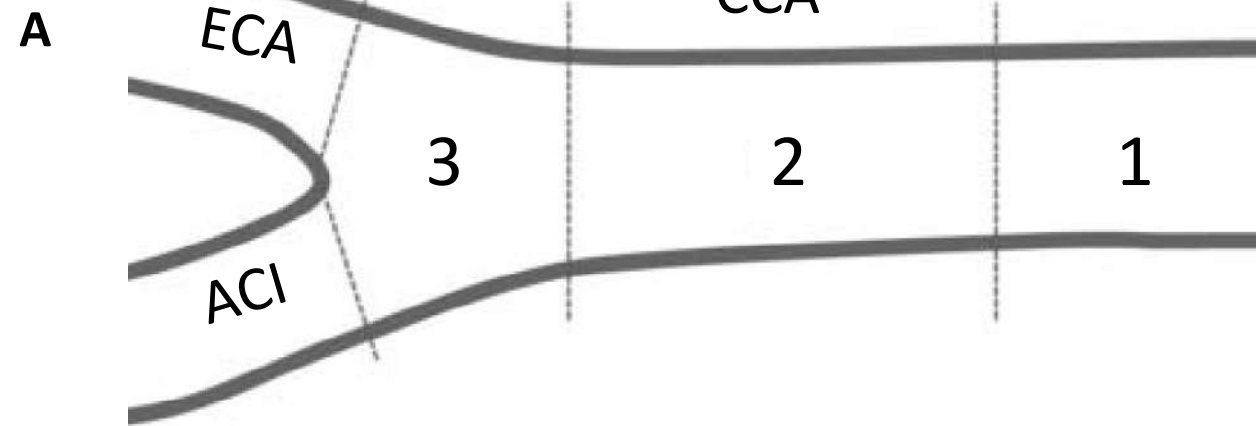
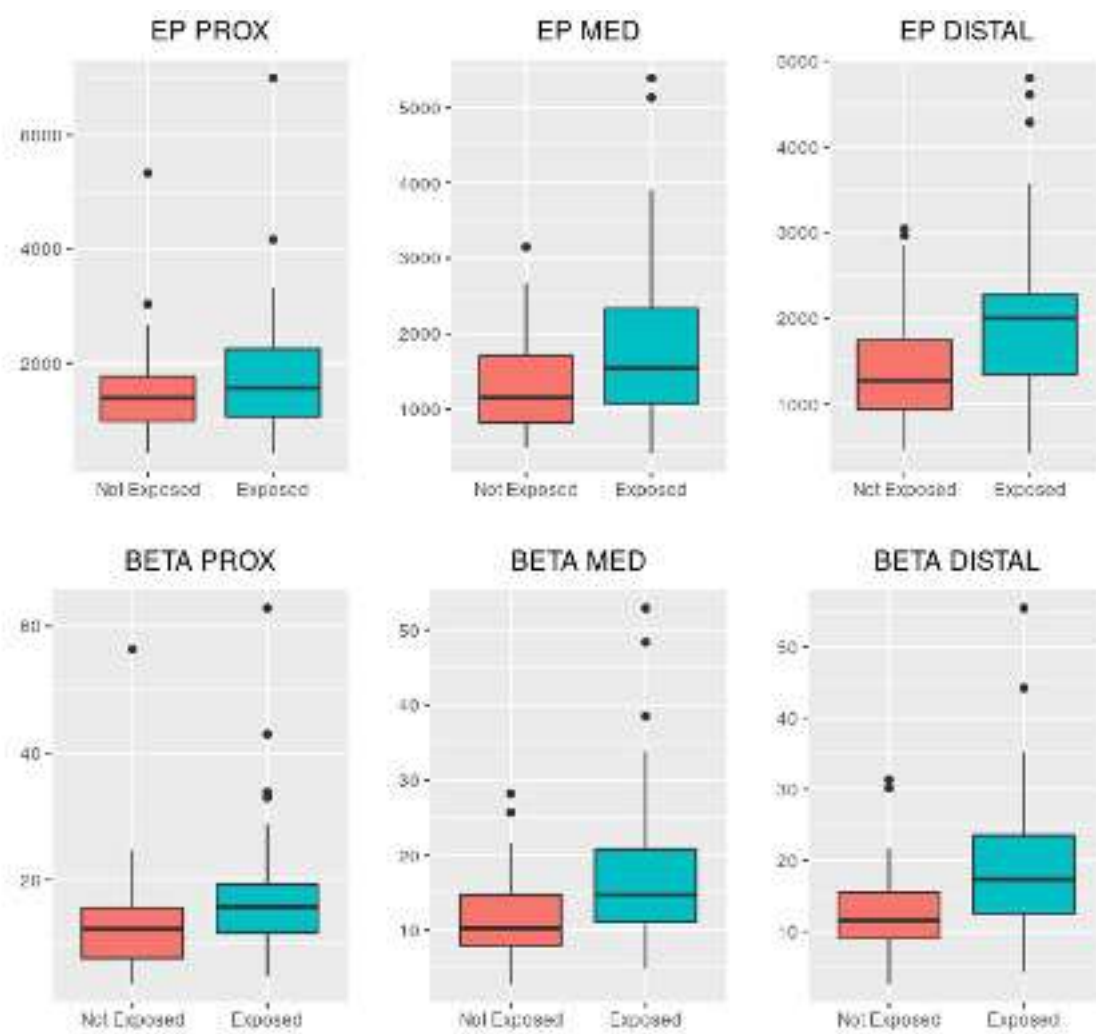


Figure 2



Demographic Characteristics/Risk Factors	Irradiated n = 50		Unirradiated n = 50		P valor
	n	%- range	n	% - range	
Age (years), mean	68	(44-84)	67	(45-85)	0,845
Female	8	16%	9	18%	0,790
Former smoker	38	76%	34	68%	0,495
Smoker	8	16%	13	26% %	0,631
Ethyl alcohol consumption	14	28%	18	36%	0,391
Hypertension	14	28%	23	46%	0,062
Diabetes mellitus	7	14%	17	34%	0,019
Hypercholesterolemia	8	16%	15	30%	0,096
Stroke or TIA	5	10%	2	4%	0,436
Antiplatelet treatment	15	30%	17	34%	0,668
Lowering cholesterol treatment	13	26%	21	42%	0,091
Framingham Risk Score, mean	13	(1-18)	13	(2-22)	0,872
10-years cardiovascular risk, mean	12	(1-30)	13	(0-30)	0,808
Creatinine (mg/dL), mean	0,91	(0,62-1,80)	0,89	(0,51-2,00)	0,706
Total cholesterol (mg/dL), mean	198	(108-321)	185	(99-272)	0,153
HDL cholesterol (mg/dL), mean	57	(27-105)	46	(8-86)	0,009
LDL cholesterol (mg/dL), mean	116	(35-243)	111	(39-190)	0,306
Tryglicerides (mg/dL), mean	133	(40-459)	142	37-450)	0,526
c-reactive protein (CPR) (mg/dL), mean	1,8	(0,1-21,0)	1,1	(0,4-9,8)	0,186
Glycosylated hemoglobin (HbA1c), %	5,7	(4,4-7,7)	5,9	(4,9-9,3)	0,185

Table I. Demographic characteristics and risk factors in irradiated and unirradiated group.

HDL cholesterol = High density lipoprotein. LDL = low density lipoprotein.

Tumor Characteristics and Treatment		Irradiated	n = 50
		Number	%
Primary tumor site	Oropharynx	4	8%
	Hypopharynx	15	30%
	Larynx	21	42%
	Vocal cord carcinoma	6	12%
	Parotid	2	4%
	Miscellaneous	2	4%
T (TNM)	1	4	8%
	2	18	36%
	3	16	32%
	4	12	24%
N (TNM)	0	23	46%
	1	7	14%
	2	19	38%
	3	1	2%
Surgical Treatment		42	84%
Chemoteraphy		10	20%
RT dose to the neck, Gray (Gy), mean		60,33	(44-72)
Years since radiotherapy, mean		10,34	(5-18)
	5-10 years	21	42%
	> 10 years	29	48%

Table II. Tumor characteristics and type of treatment in the irradiated group. TNM= tumor classification system; T= size of the tumor, N= lymph nodes, M= metastasis.

Ep	Coefficient	Std Error	p-value
Exposure to RT	575,191	229,652	0,014
10-year risk	37,038	12,528	0,004
Diabetes Mellitus	204,892	269,119	0,448
Estatin	136,2	253,09	0,592
Aspirin	-26,708	260,007	0,918
Chemotherapy	430,06	391,217	0,275
LDL	1,177	3,139	0,709
Triglycerides	-0,834	1,564	0,595

B index	Coefficient	Std Error	p-value
Exposure to RT	6,829	2,223	0,003
10-year risk	0,249	0,121	0,043
Diabetes Mellitus	2,215	2,605	0,397
Estatin	1,365	2,45	0,579
Aspirin	-1,474	2,517	0,56
Chemotherapy	5,339	3,787	0,162
LDL	-0,001	0,03	0,98
Triglycerides	-0,016	0,015	0,285

Table III. Linear regression model for atherosclerosis risk factors and chemotherapy

Date: 30.03.2021
To: "VERONICA FERNANDEZ-ALVAREZ" veronicafdezalvarez@hotmail.com
From: "VASA" andreas@creutzig.de
Subject: Your Submission

Ref.: Ms. No. VASA-D-21-00048
ARTERIAL STIFFNESS AS AN ULTRASOUND BIOMARKER OF RADIATION-INDUCED CAROTID ARTERY DISEASE
VASA - European Journal of Vascular Medicine

Dear MD FERNANDEZ-ALVAREZ,

Reviewers have now commented on your paper. You will see that they are advising that you revise your manuscript. If you are prepared to undertake the work required, I would be pleased to reconsider my decision.

For your guidance, reviewers' comments are appended below.

If you decide to revise the work, please submit a list of changes or a rebuttal against each point which is being raised when you submit the revised manuscript.

Your revision is due by 29.04.2021.

To submit a revision, go to <https://www.editorialmanager.com/vasa/> and log in as an Author. You will see a menu item call Submission Needing Revision. You will find your submission record there.

Yours sincerely

Andreas Creutzig, Prof. Dr.
Editor in Chief
VASA - European Journal of Vascular Medicine

Reviewers' comments:

Reviewer #1: Major comments

- No inferential analysis needed for baseline characteristics (Table 1): please, remove the p-values. There is abundance of literature explaining why this is not only useless, but also deleterious.
- Could you better show (perhaps graphically) the different lengths of follow-up in the individual patients?
- Being characterized by several outliers, I would expect all analyses being conducted with nonparametric tests and reported as median (Q1-Q3). Non normal distribution is nevertheless no problem for linear regression after evaluation of residuals.
- Linear regression cannot be done to study the 10-year risk of an event: for that, a survival analysis seems more appropriate

Minor comments

- Please, cite the recently published VASA-article by Valentin et al., which also explored the same topic
- Some words are still in Spanish. Please, also review medical/scientific English.
- For many values, no decimals are needed (i.e. arterial stiffness).

Reviewer #2: This is a nicely done study having information that potentially may be useful. The paper will be enhanced by addressing the following:

1. Few patients got cerebrovascular events that were comparable between the two groups. Given these findings in what way the Ep measurements would help in preventing such events?
2. A previous prospective study has shown that irradiation causes accelerated atherosclerosis. Muzaffar K, Collins SL, Labropoulos N, Baker WH. A prospective study of the effects of irradiation on the carotid artery. Laryngoscope. 2000 Nov;110(11):1811-4.

This was shown by measuring carotid IMT before and 1 year after treatment. Since the carotid artery wall becomes thicker it is evident that it will get stiffer.

As also shown by the following paper:

Labropoulos N, Ashraf Mansour M, Kang SS, Oh DS, Buckman J, Baker WH. Viscoelastic properties of normal and atherosclerotic carotid arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000 Mar;19(3):221-5

So given that the current study has a long term follow-up the changes in carotid wall thickness and plaque development should be apparent. As there were no difference in the event rate plaque development should be a surrogate end point. Based on these facts how many patients had a plaque and was there difference between the two groups? This is probably more important as the EP itself and the latter could be used as one of the reasons.

3. Were any patients with very high EP values? What was different in them?

4. Sample size was probably adequate for the EP comparison but not for the events. Given the low event rate which was comparable in the two groups if power calculations are made then a large trial needs to be done.

Furthermore, the patients who had a cerebrovascular event how it was known that is from the irradiation? Did these patients have a carotid plaque that was ipsilateral to the event? Please elaborate in detail.

5. It was concluded that: "External cervical radiation exposure has a significant effect on carotid artery stiffness increasing Ep and β stiffness index in head and neck cancer survivors. Therefore, Ep and β index could be suitable biomarkers of radiation-induced atherosclerosis.

Further analyses to assess local arterial stiffness in a larger group of patients, are needed in this setting to establish carotid duplex ultrasound screening programs in these patients."

Were any patients receiving radiation without an increase in their Ep? If yes how many patients were like that and why? What Ep value will determine the atherosclerotic process? How such value can be used in the clinical practice?

Reviewer #3: The paper reports on postradiation carotid arterial stiffness comparing head-neck cancer patients with and without radiation. It is a retrospective study that seems to be carefully worked up revealing a radiation exposure relation on stiffness parameters. Although direct clinical consequences are small, the scientific value of the data is nevertheless of importance.

Minor:

page 15, line 44: since no clear guidelines exist: please add reference; "Carotid artery disease after head and neck radiotherapy". *Vasa.* 2015 Jan;44(1):23-30. doi: 10.1024/0301-1526/a000403

Tables must be improved and arranged according to guidelines to the authors:

Table 1: First column: "Baseline characteristics" is sufficient, p value should read p-value, n= patients (column heading), Table legend at the bottom should include information on data presentation (mean and range) or numbers (percentage) to improved readability of tables and adhere to presentation standards, ask for assistance

Table 2: too much information, table is obsolete, reduce and add the relevant information in result section

Table 2: title should read: Linear regression model for stiffness parameters and specific patients characteristics, statin should read statin,

References layout is not according to the journal's standard

Ref 2: "and Neck Radiotherapy" is missing in the paper's title

Editor: The abstract must be semi-structured. Please use common journals' abbreviations in the reference list in all cases. If you decide to re-submit please add a point-to-point letter in response to the reviewers' suggestions and provide a red line version of the revised manuscript.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/vasa/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.