

# LA STENOSI ASINTOMATICA DELLA CAROTIDE

## Indicazioni e limiti del trattamento chirurgico

**Pasquale Caiazzo**

**U.O. di Neurochirurgia  
Ospedale S. Maria di Loreto Nuovo  
ASL Napoli 1  
Direttore: dr. M. de Bellis**

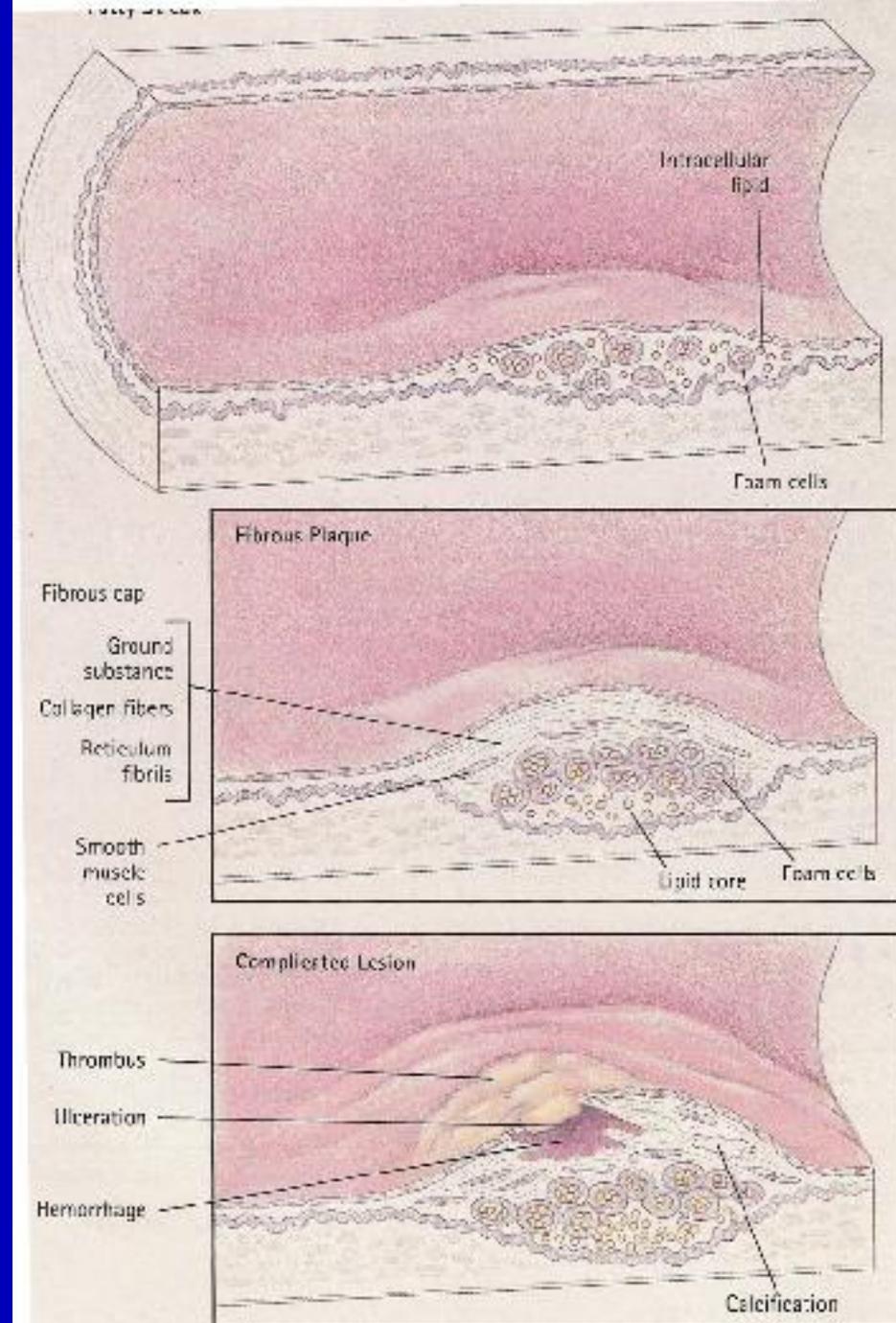


**Capri 3 – 5 Maggio 2010**

# LA PLACCA ATEROMASICA

Processo degenerativo legato all'età che risente di una predisposizione genetica e familiare che rende i fattori di rischio più aggressivi e pericolosi.

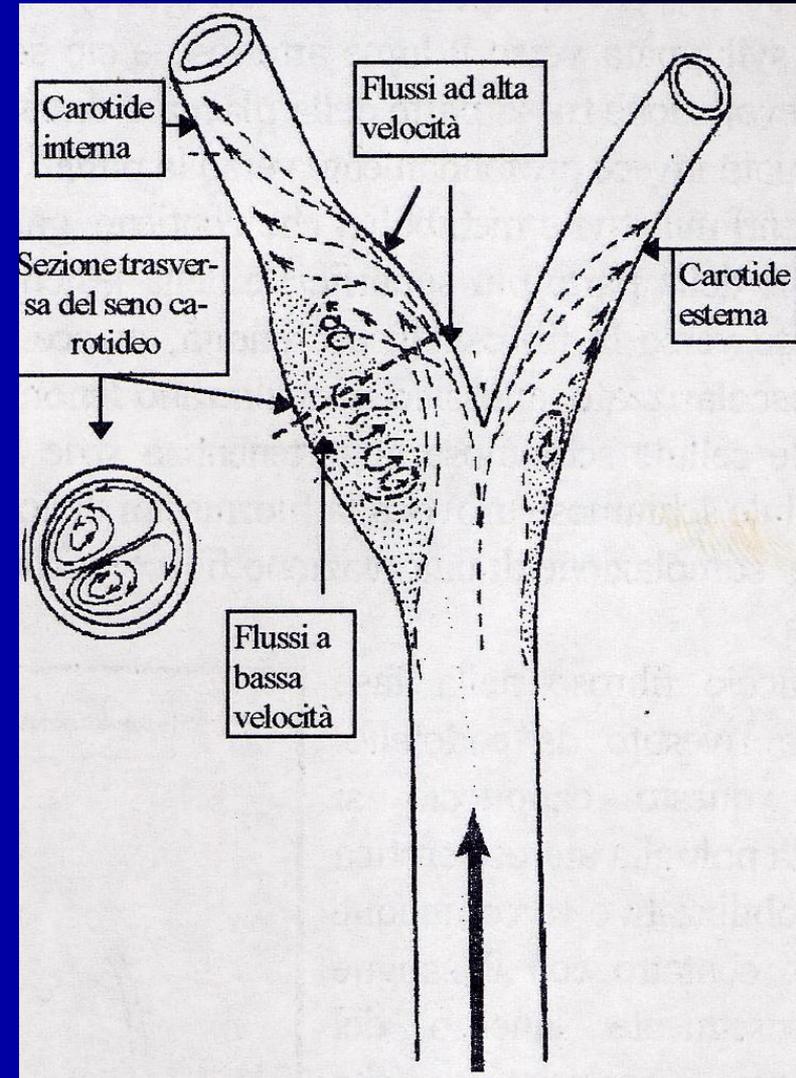
I fattori di rischio, stimolando la parete arteriosa, provocano una risposta reattiva da parte dell'endotelio, delle cellule lisce, delle lipoproteine e di altri componenti del sangue con progressivo sviluppo dell'ateroma



# DINAMICA DI SVILUPPO DELLA PLACCA



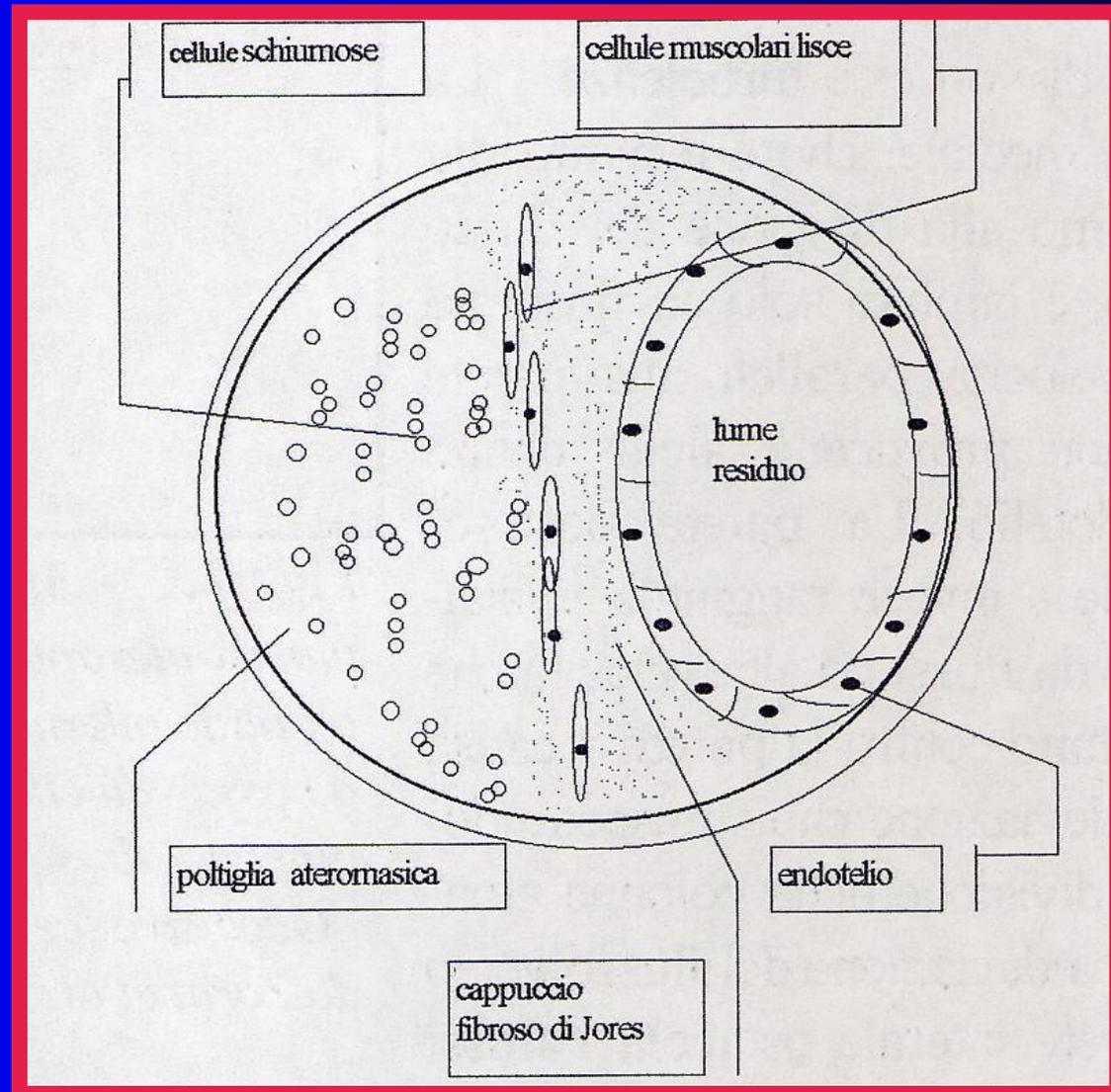
- **Alterazione dei flussi laminari**



# LA STRUTTURA DELLA PLACCA

## PLACCA FIBROSA

- Poltiglia ateromasica
- Cappuccio fibroso



# LE STENOSI ASINTOMATICHE

## DIAGNOSI

- Occasionale
- In corso di screening di pazienti asintomatici dal punto di vista cerebrale ma affetti da patologie ateromatose coronariche o periferiche
- **Soffio carotideo**
- Soffio oculare
- Un soffio asintomatico può indurre il medico a studiare i TSA
- L'incidenza annuale di stroke omolaterale ad un soffio e non preceduto da TIA è dell'1 –3 %
- Tra i pazienti con un soffio carotideo, solo il 35% ha una lesione emodinamicamente significativa (stenosi dal 70 al 90%)
- Al contrario, tra i pazienti affetti da stenosi emodinamicamente significativa, solo il 50% presenta un soffio rilevabile all'esame clinico

# Evoluzione della placca e rischio ischemico

STENOSI	TIA	ICTUS	MORTALITA'
< 50%	1,0	1,3	1,8
50 - 75 %	3,0	1,3	3,3
>75%	7,2	3,3	6,5

## INCIDENZA PERCENTUALE ANNUA DI EPISODI ISCHEMICI

Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR: Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 22:1485-1490, 1991



# ***Incidenza di eventi ischemici cerebrali in rapporto al grado di stenosi carotidea***

*mod da Rutheford e Mitchell*

<b>AUTORI</b>	<b>FOLLOW UP mesi</b>	<b>GRADO DI STENOSI</b>	<b>TIA omolaterale % annua</b>	<b>ICTUS omolat. % annua</b>
<b>Chambers</b>	23	<b>0-15%</b>	<b>1</b>	<b>0,7</b>
		<b>16-49%</b>	<b>3</b>	<b>1</b>
		<b>50-100%</b>	<b>10,2</b>	<b>2,8</b>
<b>Hertzer</b>	35	<b>50-69%</b>	<b>2,6</b>	<b>0,6</b>
		<b>70-89%</b>	<b>8</b>	<b>4,8</b>
		<b>&gt;90%</b>	<b>5,2</b>	<b>5,2</b>
<b>Hennerici</b>	29	<b>30-55%</b>	<b>4</b>	<b>0,8</b>
		<b>&gt;55%</b>	<b>5,7</b>	<b>3,4</b>
<b>Autret</b>	29	<b>1-30%</b>	<b>0,23</b>	<b>0</b>
		<b>30-50%</b>	<b>2,5</b>	<b>0,8</b>
		<b>50-99%</b>	<b>1,7</b>	<b>1,7</b>
<b>O'Holleran</b>	46	<b>&lt;50%</b>	<b>3,3</b>	<b>0,8</b>
		<b>&gt;50%</b>	<b>16</b>	<b>4,2</b>
<b>Norris</b>	41	<b>&lt;30%</b>	<b>2,3</b>	<b>1</b>
		<b>30-50%</b>	<b>4,3</b>	<b>0,5</b>
		<b>&gt;50%</b>	<b>9,5</b>	<b>2,5</b>
<b>Hobson</b>	48	<b>50-75%</b>	<b>4,8%</b>	<b>2,4</b>
		<b>&gt;75%</b>	<b>5,6%</b>	<b>2,3</b>

## *Incidenza di eventi ischemici cerebrali in rapporto al tipo di placca*

N. PAZIENTI	TIPO DI PLACCA	TIA%	ICTUS%
37	CALCIFICA	8,1	3
42	DISOMOGENEA	55	10
42	<b>SOFT</b>	<b>76</b>	<b>21</b>

### A. Pazienti asintomatici non operati ed affetti da stenosi superiori al 75% ( O'Holleran W.L.,1987)

N. PAZIENTI	TIPO DI PLACCA	TIA%	ICTUS%
53	CALCIFICA	0	0
76	DISOMOGENEA	9	1
46	<b>SOFT</b>	<b>21</b>	<b>9</b>

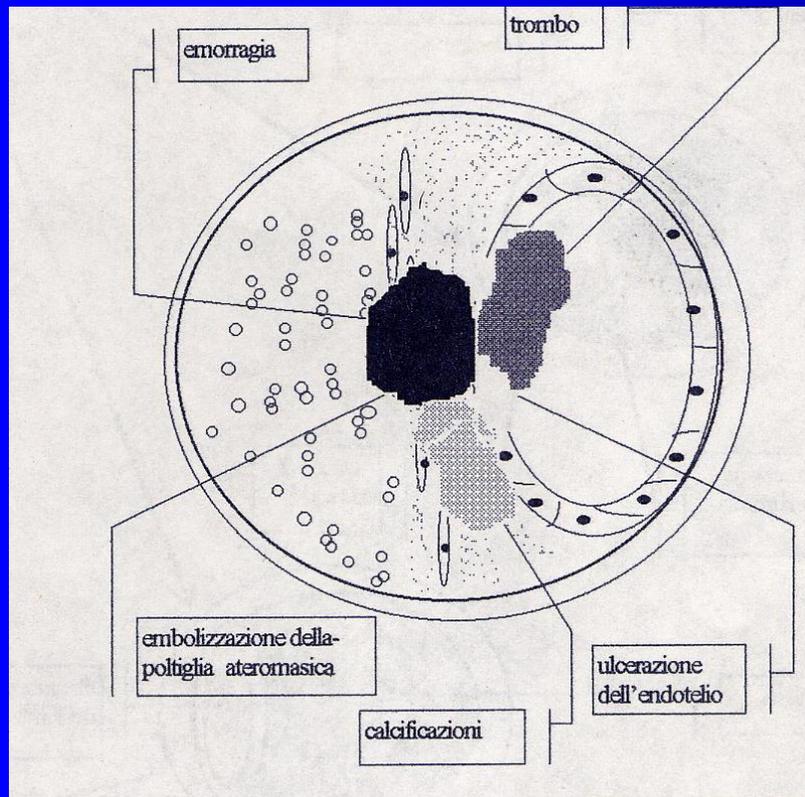
### B. Pazienti asintomatici non operati ed affetti da stenosi inferiori al 75% (O'Holleran W.L., 1987)

## *Incidenza di eventi ischemici cerebrali in rapporto alla ulcerazione della placca*

- **Julian** , 1963 – ipotizza che le ulcere incrementano il rischio di ischemia
- **Fisher**, 1965 – rileva ulcera nel 18% delle placche ( studio autoptico)
- **Imparato**,1979 – riscontra ulcera su un terzo delle placche di operati
- **Lusbj**, 1983 – placca ulcerata nel 92,5% di sintomatici e nel 27% di asintomatici
- **Arapoglou**, 1994 – l'80% delle placche ulcerate è responsabile di sintomi di ischemia cerebrale

**UNA ELEVATA PERCENTUALE DI SOGGETTI AFFETTI DA ATEROMA CAROTIDEO SVILUPPA NEL TEMPO QUESTO TIPO DI LESIONE CHE PUO' ESSERE SILENTE PER DIVERSO TEMPO MA PUO' DIVENIRE SINTOMATICA PROVOCANDO DANNI IRREVERSIBILI AL PARENCHIMA CEREBRALE**

# ***Incidenza di eventi ischemici cerebrali in rapporto alla ulcerazione della placca***



- emorragia intramuraria
- ulcera
- attecchimento delle piastrine
- sviluppo di coaguli
- embolia

***Incidenza di eventi ischemici cerebrali senza preavviso in rapporto al tipo di ulcerazione della placca Moore, 1978***

	<b>N. PAZ 67</b>	<b>ICTUS SENZA PREAVVISO</b>	<b>RISCHIO ANNUO</b>
<b>ULCERA A 40</b>	39	1	0,4%
<b>ULCERA B - C 32</b>	28	10	<b>12,5%</b>

**Rischio di ictus senza preavviso nei pazienti affetti da placche ulcerate**

# LE STENOSI ASINTOMATICHE

*Incidenza di eventi ischemici cerebrali senza preavviso in rapporto al tipo di ulcerazione della placca – DIXON, 1982*

TIPO DI ULCERA	N.	ICTUS SENZA PREAVVISO		RISCHIO ANNUO
A	72	2	2,7%	0,3%
B	54	10	18,5%	4,5%
C	27	5	18,5%	7,5%

**Rischio di ictus senza preavviso nei pazienti affetti da placche ulcerate**

- **Trials randomizzati per definire il ruolo dell'endoarteriectomia carotidea:**
  1. **CASANOVA**
  2. **ECST**
  3. **MACE**
  4. **VACT**
  5. **ACAS**
  6. **ACST**
  7. **ACRST**

# CASANOVA

## Carotid Artery Stenosis with Asymptomatic Narrowing Operation versus Aspirin Trial

- 410 pazienti con stenosi carotidee dal 50 al 90% reclutati in un gruppo medico ed in un gruppo chirurgico
- **End – points:** deficit neurologici ischemici superiori alle 24 ore e i decessi secondari alla chirurgia o allo stroke
- **Follow up medio di tre anni:** nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi

# ECST

## European Carotid Surgery Trial

- Trial prospettico multicentrico avviato nel 1981 e terminato nel 1994
- 2295 pazienti trattati medicamente (con aspirina)
- follow-up: in media 4,5 anni durante i quali si verificarono 69 ictus di cui 9 fatali.
- Rischio di stroke del 5,7% nelle stenosi severe (70 -99%)
- **modesto beneficio potenziale della chirurgia**

# *MACE*

## *Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy study*

- Dopo 3 mesi di reclutamento (71 pazienti) il trial fu interrotto a causa della elevata incidenza di infarti cardiaci nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico

# VACT

## *Veterans Administration Cooperative Trial*

- Arruolamento in due gruppi (Aspirina – CEA+Aspirina) di 444 maschi con stenosi uguali o superiori al 50%
- **Endpoint:** incidenza combinata di TIA cerebrali ed oculari e di stroke
- **Follow-up medio di 48 mesi:**
  - minore incidenza complessiva di TIA e stroke nel gruppo chirurgico (8 versus 20,6%)
  - Minore incidenza di stroke omolaterali nel gruppo chirurgico (4,7 versus 9,4%)
  - **Nessuna differenza significativa tra i due gruppi relativamente all'incidenza di stroke e decessi (41 vs 44%)**

# ACAS

## *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*

- 1662 pazienti con stenosi > 60% (metodo Nascet) arruolati in un gruppo medico (aspirina) e in un gruppo chirurgico (TEA + aspirina) dal dicembre 1988 al dicembre 1993

**beneficio per asintomatici e per sintomatici con sintomi ischemici manifestatisi oltre 6 mesi prima dell'arruolamento**

- **Beneficio solo dopo il secondo anno di follow up**
- Beneficio massimo a 5 anni dall'intervento con riduzione dell'ischemia cerebrale del **5,9%** vs gruppo medico e riduzione degli ictus invalidanti e decessi del **2,6%**
- Chirurghi con complicanze perioperatorie (ictus e decesso) inferiori al 3%

# *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*

- il beneficio chirurgico per le donne è stato molto meno evidente che per gli uomini (probabilmente per il maggior rischio perioperatorio nelle donne)
- la riduzione del rischio di ictus è stata indipendente dal grado di stenosi e dalla condizione della carotide controlaterale
- ben 19 procedure chirurgiche si sono dimostrate necessarie per prevenire 1 ictus (solo 5-6 richieste per prevenire 1 ictus nei sintomatici)

- Barnett HJ, Meldrum HE, Eliasziw M. The dilemma of surgical treatment for patients with asymptomatic carotid disease. *Ann Intern Med* 1995; **123**: 723-725.
- Frey JL. Asymptomatic carotid stenosis: surgery's the answer, but that's not the question. *Ann Neurol* 1996; **39**: 405-406.
- Thomas DJ. The asymptomatic carotid surgery trial: a neurologist's view. In: Caplan LR, Shifrin EG, Nicolaides AN, Moore WS, eds. *Cerebrovascular Ischaemia: Investigation and Management*. Nicosia, Cyprus: Med-Orion Publishing Co: 1996: 411-421.
- Nicolaides AN. Asymptomatic carotid stenosis: the "doctors dilemma". *Int Angiol* 1995; **14**: 1-4.
- Mayberg MR, Winn HR. Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. Resolving the controversy. *JAMA* 1995; **273**: 1459-1461.

# *Consensus Statement* Multidisciplinare della *National Stroke Association*

- Basandosi sui risultati dello studio ACAS una *Review* di Linee Guida e il *Consensus Statement* Multidisciplinare della *National Stroke Association*, hanno confermato una precedente raccomandazione dell'*American Heart Association* per l'indicazione alla TEA in **lesioni carotidee asintomatiche di almeno 60% di stenosi con un rischio perioperatorio di complicanze gravi (morte, ictus) accettabile inferiore al 3%.**

- Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, Ross JL, Raps E, Ozer MN, Brass LM, Malone ME, Goldberg S, Booss J, Hanley DF, Toole JF, Greengold NL, Rhew DC.

Prevention of a First Stroke. A review of Guidelines and a Multidisciplinary Consensus Statement from the National Stroke Association. JAMA 1999; **281**: 1112-1120.

Benavente O, Moher D, Pham B. . Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. BMJ 1998; 317: 1477-1480.

*Metanalisi su cinque studi con 2.440 pazienti con stenosi carotidea asintomatica superiore al 50%*

**la CEA per stenosi asintomatiche riduce l'incidenza di ictus ipsilaterale, ma con basso beneficio assoluto**

- **rischio assoluto 4,7% a 3 anni per il gruppo chirurgico vs 7,4% per il gruppo medico**
- **riduzione assoluta di rischio 2,7%**
- **NNT 37**

**Pertanto non dovrebbe essere raccomandata routinariamente, ma identificando i sottogruppi ritenuti ad alto rischio.**

# revisione Cochrane

quattro studi con 2.203 pazienti con stenosi carotidea asintomatica superiore al 50%

- rischio assoluto a 3 anni  
4,9% per il gruppo chirurgico  
vs  
6,8% per il gruppo medico
- riduzione assoluta di rischio 1,9%
- NNT 52

# ACST

## Asymptomatic Carotid Surgery Trial

- **3120 pazienti (due gruppi di 1560)**
- **Follow up fino al 2008**
- **Valutazione grado di stenosi con ecocolor doppler TSA**
- **Publicati risultati intermedi dei primi 5 anni di follow up nel maggio del 2004**

●31 - Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. Lancet 2004; 363: 1491- 1502.

# ACST

follow up a 5 anni

## GRUPPO CHIRURGICO

- **Mortalità e morbilità complessive** **-5,35%**
- **Rischio chirurgico perioperatorio** **3,1%**
- **Ictus invalidanti e decessi complessivi** **-2,54%**
- **Riduzione assoluta di rischio** **- 1,2%anno**

Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. Lancet 2004; 363: 1491- 1502.

# ACST

benefici della chirurgia in alcuni sottogruppi

- Maschi + 8,21%
- Femmine +4,08%
- Età < 65 anni +7,80%
- Età 65 – 74 anni + 7,48%
- Grado di stenosi < 80% +7,43%
- Grado di stenosi > 80% +6,37%

Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19;(4):CD001923.  
**Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis.**

Chambers BR, Donnan GA.

National Stroke Research Institute, Heidelberg Repatriation Hospital, 300  
Waterdale Rd, Heidelberg Heights, Victoria, Australia 3081.

## revisione Cochrane

- **La CEA riduce il rischio assoluto di ictus (ipsilaterale, ma anche controlaterale) dell'1% per anno nei primi anni dopo l'intervento (malgrado un rischio perioperatorio di ictus e di morte di circa il 3%)**
- **La riduzione potrebbe essere maggiore con un *follow-up* più lungo**
- **le donne sembrano non giovare tanto dell'intervento**
- **i dati sul fattore età non sono chiari, e mancano informazioni sufficienti sul fattore grado di stenosi**

# ACRST

## Asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke

- **1500 pazienti in terapia medica seguiti per 5 anni**
- **Valuta incidenza di ictus e morte**
- **Follow up semestrale**
- **Individuazione dei sottogruppi a rischio di ictus che si beneficiano dell'intervento**
- **L'obiettivo principale dello studio era in origine quello di selezionare i criteri per identificare il sottogruppo di pazienti con stenosi carotidea asintomatica a più alto rischio, cioè con incidenza annuale di ictus almeno del 4%.**

# ACRST

## Asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke

### gruppi

- stenosi 50%-70%
- stenosi 71%-99% (metodo NASCET)

### sottogruppi

- tipologia della placca carotidea (ecogenicità e disomogeneità)

Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Thomas DJ, Geroulakos G, Georgiou N, Francis S, Ioannidou E, Dor&eacute; CJ; Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACRSRS) Study Group. Effect of image normalization on carotid plaque classification and the risk of ipsilateral hemispheric ischemic events: results from the asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke study. *Vascular* 2005; **13**: 211-221.

## Asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke ACRST

**1.115 pazienti studiati in un *follow-up* medio di 37 mesi**

- 94% degli eventi in p. con placca di tipo 1-3
- 6% degli eventi in p. con placca di tipo 4 - 5

**tasso di incidenza di ictus indipendentemente dal grado di stenosi**

- 2% per anno nei pazienti con placca di tipo 1-3
- 0,14% per anno in pazienti con placca di tipo 4-5

## Asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke ACRST

- **relazione tra grado di stenosi e incidenza di evento ischemico**

### **predittori indipendenti di rischio**

- grado di stenosi con metodo ECST
- storia di TIA controlaterale
- creatininemia superiore a 85 micromol/L

**La combinazione di questi tre fattori di rischio ha identificato il sottogruppo a più alto rischio di evento ischemico cerebrale**

- tasso di eventi per anno 7,3%
- tasso di ictus per anno 4,3%

•Lee TT, Solomon NA, Heidenreich PA, Oehlert J, Garber AM. Cost-effectiveness of screening for carotid stenosis in asymptomatic persons. *Ann Intern Med* 1997; **126**: 337-346.

•Whitty CJ, Sudlow CL, Warlow CP. Investigating individual subjects and screening populations for asymptomatic carotid stenosis can be harmful. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; **64**: 619-623.

## **STENOSI ASINTOMATICHE** **rapporto costo – beneficio** **risultati della letteratura**

- costi per lo *screening* > benefici previsti
- *screening* popolazione con bassa prevalenza di stenosi carotidea  
**ingiustificato**
- *screening* popolazione con alta prevalenza di stenosi carotidea  
**netti benefici ma costoso**

# STENOSI ASINTOMATICHE

## rapporto costo - beneficio

- **contenimento dei costi dello *screening***
- **contenimento dei costi delle procedure chirurgiche**
  1. **costo dell'ospedalizzazione**
  2. **riduzione delle complicanze perioperatorie**
  3. **contenimento dei costi della diagnostica**
  4. **migliore definizione di rischio di lesione carotidea**
  5. **migliore selezione dei sottogruppi di pazienti con stenosi carotidea asintomatica a maggior rischio e quindi più meritevoli di soluzione chirurgica.**

# STENOSI ASINTOMATICHE

- Nessun Trial è giunto a conclusioni definitive
- L'intervento chirurgico in caso di stenosi carotidea asintomatica è da considerarsi una sorta di investimento a lungo termine in quanto i benefici non sono dimostrabili nel breve tempo, anzi nei primi due anni dall'intervento il vantaggio della correzione chirurgica è in negativo in quanto il tasso di complicanze perioperatorie può superare quello del rischio di ictus spontaneo.
- A distanza di oltre tre anni dall'intervento, invece, il beneficio della chirurgia sembra diventare sempre maggiore negli anni in quanto il rischio di ictus nel paziente operato rimane relativamente basso mentre aumenta progressivamente il rischio di ictus nel paziente non operato, soprattutto se questo rientra in un qualcuno dei sottogruppi a rischio più elevato che restano comunque ancora da definire meglio.

# *conclusioni*

- le evidenze attuali mostrano benefici della chirurgia in caso di stenosi carotidea asintomatica nettamente inferiori che in caso di stenosi carotidea sintomatica e comunque ancora in via di definizione e quindi in discussione.
- **pazienti con rischio chirurgico inferiore al 3% e con aspettativa di vita > di 5 anni**

# Pazienti affetti da stenosi < 60%

- antiaggreganti e statine
- prevenzione e trattamento medico dei fattori di rischio modificabili
- istruiti sul significato clinico dei sintomi premonitori
- monitorizzati con metodiche non invasive per individuare improvvise degenerazioni intramurarie dell'ateroma o un incremento significativo del grado di stenosi
- storia familiare di ictus

## Vengono trattati chirurgicamente

- se la placca presenta improvvise irregolarità e anfrattuosità sulla sua superficie o franche ulcerazioni.
- se l'incremento del grado di stenosi è rapido e progressivo e lascia prevedere una precoce evoluzione verso l'occlusione.
- se la stenosi è associata alla occlusione della carotide interna controlaterale e il poligono di Willis non è anatomicamente integro (anomalie delle comunicanti).

# Pazienti affetti da stenosi > 60%

- **Stenosi unilaterali > 60%** terapia chirurgica  
Terapia medica solo nei casi ad elevato rischio chirurgico  
(BPCO, IRC, scompenso cardiaco, aspettativa di vita <5 anni)
- **Stenosi >60% controlaterali a quelle sintomatiche**  
**terapia medica e controllo**  
decorso favorevole dopo la correzione della stenosi sintomatica  
(sicuramente anche grazie alla maggiore attenzione posta nel trattamento farmacologico e nella correzione dei fattori di rischio)

## Vengono trattati chirurgicamente in caso di

- Degenerazione della placca
- Aumento del grado di stenosi
- TIA oftalmico o cerebrale

# stenosi asintomatiche >60 % in pazienti affetti da patologie cardio-vascolari chirurgiche

- **Chirurgia combinata** > indice di rischio rispetto a chirurgia differita

Indicata in caso di angina instabile secondaria a stenosi tronco principale coronaria sin.

- **Staged Surgery** ( prima CABG e poi TEA)

stenosi > 60% e < 80%

- **Reverse staged surgery** (prima CEA e poi CABG)

Stenosi serrata

Trombo nella biforcazione carotidea

Placca ulcerata

# CRITERI DI ESCLUSIONE

- Trombosi completa della carotide interna
- Malattie gravi concomitanti
- Restenosi
- Stenosi ad estensione craniale (oltre C2)
- Stenosi post-attinica
- Pazienti ad alto rischio chirurgico per grave malattia coronarica
- Paralisi di nervo cranico controlaterale

# ESPERIENZA PERSONALE

- 2180 procedure chirurgiche in 1800 p.
- Asintomatici 715 (1/3)
- Netta prevalenza degli uomini (67%)
- Età media: 66 anni (range 32-88 )
- Fattori di rischio prevalenti:
  - Fattori di rischio prevalenti:
    - ipertensione
    - diabete
    - fumo
  - Più frequenti le stenosi carotidee sinistre (60%)

Dal 1999 è stato modificato il tradizionale protocollo perioperatorio, che prevedeva l'iniziale screening US e quindi nei casi selezionati lo studio panangiografico cerebrale, con l'adozione dei seguenti nuovi criteri ( con attenzione alla sicurezza, minore invasività e contenimento dei costi):

- uso selettivo dell'angiografia preoperatoria solo nei casi di inadeguatezza della **diagnostica ultrasonica** associata alla RM angio o alla angio TC 3D.
- uso preferenziale della **anestesia locoregionale** e uso non sistematico dello shunt.
- Anestesia generale in caso di intolleranza al clampaggio o di scarsa collaborazione del paziente.
- attuazione nel reparto di degenza di **nursing dedicato** limitando il ricovero presso unità di terapia intensiva.
- **dimissione precoce** entro la II giornata, nei pazienti con stabilità del quadro neurologico e cardiovascolare con primo controllo clinico programmato a 7 gg con **valutazione flussimetrica precoce**.

**Grazie.....**

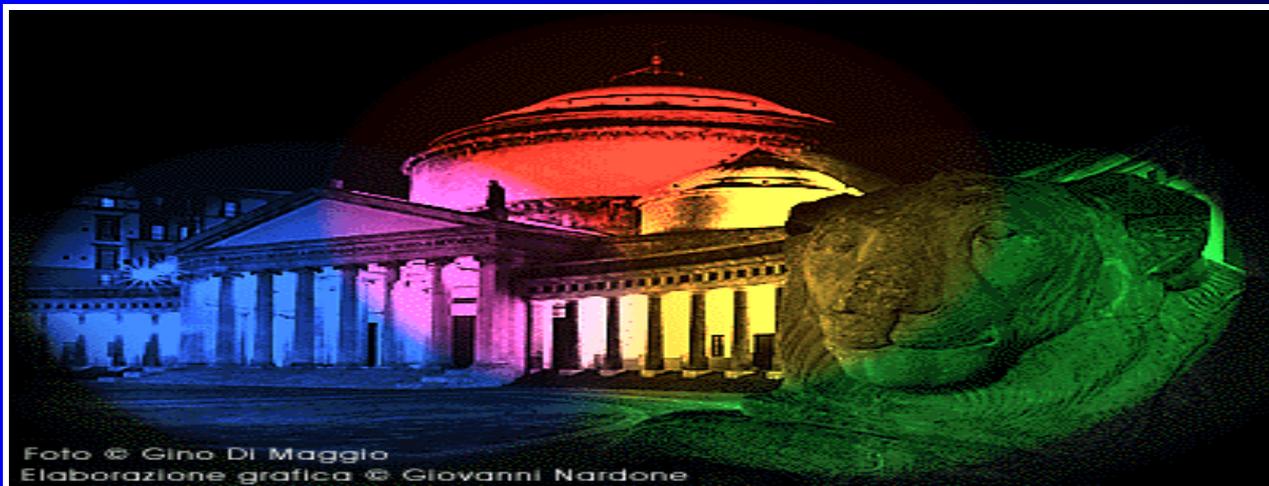


Foto © Gino Di Maggio  
Elaborazione grafica © Giovanni Nardone