

*Alma Mater Studiorum – Università di Bologna*

DOTTORATO DI RICERCA IN  
**METODOLOGIE DI RICERCA NELLE MALATTIE  
VASCOLARI**

Ciclo XXII

**Settore/i scientifico-disciplinare/i di afferenza:**  
Area 06 – Scienze Mediche – Med/22 Chirurgia vascolare

**TITOLO TESI**

**PREVENZIONE DELL'ICTUS ISCHEMICO CON TECNICA  
ENDOVASCOLARE NEL PAZIENTE CON PLACCA  
VULNERABILE DELLA BIFORCAZIONE CAROTIDEA.**

Presentata da: Dott. Gabriele Testi

**Coordinatore Dottorato**

**Relatore**

**Chiar.mo Prof. Andrea Stella**

**Chiar.mo Prof. Andrea Stella**

Esame finale anno 2010

## INDICE

- 1) Introduzione
- 2) Materiali e metodi
  - a. Pazienti
  - b. Imaging pre-procedurale
  - c. hs-PCR
  - d. Procedure
  - e. Imaging post-procedurale
  - f. Follow-up
  - g. Statistica
- 3) Risultati
  - a. Dati pre-procedurali
  - b. Dati intra-procedurali
  - c. Dati peri-procedurali
  - d. Follow-up
- 4) Discussione
- 5) Conclusioni
- 6) Bibliografia

## 1) INTRODUZIONE

### a) Epidemiologia

La patologia ischemica cerebrale riveste oggi un'importanza rilevante da un punto di vista socio-sanitario e tale importanza è destinata a crescere in futuro con il graduale invecchiamento della popolazione.

L'ictus cerebrale rappresenta a livello mondiale la seconda causa di morte mentre nei paesi industrializzati la terza causa di decesso dopo le malattie cardiovascolari e i tumori.<sup>1</sup> Bisogna inoltre considerare che l'ictus è il maggior responsabile di invalidità negli anziani con le relative conseguenze in termini di qualità della vita e di costi sociali ed economici.

Attualmente si calcola che vi siano circa 6 milioni di decessi all'anno nel modo conseguenti ad ictus cerebrale corrispondenti a circa il 10-12% del totale e che tale numero potrà raddoppiarsi nei prossimi dieci anni.<sup>2-4</sup> La mortalità legata allo stroke varia dal 10 al 30% e i pazienti che sopravvivono a questo evento rimangono ad elevato rischio di mortalità entro un anno a causa di eventi ischemici (infarto miocardio o nuovo stroke).<sup>5,6</sup>

La prevalenza di ictus in diversi studi internazionali sulla popolazione al di sopra di 65 anni è stata stimata tra il 4.61% ed il 7.33%, e nella popolazione italiana tra i 65 e gli 84 anni del 6.5%.<sup>7</sup> Tale prevalenza è maggiore negli uomini rispetto alle donne (7.4% vs 5.9%) ed ha un picco nella fascia di età tra gli 80 e gli 84 anni. L'ictus ha mostrato un'incidenza nella popolazione generale dell'1.3-4.1‰ e nella popolazione tra i 65 e gli 84 anni del 8.72‰ con un picco nei pazienti di età >85 anni del 20-35‰.<sup>8-10</sup>

L'arteriosclerosi e la presenza di placche della biforcazione carotidea è responsabile di circa un terzo di tutti gli stroke.<sup>11</sup> La progressione delle placche carotidiche non è prevedibile: questa patologia può evolvere velocemente o rimanere stabile per lunghi periodi. La corretta gestione della terapia medica (uso di antiaggreganti piastrinici e statine) e l'attenzione che è stata posta negli ultimi decenni alla prevenzione primaria e secondaria degli eventi ischemici ha determinato una diminuzione della progressione della patologia aterosclerotica avendo, come effetto, una diminuzione dell'incidenza di stroke nella popolazione generale.<sup>11</sup>

Dall'introduzione da parte di Eastcott della ricostruzione chirurgica della carotide nella patologia stenotica nel 1954 tale procedura è diventata lo standard.<sup>12</sup> L'endarterectomia carotidea (CEA) è stata utilizzata con successo nel trattamento delle lesioni stenotiche della biforcazione carotidea per oltre 50 anni e numerosi trial clinici randomizzati come il NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), l'ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) e l'ECST (European Carotid Surgery Trial) ne hanno dimostrato l'efficacia in pazienti sintomatici ed asintomatici raggiungendo una percentuale di complicanze perioperatorie inferiori al 3%.<sup>13-15</sup>

Come alternativa al trattamento chirurgico nel 1977 fu introdotta da Mathias l'angioplastica endoluminale con o senza l'ausilio di stent e, nel 1994, furono pubblicati i primi risultati sull'utilizzo di questa tecnica per il trattamento delle dissecazioni e delle stenosi carotidiche.<sup>16</sup>

## b) Indicazioni al trattamento delle stenosi carotidee

Numerosi studi sono stati condotti negli anni per valicare le due tecniche di trattamento delle stenosi carotidee proposte: l'endoarterectomia e lo stenting carotideo.

Le indicazioni al trattamento di pazienti portatori di stenosi carotidee deve tenere in considerazione:

- la sintomatologia neurologica del paziente (asintomatico: assenza di sintomi neurologici; sintomatico: paziente che ha presentato un accesso ischemico transitorio – TIA – o uno stroke nei sei mesi precedenti il trattamento)<sup>13,15</sup>
- la percentuale di stenosi carotidea
- la presenza di comorbidità
- caratteristiche anatomiche del paziente
- caratteristiche morfologiche della placca carotidea.

Per avere una condotta comune nel trattamento di questa patologia sia la “European Society for Vascular Surgery” (ESVS) sia la “Society for Vascular Surgery” (SVS) hanno pubblicato le linee guida (tabella 1) cliniche per la gestione delle patologia aterosclerotica carotidea.<sup>11,18</sup> I due documenti hanno stabilito un consensus trans-atlantico nella gestione e nel trattamento delle lesioni aterosclerotiche carotidee, seppure differiscono per le modalità attuate per definire i gradi di raccomandazione. Nonostante la differenza metodologica utilizzata per esporre le linee guida, i due documenti dimostrano una base comune per quanto riguarda la gestione chirurgica di questa patologia, confermando che a tutt'oggi il gold standard per il trattamento delle stenosi carotidee è

l'endoarterectomia, mentre la tecnica endovascolare può essere riservata solo a casi particolari.

Per quanto riguarda i pazienti sintomatici l'endoarterectomia carotidea è indicata in presenza di stenosi  $\geq 50\%$  (criteri NASCET)<sup>13</sup> se il tasso di complicanze perioperatorie è  $< 6\%$ . Il documento dell'ESVS pone una particolare attenzione anche sulla tempistica del trattamento chirurgico in quanto raccomanda la sua attuazione entro due settimane dalla stabilizzazione dei sintomi neurologici. Per quanto riguarda la procedura di stenting carotideo, vi è accordo nell'indicazione solo nel sottogruppo di pazienti considerati ad alto rischio<sup>19</sup> per l'endoarterectomia carotidea ma deve essere effettuato solo in centri ad elevato volume di interventi con un basso tasso di complicanze e mortalità oppure in corso di studi randomizzati controllati (RCT). Il trattamento di stenosi carotidee sintomatiche  $< 50\%$  (criteri NASCET) è controindicato.<sup>13</sup>

Per quanto riguarda i pazienti asintomatici, vi è una differenza tra i due documenti nella definizione del grado di stenosi per porre indicazione al trattamento. Nel lavoro dell'ESVS la stenosi carotidea deve essere  $\geq 70\%$  (criteri ACST),<sup>17</sup> mentre in quello di SVS deve essere  $\geq 60\%$  (criteri ACAS).<sup>14</sup> Nelle due linee guida comunque il trattamento delle stenosi carotidee asintomatiche è raccomandato solo qualora superino tali valori. Il trattamento di scelta è l'endoarterectomia. La procedura di stenting carotideo in questa tipologia di pazienti non viene consigliata anche a causa dei dati controversi che emergono dagli studi clinici tuttora in corso. L'ESVS ammette lo stenting carotideo in pazienti asintomatici solo in corso di RCT o in centri ad alto volume di procedure e con ottimi risultati in termini di mortalità e morbilità postoperatoria, mentre l'SVS controindica sempre questo tipo di trattamento ("we recommend

against carotid artery stenting for asymptomatic carotid artery stenosis”).

		<b>ESVS</b>	<b>SVS</b>
<b>SINTOMATICI</b>	CEA	> 50% (NASCET)	> 50% (NASCET)
	CAS	> 50% (NASCET) <i>Pz ad alto rischio chirurgico</i>	> 50% (NASCET) <i>Pz ad alto rischio chirurgico</i>
<b>ASINTOMATICI</b>	CEA	≥ 70% (ACST)	≥ 60% (ACAS)
	CAS	≥ 70% (ACST) <i>in corso di RCT o in centri ad alto volume</i>	<i>controindicato</i>

**Tabella 1:** Linee guida ESVS ed SVS nel trattamento della stenosi carotidea

### c) Placca carotidea e markers di instabilità

Come descritto nel capitolo precedente, l'indicazione al trattamento delle stenosi carotidee viene determinato considerando principalmente la percentuale di stenosi. Comunque, considerare solamente la percentuale di stenosi è un fattore limitante per predire la storia naturale della patologia e la sua evoluzione clinica. Infatti, studi istopatologici, hanno dimostrato che nei primi stadi della formazione della placca carotidea, il vaso può subire un rimodellamento della parete senza però modificare la percentuale di pervietà del lume.<sup>20</sup> Una conferma indiretta dell'importanza della morfologia della placca carotidea può essere ritrovata nello studio condotto da Rothwell e colleghi dove veniva evidenziato che i

benefici dell'endoarterectomia nei pazienti sintomatici diminuivano col passare del tempo concludendo quindi che, oltre all'entità della stenosi, la morfologia della placca carotidea è un fattore importante per identificare i pazienti a rischio di stroke.<sup>21</sup>

Per tali motivi è emersa l'importanza di introdurre il concetto di "placca vulnerabile", cioè una placca che ha una elevata tendenza a causare eventi ischemici di tipo embolico, generati dall'erosione dalla superficie della placca stessa. Dall'analisi istopatologica di queste placche sono emerse delle caratteristiche morfologiche come la presenza di un core necrotico ricco di lipidi, la presenza di un sottile cappuccio fibroso esterno, la presenza di un infiltrato infiammatorio, di neovascolarizzazione e aree emorragiche intra-placca.<sup>22,23</sup> Il riconoscimento precoce di queste particolari caratteristiche delle placche carotidee potrebbe aiutare ad identificare un sottogruppo di pazienti "ad alto rischio" di eventi ischemici cerebrali che quindi potrebbero beneficiare di un intervento di rivascolarizzazione carotidea più precoce.

Attualmente vi sono differenti metodiche di imaging non invasivo che possono essere utilizzate per individuare le placche vulnerabili:

#### 1. EcoColorDoppler (ECD)

L'ECD, oltre a determinare il grado di stenosi della placca carotidea, permette di identificare il sottogruppo di pazienti ad alto rischio di eventi ischemici in modo rapido e riapplicabile. Come marker di instabilità di placca in letteratura sono riportati:

- ecogenicità di placca: le placche anecogene sono considerate più instabili perché sono formate da lipidi e contengono aree di emorragia<sup>24</sup>. Per poter ottenere una

valutazione più obiettiva e ripetibile dell'ecogenicità della placca carotidea è stata recentemente proposta la misurazione della scala dei grigi (GSM, gray scale median) (ICAROS study).<sup>25</sup> Comunque non è stata stabilita l'utilità di questo metodo di indagine per la caratterizzazione di placche instabili in quanto il GSM è un valore che identifica l'ecogenicità della placca nella sua totalità, senza evidenziare le irregolarità all'interno della placca stesse dovute, ad esempio, da aree di emorragia. Per tale motivo sono state proposte delle altre metodiche per caratterizzare, scomponendole in aree, le placche carotidee come la stratificazione del GSM o la scomposizione in pixel associata alla mappatura della placca.<sup>26,27</sup>

- Irregolarità di placca: è stato dimostrato che le irregolarità delle placche carotidee possono essere considerate un fattore di rischio per l'ictus ischemico.<sup>28,29</sup> Recentemente è stato proposto l'utilizzo di mezzo di contrasto (micro-bolle) per meglio evidenziare la superficie della placca carotidea: l'utilizzo di mezzo di contrasto durante l'esame ecografico infatti permette di ottenere immagini più definite della superficie della placca mettendo in risalto nicchie di erosione o irregolarità anche modeste a differenza dell'utilizzo del color-doppler, che può essere maggiormente influenzato dalla presenza di turbolenze o variazioni di flusso all'interno del vaso.<sup>30,31</sup>

## 2. AngioTC (TC)

L'utilizzo della TC multistrato permette di avere delle immagini dettagliate delle placche carotidee. Questo permette quindi di determinare l'area totale della placca, la presenza di tessuto fibroso o di un core lipidico, anche se l'identificazione di aree di emorragia è

difficoltosa. La maggiore limitazione della TC è determinata dalle calcificazioni, che non permettono appunto una corretta quantificazione sia del grado di stenosi sia della qualità della placca.<sup>32</sup> L'angioTC non può essere ancora considerato un mezzo adeguato per la caratterizzazione della placca, anche se sono in corso studi per verificare l'efficacia di questa metodica per la rilevazione di caratteristiche che possono essere considerate predittive di eventi ischemici cerebrali.

### 3. Risonanza magnetica nucleare (RMN)

Attraverso la RMN permette di identificare e qualificare la composizione delle placche carotidee distinguendone il cappello fibroso, il core necrotico, l'emorragia intrapacca e l'eventuale materiale trombotico. Sono tuttora in studio mezzi di contrasto che possano permettere di identificare l'attività cellulare (flogosi, apoptosi) o aree di neovascolarizzazione.

A fianco delle indagini di imaging, è stata proposta la ricerca di markers sierologici di instabilità di placca. Tali indagini si fondano sull'assunto che l'infiammazione gioca un ruolo importante nella progressione e nella caratterizzazione del processo aterosclerotico e, quindi, sulla stabilità o instabilità delle lesioni aterosclerotiche carotidee.<sup>33</sup> Dati preliminari, effettuati soprattutto per la caratterizzazione delle placche coronariche, hanno suggerito che la misurazione plasmatica di particolari marker di vulnerabilità di placca possa essere utilizzata per definire la sottopopolazione di pazienti ad alto rischio, anche se non sono ancora stati individuati dei markers sierologici specifici.<sup>34</sup>

Tali indagini si fondano sul concetto che gli elementi cellulari

coinvolti nel processo infiammatorio che definisce la presenza di placche instabili, possano essere individuate e quindi dosate nel sangue periferico. È stato documentato che la Proteina C-reattiva (PCR), presente nella parete dei vasi arteriosi, è implicata in numerosi processi che contribuiscono al rimodellamento delle placche aterosclerotiche come ad esempio il danno all'endotelio e la conseguente espressione di molecole di adesione cellulare, la chemiotassi monocitaria e la formazione di aggregati piastrinici o di trombo a livello delle placche stesse.<sup>35-39</sup> Infatti, elevati livelli plasmatici di PCR sono correlati con un elevato grado di flogosi a livello della placca aterosclerotica e, quindi, con il suo grado di instabilità in accordo con la possibilità di determinare eventi ischemici. In letteratura, infatti, sono presenti numerosi studi che individuano, nella PCR, uno dei marker che definiscono la cardiopatia ischemica cronica (angina instabile ed infarto miocardico) o l'arteriopatia periferica.<sup>40-44</sup> Recentemente, Makita et al. hanno definito una associazione tra elevati livelli plasmatici di PCR e lo spessore medio-intimale e quindi la formazione di placche carotidee.<sup>45</sup>

Attualmente, in seguito all'introduzione del dosaggio plasmatico dell' hsPCR (high sensitivity PCR), la ricerca si sta focalizzando su questo marker di infiammazione più sensibile, anche se la sua specificità non è elevata. La presenza di elevati valori plasmatici di hsPCR si correla con la presenza di una maggior concentrazione di macrofagi a livello delle placche aterosclerotiche e, quindi, di un maggior grado di flogosi. Tali valori risultano più elevati anche in pazienti con placche carotidee considerate instabili.<sup>40,46</sup> Alcuni studi infatti hanno dimostrato come elevati livelli plasmatici di hsPCR siano più frequenti in pazienti con stenosi carotidee sintomatiche rispetto a

quelli con stenosi asintomatiche, anche se non vi era correlazione con la gravità della sintomatologia (TIA vs. stroke).<sup>40,46-47</sup>

## SCOPO DELLO STUDIO

Lo studio è stato condotto in maniera prospettica osservazionale con arruolamento dei pazienti in un singolo centro.

Lo scopo è stato quello di valutare i risultati del trattamento endovascolare della stenosi carotidea nella prevenzione dell'ictus ischemico nei pazienti con placca vulnerabile. Il gruppo dei pazienti con placca vulnerabile è stato confrontato con un gruppo parallelo di pazienti con placca ecograficamente stabile.

I risultati post-procedurali sono stati valutati su base clinica, EcoColorDoppler e neuroradiologica mediante RMN a diffusione.

I risultati sono stati correlati con i valori pre-operatori della hs-PCR e con i dati ottenuti dall'analisi dei filtri di protezione distale.

## END-POINTS

Gli end-points dello studio sono riportati nella Tabella 2

PRIMARI	Morte
	Stroke
	TIA
SECONDARI	Valutazione delle complicanze emboliche cerebrali mediante RMN a diffusione
	Embolizzazione intraprocedurale (analisi microscopica dei filtri di protezione distale)
	IMA (ischemia miocardica acuta)
	Ogni evento avverso

**Tabella 2:** End-points primari e secondari dello studio.

## 2) MATERIALI E METODI

### 2.a) Pazienti

Lo studio è stato condotto in modo prospettico osservazionale. Sono stati arruolati nello studio tutti i pazienti in programma per stenting carotideo tra il Gennaio 2009 ed il Gennaio 2010 che rispettavano i criteri di inclusione ed esclusione (Tabella 3) e che hanno accettato di firmare il consenso per la procedura e per gli studi pre- e post-procedurali (EcoColorDoppler transesofageo, RMN a diffusione).

Sono stati esclusi i pazienti che presentavano condizioni che potevano aumentare i valori di PCR, quali arteriopatia periferica con ischemia critica e pazienti con sindromi coronariche acute sottoposti a procedure chirurgiche o endoluminali coronariche negli ultimi 3 mesi.

I dati anagrafici dei pazienti, i fattori di rischio, la presenza di sintomatologia pre-procedurale, i dati intra- e peri-procedurali e i dati del follow-up sono stati inseriti prospetticamente in un database.

Sulla base dell'EcoColorDoppler carotideo preprocedurale (morfologia e valutazione del GSM con cut-off a 25) i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi. Quelli che presentavano una placca con caratteristiche ecografiche di vulnerabilità (gruppo A) e quelli che presentavano placca stabile (gruppo B).

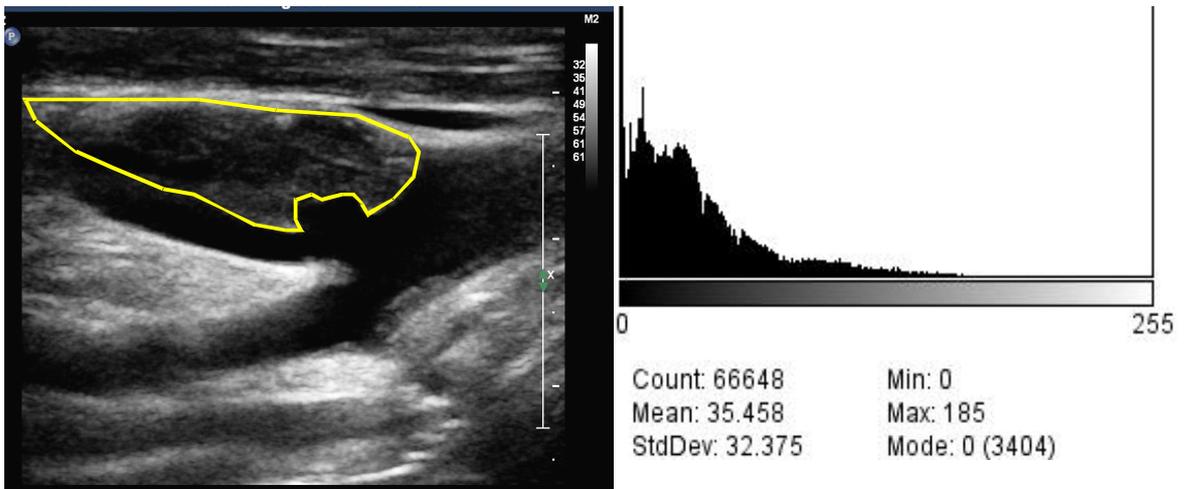
<b>Criteri d'inclusione</b>	<b>Criteri d'esclusione</b>
Stenosi asintomatica > 80% (criteri ECST) Stenosi sintomatica > 50% Età > 70 aa Alto rischio chirurgico 1.patologia cardiaca (CIC, scompenso cardiaco congestizio, etc...) 2.BPCO grave 3.paralisi del nervo laringeo controlaterale 4."collo ostile" (precedente radioterapia, precedenti interventi chirurgici) Creatininemia < 2 mg/dl Pervietà di almeno un asse iliaco-femorale	Recente episodio di stroke in presenza di lesione encefalica > 1 cm Recente episodio di emorragia cerebrale Presenza di trombo endoluminale Occlusione del vaso target Occlusione aorto-iliaca o precedente intervento chirurgico di entrambe le arterie femorali Piastrinopenia grave Aspettativa di vita < 5 anni (asintomatici) Aspettativa di vita < 1 anni (pazienti con TIA recidivanti o stroke recente) Ridotta capacità di collaborazione Incapacità di mantenere per un lungo periodo la posizione supina

**Tabella 3:** Criteri di inclusione ed esclusione

## 2.b) Imaging pre-procedurale

Prima della procedura pazienti sono stati sottoposti ad EcoColorDoppler carotideo, EcoColorDoppler transesofageo e RMN a diffusione.

Lo studio EcoColorDoppler delle carotidi è stato effettuato con Ecografo Logiq 7 (General Electrics, Milwaukee, Wisc) con sonda lineale 7.5-10 Mhz. E' stato valutato il grado della stenosi (Metodo ECST), morfologia e composizione della placca (valutazione del GSM mediante software ImageJ).



**Figura 1:** Valutazione ultrasonografica della placca carotidea mediante calcolo del GSM.

L'EcoColorDoppler transesofageo è stato eseguito, dopo anestesia locale orofaringea e blanda sedazione, su ecografo Hewlett-Packard Sonos 5500 (Hewlett-Packard, Philips, NJ) con sonda multiplanare.

E' stato valutato il grado di ateromasia dell'arco aortico e la presenza di placca complicata intesa come presenza di materiale mobile o aggettante nel lume per oltre 0.5 mm.

Per la RMN a diffusione (DWI) è stata utilizzata un'apparecchiatura Signa Horizon LX da 1.5 T. E' stata valutata la presenza di eventuali lesioni ischemiche preprocedurali e tale studio è stato utilizzato come confronto per stabilire la comparsa di nuove lesioni dopo la procedura. Sono state effettuate sequenze FLuid Attenuation Inversion Recovery (FLAIR), DW in single-shot EPI e Fast Spin Eco (FSE) con ponderazione in T1 e T2.

### 2.c) *hs-PCR*

Per il dosaggio sierico della hs-PCR è stato effettuato un prelievo ematico un'ora prima della procedura; nei campioni ematici è stata effettuata una valutazione quantitativa con metodo nefelometrico.

### 2.d) *Procedure*

Tutti i pazienti sottoposti alla procedura erano in doppia terapia antiaggregante (ASA 100 mg e clopidogrel 75 mg) da almeno 3 giorni o ASA ed Eparina a basso peso molecolare a dosaggio terapeutico nei pazienti in TAO. Tutte le procedure sono state eseguite per via trans-femorale previa anestesia locale ed eparinizzazione sistemica. La procedura è stata condotta mediante l'utilizzo di introduttore da 8 Fr; l'incannulazione della carotide comune è stata effettuata mediante l'utilizzo di catetere 40° Boston Scientific® o HS I e II Medtronic® su guida Terumo 0.035 stiff. In caso di difficoltà di incannulazione diretta della carotide comune sono state utilizzati vari accorgimenti tecnici (buddy wire, tecnica coassiale...).

E' stato utilizzato routinariamente un sistema di protezione distale (Filterwire EZ, Boston Scientific®) fatta eccezione per i casi in cui non si è riusciti a far procedere il sistema oltre la lesione.

Sono stati utilizzati stent a celle chiuse (Wallstent, Boston Scientific®) o a celle aperte (Precise, Cordis®; Acculink, Guidant®). La necessità di effettuare una post-dilatazione è stata valutata intraoperatoriamente.

Il successo tecnico è stato definito in base alla capacità di portare a termine la procedura senza stenosi residua superiore al 30%.

### *2.e) Imaging post-procedurale*

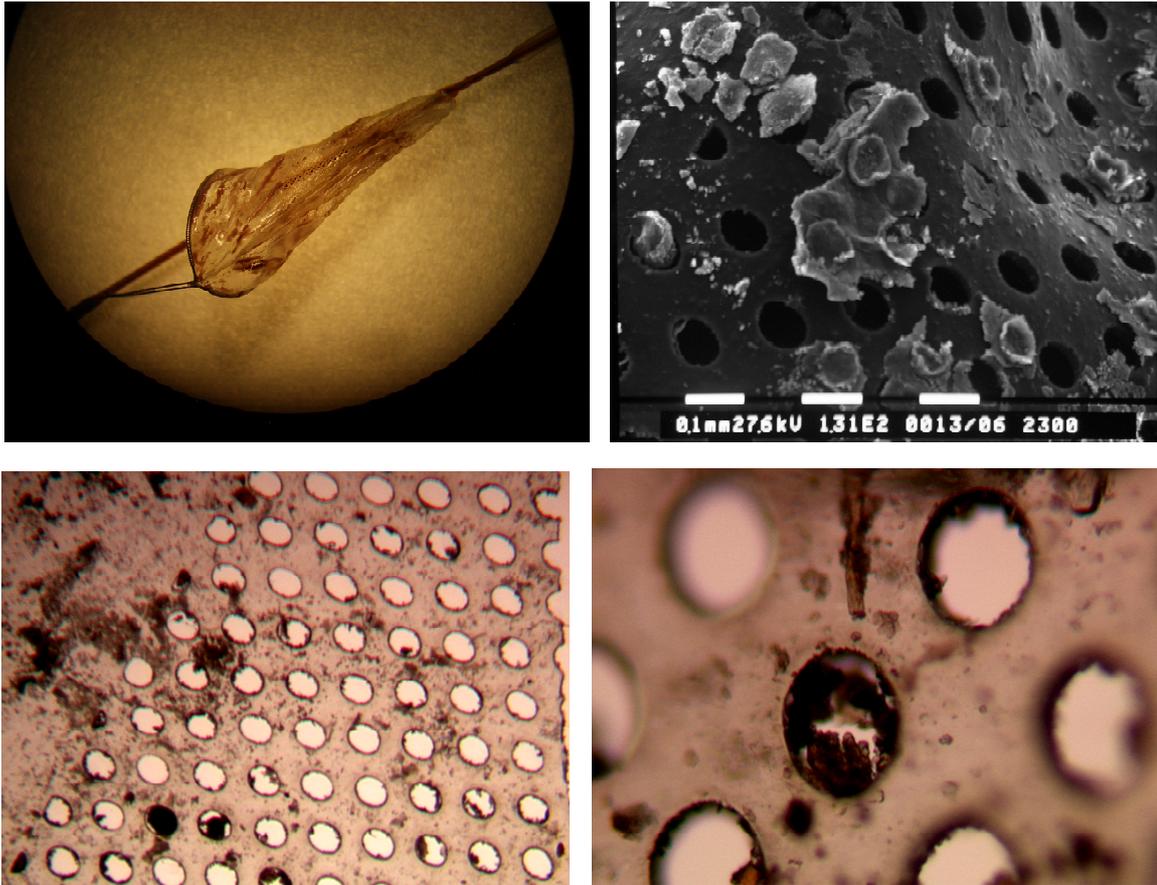
I pazienti sono stati sottoposti, nelle 24 ore successive alla procedura, a studio RMN in diffusione per evidenziare la presenza di lesioni ischemiche non presenti nello studio pre-procedurale. Tali nuove lesioni sono state classificate ipsilaterali (IL) quando erano presenti nello stesso lato della lesione carotidea trattata, o non-ipsilaterali (CL) quando coinvolgevano l'emisfero controlaterale, entrambi gli emisferi o il territorio posteriore.

### *2.f) Analisi microscopica dei filtri di protezione*

Dopo la procedura i filtri sono stati analizzati (figura 2), presso i Laboratori della Patologia Clinica, mediante microscopia ottica per valutare quantitativamente la presenza di microemboli catturati dal filtro. La percentuale di pori occlusi e la percentuale di superficie di filtro occupata da materiale embolico è stata valutata mediante software ImageJ.

### *2.g) Follow-up*

I pazienti sono stati rivalutati mediante EcoColorDoppler e valutazione clinica a 1, 6 e 12 mesi. E' stata valutata la comparsa di sintomatologia neurologica, la pervietà dello stent e la presenza di restenosi > 50% (NASCET).



**Figura 2:** Immagine macroscopica di un filtro di protezione distale (in alto a sinistra), microscopia a scansione (in alto a destra), microscopia ottica (2.5x in basso a sinistra, 10x in basso a destra)

## 2.g) Statistica

Tutti i dati relativi ai fattori di rischio cardio-vascolari, alla placca carotidea (% di stenosi e morfologia), alle caratteristiche dell'arco e dei tronchi sovra-aortici, ai valori di hsPCR pre-procedurale, alla procedura endovascolare di stent carotideo, all'analisi microscopica dei filtri di protezione distale, alla RMN-DWI pre- e post-procedurale, al follow-up sono stati raccolti prospetticamente in un data-base. Le variabili quantitative sono state descritte con media e deviazione standard; i dati qualitativi sono stati espressi in percentuale (frequenze).

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il test non parametrico di Mann Whitney per testare la significativà delle variabili

continue verso un variabile discreta; il test esatto di Fischer è stato usato invece per le variabili discrete. Il confronto di due variabili continue è stato effettuato mediante il test di Kruskal-Wallis.

Le curve di sopravvivenza e di sopravvivenza libera da complicanze sono state calcolate mediante il metodo di Kaplan-Meier e la significatività è stata verificata con il log-rank test.

La significatività statistica è stata definita per un p-value  $< 0.05$  e i calcoli sono stati eseguiti usando SPSS per Windows software (versione 13; SPSS, Chicago, IL, USA).

### 3) RISULTATI

#### 3.a) Dati pre-procedurali

Sono stati inclusi nello studio 29 pazienti di cui 12 con placca vulnerabile (gruppo A) ed i restanti 17 con placca stabile (gruppo B).

I dati anagrafici ed i fattori di rischio sono riportati in tabella 4.

	<b>GRUPPO A</b> (n=12)	<b>GRUPPO B</b> (n=17)	<b>p</b>
Età (anni) media±DS	78.3 ± 9.8	73.5 ± 7.5	NS
Sesso M	10 (83.3%)	12 (70.6%)	NS
Ipertensione	12 (100%)	17 (100%)	NS
CIC	9 (75%)	9 (52.9%)	NS
Dislipidemia	9 (75%)	11 (64.7%)	NS
Diabete mellito	6 (50%)	7 (41.2%)	NS
BPCO	3 (25%)	6 (35.5%)	NS
Fumo	1 (8.3%)	2 (11.8%)	NS
IRC	3 (25%)	4 (23.5%)	NS
ASA	11 (91.7%)	15 (88.2%)	NS
TAO	1 (8.3%)	2 (11.8%)	NS
Statine	4 (33.3%)	8 (47.1%)	NS
Restenosi post-CEA	0 (0%)	1 (5.9%)	NS
TIA	4 (33.3%)	3 (17.6%)	NS
Stroke	8 (66.7%)	5 (29.4%)	NS
TIA + Stroke	12 (100%)	8 (47.1%)	<b>0.003</b>

**Tabella 4:** Dati anagrafici, fattori di rischio, terapia cardiovascolare e sintomatologia preprocedurale. CIC: cardiopatia ischemica cronica; BPCO: bronco-pneumopatia cronica ostruttiva; IRC: insufficienza renale cronica (creatininemia >1.5 mg/dL) ; ASA: doppia terapia antiaggregante; TAO: terapia anticoagulante orale.

Tutti i pazienti assumevano da almeno tre giorni prima della procedura doppia terapia antiaggregante ad eccezione di 3 pazienti (1 nel gruppo A e 2 nel gruppo B) che erano in terapia anticoagulante orale (sostituita con EBPM a dosaggio terapeutico) e singolo antiaggregante.

I due gruppi sono risultati omogenei per quanto riguarda i dati anagrafici ed i fattori di rischio. L'unica differenza statisticamente significativa tra i due gruppi è stata la presenza di sintomatologia (TIA o stroke) nel preoperatorio ( $p=0.003$ ). Tutti i pazienti appartenenti al gruppo A erano sintomatici in 4 casi avevano presentato TIA, nei restanti 8 casi stroke. Nel gruppo B i pazienti con sintomatologia erano 8 (3 TIA e 5 stroke), mentre 9 pazienti erano asintomatici (di questi 3 avevano TC positiva per esiti di ischemia).

#### *Arco aortico e tronchi sovra-aortici*

Allo studio EcoColorDoppler transesofageo preprocedurale è stata evidenziata una placca aortica complicata in 4 pazienti (33.3%) nel gruppo A ed in un paziente (5.9%) nel gruppo B. Tale dato non è risultato statisticamente significativo ( $p=.13$ ).

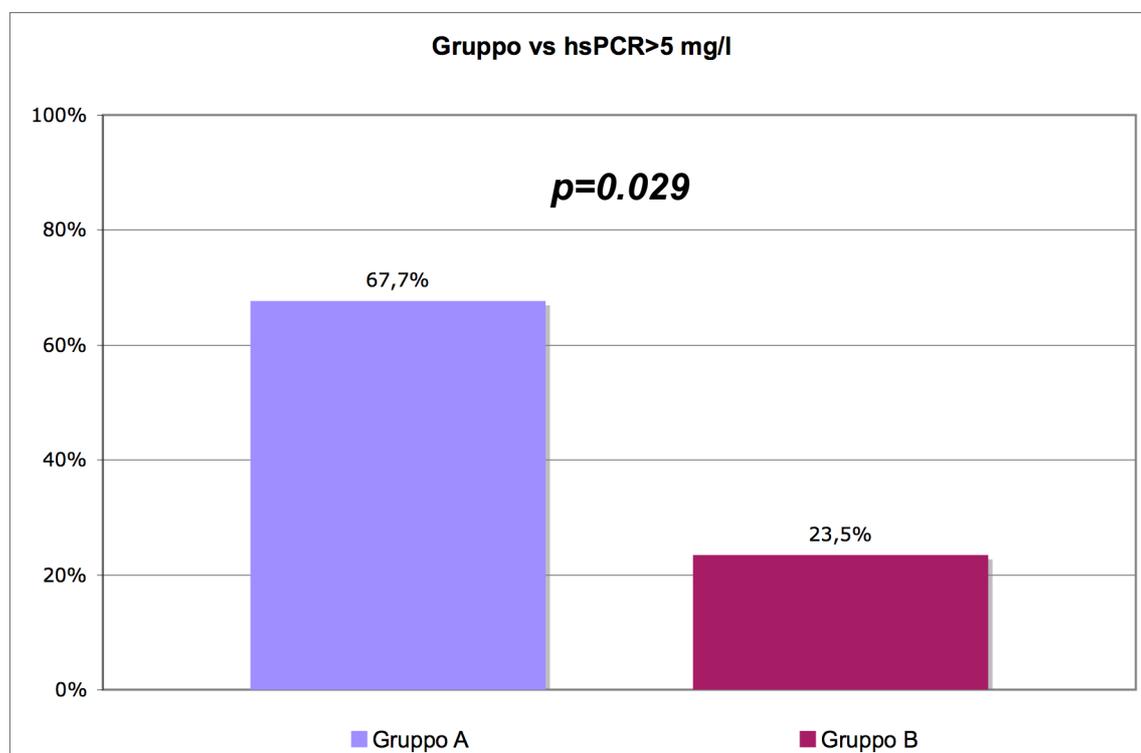
Era presente un arco difficile in 7 pazienti (58.3%) nel gruppo A ed in 2 pazienti (11.8%) nel gruppo B con una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ( $p=0.014$ ). L'indice di tortuosità (TI) dei tronchi sovra-aortici, calcolato come descritto da Faggioli et al.<sup>48</sup>, era superiore a  $150^\circ$  in 4 pazienti nel gruppo A ed in un paziente nel gruppo B ( $p=0.13$ ).

In nessun caso era presente un arco complesso (presenza contemporanea di  $TI>150$ , arco difficile e placca aortica complicata).

### hs-PCR pre

I valori di hsPCR sono risultati significativamente più alti nel gruppo A rispetto a quelli nel gruppo B ( $22.82 \pm 27.44$  nel gruppo A;  $5.55 \pm 7.16$  nel gruppo B;  $p=0.04$ ). I valori della hsPCR erano superiori a 5 mg/l in 8 pazienti (66.7%) nel gruppo A, in 4 (23.5%) nel gruppo B ( $p=0.029$ ). Considerando i pazienti sintomatici rispetto agli asintomatici, la differenza nei valori della hsPCR si mantiene significativamente superiore nei primi ( $17.24 \pm 23.39$  nei pazienti sintomatici;  $4.05 \pm 4.87$  nei pazienti asintomatici;  $p=0.05$ ). La presenza di una placca aortica complicata non era correlata significativamente ai valori della hsPCR ( $p=0.62$ ).

Nessuno dei fattori di rischio cardiovascolare considerati era correlato con valori di hsPCR significativamente più elevati.



**Figura 3:** Distribuzione nei due gruppi di pazienti con hsPCR > 5 mg/l

### 3.b) Dati intra-procedurali

La procedura non è stata portata a termine in 4 casi nel gruppo A ed in 3 casi nel gruppo B. Non vi sono state differenze statisticamente significative nel successo tecnico fra i due gruppi. La causa dell'insuccesso tecnico è stata in 6 casi l'impossibilità di ottenere un accesso stabile alla biforcazione carotidea. In un caso (gruppo B) la procedura non è stata portata a termine per la presenza di una stenosi subocclusiva con placca fortemente calcifica che ha portato alla rottura del pallone durante la predilatazione. La presenza di un indice di tortuosità  $>150^\circ$  è correlata in maniera significativa con l'insuccesso tecnico ( $p<0.001$ ).

Le procedure hanno avuto una durata simile nei due gruppi ( $21.7\pm 3.9$  min nel gruppo A;  $22.4\pm 8.1$  min nel gruppo B;  $p=0.92$ ).

Nei pazienti con placca vulnerabile (gruppo A) è stato utilizzato sempre uno stent a celle chiuse. Nel gruppo B è stato utilizzato uno stent a celle chiuse in 11 pazienti e a celle aperte in 3 pazienti. Non vi è stata una differenza significativa nella frequenza di utilizzo di stent a celle chiuse nei due gruppi ( $p=0.27$ ).

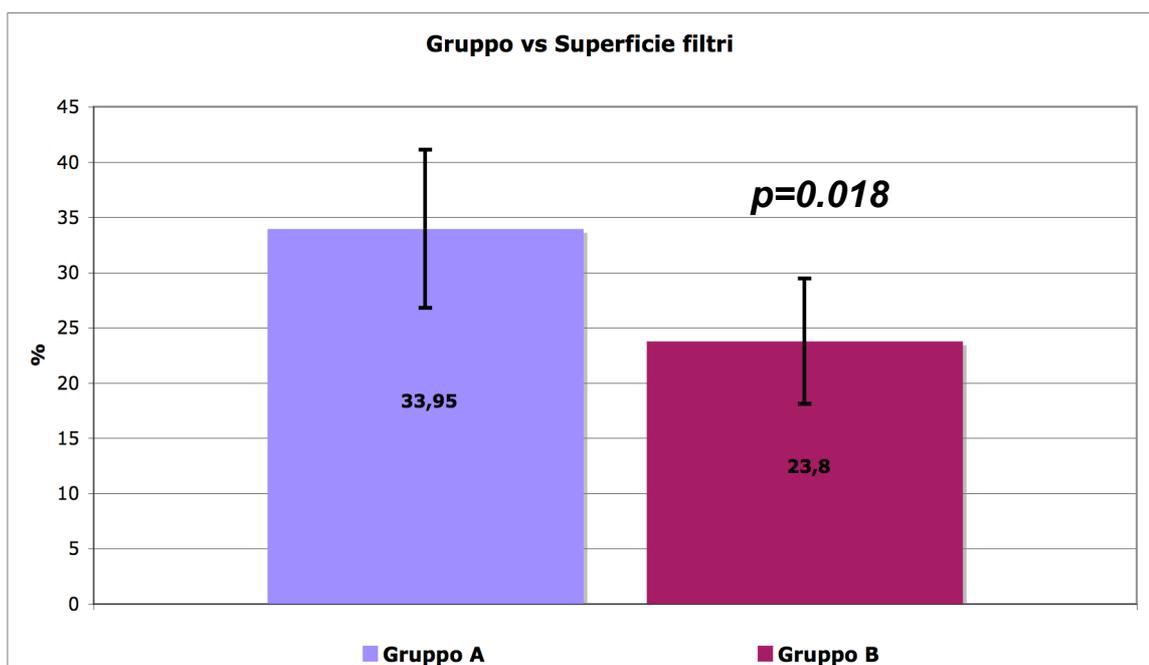
In un solo caso, in un paziente con restenosi post-endarterectomia carotidea, non è stato utilizzato un sistema di protezione cerebrale. Nei restanti casi si è impiegato un filtro distale concentrico.

	<b>GRUPPO A</b> <i>n (%)</i>	<b>GRUPPO B</b> <i>n (%)</i>	<b>p</b>
Sistema protezione cerebrale (concentrico)	8/8 (100)	13/14 (92.8)	NS
Stent (celle chiuse)	8/8 (100)	11/14 (78.6)	NS
Durata (min)	$21.7\pm 3.9$	$22.4\pm 8.1$	NS

**Tabella 6:** dati intra-procedurali

Non si sono verificati decessi né complicanze neurologiche maggiori o minori nel corso della procedura in entrambi i gruppi.

L'analisi in microscopia ottica dei filtri di protezione ha evidenziato una significativa differenza in termini di superficie media ricoperta da materiale embolico tra i due gruppi ( $33.95\% \pm 7.17$  e  $23.80\% \pm 5.68$  rispettivamente nei gruppi A e B;  $p=0.018$ ). L'occlusione dei pori dei filtri ha evidenziato valori più alti nei pazienti del gruppo A rispetto a quelli del gruppo B senza però una significatività statistica ( $34.24\% \pm 11.83$  e  $24.79\% \pm 6.85$  rispettivamente nei gruppi A e B;  $p=0.12$ ). Vi è stata una significativa differenza sia nella superficie ricoperta sia nella occlusione dei pori dei filtri anche considerando i valori di hsPCR (rispettivamente  $p=0.013$  e  $p=0.011$ ). L'analisi dei filtri di protezione non ha invece evidenziato differenze significative nei pazienti con stenosi sintomatica rispetto ai pazienti asintomatici (rispettivamente  $31.62\% \pm 7.75$  e  $23.93\% \pm 6.94$  per la superficie dei filtri e  $30.95\% \pm 12.22$  e  $26.57\% \pm 6.89$  per l'occlusione dei pori;  $p=NS$ ).



**Figura 4:** percentuale di copertura del filtro distale e di occlusione dei pori dopo la procedura di stenting carotideo nel gruppo A e B.

	<b>GRUPPO A</b>	<b>GRUPPO B</b>	<b>p</b>
Successo tecnico	8/12 (66.7%)	14/17 (82.4%)	NS
Mortalità / eventi neurologici	0	0	NS
Superficie filtri (%)	33.95±7.17	23.80±5.68	<b>.018</b>
Occlusione pori (%)	34.24±11.83	24.79±6.85	NS

**Tabella 7:** risultati intra-procedurali

### 3.c) *Dati peri-procedurali*

Nel periodo peri-procedurale, non si sono verificati decessi né eventi neurologici maggiori in entrambi i gruppi. Sintomi transitori si sono verificati in 2 pazienti (9.1%), rispettivamente 30 minuti e 4 ore dopo la procedura. Entrambi i pazienti appartenevano al gruppo B. Non si è evidenziata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nel tasso di eventi minori (0% nel gruppo A, 14.3% nel gruppo B; p=0.5).

Confrontando l'incidenza degli eventi minori nei pazienti con hsPCR maggiore a 5 mg/l e minore a 5 mg/l non si sono osservate differenze statisticamente significative (rispettivamente 16.7% e 6.3%; p=0.4).

Nessuna significatività è inoltre emersa nell'analisi dei filtri dei pazienti che hanno presentato un TIA nel perioperatorio rispetto ai pazienti che si sono mantenuti asintomatici sia riguardo alla superficie coperta da materiale (28.30%±8.85 vs 28.97%±0.23; p=0.9) sia alla occlusione dei pori (31.26%±6.77 vs 28.88%±10.98; p=0.5).

Tra i pazienti che hanno completato la procedura hanno eseguito la RMN 6 pazienti su 8 nel gruppo A e 12 pazienti su 14 nel gruppo B.

Il riscontro di nuove lesioni cerebrali ipsi- o contro-laterali è stato molto frequente in entrambi i gruppi. Nuove lesioni sono state evidenziate infatti in 5 su 6 pazienti nel gruppo A ed in 9 su 12 nel gruppo B, senza differenze significative tra i due gruppi ( $p=1$ ). Hanno presentato nuove lesioni ipsilaterali 3 su 6 pazienti nel gruppo A e 5 su 12 nel gruppo B anche in questo caso senza differenze significative ( $p=1$ ).

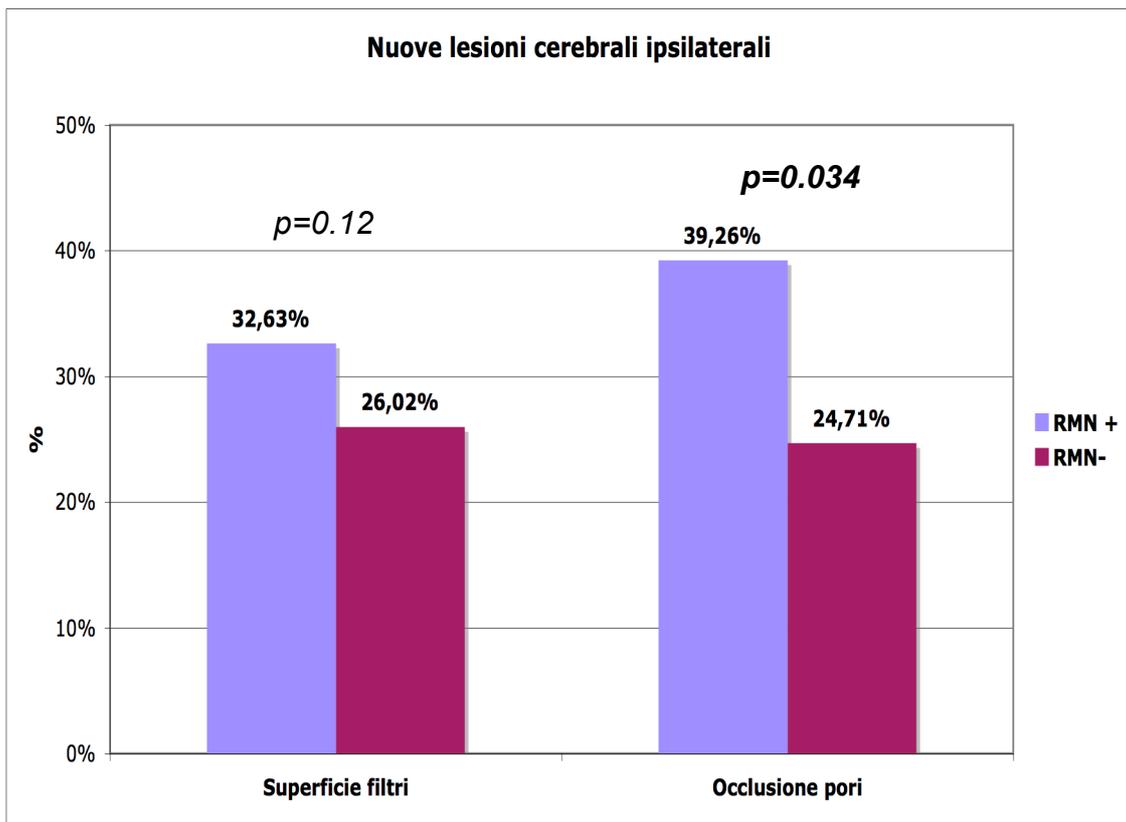
I valori di hsPCR preprocedurali erano più elevati tra i pazienti che hanno sviluppato nuove lesioni ipsilaterali rispetto ai pazienti senza nuove lesioni ma tale differenza non è risultata statisticamente significativa (rispettivamente  $28.81 \pm 31.45$  e  $5.49 \pm 5.76$ ;  $p=0.10$ ).

La presenza di lesioni ipsilaterali è stata associata in maniera statisticamente significativa a maggior occlusione dei pori nei filtri distali ( $39.26\% \pm 12.42$  nei pazienti con nuove lesioni e  $24.71\% \pm 7.38$  nei pazienti senza nuove lesioni;  $p=0.034$ ) mentre non vi è stata correlazione significativa con la superficie di filtro coperta ( $32.63 \pm 5.04$  nei pazienti con nuove lesioni e  $26.02 \pm 2.72$  nei pazienti senza nuove lesioni;  $p=0.12$ ).

La presenza o l'assenza di una placca aortica complicata non è stata correlata in maniera significativa alla presenza di nuove lesioni ipsilaterali (rispettivamente  $33.3\%$  e  $58.3\%$ ;  $p=0.6$ ).

	<b>GRUPPO A</b> <i>n (%)</i>	<b>GRUPPO B</b> <i>n (%)</i>	<b><i>p</i></b>
Mortalità / stroke	0 (0)	0 (0)	NS
TIA	0 (0)	2 (14.5)	NS
Nuove lesioni cerebrali (RMN in diffusione)	3/6 (50)	5/12 (41.7)	NS

**Tabella 8:** Risultati peri-procedurali



**Figura 5:** Riscontro di nuove lesioni cerebrali post-procedurali mediante RMN in diffusione.

### 3.d) Follow-up

Il follow-up ha avuto una durata media di  $5.5 \pm 3.0$  mesi (range 2-12) per il gruppo A e di  $4.7 \pm 2.5$  mesi (range 1-12) per il gruppo B e non vi sono state differenze significative tra i due gruppi ( $p=0.6$ ).

Nel corso del follow-up, in entrambi i gruppi, nessun paziente ha presentato nuova insorgenza di sintomatologia neurologica omolaterale e non si sono osservate ostruzioni o restenosi della carotide trattata.

Si è verificato un decesso nel gruppo A per MOF (2 mesi dopo la procedura) ed uno nel gruppo B per IMA (4 mesi dopo la procedura). La sopravvivenza a 12 mesi è stata rispettivamente di 87.5% nel

gruppo A e di 90.0% nel gruppo B. Non vi è stata differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ( $p=0.65$ ).

Si sono verificate due complicanze non legate alla procedura nel gruppo A; un infarto miocardico acuto e un sanguinamento gastrico rispettivamente a 3 e 2 mesi dalla procedura. Nel gruppo B si è osservato un infarto miocardico dopo 2 mesi dalla procedura. La sopravvivenza libera da eventi avversi a 12 mesi è stata rispettivamente di 62.5% nel gruppo A e di 83.6% nel gruppo B. Anche in questo caso non vi sono state differenze significative tra i due gruppi ( $p=0.22$ ).

	<b>GRUPPO A</b> (%)	<b>GRUPPO B</b> (%)	<b>p</b>
Sopravvivenza (12 mesi)	87.5	90.0	NS
Stroke	0	0	NS
Sopravvivenza libera da eventi avversi (12 mesi)	62.5	83.6	NS

**Tabella 9:** risultati nel follow-up; i tassi di sopravvivenza sono calcolati mediante metodo di Kaplan-Meier

#### 4) DISCUSSIONE

E' noto come l'ictus ischemico rappresenti una importante causa di morte e di invalidità nella popolazione. E' stato calcolato che dei circa 15 milioni di pazienti che sviluppano un ictus annualmente nel mondo, un terzo va incontro a morte e un terzo rimane invalido.<sup>49</sup> Il 20% dei pazienti che hanno presentato una sintomatologia va incontro a nuove recidive ictali entro 2 anni.

La patologia aterosclerotica della biforcazione carotidea è responsabile di circa un quarto degli ictus ischemici e dei TIA. L'endarterectomia carotidea (CEA), che attualmente è considerata il gold standard nel trattamento della stenosi carotidea, ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di ictus ischemico nei pazienti sintomatici con stenosi >50% e nei pazienti asintomatici con stenosi severa (>70%).<sup>13-15,17</sup> Lo stenting carotideo rappresenta una allettante alternativa alla CEA ed i suoi risultati sono stati quindi comparati a quest'ultima. Diversi studi clinici sono stati effettuati a partire dagli anni '90 con differenti risultati. I risultati a medio termine dello stenting carotideo si sono dimostrati simili a quelli ottenuti con la CEA.<sup>6,19,50-51</sup>

Se vi è generale accordo sulla possibilità di trattare mediante stenting, in centri ad alto volume e a basso tasso di complicanze e mortalità, pazienti sintomatici ad alto rischio con stenosi >70% (NASCET), altrettanto non si può dire per i pazienti asintomatici. Infatti in questo caso le linee guida SVS controindicano la procedura di stenting, mentre le linee guida ESVS lo ammettono in centri ad alto volume e basse complicanze.

Il trattamento delle stenosi asintomatiche ha subito diverse critiche in merito ai costi ed ai benefici ottenuti.<sup>52,53</sup> In alcune metanalisi si è evidenziato come, nel paziente asintomatico, la

modesta riduzione assoluta di rischio darebbe un basso beneficio della terapia chirurgica rispetto alla “best medical therapy” (BMT).<sup>54,55</sup> Naylor et al.,<sup>56</sup> in una recente pubblicazione, hanno fatto notare come vi sia necessità di uno RCT che compari i risultati di CEA e CAS con la BMT nei pazienti asintomatici. Infatti gli autori sottolineano come i costi legati al trattamento chirurgico o endovascolare non sarebbero giustificati dal numero di stroke prevenuti. Basandosi sui dati ACAS, gli stroke prevenuti a 5 anni con la CEA rispetto alla BMT sarebbero 59/1000, e quindi il restante 94% dei pazienti sarebbero trattati inutilmente. Queste considerazioni ed il progressivo miglioramento della BMT hanno quindi creato la necessità di individuare, soprattutto nei pazienti asintomatici, sottogruppi di pazienti a più elevato rischio di stroke. Per l'individuazione di questi sottogruppi si è rivolta l'attenzione alle caratteristiche della placca carotidea oltre che al grado della stenosi, dato su cui si sono basati gli studi clinici pubblicati e linee guida internazionali. Un aspetto che sta emergendo in questi anni è l'ipotesi che, a prescindere dal grado della stenosi, vi sia una malattia aterosclerotica carotidea stabile ed una instabile.

Tale situazione di instabilità sarebbe dipendente dalla presenza di una placca detta “vulnerabile” che presenta un ampio core necrotico, contenente un ricco infiltrato di cellule infiammatorie, ricoperto da un sottile cappuccio fibroso.<sup>57</sup> Placche con queste caratteristiche sono maggiormente propense a fessurarsi e ad andare quindi incontro a complicanze quali la trombosi e la rottura della placca. Questa condizione anatomo-patologica esporrebbe, a parità del grado di stenosi, ad un maggior rischio di sviluppare eventi neurologici acuti.

In questa serie tutti i pazienti con placca ecograficamente vulnerabile erano sintomatici. Tale condizione era presente in meno

della metà dei pazienti con placca stabile ( $p=0.003$ ); questo dato confermerebbe l'instabilità clinica delle lesioni ecograficamente vulnerabili.

Un altro parametro considerato in questo studio è stato il dosaggio pre-procedurale della hsPCR che in letteratura è considerato uno dei principali markers di patologia cardiovascolare. In questa esperienza i valori della hsPCR hanno avvalorato il dato morfologico ultrasonografico. Nei pazienti con placca ecograficamente vulnerabile il dosaggio della hsPCR ha evidenziato valori significativamente superiori rispetto a quelli dei pazienti con placca ecograficamente stabile. Anche per i pazienti sintomatici si sono riscontrati valori significativamente più alti in confronto a quelli dei pazienti asintomatici. Questi risultati sono in accordo da quanto riportato in altri lavori.<sup>40,46-47</sup> Papas et al. concludono che la hsPCR può essere considerato un valido indice di severità della patologia cardiovascolare e che alti valori della hsPCR, in presenza di stenosi severa della biforcazione carotidea possa rappresentare una spia di instabilità di placca che possa aiutare ad individuare pazienti a maggior rischio, specie tra i pazienti asintomatici.

Il successo tecnico non ha avuto differenze significative tra i pazienti con placca vulnerabile e quelli con placca stabile. L'unico fattore che ha influenzato significativamente in maniera negativa il successo tecnico è stato l'indice di tortuosità  $>150$ . Questo dato è in accordo con quanto già osservato in altri studi che hanno dimostrato l'associazione indipendente della tortuosità prossimale dei tronchi sovra-aortici con l'insuccesso tecnico.<sup>48</sup>

I risultati intra e periprocedurali sono stati sovrapponibili in entrambi i gruppi. Non si sono osservati decessi o eventi maggiori durante la procedura, né nei primi 30 giorni dopo la procedura. Si

sono verificati due eventi minori, transitori, entrambi nel gruppo di pazienti con placca stabile. Considerando i risultati intra- e peri-procedurali in relazione sia alla presenza di placca vulnerabile sia di elevati valori della hsPCR preoperatoria non si sono osservate differenze significative.

In letteratura sono riportati risultati contrastanti riguardo al trattamento endovascolare delle placche carotidee ipoecogene ("soft"). In uno studio multicentrico (ICAROS) Biasi et al. hanno riportato una incidenza significativamente maggiore di ictus nei pazienti con placca soft (GSM<25) rispetto a quelli con placca iperecogena (GSM>25).<sup>25</sup> Altri autori hanno invece riportato risultati opposti dimostrando l'affidabilità dello stenting carotideo anche nelle placche ipoecogene.<sup>58,59</sup>

Abbiamo considerato inoltre la presenza di nuove lesioni cerebrali ipsilaterali alla RMN in diffusione. Anche in questo caso non vi sono state differenze significative tra i pazienti con placca vulnerabile e i pazienti con placca stabile. La presenza di nuove lesioni cerebrali ipsi- o contro-laterali è stata piuttosto frequente. I pazienti che hanno presentato lesioni cerebrali ipsilaterali alla RMN avevano valori preoperatori di hsPCR mediamente più alti rispetto ai pazienti che non hanno presentato lesioni. Tale differenza, che potrebbe indicare una maggiore emboligenicità della placca vulnerabile in corso di CAS, non è risultata statisticamente significativa. Questo aspetto è però supportato dall'analisi microscopica dei filtri di protezione distale. Nella nostra serie abbiamo osservato una significativa differenza nella percentuale di superficie di filtro coperta con una maggiore presenza di materiale microembolico nei pazienti con placca vulnerabile. Considerando i pazienti con hsPCR elevata, si sono evidenziate percentuali

significativamente superiori sia in termini di superficie coperta sia di pori occlusi rispetto ai pazienti con hsPCR bassa. La percentuale di pori occlusi nei filtri è inoltre correlata significativamente alla presenza di nuove lesioni cerebrali ipsilaterali.

Riguardo alla incidenza di microembolia in corso di CAS sono stati recentemente pubblicati diversi lavori che utilizzano la RMN in diffusione riportando frequenze di lesioni cerebrali microemboliche estremamente variabili (4%-72%).<sup>60-64</sup> Tedesco et al. in uno studio comparativo tra CAS e CEA ha osservato nuove lesioni microemboliche nel 70% dei pazienti sottoposti a CAS. Di queste lesioni il 47% era ipsilaterale alla procedura e solo l'11% si era manifestata clinicamente con sintomi transitori. In una recente revisione della letteratura (2117 pazienti) si evidenzia come la presenza di microembolizzazioni viene significativamente ridotta dall'utilizzo di sistemi di protezione cerebrale, anche se in circa il 33% di questi pazienti vengono documentate alla RMN in diffusione nuove lesioni ipsilaterali.<sup>65</sup> Maleaux et al. hanno osservato come non vi sia una correlazione chiara tra la presenza di materiale microembolico nel filtro e la presenza di nuove lesioni ischemiche cerebrali alla RMN in diffusione.<sup>66</sup> In diverse serie pubblicate in letteratura si è evidenziata la presenza di materiale microembolico nei filtri di protezione distale nel 58-83% dei casi con una superficie media di copertura fino ad oltre il 50%.<sup>67-69</sup> Questi dati testimonierebbero come i filtri di protezione non sarebbero in grado di trattenere tutti i microemboli in corso di CAS.

Nonostante siano diversi i lavori che hanno valutato da un punto di vista microscopici i filtri di protezione distale, nessuno di questi ha messo in relazione la quantità di materiale microembolico con il tipo di placca sottoposta a stenting, né ai valori di hsPCR.

Per quanto riguarda i risultati nel follow-up non si sono osservate differenze significative tra i pazienti con placca vulnerabile e quelli con placca stabile in relazione alla sopravvivenza, alle complicanze neurologiche, ad ogni evento avverso e alla ristenosi.

E' noto come il trattamento endovascolare della stenosi carotidea, al contrario della CEA, non rimuova la placca ma semplicemente la dilati ricoprendola con la maglia metallica dello stent. Questo consentirebbe la ripetizione di fenomeni microembolici anche dopo il trattamento. E' stato suggerito come l'utilizzo di stent a celle chiuse possa limitare questo processo garantendo una maggiore copertura della placca e permettendo quindi di ridurre significativamente gli eventi tardivi.<sup>70</sup> Questi dati sono però messi in discussione da altri Autori che non riscontrano differenze significative nell'utilizzo dei due tipi di stent.<sup>71</sup> A questo riguardo è stato osservato come la formazione di una pseudo-intima avviene indipendentemente dal tipo placca trattato e dal tipo di stent utilizzato.<sup>72</sup> La presenza di fenomeni di microembolizzazione tardiva non sarebbero ancora una volta correlati al tipo di placca trattata nè alla neo-endotelizzazione dello stent ma alla presenza di placche aortiche complicate. Questo aspetto, in concordanza con i dati di questo studio, indicherebbe come la placca vulnerabile non sarebbe più a rischio della placca stabile per quanto riguarda gli eventi neurologici tardivi.

## 5) CONCLUSIONI

Questo studio ha evidenziato come i pazienti con placca vulnerabile abbiano un maggior rischio di embolizzazione durante la procedura rispetto ai pazienti con placca stabile. Questo dato non sembrerebbe però determinare, in procedure eseguite con protezione cerebrale distale, un incremento negli eventi ischemici cerebrali clinicamente evidenti o osservabili alla RMN in diffusione.

I risultati non significativamente differenti nel trattamento endovascolare mediante stenting della stenosi carotidea nei pazienti con placca vulnerabile e nei pazienti con placca stabile. Un importante contributo nell'individuazione dei pazienti maggiormente a rischio può derivare dal dosaggio sierico della hsPCR che sembra essere un marker sensibile di instabilità di placca nelle stenosi carotidee. Sarà comunque necessario una conferma di questi dati in serie più ampie.

## BIBLIOGRAFIA

1. Agency for Health Care policy and Research. Post-stroke rehabilitation guideline panel. Post-stroke rehabilitation. Clinical practice guideline no.16. Rockville, Md: US Department of Health and Human Service, Public Health Service 1995; AHCPH, publication 95-0662
2. SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patient with stroke. Rehabilitation, prevention and management of complications and discharge planning. A national clinical guideline. Guideline 64. november 2001.  
<http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html>
3. Royal College of Physicians guidelines of stroke. 2002 London. National Health Service.  
<http://rcplondon.ac.uk/pubs/books/stroke>
4. Duncan PW, Wallace D, Studenski S, Min Lai S, Johnson D. Conceptualisation of a new stroke-specific outcome measure. The stroke impact scale. *Stroke Rehab* 2001; 8: 19-33
5. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ et al. (Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy investigators). Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351 (15): 1493-1502.
6. SPACE collaborative group. 30-day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368 (9543): 1239-47
7. Reilly HM. Screening for nutritional risk. *Proc Nutr Soc* 1996; 55: 841-53

8. Ottenbacher KJ, Hsu Y, Granger CV, Fiedler RC. The reliability of the functional independence measure: a quantitative review. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 1226-32
9. van der Putten JJ, Hobart JC, Freeman JA, Thompson AJ. Measuring change in disability after inpatient rehabilitation: comparison of the responsiveness of the Barthel index and the Functional Independence Measure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 480-84
10. Wade DT. Evidence relating to assessment in rehabilitation. *Clin Rehabil* 1998; 12: 183-86
11. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaidis A, Fernandes et al. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009 Apr;37(4 Suppl):1-19
12. Eastcott HHG, Pickering GW, Rob C. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet* 1954;2:994–96
13. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients. *Stroke* 1999; 30(9): 1751-8
14. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-8
15. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379-87.
16. Matthias K.D. Stent placement in complex internal carotid artery

- lesions [abstract]. *Radiol. Soc. N. Amer.* 1994.
17. 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
  18. Hobson RW 2nd, Mackey WC, Ascher E, Murad MH, Calligaro KD, Comerota AJ et al. Management of atherosclerotic carotid artery disease: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg.* 2008 Aug;48(2):480-6
  19. Sapphire Investigators (Stenting and Angioplasty with protection in Patients at High Risk for Endarterectomy). Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-501
  20. Pasterkamp G, Galis ZS, de Klejin DP. Expansive arterial remodeling: location, location, location. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 650-57
  21. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Carotid endarterectomy trialists collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004; 363: 915-24
  22. Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G. Extracranial thrombotically active carotid plaque as risk factor for ischemic stroke. *JAMA* 2004; 292: 1845-52
  23. Redgrave JN, Lovett JK, Gallagher PJ, Rothwell PM. Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms: the Oxford Plaque Study. *Circulation* 2006; 113: 2320-28

24. Gronholdt ML, Wiebe BM, Laursen H, Nielsen TG, Schroeder TV, Sillesen H. Lipid-rich carotid artery plaques appear echolucent on ultrasound B-mode images and may be associated with intraplaque haemorrhage. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14: 439-45
25. Biasi GM, Froio A, Diethrich EB, Deleo G, Galimberti S, Mingazzini P et al. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk for Stroke (ICAROS) study. *Circulation*. 2004 Aug 10;110(6):756-62
26. Sztajzel R, Momjian S, Momjian-Mayor I. Stratified gray-scale median analysis and color mapping of the carotid plaque: correlation with endarterectomy specimen histology of 28 patients. *Stroke* 2005; 36: 741-45
27. Lal BK, Hobson RW2nd, Hameed M. Noninvasive identification of the unstable carotid plaque. *Ann Vasc Surg* 2006; 20: 167-74
28. Prabhakaran S, Rundek T, Ramas S. Carotid plaque surface irregularity predicts ischemic stroke: the northern Manhattan study. *Stroke* 2006; 36: 2696-01
29. Kitamura A, Iso H, Imano H. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke* 2004; 35: 2788-94
30. Kono Y, Pinnel SP, Sirlin CB, Sparks SR, Georgy B et al. Carotid arteries: contrast-enhanced US angiography – preliminary clinical experience. *Radiology* 2004; 230: 561-68
31. Feinstein SB. Contrast ultrasound imaging of the carotid artery: carotid vasculature and atherosclerotic plaque neovascularization. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 236-43
32. De Weert TT, Ouhous M, Meijering. In vivo characterization

- and qualification of the atherosclerotic carotid plaque components with multidetector computer tomography and histopathological correlation. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2366-72
33. Carbone GL, Mauriello A, Christiansen M, Oxvig C, Spagnoli LG, Schwartz RS et al. La placca carotidea instabile: marker biomorali e cellulari di vulnerabilità. *Ital Heart J Suppl* 2003; 4: 398-406
  34. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis: from laboratory evidence to clinical application. *Ital Heart J* 2001; 2: 796-800
  35. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-12
  36. Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activators. *Circulation*. 2000; 101(3): 235-8.
  37. Tron K, Manolov DE, Rucker C, Kachele M, Torzewski J, Nienhaus GU. C-reactive protein specifically binds to Fc gamma receptor type I on a macrophage-like cell line. *Eur J Immunol* 2008; 38(5): 1414-22
  38. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004 ; 44(1): 6-11
  39. Singh U, Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein decreases tissue plasminogen activator activity in human aortic endothelial cells: evidence that C-reactive protein is a procoagulant. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 ; 25(10): 2216-21
  40. Papas TT, Maltezos CK, Papanas N, Kopadis G, Marakis J,

- Maltezos E, et al. High-sensitivity CPR is correlated with neurologic symptoms and plaque instability in patients with severe stenosis of the carotid bifurcation. *Vasc Endovasc Surg* 2008; 42: 249-55
41. Doggen CJM, Berkman RJ, Struk A, Manger V, Rosendaal FR. C-reactive protein, cardiovascular risk factors and the association with myocardial infarction in man. *J Intern Med*. 200; 248: 406-14
  42. Toss H, Lindhal B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4204-10
  43. Musicant SE, Taylor LM Jr, Peters D. Prospective evaluation of the relationship between C-reactive protein, D-dimer and progression of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2006; 43: 772-80
  44. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97: 425-8
  45. Makita S, Nakamura M, Hiramori K. The association of C-reactive protein levels with carotid intima-media complex thickness and plaque formation in the general population. *Stroke* 2005; 36: 2138-42
  46. Garcia BA, Ruiz C, Chacon P, Sabin JA, Matas M. High-sensitivity C-reactive protein in high-grade carotid stenosis: risk marker for unstable carotid plaque. *J Vasc Surg* 2003; 38: 1018-24
  47. Rerkasem K, Shearman CP, Williams JA. C-reactive protein is

- elevated in symptomatic compared with asymptomatic patients with carotid artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23: 505-9
48. Faggioli GL, Ferri M, Gargiulo M, Freyrie A, Fratesi F, Manzoli L, Stella A. Measurement and impact of proximal and distal tortuosity in carotid stenting procedures. *J Vasc Surg* 2007;46:1119-24.
  49. Mackay J, Mensah GA. *The Atlas of Heart Disease and stroke*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2004: 44-55
  50. CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1729-1737.
  51. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lievre M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albucher JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touze E, Giroud M, Hosseini H, Pillet JC, Favrole P, Neau JP, Ducrocq X; EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1660-1671.
  52. Barnett HJ, Meldrum HE, Eliasziw M. The dilemma of surgical treatment for patients with asymptomatic carotid disease. *Ann Intern Med*. 1995;123:723-725.
  53. Hankey GJ. Asymptomatic carotid stenosis: how should it be managed? *Med J Aust*. 1995;163:197-200
  54. Benavente O, Moher D, Pham B. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *BMJ* 1998; 317:1477-1480.
  55. Chambers BR, You RX, Donnan GA. Carotid endarterectomy

- for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001923
56. Naylor AR, Gaines PA, Rothwell PM. Who benefits Most from Intervention for Asimptomatic Carotid Stenosis: Patients or Professionals? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:625-632
  57. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-82
  58. Reiter M, Bucek R, Effenberger I, Boltuch J, Lang W, Ahmadi R, Minar E, Schillinger M. Plaque echolucency is not associated with the risk of stroke in carotid stenting. *Stroke* 2006; 37: 2378-2380.
  59. Cremonesi A, Manetti R, Liso A, Ricci E, Bianchi P, Castriota F. Endovascular treatment of soft carotid plaques: a single-center carotid stent experience. *J Endovasc Ther* 2006;13(2):190-5.
  60. Jaeger HJ, Mathias KD, Hauth E, Drescher R, Gissler HM, Hennigs S, et al. Cerebral ischemia detected with diffusion-weighted MR imaging after stent implantation in the carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:200-7
  61. Pinero P, Gonzalez A, Mayol A, Martinez E, Gonzalez-Marcos JR, Boza F, et al. Silent ischemia after neuroprotected percutaneous carotid stenting: a diffusion weighted MRI study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1338-45.
  62. Poppert H, Wolf O, Theiss W, Heider P, Hollweck R, Roettinger M, et al. MRI lesions after invasive therapy of carotid artery stenosis: a risk-modeling analysis. *Neurol Res* 2006;28:563-7.
  63. Roh HG, Byun HS, Ryoo JW, Na DG, Moon WJ, Lee BB, et al. Prospective analysis of cerebral infarction after carotid endarterectomy and carotid artery stent placement by using

- diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:376-84.
64. Rapp JH, Wakil L, Sawhney R, Pan X, Yenari MA, Glastonbury C, et al. Subclinical embolization after carotid artery stenting (CAS): new lesions on diffusion weighted MRI increase with time postprocedure. *J Vasc Surg* 2007;45:867-74.)
  65. Schnaudigel S, Groschel K, Pilgrim SM, Kastrup A. New brain Lesions after carotid stenting versus Carotid endarterectomy: A systematic Review of the literature. *Stroke* 2008;39:1911-1919
  66. Maleux G, Demaerel P, Verbeken E, Daenens K, Heye S, Van Sonhoven F et al. Cerebral Ischemia after Filter-Protected Carotid Artery Stenting Is Common and Cannot Be Predicted by the Presence of Substantial Amount of Debris Captured by the Filter Device. *Am J Neuroradiol* 2006;27:1830-33
  67. Angelini A, Reimers B, Della Barbera M, et al. Cerebral protection during carotid artery stenting: collection and histopathological analysis of embolized debris. *Stroke* 2002;33:456–61
  68. Pinero P, Gonzalez A, Martinez E, Mayol A, Rafel E et al. Volume and Composition of Emboli in Neuroprotected Stenting of the Carotid Artery *Am J Neuroradiol* 2009;30:473–78
  69. DeRubertis BG, Chaer RA, Gordon R, Bell H, Haynecek RL, Pieracci FM et al. Determining the quantity and character of carotid artery embolic debris by electron microscopy and energy dispersive spectroscopy. *J Vasc Surg* 2007;45:716-25
  70. Bosiers M, de Donato, Deloose K, Verbist J, Peeters P, Castriota F, et al. Does free cell area influence the outcome in carotid artery stenting? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:135-43

71. Shillinger M, Gschwendtner M, Reimers B, Trenkler J, Stock L, Mair J et al. Does carotid stent cell design matter? *Stroke* 2008;39:905-9
72. Faggioli GL, Ferri M, Serra C, Biagini E, Manzoli L, Lodi R, Rappezzi C, Stella A. The residual risk of cerebral embolism after carotid stenting: the complex interplay between stent coverage and aortic arch atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:519-524