

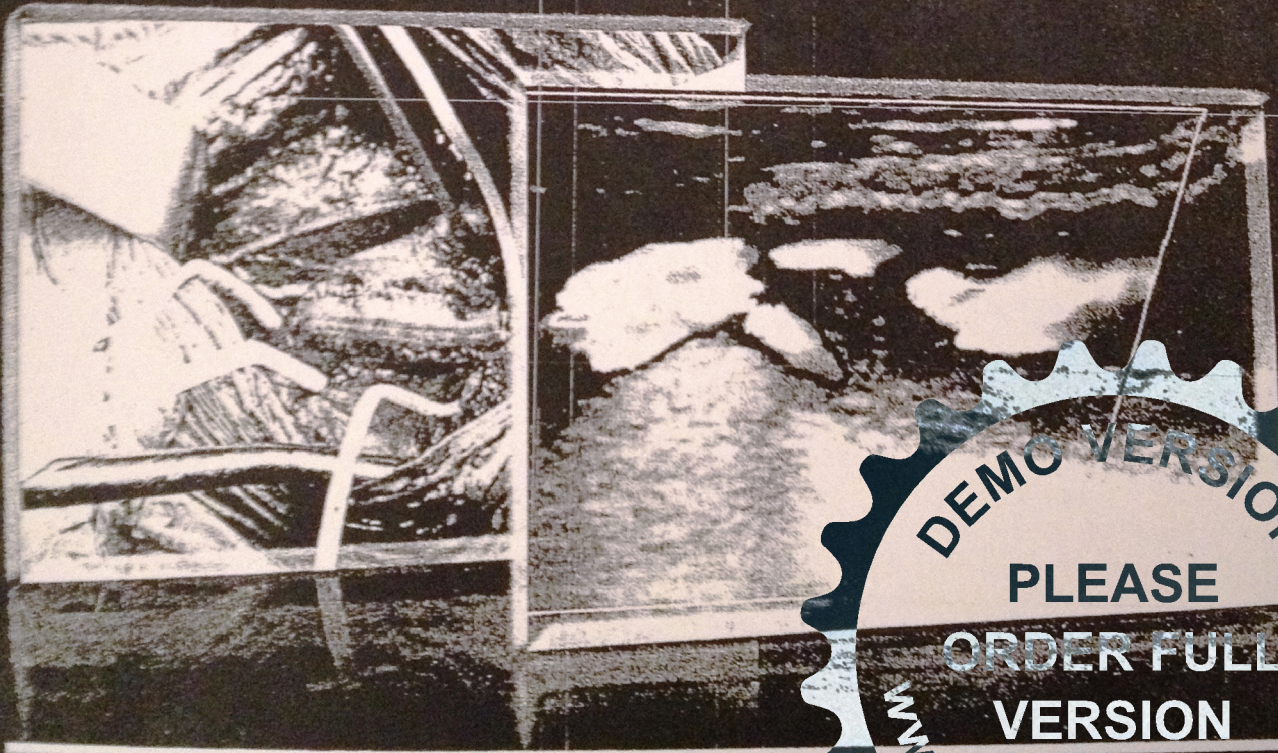
9. European Carotid Surgery Trialist Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial (ECST): Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;337:1235-43.
10. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, *et al.* Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-16.
11. Bond R, Rerkasem K, Rothwell P. Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. *Stroke* 2003;34:2290-301.
12. Bond R, Rerkasem K, Shearman CP, *et al.* Time trends in the published risks of stroke and death due to endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:37-46.
13. Eliasziw M, Kennedy J, Hill MD, *et al.* Early risk of stroke after a transient ischaemic attack in patients with internal carotid artery disease. *CMAJ* 2004;170:1105-9.
14. Cunningham EJ, Bond R, Mehta Z, *et al.* Long-term durability of carotid endarterectomy for symptomatic stenosis and risk factors for late postoperative stroke. *Stroke* 2002;33:2658-63.
15. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-8.
16. Halliday A, Mansfield A, Marro J, *et al.*; 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;363:1491-502.
17. Chambers BR, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001923.
18. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III, *et al.* High-dose atorvastatin after stroke or transient ischaemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
19. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
20. Verhoeven BA, Moll FL, Koekkoek JA, *et al.* Statin treatment is not associated with consistent alterations in inflammatory status of carotid atherosclerotic plaques: a retrospective study in 378 patients undergoing carotid endarterectomy. *Stroke* 2006;37:2054-60.
21. Tang T, Howarth SP, Miller SR, *et al.* Assessment of inflammatory burden contralateral to the symptomatic carotid stenosis using high-resolution ultrasmall, superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI. *Stroke* 2006;37:2266-70.
22. Karapanayiotides T, Devuyst G. Fibrous cap thickness and stability of carotid atheromata. *Stroke* 2006;37:2451.



G. MARCUCCI

A. SIANI - F. ACCROCCA - R. ANTONELLI - G.A. GIORDANO

CAROTIDE *e* ICTUS



EDIZIONI MINERVA MEDICA



La CEA è tuttora il gold standard delle stenosi carotidee?

24

A. IPPOLITI, G. PRATESI, L. DI GIULIO, A. ASCOLI MARCHETTI, A. PEDERZOLI

L'ictus cerebrale costituisce la terza causa di morte nei paesi industrializzati, dopo le malattie cardiovascolari e i tumori, e la prima causa di disabilità con un importante impatto individuale, familiare e sociosanitario. È stimato che il numero degli eventi fatali da ictus cerebrale si aggira intorno ai 6 milioni a livello mondiale ed è previsto che, a causa del progressivo invecchiamento della popolazione e la persistenza dello stile di vita esposto a multipli fattori di rischio, la mortalità sarà duplicata nei prossimi 10 anni^{1,2}. Per questo appare di primaria importanza un'azione preventiva sulle cause modificabili di questa grave patologia.

Il ruolo della stenosi carotidea nello sviluppo dell'ictus cerebrale ischemico è stato ampiamente dimostrato. Trials randomizzati dei primi anni '90 hanno chiaramente dimostrato il notevole impatto della stenosi carotidea severa, sia sintomatica che asintomatica, sull'incremento di incidenza di stroke. Lo studio della storia naturale della carotidopatia sintomatica ha infatti stabilito che i pazienti che hanno manifestato un TIA congruente con la presenza di stenosi carotidea sono esposti ad un rischio di ictus del 12-13% entro il primo anno dall'evento e del 30-35% entro i primi 5 anni³. Analogamente, la presenza di una stenosi carotidea asintomatica si associa ad un rischio annuo di stroke variabile dall'1 al 3%⁴⁻⁶, che aumenta con l'andare del tempo. Il principale fattore predittivo di stroke nei pazienti con stenosi carotidea asintomatica, analogamente a quanto avviene per i pazienti sintomatici, è rappresentato prevalentemente dal grado di stenosi. Studi osservazionali dimostrano, infatti, che stenosi di grado elevato si associano ad una maggiore incidenza di stroke.

Il trattamento delle lesioni aterosclerotiche stenosanti del distretto carotideo extracranico riveste quindi un ruolo di primaria importanza nella prevenzione dell'ictus. Negli ultimi anni si è assistito ad un notevole incremento dell'attenzione da parte della comunità scientifica internazionale alle problematiche inerenti i vari aspetti della patologia cerebrovascolare, accompagnato da un altrettanto consistente progresso tecnologico in campo diagnostico e terapeutico. L'approccio moderno alla patologia cerebrovascolare ha una finalità essenzialmente profilattica nei confronti dell'ictus cerebrale ischemico e si basa sull'esecuzione della TIA carotidea, intervento ormai ben standardizzato, che consiste nell'asportazione di una lesione determinata una stenosi critica della carotide interna extracranica. Per raggiungere pienamente l'obiettivo della profilassi dell'ictus nella popolazione, la chirurgia carotidea deve essere in grado di rispettare tre principi fondamentali: la sicurezza, la durata nel tempo e l'efficacia. Alla base del corretto mantenimento di tali principi

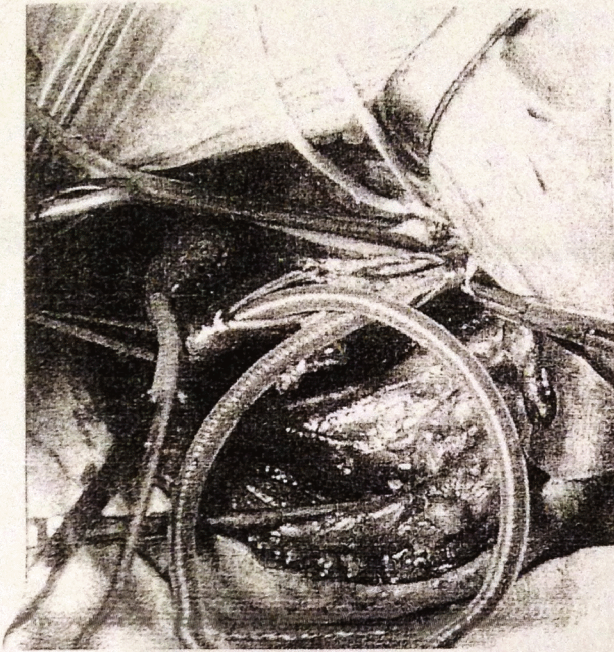


Figura 24.1. — Metodiche di monitoraggio e protezione cerebrale: shunting.

- sta l'individuazione di alcuni momenti-chiave, che dobbiamo ben tenere in mente nel proporre ad un paziente con stenosi carotidea l'intervento chirurgico:
- la presenza di indicazione appropriata;
 - l'esecuzione di un'accurata valutazione preoperatoria;
 - la possibilità di disporre di metodiche di monitoraggio e protezione cerebrale sicure e affidabili (Fig. 24.1);
 - la scelta della diversa modalità di ricostruzione in base alle singole anatomie (Figg. 24.2, 24.3);
 - l'esecuzione di un adeguato controllo morfologico intraoperatorio del risultato tecnico;
 - la possibilità di garantire bassi tassi di mortalità e morbilità perioperatorie;
 - l'attuazione di un appropriato programma di sorveglianza post-operatoria a lungo termine.

I grandi trials randomizzati controllati portati a compimento negli ultimi 15 anni a livello nordamericano ed europeo hanno tentato dunque di dare risposte definitive ai problemi sollevati dalla necessità di trovare adeguate soluzioni a ciascuno dei suddetti momenti-chiave, permettendo senza dubbio di stabilire alcuni punti fermi che rappresentano a tutt'oggi la base per una corretta strategia clinica e terapeutica.

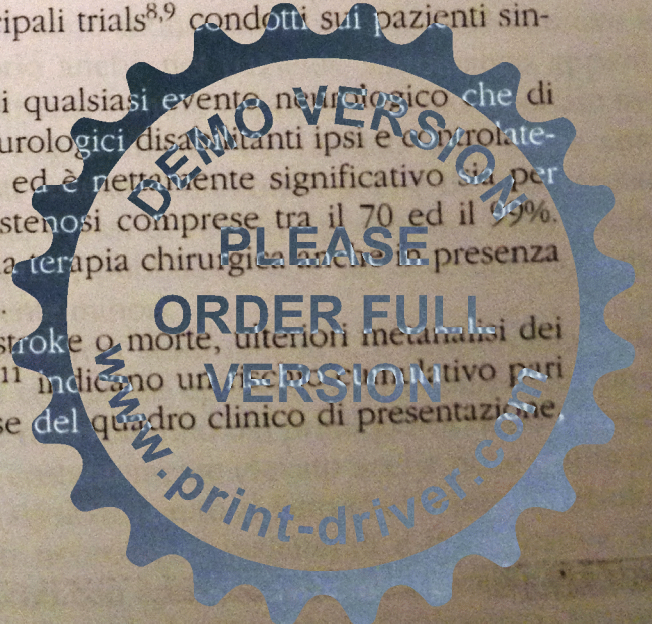
D'altra parte, è sia dall'analisi dei trials randomizzati che delle serie mono e multicentriche non controllate che è possibile tracciare un quadro completo dei risultati attuali, immediati e tardivi, della chirurgia carotidea, con i quali devono confrontarsi le metodiche mini-invasive, quali la chirurgia endovascolare.

Paziente sintomatico

Il vantaggio significativo della chirurgia rispetto alla terapia medica nel paziente con stenosi carotidea sintomatica di grado moderato o severo risulta ormai sostenuto da evidenze di grado A, derivanti dai principali trials^{8,9} condotti sui pazienti sintomatici e dalle successive metanalisi¹⁰.

Il vantaggio riguarda la prevenzione sia di qualsiasi evento neurologico che di eventi neurologici ipsilaterali che di eventi neurologici disabilitanti ipsi e controlaterali che di mortalità nel corso del follow-up, ed è nettamente significativo sia per stenosi comprese tra il 50 e il 69% che per stenosi comprese tra il 70 ed il 99%. Esiste inoltre un lieve vantaggio in favore della terapia chirurgica anche in presenza di pseudocclusione o subocclusione carotidea.

Considerando il rischio perioperatorio di stroke o morte, ulteriori metanalisi dei trials clinici condotti sul paziente sintomatico¹¹ indicano un rischio cumulativo pari al 5%, con modificazioni del rischio sulla base del quadro clinico di presentazione.



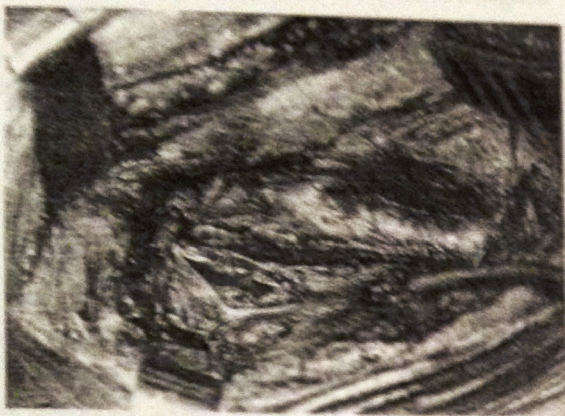


Figura 24.2. — Differenti modalità di ricostruzione dopo TEA carotidea: sutura diretta.



Figura 24.3. — Differenti modalità di ricostruzione dopo TEA carotidea: angioplastica con patch in Dacron.

per cui il rischio è minimo in presenza di sintomi oculari (2,8%) e maggiore in presenza di sintomi non emisferici, di TIA emisferici o di pregresso stroke (4,2%, 5,5% e 7%, rispettivamente).

In realtà, considerando le principali serie monocentriche non randomizzate e non controllate, il rischio perioperatorio anche nel paziente sintomatico appare, nella pratica clinica quotidiana, sensibilmente minore rispetto a quanto riportato nei trials randomizzati, con un sostanziale miglioramento dei risultati negli ultimi anni rispetto al decennio precedente. Questi risultati, confermati anche da una recente metanalisi¹², inducono ad ipotizzare che i tassi di rischio riportati nei trials randomizzati controllati sul paziente sintomatico, pubblicati oltre un decennio fa, siano oggi nettamente e significativamente minori.

Un dato interessante, emerso in numerosi studi recenti¹³, è rappresentato dal fatto che il rischio di stroke in pazienti con primo episodio di TIA emisferico correlato con una stenosi carotidea severa è notevole fino dai primi giorni dopo l'evento clinico (5,5% a 2 giorni) e si mantiene costantemente elevato anche nelle settimane successive (20,1% a 90 giorni). Questo risultato, unito al fatto che i migliori risultati in termini di prevenzione di eventi neurologici ipsilaterali e di riduzione del rischio operatorio si ottengono in pazienti con episodio ischemico recente (14 giorni), deve spingere ad adottare raccomandazioni che prevedano l'intervento chirurgico quanto più precoce possibile nel paziente con sintomatologia neurologica recente. Il vantaggio della chirurgia rispetto alla terapia medica nel paziente sintomatico si mantiene anche a notevole distanza dall'intervento, con tassi di eventi neurologici disabilitanti ipsilaterali a 5 e 10 anni inferiori al 10% e nettamente migliori rispetto alla sola terapia medica.

Al contrario, i pazienti sintomatici in cui minore è il beneficio dell'intervento chirurgico sono rappresentati dai soggetti di sesso femminile con stenosi moderate



(compresa tra il 50 ed il 69%; NNT 36); in questi pazienti, tuttavia, il rischio della terapia medica rimane più elevato rispetto alla terapia chirurgica, e l'intervento è comunque indicato¹⁴.

Paziente asintomatico

Il riscontro di una stenosi carotidea asintomatica costituisce una condizione di sempre più frequente riscontro, sia per il continuo diffondersi di metodiche diagnostiche non invasive che per l'aumento dei fattori di rischio e il progressivo invecchiamento della popolazione. L'indicazione al trattamento deve essere il risultato di un accurato bilancio tra rischio operatorio immediato e beneficio a lungo termine, inteso come prevenzione di eventi neurologici.

Analogamente a quanto evidenziato per il soggetto sintomatico, anche nel paziente asintomatico il ruolo della chirurgia quale metodica terapeutica gold standard nella prevenzione dell'ictus cerebrale ischemico è supportato da evidenze di grado A, derivanti prevalentemente da due trials randomizzati, l'ACAS e l'ACST. Questi studi randomizzati controllati dimostrano come, in presenza di una stenosi maggiore del 70% la chirurgia, se eseguita con tassi di complicanze inferiori al 3%, sia in grado di ridurre del 50% il rischio relativo di stroke a 5 anni. Nello studio ACAS¹⁵ il tasso di stroke omolaterale e morte stimato a 5 anni è risultato infatti dell'11% nei pazienti assegnati al gruppo della miglior terapia medica e del 5,1% nei pazienti trattati chirurgicamente, con una riduzione del 5,9% del rischio assoluto e del 53% del rischio relativo (NNT=17). Nel più ampio e più recente *Asymptomatic Carotid Surgery Trial* (ACST)¹⁶, il tasso complessivo di stroke stimato a 5 anni è risultato del 6,4% nel gruppo intervento immediato versus l'11,8% nei pazienti sottoposti ad intervento differito ($p < 0,0001$), che si traduce in una riduzione del rischio relativo superiore al 50%. Data l'elevata numerosità del campione in esame è stato possibile eseguire diverse analisi di sottogruppo che hanno evidenziato la non efficacia dell'intervento chirurgico in pazienti di età superiore ai 75 anni e nelle donne. Al contrario il maggior beneficio dell'intervento è stato evidenziato negli uomini (riduzione del rischio a 5 anni, RR, 8,2%), nei soggetti di età inferiore ai 65 anni (RR 7,8%), in presenza di stenosi compresa tra il 60 e l'80% (RR 7,4%). Gli Autori della recente revisione Cochrane¹⁷ su 5223 pazienti asintomatici sottoposti a TEA carotidea, concludevano che nonostante un tasso di stroke e morte perioperatori del 3%, l'intervento di TEA carotidea in pazienti con stenosi carotidea asintomatica riduce il rischio di stroke ipsilaterale e di ogni tipo di stroke, di circa il 30% a 3 anni. Tuttavia la riduzione del rischio assoluto è piccola (circa 1 % per anno per i primi anni di follow-up) ma potrebbe essere maggiore con follow-up più lunghi.

Sulla base di questi risultati favorevoli le indicazioni al trattamento dei pazienti asintomatici si sono ampliate significativamente e l'incidenza di questi pazienti nella casistiche chirurgiche è andata progressivamente aumentando nel tempo arrivando a rappresentare attualmente oltre il 50%. È importante sottolineare come questo incremento si sia realizzato in maniera lenta e graduale nel tempo e sempre nel rispetto di precise e uniformi indicazioni cliniche derivanti da una chiara evidenza scientifica. Attualmente l'intervento di TEA carotidea, se eseguito da operatori esperti in centri altamente specializzati e ad elevato volume chirurgico, offre, nei pazienti asintomatici, tassi di complicanze neurologhe maggiori compresi tra l'1 e il 2%. Nei



pazienti asintomatici, in particolare, non va dimenticata l'importanza della terapia medica. In questo senso, insieme al controllo dei valori pressori, all'antiaggregazione piastrinica e all'utilizzo degli ACE-inibitori, più recentemente è stata sottolineata l'importanza della terapia con statine, tra i cui effetti pleiotropici vi è la stabilizzazione della placca aterosclerotica¹⁸⁻²⁰. Nuovi trial sono stati recentemente proposti per verificare l'efficacia della più moderna terapia medica, come lo studio TACIT (*Transatlantic Asymptomatic Carotid Intervention Trial*) che ha lo scopo di confrontare i risultati del trattamento chirurgico, endovascolare e della terapia medica.

Indipendentemente dalla modalità terapeutica, l'indicazione al trattamento di una stenosi carotidea asintomatica deve essere essenzialmente finalizzata ad identificare particolari sottogruppi di pazienti a maggior rischio e quindi potenziali maggiori beneficiari dell'intervento. In questa ottica, tra i fattori da prendere in considerazione, oltre al grado di stenosi, alla qualità della placca e alla sua evoluzione, del tutto recentemente stanno assumendo grande rilevanza sia la valutazione dello stato infiammatorio²¹ della lesione che l'analisi del *fibrous cap*²². Soltanto identificando precocemente le lesioni a rischio e intervenendo prima che le stesse si complichino, dando origine ed eventi neurologici maggiori, riusciremo veramente ad attuare un trattamento efficace nella prevenzione dello stroke.

Conclusioni

Le evidenze scientifiche derivanti dai grandi trial randomizzati controllati condotti negli ultimi 15 anni, evidenze di grado A, indicano in maniera inequivocabile che l'intervento chirurgico di TEA carotidea rappresenta il gold standard nella prevenzione dell'ictus cerebrale ischemico nel paziente con stenosi carotidea "critica", sintomatica ed asintomatica. I progressivi miglioramenti verificatisi negli ultimi anni nel campo delle tecniche chirurgiche e anestesologiche hanno inoltre permesso di ridurre il tasso complicanze neurologiche post-TEA a livelli inferiori rispetto a quelli riportati nei grandi trial, aumentando ulteriormente il beneficio dell'intervento chirurgico.

Bibliografia

1. Hachinski V. Stroke: the next 30 years. *Stroke* 2002;33:1-4.
2. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, *et al.* *Stroke*. *Lancet* 2003;362:1211-24.
3. Dennis M, Bamford J, Sandercock P, *et al.* Prognosis of transient ischemic attacks in the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1990;21:848-53.
4. Chambers BR, Norris JW. Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med* 1986;315:860-5.
5. Abbott AA, Chambers BR, Stork JL, *et al.* Embolic signals and prediction of ipsilateral stroke or transient ischemic attack in asymptomatic carotid stenosis: a multicenter prospective cohort study. *Stroke* 2005;36:1128-33.
6. Barnett HJM, Eliasziw M, Meldrum HE, *et al.* Do the facts and figures warrant a role in the use in the performance of carotid endarterectomy on asymptomatic patients? *Neurology*. 1996; 46:603-8.
7. Longstreth WT Jr, Shemanski L, Lefkowitz D, *et al.* Asymptomatic internal carotid artery stenosis defined by ultrasound and the risk of subsequent stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1998;29:2371-6.
8. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (NASCET). Randomized effects of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-53.

