



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI VERONA

DIPARTIMENTO DI
SCIENZE CHIRURGICHE E GASTROENTEROLOGICHE

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CHIRURGICHE

CICLO 18°

TITOLO TESI DI DOTTORATO

**PAZIENTI AD ALTO RISCHIO IN PATOLOGIA CAROTIDEA
ENDOARTERECTOMIA vs. TRATTAMENTO ENDOVASCOLARE**

S.S.D. MED/18

Coordinatore: Prof. Alberto Ottolenghi

Tutor: Prof.ssa Elda Baggio

Dottorando: dott. Bruno Migliara



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI VERONA

DIPARTIMENTO DI
SCIENZE CHIRURGICHE E GASTROENTEROLOGICHE

**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CHIRURGICHE**

CICLO 18°

TITOLO TESI DI DOTTORATO

**PAZIENTI AD ALTO RISCHIO IN PATOLOGIA CAROTIDEA
ENDOARTERECTOMIA vs. TRATTAMENTO
ENDOVASCOLARE**

S.S.D. MED/18

Coordinatore: Prof. Alberto Ottolenghi

Tutor: Prof.ssa Elda Baggio

Dottorando: dott. Bruno Migliara

INDICE

Introduzione	3
Letteratura	8
• Intervento chirurgico	9
• Trattamento endovascolare	15
Nostra Esperienza	21
• Casistica Policlinico di Borgo Roma	24
• Casistica Casa di Cura Pederzoli	28
• Confronto fra le casistiche	31
Discussione	34
Conclusioni	40
Bibliografia	42

INTRODUZIONE

Le procedure endovascolari, introdotte negli anni '70 per il trattamento a minima invasività di lesioni vascolari di difficile accesso o ad elevato rischio chirurgico (lesioni vascolari intracraniche, angiodisplasie, etc.), hanno avuto negli anni '80 e soprattutto nell'ultimo decennio un'evoluzione "esplosiva" nel trattamento di pressoché tutte le patologie arteriose, sia di tipo ostruttivo che dilatativo, dei diversi territori vascolari (1, 2).

Negli anni '90, per molte patologie arteriose si è verificata un'inversione di tendenza e per esse è diventato approccio di prima scelta la procedura endovascolare, sostituendosi quasi completamente all'intervento chirurgico o integrandosi con esso per permettere di ottenere risultati più duraturi nel tempo.

Pertanto, negli ultimi anni, le procedure percutanee hanno avuto un rapido sviluppo e si è tentato di applicare tali metodiche a tutti gli ambiti della patologia vascolare; questo anche in considerazione del continuo e progressivo sviluppo di nuovi materiali.

L'applicazione delle tecniche endovascolari al distretto sovraortico, e alle arterie carotidi in particolare, è sicuramente quella che ha più faticato ad affermarsi, soprattutto in considerazione del rischio di embolizzazione del sistema nervoso centrale e agli ottimi risultati attualmente raggiunti dalla chirurgia carotidea (3).

L'ictus ischemico cerebrale rappresenta la terza causa di morte, dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie; si pensi che studi della letteratura riportano l'ictus come responsabile del 26,3% delle morti in Giappone, del 9,4% in Italia e del 6,3% negli USA (4).

La mortalità a 30 giorni dall'ictus raggiunge il 20%, mentre la sopravvivenza a 1 e a 5 anni è rispettivamente del 52% e del 30%. Fra coloro che superano un ictus 2/3 presentano deficit neurologici permanenti, la metà sopravvive per almeno 5 anni e 1/3 richiedono una riabilitazione in centri specializzati; solo il 36% ritorna ad un'attività lavorativa e il 4% rimane non autosufficiente (5).

L'infarto cerebrale ischemico è responsabile di oltre l'80% dei casi d'ictus nella popolazione, di cui solo il 16-20% è d'origine cardioembolica, mentre la patogenesi della grande maggioranza di tali eventi è da ricondursi alla presenza di placche aterosclerotiche a livello dei principali vasi cerebro-afferenti ed in particolare a livello della biforcazione carotidea.

A partire dalla prima ricostruzione carotidea riportata in Letteratura, eseguita a Londra, il 19 maggio 1954, da Eastcott, l'endoarterectomia carotidea è stata a lungo e per vari aspetti messa in discussione.

Per prima cosa vi fu la discussione fra chirurghi vascolari e neurologi riguardo la reale efficacia della TEA carotidea rispetto alla terapia medica nella prevenzione dell'ictus ischemico; risolta da tutta una serie di Trials

eseguiti negli anni '90 che hanno definito quali pazienti e con quale grado di stenosi potevano trarre vantaggi dall'intervento di TEA carotidea (6).

Sulla base dei risultati di tali Trials si è registrato un notevole incremento degli interventi di TEA carotidea, ad esempio negli Stati Uniti dal 1991 al 1996 il numero annuo di interventi di TEA è passato da 70.000 a 130.000.

Una seconda discussione riguardò la possibilità che i risultati ottenuti nei principali Trials potessero essere applicati ugualmente ai pazienti che si incontrano nella pratica comune, infatti i pazienti arruolati nei Trials erano altamente selezionati, e che tali risultati potessero essere ottenuti nella comune pratica ospedaliera.

Sulla base di codeste questioni sono state pubblicate numerose rivalutazioni di casistiche di singoli centri ospedalieri, non rientranti fra i centri prescelti dai Trials, che hanno dimostrato la possibilità di ottenere risultati simili a quelli dei maggiori Trials sia nella popolazione comune non selezionata che in centri ospedalieri periferici.

Attualmente la principale questione aperta a riguardo del trattamento della patologia steno-ostruttiva dei tronchi sovraortici è la scelta fra l'intervento chirurgico tradizionale e le metodiche endovascolari che si stanno proponendo come alternativa (6).

In realtà, indipendentemente dalla spinta imposta dalle industrie e dal mercato, la TEA carotidea, viste le basse complicanze e la scarsa invasività, si mantiene attualmente come trattamento di scelta e le

metodiche endovascolari trovano difficoltà a proporsi come alternativa realmente più efficace e sicura dell'intervento chirurgico tradizionale.

Proprio nell'ottica di quanto fino ad ora affermato e correlato alle principali discussioni che al momento riguardano il trattamento della patologia dei tronchi sovraortici, nel nostro Studio abbiamo confrontato i risultati ottenuti in due differenti centri ospedalieri (il Policlinico universitario di Borgo Roma di Verona e la Casa di Cura Pederzoli di Peschiera del Garda –VR), nei quali si è scelto un differente approccio ai pazienti considerati, in base ai principali dati della Letteratura, “ad alto rischio” per l'intervento di TEA carotidea. Infatti presso il Policlinico di Borgo Roma i pazienti “ad alto rischio” sono stati sottoposti a procedura endovascolare, mentre presso la Casa di Cura Pederzoli i pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico tradizionale con tecnica per eversione.

LETTERATURA

DATI della LETTERATURA RIGUARDANTI la CHIRURGIA TRADIZIONALE CAROTIDEA

Nell'ultimo decennio è stato dimostrato che le stenosi carotidee serrate rappresentano un fattore di rischio elevato nel determinismo dello stroke (7). In questo stesso periodo è stato possibile dimostrare che la chirurgia si rivela utile nel prevenire lo stroke sia nei pazienti sintomatici che asintomatici (8, 9).

Purtroppo la chirurgia carotidea non è priva di rischi e comunque non può essere appannaggio di tutti i pazienti.

Innanzitutto abbiamo rivalutato i principali Trials clinici, attuati negli anni '90 e in parte non ancora conclusi, che hanno dimostrato la superiorità della terapia chirurgica associata alla terapia medica nei confronti della sola terapia medica nel trattamento delle stenosi carotidee, sia nei pazienti sintomatici che in quelli asintomatici.

Pazienti sintomatici

NASCET (North American Symptomatic Carotid Endoarterectomy Trial) (7)	
Caratteristiche studio	<ul style="list-style-type: none"> • Condotta in 50 centri degli Stati Uniti e Canada • Pazienti con TIA o minor stroke entro 3 mesi • Suddivisione pazienti in stenosi 30-69% e 70-99% • Terapia medica: aspirina a dosi elevate • Terapia chirurgica: TEA carotidea • Periodo 1988-1991: randomizzati 659 pazienti con stenosi >70%
Rischio di ictus omolaterale nei pazienti sottoposti a terapia medica (stenosi >70%)	26%
Rischio di ictus omolaterale nei pazienti sottoposti a terapia chirurgica (stenosi >70%)	9%
Morbilità chirurgica maggiore perioperatoria (30 gg) (stenosi >70%)	2.1%
Riduzione del rischio relativo nei pazienti trattati chirurgicamente (stenosi >70%)	65%
Pazienti sintomatici con stenosi inferiore al 50%	Non beneficio dalla chirurgia
Pazienti sintomatici con stenosi 50-69%	Beneficio dalla chirurgia (riduzione RR=39%)

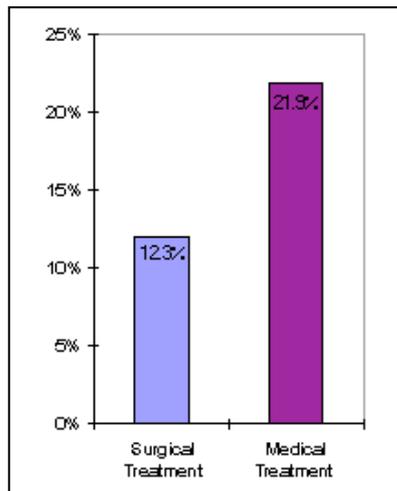
ECST (European Carotid Surgery Trial) (8, 10)	
Caratteristiche dello studio	<ul style="list-style-type: none"> • Condotta in 14 stati europei • Pazienti con TIA o minor stroke entro 3 mesi • Terapia medica: non specificata • Terapia chirurgica: TEA carotidea • Periodo 10 anni: randomizzati 778 pazienti con stenosi >70%
Rischio di ictus omolaterale nei pazienti sottoposti a terapia medica	16.8%
Rischio di ictus omolaterale nei pazienti sottoposti a terapia chirurgica	2.8%
Morbilità chirurgica maggiore perioperatoria (30 gg)	3.7%
Riduzione del rischio relativo nei pazienti trattati chirurgicamente	85%
Pazienti sintomatici con stenosi 30-69%	Non sembra esserci beneficio dalla chirurgia
Pazienti sintomatici con stenosi <30%	Non beneficio dalla chirurgia

VAST (Veterans Affairs Symptomatic Trial) (11)	
Caratteristiche studio	<ul style="list-style-type: none"> • Condotta in 16 centri universitari affiliati al Veterans Affairs Medical Centers • Studio interrotto nel 1991 dopo la pubblicazione dei dati NASCET: randomizzati 189 pazienti con stenosi >70%
Rischio di ictus omolaterale nei pazienti sottoposti a terapia medica	19.4%
Rischio di ictus omolaterale nei pazienti sottoposti a terapia chirurgica	7.7%

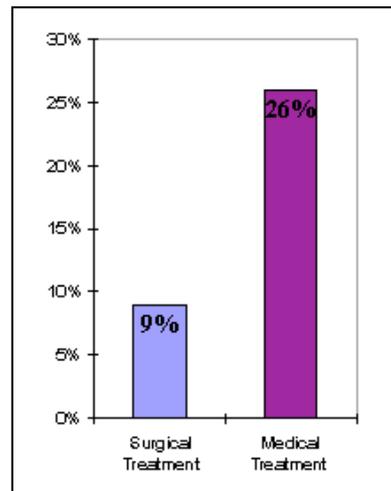
N.B. Esistono numerose differenze fra i due principali Trials condotti sui pazienti sintomatici (NASCET e ECST), ma fra tutte quella sicuramente più evidente e che non permette un preciso confronto fra i dati e quella sul differente metodo di misurazione della stenosi. Infatti in base a due metodi differenti di valutazione della stenosi carotidea risulta che le stenosi del Trial NASCET sono inferiori rispetto a quelle dell'ECST. Ad esempio un stenosi del 70% NASCET corrisponde ad una stenosi del 85% ECST ed una del 50% Nascet corrisponde ad una del 70-75% ECST.

CONCLUSIONI:

- La TEA carotidea offre beneficio per pazienti con stenosi carotidea >70%
- Il beneficio è correlato al decile di stenosi; i pazienti con stenosi sintomatica del 90-99% traggono maggior beneficio rispetto a quelli con stenosi sintomatica del 70-89% (minor beneficio si registra esclusivamente per i pazienti con sub-occlusione –segno della stringa-)
- Un tasso di complicanze peri-operatorie (ictus maggiori e morti 30gg) non superiore al 3.7% è compatibile con i benefici della chirurgia (12, 13)
- I vantaggi della chirurgia si hanno anche nel sesso femminile
- I dati sono contrastanti nelle stenosi sintomatiche del 50-69%, in quanto secondo il NASCET si ha beneficio dalla chirurgia mentre secondo l'ECST la chirurgia non parrebbe dare beneficio. Ma ciò è in relazione anche al differente metodo di valutazione della stenosi e infatti le stenosi ECST comprese fra 50-69% sono in gran parte stenosi NASCET inferiori al 50%. Quindi è indicato il trattamento di pazienti sintomatici con stenosi del 50-69%
- Una stenosi carotidea <30% non ha indicazione al trattamento chirurgico



Carotid endarterectomy symptomatic stenosis >70% ipsilateral stroke (**ECST**)

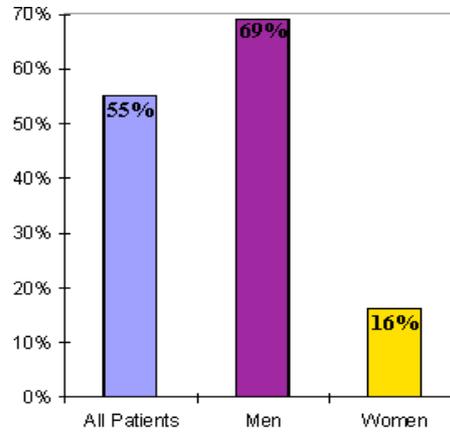


Carotid endarterectomy symptomatic stenosis >70% Ipsilateral stroke (**NASCET**)

Pazienti asintomatici

TRIALS	ANNO	PAZ.	Riduzione RR	Beneficio
CASANOVA (14) Carotid Surgery vs Medical Therapy in Asymptomatic Carotid Stenosis Trial	1991	410	22% (a 3 anni)	NO
MACE (15) Mayo Clinic Asymptomatic Carotid Endoarterectomy Trial	1992	71	Sospeso per alto rischio di morte cardiaca nei pz chirurgici	
VAAT (16) Vetrans Affairs Asymptomatic Trial	1993	444	9.9% (a 4 anni)	NO
ACAS (9) Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study	1987 1992	1659	55% (a 5 anni)	SI'
ACST (17) Asympromatic Carotid Stenosis Trial	1997	In corso		

N.B. Lo studio ACAS ha dimostrato la maggior efficacia della chirurgia rispetto alla terapia medica nei pazienti asintomatici, ma soprattutto se di sesso maschile e con buona aspettanza di vita. I risultati nel sesso femminile sono più incerti.



Carotid endarterectomy asymptomatic stenosis >60% relative risk reduction

CONCLUSIONI:

- I pazienti maschi con buona aspettanza di vita e stenosi carotidea asintomatica >60% beneficiano dell'intervento di TEA carotidea rispetto alla sola terapia medica; mentre i risultati sono più incerti per le donne
- Un tasso di complicanze peri-operatorie (ictus maggiori e morti 30gg) non superiore al 3.0% è compatibile con i benefici della chirurgia

- Le complicanze nello studio ACAS sono risultate del 2.3%, di cui l'1.2% legate all'angiografia; ciò ha portato ad eseguire sempre meno esami angiografici nei pazienti con stenosi carotidea

Sulla base di questi dati l'American Heart Association ha tracciato le "Guidelines for carotid endarterectomy" e le indicazioni sono state suddivise in quattro categorie: certe, accettabili ma non provate, incerte e inappropriate (18).

Le indicazioni certe sono:

- Stenosi sintomatica uguale o >70%, con operatore con tasso cumulativo morbilità-mortalità perioperatoria <6%
- Stenosi asintomatica uguale o >60%, con operatore con tasso cumulativo morbilità-mortalità perioperatoria <3%

Le indicazioni accettabili sono:

- Stenosi 50-69% sintomatiche o con ulcerazioni

DATI della LETTERATURA RIGUARDANTI la CHIRURGIA ENDOVASCOLARE CAROTIDEA

A partire dalla prima PTA di una stenosi carotidea aterosclerotica, eseguita nel 1981 da Mathias (19), sono apparse in Letteratura numerose pubblicazioni a tale proposito, che risultano però difficilmente valutabili e confrontabili a causa del fatto che spesso vengono accorpate tutte le lesioni dei tronchi sovra-aortici e che le procedure attuate sono differenti (sola PTA, PTA e stent, stent primario, utilizzo o meno di protezione cerebrale).

Pertanto la non omogeneità di tali casistiche rende difficile la loro analisi; in ogni caso rivalutando tali casistiche se ne evince su un totale di 667 PTA carotidee una incidenza di morbidità/mortalità del 6.0% (20).

Autori (20)	Anno	Pz	% mortalità/morbidità
Munari	1992	44	9.1%
Brown	1994	18	11.1%
Higashida	1994	42	2.4%
Theron	1996	174	4.6%
Eckert	1996	54	5.6%
Diethrich	1996	83	9.6%
Wholey	1996	61	4.9%
Kachel	1996	65	1.6%
Yadav	1997	126	7.9%

E' stata eseguita una review globale di 5.210 trattamenti percutanei carotidei, comprendenti 4.757 pazienti, eseguiti in 36 centri in Europa, Nord e Sud America ed Asia. L'incidenza globale periprocedurale di minor, major stroke e di morti è risultata del 5.7%. Tale dato giustificerebbe il trattamento percutaneo in quanto è inferiore al 6% di complicanze richiesto dall'American Heart Association per l'endoarterectomia nei pazienti sintomatici. Comunque tale dato non ha valore assoluto in quanto in tale review non sono stati distinti i pazienti sintomatici dagli asintomatici, per i quali peraltro l'American Heart Association raccomanda un tasso di complicanze inferiore al 3%. (21)

Dopo il 2002, i sistemi di protezione cerebrale sono stati usati diffusamente e ciò ha portato ad una riduzione delle percentuali di stroke peri-operatorio, che nelle differenti casistiche varia dall'1% all'8% (Tabella), con una stroke rate a 30 giorni di circa il 3% fra tutte le serie riportate ed un'incidenza cumulativa di stroke, morte ed infarto del miocardio del 4%.

Autori (22)	Anno	Pz	% mortalità/morbilità
Cremonesi	2003	442	3.4
Wholey	2003	11234	4.8
Theiss	2004	3270	2.8
Vos	2005	509	4.7
Boseirs	2005	2712	1.2
Zahn	2005	1734	3.8

Oltre a queste singole casistiche sono stati pubblicati i risultati di 11 registri sponsorizzati dalle industrie, nei quali, ad eccezione dell'ARChER 1, si fa un utilizzo routinario dei sistemi di protezione cerebrale (Tabella). La stroke rate a 30 giorni nei vari registri varia tra il 2% ed il 7%, media 4%, mentre la rate combinata varia tra il 3% e l'8%, media 6% (22).

Registro (22)	Anno	Pz	Stroke rate	Combined rate
SECURITY	2003	305	6.9	7.2
ARChER 1	2004	158	4.4	7.6
ARChER 2	2004	278	2.2	8.6
ARChER 3	2004	145	1.4	8.3
MOMA	2005	157	5.7	5.7
PRIAMUS	2005	416	4.2	4.6
PASCAL	2005	113	--	8.0
MAVERiC	2004	498	2.0	5.1
CREATE	2004	419	3.3	4.8
BEACH	2005	480	4.2	5.8
CABERNET	2005	433	3.4	3.8

Infine sono attualmente in atto una serie di Trials randomizzati, nel tentativo di confrontare l'efficacia e la sicurezza della CEA e della CAS (Tabella) (22).

Difficile risulta la valutazione di questi Trials, in quanto spesso vengono utilizzate metodiche differenti e non in tutti i pazienti si utilizza la protezione cerebrale, inoltre in molti casi i confronti sono con interventi chirurgici che presentano complicanze eccessivamente elevate rispetto ai dati comunemente presenti in Letteratura.

TRIAL (22)	Anno	Pz.	Stroke rate CEA	Stroke rate CAS	Combined rate CEA	Combined rate CAS
CAVATAS	2001	504	8.0	8.0	--	--
CARESS	2003	397	3.6	2.1	4.4	2.1
SAPPHIRE	2004	334	3.1	3.6	9.8	4.8
EVAR-3S	2004	527	--	8.6	--	--
CREST	2004	2500				
SPACE	2006	1200	5.14	6.51	--	--

CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study)

(23):

Nel quale sono stati randomizzati 504 pazienti (253 sottoposti a TEA e 251 sottoposti a trattamento percutaneo senza protezione cerebrale, di cui 26% con posizionamento di stent e 74% con sola PTA). Tale studio ha evidenziato che:

- Non vi sono differenze significative nella morbilità/mortalità peri-operatoria (30 giorni) fra le due metodiche

- Non vi sono differenze nell'incidenza di stroke ipsilaterale ad 1 anno
- Le restenosi ad 1 anno sono più frequenti nei pazienti sottoposti a trattamento endovascolare (14%) che nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico (4%)

SAPPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) (24):

Nel quale sono stati randomizzati 307 pazienti ad alto rischio per la chirurgia tradizionale (156 sottoposti a trattamento endovascolare con protezione cerebrale e 151 sottoposti ad intervento chirurgico). Tale studio ha evidenziato che:

- La mortalità/morbilità peri-operatoria (30 giorni) è del 5.8% nei pazienti trattati con metodica percutanea e del 12.6% in quelli trattati chirurgicamente
- Vi è un vantaggio del trattamento endovascolare con protezione cerebrale rispetto al trattamento chirurgico tradizionale

Dall'analisi dei dati presenti in Letteratura, pur tenendo presente che alcuni Trials sono ancora in svolgimento e che i dati che abbiamo a disposizione sono esclusivamente dei dati preliminari, si evince che mentre sono stati ben definiti alcuni parametri quali le caratteristiche dei

pazienti ed il grado di stenosi per i quali il trattamento chirurgico risulta la miglior terapia; per quanto concerne il confronto fra CEA e CAS esistono ancora numerosi dubbi, sicuramente la CEA al momento attuale rappresenta il “gold standard” nel trattamento della patologia stenotrostruttiva dei tronchi sovraortici e come affermato dalla Consensus di New York del 2001: “l’angioplastica carotidea non è ancora da considerarsi come un trattamento standard, ma giustificata per pazienti selezionati”.

Proprio sulla base di tali affermazioni il nostro Studio, analizzando una raccolta prospettica di dati di pazienti sottoposti in centri differenti a CEA e CAS, si propone come primo end-point quello di valutare la maggior o minor efficacia della CEA rispetto alla CAS e come secondo end-point quello di individuare eventuali sottocategorie di pazienti che presentino un rischio aumentato per il trattamento chirurgico e quindi siano più indicati per un eventuale trattamento endovascolare.

NOSTRA ESPERIENZA

Nel nostro Studio abbiamo considerato i pazienti sottoposti ad intervento di rivascularizzazione carotidea per patologia steno-ostruttiva dei tronchi sovraortici, nel periodo 2003 – 2005, in due differenti centri:

- Sezione di Chirurgia Vascolare del Reparto di Chirurgia Generale B, diretto dal Prof. Paolo Pederzoli, presso il Policlinico di Borgo Roma di Verona
- Sezione di Chirurgia Vascolare del Reparto di Chirurgia Generale, diretto dal Dott. Paolo Gandolfi, presso la Casa di Cura Polispecialistica “Dott. Pederzoli”, Presidio Ospedaliero ASL 21, di Peschiera del Garda -VR-

Tale scelta è dettata dal fatto che entrambi i Centri trattano i pazienti affetti da patologia steno-ostruttiva dei TSA secondo le indicazioni attualmente accettate; ma mentre presso il Policlinico di Borgo Roma, i pazienti con fattori di rischio aumentati per l'intervento chirurgico tradizionale (CEA) sono stati sottoposti a trattamento endovascolare (CAS), presso la Casa di Cura Pederzoli tutti i pazienti affetti da patologia steno-ostruttiva dei TSA, anche con fattori di rischio generali aumentato per l'intervento chirurgico, sono stati sottoposti a CEA e la CAS è stata riservata solo ai pazienti con fattori di rischio locali aumentati.

Dall'analisi di queste 2 casistiche, in cui abbiamo eseguito una raccolta prospettica dei dati, vorremmo poter trarre delle conclusioni per quel che concerne la metodica più efficace e sicura, attualmente a nostra

disposizione nel trattamento della patologia dei TSA ed in particolar modo nei sottogruppi di pazienti definiti ad “alto rischio”.

La selezione dei pazienti all'interno dell'intero gruppo sottoposto a trattamento per patologia dei TSA, si è basata sull'individuazione, in accordo con i dati presenti in Letteratura (25), di alcuni sottogruppi di pazienti che, per fattori generali o locali, possono essere considerati a rischio aumentato per l'intervento di endoarterectomia carotidea (Tabella).

<i>Fattori di Aumentato Rischio</i>	
GENERALI	LOCALI
Patologia cardiaca severa: <ul style="list-style-type: none"> • FE < 30% • Angina instabile NYHA III e IV • IMA < 6 mesi • Chirurgia cardiaca maggiore < 6 mesi • PTCA < 1 mese • FA cronica in TAO 	Restenosi post-CEA
Patologia polmonare severa: <ul style="list-style-type: none"> • O2 terapia continua • FEV < 1 litro 	“Collo ostile”: <ul style="list-style-type: none"> • Pregressi interventi di chirurgia radicale del collo • Pregressa radioterapia
Insufficienza renale cronica: <ul style="list-style-type: none"> • Terapia emodialitica • Creatinemia > 3 mg/dL 	Lesioni inaccessibili: <ul style="list-style-type: none"> • Al di sopra di C 2 • Al di sotto della clavicola
Deficit neurologici recenti: <ul style="list-style-type: none"> • TIA/stroke < 6 settimane 	Paralisi del nervo laringeo ricorrente controlaterale
Occlusione carotide controlaterale	-----
Stenosi controlaterale ≥ 80%	-----

Casistica Policlinico di Borgo Roma VERONA

Nel periodo 2003 – 2005, presso la Sezione di Chirurgia Vascolare del Reparto di Chirurgia Generale B, diretto dal Prof. Paolo Pederzoli, del Policlinico di Borgo Roma di Verona, sono stati trattati complessivamente per patologia steno-ostruttiva dei TSA 135 pazienti. Di questi 95 sono stati sottoposti ad endoarterectomia (CEA), di cui 65 di sesso maschile e 30 di sesso femminile, con range di età tra 47 e 82 anni ed età media pari a 71 anni; mentre i restanti 40, considerati “ad alto rischio per intervento chirurgico”, sono stati trattati per via endovascolare (CAS), di questi 39 per fattori di rischio generale e uno per restenosi post-TEA.

Dei 39 pazienti sottoposti a CAS, pari al 28.8% di tutti i pazienti trattati, 31 sono maschi e 8 femmine, con età media di 73.2 anni (range 51 – 88). Di questi pazienti 32 (80%) sono sintomatici (considerando come tali tutti i pazienti con sintomo emisferico specifico negli ultimi 180 giorni e coloro che presentano una lesione alla TAC o RMN encefalo).

Per quanto concerne la presenza di fattori di rischio aterotrombotico, possiamo segnalare la presenza di ipertensione arteriosa in 30 casi, di dislipidemia in 26 e di diabete mellito in 13.

I fattori di aumentato rischio per la CEA sono riassunti in tabella:

<i>Fattori aumentato rischio</i>	<i>N° casi</i>
Cardiaco	14
Respiratorio	0
Renale	0
Neurologico	12
Occlusione carotide controlaterale	5
Stenosi controlaterale > 70%	10

Dall'analisi dei fattori di aumentato rischio emerge inoltre che in due soli casi erano presenti due o più fattori contemporaneamente.

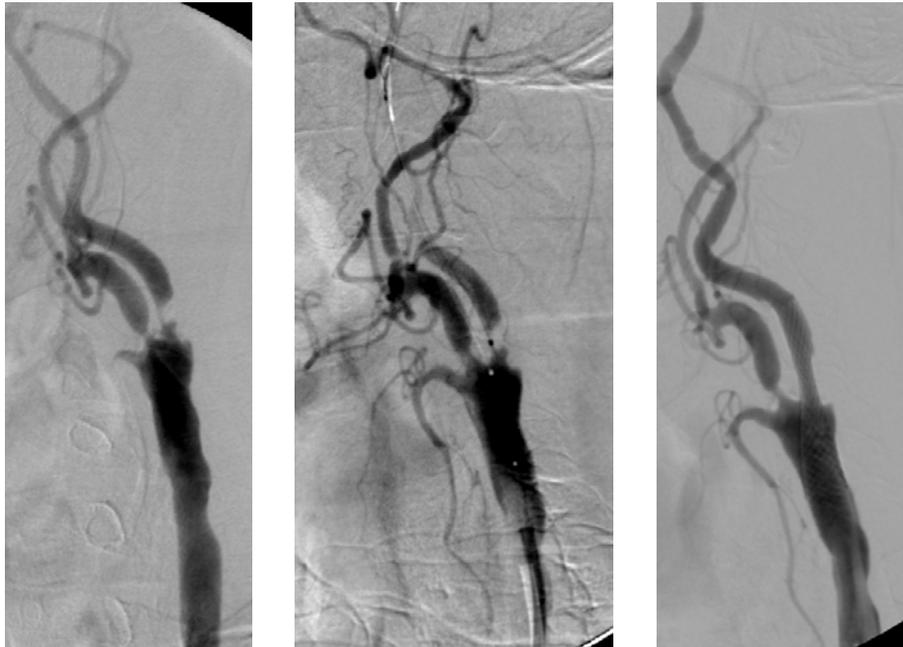
Procedura endovascolare:

Si esegue generalmente mediante approccio transfemorale destro e utilizzando un introduttore da 8F. Per raggiungere selettivamente la carotide interna interessata dalla stenosi si utilizza generalmente un catetere Simmons a questo punto, se la stenosi non è serratissima, posizioniamo il filtro a valle della lesione. Nei casi di stenosi serrate ricorriamo alla predilatazione, mentre nella maggior parte dei casi ricorriamo allo stenting primario e successiva dilatazione.

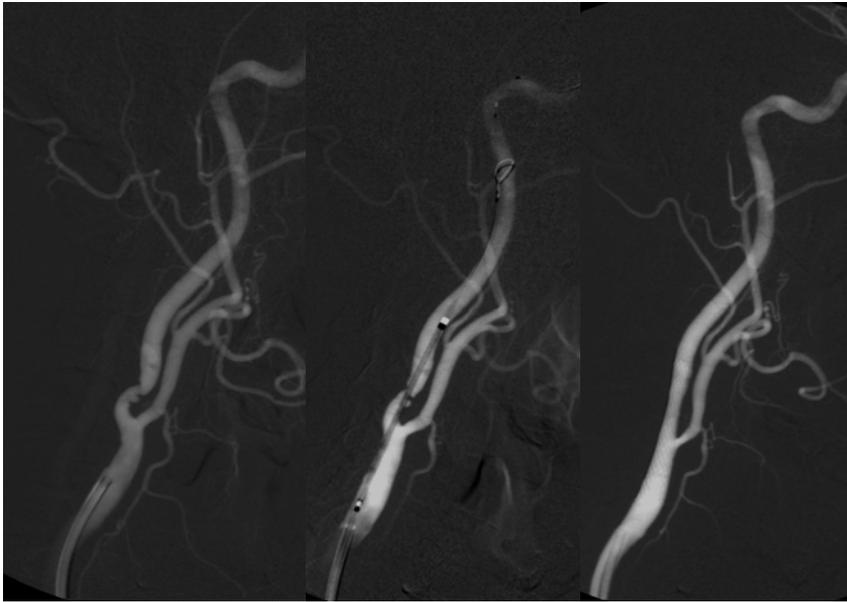
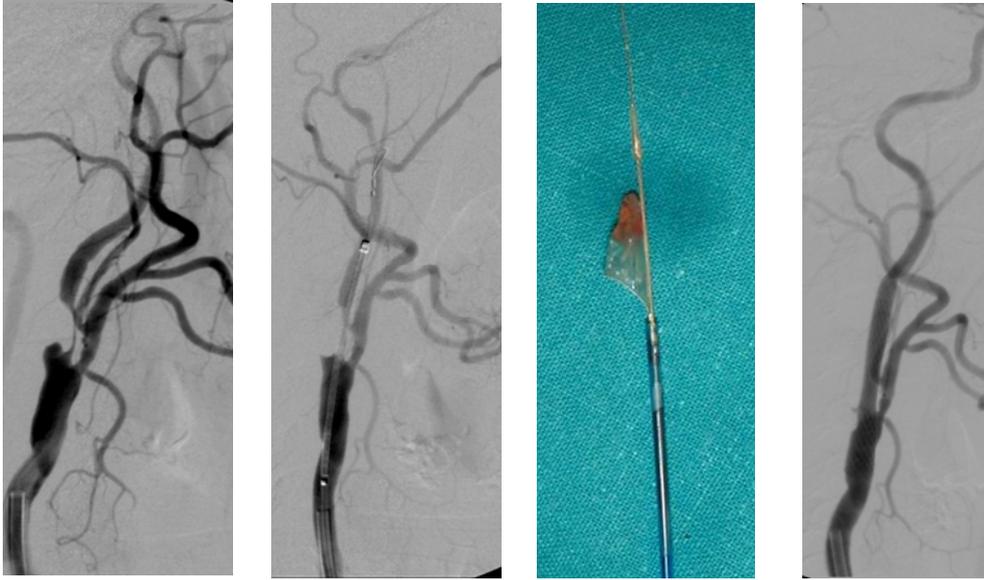
Al termine della procedura si procede la recupero del filtro.

Per quanto concerne i sistemi di protezione cerebrale nella nostra esperienza abbiamo sempre utilizzato i sistemi di filtro distale; non

abbiamo invece esperienza nell'utilizzo dei sistemi prossimali di inversione di flusso, che a nostro avviso sono più indaginosi da utilizzare e non posseggono caratteristiche così peculiari da sostituire i sistemi di filtro distale.



Tutti i pazienti sottoposti a CAS assumono un doppia antiaggregazione piastrinica, iniziata prima della procedura con ASA 100mg e Clopidogrel 300mg, il Clopidogrel viene assunto poi dai pazienti per un periodo di 30 giorni al dosaggio di 75mg/die in associazione all'ASA, quindi si prosegue esclusivamente con l'ASA. Al momento della procedura si somministrano 5000U di eparina sodica e.v.



Casistica Casa di Cura Pederzoli PESCHIERA d/G

Nello stesso periodo, 2003 – 2005, presso la Sezione di Chirurgia Vascolare del Dipartimento Chirurgico, diretto dal Dott. Paolo Gandolfi, della Casa di Cura Polispecialistica “Dott. Pederzoli” di Peschiera del Garda –VR- sono stati eseguiti, per patologia steno-ostruttiva dei TSA, 222 interventi in 202 pazienti, in quanto in 20 pazienti era presente una stenosi bilaterale.

Dei 222 casi trattati, in 216 abbiamo eseguito un intervento chirurgico tradizionale, mentre soli 6 casi sono stati trattati con CAS per presenza di fattori di rischio locali aumentati.

Dei 216 interventi di endoarterectomia carotidea, 45 (21.4%) sono stati eseguiti in pazienti ad alto rischio, di questi 27 sono maschi e 17 femmine, con età media di 72.3 anni (range 59 – 81).

In questa serie solo 9 pazienti (20%) risultano sintomatici, in quanto come tali sono considerati esclusivamente i pazienti con sintomo emisferico specifico negli ultimi 180 giorni ed esclusi coloro che presentano lesioni alla TAC e/o RMN encefalo.

Per quanto concerne i fattori di rischio aterotrombotico segnaliamo: 25 casi di ipertensione arteriosa, 9 casi di dislipidemia e 13 di diabete mellito.

I fattori di aumentato rischio per la CEA sono riassunti in tabella:

<i>Fattori aumentato rischio</i>	<i>N° casi</i>
Cardiaco	6
Respiratorio	1
Renale	4
Neurologico	3
Occlusione carotide controlaterale	10
Stenosi controlaterale > 70%	26

Dall'analisi dei fattori di aumentato rischio emerge inoltre che in 6 casi erano presenti due o più fattori contemporaneamente.

Procedura Chirurgica

si esegue con mini-incisione latero-cervicale longitudinale pre-sternocleidomastoidea, in anestesia locale, ed isolamento della biforcazione carotidea per via ante-giugulare. L'endarterectomia carotidea viene sempre eseguita con tecnica per eversione e reimpianto della carotide interna mediante plastica di scivolamento. L'utilizzo dello shunt temporaneo intra-operatorio è selettivo, cioè limitato a quei pazienti che al momento del clampaggio manifestano deficit neurologici da intolleranza.

La scelta di tale tecnica è dettata dalla dimostrazione in Letteratura di un'efficacia a breve e lungo termine sovrapponibile all'endoarterectomia tradizionale associata a plastica con patch e dal fatto che con questa tecnica non si utilizza materiale eterologo.



Per quanto concerne la terapia medica, tutti i pazienti sono sottoposti ad antiaggregazione piastrinica con ASA 100mg a partire almeno dal giorno precedente l'intervento chirurgico; mentre durante l'intervento si procede

alla somministrazione di eparina sodica e.v., al dosaggio di 70 U/Kg di peso corporeo, con in attivazione al termine della procedura mediante somministrazione di cloridrato di Protamina.

Confronto fra le due casistiche

Nella tabella della pagina successiva abbiamo messo a confronti i dati demografici, di fattori di rischio aterotrombotico e di fattori di aumentato rischio per la CEA delle due casistiche.

Dal confronto dei dati delle 2 differenti casistiche si può evincere come le serie di pazienti presentino caratteristiche demografiche e di distribuzione dei fattori di rischio aterotrombotico sovrapponibili; mentre risulta evidente una netta differenza per quanto concerne la sintomaticità e la presenza di fattori neurologici di aumentato rischio.

Ciò si spiega con una differente identificazione dei pazienti considerati sintomatici, in quanto nella casistica del Policlinico di Verona vengono considerati come sintomatici oltre che i pazienti con sintomo emisferico specifico negli ultimi 180 giorni anche coloro che presentano una lesione cerebrale alla TAC o RMN encefalo. Nella casistica dell'Ospedale di Peschiera del Garda questi ultimi non sono considerati come sintomatici, ma solo coloro che hanno presentato un sintomo emisferico specifico negli ultimi 180 giorni.

	Chirurgia Vascolare Borgo Roma		Chirurgia Vascolare Peschiera del Garda	
Numero totale pazienti trattati	135		222	
Numero pz. "alto rischio"	39 (28.8%)		45 (21.4%)	
Caratteristiche demografiche				
Sesso	M 31	F 8	M 27	F 17
Età	73.2 (range 51 – 88)		72.3 (59 – 81)	
Sintomatologia				
Asintomatici	8		36	
Sintomatici	32		9	
Fattori di rischio aterotrombotico				
Iperensione arteriosa	30		25	
Dislipidemia	26		9	
Diabete mellito	13		13	
Fattori di aumentato rischio per intervento di endoarterectomia				
Cardiaco	14		6	
Respiratorio	0		1	
Renale	0		4	
Neurologico	12		3	
Occlusione ICA controlaterale	5		10	
Stenosi controlaterale >70%	10		26	
Pz. Con 2 o più fattori	2		6	

Risultati

A questo punto abbiamo valutato le complicanze post-operatorie immediate e a 30 giorni delle due procedure. Considerando come complicanze quelle che attualmente vengono considerate nei principali studi presenti in Letteratura:

- Morte
- Stroke (minor o major)
- Infarto del miocardio

Non sono invece state considerate le complicanze minori.

Per quanto concerne il gruppo sottoposto a CAS abbiamo nei 30 giorni post-operatori da segnala 1 decesso e 2 stroke. Mentre per quanto concerne i pazienti sottoposti a CEA segnaliamo esclusivamente 1 stroke.

<i>Complicanze post-trattamento</i>				
	CAS (39 casi)		CEA (45 casi)	
	N°	%	N°	%
<i>Decesso</i>	1	2.6	0	0
<i>Stroke</i>	2	5.2	1	2.2
<i>IMA</i>	0	0	0	0
<i>TOTALE</i>	3	7.7	1	2.2

DISCUSSIONE

Il trattamento delle stenosi carotidee critiche ($\geq 70\%$) prevede attualmente un approccio invasivo per via chirurgica o endovascolare, essendo ormai stato ampiamente dimostrata la loro superiorità rispetto al miglior trattamento medico conservativo, consistente nella terapia antiaggregante associata ad attento controllo dei fattori di rischio aterotrombotico.

Attualmente, pur essendo accettate entrambe le metodiche, non è ancora stata definitivamente dimostrata la superiorità a breve termine di un trattamento rispetto all'altro.

Per quanto concerne i dati presenti in Letteratura, solo gli studi più recenti sono considerabili per valutare la reale efficacia e sicurezza della CAS, in quanto nei precedenti Trails venivano considerati sia i pazienti ai quali si applicavano i sistemi di protezione cerebrale che quelli in cui tali sistemi non venivano utilizzati (22, 23).

Pertanto il primo Trials utile ai fini di un confronto è sicuramente il SAPPHIRE (24), nel quale è stata dimostrata la “non inferiorità” dello stenting con utilizzo di protezione cerebrale rispetto all'intervento tradizionale nei pazienti ad alto rischio. Più recentemente sono apparsi i risultati di un altro Trial, SPACE (Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy), che ha fallito nel tentativo di dimostrare la “non inferiorità” dello stenting con utilizzo della protezione cerebrale rispetto all'intervento tradizionale nei pazienti

sintomatici (26). Un altro Trial, EVAR-3S, è stato attualmente sospeso, dopo il reclutamento di 527 pazienti, per motivi etici e di sicurezza.

Altri Trials sono in atto al momento e stanno ancora reclutando i pazienti, si tratta di CREST, CAVATAS-2, ICSS.

Proprio sulla base di questa difficoltà nell'individuare la reale efficacia e sicurezza del trattamento endovascolare, il nostro Studio ha preso in considerazione l'esperienza di 2 centri (Chirurgia Vascolare del Policlinico di B.go Roma –Verona- e Chirurgia Vascolare della Casa di Cura Pederzoli –Peschiera del Garda-), che hanno scelto una differente tattica terapeutica nel trattamento dei pazienti con steno-ostruzione carotidea “ad alto rischio” per condizioni generali, infatti presso il Policlinico di B.go Roma i pazienti “ad alto rischio” per condizioni generali sono stati avviati al trattamento endovascolare di stenting della biforcazione carotidea con utilizzo di sistema di protezione cerebrale con filtro distale, mentre presso la Casa di Cura Pederzoli tali pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico in anestesia locale.

Per quanto concerne i pazienti “a basso rischio” hanno eseguito in entrambi i Centri l'intervento di endoarterectomia sia pure con tecniche differenti, in quanto presso il Policlinico di B.go Roma si è eseguito l'intervento con tecnica tradizionale e sutura diretta o con patch a seconda delle caratteristiche anatomiche della biforcazione carotidea, mentre presso la Casa di Cura Pederzoli tutti i pazienti sono stati sottoposti ad

intervento di endoarterectomia con tecnica per eversione e plastica di scivolamento.

Infine per quanto concerne i pazienti “ad alto rischio” per fattori locali, in entrambi i Centri tali pazienti sono stati sottoposti a trattamento endovascolare.

Prendendo pertanto in considerazione le casistiche, del periodo 2003-2005, dei 2 Centri è stato possibile estrapolare i pazienti “ad alto rischio” per fattori generali e valutare l’incidenza di complicanze, intesa come incidenza cumulativa di stroke, infarto del miocardio e morte, in modo da valutare il trattamento più efficace e sicuro per questo sottogruppo di pazienti.

Dall’analisi dei dati possiamo innanzitutto evincere che i due gruppi di pazienti “ad alto rischio” per fattori generali sono sostanzialmente sovrapponibili; l’unica reale differenza la si riscontra per quel che concerne la distinzione fra pazienti sintomatici ed asintomatici, in quanto presso il Policlinico do B.go Roma i pazienti sintomatici rappresentano l’82% dell’intera serie, infatti sono stati classificati fra i sintomatici tutti i pazienti che oltre ad aver avuto un sintomo emisferico specifico negli ultimi 180 giorni mostravano alla TAC o RMN encefalo la presenza di una lesione cerebrale ischemica; mentre presso la Casa di Cura Pederzoli i sintomatici rappresentano il 20% dell’intera serie, in quanto in questo centro sono

stati considerati tali esclusivamente i pazienti con sintomo emisferico specifico negli ultimi 180 giorni.

A parte questa precisazione, che comunque non ha alcuna rilevanza per qual che concerne il nostro Studio, in quanto in esso non abbiamo valutato le complicanze in relazione alla sintomaticità o meno dei pazienti; non vi sono differenze significative nei due gruppi di pazienti per quanto concerne la distribuzione per fattori demografici (età e sesso), fattori di rischio aterotrombotico (ipertensione arteriosa, dislipidemia e diabete mellito) e fattori generali di aumentato rischio per l'intervento di endoarterectomia carotidea.

In entrambi i Centri abbiamo quindi valutato la comparsa di complicanze maggiori (minor e major stroke, infarto del miocardio e morte) peri-operatorie (30 giorni dall'intervento), in modo da evincere quale al momento attuale sia il miglior trattamento da proporre ai pazienti affetti da patologia steno-ostruttiva dei tronchi sovraortici e che presentano condizioni generali di aumentato rischio per l'intervento chirurgico.

Presso la Chirurgia Vascolare del Policlinico di Borgo Roma –Verona- nel post-operatorio dei pazienti “ad alto rischio” sottoposti a stentig carotideo abbiamo avuto complessivamente 3 complicanze maggiori (1 decesso e 2 stroke), con un'incidenza cumulativa di complicanze del 7.7%.

Presso la Chirurgia Vascolare della Casa di cura Pederzoli –Peschiera del Garda- in 1 solo caso abbiamo avuto della compicanze (1 stroke), con un'incidenza cumulativa del 2.2%.

CONCLUSIONI

Dall'analisi dei dati si evince, sia pure con le limitazioni legate ad uno Studio in soli due Centri e l'impossibilità, a causa degli eventi avversi estremamente ridotti, di avere una significatività statistica, che al momento attuale, anche in centri con esperienza nel trattamento endovascolare della patologia steno-ostruttiva dei TSA, le complicanze legate a tale procedura sono tendenzialmente superiori all'intervento chirurgico tradizionale, ma, fatto più rilevante, che oltrepassano i parametri imposti dall'American Heart Association di tasso cumulativo di morbilità-mortalità perioperatoria, che deve mantenersi comunque al di sotto del 6%.

Questo ci permette di affermare che al momento attuale il trattamento di scelta nei pazienti affetti da patologia steno-ostruttiva dei tronchi sovraortici, siano essi "a basso od alto rischio" per fattori generali, è rappresentato dall'intervento chirurgico.

Il trattamento endovascolare non può pertanto essere proposto come reale alternativa al trattamento chirurgico tradizionale, ma il suo utilizzo dovrebbe essere limitato ai pazienti che presentano fattori di rischio locali per l'intervento.

Al momento attuale, nonostante il miglioramento dei materiali a disposizione il trattamento endovascolare dovrebbe essere limitato a centri di riferimento.

BIBLIOGRAFIA

1. Cragg A, Lund G, Rysavy J. Non surgical placement of arterial endoprosthesis: a new technique using nitinol wire. *Radiology* 1983; 147: 261-3
2. Simpson J, Selmon M, Robertson G. Transluminal atherectomy for occlusive peripheral vascular disease. *Am J Cardiol* 1988; 61: 96-101
3. Diethrich EB. Indications for carotid artery stenting: a preview of the potential derived from early clinical experience. *J Endovasc Surg* 1996; 3: 406-23
4. Pratesi C, Pulli R. Le carotidopatie extracraniche: Evidenze attuali e prospettive future. Cap. I; fattori di rischio emergenti della aterosclerosi carotidea. *Minerva Medica*
5. *Chirurgia: Chirurgia specialistica*. Renzo Dionigi. III Edizione Masson. IV sezione, capitolo 4
6. Menzoian JO. Carotid endarterectomy: improving the gold standard – Introduction and overview. *Semin Vasc Surg* 2004; 17: 207-8
7. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-53
8. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European carotid surgery trial: interim results for symptomatic

patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis.

Lancet 1991; 337: 1235-43

9. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis (ACAS) Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 1995; 273: 1421-28
10. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: interim results from the MRC European carotid surgery trial. Lancet 1996; 347: 1591-93
11. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L. For the Veterans Administration Cooperative Studies Program 309 Trialist Group: Carotid Endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. JAMA 1991; 266: 3289-94
12. Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. A systemic review of the risks of stroke and death due to endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Stroke 1996; 27: 260-65
13. Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. A systematic comparison of the risks of stroke and death due to carotid endarterectomy for symptomatic and asymptomatic stenosis. Stroke 1996; 27: 266-9
14. The CASANOVA Study Group: Carotid Surgery versus Medical Therapy In asymptomatic carotid stenosis. Stroke 1991; 22: 1229-35

15. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group: Results of a randomised controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Mayo Clinic Proc* 1992; 67: 513-18
16. Hobson RW II, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, Wrigth CB and the Veterans Affairs Asymptomatic Cooperative Study Group. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *N Eng J Med* 1993; 328: 221-7
17. Halliday AW, Thomas DJ, Mansfield A. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). Rationale and design. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8: 703-10
18. American Heart Association. Guidelines for carotid endarterectomy – a multidisciplinary consensus statement from the ad hoc Committee (Special Report). *Stroke* 1995; 26: 188-201
19. Mathias K. Perkutane transluminale katheterbehandlung supra-aortaler arterionobstruktionen. *Angio* 1981; 3: 47
20. Moore WS, Quinones-Baldrich W, Krupski WC. Indications, Surgical Technique and Results for extracranial occlusive lesions. In Rutherford RB (ed): *Vascular Surgery*, ed 5. Philadelphia, WB Saunders, 2001; 1818
21. Wholey MH, Wholey M, Mathias K. Global experience in cervical carotid artery stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 50: 160-7

22. Goodney PP, Schermerhorn ML, Powell RJ. Current status of carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 2006; 43: 406-11
23. Anonymous. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the carotid and vertebral artery transluminal angioplasty (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1729-37
24. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE. Protected carotid artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Eng J Med* 2004; 351: 1493-501
25. Nguyen LL, Conte MS, Reed AB, Belkin M. Carotid endarterectomy: who is the high-risk patient? *Semin Vasc Surg* 2004; 17: 219-23
26. The 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: 1239-1247