

La Radiologia Medica - Radiol Med 108: 255-264, 2004
Edizioni Minerva Medica - Torino

Trattamento percutaneo della stenosi carotidea con sistema di protezione

Esperienza preliminare

Tommaso LUPATTELLI - Matthias Joachim FISCHER
Giovanni Battista SCALERA - Agostino MASELLI
Stefano MOSCA - Pietro POZZILLI
Fabio VERZINI* - Pier Giorgio CAO*
Luciano LUPATTELLI

Scopo. Valutare la fattibilità, la sicurezza e l'efficacia terapeutica dello stenting carotideo con filtro di protezione cerebrale.

Materiale e metodi. Nel periodo compreso tra Maggio 2001 e Luglio 2002, 96 consecutivi pazienti (100 procedure in totale) sono stati sottoposti a procedura di stent carotideo in seguito al riscontro di stenosi sintomatica > 70% o asintomatica > 90% del diametro del vaso o in seguito al riscontro di stenosi emodinamicamente significativa post-endoarterectomia o post-radioterapia. Sessantadue pazienti (65%) dei 96 totali (22 femmine e 74 maschi, età media 72 anni, range 51-91) non rientravano nei criteri chirurgici NASCET e 24 (26%) erano classificati come grado ASA 4. Ogni paziente è stato adeguatamente trattato con terapia antiaggregante. Le procedure sono state eseguite con sistema di monitoraggio standardizzato da un'equipe multidisciplinare. Come parte della procedura è stato sempre utilizzato un sistema di protezione cerebrale a filtrazione. Outcome measures erano considerati la mortalità e qualsiasi evento trombo-embolico minore e maggiore legato alla procedura verificatosi entro 30 giorni.

Risultati. È stato utilizzato un sistema "TRAP" (Microvena, Italia) nel 28% dei casi, un sistema "EPIFILTER" (Boston Scientific, USA) nel 67%. Nel rimanente 5% si è verificata l'impossibilità al superamento della lesione da parte del filtro. Quando possibile è stato eseguito uno stenting primario (86% dei casi), ("Carotid Wallstent", Boston Scientific, USA). Nel 9% dei casi, l'avanzamento dello stent è risultato possibile solamente previa predilatazione della lesione con palloncino, mentre nel 5% il posizionamento dello stent non è stato possibile, per l'impossibilità di questo a negoziare la stenosi. Al momento della rimozione del sistema di protezione, la presenza di particelle macroscopiche è stata riscontrata in 21 casi (21%). Si sono registrati 8 (8%) eventi neurologici tutti omolaterali: 2 ictus maggiori, 1 ictus minore e 5 TIA (regrediti a fine procedura). Le complicanze generali sono risultate essere pari al 5%. Si sono registrati infatti, una lesione del nervo mediano, 2 ematomi del sito di accesso (il primo risultato disabilitante per il paziente, il secondo richiedente intervento chirurgico), un infarto del miocardio e una ischemia dell'arto (trattato successivamente con chirurgia). Se si considerano le complicanze maggiori, sono stati rilevati 4 casi (4%): 2 ictus maggiori, un infarto del miocardio e una lesione del nervo mediano. Tutte le complicanze maggiori si sono verificate nei primi 31 casi. A 30 giorni dalla procedura il tasso di mortalità è stato pari a zero.

Conclusioni. L'utilizzo del sistema di protezione durante lo stenting carotideo mostra un alto successo tecnico, ed appare inoltre sufficientemente sicuro ed efficace. Il sistema EPIFILTER è risultato di più facile impiego in quanto adotta il sistema "monorail" e non necessita solitamente di un

Percutaneous treatment of carotid stenosis with protection system: preliminary experience

Purpose. To assess the feasibility, safety, and efficacy of carotid artery stenting with filter device.

Materials and methods. Between May 2001 and July 2002, a total of 96 consecutive patients (100 lesions) who presented with symptomatic >70% diameter stenosis, asymptomatic >90% diameter stenosis or post-endarterectomy as well as post-radiotherapy hemodynamically significant stenosis underwent carotid artery stenting with filter protection at our institute. The mean age of the patients was 72 (range 51-91). There were 22 female (23%), and 74 male (77%). Of the 96 patients, 62 patients (65%) did not filled the NASCET surgical criteria and 24 (26%) were classified as ASA 4. All the patients underwent pretreatment with antiplatelet agents. All procedures were performed with a standardized monitoring system by a multidisciplinary team. Filtration system for cerebral protection was consistently used. Outcome measures were procedural atheroembolic events, including all-stroke and death rates up to 30 days.

Results. A protection system type "TRAP" (Microvena, Italy) or a protection system type "EPIFILTER" (Boston Scientific, USA) were employed in 28% and 67% of cases, respectively. In the remaining 5% it was not possible to cross the stenosis with the filter. The stent placement was achieved in 95 of the procedures (95%). In 86% of cases a primary stenting technique was performed, with balloon pre-dilation of the lesion and subsequent stent advancement through the stenosis accounting for 9% of cases. At the time of protection system removal, 21 filter (21%) showed presence of macroscopic particles. We recorded 8 (8%) homolateral neurological events: two major strokes, one minor stroke and five TIAs (all the patients with TIA fully recovered within 2 hours). General complications (5%) included one lesion of the median nerve, two groin haematomas (one disabling for the patient, and one requiring surgery), one myocardial infarct and one lower limb ischaemia requiring surgical intervention. All major complications (4%) (two major strokes, one myocardial infarct and one lesion of the median nerve) occurred within the first 31 cases, the 69 following procedures not showing any neurological or non-neurological major events. At 30 days all patient were still alive.

Conclusions. Filter protection during carotid artery stenting seems technically feasible as well as reasonably safe and effective. The EPIFILTER system turned out to be of easier employment due to its "monorail" system and because it does not usually need a catheter of dedicated recovery. Further stud-

S. C. di Radiologia Diagnostica e Interventistica - Università degli Studi di Perugia. - *S. C. di Chirurgia Vascolare - Policlinico di Monteluce - Perugia.

Pervenuto alla Redazione il 13.10.2003; revisionato il 23.10.2003; restituito corretto il 3.12.2003; accettato per la pubblicazione il 23.12.2003.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Dott. T. Lupattelli - Dipartimento di Diagnostica - Istituto Policlinico S. Donato, S. Donato Milanese - Tel. 02 52774642 - Fax 02 5279695.

catetere di recupero dedicato. È necessaria una casistica più ampia per poter meglio individuare criteri che guidino nella scelta del sistema di protezione.

PAROLE CHIAVE: Arteria carotide, stenosi o occlusione - Arteria carotide, angioplastica transluminale - Protezione cerebrale - Stent.

ies in larger groups of patients are required to best characterize criteria guiding the choice for the right protection system.

KEY WORDS: Carotid artery, stenosis or obstruction - Carotid artery, transluminal angioplasty - Cerebral protection - Stent.

Introduzione

Nella società industrializzata contemporanea la malattia cerebrovascolare rappresenta la terza causa di morte dopo i tumori e le coronaropatie [1]; da qui la necessità di instaurare una prevenzione primaria e secondaria e la continua spinta al miglioramento dei mezzi diagnostici e terapeutici per arrestare questa malattia nelle sue fasi più precoci.

L'ischemia cerebrale può riconoscere diverse cause: le più frequenti in ordine di incidenza sono la malattia aterosclerotica e l'embolizzazione cardiogena. I traumi vascolari, le malformazioni (displasia muscolare, Moya-Moya), le arteriti infettive o di altra natura (Burger, granulomatosi di Wegener, arterite nodosa, Takayasu) seppur non del tutto infrequenti, rappresentano comunque cause meno comuni.

La principale causa dell'evento ischemico cerebrale è costituita sicuramente dall'embolia a partenza carotidea in seguito a distacco di placca aterosclerotica. Secondo alcuni studi, la presenza di placca carotidea (e relativa stenosi) si renderebbe responsabile fino al 30% di tutti gli stroke, la cui storia naturale sembrerebbe inoltre strettamente correlata al grado di riduzione del lume vascolare nel segmento interessato dalla lesione [2, 3]. Alcuni Trial chirurgici come il NASCET [4] (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), l'ACAS [5] (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) e l'ECST [6] (European Carotid Surgery Trial) hanno sicuramente fornito nel passato decennio importanti linee guida riguardo alla strategia terapeutica da adottare in presenza di stenosi carotidea. È comunque importante sottolineare che gli studi americani ed europei utilizzavano diversi criteri di valutazione, soprattutto per quel che riguardava la valutazione del grado di stenosi all'esame angiografico. Entrambi i metodi, infatti, esprimevano la percentuale di stenosi utilizzando immagini angiografiche biplanari al fine di ridurre il margine di errore relativo ad ogni singola immagine monoplanare; tuttavia il metodo americano ("N method"), impiegato negli studi NASCET [4] e ACAS [5] valutava la percentuale del lume residuo in rapporto al diametro dell'arteria carotide a livello distale mentre il metodo europeo ("E method") ECST [6] analizzava la percentuale del lume residuo in rapporto al bulbo carotideo [7].

I risultati di questi studi hanno anche e soprattutto dimostrato che nel passato decennio, l'endoarterectomia carotidea ha rappresentato con un buon margine di certezza il presidio terapeutico più efficace e sicuro per la prevenzione dello stroke ischemico nei pazienti con patologia carotidea avanzata. Negli ultimi anni però, si è assistito ad un grande sviluppo delle metodiche endovascolari che si avvalgono di materiali sempre più sofisticati e sicuri, capaci quindi di garantire in maniera sempre più affidabile un trattamento efficace e duraturo di questa patologia.

Introduction

In contemporary industrialized society, cerebrovascular disease is the third leading cause of death after cancer and coronary artery disease [1]; it is therefore necessary to establish primary and secondary prevention as well as improve diagnostic and therapeutic devices to arrest this disease in its early phases.

The most common causes of cerebral ischaemia are atherosclerotic disease and cardiogenic embolization. Vascular traumas, malformations (muscular dysplasia, Moya-Moya), infectious arteritis or other arteritis (Burger, Wegener's granulomatosis, nodous arteritis, Takayasu) are less frequent – though not uncommon – causes.

The main source of cerebral ischaemia is carotid embolization resulting from atheromatous plaque. According to some studies, carotid plaque (and relative stenosis) is responsible for up to 30% of all strokes, whose origin seems to be closely related to the degree of reduction of the vascular lumen in the affected segment [2, 3]. In the past decade, surgical trials such as the NASCET [4] (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), ACAS [5] (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) and ECST [6] (European Carotid Surgery Trial) provided important guidelines for the treatment of carotid stenosis. Nonetheless, it is important to note that the American and European studies used different evaluation criteria, particularly in the evaluation of the degree of stenosis on angiography. Both methods expressed the percentage of stenosis using biplanar angiographic images so as to reduce the error margin relative to each monoplanar image; however, the American method ("N" Method) employed in the NASCET [4] and ACAS [5] studies evaluated the percentage of residual lumen in relation to the distal carotid artery, whereas the European method ("E" method) ECST [6] analysed the percentage of residual lumen in relation to the carotid bulb [7].

The results of these studies also demonstrated that carotid endarterectomy was at the time the most efficient and reliable treatment for preventing ischaemic stroke in patients with advanced carotid disease.

More recently, however, there have been great advances in endovascular methods which employ increasingly sophisticated and safe materials and are therefore capable of reliably guaranteeing effective and enduring treatment of this disease.

The aim of this paper is to report the preliminary experience of a vascular, radiological and surgical multidisciplinary group in the treatment of carotid stenosis by means of stenting with a filter device for cerebral protection.

Materials and methods

Between May 2001 and July 2002, carotid artery stenting was performed in 100 lesions in 96 patients. Of these,



Fig.1. — Procedura condotta con sistema di protezione TRAP: A) Pz. di 70 aa con stenosi preocclusiva primitiva della carotide interna dx; B) catetere di rilascio TRAP in sede; C) il controllo dopo stenting e PTA intrastent mostra il filtro in sede; D) controllo finale dopo rimozione filtro: ottima ricanalizzazione del vaso.

Procedure performed with a TRAP protection system: A) A 70-year-old patient with primary pre-occlusive stenosis of the right internal carotid artery; B) positioning of a TRAP release catheter; C) follow-up after stenting and intrastent PTA shows the filter in position; D) final follow-up after filter removal: excellent recanalization of the vessel.

Scopo di questo lavoro è riportare l'esperienza preliminare del nostro gruppo multidisciplinare radiologico-chirurgico vascolare nel trattamento della stenosi carotidea con tecnica di stenting previo posizionamento di sistema di protezione cerebrale.

Materiale e metodi

Nel periodo maggio 2001 - Luglio 2002 sono state effettuate 100 procedure di stenting carotideo, incluse in un registro prospettico, in 96 pazienti, di cui 22 di sesso fem-

22 were women (23%) and 74 were men (77%) (mean age: 72 years; age range: 51-91 years). Sixty-two patients (65%) did not fulfil the NASCET surgical criteria and 24 (26%) were classified as ASA 4. The main indication to treatment was the detection on colour Doppler US of 1) symptomatic carotid stenosis >70% of the vessel diameter in the affected segment, 2) severe asymptomatic stenosis, defined as <10% residual diameter of the vascular lumen of the affected segment and 3) haemodynamically significant restenosis following endarterectomy or radiotherapy.

In our cohort, the risk factors included hypertension (85%),



Fig. 2. — Procedura condotta con sistema di protezione EPIFILTER: A) arteriografia dell'arco aortico; B) stenosi critica della carotide interna sinistra all'origine (freccia); C) rilascio del filtro di protezione EPI (freccia) a valle della lesione; D) buona espansione dello stent carotideo; E) lieve stenosi residua al controllo arteriografico finale con F) buona rappresentazione del circolo intracranico.

Procedure performed using an EPIFILTER protection system: A) arteriography of the aortic arch; B) severe stenosis at the origin of the left internal carotid artery (arrow); C) release of EPI protection filter (arrow) below the lesion; D) good expansion of the carotid stent; E) mild residual stenosis on follow-up arteriography with F) good visualisation of intracranial circulation.

minile (23%) e 74 di sesso maschile (77%) (età media 72 anni, range 51-91). Sessantadue pazienti (65%) non rientravano nei criteri chirurgici NASCET e 24 (26%) erano classificati come grado ASA 4. L'indicazione principale al trattamento era l'evidenza all'esame eco color-Doppler di 1) stenosi carotidea sintomatica >70% del diametro del vaso nel tratto interessato dalla lesione, 2) stenosi asintomatica severa intesa come diametro residuo del lume vascolare <10% del diametro del vaso nel tratto interessato, ed infine 3) re-stenosi emodinamicamente significativa post intervento di endoarterectomia o post-radio-terapia.

diabetes (30%), peripheral artery disease (28%), heart disease (64%), severe heart disease (33%) and hyperlipidaemia (33%). Twenty-eight patients (30%) had reported symptoms related to the disease. Occlusion or severe stenosis of the contralateral carotid artery was detected in 15 patients (16%). Lesions included atherosclerotic stenosis (80%), re-stenosis (17%) and post-attinic lesions (3%). On colour Doppler US, approximately half of the patients treated for primary stenosis had an extensive plaque. The plaque was ≥ 2 cm in 57% of cases, and localized at the carotid artery bifurcation in 70% of cases and in the post-bulbar segment in the remaining 30%; it appeared ulcerated or irregular in 18% of cases and calcified in 3% of cases.

Nella nostra coorte di pazienti, la distribuzione dei fattori di rischio comprendeva: ipertensione 85%, diabete 30%, arteriopatia periferica 28%, cardiopatia 64% (33% severa), iperlipemia 33%. Ventotto pazienti (30%) avevano presentato sintomi correlati alla patologia. L'occlusione o la stenosi severa della carotide controlaterale era presente in 15 pazienti (16%). Per quanto riguarda la tipologia della lesione nell'80% si trattava di stenosi aterosclerotiche, nel 17% di restenosi mentre nel rimanente 3% di lesioni post-attiniche. Alla valutazione eco color-Doppler, circa la metà dei pazienti trattati per stenosi primitive presentavano una placca estesa. Infatti, nel 57% dei casi questa si estendeva per una lunghezza pari o superiore ai 2 cm; la placca appariva inoltre localizzata alla biforcazione nel 70% dei casi, mentre nel rimanente 30% mostrava una localizzazione postbulbare; infine, si presentava ulcerata od irregolare nel 18% dei casi e calcifica nel 3%.

Tutte le procedure sono state eseguite in anestesia locale ed eparinizzazione sistemica (100 UI/kg); nelle prime 40 procedure è stata somministrata atropina solo in caso di crisi vagale, ad una dose iniziale di 0,4 mg. Nei successive 60 casi è stata utilizzata sistematicamente (immediatamente prima del rilascio della protesi per scongiurare un'eventuale crisi vagale) in 57 procedure, fatta eccezione per quei pazienti in cui il rilascio dello stent non è stato tecnicamente possibile. La terapia antiaggregante con Aspirina 325 mg/die e Ticlopidina 250 mg×2/ die è stata iniziata il giorno precedente la procedura e continuata per un mese. In 35 casi è stata eseguita un'angiografia diagnostica dell'arco aortico contestualmente alla procedura. Le procedure sono state eseguite con sistema di monitoraggio standardizzato da un'équipe multidisciplinare. Il monitoraggio elettrocardiografico, pressorio e saturimetrico è stato completato quando possibile con Doppler transcranico (TCD) nei pazienti con adeguata finestra cranica (71% dei casi). Come parte della procedura è stato sempre utilizzato un sistema di protezione cerebrale a filtrazione. Come parametri della riuscita della procedura erano considerati oltre la mortalità, qualsiasi evento trombo-embolico minore e maggiore legato alla procedura verificatosi entro 30 giorni.

Risultati

Nel 28% dei casi è stato utilizzato un sistema di protezione a filtrazione di tipo "TRAP" (Microvena, Italia) costituito da un cestello in nitinol eparinato montato su di una guida in acciaio 0,014" (fig. 1), nel 77% un sistema di protezione di tipo "EPIFILTER" (Boston Scientific, USA) costituito da un cestello in poliuretano montato su di una guida in acciaio 0,014" (fig. 2). Nel 5% dei casi non è stato possibile ottenere il superamento della lesione da parte del filtro. Quando tecnicamente possibile è stato sempre eseguito uno stenting primario (86%), utilizzando lo stesso tipo di stent (Carotid Wallstent, Boston Scientific, Usa); solo nel 9% dei casi è stata necessaria una predilatazione della lesione con palloncino. Insuccesso tecnico per impossibilità al superamento della lesione si è verificato nel 5% dei casi; in 1 caso residuava una stenosi del 30%. In 4 (4%) procedure è stato necessario posizionare un secondo stent per completare la copertura della placca. Durante la procedura si è verificata carotidodinia nel 16% dei casi, ipotensione nel

TABELLA I. — Sviluppo di conseguenze neurologiche in relazione al tipo di placche (da [30] modificato).

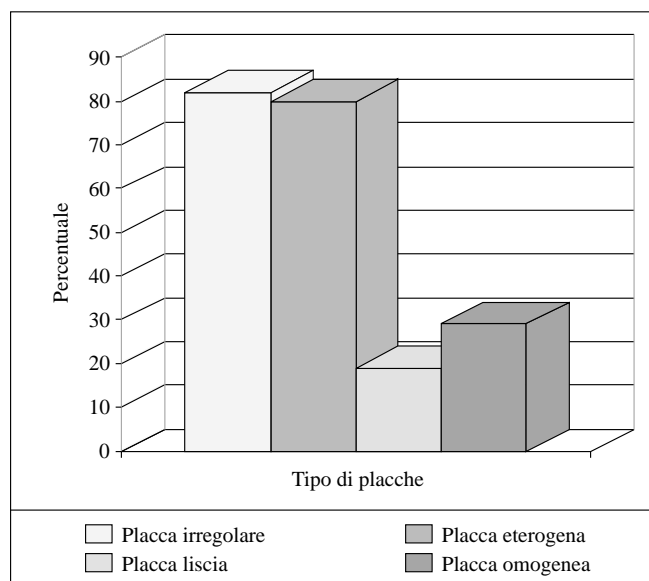
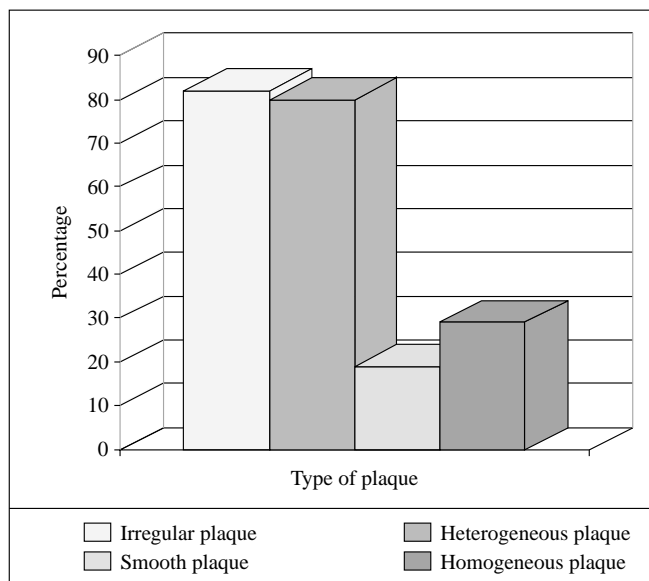


TABLE I.—Development of neurological consequences in relation to the type of carotid plaque. (from [30], modified).



All procedures were performed under local anaesthesia with systemic heparinization (100 IU/kg). In the first 40 procedures atropine, at an initial dose of 0.4 mg, was administered only in the case of vagal crisis, whereas in the remaining 60 cases it was systematically used immediately before release of the prosthesis to avoid a possible vagal crisis in 57 procedures, excepting those patients in whom stent release was not technically feasible. Antiplatelet therapy with 325 mg Aspirin once daily and 250 mg Ticlopidine twice daily was commenced the day before the procedure and contin-

TABELLA II. — Grafico in scala logaritmica delle procedure totali e caratteristiche delle stenosi (casistica personale).

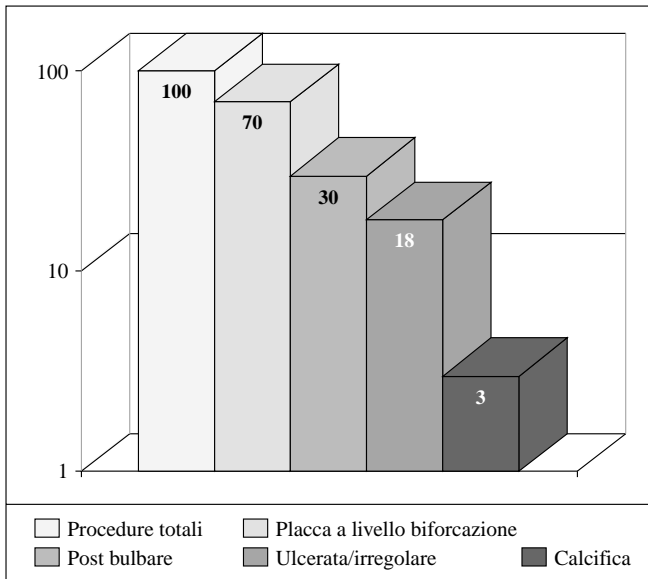
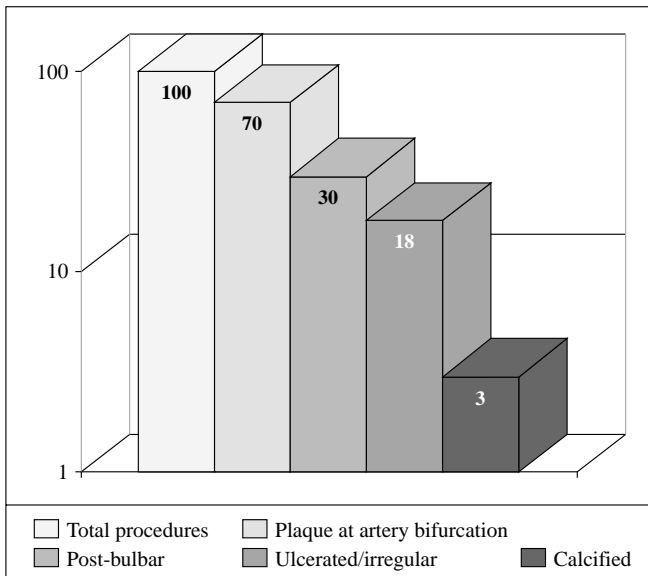


TABLE II.—Diagram in logarithmic scale of the totals procedures and the characteristics of the stenosis (personal series).



14%, bradicardia nel 20%; nel 21% dei casi è stata riscontrata la presenza di particelle macroscopiche al momento della rimozione del sistema di protezione. Si sono registrati 8 eventi neurologici (8%) tutti omolaterali: 2 ictus maggiori, 1 ictus minore e 5 TIA (tutti regrediti entro due ore dal termine della procedura). Le complicanze generali hanno incluso: una lesione del nervo mediano da ematoma del sito di accesso (risultato disabilitante per il paziente), un infarto del miocardio, un ematoma inguinale richiedente revisione e una ischemia dell'arto inferiore richiedente revisione.

ued for one month. In 35 cases diagnostic angiography of the aortic arch was performed concomitantly with the procedure. The procedures were performed using a standardized monitoring system by a multidisciplinary team. Electrocardiographic, pressure and saturation monitoring was carried out where possible by means of transcranial Doppler (TCD) in patients with adequate cranial window (71% of cases). A filter device for cerebral protection was used in all cases as part of the procedure. Success of the stent implantation procedure was established considering mortality and any minor and major thromboembolic event associated with the procedure occurring within the first 30 days.

Results

In 28% of cases we used a "TRAP" filter protection system (Microvena, Italy) consisting of a heparinized nitinol skeleton mounted on a 0.014" steel guidewire (fig. 1), and in 77% we used an "EPIFILTER" protection system (Boston Scientific, USA) consisting of a polyurethane membrane mounted on a 0.014" guidewire (fig. 2). In 5% of cases the filter failed to cross the lesion. Whenever possible, primary stenting was performed (86%) using the same type of stent (Carotid Wallstent, Boston Scientific, Usa); balloon predilatation of the lesion was necessary in 9% of cases only. Technical failure due to inability to negotiate the lesion occurred in 5% of cases; a 30% residual stenosis was found in one case. In four (4%) procedures a second stent had to be positioned to provide complete plaque coverage. During the procedure, carotidynia, hypotension and bradycardia occurred in 16%, 14% and 20% of cases, respectively; in 21% of cases macroscopic particles were found on removing the protection filter. Eight homolateral neurologic events (8%) were recorded. These included two major strokes, one minor stroke and five TIAs (all resolved within two hours after the end of the procedure). General complications included one lesion of the median nerve due to access site haematoma (disabling for the patient), one myocardial infarction, one inguinal haematoma and one lower limb ischaemia requiring revision. Major complications developed in four cases (4%): two major strokes, one myocardial infarction and one median nerve injury.

In the five cases in which carotid revascularization was not achieved due to failure to negotiate the lesion, the procedure was converted into surgery. Two conversions were performed during the same session, whereas the remaining three were performed the following day (Tabs. II, III).

Discussion

The first to lay the grounds for percutaneous treatment of the carotid stenosis was Mathias in 1977 [8], but the first procedure was performed by Kerber at the beginning of the 80s [9]. Despite the technical advances made in carotid stenting since then, many still consider endarterectomy to be the 'gold standard' in the "invasive" treatment of carotid stenoses. However, this technique still suffers a high rate of major perioperative complications (death and major infarctions), which should be kept below 3% in asymptomatic patients and 6% in symptomatic patients [10]. The rates of cerebrovascular events and mortality reported by the North American Symptomatic

sione. Se si considerano le complicanze maggiori si rilevano 4 casi (4%): 2 ictus maggiori, un infarto del miocardio e una lesione del nervo mediano.

Nei 5 casi in cui la procedura di rivascolarizzazione carotidea non è stata completata, sempre per l'impossibilità di superare la lesione, è stata effettuata conversione chirurgica. Due conversioni sono state effettuate durante la stessa procedura mentre le restanti tre sono state eseguite in seconda giornata (tabb. 2, 3).

Discussione

Il primo a teorizzare le basi per il trattamento percutaneo della stenosi carotidea fu Mathias nel 1977 [8], ma la prima procedura deve senza dubbio essere attribuita a Kerber, agli inizi degli anni '80 [9]. Tuttavia, nonostante il grande sviluppo della tecnica di stenting carotideo dai quei primi tentativi ad oggi, il "gold standard" per il trattamento "invasivo" delle stenosi carotidee è dai più considerato ancora essere l'intervento di endoarterectomia. Questa tecnica, è comunque ancora gravata da un tasso di complicanze perioperatorie maggiori (morte e infarti maggiori), le quali dovrebbero essere mantenute al di sotto del 3% in una corte di pazienti asintomatici e del 6% in pazienti sintomatici [10]. Infatti, le percentuali di accidenti cerebro-vascolari e di mortalità riportati dal North American Symptomatic Carotid Endoarterectomy Trial [4], dall'European Carotid Surgery Trial [6] e dall'Asymptomatic Carotid Surgery Study [5] risultano pari al 5,8%, 7,5% e 2,3% rispettivamente, e all'interno di criteri di inclusione decisamente rigidi. Non va comunque dimenticato che nella realtà clinica giornaliera è presente un gran numero di pazienti ad alto rischio (e che non rientra nei criteri di inclusione di nessuno degli studi sopraelencati) per i quali rischi ed indicazioni ad un'eventuale endoarterectomia sono ancora dibattuti [11]. Da qui il tentativo di applicare, dopo gli incoraggianti risultati ottenuti in campo coronarico e periferico, l'angioplastica percutanea transluminale e lo stenting anche a livello carotideo. Nel 1993 la prima pubblicazione di un registro multicentrico prospettico sulla angioplastica carotidea, il "North American Percutaneous Transluminal Angioplasty Register" [12], riportava tassi di successo tecnico e di complicanze comparabili favorevolmente con la chirurgia tradizionale. Questo studio (165 procedure) condotto su 145 pazienti sintomatici non candidati alla chirurgia riportava un successo tecnico del 83%, una mortalità del 3%, un incidenza di ictus pari circa al 6% ed un tasso di restenosi del 22% ad un follow-up angiografico medio di 260 giorni. Inoltre abbastanza recentemente, Gollidge *et al.* [13] riportavano uno studio comparativo sull'outcome a 30 giorni del trattamento di angioplastica carotidea e endoarterectomia chirurgica per stenosi carotidee sintomatiche, esaminando 33 studi monocentrici pubblicati tra il 1990 ed il 1999; 13 dei 33 studi erano di pertinenza radiologica (714 casi trattati in totale) mentre i rimanenti 20 di pertinenza chirurgica (6970 casi trattati in totale). La mortalità riportata a 30 giorni in seguito ad angioplastica-stent risultava essere lo 0,8%, quella post endoarterectomia l'1,2% ($p=0,6$); il rischio di ictus o morte risultava essere del 7,8% per l'angioplastica-stent e del 4% per la chirurgia ($p<0,001$).

TABELLA III. — Grafico in scala logaritmica delle procedure totali e rispettive complicanze post-procedurali. È inoltre riportata la percentuale di casi in cui si è riscontrato materiale all'interno del sistema di protezione (casistica personale).

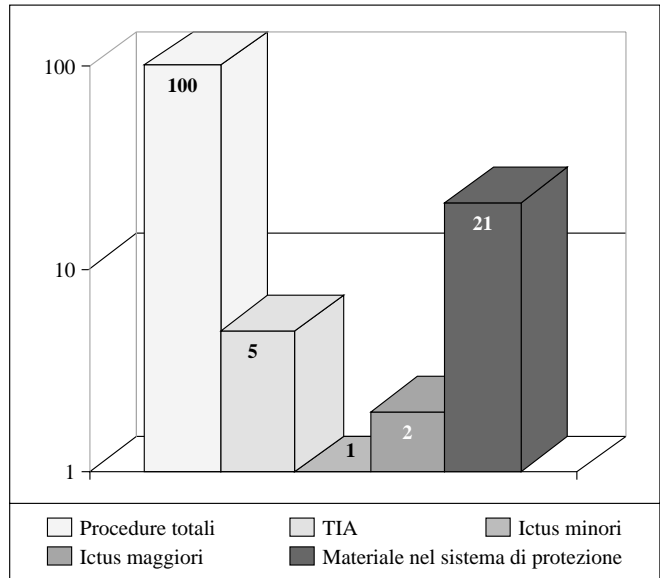
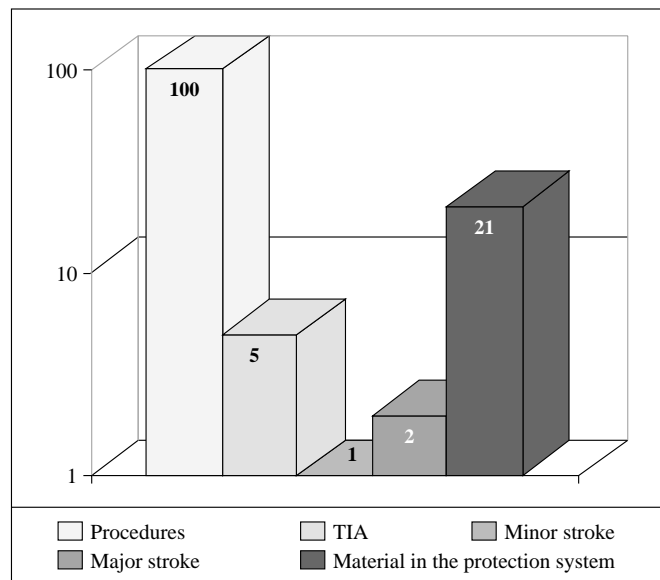


TABLE III.—Diagram on a logarithmic scale showing the total procedures and related post-procedural complications. The percentage of cases in which material was present in the protection system is also shown. (personal series).



Carotid Endoarterectomy Trial [4], European Carotid Surgery Trial [6] and Asymptomatic Carotid Surgery Study [5] were 5.8%, 7.5% and 2.3%, respectively, and this within significantly rigid inclusion criteria. In routine clinical practice there is a large number of high-risk patients (excluded from all of the above studies) for whom the risks and indications for endoarterectomy are still debated [11]. After the encouraging

Sia L'ECST [6] che il NASCET [4] hanno invece dimostrato che esiste una significativa riduzione del rischio di ictus ipsilaterale in pazienti operati con una stenosi carotidea sintomatica severa >70%. In aggiunta, L'ECST suggeriva che la chirurgia risulterebbe essere dannosa nei pazienti con stenosi inferiori al 30%, mentre il NASCET non avrebbe evidenziato benefici dopo trattamento chirurgico in pazienti con stenosi tra il 30 e il 49%. Sempre secondo il NASCET stenosi tra il 50-69% sembrerebbero trovare lievi vantaggi dopo trattamento chirurgico. È importante sottolineare che le complicanze periprocedurali di rilievo clinico della tromboendarterectomia rilevate nello studio NASCET includevano la lesione dei nervi cranici (7,6%), l'infezione o complicanze della ferita chirurgica (8,9%), l'infarto miocardico (0,9%) e altre complicazioni cardiache (1,8%).

L'angioplastica carotidea rispetto all'endarterectomia comporta una minore invasività, un periodo di ospedalizzazione minore e una sostanziale riduzione del dolore e del disagio con un rischio pari quasi a zero per quanto riguarda la lesione dei nervi cranici. Tuttavia, nonostante alcuni centri riportino risultati positivi dopo trattamento percutaneo della stenosi carotidea, l'incidenza di ictus e decessi periprocedurali, di ictus a distanza e di restenosi non sono ancora ben chiari. È comunque vero che la stretta attinenza ai criteri NASCET ed ACAS potrebbe ridurre le complicanze post trattamento endovascolare, come anche dimostrato già nel 1996 in uno studio di Roubin *et al.* [14]. Lo studio riportava 271 procedure endovascolari per stenosi carotidea in 231 pazienti, 139 dei quali sintomatici (60%). Delle arterie trattate, 271 (79%) erano escluse dai criteri NASCET ed ACAS. Sebbene in seguito alla procedura solamente due pazienti dei complessivi 231 risultavano aver sviluppato un ictus maggiore (0,9%) e 17 pazienti uno stroke minore (7,4%), nei pazienti eleggibili secondo i criteri NASCET ed ACAS, veniva complessivamente registrato solamente un episodio di ictus minore (1,8%). Due anni dopo uno studio condotto da Gomez *et al.* [15] avvalorava i risultati del gruppo di Roubin. Lo studio specificamente condotto su pazienti con stenosi carotidea eleggibili secondo i criteri NASCET, e trattati mediante terapia endovascolare, riportava un solo evento neurologico transitorio e nessun ictus maggiore, decesso o infarto del miocardio. È comunque importante sottolineare che i risultati degli studi clinici più recenti presenti in letteratura in pazienti selezionati secondo criteri non standard e trattati per via percutanea, mostrano tassi di complicanze sempre minori, compresi ormai tra lo 0 ed il 6% [16-20]. Fra i più importanti sono da ricordare quelli condotti da Roubin e Mathias che nel 2001 rispettivamente su 528 e 800 procedure di PTA e stenting riportavano un tasso di complicanze maggiori/morte del 2,6% e 2%, con, secondo Mathias, un tasso di restenosi a distanza del 8% [21, 22]. È altresì vero che molti degli studi finora presenti in letteratura non provengono da trials randomizzati, ragion per cui non possono essere considerati pienamente attendibili.

Il primo studio randomizzato risale solamente al 1997 e fu condotto a Leicester [23]. Lo studio si proponeva di reclutare 300 pazienti sintomatici con stenosi severa. Fu interrotto dopo solo 17 pazienti per un tasso di complicanze inaccettabile nel braccio dell'angioplastica e stent.

Similmente in uno studio abbastanza recente (Wallstent

*results obtained in the coronary and peripheral fields, there have been attempts to apply transluminal percutaneous angioplasty and stenting also to the carotid arteries. In 1993, the first publication of a prospective multicentre register of carotid angioplasty (the North American Percutaneous Transluminal Angioplasty Register) [12] reported success and complication rates that compared favourably with traditional surgery. In this study of 165 procedures performed on 145 symptomatic patients ineligible for surgery, the rates for technical success, mortality, stroke and restenosis at a mean angiographic follow-up of 260 days were 83%, 3%, 6% and 22%, respectively. More recently, Golledge *et al.* [13] compared the outcomes of carotid angioplasty and surgical endarterectomy for symptomatic carotid stenoses at 30 days, by examining 33 single-centre studies published between 1990 and 1999. Of these, 13 investigated radiological series (714 total cases) and the remaining 20 surgical series (6970 total cases). The reported death rate at 30 days was 0.8% for stent angioplasty and 1.2% (p=0.6) for endarterectomy; the risk of stroke or death was 7.8% for stent angioplasty and 4% for surgery (p<0.001).*

By contrast, both ECST [6] and NASCET [4] demonstrated a significantly lower risk of ipsilateral stroke in patients who had undergone surgery for severe symptomatic carotid stenosis (>70%). In addition, ECST suggested that surgery might be harmful in patients with stenosis < 30%, whereas NASCET showed no benefit after surgery in patients with stenosis between 30% and 49%. According to NASCET, stenoses between 50% and 69% had a slight benefit following surgical treatment. It is important to highlight that the clinically significant peri-procedural complications of thromboendarterectomy reported by NASCET included injury to the cranial nerves (7.6%), surgical scar infections or complications (8.9%), myocardial infarction (0.9%) and other cardiac complications (1.8%).

*Besides being less invasive, carotid angioplasty allows shorter hospital stays and significantly less pain and discomfort with a risk of cranial nerve injury close to zero. Despite the positive results of percutaneous treatment of carotid stenosis reported by some centres, the incidence of ischaemic stroke, peri-procedural death, distant stroke and restenosis is not clear. However, close adherence to the NASCET and ACAS criteria may reduce complications following endovascular treatment, as already demonstrated by Roubin *et al* in 1996 [14]. This study reported on 271 endovascular procedures in 231 patients with carotid stenosis, 139 of whom were asymptomatic (60%). Of the arteries treated, 271 (79%) did not meet the NASCET and ACAS criteria. After the procedure, only two out of a total of 231 had a major stroke (0.9%) and 17 had a minor stroke (7.4%); however, among the patients fulfilling the NASCET and ACAS criteria, there was only one case of minor stroke (1.8%). A study carried out by Gomez *et al.* [15] two years later confirmed the results obtained by Roubin's group. The study, specifically performed on patients with carotid stenoses eligible for endovascular therapy according to the NASCET criteria reported one case of transient neurological event and no cases of major stroke, death or myocardial infarction. It should, however, be noted that the most recent clinical studies on patients selected according to non-standard criteria and treated percutaneously show increasingly low-*

Study) [24] solo 219 pazienti vennero inclusi dei 700 previsti. I risultati nel gruppo sottoposto ad angioplastica e stent erano notevolmente inferiori con un tasso di ictus ipsilaterale e decesso correlato alla procedura od alla patologia vascolare ad un anno del 12% contro un 3,6% del gruppo sottoposto a chirurgia. Tuttavia in nessuno dei due studi si era ricorso in maniera sistematica alla protezione cerebrale.

Nel 2001 lo Studio CAVATAS [25] riportava risultati sostanzialmente diversi dallo Studio Wallstent. Lo studio era stato condotto su 504 pazienti sottoposti a terapia percutanea o chirurgica. Il tasso di complicanze maggiori non differiva significativamente nei due gruppi: ictus disabilitante/decesso risultavano essere pari a 6,4% e 5,9% rispettivamente. Inoltre solo una minoranza delle stenosi carotidiche trattate per via percutanea (26%) era stata sottoposta a stent e in nessun caso era stato utilizzato un sistema di protezione cerebrale.

Attualmente alcuni grossi studi prospettici randomizzati sono in corso di svolgimento in Francia (EVA 3S) e negli Stati Uniti (CREST-Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial, CARESS-Carotid Revascularization with Endarterectomy or Stenting System) [26-28] per comparare il trattamento endovascolare (utilizzando sistematicamente lo stent e la protezione cerebrale) con la chirurgia nei pazienti sintomatici a "basso rischio" per l'endarterectomia carotidea. Il problema è che i risultati definitivi di questi studi randomizzati non saranno disponibili prima di 2 o 3 anni e durante questo periodo non potremo avere evidenze del reale valore dell'angioplastica e/o dello stenting carotideo.

Al di là comunque della mancanza di dati dettagliati e inequivocabili provenienti da trials randomizzati con follow-up a lungo termine, l'attenta selezione dei pazienti e specialmente del tipo di placca da trattare rimane a nostro giudizio il criterio più importante nel trattamento percutaneo della stenosi carotidea. Infatti, la presenza di una placca ipoecogena all'indagine eco-Doppler (per la presenza di materiale friabile, quindi facilmente frammentabile) o il riscontro di placche fortemente calcifiche o emorragiche suggeriscono un trattamento mediante chirurgia tradizionale, potendo aumentare questi reperti l'incidenza di embolizzazione durante la procedura interventistica [29]. La morfologia della placca sembrerebbe inoltre strettamente correlata alla presenza di emorragia al suo interno, come recentemente dimostrato da uno studio eseguito da Machev *et al.* [30]. In questo studio, condotto mediante valutazione ecografica, l'emorragia intraplacca risultava essere presente nel 90% delle placche irregolari e nel 90% delle placche eterogenee, ma solamente nel 27% di quelle a superficie liscia e nel 33% di quelle omogenee. Inoltre, nell'84% dei pazienti portatori di placche irregolari e nell'80% dei pazienti affetti da placche eterogenee si verificava un TIA o uno stroke sintomatico in contrasto con il 19% dei pazienti portatori di placche a superficie liscia e con il 29% dei pazienti affetti da placche di tipo omogeneo. La presenza di placche ateromasiche irregolari e/o eterogenee sembrerebbe quindi maggiormente associata ad emorragie intraplacca e a sequele neurologiche come anche dimostrato dal nostro studio (tab. I). In tale senso, l'avvento dei sistemi di protezione si è rivelato di estrema importanza e praticità, consentendo il trattamento di un più ampio "range" di carotidi diminuendo

er complication rates, ranging between 0% and 6% [16-20]. Among the most important are those conducted by Roubin and Mathias in 2001, who reported a 2.6% and 2% rate of major complications/death in 528 and 800 PTA and stenting procedures, respectively; moreover, Mathias reported an 8% rate of distant restenosis [21, 22]. Nevertheless most of the studies reported in the literature are not based on randomized trials and cannot therefore be considered fully reliable.

The first randomized study was performed in 1997 by Leicester [23]. Although the study intended to recruit 300 symptomatic patients with severe stenosis, it was suspended after only 17 patients due to an unacceptably high rate of complications in the angioplasty and stent arm.

Similarly, a relatively recent study (Wallstent Study) [24] included only 219 patients of the 700 scheduled. The rate of ipsilateral ictus and death at one year associated with the procedure or the vascular disease in the group subjected to angioplasty and stenting was 12% as opposed to 3.6% in the group that underwent surgery. However, neither of the two studies made systematic use of cerebral protection.

In 2001, the results of the CAVATAS study [25] were substantially different from those of the Wallstent study. The study was performed on 504 patients who underwent percutaneous or surgical therapy. The rate of major complications was not significantly different in the two groups: disabling ictus and death were 6.4% and 5.9%, respectively. Furthermore, only a minority of the carotid stenoses treated percutaneously (26%) underwent stenting, and in none of the cases was a system for cerebral protection used.

Large prospective randomized studies are currently being conducted in France (EVA 3S) and the USA (CREST-Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial, CARESS-Carotid Revascularization with Endarterectomy or Stenting System) [26-28] to compare endovascular treatment (utilising stents and cerebral protection devices systematically) with surgery in low-risk symptomatic patients for carotid endarterectomy. Unfortunately, the definitive results of these studies will only be available in 2 or 3 years' time, so there is currently no evidence on the real value of angioplasty and/or carotid stenting.

Besides the lack of detailed and unequivocal data from randomized trials with long-term follow-up periods, we believe that the careful selection of patients and, particularly, of the type of plaque to be treated is the most important criterion in the percutaneous treatment of carotid stenosis. The presence of hypoechogenic plaque on colour Doppler US (due to the presence of brittle, easily fragmented material) or the detection of highly calcified or haemorrhagic plaques suggest traditional surgery, as these findings are related to a higher incidence of embolization during the interventional procedure [29]. The morphology of the plaque appears to be closely correlated with the presence of haemorrhage within the plaque itself, as recently demonstrated by a study by Machev *et al.* [30]. In this study, carried out with sonographic evaluation, intraplaque haemorrhage was present in 90% of irregular plaques and in 90% of heterogeneous plaques, but only in 27% of smooth plaques and in 33% of homogeneous plaques. Moreover, a TIA or a symptomatic stroke occurred in 84% of patients with irregular plaques and in 80% of patients with heterogeneous plaques, as opposed to 19% of patients with smooth plaques and to 29%

inoltre il tasso di complicanze anche per le placche considerate a minor rischio di embolizzazione [20]. È comunque importante sottolineare che il loro impiego sebbene associato ad una riduzione dello stroke primario, non garantisce, ad oggi, la protezione verso stroke di tipo secondario o TIA a distanza di tempo.

Conclusioni

I nostri risultati precoci (nonostante la non stretta attinenza ai criteri NASCET ed ACAS) dimostrano che lo stent carotideo può essere effettuato con una mortalità e morbilità neurologica maggiore a 30 giorni comparabile alla procedura di chirurgia tradizionale. Gli effetti del periodo di apprendimento nel tasso di complicanze registrato nella nostra esperienza sono chiari: tutte le complicanze maggiori si sono verificate all'interno dei primi 31 casi trattati; i sistemi di protezione cerebrale, utilizzati nella nostra esperienza, hanno dato ottimi risultati in termini sia di facilità di utilizzo che di capacità di filtrazione. Il sistema EPIFILTER è risultato di più facile impiego grazie anche al fatto che adotta il sistema "monorail".

La procedura è tuttavia ancora associata ad un tasso di insuccesso tecnico e di complicanze minori non accettabili. Alla luce di ciò la selezione dei pazienti è obbligatoria ed è basata su una precisa analisi dei fattori di rischio presenti, su un accurato studio anatomico del vaso e non di meno su una attenta e scrupolosa caratterizzazione della lesione.

Ringraziamenti. — Si ringrazia la Dott.ssa Laura Valiani Van der Lee per la collaborazione nella preparazione del manoscritto.

Bibliografia/References

- 1) Bousser MG, Mas JL: Epidémiologie des accidents vasculaires cérébraux du sujet jeune. *Presse Med* 17: 143-145, 1988.
- 2) De Bakay ME: Carotid Endarterectomy Revisited. *J Endovasc Surg* 3: 4, 1996.
- 3) Zarins CK: Carotid endarterectomy: the gold standard. *J Endovasc Surg* 3: 10-15, 1996.
- 4) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325: 445-453, 1991.
- 5) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 73: 1421-1428, 1995.
- 6) European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group, MCR European carotid surgery trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70-90%) or with mild (29%) carotid stenosis. *Lancet* 337: 1235-1243, 1991.
- 7) De Bray JM, Glatt B: Quantification of atheromatous stenosis in the extracranial internal carotid artery. *Cerebrovasc Dis* 5: 414-426, 1995.
- 8) Jaeger H, Mathias K, Drescher R *et al*: Clinical results of cerebral protection with a filter device during stent implantation of the carotid artery. *Cardiovasc Intervent Radiol* 24:249-256, 2001.
- 9) Kerber CW, Barr JD, Berger RM *et al*: Snare retrieval of intracranial thrombus in patients with acute stroke. *J Vasc Intervent Radiol* 13:1269-1274, 2002.
- 10) The Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Am J Med Assoc* 273: 1421-1428, 1995.
- 11) Hasi DC, Kroshat M, Mmosos LM: Epidemiology of carotid endarterectomies among Medicare beneficiaries. *J Vasc Surg* 16:201-208, 1992.
- 12) (The) NACPART Investigators - Ferguson R, Schwarten D, Purdy P, Lee L, Tsai F, Hopkins LN, Couser K, Couser H, Ferguson J: Restenosis following cerebral percutaneous transluminal angioplasty (abstr). *Stroke* 26:186, 1995.
- 13) Golledge J, Mitchell A, Greenhalgh RM *et al*: Systematic comparison of the early outcome of angioplasty and endarterectomy for symptomatic carotid artery disease. *Stroke* 31: 1439-1443, 2000.
- 14) Roubin GS, Yadav S, Iyer SS *et al*: Carotid-stent supported angioplasty: a neurovascular intervention to prevent stroke. *Am J Cardiol* 78: 8-12, 1996.
- 15) New G, Roubin GS, Iyer SS *et al*: Safety, efficacy, and durability of carotid artery stenting for restenosis following carotid endarterectomy: a multicenter study. *J Endovasc Ther* 7:345-352, 2000.
- 16) Parodi JC, La Mura R, Ferreira LM *et al*: Initial evaluation of carotid angioplasty and stenting with three different

of patients with homogeneous plaques. The presence of irregular atheromasic and/or heterogeneous plaques therefore appears to be associated more often to intraplaque haemorrhage and neurological sequelae, as demonstrated also by our study (tab. I). In this respect, the advent of protection systems has been very important, as it has made possible the treatment of a wider range of carotid arteries and reduced the complication rate for plaques with a lower risk of embolization [20]. Nonetheless, it must be noted that, although associated with a reduction of primary stroke, the use of protection systems does not prevent secondary stroke or distant TIA.

Conclusions

Our early results — despite not fully adhering to the NASCET and ACAS criteria — demonstrates that carotid artery stenting may be performed with a mortality and neurological morbidity at >30 days comparable to traditional surgery. In our experience, all major complications occurred in the first 31 cases treated; the cerebral protection systems provided excellent results due to ease of use and filtration capabilities. The EPIFILTER device was easier to employ thanks to the use of a "monorail".

Nonetheless, the procedure is still associated with a high rate of technical failures and unacceptable minor complications. In view of this, patients should be carefully selected based on an in-depth analysis of risk factors, a thorough study of the vessel anatomy as well as a detailed characterisation of the lesion.

Acknowledgements.—We are indebted to Dr Laura Valiani Van der Lee for her help in the preparation of the manuscript.

- 17) D'Audiffret A, Desgranges P, Kobeiter H *et al*: Technical aspects and current results of carotid stenting. *J Vasc Surg* 33: 1001-1007, 2001.
- 18) Castriota F, Cremonesi A, Manetti R *et al*: Impact of cerebral protection devices on early outcome of carotid stenting. *J Endovasc Ther* 9: 799-802, 2003.
- 19) McDonald S, McKeivitt F, Venables GS *et al*: Neurological outcomes after carotid stenting protected with the neuro shield filter compared to unprotected stenting. *J Endovasc Ther* 9: 777-785, 2002.
- 20) Kastrup A, Groschel K, Krapf H *et al*: Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. *Stroke* 34:813-819, 2003.
- 21) Mathias K, Jager H, Hennings S: Endoluminal treatment of internal carotid artery stenosis. *World J Surg* 25: 328-336, 2001.
- 22) Roubin GS, Hobson RW, White R *et al*: CREST and CARESS to evaluate carotid stenting: time to get to work! *J Endovasc Ther* 8: 107-110, 2001.
- 23) Naylor AR, Bolia A, Abott R *et al*: Randomised study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy. A stopped trial. *J Vasc Surg* 28: 326-334, 1998.
- 24) Brooks WH, McClure RR, Jones MR *et al*: Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. *J Am Coll Cardiol* 38: 1589-1595, 2001.
- 25) 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* 357: 1729-1737, 2001.
- 26) Becquemain JP, D'Audiffret A: Endarterectomy versus angioplasty: vascular and endovascular opportunities. In: Greenhalgh RM, ed, WB Saunders, London: pag 1337, 2000.
- 27) Hobson RW, Brott T, Ferguson R: CREST: Carotid revascularization endarterectomy versus stent trial. *Cardiovasc Surg* 5: 45-78, 1997.
- 28) Roubin GS, Hobson RW, White R *et al*: CRESS and CARESS to evaluate carotid stenting: time to get to work! *J Endovasc Ther* 8: 44-45, 2001.
- 29) Mathur A, Roubin GS, Iyer SS: Predictors of stroke complicating carotid artery stenting. *Circulation* 97: 1239-1245, 1998.
- 30) Machey WC, Khabbaz K, O'Donnell TF: The correlation of ultrasonic carotid plaque morphology and carotid plaque hemorrhage clinical implications. *Surgery* 124: 721-728, 1998.

*Dott. T. Lupattelli
Dipartimento di Diagnostica
Policlinico di San Donato
San Donato Milanese*