

DOCUMENTO DI CONSENSO

Documento di consenso SICOA-GISE sulla malattia aterosclerotica carotidea: dall'aumentato spessore medio-intimale alla stenosi. Gestione diagnostico-terapeutica

Mario De Michele¹, Francesco Saia^{2,3}, Giovanni Esposito⁴, Luigi Argenziano⁵, Alfredo Marchese⁶, Stefano Nardi⁵, Tiziana Attisano⁷, Vittoria Marino⁵, Massimo Fineschi⁸, Carlo Tedeschi⁹, Lucio Addeo⁴, Milena Sidiropoulos¹⁰, Carmine Musto¹¹, Salvatore Giordano^{12,13}, Pasquale Campana^{5,13}, Federico De Marco¹⁴, Angelo Silverio^{7,15}, Vincenzo Tuccillo¹, Marco Contarini¹⁶, Salvatore Severino¹⁷, Simona Pierini¹⁸, Roberto Franco Enrico Pedretti^{13,19,20}, Antonio Di Lascio²¹, Damiano Regazzoli²², Simona Mariani²³, Simona Leone²⁴, Fausto Castriota²⁵, Eugenio Stabile²⁶, Pasquale Guarini^{27*}, Laura Adelaide Dalla Vecchia^{28*}

¹U.O.C. Cardiologia con Emodinamica, Ospedale S. Giuseppe Moscati, Aversa (CE)

²SSD di Emodinamica e Cardiologia Interventistica, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola, Bologna

³Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università degli Studi, Bologna

⁴Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

⁵Dipartimento di Cardiologia, Pineta Grande Hospital, Castel Volturno (CE)

⁶Divisione di Cardiologia Interventistica, Ospedale Santa Maria GVM Care & Research, Bari

⁷Divisione di Cardiologia Interventistica, Dipartimento Cardio Toraco Vascolare, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno

⁸U.O.C. Cardiologia Interventistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena

⁹SYNLAB IRCCS SDN, Napoli

¹⁰U.O.C. Cardiologia, Ospedale S. Maria delle Grazie, Pozzuoli (NA)

¹¹U.O. Cardiologia, Presidio Ospedaliero San Giovanni Evangelista, Tivoli (RM)

¹²Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia", Catanzaro

¹³Centro Studi S.I.C.O.A., Milano

¹⁴U.O. Cardiologia Interventistica Valvolare e Strutturale, Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Milano

¹⁵Dipartimento di Medicina, Chirurgia ed Odontoiatria, Università degli Studi, Salerno Baronissi (SA)

¹⁶U.O.C. Cardiologia, Presidio Ospedaliero Umberto I, Siracusa

¹⁷U.O.C. Cardiologia, Casa di Cura San Michele, Maddaloni (CE)

¹⁸S.C. Cardiologia e UCC, ASST Nord Milano, Ospedali Bassini e Città di Sesto San Giovanni (MI)

¹⁹Dipartimento di Cardiologia, Ospedale di Erba, Erba (CO)

²⁰Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano

²¹Laboratorio di Cardiologia Interventistica, ASL Salerno - Ospedale "San Luca", Vallo della Lucania (SA)

²²IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI)

²³Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Aurelia, Roma

²⁴Divisione di Cardiologia, ISMETT IRCCS, Palermo

²⁵GVM Care & Research, Maria Cecilia Hospital Cotignola, Cotignola (RA)

²⁶Divisione di Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Ospedaliera Regionale "San Carlo", Potenza

²⁷U.O. Cardiologia, Clinica Sanatrix, Napoli

²⁸Dipartimento di Cardiologia, IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Milano

Carotid atherosclerotic disease represents one of the leading causes of ischemic stroke. It should be considered as a pathological continuum that includes increased intima-media thickness, development of atherosclerotic plaque and progression to clinically significant carotid stenosis. Non-invasive imaging techniques currently allow accurate characterization of carotid plaque in terms of composition, echogenicity, echostructure, presence of intraplaque hemorrhage, ulceration and vascular remodeling, all factors

© 2026 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 26.01.2026; nuova stesura 21.02.2026; accettato 23.02.2026.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

*Questi autori hanno contribuito in egual misura alla stesura del documento.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Laura Adelaide Dalla Vecchia Dipartimento di Cardiologia, IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Via Camaldoli 64, 20138 Milano
e-mail: laura.dallavecchia@icsmaugeri.it

closely associated with plaque instability and the risk of ischemic events. At the same time, advances in medical therapy and revascularization techniques have improved clinical outcomes but have also increased the complexity of therapeutic decision-making in individual patients, requiring the integration of clinical, anatomical, hemodynamic and imaging data. Despite the availability of international guidelines, areas of uncertainty and significant heterogeneity remain in clinical practice, terminology, risk stratification criteria and indications for revascularization, particularly in asymptomatic patients or those with intermediate-grade stenosis. The aim of the present SICOA-GISE consensus document is to harmonize terminology between the different disciplines involved (cardiology, neurology, radiology and vascular surgery), promote a multidisciplinary approach and provide practical guidance on the appropriate use of imaging techniques, identification of high-risk carotid plaque and integration of medical and interventional therapy.

Key words. Cardiovascular prevention; Carotid endarterectomy; Carotid intima-media thickness; Carotid plaque; Carotid stenosis; Carotid stenting; Non-invasive imaging.

G Ital Cardiol 2026;27

INTRODUZIONE

L'aterosclerosi carotidea, processo degenerativo e infiammatorio cronico, risulta responsabile del 15-20% degli ictus ischemici¹. Si definisce come a) aumentato spessore medio-intimale (IMT) (>1 mm e <1.5 mm), b) placca carotidea (\geq 1.5 mm di spessore fino a <50% stenosi luminale), c) stenosi carotidea clinicamente significativa (\geq 50%). In soggetti di età 50-79 anni, viene riportata una prevalenza mondiale del 27.6% di aumentato IMT (circa 1.1 miliardi di casi), del 21.1% di placca carotidea (circa 816 milioni di casi) e dell'1.5% di stenosi significativa (circa 58 milioni di casi)². Il grado di stenosi carotidea è associato al rischio di ictus; nello studio ACSRS (Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke) è stato dimostrato un incremento del rischio annuale di ictus all'aumentare della severità della stenosi (0.8% per la stenosi 50-69%, 1.4% per quella 70-89% e 2.4% per 90-99%)³.

Nonostante le linee guida internazionali, persistono aree grigie di incertezza ed eterogeneità nella pratica clinica, nella terminologia utilizzata, nei criteri di stratificazione del rischio e nelle indicazioni alla rivascolarizzazione, in particolare nei pazienti asintomatici o con stenosi di grado intermedio. L'obiettivo del presente documento di consenso SICOA-GISE è quello di armonizzare il linguaggio tra le diverse discipline coinvolte (cardiologia, neurologia, radiologia, chirurgia vascolare), promuovere un approccio multidisciplinare e fornire indicazioni pratiche sull'uso appropriato delle tecniche di imaging, sui criteri di identificazione della placca ad alto rischio e sull'integrazione tra terapia medica ottimale (OMT) e interventistica.

LO SPESSORE MEDIO-INTIMALE CAROTIDEO

Evidenze anatomico-patologiche hanno dimostrato che le alterazioni aterosclerotiche della parete arteriosa possono instaurarsi in età giovanile e precedere di decenni l'ictus e l'infarto miocardico⁴. Pertanto, è necessario identificare marcatori non invasivi di malattia in fase preclinica. L'ecografia o ultrasonografia (US) B-mode ad alta risoluzione consente la visualizzazione delle pareti arteriose superficiali e permette la misurazione dell'IMT, definito come la distanza tra l'interfaccia sangue-intima e quella media-avventizia (Figura 1). La misurazione ecografica dell'IMT è stata validata in modelli animali e umani, dimostrando una buona correlazione con la somma

dello spessore delle tonache intima e media valutate istologicamente, in arterie con e senza aterosclerosi⁵. La valutazione dell'IMT carotideo viene eseguita in segmenti standardizzati: il tratto distale della carotide comune, la biforcazione carotidea e il tratto prossimale della carotide interna. Numerosi studi hanno documentato un'associazione tra aumentato IMT e fattori di rischio cardiovascolare tradizionali e non tradizionali⁶⁻⁸. Un IMT aumentato è stato osservato anche in popolazioni pediatriche ad alto rischio (ipercolesterolemia familiare, familiarità per eventi cardiovascolari prematuri), suggerendo che il rimodellamento aterosclerotico possa iniziare precocemente⁹. Valori di IMT >1.0 mm o superiori al 75° percentile per età e sesso sono considerati patologici^{10,11}. Un IMT >1.0 mm e <1.5 mm viene definito ispessito, mentre un IMT \geq 1.5 mm o un ispessimento focale che protruda nel lume per oltre il 50% dello spessore dell'area circostante viene definito placca aterosclerotica¹². In uno studio anatomico-patologico su pazienti con recente evento cerebrovascolare ischemico acuto, un IMT

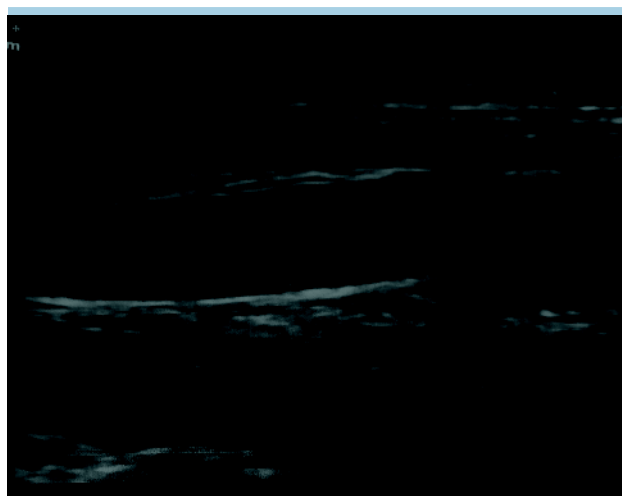
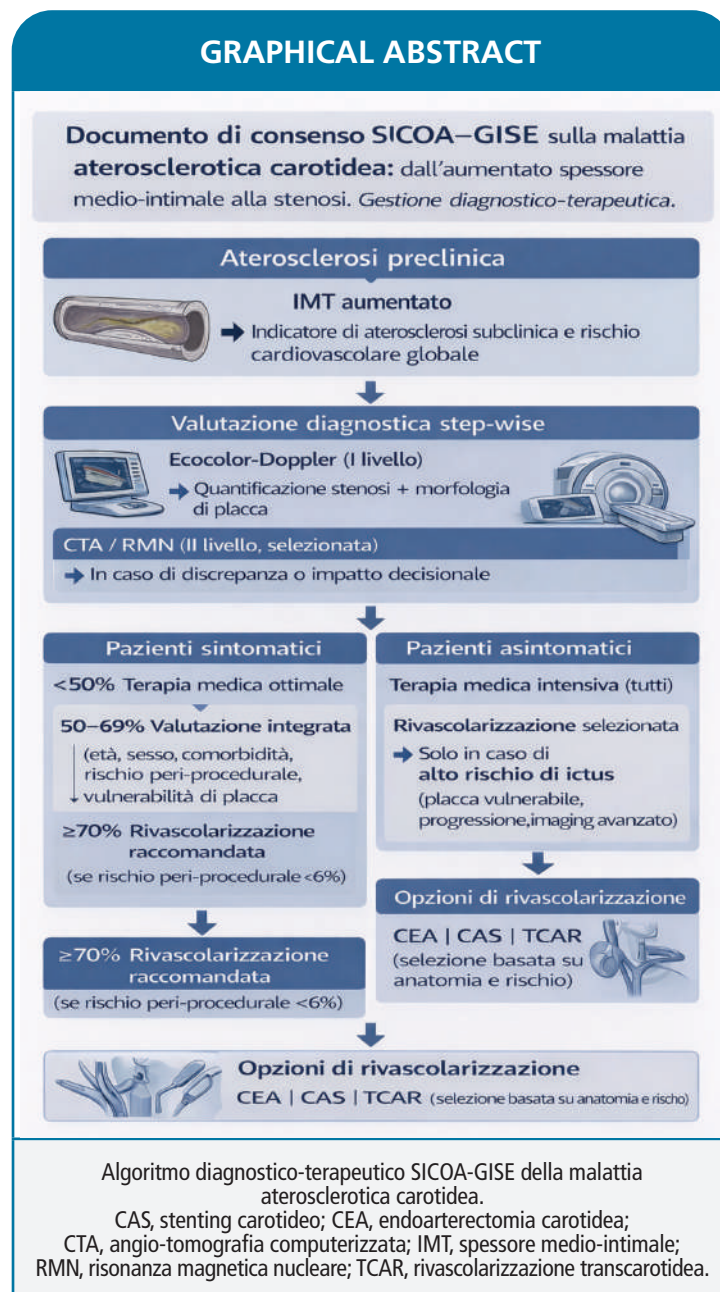


Figura 1. Misurazione dello spessore medio-intimale della carotide comune. Immagine ecografica B-mode in asse longitudinale dell'arteria carotide comune. Lo spessore del complesso intima-media è definito come la distanza tra la linea iperecogena che rappresenta l'interfaccia lume-intima e quella che corrisponde all'interfaccia media-avventizia, misurata sul versante posteriore della parete vasale, a circa 1 cm a monte del bulbo carotideo.



della carotide interna pari a 2.23 mm (intervallo di confidenza [IC] 95% 1.83-2.64) è risultato associato a una probabilità significativamente aumentata di evento ischemico¹³. L'ispesimento dell'IMT è da considerarsi pertanto un indicatore di aterosclerosi preclinica per la stratificazione e classificazione del rischio cardiovascolare, in particolare se individuato in età giovanile. La valutazione deve essere eseguita con tecnica standardizzata sui segmenti carotidei raccomandati e interpretata secondo i cut-off riconosciuti.

LA PLACCA CAROTIDEA

La rottura della placca rappresenta il meccanismo principale che determina l'evento cerebrovascolare acuto, seguita da trombolisi locale ed embolizzazione distale¹⁴. La vulnerabilità alla rottura

dipende da caratteristiche strutturali e biologiche della placca, in particolare dimensioni e composizione del nucleo lipidico, stato infiammatorio del cappuccio fibroso e spessore del cappuccio stesso¹⁵. Le placche instabili sono caratterizzate da un ampio nucleo lipidico ipocellulare e avascolare, ricco in esteri del colesterolo¹⁶. La morte dei macrofagi schiumosi, per necrosi o apoptosi, contribuisce all'espansione del nucleo ateromatoso attraverso il rilascio di lipidi e detriti cellulari¹⁷. Le cellule infiammatorie, in particolare macrofagi, linfociti T e mastociti, svolgono un ruolo centrale nella destabilizzazione della placca; un aumento di tali cellule è stato dimostrato nelle placche di pazienti con recenti eventi ischemici cerebrali¹⁸. Macrofagi e mastociti favoriscono l'assottigliamento del cappuccio fibroso mediante la secrezione di metalloproteinasi, riducendone la resistenza meccanica¹⁹. Le placche instabili mostrano un cappuccio sottile e povero di cellule muscolari, mentre le placche stabili

presentano un cappuccio spesso, ricco di cellule muscolari lisce e matrice extracellulare²⁰. Un ulteriore elemento di instabilità è rappresentato dall'emorragia intraplaacca per rottura di neovasali fragili, che può determinare un rapido incremento del volume della placca e favorirne la fissurazione²¹. L'ulcerazione è più frequente nelle placche carotidee sintomatiche rispetto a quelle asintomatiche, sebbene la sua prevalenza vari anche in funzione delle metodiche diagnostiche utilizzate²². Le calcificazioni e il rimodellamento positivo del vaso sono stati associati a maggior rischio di complicanze ischemiche cerebrali^{23,24}. Oltre alle caratteristiche intrinseche della placca, fattori emodinamici possono influire sul rischio di rottura. In particolare, nelle regioni della biforcazione carotidea, elevate forze di *shear stress* e turbolenze di flusso favoriscono l'accumulo di macrofagi nella cosiddetta regione di "spalla", sede in cui più frequentemente si osserva la rottura di placca²⁵. La rottura è seguita dall'attivazione della cascata trombotica, con possibile stenosi critica od occlusione e conseguente embolizzazione cerebrale. La valutazione diagnostica qualitativa della placca carotidea è cruciale, essendo il rischio ischemico carotideo determinato non solo dal grado di stenosi, ma soprattutto dalle caratteristiche di vulnerabilità della placca, in particolare composizione lipidica, infiammazione e integrità del cappuccio fibroso. Inoltre, la presenza di nucleo lipidico voluminoso, emorragia intraplaacca, ulcerazione o rimodellamento positivo sono ulteriori indicatori di alto rischio, anche in presenza di stenosi non severe.

LA STENOSI CAROTIDEA

Il grado di stenosi carotidea rappresenta un determinante fondamentale nella stratificazione del rischio ischemico e nella scelta terapeutica^{3,26}, ma non deve essere considerato l'unico criterio decisionale. La sua valutazione deve essere accurata e standardizzata, ma integrata con il quadro clinico e le caratteristiche di placca. Il metodo di riferimento per la quantificazione del grado di stenosi è quello definito dallo studio NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), che esprime la percentuale di stenosi come rapporto tra il diametro residuo nel punto di massima riduzione del lume e il diametro del segmento distale di carotide interna normale²⁷. Tale metodologia è quella adottata nei principali trial randomizzati e nelle linee guida internazionali^{28,29} ed è raccomandata nella pratica clinica. Le stenosi carotidee vengono classificate in lievi (<50%), intermedie (50-69%), severe (≥70%), complete. L'US color Doppler consente una valutazione multiparametrica del grado di stenosi, basata sull'integrazione di parametri morfologici e velocimetrici. La velocità di picco sistolico, la velocità telediastolica della carotide interna e il rapporto tra velocità di picco sistolico della carotide interna e della carotide comune permettono una stima affidabile della severità della stenosi³⁰. Tali parametri devono essere sempre riportati nel referto. Una refertazione non standardizzata o esclusivamente qualitativa può determinare ambiguità interpretative e influenzare negativamente il processo decisionale. È pertanto raccomandato un referto strutturato, che includa a) grado di stenosi secondo NASCET, b) parametri velocimetrici, c) sede della lesione, d) caratteristiche morfologiche della placca, e) eventuali segni di instabilità, f) limitazioni tecniche.

Nelle stenosi intermedie, in particolare, la sola percentuale di riduzione del lume non consente una definizione completa del rischio ischemico. In questi casi, la presenza di sintomi neurologici, la progressione della stenosi o la coesistenza di

caratteristiche di placca ad alto rischio richiedono un'integrazione diagnostica mediante metodiche di imaging di secondo livello, quali la tomografia computerizzata (TC) e/o la risonanza magnetica nucleare (RMN)³¹.

Raccomandazioni per la quantificazione della stenosi carotidea

1. Il grado di stenosi carotidea deve essere espresso secondo i criteri NASCET con indicazione esplicita dei parametri velocimetrici principali.
2. La refertazione esclusivamente qualitativa deve essere evitata.
3. Nelle stenosi intermedie è necessario integrare grado di stenosi, caratteristiche di placca, quadro clinico, evitando di basarsi su un singolo parametro, così da attuare la migliore gestione terapeutica.
4. Il ricorso a metodiche di imaging di secondo livello è appropriato qualora esista discrepanza clinico-strumentale o quando l'informazione aggiuntiva possa modificare la strategia terapeutica.

METODICHE DI IMAGING NON INVASIVO PER LO STUDIO DELLA PLACCA CAROTIDEA

Le moderne tecniche non invasive di imaging consentono una caratterizzazione più completa della malattia, integrando dati anatomici, emodinamici e morfologici della placca³¹⁻³³ (Tabella 1). Con l'obiettivo di standardizzare la descrizione delle caratteristiche di placca e favorire una comunicazione uniforme tra le diverse discipline, è stato recentemente proposto il sistema Plaque-RADS (Reporting and Data System), applicabile a US, TC, RMN³⁴. Tale sistema classifica la placca carotidea in quattro categorie, dalla completa assenza di lesione alla placca complicata, facilitando l'integrazione delle informazioni di imaging nel processo decisionale.

Ultrasonografia

L'US rappresenta la metodica di primo livello nella valutazione della patologia carotidea, grazie alla sua ampia disponibilità, non invasività e basso costo. Oltre a stimare il grado di stenosi, l'US consente una prima valutazione delle caratteristiche morfologiche della placca, in particolare ecogenicità ed ecostruttura. Sulla base dell'ecogenicità, le placche possono essere suddivise in cinque tipi³⁵ (Figura 2), mentre sulla base dell'ecostruttura vengono classificate in placche omogenee (moderatamente o marcatamente ecogene) e placche eterogenee, caratterizzate dalla presenza di aree ipo-ecogene alternate ad aree più ecogene³¹ (Figura 3). Le placche ipo-ecogene ed eterogenee risultano più frequentemente associate a un core lipidico voluminoso ed emorragia intraplaacca, mentre le placche iperecogene e omogenee sono generalmente ricche in tessuto fibroso e calcificazioni³⁶⁻³⁸. È stato dimostrato che le placche ipo-ecogene ed eterogenee sono associate a un rischio aumentato di eventi ischemici cerebrali, indipendentemente dal grado di stenosi³⁹. La valutazione ecografica della morfologia di placca è operatore-dipendente⁴⁰. Per ridurre tale variabilità, sono stati introdotti sistemi di analisi quantitativa, tra cui la *gray-scale median* (GSM), che consente una stima riproducibile dell'ecogenicità della placca⁴¹. Valori bassi di GSM sono stati associati a un aumentato rischio di ictus⁴². L'identificazione di ulcerazioni di placca mediante US convenzionale può risultare complessa, soprattutto in presen-

Tabella 1. Confronto di differenti tecniche di imaging nella valutazione della placca carotidea vulnerabile.

Caratteristiche della placca	US	RMN	TC
Calcificazioni	+	++	+++
Ulcerazione	+	++	+++
Core lipidico necrotico	+/-	+++	+/-
Emorragia intrapacca	+/-	+++	+
Cappuccio fibroso sottile/rotto	-	+++	-
Neovascolarizzazione	+	+	+
Vantaggi	Accessibilità Rapidità Basso costo Ripetibilità	Accuratezza Riproducibilità*	Accessibilità Accuratezza**
Svantaggi	Operatore-dipendente Difficoltà tecniche***	Bassa accessibilità Alto costo Lunghi tempi Bassa risoluzione spaziale	Operatore-dipendente Radiazioni ionizzanti Mezzo di contrasto Scarsa differenziazione emorragia intrapacca-core lipidico

RMN, risonanza magnetica nucleare; TC, tomografia computerizzata; US, ultrasonografia.
 *Per emorragia intrapacca, core lipidico necrotico, calcificazioni, rottura del cappuccio fibroso, neoangiogenesi.
 **Per calcificazioni, placca ulcerata, emorragia intrapacca, rimodellamento vascolare.
 ***Per placche calcifiche con cono d'ombra, vaso tortuoso.

za di calcificazioni estese. Un'escavazione con profondità e larghezza >2 mm è generalmente considerata suggestiva di ulcerazione⁴³. L'impiego del color Doppler migliora l'accuratezza diagnostica, consentendo di evidenziare irregolarità della superficie di placca e turbolenze di flusso. L'US con mezzo di contrasto consente una migliore definizione della superficie di placca e permette la valutazione della neovascolarizzazione intrapacca, marker di infiammazione e vulnerabilità associato a prognosi sfavorevole⁴⁴.

Risonanza magnetica

La RMN ad alta risoluzione, considerata la metodica di riferimento per la valutazione della vulnerabilità di placca carotidea, identifica con elevata accuratezza il core necrotico lipidico, l'emorragia intrapacca, lo spessore del cappuccio fibroso e le ulcerazioni superficiali³³. Una classificazione basata su una versione modificata della classificazione dell'American Heart Association ha dimostrato una buona correlazione con i reperti istologici⁴⁵. Studi longitudinali hanno



Figura 2. Classificazione ecografica delle placche carotidee in base all'ecogenicità (classificazione di Gray-Weale modificata). Rappresentazione dei cinque tipi di placca.

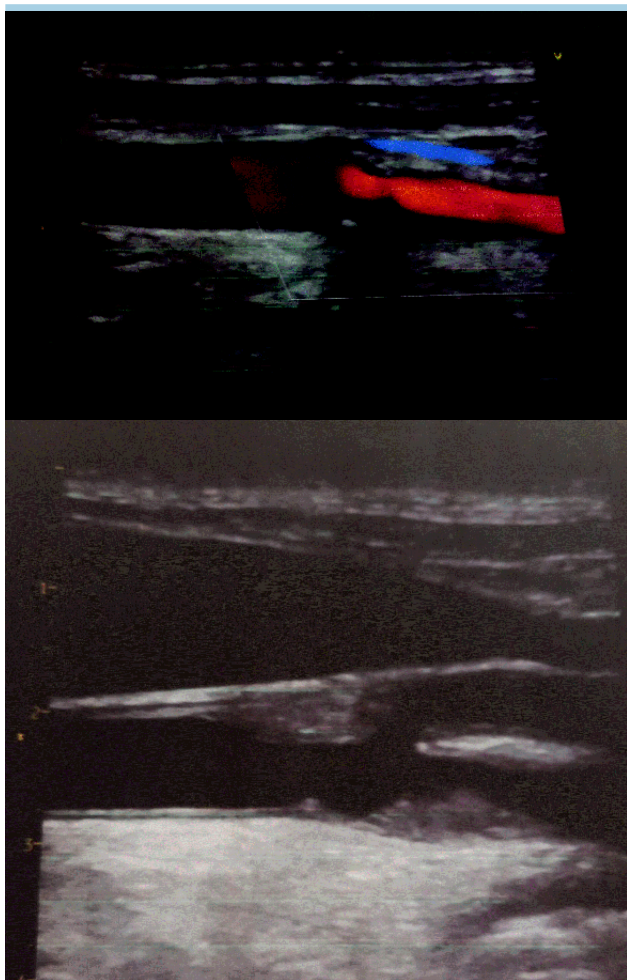


Figura 3. Classificazione ecografica delle placche carotidiche in base all'ecostruttura. Immagini rappresentative di placche omogenee e disomogenee, con differente distribuzione di componenti fibrose, lipidiche e calcifiche, valutate mediante B-mode.

documentato la capacità della RMN di rilevare variazioni temporali dei principali componenti della placca, in particolare emorragia intraplaacca e core lipidico⁴⁶. Tuttavia, l'utilizzo routinario della RMN è limitato da costi, disponibilità e tempi di acquisizione, rendendola poco adatta allo screening, ma utile nei casi in cui la caratterizzazione della placca possa modificare la strategia terapeutica.

Tomografia computerizzata

L'angio-TC offre un'elevata risoluzione spaziale e temporale ed è ampiamente utilizzata nella valutazione anatomica della patologia carotidea. Aree di bassa attenuazione (<60 HU) sono suggestive di placche ricche in lipidi o con emorragia intraplaacca⁴⁷. Un elevato *enhancement* della placca dopo mezzo di contrasto è stato associato a rottura del cappuccio fibroso⁴⁸. Inoltre, la TC consente una valutazione accurata delle calcificazioni e del rimodellamento vascolare. Il cosiddetto "segno dell'anello", caratterizzato da una sottile calcificazione periferica con nucleo centrale non calcifico, è stato associato a emorragia intraplaacca e aumentato rischio ischemico⁴⁹. Una correlazione significativa è stata dimostrata tra spessore delle calcificazioni e rimodellamento positivo del vaso⁵⁰.

Raccomandazioni per la diagnostica strumentale

1. L'imaging carotideo deve fornire una valutazione diagnostica che non si limiti al grado di stenosi, ma integri le caratteristiche morfologiche e di vulnerabilità della placca aterosclerotica mediante a) US color Doppler, metodica di primo livello che deve fornire una descrizione sistematica delle caratteristiche di placca, b) RMN ad alta risoluzione, metodica di scelta per la caratterizzazione della vulnerabilità di placca, in particolare quando tale informazione possa modificare la decisione terapeutica, c) TC angiografica, per la valutazione anatomica e delle calcificazioni in alternativa alla RMN, in particolare quando quest'ultima non sia disponibile.
2. La scelta della metodica di imaging deve seguire un approccio *step-wise*, a partire dal quesito clinico, valutando la disponibilità locale di tecniche di imaging e considerando l'impatto delle informazioni sulla gestione del paziente.

TRATTAMENTO DELLA STENOSI CAROTIDEA

La scelta terapeutica nella stenosi carotidea deve basarsi su una valutazione integrata che consideri la presenza di sintomi neurologici, il grado di stenosi, le caratteristiche di placca, le comorbidità, l'aspettativa di vita, la presenza di fragilità per le persone più anziane⁵¹ e l'esperienza del centro.

Pazienti sintomatici

I pazienti con storia di attacco ischemico transitorio (TIA) o ictus ischemico nel territorio ipsilaterale entro 6 mesi dal riscontro di stenosi carotidea vengono definiti sintomatici. Il rischio di recidiva ischemica in questi pazienti è massimo nelle prime settimane dall'evento, risulta perciò cruciale una gestione tempestiva. Il rischio di ictus per stenosi dell'arteria carotide interna >50% varia dal 5% all'8% entro 48h, aumenta fino al 17% entro le 72h, fino al 20% a 7 giorni e al 25% a 14 giorni⁵².

Nei pazienti con stenosi severa (70–99%), l'endoarteriectomia carotidea (CEA) confrontata con la sola OMT⁴⁷ determina una significativa riduzione del rischio di ictus e un miglioramento precoce della sensibilità barocettiva⁵³, che potrebbe contribuire al miglioramento dell'outcome, purché eseguita in centri con rischio perioperatorio di ictus o morte <6%¹⁵. Il beneficio è massimo quando l'intervento viene effettuato entro 14 giorni dall'esordio dei sintomi. Nelle stenosi intermedie, il beneficio della rivascolarizzazione è più modesto⁵⁴ e dipende da fattori clinici, quali età, sesso e comorbidità, anatomici e di imaging. In questi casi, la presenza di caratteristiche di placca ad alto rischio o di sintomi ricorrenti può orientare verso un approccio interventistico. Per stenosi <50%, la CEA non si associa a riduzione di morte/ictus rispetto alla OMT.

In pazienti con stenosi carotidea sintomatica, anche se per ictus ischemico minore o TIA, e ad alto rischio di sviluppare un ictus successivo, una duplice terapia antiaggregante con clopidogrel e acido acetilsalicilico (ASA), somministrata entro 24h e proseguita da 3 settimane a 3 mesi, riduce il rischio di un successivo evento più della monoterapia con ASA⁵⁵. Recentemente, il trial THALES (The Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Ticagrelor and ASA for Prevention of Stroke and Death) ha dimostrato una riduzione del 17% del rischio di morte o ictus con l'associazione ticagrelor e ASA rispetto ad ASA, a fronte però di un incremento delle emorragie⁵⁶.

In quattro trial randomizzati di grandi dimensioni che hanno confrontato CEA e stenting carotideo (CAS), il rischio di ictus e morte/ictus a 30 giorni è risultato essere maggiore dopo stenting, principalmente a causa del tasso più alto di ictus minore, soprattutto in soggetti di età >70 anni⁵⁷⁻⁶⁰. Il CAS è risultato associato a un rischio significativamente più basso di infarto miocardico, lesione del nervo cranico ed ematoma. Il CAS potrebbe essere preferito alla CEA in presenza di comorbidità severa e/o collo ostile⁶¹. Il CAS può anche essere considerato come alternativa alla chirurgia nei centri con rischio periprocedurale <6%.

Pazienti asintomatici

Nei pazienti asintomatici, il beneficio della rivascularizzazione risulta meno evidente. Due grandi trial, ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) e ACST-1 (Asymptomatic Carotid Surgery Trial), hanno confrontato CEA e OMT in pazienti asintomatici con stenosi carotidea 60-99%. Nell'ACAS, nei pazienti in OMT o dopo CEA, il tasso di morte/ictus ipsilaterale a 5 anni è risultato rispettivamente dell'11% e 5.1%, considerando che 18 pazienti del gruppo OMT erano passati a CEA per prevenire un ictus⁶². L'ACST-1 ha riportato percentuali di ictus a 5 anni del 6.4% per la chirurgia e dell'11.8% per la OMT (*number needed to treat* = 19)⁶³.

I progressi della terapia medica hanno significativamente ridotto il rischio ischemico annuale⁶⁴, attualmente stimato intorno all'1%⁶⁵, ponendo dubbi sui benefici della rivascularizzazione in molti pazienti asintomatici⁶⁶. Solo una quota minore e selezionata di pazienti asintomatici potrebbe trarre beneficio dalla rivascularizzazione. La selezione deve basarsi sulla presenza di fattori di alto rischio ischemico, quali rilevamento di microemboli al Doppler transcranico (importante fattore predittivo di ictus ipsilaterale), presenza di ecolucenza della placca all'US color Doppler, indicativa di un core necrotico ricco di lipidi o di emorragia intraplaacca, presenza di emorragia intraplaacca alla RMN, documentata progressione rapida del grado di stenosi e presenza di infarti cerebrali silenti documentati alla TC o RMN⁴⁹.

Nei pazienti asintomatici con stenosi $\geq 60\%$, la rivascularizzazione andrebbe considerata solo in presenza di aspettative di vita >5 anni e rischio perioperatorio documentato <3% e dopo valutazione multidisciplinare.

Gli studi randomizzati controllati che hanno confrontato CEA e CAS nei pazienti asintomatici hanno mostrato risultati complessivamente sovrapponibili con i due approcci in termini di eventi maggiori, con differenze nel profilo delle complicanze periprocedurali^{59,67-69}. Il recente trial CREST-2 (Carotid Revascularization and Medical Management for Asymptomatic Carotid Stenosis Trial), che ha confrontato rivascularizzazione, CAS o CEA, con OMT nei pazienti con stenosi carotidea di alto grado ($\geq 70\%$) asintomatica, ha dimostrato come lo stenting, ma non la chirurgia, sia superiore alla terapia medica per riduzione del rischio di ictus o morte a 4 anni⁷⁰.

La scelta tra CEA e CAS dovrebbe tener conto delle caratteristiche demografiche, anatomiche, cliniche e di imaging⁷¹. Nei pazienti con stenosi carotidea asintomatica >60% e con rischio chirurgico elevato per motivi tecnici e/o anatomici (paralisi controlaterale del ricorrente, immobilità del collo, tracheotomia, gravi lesioni tissutali da radiazioni o stenosi inaccessibili), clinici (insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione, grave insufficienza respiratoria, cardiopatia ischemica instabile, cardiopatia valvolare grave, grave insufficienza renale) ed emodinamici (occlusione della carotide controla-

terale), il CAS è indicato in alternativa alla CEA, purché eseguito in centri con documentata esperienza e tasso di rischio periprocedurale <3%.

Tra i fattori associati alle complicanze periprocedurali durante stenting vanno considerati l'anatomia dell'arco aortico (calcificazioni e morfologia), le caratteristiche della lesione (placca instabile/stabile, presenza di ulcerazione), l'anatomia vascolare (tortuosità vasale) e l'esperienza degli operatori. Nel corso della procedura di CAS, per prevenire l'embolizzazione distale di detriti provenienti dalla placca, si è progressivamente affermato l'utilizzo di dispositivi di protezione cerebrale ("filtri" in carotide interna distale o sistemi di occlusione prossimale)⁷². Inoltre, l'uso di stent carotideo *micromesh*, di seconda generazione, costituito da uno strato esterno autoespandibile che funziona da impalcatura per uno strato a "microrete" interno, minimizza il rischio embolico della procedura⁷³.

Rivascularizzazione transcrotidea

Recentemente è stata sviluppata una nuova tecnica ibrida per il trattamento della stenosi carotidea, la rivascularizzazione transcrotidea (TCAR) che prevede l'esposizione chirurgica e il clampaggio dell'arteria carotide comune prossimale e utilizza un sistema di neuroprotezione con inversione continua del flusso sanguigno carotideo attraverso uno shunt artero-venoso extracorporeo dall'arteria carotide alla vena femorale. Durante questo flusso invertito che protegge il cervello da eventuali detriti, si posiziona uno stent carotideo⁷⁴.

La TCAR è meno invasiva della CEA, ha durata minore e recupero più rapido. Il rischio di ictus perioperatorio è comparabile a quello della CEA, con un rischio più basso di infarto miocardico perioperatorio e di lesioni ai nervi cranici⁷⁵. A differenza del CAS transfemorale, la TCAR evita la manipolazione del catetere nell'arco aortico e consente l'uso di guaine e tubi di diametro maggiore per ottenere velocità di flusso dell'arteria carotidea più elevate di quanto sia possibile con cateteri transfemorali più piccoli. La TCAR ha dimostrato una riduzione significativa del rischio di ictus perioperatorio rispetto allo stenting, specialmente in pazienti anziani o ad alto rischio⁷⁶.

Integrazione con terapia medica ottimale

La OMT rappresenta il pilastro del trattamento della stenosi carotidea, sia nei pazienti rivascularizzati sia in quelli gestiti conservativamente. Essa comprende modifiche dello stile di vita e terapia farmacologica mirata al controllo dei principali fattori di rischio cardiovascolare. Il controllo pressorio, con target <130/80 mmHg, riduce significativamente il rischio di recidiva di ictus⁷⁷. Il trattamento ipolipemizzante intensivo con statine ad alto dosaggio, associate a ezetimibe, acido bempedoico, inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9), anticorpi monoclonali o *small interfering RNA*, è raccomandato per il raggiungimento di valori di colesterolo LDL <55 mg/dl^{78,79}. Il recente studio REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events With Icosapent Ethyl-Intervention Trial) ha documentato l'efficacia dell'acido eicosapentaenoico altamente purificato nel prevenire gli eventi cardiovascolari in pazienti con trigliceridi >150 mg/dl e malattia cardiovascolare, inclusa la stenosi carotidea $\geq 70\%$ e il diabete con fattori di rischio addizionali⁸⁰. Le linee guida 2021 dell'American Diabetes Association suggeriscono valori target di emoglobina glicosilata <7%⁸¹. Le terapie ipoglicemizzanti da preferire, con provati benefici cardiovascolari, includono la metformina, gli agonisti del recettore del *glucagon-like peptide-1* e gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2.

La terapia antiaggregante con ASA 100 mg oppure clopidogrel 75 mg è indicata nella prevenzione primaria dell'ictus. Il trial COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) ha dimostrato che l'aggiunta di rivaroxaban a basso dosaggio (2.5 mg bid) ad ASA migliora l'outcome cardiovascolare in pazienti con malattia vascolare aterosclerotica stabile, inclusi circa 2000 pazienti con stenosi carotidea $\geq 50\%$ o precedente rivascolarizzazione carotidea⁸². Considerando i dati disponibili, le linee guida, le zone grigie, soprattutto per quanto riguarda i pazienti asintomatici, le principali raccomandazioni terapeutiche sono le seguenti:

Raccomandazioni per il trattamento della stenosi carotidea
1. La rivascolarizzazione è raccomandata nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica $\geq 70\%$, preferibilmente entro 14 giorni dall'evento ischemico, ove il rischio perioperatorio sia $< 6\%$. Il timing deve tuttavia tenere conto della stabilità neurologica, dell'estensione dell'evento ischemico e delle condizioni cliniche generali del paziente, utilizzando indici di fragilità e la valutazione geriatrica nei più anziani.
2. Nelle stenosi intermedie sintomatiche, la decisione terapeutica deve essere individualizzata, considerando età, sesso, comorbidità, caratteristiche di imaging e rischio di ictus omolaterale. Il beneficio è maggiore nei pazienti di età < 75 anni, di sesso maschile, diabetici, in assenza di comorbidità e di fragilità che riducano la prognosi. La presenza di caratteristiche di vulnerabilità della placca all'imaging (ulcerazione, emorragia intraplacca, nucleo lipidico voluminoso) e di un elevato rischio di ictus omolaterale precoce rafforzano l'indicazione alla rivascolarizzazione. La decisione deve essere assunta nell'ambito di una valutazione multidisciplinare, integrando fattori clinici, anatomici e di imaging, ed eseguita in centri ad alto volume con rischio periprocedurale $< 6\%$.
3. Nei pazienti asintomatici, la OMT rappresenta il trattamento di base e deve includere modifiche intensive dello stile di vita, raggiungimento dei target pressori e di colesterolo LDL, trattamento ottimale del diabete e terapia antiaggregante.
4. Nei pazienti asintomatici, la rivascolarizzazione deve essere riservata a pazienti che presentino caratteristiche cliniche e/o di imaging associate ad aumentato rischio di ictus omolaterale, in caso di aspettativa di vita > 5 anni, e ove il rischio periprocedurale risulti $< 3\%$.
5. La scelta tra CEA, CAS e TCAR deve essere individualizzata e basata su una valutazione integrata di fattori clinici, anatomici, emodinamici e di imaging, nonché sull'esperienza del centro. La CEA rappresenta il trattamento preferibile nei pazienti a rischio chirurgico basso-moderato. Il CAS può essere considerato un'alternativa valida in centri con comprovata esperienza, in particolare nei pazienti con elevato rischio chirurgico o anatomia sfavorevole alla CEA. La TCAR costituisce una preferibile opzione nei pazienti ad alto rischio per stenting transfemorale o chirurgia, soprattutto se anziani o con arco aortico complesso, in quanto consente una riduzione del rischio embolico periprocedurale mediante inversione del flusso.
6. La gestione dei pazienti con stenosi carotidea, in particolare nei casi sintomatici complessi o asintomatici selezionati per rivascolarizzazione, deve avvenire all'interno di un percorso multidisciplinare. Le decisioni terapeutiche devono essere prese in centri con documentata esperienza, volumi adeguati e monitoraggio continuo degli outcome periprocedurali.

Il Graphical Abstract rappresenta un sintetico algoritmo diagnostico-terapeutico per la malattia aterosclerotica carotidea proposto dal tavolo di lavoro SICOA-GISE.

SCENARI CLINICI COMPLESSI

Coesistenza di stenosi carotidea e patologia coronarica

La malattia carotidea e la cardiopatia ischemica condividono fattori di rischio e frequentemente coesistono⁸³. Nei pazienti sottoposti ad angiografia coronarica è stata documentata una correlazione diretta tra gravità della coronaropatia e presenza di stenosi carotidea significativa⁸⁴. Recentemente, analoga correlazione è stata riportata in soggetti valutati mediante TC coronarica⁸⁵. Nei candidati a bypass aortocoronarico (BPAC), la prevalenza di stenosi carotidea clinicamente rilevante può raggiungere il 10-13%⁸⁶. La gestione della patologia combinata carotidea e coronarica è complessa e deve essere individualizzata. L'approccio chirurgico combinato (CEA + BPAC nella stessa seduta) è gravato da un rischio perioperatorio elevato ed è pertanto riservato a casi selezionati. Più frequentemente, le procedure vengono eseguite in modo sequenziale (*staged*), definendo la priorità sulla base del rischio ischemico prevalente⁸⁷. In centri dotati di sale operatorie ibride e di team multidisciplinari esperti, può essere considerato un approccio ibrido, con trattamento percutaneo della stenosi carotidea seguito da BPAC nella stessa seduta. In tale contesto, il CAS viene generalmente eseguito per primo, a paziente sveglio, per consentire il monitoraggio neurologico intraprocedurale, utilizzando sistemi di protezione cerebrale.

Coesistenza di stenosi aortica severa e malattia carotidea in pazienti candidati a impianto transcateretere di valvola aortica

La stenosi aortica severa e la malattia carotidea condividono numerosi fattori di rischio aterosclerotici. Nei pazienti candidati a impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI), una stenosi carotidea $\geq 50\%$ è riportata in circa il 10% dei casi, mentre una stenosi severa ($\geq 70\%$) è meno frequente⁸⁸. I dati disponibili sul ruolo prognostico della stenosi carotidea nel rischio di ictus post-TAVI sono discordanti. Alcuni studi non hanno dimostrato un'associazione indipendente, mentre altri suggeriscono un rischio aumentato in presenza di malattia carotidea severa o bilaterale⁸⁹. Tale eterogeneità riflette differenze nelle definizioni di stenosi, nei criteri diagnostici di ictus e nelle tecniche di TAVI utilizzate. Le più recenti linee guida ESC/EACTS sulle valvulopatie non raccomandano uno screening carotideo routinario in tutti i candidati a TAVI e non esiste, allo stato attuale, un consenso univoco sulla gestione della stenosi carotidea severa in questo contesto^{90,91}. Le opzioni terapeutiche, che includono OMT, rivascolarizzazione carotidea (CEA o CAS) differita o concomitante, devono essere personalizzate. La decisione deve basarsi su sintomatologia neurologica, età, comorbidità, fragilità, grado e lateralità della stenosi carotidea, perfusione cerebrale, rischio procedurale globale e anatomia vascolare, all'interno di una discussione multidisciplinare in Heart-Brain Team^{51,66,70}.

In sintesi, nei pazienti con patologia carotidea e coronarica, si raccomanda una strategia terapeutica individualizzata sulla base del rischio ischemico prevalente e delle condizioni cliniche globali. L'approccio chirurgico combinato carotideo-coronarico deve essere riservato a casi selezionati, in centri con

elevata esperienza. Nei candidati a TAVI, lo screening carotideo routinario non è raccomandato, ma va considerato qualora sia presente anche solo il sospetto di sintomi neurologici. Anche la gestione della stenosi carotidea severa nei pazienti sottoposti a TAVI deve essere personalizzata, valutando sintomatologia, grado di stenosi e rischio procedurale. La discussione multidisciplinare in Heart-Brain Team rappresenta il modello decisionale di riferimento negli scenari clinici complessi.

FOLLOW-UP DELLA STENOSI CAROTIDEA

Vi sono scarse raccomandazioni per il follow-up di pazienti con stenosi carotidea. In uno studio di coorte retrospettivo che ha incluso 2956 pazienti con stenosi carotidea <60%, valutati con US tra agosto 1998 e marzo 2015, la frequenza di progressione per il gruppo con stenosi 0-39% e con stenosi 40-59% è risultata essere del 5.34% e 30%, rispettivamente. I pazienti con stenosi carotidea 0-39% dovrebbero essere rivalutati con US a distanza di 6 anni, mentre i pazienti con stenosi 40-59% dovrebbero essere riesaminati annualmente⁹².

Sebbene non sia stato identificato un programma di follow-up standardizzato per i pazienti con malattia carotidea, è chiara la necessità di programmi individualizzati, diversi a seconda delle comorbidità e dell'età, che garantiscano un'efficace prevenzione e gestione dei fattori di rischio modificabili e delle eventuali comorbidità. La gestione della malattia aterosclerotica nelle sue diverse manifestazioni cliniche prevede un intervento complesso che comprende non solo la terapia medica e di rivascolarizzazione, ma anche corretta alimentazione, cessazione del fumo, attenzione alla qualità del sonno, esercizio fisico individualizzato, educazione sanitaria e supporto psicologico. Nei pazienti con malattia carotidea sintomatica la riabilitazione cardiologica potrebbe avere un ruolo

terapeutico additivo e sinergico con quella neuromotoria⁹³. Studi prospettici e longitudinali sono necessari per mettere a punto strategie di follow-up, prevenzione secondaria e riduzione delle disabilità, anche rispondenti al progressivo invecchiamento della popolazione.

RIASSUNTO

La malattia aterosclerotica carotidea rappresenta una delle principali cause di ictus ischemico. Essa si configura come un continuum patologico che comprende l'aumentato spessore medio-intimale, la formazione della placca aterosclerotica e lo sviluppo di stenosi carotidea clinicamente significativa. Le metodiche di imaging non invasivo consentono oggi una caratterizzazione sempre più accurata della placca carotidea in termini di composizione, ecogenicità, ecostruttura, presenza di emorragia intrapacca, ulcerazioni e rimodellamento vascolare, elementi strettamente associati all'instabilità di placca e al rischio di eventi ischemici. Parallelamente, i progressi della terapia medica e delle tecniche di rivascolarizzazione hanno migliorato la prognosi ma reso più complessa la scelta terapeutica nel singolo paziente, richiedendo l'integrazione tra dati clinici, anatomici, emodinamici e di imaging. Nonostante la disponibilità di linee guida internazionali, persistono aree di incertezza e significative eterogeneità nella pratica clinica, nella terminologia utilizzata, nei criteri di stratificazione del rischio e nelle indicazioni alla rivascolarizzazione, in particolare nei pazienti asintomatici o con stenosi di grado intermedio. L'obiettivo del presente documento di consenso SICOA-GISE è armonizzare il linguaggio tra le diverse discipline coinvolte (cardiologia, neurologia, radiologia, chirurgia vascolare), promuovere un approccio multidisciplinare e fornire indicazioni pratiche sull'uso appropriato delle tecniche di imaging, sui criteri di identificazione della placca ad alto rischio e sull'integrazione tra terapia medica e interventistica.

Parole chiave. Angioplastica carotidea; Endoarteriectomia carotidea; Imaging non invasivo; Placca carotidea; Prevenzione cardiovascolare; Spessore medio-intimale carotideo; Stenosi carotidea.

BIBLIOGRAFIA

- Dossabhoy S, Arya S. Epidemiology of atherosclerotic carotid artery disease. *Semin Vasc Surg* 2021;34:3-9. <https://doi.org/10.1053/j.semvasc.2021.02.013>
- Song P, Fang Z, Wang H, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob Health* 2020;8:e721-9. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30117-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30117-0)
- Kakkos SK, Sabetai M, Tegos T, et al.; ACSRS Study Group. Silent embolic infarcts on computed tomography and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2009;49:902-9. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.10.059>
- McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000;72(Suppl):1307S-1315S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.5.1307S>
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intima plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.74.6.1399>
- Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991;134:250-6. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116078>
- Folsom AR, Wu KK, Shahar E, Davis CE. Association of hemostatic variables with prevalent cardiovascular disease and asymptomatic carotid atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1829-36. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.13.12.1829>
- Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997;96:4219-4225. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.12.4219>
- Gaeta G, De Michele M, Cuomo S, et al. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343:840-6. <https://doi.org/10.1056/NEJM200009213431203>
- Lim TK, Lim E, Dwivedi G, Kooner J, Senior R. Normal value of carotid intima-media thickness – a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:112-6. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.05.002>
- Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, et al. Recommendations for the assessment of carotid arterial plaque by ultrasound for the characterization of atherosclerosis and evaluation of cardiovascular risk: from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:917-33. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.04.021>
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:75-80. <https://doi.org/10.1159/000097034>
- De Michele M, Zaccaro DJ, Bond MG. Assessment of carotid intima-media thickness in subjects with ischemic cerebrovascular events undergoing endarterectomy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:536-42. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2005.10.002>
- Carr S, Farb A, Pearce WH, Virmani R, Yao JS. Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 1996;23:755-65. [https://doi.org/10.1016/S0741-5214\(96\)70237-9](https://doi.org/10.1016/S0741-5214(96)70237-9)
- Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003;108:1664-72. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000087480.94275.97>
- Gerosa C, Cerrone G, Suri JS, et al. The human carotid atherosclerotic plaque:

- an observational review of histological scoring systems. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023;27:3784-92. https://doi.org/10.26355/eurrev_202304_32179
17. Garbin U, Baggio E, Stranieri C, et al. Expansion of necrotic core and shedding of Merck receptor in human carotid plaques: a role for oxidized polyunsaturated fatty acids? *Cardiovasc Res* 2013;97:125-33. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs301>
18. Goikuria H, Vandenbroeck K, Alloza I. Inflammation in human carotid atheroma plaques. *Cytokine Growth Factor Rev* 2018;39:62-70. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.01.006>
19. Guo ZY, Zhang B, Yan YH, et al. Specific matrix metalloproteinases and calcification factors are associated with the vulnerability of human carotid plaque. *Exp Ther Med* 2018;16:2071-9. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6424>
20. Trostorf F, Buchkremer M, Harmjan A, et al. Fibrous cap thickness and smooth muscle cell apoptosis in high-grade carotid artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:528-35. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2004.11.012>
21. Larson AS, Brinjikji W, Savastano L, et al. Carotid intraplaque hemorrhage and stenosis: at what stage of plaque progression does intraplaque hemorrhage occur, and when is it most likely to be associated with symptoms? *AJNR Am J Neuroradiol* 2021;42:1285-90. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7133>
22. Fisher M, Paganini-Hill A, Martin A, et al. Carotid plaque pathology: thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis. *Stroke* 2005;36:253-7. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000152336.71224.21>
23. Pugliese L, Spiritiglozzi L, Di Tosto F, et al. Association of plaque calcification pattern and attenuation with instability features and coronary stenosis and calcification grade. *Atherosclerosis* 2020;311:150-7. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.021>
24. Yoshida K, Fukumitsu R, Kurosaki Y, et al. The association between expansive arterial remodeling detected by high-resolution MRI in carotid artery stenosis and clinical presentation. *J Neurosurg* 2015;123:434-40. <https://doi.org/10.3171/2014.12.JNS14185>
25. Arroyo LH, Lee RT. Mechanisms of plaque rupture: mechanical and biological interactions. *Cardiovasc Res* 1999;41:369-75. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(98\)00308-3](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(98)00308-3)
26. Cheng SF, Brown MM, Simister RJ, Richards T. Contemporary prevalence of carotid stenosis in patients presenting with ischaemic stroke. *Br J Surg* 2019;106:872-8. <https://doi.org/10.1002/bjs.11136>
27. Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998;339:1415-25. <https://doi.org/10.1056/NEJM19981123392002>
28. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, et al; ESC Scientific Document Group. Linee guida ESC 2024 per la gestione delle patologie delle arterie periferiche e dell'aorta. *G Ital Cardiol* 2025;26 (Suppl 1):e1-e169. <https://doi.org/10.1714/4411.44050>
29. Marini M, Stabile E. Linee guida europee su arteriopatia periferica e patologie dell'aorta: cosa c'è di nuovo? *G Ital Cardiol* 2024;25:855-8. <https://doi.org/10.1714/4372.43694>
30. Ottakath N, Al-Maadeed S, Zughaier SM, et al. Ultrasound-based image analysis for predicting carotid artery stenosis risk: a comprehensive review of the problem, techniques, datasets, and future directions. *Diagnostics (Basel)* 2023;13:2614. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13152614>
31. Saba L, Brinjikji W, Spence JD, et al. Roadmap consensus on carotid artery plaque imaging and impact on therapy strategies and guidelines: an international, multispecialty, expert review and position statement. *AJNR Am J Neuroradiol* 2021;42:1566-75. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7223>
32. Murgia A, Erta M, Suri JS, Gupta A, Wintermark M, Saba L. CT imaging features of carotid artery plaque vulnerability. *Ann Transl Med* 2020;8:1261. <https://doi.org/10.21037/atm-2020-cass-13>
33. Porambo ME, DeMarco JK. MR imaging of vulnerable carotid plaque. *Cardiovasc Diagn Ther* 2020;10:1019-31. <https://doi.org/10.21037/cdt.2020.03.12>
34. Saba L, Cau R, Murgia A, et al. Carotid Plaque-RADS: a novel stroke risk classification system. *JACC Cardiovasc Imaging* 2024;17:62-75. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2023.09.005>
35. Geroulakos G, Hobson RW, Nicolaides A. Ultrasonic plaque morphology in predicting stroke risk. *Br J Surg* 1996;83:582-7. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800830505>
36. Reilly LM, Lusby RJ, Hughes L, Ferrell LD, Stoney RJ, Ehrenfeld WK. Carotid plaque histology using real-time ultrasonography. Clinical and therapeutic implications. *Am J Surg* 1983;146:188-93. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(83\)90370-7](https://doi.org/10.1016/0002-9610(83)90370-7)
37. Widder B, Paulat K, Hachspacher J, et al. Morphological characterization of carotid artery stenoses by ultrasound duplex scanning. *Ultrasound Med Biol* 1990;16:349-54. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(90\)90064-j](https://doi.org/10.1016/0301-5629(90)90064-j)
38. Grønholdt MLM. Ultrasound and lipoproteins as predictors of lipid-rich, rupture-prone plaques in the carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2-13. <https://doi.org/10.1161/01.atv.19.1.2>
39. Arnold JAC, Modaresi KB, Thomas N, Taylor PR, Padayachee TS. Carotid plaque characterization by duplex scanning: observer error may undermine current clinical trials. *Stroke* 1999;30:61-5. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.1.61>
40. El-Barghouty N, Geroulakos G, Nicolaides A, Androulakis A, Bahal V. Computer-assisted carotid plaque characterisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;9:389-93. [https://doi.org/10.1016/s1078-5884\(05\)80005-x](https://doi.org/10.1016/s1078-5884(05)80005-x)
41. El-Barghouty N, Levine T, Ladva S, Flanagan A, Nicolaides A. Histological verification of computerised carotid plaque characterisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:414-6. [https://doi.org/10.1016/s1078-5884\(96\)80172-9](https://doi.org/10.1016/s1078-5884(96)80172-9)
42. Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M, et al.; Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events results from the ACSRS study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:275-84. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2005.04.031>
43. de Bray JM, Baud JM, Dauzat M. Consensus concerning the morphology and the risk of carotid plaques. *Cerebrovasc Dis* 1997;7:289-96. <https://doi.org/10.1159/000108415>
44. Saha SA, Gourinini V, Feinstein SB. The use of contrast-enhanced ultrasonography for imaging of carotid atherosclerotic plaques: current evidence, future directions. *Neuroimaging Clin N Am* 2016;26:81-96. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2015.09.007>
45. Cai JM, Hatsukami TS, Ferguson MS, Small R, Polissar NL, Yuan C. Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;106:1368-73. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000028591.44554.f9>
46. Pletsch-Borba L, Selwaness M, van der Lugt A, Hofman A, Franco OH, Vernooij MW. Change in carotid plaque components: a 4-year follow-up study with serial MR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:184-92. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.12.026>
47. Chrencik MT, Khan AA, Luther L, et al. Quantitative assessment of carotid plaque morphology (geometry and tissue composition) using computed tomography angiography. *J Vasc Surg* 2019;70:858-68. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.11.050>
48. Zhao X, Hippe DS, Li R, et al.; CARE-II Study Collaborators. Prevalence and characteristics of carotid artery high-risk atherosclerotic plaques in Chinese patients with cerebrovascular symptoms: a Chinese Atherosclerosis Risk Evaluation II Study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005831. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005831>
49. Baradaran H, Eisenmenger LB, Hinckley PJ, et al. Optimal carotid plaque features on computed tomography angiography associated with ischemic stroke. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e019462. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019462>
50. Xu S, Zhang J, Yang J, et al. Evaluating the association between vascular remodeling and plaque calcification patterns of the carotid artery and its effects on ischemic symptoms using CT angiography. *Cardiovasc Diagn Ther* 2024;14:229-39. <https://doi.org/10.21037/cdt-23-428>
51. Pandit V, Lee A, Zeeshan M, et al. Effect of frailty syndrome on the outcomes of patients with carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2020;71:1595-600. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.08.235>
52. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ; Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15785-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15785-1)
53. Dalla Vecchia L, Barbic F, Galli A, et al. Favorable effects of carotid endarterectomy on baroreflex sensitivity and cardiovascular neural modulation: a 4-month follow-up. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;304:R1114-20. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00078.2013>
54. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)09292-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)09292-1)
55. Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, Foroutan F, Siemieniuk RA, Guyatt G. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high-risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;363:k5108. <https://doi.org/10.1136/bmj.k5108>
56. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al.; THALES Investigators. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA.

- N Engl J Med 2020;383:207-17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916870>
57. Mas JL, Chatellier G, Beysses B, et al.; EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-71. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061752>
58. Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H, et al.; 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;368:1239-47. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69122-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69122-8)
59. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al.; CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912321>
60. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, et al.; International Carotid Stenting Study Investigators. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:985-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60239-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60239-5)
61. White CJ, Brott TG, Gray WA, et al. Carotid artery stenting: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:155-70. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.05.007>
62. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-8. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520420037035>
63. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al.; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16146-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16146-1)
64. Donners SJA, van Velzen TJ, Cheng SF, et al.; ECST-2 Investigators. Optimised medical therapy alone versus optimised medical therapy plus revascularisation for asymptomatic or low-to-intermediate risk symptomatic carotid stenosis (ECST-2): 2-year interim results of a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol* 2025;24:389-99. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(25\)00107-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(25)00107-3)
65. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke* 2010;41:e11-7. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.561837>
66. Giannandrea D, Ricci S. Stenosi carotidea asintomatica: identificare i pazienti per la rivascolarizzazione. *G Ital Cardiol* 2021;22:554-60. <https://doi.org/10.1714/3629.36106>
67. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, et al.; ACT I Investigators. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med* 2016;374:1011-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515706>
68. Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U, et al. Angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy compared to best medical treatment: one-year interim results of SPACE-2. *Int J Stroke* 2019;15:1747493019833017. <https://doi.org/10.1177/1747493019833017>
69. Halliday A, Bulbulia R, Bonati LH, et al.; ACST-2 Collaborative Group. Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *Lancet* 2021;398:1065-73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01910-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01910-3)
70. Brott TG, Howard G, Lal BK, et al.; CREST-2 Investigators. Medical management and revascularization for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med* 2026;394:219-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2508800>
71. Wang J, Bai X, Wang T, Dmytriw AA, Patel AB, Jiao L. Carotid stenting versus endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2022;53:3047-54. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.038994>
72. Micciché E, Condello F, Cao D, et al. Procedural embolic protection strategies for carotid artery stenting: current status and future prospects. *Expert Rev Med Devices* 2023;20:373-91. <https://doi.org/10.1080/17434440.2023.2198124>
73. Stabile E, de Donato G, Musialek P, et al. Use of dual-layered stents in endovascular treatment of extracranial stenosis of the internal carotid artery: results of a patient-based meta-analysis of 4 clinical studies. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:2405-11. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.06.047>
74. Luk Y, Chan YC, Cheng SW. Transcarotid artery revascularization as a new modality of treatment for carotid stenosis. *Ann Vasc Surg* 2020;64:397-404. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2019.11.001>
75. Gao J, Chen Z, Kou L, Zhang H, Yang Y. The efficacy of transcarotid artery revascularization with flow reversal system compared to carotid endarterectomy: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:695295. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.695295>
76. Schermerhorn ML, Liang P, Eldrup-Jorgensen J, et al. Association of transcarotid artery revascularization vs transfemoral carotid artery stenting with stroke or death among patients with carotid artery stenosis. *JAMA* 2019;322:2313-22. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.18441>
77. Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, et al.; Recurrent Stroke Prevention Clinical Outcome (RESPECT) Study Group. Effect of standard vs intensive blood pressure control on the risk of recurrent stroke: a randomized clinical trial and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019;76:1309-18. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2167>
78. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
79. Robinson JG, Heistad DD, Fox KA. Atherosclerosis stabilization with PCSK-9 inhibition: an evolving concept for cardiovascular prevention. *Atherosclerosis* 2015;243:593-7. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.023>
80. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>
81. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S73-84. <https://doi.org/10.2337/dc21-S006>
82. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>
83. Abou-Assi S, Hanak CR, Khalifeh A, et al. Concomitant carotid and coronary artery disease management: a review of the literature. *Ann Vasc Surg* 2025;113:319-26. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2024.09.038>
84. Steinvil A, Sadeh B, Arbel Y, et al. Prevalence and predictors of concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:779-83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.047>
85. Addeo L, Guarini P, Tedeschi C, et al. High-risk coronary plaques and carotid duplex findings in asymptomatic patients undergoing primary prevention assessment. *J Cardiovasc Dev Dis* 2026;13:88. <https://doi.org/10.3390/jcdd13020088>
86. Ranjan R, Adhikary D, Das D, Adhikary AB. Prevalence and risk factors analysis of carotid stenosis among ischaemic heart diseases patient in Bangladesh: a cross-sectional study. *Int J Gen Med* 2022;15:3325-31. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S349846>
87. Fiorentino MF, Mikus E, Nerla R, et al. Simultaneous carotid artery stenting and coronary artery bypass grafting in urgent patients: a single center experience. *J Clin Med* 2024;13:7180. <https://doi.org/10.3390/jcm13237180>
88. Vella A, Roux O, Antiochos P, et al. Meta-analysis of the prognostic significance of carotid artery stenosis in patients who underwent transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2023;200:225-31. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.04.031>
89. Theodoropoulou T, Vythoulkas-Biotis N, Apostolos A, et al. Major clinical outcomes in patients with carotid artery stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiol* 2025;256:145-54. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2025.09.007>
90. Praz F, Borger MA, Lanz J, et al.; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2025;46:4635-736. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf194>
91. Rossi PJ, Wood JC, Jim J. Concomitant transcarotid artery revascularization and transcatheter aortic valve replacement. *J Vasc Surg Cases Innov Tech* 2020;6:205-8. <https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2020.03.022>
92. Bluth E, Mohammed A, Fort D, Bouche R, Collins J, Price-Haywood EG. Differential rates of progression of low-grade carotid stenosis detected by follow-up ultrasound: a single institution experience. *Clin Imaging* 2020;67:170-6. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.06.048>
93. Boyne P, Billinger SA, Reisman DS, et al. Optimal intensity and duration of walking rehabilitation in patients with chronic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2023;80:342-51. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.0033>