



Registro ITACA

Registro osservazionale multicentrico nazionale per la raccolta dei dati relativi a malformazione carotidea tipo web (Carotid Web) associata o meno ad evento cerebrovascolare ischemico

SINOSSI DEL PROTOCOLLO

Titolo	ITAlian multicentre registry of patients with symptomatic and asymptomatic CARotid-web (ITACA)
Obiettivi	Raccogliere su larga scala dati demografici, fisiopatologici, anatomopatologici, clinici e radiologici di pazienti con Carotid Web (CaW) in modo tale da caratterizzare la frequenza, l'aspetto anatomo/funzionale, l'evoluzione naturale e la migliore strategia terapeutica di questa rara malformazione carotidea
Disegno dello studio	Registro osservazionale multicentrico retrospettivo e prospettico
Popolazione	Pazienti portatori di malformazione della parete carotidea definita come Carotid Web affetti o meno da evento vascolare cerebrale correlato al CaW
Criteri di inclusione	Pazienti di età maggiore di 18 anni, diagnosi di Carotid Web ottenuta tramite metodiche di imaging ad alta affidabilità (AngioTC o Angiografia a Sottrazione Digitale) confermata da due neuroradiologi esperti
Criteri di esclusione	Diagnosi di Carotid Web ottenuta tramite metodiche di imaging a bassa affidabilità (es. EcoColorDoppler dei Tronchi Sovraortici), discordanza sulla conferma della diagnosi di CaW tra i due neuroradiologi esperti, mancata firma del consenso informato
Endpoint	EP primario: - Valutare il tasso di nuovo evento/ricorrenza di evento cerebrovascolare ischemico (ictus o TIA) ipsilaterale al web durante il follow-up. EP secondari: - Descrizione anatomo-patologica del CaW per comprenderne l'eziopatogenesi; - Individuazione di caratteristiche anatomiche e funzionali del CaW correlate al rischio di evento ischemico cerebrale; - Evoluzione anatomica del CaW o comparsa di malformazioni vascolari ai controlli radiologici seriat; - Esito funzionale valutato con mRS a 3 mesi e mortalità a 3 mesi nei pazienti con CaW e ictus ischemico
Durata di arruolamento	Sono previsti un reclutamento retrospettivo di 5 anni ed un reclutamento prospettico di tre anni (da giugno 2026 a giugno 2029)
Analisi statistica	Valutazione del rischio a lungo termine di ictus e TIA in pazienti con CaW in base alle caratteristiche cliniche e radiologiche dei pazienti



PROTOCOLLO

Titolo

ITALian multicentre registry of patients with symptomatic and asymptomatic CArotid-web (ITACA)

Background e Razionale

Il Carotid Web (CaW) è una rara malformazione carotidea, caratterizzata da una membrana iperplastica aggettante verso l'interno del lume carotideo. La sua particolare anatomia può indurre un'alterazione del flusso sanguigno, tale da provocare la formazione di trombi potenzialmente emboligeni. Si stima infatti che il CaW sia responsabile di circa il 13% degli ictus criptogenetici, con maggiore prevalenza in pazienti di sesso femminile, di etnia nera e caraibica, con età inferiore rispetto a quella dei pazienti con ictus da altre cause e spesso in assenza dei classici fattori di rischio cardiovascolari¹. Nonostante il crescente interesse clinico e scientifico, numerosi aspetti del CaW rimangono tuttora poco chiari. In particolare la patogenesi, la fisiopatologia, l'evoluzione naturale, il miglior approccio diagnostico, il rischio di evento cerebrovascolare nei soggetti con malformazione asintomatica e le strategie terapeutiche ottimali, sia in prevenzione primaria che secondaria, non sono ancora stati definiti con certezza. La bassa prevalenza della malformazione rappresenta un ostacolo alla conduzione di trial clinici randomizzati, limitando le possibilità di generare evidenze di alto livello. Ad oggi, la maggior parte dei dati disponibili deriva infatti da studi monocentrici con casistiche limitate; a ciò conseguono un rallentamento del progresso della conoscenza ed un ostacolo all'elaborazione di linee guida condivise. In questo contesto, l'istituzione di registri nazionali e studi osservazionali multicentrici rappresenta una strategia fondamentale per acquisire evidenze solide e generalizzabili. Il registro nazionale francese CAROWEB ne è un esempio: in poco più di due anni sono stati inclusi 244 pazienti, dimostrando la fattibilità e l'utilità di questo approccio: grazie ad esso è stata infatti raggiunta una migliore comprensione di quelli che sono gli aspetti epidemiologici, clinici, radiologici e terapeutici di questa rara malformazione carotidea².

Da queste premesse nasce il presente registro, che si pone l'obiettivo di contribuire in modo significativo alla comprensione del Carotid Web, colmando le attuali lacune conoscitive attraverso la raccolta sistematica di dati clinici, radiologici e terapeutici in una coorte estesa e rappresentativa.

Obiettivi

Raccogliere dati demografici, fisiopatologici, anatomopatologici, clinici e radiologici di pazienti con Carotid Web manifestatisi con ictus ischemico/TIA o di riscontro fortuito in pazienti asintomatici per evento vascolare cerebrale, allo scopo di:



- stimare la frequenza del riscontro di CaW nei pazienti affetti da Ictus/TIA ricoverati presso i Centri Ictus aderenti al progetto;
- caratterizzare l'anatomia e l'aspetto emodinamico dei CaW associati a ictus ischemico/TIA rispetto ai CaW asintomatici per evento cerebrovascolare, con l'obiettivo di individuare eventuali parametri associati ad aumentato rischio di evento cerebrovascolare;
- valutare l'efficacia e la sicurezza delle strategie terapeutiche utilizzate nei CaW, in prevenzione primaria o secondaria di eventi ischemici cerebrali;
- studiare l'evoluzione naturale del CaW grazie a imaging vascolare seriato nel tempo nei pazienti in cui si è deciso di non procedere a trattamento chirurgico o endovascolare del CaW;
- studiare se esiste un'associazione con altre patologie della parete vascolare intracranica ed extracranica.

Disegno dello Studio

Registro osservazionale multicentrico retrospettivo e prospettico.

L'inserimento del paziente portatore di CaW nel registro non modifica in nessun modo le decisioni diagnostiche e terapeutiche riguardanti il paziente, che rimangono di competenza indiscutibile e imprescindibile del curante.

Popolazione

Pazienti portatori di malformazione della parete carotidea definita come Carotid Web, osservati presso Centri Ictus italiani aderenti al progetto, che siano o meno affetti da evento vascolare cerebrale correlato al CaW. È infatti previsto il reclutamento anche di soggetti nei quali la diagnosi di Carotid Web venga posta incidentalmente, ad esempio in pazienti con eventi ischemici cerebrali non correlabili al Carotid Web (controlaterali o in territorio del circolo posteriore), nel corso di work-up diagnostico di pazienti con emorragia subaracnoidea o emorragia intraparenchimale da sospetta eziologia macrovascolare, nel corso di indagini di imaging eseguite per altre anomalie vascolari intracraniche (aneurismi, malformazioni artero-venose, fistole), oppure a seguito di riscontro occasionale all'EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare con successivo approfondimento con metodiche di imaging di secondo livello.

Materiale e Metodi

Ad ogni paziente con sospetta malformazione carotidea, verrà chiesto il consenso informato a partecipare allo studio.

Una volta ottenuto tale consenso si potrà compilare il Registro online (creato su piattaforma RedCap). Le immagini radiologiche tramite cui è stato posto il sospetto di CaW dovranno essere anonimizzate ed



inviare al centro promotore, dove due neuroradiologi esperti dovranno confermare la diagnosi e validare l'inserimento dei dati sul Registro.

Variabili di interesse

Le variabili di interesse sono:

- variabili demografiche: età, sesso, etnia, abitudini di vita;
- fattori di rischio vascolari: ipertensione, diabete mellito, ipercolesterolemia, pregresso ictus cerebrale/TIA;
- anamnesi patologica remota: neoplasia attiva, malattia ematologica;
- terapia domiciliare (al momento della diagnosi): antiaggreganti, anticoagulanti, statine, antiipertensivi, antidiabetici orali;
- esami di laboratorio (al momento della diagnosi): creatinina, Hb glicata, assetto lipidico, screening autoanticorpale e screening trombofilico, omocisteinemia;
- descrizione clinica dell'evento ischemico o TIA correlato: NIHSS all'esordio oppure ABCD2 score, TOAST;
- Dati anatomopatologici del CaW (se eseguita endoarteriectomia carotidea);
- terapia di ricanalizzazione dell'evento ischemico: trombolisi, trombectomia;
- evoluzione clinica se evento ischemico correlato: NIHSS alla dimissione, NIHSS a 3 mesi, mRS a 3 mesi, decesso;
- dati radiologici (saranno compilati da neuroradiologo esperto del Centro Coordinatore): posizione, lunghezza, larghezza, spessore, angolatura del CaW, ristagno del mdc a valle del CaW, sede e volume della lesione ischemica, presenza di altre malformazioni vascolari intracraniche;
- terapia di prevenzione secondaria: singola antiaggregazione, doppia antiaggregazione, terapia anticoagulante, stenting carotideo, endoarteriectomia carotidea.

Endpoint

EP primario:

- Valutare il tasso di nuovo evento/ricorrenza di evento cerebrovascolare ischemico (ictus o TIA) ipsilaterale al web durante il follow-up (la cui durata minima deve essere di tre mesi fino ad un massimo di tre anni).

EP secondari:

- Descrizione anatomo-patologica del CaW per comprenderne l'eziopatogenesi;



- Individuazione di caratteristiche anatomiche e funzionali del CaW correlate al rischio di evento ischemico cerebrale;
- Evoluzione anatomica del CaW o comparsa di malformazioni vascolari ai controlli radiologici seriati;
- Esito funzionale valutato con mRS a 3 mesi e mortalità per tutte le cause a 3 mesi nei pazienti con ictus ischemico correlato a CaW, valutati tramite visita on-site o tramite colloquio telefonico.

Criteri di Inclusione

- Età ≥ 18 anni;
- Presenza di Carotid Web documentata tramite imaging vascolare ad alta affidabilità (AngioTC, AngioRM o Angiografia a Sottrazione Digitale) e confermata da 2 neuroradiologi esperti.

Criteri di esclusione

- Diagnosi di Carotid Web ottenuta tramite metodiche di imaging a bassa affidabilità per tale diagnosi (es. EcoColorDoppler dei Tronchi Sovraortici) ^{3 4 5} e non confermata da AngioTC, AngioRM o Angiografia a sottrazione digitale;
- Discordanza diagnostica tra i 2 Neuroradiologi esperti;
- Incapacità di leggere o comprendere il modulo di consenso informato;
- Rifiuto di partecipare allo studio.

Periodo di Reclutamento

Sono previsti un reclutamento retrospettivo di 5 anni ed un reclutamento prospettico di tre anni (da giugno 2026 a giugno 2029).

Periodo di Follow-up

Saranno effettuati controlli clinici e radiologici le cui tempistiche e modalità saranno stabilite esclusivamente dal medico curante, in base alle esigenze del singolo paziente e agli standard locali di gestione

Per ciascun paziente, il Registro ITACA raccoglierà tutte le informazioni di follow-up disponibili all'interno della documentazione clinica, inclusi eventuali contatti ambulatoriali, referti radiologici o eventi intercorsi successivamente alla diagnosi.

Il follow-up osservazionale avrà una durata minima di un anno e, idealmente, potrà estendersi fino a cinque anni dalla diagnosi, o comunque fino al limite delle informazioni cliniche disponibili.



Consenso Informato

Il requisito di acquisizione del consenso informato sarà definito in conformità alle normative vigenti e alle disposizioni dei Comitati Etici competenti per ciascun centro partecipante. Pertanto, nei centri in cui il Comitato Etico locale richieda l'ottenimento del consenso informato scritto per la partecipazione al registro, tale consenso dovrà essere acquisito dal paziente (o da un suo rappresentante legalmente autorizzato) prima dell'inclusione. Nei centri in cui, sulla base della normativa locale e della valutazione del Comitato Etico, non sia invece previsto l'obbligo di consenso informato per registri clinici con le caratteristiche del presente protocollo, l'inclusione dei pazienti potrà avvenire senza acquisizione del consenso scritto, fermo restando il rispetto dei principi etici della Dichiarazione di Helsinki e delle normative vigenti in materia di protezione dei dati personali.

Analisi Statistica

Le statistiche descrittive saranno utilizzate per riportare le informazioni di base e per eseguire analisi di sintesi. Tutti i parametri quantitativi saranno testati per la normalità mediante il test di Shapiro-Wilk. Le variabili quantitative saranno indicate come media (deviazione standard, D.S.) se presentano una distribuzione normale, o come mediana (range interquartile, IQR) in caso di distribuzione non normale. Le variabili categoriali verranno presentate come frequenza assoluta (n) e relativa (%). Nell'eventualità di un'analisi comparativa, i confronti tra i gruppi verranno analizzati utilizzando i test di Student e Mann-Whitney U per le variabili continue con distribuzione normale o non normale, rispettivamente. Il test del chi-quadro o, quando necessario, il test esatto di Fisher verranno utilizzati per esplorare l'associazione tra variabili categoriche.

Verrà analizzata la ricorrenza di eventuali esiti clinici definiti nella coorte di studio attraverso analisi di sopravvivenza (Kaplan-Meier) e modelli di regressione di Cox per identificare predittori indipendenti di evento o recidiva ischemica. Verranno poi valutate le associazioni tra i dati di laboratorio, clinici e radiologici e gli esiti tramite regressione logistica multivariata nel caso di esiti dicotomici. Per testare l'associazione tra variabili continue verranno utilizzate correlazioni lineari e regressioni lineari.

Tutti i test saranno a due code. Si assumerà un intervallo di confidenza del 95% e i valori $P < 0,05$ saranno considerati significativi. Tutte le analisi saranno condotte utilizzando IBM SPSS Statistics for Windows/Mac (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Calcolo della numerosità campionaria

Considerando la rarità della malformazione, si stima di poter reclutare circa 250–300 pazienti in otto anni (retrospettivo + prospettico) sulla base della casistica dei centri partecipanti. Tale numerosità consentirà di: descrivere con sufficiente precisione le caratteristiche epidemiologiche e radiologiche



del Carotid Web (errore $\leq 5\%$, IC 95%); In termini di potenza, con il numero di eventi attesi, il registro potrà rilevare differenze dell'ordine di $HR \approx 1,8-2,0$ tra sottogruppi (stime indicative). Una rivalutazione della dimensione informativa verrà effettuata al termine della fase retrospettiva per confermare la fattibilità delle analisi pianificate.

Bibliografia

- (1) Mac Grory, B.; Nossek, E.; Reznik, M. E.; Schrag, M.; Jayaraman, M.; McTaggart, R.; De Havenon, A.; Yaghi, S.; Feng, W.; Furie, K.; Boyanpally, A. Ipsilateral Internal Carotid Artery Web and Acute Ischemic Stroke: A Cohort Study, Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE* **2021**, *16* (9), e0257697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257697>.
- (2) Olindo, S.; Gaillard, N.; Chausson, N.; Turpinat, C.; Dargazanli, C.; Bourgeois-Beauvais, Q.; Signate, A.; Joux, J.; Mejdoubi, M.; Piotin, M.; Obadia, M.; Desilles, J.-P.; Delvoye, F.; Holay, Q.; Gory, B.; Richard, S.; Denier, C.; Robinet-Borgomano, E.; Carle, X.; Desal, H.; Guillon, B.; Viguier, A.; Lamy, M.; Pico, F.; Landais, A.; Boulanger, M.; Renou, P.; Gariel, F.; Jean, P.; Yann, L.; Papillon, L.; Marnat, G.; Smadja, D. Clinical, Imaging, and Management Features of Symptomatic Carotid Web: Insight from CAROWEB Registry. *Int. J. Stroke* **2024**, *19* (2), 180–188. <https://doi.org/10.1177/17474930231204343>.
- (3) Madaelil, T. P.; Grossberg, J. A.; Nogueira, R. G.; Anderson, A.; Barreira, C.; Frankel, M.; Haussen, D. C. Multimodality Imaging in Carotid Web. *Front. Neurol.* **2019**, *10*, 220. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00220>.
- (4) Mac Grory, B.; Emmer, B. J.; Roosendaal, S. D.; Zagzag, D.; Yaghi, S.; Nossek, E. Carotid Web: An Occult Mechanism of Embolic Stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2020**, *91* (12), 1283–1289. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323938>.
- (5) Serôdio, M.; Soares, M. F.; Muxagata, T.; Almeida, V.; Fonseca, A. C. Sensitivity and Accuracy of Doppler Ultrasound Compared to CT Angiography for the Diagnosis of Carotid Webs: Systematic Review. *Cerebrovasc. Dis.* **2023**, *53* (4), 488–494. <https://doi.org/10.1159/000535155>.