

# L'ATEROSCLEROSI PREDICE GLI EVENTI CARDIACI. DOVE E COME CERCARLA

*L. Gatto\*°, V. Marco°, C. Russo°, M. Contarini°, F. Prati\*°*

\* Cardiologia, Ospedale San Giovanni-Addolorata, Roma.  
° CLI Foundation, Roma.  
• GVM Care and Research,  
E. S. Health Science Foundation, Cotignola, Ravenna.

## La placca vulnerabile

### *Perché ricercarla*

L'identificazione precoce dei pazienti con lesioni coronariche a rischio di complicazioni dovrebbe costituire un obiettivo prioritario della prevenzione. La trombosi locale è l'ultimo di una serie di eventi che segue l'instabilizzazione dell'aterosclerosi. Il più delle volte, fortunatamente, la trombosi evolve verso la riparazione, con la lisi spontanea del trombo o l'inglobamento dello stesso nella parete vasale con conseguente incremento della stenosi coronarica. Più raramente la trombosi causa la Sindrome Coronarica Acuta (SCA) o la morte improvvisa<sup>1</sup>.

Lo studio dell'aterosclerosi con tecniche di imaging, invasive e non, assume un ruolo fondamentale per comprendere la fisiopatologia delle SCA e molto probabilmente permetterà l'individuazione dei soggetti a rischio di eventi infartuali.

Si è discusso molto sull'opportunità di ricorrere alle tecniche di imaging coronarico per individuare e quindi trattare con angioplastica le lesioni "vulnerabili", o meglio le lesioni aterosclerotiche. Il trial PROSPECT II<sup>2</sup>, attualmente in corso, è stato concepito per dare una risposta a questo quesito. Non è da escludere, tuttavia, che un'attenta valutazione dell'aterosclerosi coronarica mediante l'imaging consenta d'individuare i soggetti a rischio aumentato di infarto, per poi indirizzarli ad una terapia medica più aggressiva, prescindendo da procedure di impianto di stent.

È ragionevole che la presenza di un'aterosclerosi aggressiva con elementi di vulnerabilità possa selezionare pazienti a rischio di infarto con più accuratezza rispetto ad altre variabili cliniche, quali la malattia periferica, applicate in recenti studi<sup>3,4</sup>.

### ***Fisiopatologia delle SCA***

Esistono due varianti fisiopatologiche delle SCA: la tipologia ulcerativa e quella erosiva, altrimenti detta ad “intact fibrous cap”. Sono promosse da lesioni coronariche aventi le seguenti caratteristiche<sup>1,5</sup>:

- 1) il fibro-ateroma a cappuccio sottile (*Thin-Cap FibroAtheroma, TCFA*), costituito da un *core necrotico* che può contenere *crystalli di colesterolo* ed un *cappuccio fibroso di dimensioni ridotte* ( $\leq 65 \mu\text{m}$ ). Tale placca causa il 60-70% di eventi acuti e tipicamente presenta accumuli di *cellule infiammatorie* (macrofagi, foam-cells e linfociti) con poche cellule muscolari lisce. Spesso si identificano *vasa vasorum* nell'avventizia e nella placca. Questa tipologia di lesione vulnerabile causa eventi infartuali attraverso un meccanismo ulcerativo. La rottura della capsula fibrosa che separa il core lipidico della placca dal sangue, determina l'esposizione di componenti ad elevata trombogenicità, quali il fattore tissutale ed il collagene. La conseguente attivazione delle piastrine sulla zona danneggiata e formazione del trombo è una potenziale causa di infarto miocardico.
- 2) Placche aterosclerotiche responsabili di eventi infartuali ad “intact fibrous cap”. Queste lesioni spesso presentano un endotelio danneggiato (eroso) o più semplicemente un endotelio non funzionante. Le placche spesso presentano una matrice ricca di collagene e proteoglicani, priva di core necrotico e con scarsi infiltrati infiammatori. Sono responsabili del 30-40% degli eventi acuti. La disfunzione endoteliale favorisce lo sviluppo dell'aterosclerosi e promuove l'adesione di cellule circolanti e quindi della trombosi.
- 3) *Noduli calcifici*, riscontrati raramente (circa il 5-10% delle lesioni responsabili di trombosi). Si tratta di formazioni di calcio che protrudono nel lume determinando probabilmente una disfunzione endoteliale che favorisce, analogamente al punto 2, l'adesione di cellule circolanti, possibile causa di trombosi. Anche in questo caso il meccanismo dell'infarto è ad “intact fibrous cap”.

### **Principali studi sulla vulnerabilità di placca e tecniche di imaging impiegate**

#### ***Trials pubblicati***

La TC coronarica presenta un considerevole vantaggio rispetto alle metodiche di imaging intracoronarico; permette infatti di studiare i rami principali senza essere invasiva. Recentemente, Motoyama et al.<sup>6</sup> hanno analizzato, in uno studio prospettico condotto con la TC, 3.158 soggetti con un FU medio di  $3.9 \pm 2.4$  anni. Il rimodellamento delle placche e la bassa intensità di segnale (ad indicare una placca lipidica) rappresentavano due importanti predittori di eventi clinici. Le sindromi coronariche acute (fatali e non-fatali) si sono verificate nel 2.8% dei casi ed erano statisticamente più frequenti nei soggetti con placche a rischio (con rimodellamento oppure a bassa attenuazione) (16.3% vs 1.4%).

L'ecografia intracoronarica (IVUS) con analisi del segnale mediante tecnica di post-processing (virtual histology) è stata impiegata nello studio prospet-

tico PROSPECT<sup>7</sup> sulla vulnerabilità di placca. L'IVUS è una metodica invasiva in grado di definire la composizione della placca in modo più attento rispetto alla TC<sup>8</sup>. La risoluzione di 200 microns permette di misurare con esattezza l'area luminale e di distinguere la componente calcifica, fibrosa e lipidica delle lesioni coronariche. Infine, l'elaborazione del segnale mediante virtual histology consente, anche se con approssimazione, di definire se la capsula fibrosa è sottile.

Gli Autori hanno arruolato nel PROSPECT 697 pazienti con SCA, sottoponendoli a studio IVUS dei 3 rami principali. A 3 anni gli Autori hanno riscontrato Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) (morte cardiaca, arresto cardiaco, infarto o reospedalizzazione per angina) nell'11.6% delle lesioni non-culprit e pertanto non trattate con angioplastica. Il rischio di MACE era 17 volte più alto in presenza di tre variabili IVUS (percentuale di placca >70%, area luminale <4 mm<sup>2</sup>, fibrous cap sottile) rispetto a chi non le possedeva.

Può sembrare sorprendente che la capacità di predire gli eventi cardiaci con una tecnica non invasiva (TC) sia sovrapponibile ai risultati ottenuti con una metodica intracoronarica (IVUS). Probabilmente lo studio IVUS risente della caratterizzazione non ottimale dell'aterosclerosi fornita dalla tecnica. L'applicazione delle tecniche di Virtual Histology (VH) non sembra arricchire in modo significativo le informazioni fornite dall'IVUS; non a caso, la distinzione della capsula fibrosa in superficie o spessa, fornita dalla VH, è ritenuta da molti una forzatura.

### *Trials in corso*

Esistono due importanti studi in corso sulla ricerca della placca vulnerabile. Entrambi applicano due tecniche di imaging abbinate in un solo catetere: l'IVUS e la spettroscopia della luce ad infrarossi (NIRS). La NIRS<sup>9</sup> rappresenta un importante passo in avanti per studiare l'aterosclerosi, essendo l'unica metodica che può identificare e quantificare le formazioni lipidiche, elemento fondamentale di vulnerabilità di placca per un meccanismo ulcerativo.

Lo studio multicentrico Lipid Rich Trial<sup>10</sup> è uno studio osservazionale attualmente in corso. Lo studio si propone di arruolare 6.000 pazienti con aterosclerosi con l'obiettivo di definire il ruolo dell'IVUS NIRS nell'identificare le placche a rischio di eventi infartuali.

Anche il trial randomizzato PROSPECT II<sup>2</sup> si basa sull'impiego dell'IVUS-NIRS. Prevede l'arruolamento di 900 pazienti con malattia coronarica. Le decisioni cliniche si basano sull'impiego dell'IVUS, che viene utilizzato per quantificare la percentuale di placca, con l'obiettivo di trattare le lesioni con percentuale di placca superiore a 70. La tecnica NIRS viene utilizzata per comprendere se la quantificazione del pool lipidico abbia un ruolo nel definire la vulnerabilità di placca, in aggiunta al parametro IVUS della percentuale di placca.

Lo studio CLIMA è un terzo trial in corso sulla vulnerabilità dell'aterosclerosi; si basa sull'impiego della Tomografia a Coerenza Ottica (OCT), tecnica di recente utilizzo che usa la retro-riflessione della luce a frequenza vicino all'infrarosso. L'OCT genera immagini ad elevata risoluzione (intorno ai 10-15  $\mu$ )<sup>11,12</sup> ed è in grado di identificare le componenti della placca atero-

sclerotica con altissima sensibilità e specificità. La tecnica è sicuramente superiore all'IVUS nel caratterizzare la placca aterosclerotica<sup>11,12</sup>, a scapito tuttavia di una limitata penetrazione tissutale, che in genere non supera i 1.000  $\mu$ .

Secondo un documento di consenso europeo<sup>11</sup>, l'OCT è l'unica metodica attualmente in grado di quantificare le componenti della placca aterosclerotica, tra cui l'estensione del pool lipidico e lo spessore del cappuccio fibroso in vivo. L'OCT permette anche di misurare la densità delle cellule infiammatorie presenti sulla placca mediante lo sviluppo di algoritmi in grado di analizzare le proprietà acustiche dei tessuti, tra cui la deviazione standard del segnale OCT. Più recentemente, si è dimostrato che l'OCT è sufficientemente attendibile nel misurare le piccole formazioni vascolari che nutrono le lesioni coronariche (vasa vasorum)<sup>11</sup>.

Lo studio CLIMA è stato disegnato dal nostro gruppo come trial multicentrico avente l'obiettivo di correlare l'anatomia delle lesioni coronariche localizzate nella discendente anteriore con gli eventi coronarici. Lo studio prospettico, condotto su 500 soggetti, ha pertanto richiesto lo studio della discendente anteriore mediante OCT. Si sono scelti come endpoint eventi coronarici (MACE) di grande rilevanza clinica ed imputabili a lesioni coronariche presenti nella discendente anteriore (infarto anteriore o morte cardiaca).

Negli atti di Conoscere e Curare il Cuore 2015 (Studio CLIMA)<sup>13</sup> abbiamo definito la metodologia dello studio. In breve: lo studio è stato effettuato su soggetti con ischemia silente, angina da sforzo o sindromi coronariche acute (angina instabile, NSTEMI, STEMI). L'acquisizione delle immagini OCT doveva comprendere i 50 mm prossimali dell'arteria discendente anteriore, fino all'ostio. La classificazione dei parametri OCT per studiare la morfologia dell'aterosclerosi, è stata proposta nell'edizione congressuale Conoscere e Curare il Cuore dell'anno 2013<sup>14</sup>.

In sintesi, l'OCT è stato impiegato per identificare placche con pool lipidico e per misurare l'area luminale minima, lo spessore della capsula fibrosa, l'estensione circumferenziale del pool lipidico e la componente infiammatoria. Si sono inoltre valutati i noduli calcifici, i cristalli di colesterolo, i vasa vasorum. A tali criteri indicativi di vulnerabilità di placca si è aggiunta la ricerca di lesioni con aspetto indicativo di pregressa instabilizzazione, con conseguente trombotosi (placche trombogeneiche). Questa seconda categoria di lesioni, definite come trombogeneiche, possono essere acute, con aspetti di trombo fresco, oppure croniche, ad indicare un evento passato. Le lesioni trombogeneiche croniche possono presentare un'ulcerazione di placca senza trombo oppure un aspetto a piú strati, ad indicare un'organizzazione del trombo.

## Risultati

In 25 pazienti su 500 si è verificato un MACE (morte cardiaca o infarto miocardico). Otto casi non sono stati inclusi nello studio poiché i criteri di valutazione OCT non soddisfacevano i criteri di inclusione. Pertanto la valutazione finale includeva 17 soggetti che hanno presentato un MACE ad un FU di almeno 12 mesi. I 17 soggetti con MACE sono stati confrontati con un gruppo di confronto applicando un matching 1:4 ed utilizzando un propensity score, in modo da paragonare soggetti con caratteristiche demografiche, cliniche e anatomiche simili.

### ***Analisi per lesione***

Complessivamente, si sono riscontrate 206 placche lipidiche.

L'endpoint principale dello studio (numero delle lesioni con presenza di tutte le quattro caratteristiche di vulnerabilità: area luminale minima <4 mm<sup>2</sup>, estensione circumferenziale del pool lipidico >1.800, spessore della capsula fibrosa <70 μ, e presenza di cellule infiammatorie) era presente nel 14.9% dei soggetti con MACE vs lo 0.6% dei soggetti senza (Odd Ratio = 23.7, p <0.0001).

### ***Analisi per paziente***

L'endpoint principale dello studio (lesioni con area luminale minima <4 mm<sup>2</sup>, estensione circumferenziale del pool lipidico >1.800, spessore della capsula fibrosa <70 μ, e presenza di cellule infiammatorie) era presente nel 29.4% dei soggetti con MACE vs il 1.2% dei soggetti senza (Odd Ratio = 23.8, p <0.0001).

Le placche trombogeniche erano presenti nel 41.2% dei soggetti con MACE e nel 25.9% del gruppo di controllo (Odd Ratio = 1.6), p = NS.

### **Conclusioni**

I dati indicano che una valutazione attenta dell'aterosclerosi coronarica, ottenuta impiegando una tecnica ad alta definizione, permette di individuare i pazienti a rischio di MACE. Si noti che, applicando un criterio rigido di vulnerabilità, che comprende la contemporanea presenza di ben quattro variabili, si individua un gruppo di soggetti con un rischio di morte o infarto 24 volte superiore rispetto ai controlli. Nello studio PROSPECT, che ha utilizzato l'IVUS, si è individuata una popolazione a rischio con una probabilità di MACE 17 volte superiore. Lo studio CLIMA si confronta bene con il PROSPECT basato sull'IVUS con VH, se si considera che la Odd Ratio per MACE è superiore (24 volte vs 17) e che, a differenza dello studio PROSPECT, gli eventi cardiaci maggiori escludevano la rivascolarizzazione per progressione della malattia e includevano solo eventi clinici importanti (morte o infarto).

Infine, il criterio di vulnerabilità adottato mostra un'elevata sensibilità; solamente l'1.2% dei pazienti privi di tale criterio va incontro ad un MACE.

### **BIBLIOGRAFIA**

- 1) *Falk E, Shah PK, Fuster V.* Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-671
- 2) PROSPECT II & PROSPECT ABSORB - an Integrated Natural History Study and Randomized Trial. (P2) [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02171065](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02171065)
- 3) *Bonaca P, Bhatt D, Cohen M et al.* Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015; 372:1791-800
- 4) *Morrow D, Braunwald E, Bonaca MP.* Vorapaxar in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2012; 366:1404-13
- 5) *Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, et al.* From vulnerable plaque to vul-

- nerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108:1664-72
- 6) *Motoyama S, Ito H, Sarai M*. Plaque Characterization by Coronary Computed Tomography Angiography and the Likelihood of Acute Coronary Events in Mid-Term Follow-Up. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:337-46
  - 7) *Stone G, Mahehara A, Lansky A*. A prospective natural history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364:226-35
  - 8) *Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM, Yock PG*. ACC Clinical Expert Consensus Document on standards for the acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (Committee to Develop a Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies [IVUS]). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1478-92
  - 9) *Madder RD, Goldstein JA, Madden SP et al*. Detection by Near-Infrared Spectroscopy of Large Lipid Core Plaques at Culprit Sites in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol Intv* 2013; 6:838-46
  - 10) The Lipid-Rich Plaque Study (LRP) [ClinicalTrials.gov Identifier:NCT02033694](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02033694)
  - 11) *Prati F, Regar E, Mintz GS, Arbustini E, Di Mario C, Jang IK, Akasaka T, Costa M, Guagliumi G, Grube E, Ozaki Y, Pinto F, Serruys PW*. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J* 2010; 31:401-415
  - 12) *Jang IK, Bouma BE, Kang DH, Park SJ, Park SW, Seung KB, Choi KB, Shishkov M, Schlendorf K, Pomerantsev E, Houser SL, Aretz HT, Tearney GJ*. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:604-609
  - 13) *Marco V, Gatto L, Prati F*. Lo studio CLIMA. *Atti di Conoscere e Curare il Cuore* 2015; 241-246
  - 14) *Prati F, Marco V, Gatto L*. Cause dell'infarto: la ricerca di nuove evidenze. *Atti di Conoscere e Curare il Cuore* 2013; 223-231