

# ESISTONO PLACCHE CORONARICHE AD ALTO RISCHIO DI INFARTO? I DATI DEL REGISTRO CLIMA SULL'IMPIEGO DELL'OCT

*V. Marco, L. Gatto, F. Prati*

**Cardiologia, Ospedale San Giovanni-Addolorata e  
Centro per la Lotta contro l'Infarto Fondazione Onlus, Roma.**

L'aterosclerosi è una malattia degenerativa progressiva che va occasionalmente incontro ad una transizione repentina da una condizione cronica all'instabilità clinica a seguito di un processo di rottura della placca e successiva trombosi<sup>1</sup>. La disfunzione endoteliale favorisce lo sviluppo dell'aterosclerosi<sup>2</sup>. L'endotelio infatti copre l'intima ed ha il compito di inibire sia il tono vascolare che l'adesione di cellule circolanti costituendo una superficie resistente all'adesione e all'aggregazione piastrinica. Una soluzione di continuità del cappuccio fibroso che separa il core lipidico della placca dalla circolazione determina l'esposizione di componenti ad elevata trombogenicità, quali il fattore tissutale ed il collagene. La conseguente attivazione delle piastrine sulla zona danneggiata può poi evolvere spontaneamente in una riparazione, con inglobamento del trombo nella parete vasale e cronicizzazione della patologia, oppure determinare una riduzione critica "primaria" del flusso coronarico, fino all'occlusione del vaso, che può verificarsi nella sede della lesione o a valle della stessa per embolizzazione. L'occlusione coronarica generalmente si traduce, dal punto di vista clinico, in una Sindrome Coronarica Acuta (SCA) o nella morte improvvisa. Talora l'evento acuto costituisce l'esordio della malattia aterotrombotica.

L'identificazione precoce dei pazienti con lesioni coronariche a rischio di complicazioni dovrebbe costituire un obiettivo prioritario della prevenzione.

## **Perché impiegare l'OCT come tecnica di imaging coronarico**

La Tomografia a Coerenza Ottica (OCT) è una nuova tecnica che usa la retro-riflessione della luce a frequenza vicino all'infrarosso (NIR) dalle interfacce ottiche del tessuto per generare immagini ad elevata risoluzione (intorno ai 10-15  $\mu\text{m}$ )<sup>3-5</sup>. Studi *in vitro* e nell'uomo hanno dimostrato che l'OCT è in grado di identificare le componenti della placca aterosclerotica con altissima

sensibilità e specificità. La tecnica è sicuramente superiore all'IVUS tradizionale nel rilevare i pool lipidici<sup>3-5</sup> e consente una migliore caratterizzazione della placca aterosclerotica anche rispetto all'IVUS con backscatter integrato<sup>6,7</sup>. I pochi errori diagnostici riscontrati con l'OCT quando confrontato all'analisi istologica sono dovuti alla limitata penetrazione della tecnica, che consente una definizione ottimale della placca solamente nello strato più superficiale, e non oltre i 500µ. Secondo il documento di consenso europeo<sup>4</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 è anche in grado 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>8</sup>.

La Tomografia a coerenza ottica ha infine dimostrato una buona accuratezza diagnostica per identificare lesioni intermedie (pre-ateroma) in modelli sperimentali<sup>9</sup>. L'OCT è pertanto la tecnica di imaging con maggiori potenzialità nell'identificazione delle placche vulnerabili, essendo in grado di studiare i più importanti elementi di vulnerabilità.

## La placca vulnerabile

Il termine "placca vulnerabile" identifica una lesione con un'alta probabilità di divenire in futuro responsabile di un evento cardiaco. Per identificare tali placche ad elevato rischio di instabilizzazione, che possano dunque causare trombosi, sono stati proposti dei criteri<sup>10</sup>. A tale riguardo l'evidenza di evolutività non deriva da studi prospettici, che ricostruiscono la storia naturale della malattia coronarica, ma ci si è affidati a studi retrospettivi, basati su autopsie di soggetti venuti a morte in conseguenza di un evento acuto. Sono stati identificati 3 tipi prevalenti di placca associati ad eventi avversi<sup>4</sup>:

1. il fibro-ateroma a cappuccio sottile (*Thin-Cap FibroAtheroma*, TCFA), costituito da un core necrotico che può contenere cristalli di colesterolo ed un cappuccio fibroso di dimensioni ridotte ( $\leq 65$  µm). La 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.
2. Placca con processi di erosione, contenente matrice ricca di collagene e proteoglicani, con scarsi infiltrati infiammatori e prive di core necrotico. È responsabile del 30-40% degli eventi acuti.
3. Noduli calcifici, riscontrati raramente (circa il 10% delle lesioni responsabili di trombosi).

## Che cosa cercare negli studi in vivo con le tecniche di imaging?

Anche gli anatomopatologi concordano nell'affermare che spetta alle tecniche di imaging non invasive o invasive (intracoronariche) fornire nuove

conoscenze fisiopatologiche. La possibilità di impiegarle in vivo e con studi seriati rappresenta un importante vantaggio rispetto agli studi post-mortem. Le metodiche si vanno perfezionando. L'OCT rappresenta l'ultimo importante traguardo e permette di studiare l'aterosclerosi con alta accuratezza e con una risoluzione che potremmo definire quasi cellulare.

A nostro modo di vedere è necessario chiarire quali aspetti morfologici vadano cercati e provare ad individuare nuovi aspetti. Può sembrare un'affermazione banale, ma per giungere a nuove acquisizioni è necessario studiare aspetti morfologici fino ad ora non studiati.

## **Il razionale per una nuova classificazione**

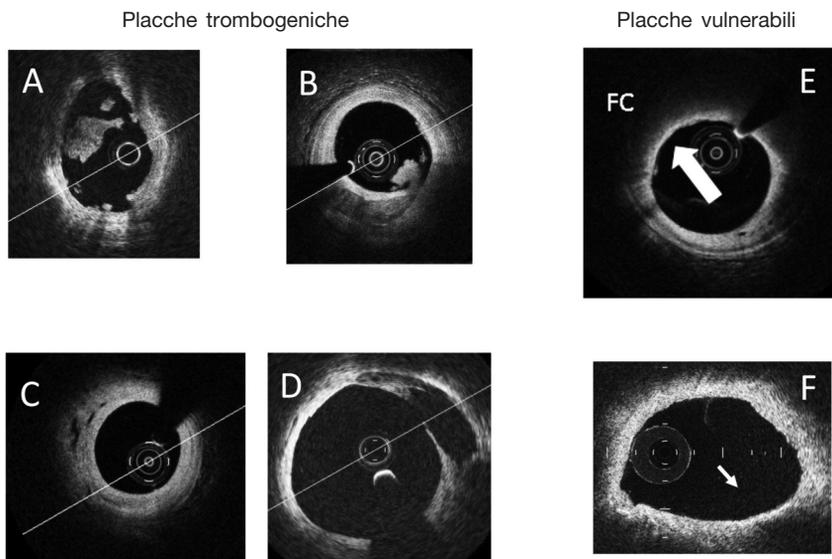
Negli studi effettuati negli ultimi 20 anni con tecniche di imaging invasivo (IVUS, OCT, angioscopia) o non invasivo (TAC) vengono spesso accomunati elementi morfologici che andrebbero invece separati. Ci riferiamo alle placche vulnerabili e ai segni di rottura o trombosi locale. Mentre i primi starebbero ad indicare placche con una maggiore predisposizione alla trombosi e in alcuni casi alle SCA, gli altri elementi sono stimate di una pregressa instabilizzazione.

La classificazione da noi proposta nell'edizione congressuale *Conoscere e Curare il Cuore* dell'anno 2013<sup>11</sup> dovrebbe ovviare a questo problema interpretativo, separando le lesioni vulnerabili da quelle cosiddette trombogeniche (con segni di ulcerazione o trombosi, fig. 1). La presenza di trombosi con aspetto frastagliato indica, secondo i nostri dati, una trombosi acuta o quantomeno recente (entro un mese), mentre un'ulcerazione con trombo indica lesioni acutamente instabili per un meccanismo ulcerativo. Inoltre un'ulcerazione senza trombo sta ad indicare una rottura pregressa. Quest'affermazione scaturisce da studi che hanno richiesto l'impiego di OCT in modo seriato. Un primo studio sul meccanismo di guarigione delle placche culprit responsabili dell'infarto ha mostrato il persistere di ulcerazioni di placca (cavità in contatto con il lume) nei mesi successivi all'evento acuto<sup>12</sup>. Un'osservazione aneddotica ha invece mostrato che un'ulcerazione di placca senza segni di trombosi e localizzata in una sede diversa dalla lesione culprit può rimanere immodificata dopo 8 mesi.

I vecchi processi erosivi rimangono più difficili da studiare. Esistono in letteratura osservazioni sull'aspetto OCT di lesioni con trombosi organizzata su vecchi processi erosivi. In questi casi va ricercata una rima di frattura con aspetto a due strati, ad indicare l'organizzazione del trombo nel tempo. Si dovrà ulteriormente validare l'aspetto OCT che abbiamo visto accompagnarsi a vecchie erosioni.

## **Lo studio CLIMA**

Il registro italiano CLIMA ha l'obiettivo di valutare il risultato clinico di 1.500 casi di aterosclerosi coronarica studiati con OCT in più centri italiani ed aventi un follow-up clinico di almeno 12 mesi. La casistica italiana ha un grosso elemento di vantaggio rispetto agli altri paesi. Si hanno a disposizione casi molto datati, che sono pertanto in grado di offrire lunghe osservazioni cliniche.



**Fig. 1.** I riquadri a sinistra mostrano lesioni trombogeniche responsabili di trombosi, acuta o pregressa.

Pannello A: Trombosi acuta per un meccanismo erosivo. Pannello B: Trombosi per un meccanismo ulcerativo. Pannello C: Trombosi pregressa con aspetto all'OCT di più strati. Pannello D: Ulcerazione pregressa con cavità della placca in contatto con il lume e senza trombo.

I riquadri a destra mostrano lesioni vulnerabili. Pannello E: placca aterosclerotica con capsula fibrosa (FC) sottile ed estesa formazione lipidica sottostante (freccia). Pannello F: placca aterosclerotica con marcato contenuto infiammatorio (freccia).

La prima osservazione clinica nell'ambito del registro CLIMA riguarda 500 soggetti in cui l'OCT è stato effettuato sull'arteria discendente anteriore. L'obiettivo è correlare gli aspetti anatomici rilevabili con l'OCT con gli eventi cardiaci (MACE) ottenuti al follow-up. Si valuterà in particolare la presenza di infarto anteriore o di morte cardiaca, eventi da imputare a lesioni coronariche presenti nella discendente anteriore.

### ***Criteri di inclusione***

*Soggetti sottoposti a studio coronarografico con OCT dell'arteria discendente anteriore.* Il quadro clinico include l'ischemia silente, l'angina da sforzo o le sindromi coronariche acute (angina instabile, NSTEMI, STEMI). L'acquisizione delle immagini OCT deve comprendere i 50 mm prossimali dell'arteria, fino all'ostio della discendente anteriore. Si effettua anche lo studio del tronco comune, che tuttavia non viene considerato indispensabile. Anche i soggetti trattati con impianto di stent nella discendente anteriore vengono arruolati, purché la lunghezza dello stent non superi i 20 mm. Qualora il vaso sia stato trattato con impianto di stent, si deve avere a disposizione un'acquisizione OCT post-impianto.

## ***Criteri di esclusione***

*Impossibilità di studiare i primi 5 cm del vaso target a causa ad esempio di tortuosità o calibro ridotto dell'arteria. Vanno esclusi anche i casi in cui si sia applicato uno stent nel tratto prossimale della DA (primi 5 cm) e l'endoprotesi abbia una lunghezza superiore ai 25 mm.*

Presenza di by-pass arteriosi o venosi, scompenso cardiaco in fase avanzata, comorbilità che possano interferire con l'attesa di vita ed in generale un'attesa di vita inferiore ad un anno.

## **End-point**

### ***Valutazione delle immagini OCT***

Le immagini OCT vengono valutate da due operatori esperti. Lo studio comporta le seguenti valutazioni in un tratto coronarico lungo 50 mm e localizzato nella discendente anteriore e tronco comune. Vengono effettuate le seguenti valutazioni qualitative, ricerca di: a) placche con pool lipidico; b) noduli calcifici; c) cristalli di colesterolo (in presenza di pool lipidico); d) vasa vasorum; e) placche trombogeneiche acute o croniche, con aspetti di trombo acuto le prime, con caratteristiche ad indicare un evento passato le seconde (ulcerazione di placca senza trombo) oppure aspetto a più strati, ad indicare un'organizzazione del trombo.

La valutazione quantitativa prevede in presenza di placca con pool lipidico: a) misurazione dell'area luminale minima; b) dello spessore minimo della capsula fibrosa (valore medio di tre misurazioni); c) dell'estensione circumferenziale del pool lipidico; d) del contenuto infiammatorio, misurato mediante un apposito software<sup>13</sup>.

Nei punti senza placca lipidica, misurazione della: a) area luminale minima; b) contenuto infiammatorio, misurato mediante un apposito software; c) estensione circumferenziale massima di calcio; e) base e lunghezza (dalla placca verso il lume) del nodulo calcifico se presente.

Si calcola la riproducibilità delle osservazioni effettuate da due osservatori diversi ottenendo una variabilità inter-osservatore.

Nei casi con MACE si effettua una valutazione qualitativa e quantitativa mediante angiografia quantitativa (QCA) delle immagini basali e di follow-up, quando disponibili, con l'obiettivo di individuare un eventuale segmento coronarico con occlusione, sub-occlusione o progressione della malattia e correlarlo alle immagini OCT basali.

## **Risultati**

Si presenteranno al simposio CCC 2015 i risultati preliminari dello studio CLIMA. Secondo la valutazione clinica di FU, completata nel novembre 2014, 38 pazienti hanno presentato un MACE (morte cardiaca o infarto miocardico). Nove casi non sono stati inclusi nello studio poiché i sistemi di valutazione OCT non soddisfacevano i criteri di inclusione. Pertanto la valutazione finale comprenderà 27 soggetti che hanno presentato un MACE ad un FU di almeno 12 mesi.

In particolare, si valuteranno gli aspetti qualitativi e quantitativi all'OCT. Questi verranno confrontati con un gruppo senza MACE, effettuando un matching per le caratteristiche demografiche e cliniche.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-671
- 2) De Caterina R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3:453-467
- 3) Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, Takano M, Moselewski F, Iftima N, Shishkov M, Houser S, Aretz HT, Halpern EF, Bouma BE. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation* 2005; 111:1551-55
- 4) 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(4):401-415
- 5) Prati F, Guagliumi G, Mintz GS, Costa M, Regar E, Akasaka T, Barlis P, Tearney GJ, Jang IK, Arbustini E, Bezerra HG, Ozaki Y, Bruining N, Dudek D, Radu M, Erglis A, Motreff P, Alfonso F, Toutouzas K, Gonzalo N, Tamburino C, Adriaenssens T, Pinto F, Serruys PW, Di Mario C. Expert review document part 2: methodology, terminology and clinical applications of optical coherence tomography for the assessment of interventional procedures. *Eur Heart J* 2012; 33(20):2513-20
- 6) 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
- 7) Kawasaki M, Bouma BE, Bressner J, Houser SL, Nadkarni SK, MacNeill BD, Jang IK, Fujiwara H, Tearney GJ. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and integrated backscatter intravascular ultrasound images for tissue characterization of human coronary plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:81-88
- 8) Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(12):1058-72
- 9) Zimarino M, Prati F, Stabile E, Pizzicannella J, Fouad T, Filippini A, Rabozzi R, Trubiani O, Pizzicannella G, De Caterina R. Optical coherence tomography accurately identifies intermediate atherosclerotic lesions-an in vivo evaluation in the rabbit carotid artery. *Atherosclerosis* 2007; 193:94-101
- 10) Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108:1664-72
- 11) Prati F, Marco V, Di Vito L. Cause dell'infarto: la ricerca di nuove evidenze. *Atti di Conoscere e Curare il Cuore*. Edizioni Urban 2013; 223-31
- 12) Souterand G, Eloisa Arbustini E, Motreff P et al. Serial optical coherence tomography imaging of ACS-causing culprit plaques. *Eurointervention*. In press
- 13) Di Vito L, Aragozzino M, Marco V et al. Identification and quantification of macrophage presence in coronary atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. In press