

DIAGNOSTICA

VALUTAZIONE DELLA PLACCA VULNERABILE CON IMAGING INTRACORONARICO: IMPLICAZIONI CLINICHE E PROSPETTIVE FUTURE

Intracoronary imaging and vulnerable atherosclerotic plaque: clinical implications and future research

FLAVIO GIUSEPPE BICCIRÈ^{1,2}, FRANCESCO PRATI^{2,3}¹Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica "Paride Stefanini", Sapienza Università di Roma;²Centro per la Lotta Contro l'Infarto - Fondazione CLI, Roma;³Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale San Giovanni-Addolorata, Roma**SUMMARY**

Despite major advances in pharmacotherapy and interventional procedures, coronary artery disease remains a major cause of morbidity and mortality worldwide. Advances in intracoronary imaging in recent decades have enabled comprehensive identification of the components of atherosclerotic plaque, providing unique insight into the vulnerability and progression of the plaque, which can help guide the treatment of patients with coronary artery disease by opening hitherto unexplored therapeutic scenarios. In this review, we summarize the multitude of studies that have identified in-vivo plaque features most associated with future adverse cardiovascular events using intracoronary imaging methods, and the potential uses of the "vulnerable plaque" concept in the clinical setting to improve the treatment of patients with coronary artery disease.

Keywords: *Atherosclerosis; vulnerable plaque; coronary artery disease; optical coherence tomography; intravascular ultrasound.*

Introduzione

La cardiopatia ischemica rimane tutt'oggi la principale causa globale di morbilità e mortalità, con più di 126 milioni di individui colpiti in tutto il mondo (1). La patologia più frequentemente responsabile della

Indirizzo per la corrispondenza

Flavio Giuseppe Biccirè
Sapienza University of Rome
Viale del Policlinico, 155 - 00161 Roma
E-mail: flaviogiuseppe.biccire@uniroma1.it

cardiopatia ischemica è la malattia coronarica aterosclerotica e le sue manifestazioni cliniche includono morte cardiaca improvvisa, sindromi coronariche acute (SCA, con o senza infarto miocardico) e sindromi coronariche croniche.

Nonostante gli anni di ricerca e i progressi nelle cure cardiovascolari, i pazienti con coronaropatia, ed in particolare i pazienti con SCA, hanno ancora una prognosi sfavorevole, tra cui la recidiva di infarto miocardico acuto (IMA) in circa il 10% dei casi (2, 3). Nella maggior parte dei casi, la recidiva di IMA è dovuta all'instabilizzazione di lesioni coronariche non precedentemente responsabili di evento e dunque non rivascolarizzate tramite angioplastica coronarica o bypass chirurgico.

Identificare le lesioni a maggior rischio di eventi avversi futuri è al centro di uno dei maggiori dibattiti della cardiologia moderna. In passato, le stenosi coronariche severe all'angiografica coronarica o emodinamicamente limitanti il flusso alla valutazione funzionale, sono state considerate le principali lesioni responsabili delle sindromi coronariche croniche e della futura progressione verso eventi cardiaci acuti (angina instabile, infarto del miocardio e morte) (4, 5). Sebbene la rivascolarizzazione di queste placche aterosclerotiche abbia dimostrato di ridurre l'angina e di migliorare la qualità di vita, nella maggior parte degli scenari, la rivascolarizzazione non ha portato a un sostanziale miglioramento prognostico (riduzione della mortalità o IMA) (6-9). Al contrario, l'uso ottimale della terapia medica secondo le linee guida, compresi gli agenti ipolipemizzanti, ha dimostrato di ridurre il rischio di morte cardiaca e IM nei pazienti con sindrome coronarica cronica (SCC) (10). Tuttavia, un sottogruppo di pazienti con SCC progredisce verso le forme SCA nonostante la terapia medica ottimale e i tassi di morte cardiaca e IMA

Elenco degli argomenti trattati

- Stratificazione prognostica dei pazienti con malattia coronarica.
- La placca vulnerabile: dalle basi anatomopatologiche alle implicazioni cliniche.
- La rilevazione della placca vulnerabile in-vivo tramite le modalità di imaging intracoronarico.
- Future applicazioni cliniche dell'imaging intracoronarico nel guidare le scelte terapeutiche dei pazienti con malattia coronarica.

sono più alti nei pazienti con diabete mellito e in quelli che presentano inizialmente una SCA, nonostante la terapia medica ottimale e la rivascolarizzazione delle lesioni colpevoli di determinare infarto miocardico (11-13).

Recenti studi prospettici *in-vivo* che hanno utilizzato tecniche di imaging intracoronarico hanno confermato che questo rischio cardiovascolare residuo dei pazienti con coronaropatia è dovuto principalmente a eventi coronarici derivanti da lesioni coronariche non ostruttive al momento della coronarografia invasiva (13-15).

Ciò ha evidenziato ulteriormente i limiti dell'utilizzo della sola angiografia coronarica o della valutazione funzionale nell'identificare le lesioni coronariche a maggior rischio di determinare eventi futuri e dunque meritevoli di trattamento. Difatti, è ormai assodato che, sebbene una singola stenosi coronarica grave possa occludersi acutamente, questo evento è più frequente nelle placche meno ostruttive (4). Infatti, in circa il 70% dei pazienti che presentano un infarto del miocardio, le lesioni che portano all'occlusione sono state riportate come stenotiche solo nel 50% dei casi (4, 16). Nelle prime fasi dell'atero-

sclerosi, le dimensioni lumenali non sono influenzate dalla crescita della placca dovuta all'espansione della membrana elastica esterna, il cosiddetto "rimodellamento positivo".

Quando la placca cresce e si avvicina al lume, si verifica un rimodellamento negativo. Il rimodellamento positivo si osserva anche in caso di IMA nel sito di rottura della placca, mentre il rimodellamento negativo e le aree di placca più piccole possono essere associate ad angina stabile (17). Questo fenomeno di rimodellamento rende l'angiografia una tecnica inadeguata per valutare il reale *burden* di malattia aterosclerotica, poiché le ombre del lume osservate all'angiografia forniscono solo informazioni indirette e incomplete sull'estensione del processo aterosclerotico nella parete arteriosa.

Queste limitazioni intrinseche della coronarografia e della valutazione emodinamica delle stenosi sono state superate negli ultimi anni dalle tecniche di imaging intracoronarico: la tomografia a coerenza ottica intravascolare (OCT) e l'ecografia intravascolare (IVUS) con metodica spettroscopica per la rilevazione della componente lipidica intra-coronarica (IVUS-NIRS) (18, 19).

Grazie a queste metodiche, si è posto l'accento non solo sulle stenosi "critiche" all'angiografia coronarica convenzionale o "funzionalmente ostruttive", ma anche su quelle più moderate o non ostruttive ma contenenti caratteristiche ad alto rischio di instabilità e eventi coronarici futuri: le cosiddette placche vulnerabili (20).

In questa rassegna, riassumeremo le evidenze emerse negli ultimi anni sul concetto di placca aterosclerotica vulnerabile, il significato clinico del suo rilevamento *in-vivo*, e i suoi potenziali utilizzi in ambito clinico per migliorare il trattamento dei pazienti con malattia coronarica.

La placca vulnerabile

Dal punto di vista patologico, le placche vulnerabili sono state caratterizzate esaminando i siti di trombosi che hanno provocato IMA con morte cardiaca. Come riportato da questi studi, la rottura di placca è la causa più comune di eventi trombotici coronarici e di morte cardiovascolare, rappresentando circa il 70% di tutti gli eventi. L'ischemia miocardica acuta responsabile di morte improvvisa e SCA è dunque associata nella maggior parte dei casi a una placca aterosclerotica coronarica con determinate caratteristiche di "alto rischio": un ampio pool lipidico/necrotico, un sottile cappuccio fibroso e una marcata infiltrazione di cellule infiammatorie, in particolare macrofagi (21-23). Le lesioni aterosclerotiche che combinano queste caratteristiche, più inclini a rompersi e a scatenare una trombosi coronarica acuta, sono state denominate *placche vulnerabili*. Dal punto di vista clinico, le placche vulnerabili sono lesioni aterosclerotiche che, in un ambiente adeguato, possono progredire verso la trombosi e portare a eventi cardiovascolari maggiori (20).

La lesione predominante nelle placche ad alto rischio di rottura è sicuramente il fibroateroma a cappuccio sottile (TCFA), caratterizzato da un nucleo necrotico ampio e ben formato (contenente colesterolo libero ed esterificato e macrofagi morti o senescenti con abbondante fattore tissutale) che è separato dal lume arterioso da un sottile (tipicamente $\leq 65 \mu\text{m}$) bordo di tessuto fibroso (spesso contenente infiltrati di cellule infiammatorie). Spesso sono presenti anche neoangiogenesi ed emorragia intrapacca (21).

Anche la localizzazione più frequente delle placche ad alto rischio è stata ben definita. Studi angiografici, di imaging intravascolare e autoptici hanno dimostrato che

le placche vulnerabili e le lesioni colpevoli associate all'ACS sono più comunemente localizzate nei segmenti prossimali e medi delle arterie coronarie discendenti anteriori sinistre e circonflesse sinistre e nei segmenti prossimali, medi e distali dell'arteria coronaria destra (24). È inoltre più probabile che le placche vulnerabili si verifichino nei punti di diramazione, a causa delle alterazioni del flusso e dello shear stress endoteliale oscillatorio (25).

È importante però notare che la vulnerabilità della placca non è un processo statico e che fino a tre quarti delle placche vulnerabili possono perdere le caratteristiche di vulnerabilità nel tempo con un'adeguata terapia medica ottimale (26). Al contrario, le placche stabili possono progredire verso una placca morfologicamente più vulnerabile in una parte dei pazienti (27).

L'importanza del rilevamento di placche vulnerabili *in-vivo* è sempre stato oggetto di dibattito. Dopo l'introduzione del concetto di placca vulnerabile negli anni '80, un'analisi retrospettiva del registro CASS fornì dati a sostegno dell'importanza delle placche vulnerabili *in-vivo* (4). Sebbene l'analisi abbia confermato il dato atteso secondo cui le lesioni coronariche angiograficamente gravi avevano una maggiore probabilità di progressione verso l'occlusione, anche i pazienti con placche non ostruttive meno gravi presentavano una mortalità cardiovascolare più elevata rispetto a quelli con arterie coronariche angiograficamente normali, evidenziando il valore prognostico delle lesioni non ostruttive (4). Altri studi su pazienti per i quali erano disponibili studi angiografici seriali prima e dopo l'IMA hanno dimostrato che la maggior parte delle lesioni aterosclerotiche che hanno portato all'occlusione trombotica erano precedentemente angiograficamente lievi (28, 29). Per molti anni si è quindi pensato che le placche vulnerabili

non fossero gravi e che quindi non potessero essere individuate prima della presentazione clinica con ACS. Solo alcuni decenni dopo, studi di imaging intravascolare di riferimento hanno dimostrato definitivamente che le placche vulnerabili sembravano essere lievi solo a causa delle limitazioni dell'angiografia e che queste lesioni erano effettivamente importanti con un carico di placca elevato (anche se non sempre emodinamicamente ostruttivo (30, 31).

Il ruolo dell'imaging intracoronarico

Le strategie di imaging invasivo in grado di valutare la quantità e la morfologia della placca coronarica sono migliorate sostanzialmente negli ultimi due decenni. I vantaggi e gli svantaggi delle varie modalità di imaging coronarico invasivo sono illustrati nella *Tabella 1*.

L'ecografia intravascolare (IVUS), che ricava immagini da un trasduttore piezoelettrico che produce onde sonore, ha costituito la spina dorsale dell'imaging coronarico invasivo dalla fine degli anni '90 ed è stata utilizzata in numerosi studi di trattamenti volti a ridurre gli eventi CV attraverso la modifica della placca aterosclerotica coronarica (32). I vantaggi dell'IVUS includono il fatto di essere il gold-standard per la quantificazione dei volumi della placca coronarica: il *plaque burden* (33). L'OCT, che misura il ritardo dell'eco della luce riflessa a bassa coerenza, è la principale alternativa invasiva all'IVUS e ha una maggiore risoluzione spaziale, che lo rende il metodo preferito di imaging invasivo per valutare lo spessore del cappuccio del fibroatheroma e quantificare il contenuto lipidico (18). Tuttavia, la quantificazione del volume complessivo della placca è limitata dalla ridotta penetrazione tissutale di questa modalità di imaging. La spettroscopia nel vicino infrarosso (NIRS) viene utilizzata per misurare il con-

Tabella I - Modalità di imaging invasivo e caratteristiche di placca rilevate.

Modalità di imaging	Vantaggi	Svantaggi	Caratteristiche di placca ad alto rischio rilevate
IVUS	Buona risoluzione temporale/spaziale, gold-standard per la valutazione del volume della placca	Valutazione della composizione limitata, non è in grado di valutare lo spessore del cappuccio fibroso	Volume di placca (plaque burden)
OCT	Migliore risoluzione spaziale, ottima per valutare lo spessore della calotta	Penetrazione limitata, impossibilità di visualizzare l'intero spessore del vaso	Fibroateroma a cappuccio sottile, composizione della placca (lipidi, infiltrati infiammatori)
NIRS	Buona capacità di quantificare il contenuto lipidico della placca	Limitato nella valutazione del volume della placca o di altre caratteristiche	Contenuto lipidico

tenuto lipidico della placca utilizzando l'assorbimento della luce nello spettro del vicino infrarosso (30). Sono stati sviluppati cateteri ibridi che utilizzano NIRS e IVUS o NIRS e OCT, ma attualmente in ambito clinico viene utilizzata solo l'associazione NIRS con il catetere IVUS.

L'introduzione nella pratica clinica dell'imaging intravascolare, ha consentito la valutazione in vivo dell'aterosclerosi coronarica nell'uomo, compresi i meccanismi responsabili della SCA, nonché una valutazione seriale dei meccanismi e dei fattori di rischio per la progressione e la destabilizzazione della placca aterosclerotica coronarica. Inoltre, l'uso delle modalità di imaging intracoronarico negli studi prospettici ha fornito nuove informazioni sulla storia naturale delle placche coronariche con caratteristiche di vulnerabilità ad alto rischio, traducendo in vivo quanto appreso da precedenti studi patologici (34).

Le caratteristiche della placca ad alto rischio

Il burden di malattia aterosclerotica

I volumi totali di placca aterosclerotica sono rappresentativi dell'attività complessiva della malattia e sono stati associati a eventi cardiovascolari in diversi studi sugli

outcomes clinici (14). Nello studio PROSPECT, che ha misurato i volumi di placca di 106 lesioni prima della SCA utilizzando IVUS, l'allargamento provvisorio della placca era associato a un rischio quattro volte più elevato di successive SCA specifiche per lesione (14). Allo stesso modo, nel più ampio studio PROSPECT II, che ha utilizzato IVUS e NIRS per valutare le lesioni non colpevoli in 898 pazienti dopo presentazione di ACS, un elevato carico di placca (>70% *plaque burden*) è stato associato a un odds ratio (OR) di 11.4 per successivi eventi avversi cardiovascolari maggiori a 4 anni (13). In uno degli studi più lunghi fino ad oggi, Halon et al. dimostrato che il carico di placca era associato ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE) in 499 pazienti con diabete mellito in 9.2 anni di follow-up (rapporto di rischio [HR] del volume della placca superiore *vs* quartile inferiore [HR] 6.9, intervallo di confidenza al 95% [CI] 1,6-30,8) (35). In alcuni studi è stata utilizzata anche un'area luminale media inferiore misurata mediante IVUS o OCT ed è associata ad un aumentato rischio di MACE (30).

Volume lipidico della placca

Il volume del pool lipidico della placca è stato associato al rischio di eventi cardiovascolari

scolari in diversi studi. IVUS e NIRS sono state le principali modalità di imaging utilizzate in questi studi, ma sono emerse evidenze anche nel campo OCT.

Numerosi studi che hanno utilizzato la NIRS per valutare il contenuto del nucleo lipidico hanno dimostrato una chiara correlazione tra il contenuto lipidico e il rischio di eventi cardiovascolari, e un contenuto lipidico più elevato nelle placche rotte che causano infarto miocardico con innalzamento del tratto ST (STEMI) (15, 36). In uno studio su 1.271 pazienti con sospetta SCA, le lesioni non-culprit con un indice di carico massimo di contenuto lipidico di 4 mm >400 erano associate a una successiva SCA a 2 anni con un rischio circa doppio a livello di paziente e quadruplo a livello di lesione (15). Lo studio più ampio PROSPECT II ha utilizzato IVUS e NIRS in 898 pazienti (3.629 lesioni nonculprit) entro 4 settimane dalla SCA e ha dimostrato che un elevato contenuto lipidico (definito come indice di carico lipidico massimo di 4 mm >324,7) era associato a un aumento del rischio di MACE a 4 anni con un OR di 2,3 a livello di paziente e di 7,8 a livello di lesione (13). Le placche eco-attenuate rilevate dall'IVUS si correlano relativamente bene con il fibroateroma o il nucleo necrotico rilevati al NIRS e sono anche un marcatore di vulnerabilità della placca, ma le limitazioni nella quantificazione e nella distribuzione hanno portato a utilizzare l'IVUS in combinazione con il NIRS negli studi di ricerca in cui è necessaria la quantificazione dei lipidi (37). Nello studio CLIMA, uno studio OCT che ha arruolato 1.003 pazienti con lesioni prossimali dell'arteria discendente anteriore sinistra non trattate, l'estensione circonferenziale dell'arco lipidico [180 misurata dall'OCT è stata associata ad un aumento del rischio di MACE a 1 anno (HR 2,4, 95% CI 1,2-4,8) (30). Una succes-

siva analisi dello studio CLIMA ha associato anche la rilevazione automatica di un elevato burden lipidico all'OCT (indice di carico massimo di contenuto lipidico di 4 mm >400) con eventi avversi futuri, soprattutto in presenza di un cappuccio fibroso sottile (38).

Fibroateroma con cappuccio sottile

Il fibroateroma con cappuccio sottile, che può portare a difetti nel cappuccio fibroso con conseguente esposizione del nucleo lipidico trombogenico al sangue circolante, è associato a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari (39). Lo spessore del cappuccio del fibroateroma può essere valutato con diverse modalità di imaging, ma data la sua maggiore risoluzione, l'OCT rimane la modalità di imaging ottimale per questo scopo. Nello studio CLIMA, lo spessore del fibroma di 75 μ m per le lesioni dell'arteria discendente anteriore sinistra non trattate è stato associato a un aumento del rischio di MACE a 1 anno (HR 4,7, 95% CI 2,4-9,0) (30). Analogamente, lo studio COMBINE OCT-FFR ha incluso pazienti diabetici con lesioni negative alla riserva di flusso frazionale (FFR). A 18 mesi, sono stati dimostrati tassi sostanzialmente più elevati di MACE nei pazienti con lesioni con fibroateroma a cappuccio sottile rispetto a quelli senza (HR 5,12, 95% CI 2,12-12,34) (31).

Cellule infiammatorie

Meno evidenze sono disponibili riguardo l'associazione di infiltrati infiammatori rilevati con metodiche di imaging intracoronarico e eventi avversi. Nello studio CLIMA, la presenza di macrofagi definiti dall'OCT era associata ad un aumento del rischio di MACE a 1 anno (HR 2,7, 95% CI 1,2-6,1) (30). Tuttavia, in un sotto-studio successivo che ha considerato i livelli infiammatori sistemici, la presenza di cellu-

le infiammatorie a livello locale (macrofagi definiti all'OCT) si associava a un aumento di eventi avversi solo in pazienti con una proteina C reattiva sistemica aumentata (40).

Shear stress

Si ritiene che la disfunzione endoteliale legata al basso shear stress sia l'evento iniziale dello sviluppo della placca (41). Lo shear stress porta a una serie di vie di segnalazione cellulare, tra cui la riduzione della sintesi di ossido nitrico, una molecola che ha un ruolo protettivo per l'aterosclerosi attraverso la prevenzione dell'infiammazione, dell'apoptosi, della trombosi e della permeabilità endoteliale (41). Un basso shear stress endoteliale è associato allo stress ossidativo della placca, al turnover della matrice extracellulare, al rimodellamento arterioso, al sanguinamento intrapacca e all'erosione endoteliale (41). Diversi studi hanno dimostrato uno sviluppo più rapido della placca in presenza di un basso shear stress endoteliale (25), che successivamente è associato a eventi CV. Nello studio PROSPECT, un basso shear stress endoteliale locale (<1,3 Pa) è stato associato a un successivo MACE in 3,4 anni di follow-up (HR 4,34, 95%CI 1,89-10) (42). Si ritiene che diversi fattori emodinamici svolgano un ruolo nell'erosione della placca come processo separato dalla rottura della placca. È stato dimostrato che l'erosione della placca si verifica più comunemente in prossimità delle biforcazioni, in particolare nell'arteria discendente anteriore sinistra, in un ampio studio IVUS su pazienti con STEMI (3). Si ritiene che ciò sia legato all'impatto delle biforcazioni sullo shear stress all'interno del vaso principale e che il flusso sanguigno disturbato sia associato all'attivazione e alla denudazione endoteliale cronica e alla conseguente trombosi (44).

Implicazioni terapeutiche e prospettive future

Con i progressi diagnostici che hanno fornito maggiori informazioni sulla fisiopatologia delle placche vulnerabili, il trattamento dei pazienti con SCC o SCA stabilizzata si è evoluto parallelamente. Le farmacoterapie sistemiche sono diventate la pietra miliare della stabilizzazione della placca aterosclerotica per migliorare la prognosi dei pazienti con malattia coronarica. Fondamentali, sono diventati i farmaci che abbassano il colesterolo LDL, come le statine, l'ezetimibe, gli inibitori della PCSK9. Tuttavia, finora queste terapie sono state utilizzate in ampie fasce di pazienti, con una stratificazione del rischio limitata. Indirizzare gli approcci terapeutici ai pazienti ad alto rischio di MACE che presentano placche vulnerabili identificate dall'imaging (piuttosto che semplici lesioni emodinamicamente ostruttive) potrebbe aumentare la riduzione del rischio assoluto ottenuta con queste terapie ed evitare il trattamento non necessario di pazienti a rischio inferiore. Anche il ruolo della rivascolarizzazione per migliorare la prognosi nei pazienti con CAD continua a maturare. Nei pazienti con SCC o SCA stabilizzata, l'ultima e più ampia meta-analisi con il follow-up più lungo (25 studi, 19.806 pazienti assegnati in modo casuale alla rivascolarizzazione con angioplastica coronarica [PCI] o intervento di bypass chirurgico rispetto alla terapia medica, follow-up medio di 5.7 anni) ha riportato riduzioni significative ma modeste del rischio di IMA spontaneo e di morte cardiaca con la rivascolarizzazione, anche se i rischi di tutti i IMA e di morte per tutte le cause non sono stati ridotti in modo significativo (41). In nessuno di questi studi le placche vulnerabili sono state identificate e considerate per il trattamento (a meno che non siano state rivasco-

larizzate incidentalmente a causa della loro gravità angiografica o della loro importanza fisiologica). A differenza dei pazienti con SCC, nei pazienti con STEMI e malattia multivasale (nei quali le placche vulnerabili sono più frequenti che nei pazienti con SCC, secondo gli studi autoptici e di imaging), dopo il successo della PCI primaria della lesione culprit, la rivascolarizzazione elettiva di lesioni non colpevoli stabili con stenosi del diametro $\geq 70\%$ ha ridotto i tassi a 5 anni di IMA e di SCA futuri nello studio COMPLETEV (46). Inoltre, in questo contesto (e a differenza della SCC), l'uso della guida FFR per differire il trattamento di lesioni angiograficamente ostruttive ma non ischemiche non ha dimostrato di migliorare gli esiti e, anzi, potrebbe essere deleterio rispetto alla PCI di tutte le lesioni angiograficamente significative.

Nello studio FLOWER-MI (9), 1.163 pazienti con STEMI e malattia multivasale sono stati assegnati in modo casuale, dopo una PCI primaria di successo, a un intervento multivasale guidato da FFR o da angiografia. Nel gruppo con guida FFR, la PCI è stata eseguita solo nelle lesioni ostruttive con un $FFR \leq 0,80$ (56% dei pazienti). L'endpoint primario di morte, IMA o ricovero ospedaliero non pianificato per rivascolarizzazione urgente a 1 anno si è verificato nel 5,5% dei pazienti del gruppo guidato da FFR e nel 4,2% dei pazienti del gruppo guidato da angiografia (HR 1,32, 95%CI 0,78-2,23) (9). Il tasso di ricoveri per cause cardiovascolari è stato più elevato nel gruppo FFR (11,6% contro 8%; HR 1,49, 95%CI 1,03-2,17) (9). Da notare che nel gruppo FFR-guidato si è verificato un IMA durante il follow-up nel 5,6% dei pazienti in cui la PCI è stata differita rispetto all'1,8% dei pazienti in cui la PCI non è stata differita. La spiegazione di questa osservazione potrebbe essere legata al mancato trattamento delle placche vulnerabili non limitanti il

flusso. Inoltre, molte placche vulnerabili nei pazienti con STEMI sono angiograficamente lievi.

Il sotto-studio OCT dello studio COMPLETE ha dimostrato che, sebbene le lesioni angiograficamente gravi (stenosi del diametro $\geq 70\%$) avessero maggiori probabilità di contenere TCFA rispetto a quelle non gravi, il 56% di tutte le TCFA non colpevoli erano angiograficamente non ostruttive (stenosi del diametro visivo $< 70\%$) e raramente limitavano il flusso (47). Teoricamente, la rivascolarizzazione di queste placche vulnerabili non colpevoli nei pazienti con SCA potrebbe ridurre ulteriormente i tassi successivi di MACE rispetto alla PCI delle sole lesioni angiograficamente ostruttive.

Nonostante il chiaro significato prognostico, l'utilità clinica dell'identificazione delle placche aterosclerotiche è ancora tutta da decifrare. La presenza di caratteristiche di vulnerabilità potrebbe guidare una terapia anti-aterosclerotica più aggressiva in pazienti selezionati. L'utilizzo di terapia ipolipidemizzante ad alta intensità ha dimostrato di avere effetti benefici sulle placche aterosclerotiche (48, 49). Tuttavia, i suoi effetti su placche ad altissimo rischio, come un plaque burden $> 70\%$, un cappuccio fibroso sottile e un ampio pool lipidico, sono ancora poco noti.

Diversi studi hanno esplorato approcci percutanei per stentare e stabilizzare lesioni coronariche con placche vulnerabili. Sperimentalmente, lo stenting di lesioni vulnerabili simili a placche crea un nuovo cappuccio fibroso ("neo-cap") formato dall'iperplasia neointimale, ispessendo di fatto il vecchio cappuccio fibroso (50). Inoltre, l'impianto di uno stent polimerico rivestito di everolimus in arterie aterosclerotiche in conigli alimentati con colesterolo ha portato a una marcata riduzione del numero di macrofagi della placca, che sono com-

Questionario di auto-apprendimento

- Quali sono le tecniche di imaging coronarico attualmente più utilizzate nella pratica clinica?
- È possibile identificare una placca vulnerabile con metodiche di imaging coronarico invasive?
- Quali sono le caratteristiche di placca che la rendono più ad alto rischio?
- Quali sono gli studi che hanno dimostrato un'associazione tra la presenza di caratteristiche di vulnerabilità di placca e eventi avversi?
- Quali sono le prospettive future di applicazione clinica dei concetti di vulnerabilità di placca?

ponenti importanti della formazione e della destabilizzazione della placca vulnerabile.

Sono in corso studi clinici randomizzati su larga scala, tra cui lo studio INTERCLIMA (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05027984>) e lo studio PREVENT (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02316886>), per dimostrare se questa te-

rapia focale delle placche vulnerabili identificate dalle immagini migliori gli esiti complessivi per i pazienti. Sono state proposte anche terapie focali alternative che potrebbero avere un rapporto rischio-beneficio migliore rispetto agli stent a rilascio di farmaco per il trattamento delle placche vulnerabili, tra cui i palloncini rivestiti di farmaco e la crioterapia, tuttavia le indagini cliniche con queste modalità sono in fase iniziale.

Conclusioni

Dopo quasi quattro decenni di ricerca, l'esistenza e le implicazioni prognostiche delle placche vulnerabili sono ora largamente riconosciute. Numerosi studi prospettici con OCT e IVUS-NIRS hanno dimostrato in modo conclusivo che è possibile identificare singole placche aterosclerotiche ad alto rischio di causare eventi avversi futuri. Le domande fondamentali che rimangono senza risposta sono in quali pazienti cercare la presenza di placche vulnerabili e come utilizzare al meglio questi strumenti di imaging per guidare la terapia e migliorare la prognosi dei pazienti con malattia coronarica.

Conflitto di interessi

Nessuno.

RIASSUNTO

Nonostante i grandi progressi nella farmacoterapia e nelle procedure interventistiche, la malattia coronarica rimane una delle principali cause di morbilità e mortalità in tutto il mondo. I progressi nell'imaging intracoronarico negli ultimi decenni hanno permesso di identificare in modo completo i componenti della placca aterosclerotica, fornendo una visione unica della vulnerabilità e della progressione della placca, che può aiutare a guidare il trattamento dei pazienti con malattia coronarica aprendo scenari terapeutici fino ad ora inesplorati. In questa rassegna, riassumiamo la moltitudine di studi che hanno identificato in-vivo le caratteristiche di placca maggiormente associati a eventi cardiovascolari avversi futuri grazie alle metodiche di imaging intracoronarico, e i potenziali utilizzi del concetto di "placca vulnerabile" in ambito clinico per migliorare il trattamento dei pazienti con malattia coronarica.

Parole chiave: Aterosclerosi, placca vulnerabile, malattia coronarica, tomografia a coerenza ottica, ecografia intravascolare.

Bibliografia

1. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi S, AlKatheeri R, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020; 12: e9349.
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European heart journal*. 2016; 37: 3232-45.
3. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *European heart journal*. 2015; 36: 1163-70.
4. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED, et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993; 22: 1141-54.
5. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, Bradley SM, Ho PM, Tsai TT, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *Jama*. 2014; 312: 1754-63.
6. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2009; 360: 2503-15.
7. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2007; 356: 1503-16.
8. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *The New England journal of medicine*. 2020; 382: 1395-407.
9. Puymirat E, Cayla G, Simon T, Steg PG, Montalescot G, Durand-Zaleski I, et al. Multivessel PCI Guided by FFR or Angiography for Myocardial Infarction. *The New England journal of medicine*. 2021.
10. Bangalore S, Maron DJ, Stone GW, Hochman JS. Routine Revascularization Versus Initial Medical Therapy for Stable Ischemic Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circulation*. 2020; 142: 841-57.
11. Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, Danchin N, Dorian P, Ferrari R, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *European heart journal*. 2020; 41: 347-56.
12. Kedhi E, Berta B, Roleder T, Hermanides RS, Fabris E, AJJ IJ, et al. Thin-cap fibroatheroma predicts clinical events in diabetic patients with normal fractional flow reserve: the COMBINE OCT-FFR trial. *European heart journal*. 2021.
13. Erlinge D, Maehara A, Ben-Yehuda O, Bøtker HE, Maeng M, Kjølner-Hansen L, et al. Identification of vulnerable plaques and patients by intracoronary near-infrared spectroscopy and ultrasound (PROSPECT II): a prospective natural history study. *Lancet (London, England)*. 2021; 397: 985-95.
14. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *The New England journal of medicine*. 2011; 364: 226-35.
15. Waksman R, Di Mario C, Torguson R, Ali ZA, Singh V, Skinner WH, et al. Identification of patients and plaques vulnerable to future coronary events with near-infrared spectroscopy intravascular ultrasound imaging: a prospective, cohort study. *Lancet (London, England)*. 2019; 394: 1629-37.
16. Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: biology. *Lancet (London, England)*. 1999; 353 (Suppl. 2): Sii5-9.
17. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 297-303.
18. Prati F, Guagliumi G, Mintz GS, Costa M, Regar E, Akasaka T, et al. Expert review document part 2: methodology, terminology and clinical applications of optical coherence tomography for the assessment of interventional procedures. *European heart journal*. 2012; 33: 2513-20.
19. Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, Johnson TW, Holm NR, Onuma Y, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *European heart Journal*. 2018; 39: 3281-300.
20. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation*. 1989; 79: 733-43.
21. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 47: C13-8.
22. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary

- death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000; 20: 1262-75.
23. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *The New England journal of medicine*. 2013; 368: 2004-13.
 24. Fleg JL, Stone GW, Fayad ZA, Granada JF, Hatsukami TS, Kolodgie FD, et al. Detection of high-risk atherosclerotic plaque: report of the NHLBI Working Group on current status and future directions. *JACC Cardiovascular imaging*. 2012; 5: 941-55.
 25. Stone PH, Saito S, Takahashi S, Makita Y, Nakamura S, Kawasaki T, et al. Prediction of progression of coronary artery disease and clinical outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque characteristics: the PREDICTION Study. *Circulation*. 2012; 126: 172-81.
 26. Räber L, Koskinas KC, Yamaji K, Taniwaki M, Roffi M, Holmvang L, et al. Changes in Coronary Plaque Composition in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With High-Intensity Statin Therapy (IBIS-4): A Serial Optical Coherence Tomography Study. *JACC Cardiovascular imaging*. 2019; 12: 1518-28.
 27. Kubo T, Maehara A, Mintz GS, Doi H, Tsujita K, Choi SY, et al. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 55: 1590-7.
 28. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988; 12: 56-62.
 29. Glaser R, Selzer F, Faxon DP, Laskey WK, Cohen HA, Slater J, et al. Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. *Circulation*. 2005; 111: 143-9.
 30. Prati F, Romagnoli E, Gatto L, La Manna A, Burzotta F, Ozaki Y, et al. Relationship between coronary plaque morphology of the left anterior descending artery and 12 months clinical outcome: the CLIMA study. *European heart journal*. 2020; 41: 383-91.
 31. Kedhi E, Berta B, Roleder T, Hermanides RS, Fabris E, AJJ IJ, et al. Thin-cap fibroatheroma predicts clinical events in diabetic patients with normal fractional flow reserve: the COMBINE OCT-FFR trial. *European heart journal*. 2021; 42: 4671-9.
 32. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *Jama*. 2006; 295: 1556-65.
 33. Mintz GS, Garcia-Garcia HM, Nicholls SJ, Weissman NJ, Bruining N, Crowe T, et al. Clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound regression/progression studies. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2011; 6: 1123-30.
 34. Narula J, Nakano M, Virmani R, Kolodgie FD, Petersen R, Newcomb R, et al. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 61: 1041-51.
 35. Halon DA, Lavi I, Barnett-Griness O, Rubinshtein R, Zafir B, Azencot M, Lewis BS. Plaque Morphology as Predictor of Late Plaque Events in Patients With Asymptomatic Type 2 Diabetes: A Long-Term Observational Study. *JACC Cardiovascular imaging*. 2019; 12: 1353-63.
 36. Madder RD, Husaini M, Davis AT, VanOosterhout S, Khan M, Wohns D, et al. Large lipid-rich coronary plaques detected by near-infrared spectroscopy at non-stented sites in the target artery identify patients likely to experience future major adverse cardiovascular events. *European heart journal Cardiovascular Imaging*. 2016; 17: 393-9.
 37. Pu J, Mintz GS, Biro S, Lee JB, Sum ST, Madden SP, et al. Insights into echo-attenuated plaques, echolucent plaques, and plaques with spotty calcification: novel findings from comparisons among intravascular ultrasound, near-infrared spectroscopy, and pathological histology in 2,294 human coronary artery segments. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63: 2220-33.
 38. Biccirè FG, Budassi S, Ozaki Y, Boi A, Romagnoli E, Di Pietro R, et al. Optical coherence tomography-derived lipid core burden index and clinical outcomes: results from the CLIMA registry. *European heart journal Cardiovascular Imaging*. 2023; 24: 437-45.
 39. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circulation research*. 2014; 114: 1852-66.
 40. Budassi S, Biccirè FG, Paoletti G, Marco V, Boi A, Romagnoli E, et al. The Role of the Association Between Serum C-Reactive Protein Levels and Coronary Plaque Macrophage Accumula-

- tion in Predicting Clinical Events - Results from the CLIMA Registry. *Journal of cardiovascular translational research*. 2022; 15: 1377-84.
41. Andreou I, Antoniadis AP, Shishido K, Papafaklis MI, Koskinas KC, Chatzizisis YS, et al. How do we prevent the vulnerable atherosclerotic plaque from rupturing? Insights from *in vivo* assessments of plaque, vascular remodeling, and local endothelial shear stress. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2015; 20: 261-75.
 42. Stone PH, Maehara A, Coskun AU, Maynard CC, Zaromytidou M, Siasos G, et al. Role of Low Endothelial Shear Stress and Plaque Characteristics in the Prediction of Nonculprit Major Adverse Cardiac Events: The PROSPECT Study. *JACC Cardiovascular imaging*. 2018; 11: 462-71.
 43. Dai J, Xing L, Jia H, Zhu Y, Zhang S, Hu S, et al. *In vivo* predictors of plaque erosion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a clinical, angiographical, and intravascular optical coherence tomography study. *European heart journal*. 2018; 39: 2077-85.
 44. Franck G, Mawson T, Sausen G, Salinas M, Masson GS, Cole A, et al. Flow Perturbation Mediates Neutrophil Recruitment and Potentiates Endothelial Injury via TLR2 in Mice: Implications for Superficial Erosion. *Circulation research*. 2017; 121: 31-42.
 45. Navarese EP, Lansky AJ, Kereiakes DJ, Kubica J, Gurbel PA, Gorog DA, et al. Cardiac mortality in patients randomised to elective coronary revascularisation plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal*. 2021; 42: 4638-51.
 46. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Bainey KR, Nguyen H, et al. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *The New England journal of medicine*. 2019; 381: 1411-21.
 47. Pinilla-Echeverri N, Mehta SR, Wang J, Lavi S, Schampaert E, Cantor WJ, et al. Nonculprit Lesion Plaque Morphology in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Results From the COMPLETE Trial Optical Coherence Tomography Substudies. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2020; 13: e008768.
 48. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Häner JD, Lonborg J, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2022; 327: 1771-81.
 49. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Puri R, et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovascular imaging*. 2022.
 50. Moreno PR. Vulnerable plaque: definition, diagnosis, and treatment. *Cardiology clinics*. 2010; 28: 1-30.