

LA RICERCA DELL'ATEROSCLEROSI IN PREVENZIONE PRIMARIA: TECNICHE DI "IMAGING" A CONFRONTO

E. Picano, L. Gargani

**Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche,
Fondazione "G. Monasterio", Regione Toscana.**

L'iceberg clinico dell'aterosclerosi

La strategia di ricerca dell'aterosclerosi in prevenzione primaria poggia su solide basi scientifiche, cliniche e sociali: l'aterosclerosi è una malattia della specie nel mondo occidentale ¹; la morte improvvisa e l'infarto miocardico possono essere la manifestazione d'esordio, devastante e a volte irrimediabile, della malattia ²; e prevenire, si sa, è meglio che curare, secondo il mantra comunemente accettato nelle società opulente ³. Nell'ambito di questa generale filosofia di prevenzione primaria, la sontuosa diagnostica per immagini di ultima generazione domina il mercato e ipnotizza il paziente, incline di suo a sottoporsi ad ogni genere di valutazione. Le immagini consentono di sostituire un generico dosimetro di rischio di popolazione (l'età, il sesso, il livello di glicemia e colesterolo, la proteina C reattiva, ecc.) con un dosimetro di rischio individuale (il danno effettivo che quel rischio ha procurato nel singolo paziente) ⁴: la placca carotidea, la disfunzione regionale miocardica o l'ipoperfusione da stress, la stenosi coronarica (Fig. 1). La freccia appuntita nell'arco della prevenzione sembrerebbe oggi – indiscutibilmente – la CT coronarica, che realizza il vecchio sogno di un imaging anatomico non invasivo della coronaria senza cateteri e a costi accessibili ⁵. La tentazione irresistibile è quella di guardare le coronarie a tutti, con una rappresentazione non invasiva dell'anatomia coronarica e dei cambiamenti della struttura della parete, che anticipa anche di decenni la comparsa delle alterazioni di perfusione miocardica e delle modificazioni funzionali durante stress (Fig. 2). Questa rivoluzione concettuale, dovuta alla disponibilità di una tecnologia "disruptive" – sradicante le precedenti abitudini, che cambia cioè i paradigmi pre-esistenti – si è tradotta in un'esplosione scientifica e commerciale, sostenuta da un messaggio chiaro e convincente: immagini "belle" (semplici da capire anche per il profano) e facilmente ottenibili di stenosi coronarica, che altrimenti sarebbero rimaste na-

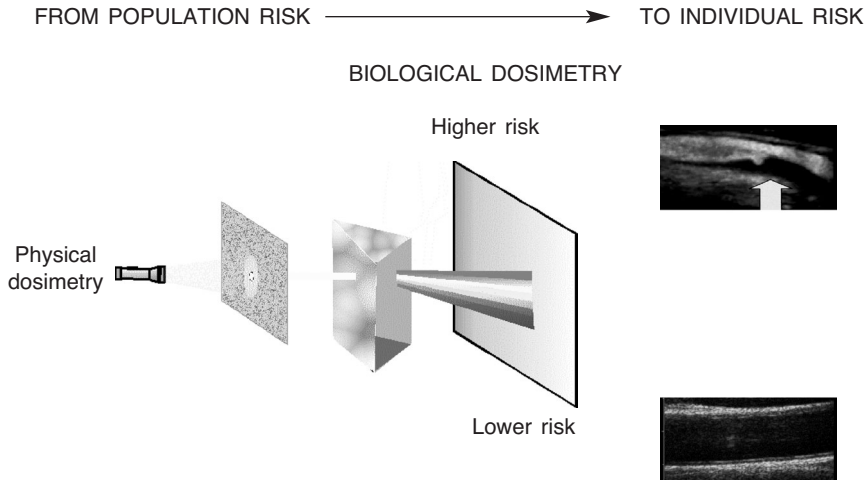


Fig. 1. La posizione strategica della diagnostica per immagini nella prevenzione primaria dell'aterosclerosi: un generico rischio di popolazione valutato con parametri clinici e di laboratorio viene scomposto, come un fascio di luce monocromatica, da uno spettro di Newton, in un arcobaleno di colori di rischio, dal molto basso (ad esempio, in paziente con spessore medio-intimale carotideo normale) a molto alto (ad esempio, in paziente con placca carotidea disomogenea). Gli interventi terapeutici sono meglio modulabili con una dosimetria individualizzata, basata sull'immagine, piuttosto che generica, basata sul rischio generico di popolazione.

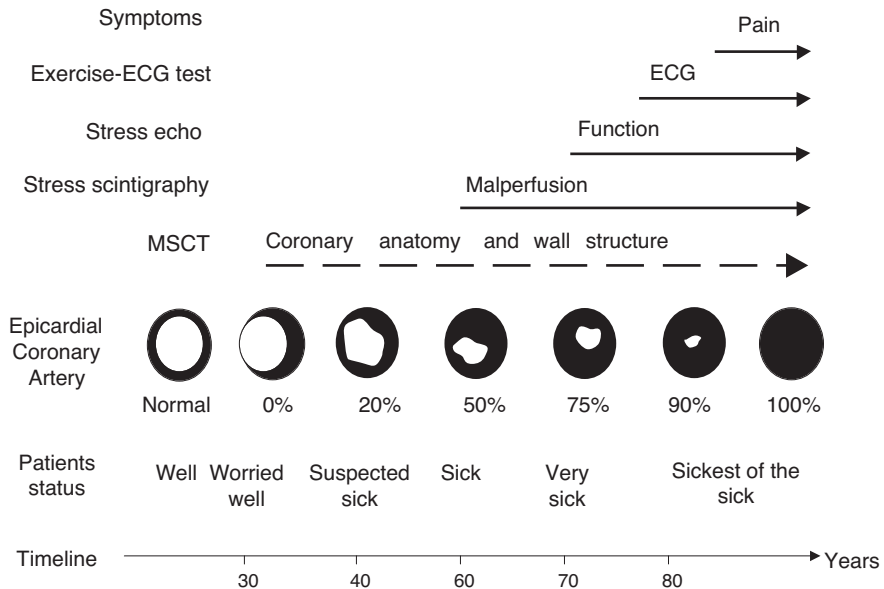


Fig. 2. La storia naturale dell'aterosclerosi intercettata dai vari test diagnostici e tecniche di immagine. Rispetto alle metodiche convenzionali, la CT consente di anticipare di decenni la rilevazione diagnostica della coronaropatia.

scoste, danno l'opportunità di intervenire precocemente, evitando ricoveri, cateteri, infarti e morte improvvisa. In questo, come in altri campi di prevenzione primaria (ad esempio oncologico, per mammella, colon-retto e cancro al polmone), la diagnostica per immagini esercita un fascino irresistibile su medici, politici, pazienti – soprattutto se poco o nulla viene detto di rischi e danni ⁶.

La piramide del rischio, Ulisse e Homer

L'approccio è logico e sapientemente popolarizzato dai grandi giornali scientifici e dai media. Dalla piramide della popolazione generale, le carte del rischio aiutano ad identificare i soggetti sani a rischio più che minimo, anche con l'ausilio di biomarcatori chimici. Così, negli Stati Uniti, tra gli asintomatici, si stimano in circa 50 milioni gli "worried well", asintomatici a rischio non bassissimo ⁷, e a questi si propone lo screening con tecniche di immagine, dallo spessore medio-intimale carotideo con gli ultrasuoni ^{8,9} fino – per chi se lo può permettere – alla CT coronarica, che consentirà – ce lo dice anche in copertina Times Magazine ¹⁰ – di identificare la malattia coronarica in fase preliminare, consentendo così interventi salvavita come lo stenting coronarico. In ambienti evoluti e opulenti, la CT è un fringe-benefit per i dirigenti d'industria appena assunti o anche un grazioso cadeau familiare, ad esempio per la

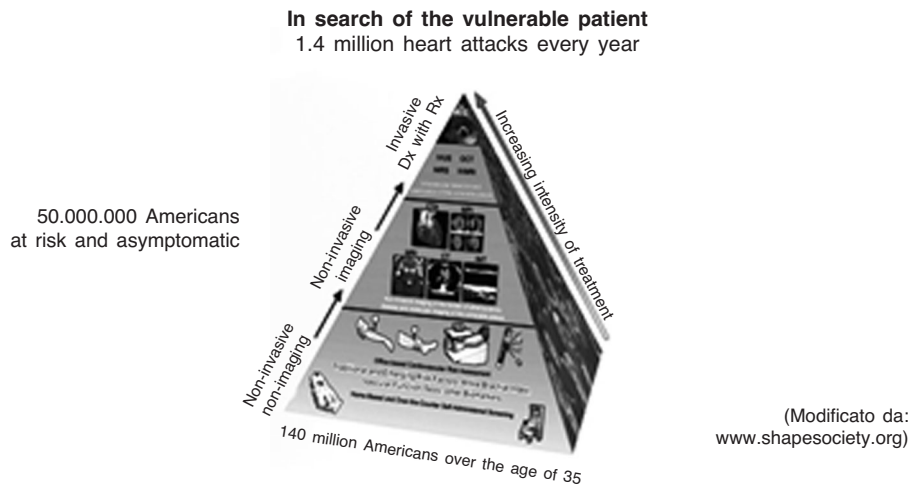


Fig. 3. La piramide del rischio sulla base delle presentazioni cliniche (età, sesso) e fattori di rischio. Negli Stati Uniti, il bersaglio potenziale della valutazione diagnostica è rappresentato da circa 50 milioni di pazienti con rischio più che molto basso. La diagnostica per immagini si pone – con grande versatilità di bersagli e ricchezza di opzioni – nei piani intermedi della piramide, tra la base di valutazione clinico-chimica e il vertice della valutazione invasiva finalizzata alla rivascolarizzazione meccanica. Più la metodica è semplice, innocua e a basso costo, più tende a collocarsi verso la base della piramide; più è complessa, rischiosa e a costo elevato e più dovrebbe collocarsi verso il vertice della piramide. Il punto di equilibrio dettato dalle evidenze e ratificato dalle linee-guida tende però a subire – nella pratica quotidiana – una deriva verso il basso, con sovrautilizzo inappropriato delle metodiche più costose, per la presenza di spinte gravitazionali economiche (dall'industria), professionali (dai medici) e psicologiche (dai pazienti).

festa del papà ¹¹. Neanche mille dollari, e esorcizzerai la grande paura di morire d'infarto a 50 anni.

Se della diagnostica per immagini si valuta solo o soprattutto il beneficio, è difficile resistere alla tentazione di un bombardamento a tappeto nella ricerca di aterosclerosi in prevenzione primaria. Quello che rende meno attraente la strategia dell'uso permissivo di imaging in prevenzione primaria è l'inclusione dei danni (acuti e subacuti, entro ore o giorni) e del rischio a lungo termine (nel caso dei test ionizzanti) nella valutazione di appropriatezza ¹².

Le figure 3 e 4 sintetizzano la sindrome di Ulisse, da esame ad esame, del cinquantenne ricco e asintomatico che nel centro ad alta tecnologia viene sottoposto a tutti gli esami possibili, naturalmente con elevata possibilità di risultati discordanti che inevitabilmente portano alla coronarografia, con relativo indotto di rivascularizzazione di fatto dettata dall'anatomia, che poco o nulla ha a che fare con difetti lievi di perfusione o dubbie alterazioni di cinetica visti con questa o quella metodica di immagine. La sindrome di Ulisse coinvolge direttamente o indirettamente 3 personaggi chiave della società: il paziente-Ulisse, che cumula qualche migliaio di radiografie del torace (alla base dei rischi a lungo termine); il commercialista di Ulisse, che coprirà costi esorbitanti per uno screening che poteva risolversi con ECG da sforzo e forse un ecardiogramma a riposo; e l'avvocato di Ulisse, che attiverà un certo numero di cause per danni, particolarmente inaspettati dal paziente, vista la sua condizione di iniziale benessere. Soprattutto a livello di popolazione, l'uso di tecniche di screening con esposizione radiologica implica danni di popolazione consistenti – tabelle di rischio BEIR 2006 alla mano, generate dal Consiglio Nazionale delle Ricerche Statunitense assieme alla NASA, al Ministero della Difesa e all'Environmental Protection Agency ¹³. Fare lo screening su 50 milioni di americani asintomatici con il calcium-score genera 10000 nuovi cancri in un anno; con la scintigrafia con sestamibi 50000 cancri; con la cardio CT, 75000 cancri (che raddoppiano con scan senza gating, si dimezzano con utilizzo di tecniche con risparmio di dose) (Tab. I). L'aspetto del danno a lungo termine è particolarmente rilevante se si considera che i soggetti sono sani, la garanzia del tagliando (scintigrafico o radiologico) svanisce dopo 1 o 2 anni, e il rischio radiologico è cumulativo ¹⁴. Certo, se il rischio a lungo termine è invece ignorato, o minimizzato, o negato, tutti gli algoritmi tornano e non ci sono obiezioni – se non economiche – alla diagnostica per immagini con tecnologie stato dell'arte in tutti i campi, dal cardiologico all'oncologico. A quel punto, alla sindrome di Ulisse del paziente si è aggiunta una assai più pericolosa sindrome di Homer del medico che prescrive o esegue l'esame. L'Homer di cui si tratta non è il sommo poeta greco, ma Homer Simpson, responsabile della sicurezza nella centrale nucleare di Springfield, e che tutto ignora e trascura dei principi elementari di sicurezza e prevenzione che, teoricamente, dovrebbe essere lui a tutelare. Non sfigurerebbe, il caro vecchio Homer, a capo di un moderno dipartimento di cardio-imaging avanzato, dove tutto si sa di fisiopatologia, tecnologia e budget, e nulla si vuole intendere di sicurezza, appropriatezza e rischi.

Prevenzione: verso Itaca?

Se oltre a quello che c'è davanti all'immagine si considera anche quello

che c'è dietro – i costi e i rischi – i nostri algoritmi cambiano radicalmente. Va benissimo una caratterizzazione clinica del rischio, e va anche bene nei pazienti a rischio medio-alto fare dei test: l'ECG da sforzo, o magari la valutazione dello spessore medio-intimale carotideo, che permette di sostituire una dosimetria di rischio generica di popolazione con una dosimetria individuale, basata su un marcatore prossimale di aterosclerosi e predittore prognostico noto. Andrebbero forse evitati esami troppo rischiosi, troppo costosi, con eccessivo carico biologico ¹⁵. Può darsi che questo atteggiamento vada contro la strategia di “sterminio dei sani” imposta con dolce violenza al sano evoluto dei nostri Paesi occidentali. Ma è anche vero che appare il modo migliore per

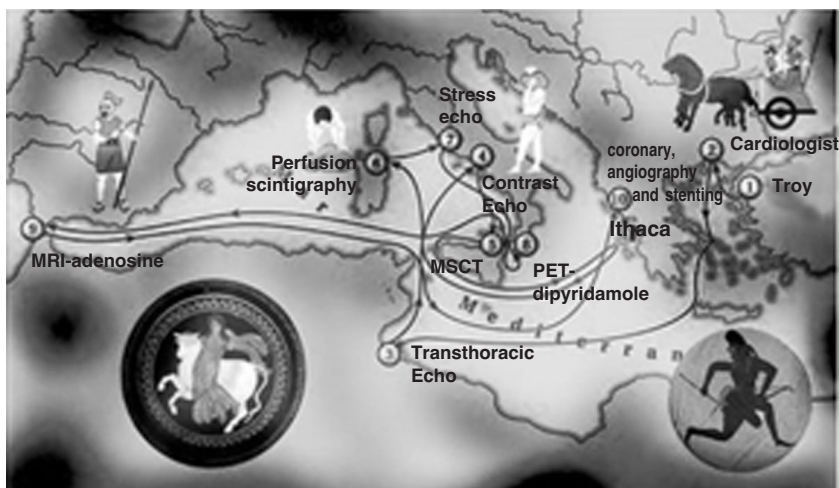


Fig. 4. La Sindrome di Ulisse. I costi (economici e biologici) di una politica aggressiva di screening coronarico nel singolo paziente. Il viaggio di Ulisse come metafora dell'iter diagnostico del sospetto cardiopatico ischemico. Ad Ulisse, tipico soggetto asintomatico a rischio di mezza età, con personalità coronarica di tipo A, forte fumatore (di oppio), che conduce una vita molto stressante, sarebbe certo stato consigliato un check-up dopo 10 anni di guerra. Ulisse abbandona così la sua condizione di benessere completo e senza remore (1). Lo specialista cardiologo (tappa 2) consiglia un ecocardiogramma basale (tappa 3), che poi verrà ripetuto con ecocontrasto per consentire la migliore visualizzazione del segmento 17, strettamente apicale (tappa 4). Lo scrupoloso cardiologo – che lavora in un centro ad alta tecnologia, e timoroso soprattutto di possibili rivele medico-legali – prescrive quindi una cardio-CT per la valutazione anatomica (tappa 5) e una scintigrafia da sforzo per la valutazione funzionale (tappa 6). Effettivamente la scintigrafia mostra un modesto deficit di perfusione infero-basale e la TC una stenosi dubbia sul diagonale. Sulla base di questo reperto, e nonostante la negatività di eco stress (tappa 7) – ma un secondo lettore legge sulle immagini una “probabile ipocinesia apicale” – il paziente viene sottoposto a PET-dipiridamolo (tappa 8) e poi a risonanza con adenosina (tappa 9), che evidenziano una modesta riduzione di riserva coronarica a livello del terzo basale della parete inferiore e della parete antero-laterale alta. A questo punto, il cardiologo – di fronte al proliferare di ipocinesie dubbie e difetti di perfusione migranti – è costretto a indirizzare il paziente all'angiografia coronarica (tappa 10): un'Ithaca infestata dalle stenosi coronariche non significative, che niente hanno a che fare con la presunta ipocinesia e i difetti di perfusione del paziente, ma potrebbero innescare il circolo vizioso della riperfusione: angioplastica; stent; doppia aggregazione; controlli seriatati con test d'immagine per la risteno; occasionale riscontro di un qualche difetto di cinetica o perfusione; ri-angiografia; ecc ...

Tabella I - Rischi a lungo termine associati a screening a tappeto per aterosclerosi su 50 milioni di statunitensi asintomatici.

	Dose (Rx torace)	Rischio per esame	Nuovi cancri/anno
Eco carotideo	0	0	0
Stress eco	0	0	0
Risonanza	0	0	0
Calcium score-CT	100	1 in 5.000	10.000
Angiografia	250	1 in 2.000	25.000
Stress SPECT	500	1 in 1.000	50.000
MSCT 64 strati	750	1 in 750	75.000

Costi biologici a lungo termine di popolazione dello screening coronarico con diagnostica per immagini su 50 milioni di statunitensi. Le dosi effettive (responsabili degli effetti biologici) sono stimate dalle Linee Guida 2001 della Comunità Europea sulla diagnostica per immagini e successive modifiche (15). I rischi sono stimati, per un uomo di 50 anni, dal rapporto BEIR VII (2006) del Consiglio Nazionale delle Ricerche Statunitense (13). Tali rischi vanno aumentati di un terzo nella donna, dimezzati per una persona anziana di 80 anni, e quadruplicati per un bambino di meno di un anno.

evitare di scrivere, con l'uso inappropriato e aggressivo della diagnostica per immagini, un altro capitolo della nemesi medica ¹⁶: già oggi si stima che la sola CT causi negli Stati Uniti circa il 2% di tutti i cancro ¹⁷⁻¹⁹. Non a caso l'International Atomic Energy Agency ha recentemente promosso una strategia di implementazione del Principio di Giustificazione in radiologia basato su tre A: Awareness (consapevolezza, di dosi e rischi tra medici e pazienti, il cui strumento essenziale è un consenso informato trasparente, chiaro e onesto); Audit (verifica dell'appropriatezza della prescrizione radiologica, non diversamente da quanto già si verifica per la prescrizione di farmaci); e Appropriateness (perché dal 20% al 50% degli esami sono inappropriati, anche negli ambienti più evoluti e in assenza di incentivazione economica) ²⁰. In epoca di tagli tetti e tasse, l'uso appropriato della diagnostica per immagini nella prevenzione primaria di aterosclerosi appare poi l'unica strada percorribile verso una sanità sostenibile, anche se questo collide contro collaudate abitudini incoraggiate da una ormai insostenibile visione paternalistica ("Fidati di me, l'esperto sono io") e efficientistica ("Non ho tempo da perdere") della nostra professione. Se poi tutto questo oltre che clinicamente plausibile, economicamente conveniente, e socialmente vantaggioso è anche etico, pazienza.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Baroldi G, Bigi R, Cortigiani L*. Ultrasound imaging versus morphopathology in cardiovascular diseases. Coronary collateral circulation and atherosclerotic plaque. *Cardiovasc Ultrasound* 2005; 3:6
- 2) *Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al* (Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1262-75
- 3) *Moynihhan R, Heath I, Henry D*. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ* 2002; 324:886-91

- 4) *Vasan RS*. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006; 113:2335-62
- 5) *Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, et al*. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: Report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29:531-56
- 6) *Mc Gaffighan E Jr*, Commissioner US Nuclear Regulatory Commission at the Regulatory Information Conference Washington, D.C., March 11, 2004 <http://www.nrc.gov/OPA>
- 7) *Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR 3rd, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Stone N, Swan HJ, Taubert KA, Wexler L*. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000; 101:E16-22
- 8) *Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R*. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74:1399-406
- 9) *Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E; American Society of Echocardiography; Society of Vascular Medicine and Biology*. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19:943-54
- 10) *Time Magazine*. Cover page. How to stop a heart attack before it happens. Amazingly detailed new Heart Scans help doctors spot trouble without surgery. How technology could save your life. Sept 5, 2005
- 11) Yahoo.com, June 17, 2004. Last minute gift idea for dad: Association for Eradication of Heart attacks encourages family to give fathers a Heart test. <http://biz.yahoo.com/bw/040617/1753861.html>
- 12) *Picano E*. Sustainability of medical imaging. *Education and Debate*. *BMJ* 2004; 328:578-80
- 13) Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation; Nuclear and Radiation Studies Board, Division on Earth and Life Studies, National Research Council of the National Academies. *Health Risks From Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2*. Washington, DC: The National Academies Press; 2006. www.nap.edu/books/030909156X/html
- 14) *Amis ES Jr, Butler PF, Applegate KE, et al*; American College of Radiology. American College of Radiology White Paper on Radiation Dose in Medicine. *J Am Coll Radiol* 2007; 4:272-84
- 15) *The Royal College of Radiologists*. Referral guidelines. Making the best use of clinical radiology services. Sixth edition 2007. London. The Royal College of Radiologists
- 16) *Illich I*. *Nemesi medica. L'espropriazione della salute*. New York: Random House, 1976
- 17) *Berrington de Gonzalez A, Darby S*. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 2004; 363:345-51