



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

**Dottorato di Ricerca in
“Fisiopatologia e Diagnostica per Immagini in ambito
Cardiovascolare, Renale e dello Sport” (XXII ciclo)**

SSD MED-09/MED-36

Angiografia Coronarica non invasiva mediante Tomografia Computerizzata a 64 strati del carico aterosclerotico in pazienti ad elevato rischio di eventi acuti

**Tesi del Dottorando:
Dott. Ludovico La Grutta**

**Coordinatore:
Chiar.mo Prof . Giovanni Cerasola**

**Tutor:
Chiar.mo Prof. Massimo Midiri**

INDICE

Indice pag. 1

PARTE I

TC MULTISTRATO DELLE CORONARIE:

TECNICA DI ESAME ED APPLICAZIONI CLINICHE	pag. 4
- Introduzione	pag. 5
- Tecnologia TC Multistrato	pag. 7
- TC Multistrato delle coronarie	pag. 9
1. Gating Cardiaco	pag. 10
2. Criteri di inclusione	pag. 12
3. Criteri di esclusione	pag. 13
4. Preparazione del paziente	pag. 13
5. Somministrazione del mezzo di contrasto	pag. 14
6. Parametri di scansione	pag. 16
7. Parametri di ricostruzione	pag. 16
8. Post-processing e valutazione delle immagini	pag. 18
9. Nuove tecnologie	pag. 19
- Applicazioni cliniche e limitazioni	pag. 22
1. Stenosi coronariche	pag. 24
2. Stent coronarici	pag. 27
3. By-pass aorto-coronarici	pag. 27

4. Anomalie coronariche	pag. 28
5. Quantificazione del calcio coronarico	pag. 28
6. Valutazione delle placche non calcifiche	pag. 31
7. Funzione ventricolare	pag. 32
8. Vitalità e perfusione del miocardio	pag. 32
9. Valvulopatie	pag. 33
10. Anatomia delle vene coronariche	pag. 34
11. Anatomia degli atri e delle vene polmonari	pag. 34
12. Cardiopatie congenite	pag. 35
13. Masse cardiache	pag. 35
14. Reperti incidentali non cardiaci	pag. 36
15. Criteri di appropriatezza per la cardio-TC	pag. 36

PARTE II

ANGIOGRAFIA CORONARICA NON INVASIVA MEDIANTE TOMOGRFIA COMPUTERIZZATA A 64 STRATI DEL CARICO ATEROSCLEROTICO IN PAZIENTI AD ELEVATO RISCHIO DI EVENTI ACUTI

	pag. 40
- Introduzione	pag. 41
- Materiali e Metodi	pag. 44
1. Popolazione	pag. 44

2. Parametri di scansione e ricostruzione	pag. 45
3. Analisi delle immagini	pag. 46
4. Follow-up dei pazienti	pag. 47
5. Analisi Statistica	pag. 48
- Risultati	pag. 49
- Discussione	pag. 52
- Conclusioni	pag. 56
- Bibliografia	pag. 57
- Tabelle ed Iconografia	pag. 71
Ringraziamenti	pag. 86

PARTE I

TC MULTISTRATO DELLE CORONARIE: TECNICA DI ESAME ED APPLICAZIONI CLINICHE

INTRODUZIONE

Dall'introduzione nel 1972 della prima generazione di tomografi computerizzati (TC), la cui scoperta valse nel 1979 il Premio Nobel per la Medicina a Goedfrey Hounsfield e Allan Cormack, numerose innovazioni tecnologiche si sono susseguite [1]. I sistemi TC sono, infatti, uno dei pilastri della medicina moderna, in grado di fornire immagini diagnostiche, in pochi secondi, di tutti i distretti corporei. L'introduzione alla fine degli anni '90 delle apparecchiature TC Multistrato (TCMS) ha comportato considerevoli miglioramenti della risoluzione spaziale e temporale della metodica. Tra i più importanti si annoverano l'aumento della velocità di rotazione del sistema tubo-detettori, che si traduce in un incremento della risoluzione temporale (al di sotto degli 0,5 secondi), e l'impiego di collimazioni sottili (sub-millimetriche) per acquisizioni volumetriche estese, che si traduce in un incremento della risoluzione spaziale lungo tutti i piani dello spazio (multiplanarietà) [2]. Tali caratteristiche tecniche rendono la TCMS ideale per gli studi dei distretti vascolari ed introducono nuove prospettive all'imaging non invasivo, quali lo studio del cuore e delle arterie coronarie e la colonscopia virtuale. Dalle prime esperienze con TCMS a 4 strati siamo oggi all'alba dell'era della TCMS a bassa dose da radiazioni ionizzanti [3-5].

L'angiografia coronarica con TCMS (AC-TCMS) è passata in 10 anni da strumento di ricerca investigativa a strumento clinico di uso routinario in centri specializzati e dotati di apparecchiature allo stato dell'arte. Tuttavia, la velocità dell'evoluzione tecnologica ha superato ampiamente la capacità del mondo

scientifico di sviluppare dati che definiscano meglio il campo di utilizzo. A questo si aggiunge il fatto che, ad ogni nuova generazione di apparecchi TCMS, le reali e potenziali applicazioni si espandono ulteriormente.

Esistono attualmente raccomandazioni di utilizzo e documenti condivisi nel tentativo di collocare la AC-TCMS nell'ambito degli algoritmi diagnostici della medicina cardio-vascolare [6–10]. Tra i problemi maggiori che devono essere affrontati per l'implementazione clinica della AC-TCMS hanno un ruolo essenziale: la dose di radiazioni, il training, la logistica, ed il valore prognostico della metodica.

TECNOLOGIA TC MULTISTRATO

La TCMS (definita anche multidetettore o volumetrica) rappresenta una svolta nella tecnologia TC. A differenza dei sistemi spirale che utilizzano un singolo arco o corona di detettori, gli scanner TCMS sono dotati di 2 o più file parallele di detettori che utilizzano una rotazione sincrona del tubo e della schiera di detettori allo stato solido. I primi sistemi equipaggiati con detettori divisi o doppi, associati a rotazione continua del tubo radiogeno, divennero disponibili solo negli anni '90. Nell'ultima decade sono stati sviluppati scanner multistrato con un numero maggiore di strati (4, 16, 32, 40, 64, 128, 256, 320), che consentono di coprire un volume anatomico in tempi progressivamente più brevi [2].

Mentre negli scanner TC spirale monodetettore la collimazione del fascio è tale da colpire in maniera uniforme il detettore (ovvero coincide con la collimazione del detettore) e il numero di canali DAS (canale analogico-digitale di rilevazione del segnale) attivati è sempre pari al numero di corone di detettori attivate, nelle apparecchiature TCMS queste condizioni di accoppiamento non sono più verificate, ma dipendono dal modo in cui multiple corone di detettori tra loro affiancate lungo l'asse z vengono combinate. Un sistema "a matrice fissa" è definito da detettori con la stessa ampiezza lungo l'asse longitudinale; attualmente le file di detettori presentano "matrice variabile", ovvero detettori periferici con ampiezze maggiori rispetto a quelli centrali, al fine di aumentare la copertura longitudinale per spessori di strato superiori. Il principale vantaggio della tecnologia TCMS rispetto agli scanner TC spirale monostrato è la possibilità di esaminare, a parità di spessore di strato, volumi corporei più ampi

in tempi inferiori. Alla maggior velocità di acquisizione contribuiscono, oltre alla più ampia collimazione del fascio e alla disponibilità di più canali di rilevazione del segnale, la possibilità di scegliere tempi di rotazione minori ($<0,1$ s con le apparecchiature più recenti) e di selezionare correnti anodiche più alte grazie anche alla più elevata capacità termica dei tubi radiogeni [11].

Le potenzialità della TCMS risultano ideali per le applicazioni angiografiche (angio-TC). La TCMS presenta, infatti, due requisiti tecnici critici: una elevata risoluzione spaziale longitudinale su volumi estesi, necessaria per lo studio di vasi di piccolo calibro con decorso tortuoso ed un breve tempo di acquisizione, fondamentale per lo studio delle arterie poiché il massimo enhancement contrastografico arterioso ha luogo in un limitato intervallo temporale, data la velocità del flusso ematico arterioso. Il mdc deve essere, pertanto, somministrato ad alte velocità di flusso. La maggior velocità di acquisizione permette di ridurre notevolmente il volume di mdc somministrato attraverso una ottimizzazione del bolo in base al passaggio arterioso [12]. La TCMS permette, inoltre, di retroricostruire serie di immagini con spessore di strato e/o intervallo di ricostruzione differenti rispetto al dataset nativo. Dai dati grezzi, con l'informazione rilevata da ciascuna fila di detettori, possono essere ricostruiti dataset di immagini con diverso spessore di strato. Infine, la possibilità di acquisire ampi volumi di immagini ad elevata risoluzione spaziale lungo le tre direzioni dello spazio (isotropia del voxel) consente la generazione e l'analisi di serie di immagini ricostruite su piani diversi da quello assiale tradizionale, facilitando il riconoscimento di strutture e alterazioni anatomo-patologiche valutabili con maggiore difficoltà sul solo piano assiale [13].

TC MULTISTRATO DELLE CORONARIE

Le prime applicazioni della tomografia computerizzata allo studio del cuore risalgono all'inizio degli anni '90. Questi studi utilizzavano tomografi a fascio di elettroni (Electron Beam Computed Tomography - EBCT), allora l'unica tecnologia con risoluzione temporale in grado di acquisire immagini sincronizzate con il ciclo cardiaco. Queste esperienze erano finalizzate alla visualizzazione del calcio coronarico e permettevano indirettamente la valutazione dell'albero coronarico. La metodica era caratterizzata da un'elevata sensibilità tanto da consentire la formulazione di un parametro di *calcium-score*, in grado di quantificare lo stato di malattia aterosclerotica coronarica [14].

Attualmente il calcium score sembra avere valore nell'inquadramento del rischio cardiovascolare [15]. Infatti, la valutazione dei parametri biumorali e l'anamnesi (*Framingham Global Risk Score*) sottostimano il rischio ed evidenziano una larga fetta di pazienti a rischio intermedio. Il ruolo del *calcium score* resta ancora discusso e, comunque, la posizione ufficiale dell'ultimo *consensus document* non è favorevole all'utilizzo dell'EBCT a scopo di screening [16-19]. Tuttavia, l'EBCT non è in grado di visualizzare le altre componenti della placca aterosclerotica. Parallelamente, la TCMS si è rivelata affidabile nel rilevare la presenza del calcio e offre, inoltre, la possibilità di visualizzare placche non calcifiche [20]. I recenti avanzamenti tecnologici (TC a 64 strati) hanno conferito alla TCMS una risoluzione spaziale di $0,3 \times 0,3 \times 0,4$ mm³ (voxel pressochè isotropico) associata ad una risoluzione temporale inferiore ai 250ms (con protocollo di acquisizione a 180° dal momento che i dati

acquisiti in metà rotazione del gantry sono sufficienti per la ricostruzione di una singola immagine tomografica; le caratteristiche tecniche degli scanner variano comunque a secondo dei modelli).

L'esatta risoluzione temporale delle immagini dipende da molti fattori, che comprendono la velocità di rotazione del gantry, la misura e la posizione del campo di vista nella scansione, e gli algoritmi di ricostruzione e post-processing dei volumi corporei [21].

Una risoluzione temporale inferiore ai 250ms è sufficiente per ottenere, con frequenze cardiache <70 bpm, immagini diagnostiche e prive di artefatti da movimento cardiaco delle coronarie durante la fase diastolica, quando il movimento cardiaco è ridotto al minimo.

1. Gating cardiaco

A differenza dello studio di altri distretti cardiovascolari, per lo studio dell'albero coronarico, data l'elevata velocità di movimento delle arterie durante il ciclo cardiaco, è necessario acquisire le immagini sincronizzandosi con il tracciato elettrocardiografico. Questo rende possibile la ricostruzione delle immagini nella fase del ciclo cardiaco in cui il movimento è minimo. Tale sincronizzazione (gating o triggering cardiaco) avviene con tecnica prospettica o retrospettiva.

L'acquisizione con gating prospettico prevede l'erogazione dei raggi X durante un periodo del ciclo cardiaco prestabilito con modalità assiale. Questo tipo di acquisizione, riducendo il tempo di irradiazione del paziente, permette di ridurre la dose somministrata. Tuttavia, questo approccio è molto sensibile alle variazioni della frequenza cardiaca poiché prevede una fase prestabilita dell'intervallo R-R di acquisizione delle immagini [22]. È intuibile che la

presenza di un battito precoce determini l'acquisizione delle immagini in una fase non corretta, con scarsa qualità di immagine. Un altro fattore che influenza la qualità dell'esame è la frequenza cardiaca stessa; per eseguire l'esame, infatti, è necessario ridurre e stabilizzare il più possibile la frequenza cardiaca mantenendola al di sotto dei 60 bpm. Con questo metodo, inoltre, non si possono ottenere i dati necessari alla valutazione funzionale delle camere e delle valvole cardiache, poiché l'acquisizione dei dati è limitata ad una sola fase del ciclo. Tali ragioni riducono il campo di applicazione della cardio-TC con gating prospettico allo studio delle arterie coronarie in soggetti con frequenza cardiaca bassa e stabile.

L'acquisizione con gating retrospettivo è la tecnica di scansione più impiegata per l'esecuzione della AC-TCMS. L'acquisizione con gating retrospettivo è ottenuta con modalità spirale e prevede l'erogazione di raggi X durante l'intero ciclo cardiaco. I dati sono ricostruiti retrospettivamente. L'acquisizione dei dati è, pertanto, continua e i dati corrispondenti alla fase in cui il movimento cardiaco è minimo sono estratti definendo la fase di ricostruzione delle immagini rispetto all'onda R. La fase del ciclo cardiaco che fornisce la maggior parte delle informazioni è quella compresa tra la meso- e la tele-diastole; in questa fase il cuore è in riempimento isovolumetrico e il movimento è ridotto al minimo [23]. In numerosi casi la fase tele-sistolica può fornire informazioni rilevanti, infatti, anche al termine della contrazione miocardica il movimento delle coronarie risulta minimo [24]. Di solito, vengono eseguite multiple ricostruzioni in differenti finestre temporali e l'operatore sceglie il dataset dove gli artefatti di movimento sono minori, eventualmente utilizzando, nello stesso paziente, differenti finestre

temporali per la rappresentazione delle diverse coronarie. Questo sistema consente di operare con frequenze cardiache più alte (comunque <75 bpm) e permette di ottenere informazioni di tipo funzionale. Lo svantaggio di questa tecnica è costituito dall'elevata dose radiante conseguente all'uso di Pitch bassi (0.2), che consente di ottenere un sovra-campionamento dei dati, permettendo la ricostruzione a posteriori delle immagini assiali corrispondenti a una o più fasi del ciclo cardiaco. Inoltre l'irradiazione del paziente avviene durante l'intero ciclo cardiaco, con conseguente incremento della dose somministrata [25].

2. Criteri di inclusione

Gli usuali criteri di inclusione per la AC-TCMS sono: frequenza cardiaca <70 bpm (spontanea o indotta dalla somministrazione di b-bloccanti con azione cronotropa) e capacità di trattenere il respiro per un periodo compatibile con il tempo di scansione [5]. Entrambi i criteri sono rivolti ad evitare gli artefatti da movimento. Nel primo caso il problema deriva dal movimento residuo dell'arteria coronaria, presente in ogni fase del ciclo cardiaco. La bradicardia permette di ottenere un intervallo diastolico più lungo, che si traduce in aumento della durata della telediastole, momento in cui il cuore e le arterie coronarie risultano quasi prive di movimento. Anche se la AC-TCMS può essere diagnostica a frequenze cardiache più elevate, gli artefatti da movimento riducono progressivamente il numero di segmenti che possono essere realmente visualizzati [26]. Il secondo criterio mira ad evitare gli artefatti correlati al movimento respiratorio. Risulta evidente che la respirazione del paziente durante la scansione riduce drasticamente la qualità e la quantità delle informazioni acquisite.

3. Criteri di esclusione

I pazienti con frequenza cardiaca (FC) ≥ 70 bpm, allergia nota al mezzo di contrasto iodato, insufficienza renale (creatinina sierica >120 mmol/L), gravidanza, insufficienza respiratoria, stato clinico instabile e scompenso cardiaco di grado severo vengono esclusi dallo studio mediante AC-TCMS.

Quando un paziente riferisce una pregressa reazione allergica di lieve o media entità al mezzo di contrasto iodato, la scansione può essere eseguita dopo desensibilizzazione mediante antistaminici e corticosteroidi. In caso di insufficienza renale, la somministrazione di mezzo di contrasto può essere meglio tollerata se viene utilizzato un agente iso-osmolare. L'insufficienza respiratoria ed uno stato clinico instabile possono impedire una adeguata apnea durante la scansione. I pazienti con scompenso cardiaco di grado severo, generalmente, non sono in grado di mantenere la posizione supina ed hanno una frequenza cardiaca elevata che rappresenta una controindicazione all'esecuzione di una AC-TCMS. In tali pazienti, a causa delle loro condizioni, esiste, peraltro, una controindicazione assoluta alla somministrazione di b-bloccanti.

4. Preparazione del paziente

È stato descritto come la frequenza cardiaca elevata influenzi negativamente le prestazioni ed il successo della scansione in termini di qualità diagnostica. Ai pazienti con frequenza cardiaca >70 bpm viene somministrato, 45-60 minuti prima della scansione, un farmaco b-bloccante per os; alternativamente, può essere utilizzato un farmaco b-bloccante e.v. [27]. Nel caso in cui si stia valutando il muscolo cardiaco, il pericardio, l'anatomia dei grossi vasi o la

funzione miocardica, è possibile studiare anche pazienti con frequenze cardiache superiori o con fibrillazione atriale, a condizione che sia a bassa risposta ventricolare. Quando la frequenza cardiaca e gli altri criteri di inclusione/esclusione sono raggiunti, il paziente può essere posizionato sul tavolo porta-paziente e collegato agli elettrodi dell'ECG. Vengono posizionati sul torace del paziente tre elettrodi monitorando una sola derivazione ECG corrispondente a D1 (vettore D1 dalla spalla destra alla sinistra). Gli elettrodi vengono posizionati ai cavi ascellari destro e sinistro ed al fianco sinistro, in modo che non siano a contatto con i muscoli del torace (grande pettorale e grande dorsale). Questo evita irregolarità della linea basale dell'ECG dovute a contrattura muscolare quando, per la scansione, le braccia vengono posizionate al di sopra della testa. In questa fase dovrebbe essere osservata la variabilità della frequenza cardiaca e dovrebbe essere eseguito un test per valutare se la durata dell'apnea del paziente è compatibile con il tempo di scansione. Se alla fine e durante l'apnea la frequenza cardiaca rimane stabile il paziente può eseguire l'indagine. In alcuni casi si possono osservare dei battiti prematuri. Essi non rappresentano una controindicazione assoluta per l'esecuzione dell'esame se il software permette l'editing dell'ECG dopo la scansione. Quando tale correzione non è ottenibile, l'informazione in corrispondenza del battito prematuro può essere persa; in tale evenienza, il paziente non dovrebbe essere sottoposto alla procedura diagnostica.

5. Somministrazione del mezzo di contrasto

Il mezzo di contrasto (mdc) iodato viene somministrato per via endovenosa antecubitale mediante un'agocannula da 18-20 Gauge ed un iniettore

automatico. Il mdc, dovendo essere somministrato ad alta velocità (4-5 ml/s), richiede un calibro vascolare di accesso adatto a tale portata. L'accesso preferibile è quello antecubitale destro, in quanto le vene cefalica e basilica che drenano questo distretto vascolare non hanno alcuna connessione con altre vene, evitando la dispersione di mezzo di contrasto [28]. L'anatomia della vena anonima destra è più favorevole e gli artefatti da indurimento legati all'elevata densità del contrasto a livello venoso non compromettono eccessivamente la visualizzazione dell'arco aortico e l'origine dei tronchi sovra-aortici (quando la scansione viene estesa per coprire l'origine delle arterie mammarie interne).

Il bolo intravenoso di mdc deve essere adattato al protocollo di scansione che si utilizza. Per una ottimale AC-TCMS è consigliato il raggiungimento di una elevata attenuazione intravascolare nel comparto arterioso. Per ottenere un elevato valore di attenuazione intravascolare è necessario somministrare un bolo con una elevata concentrazione di iodio [29]. Questo può essere ottenuto aumentando il contenuto iodico del mezzo di contrasto (350-400 mg/ml) e/o aumentando la velocità di somministrazione del mezzo di contrasto fino a 4-5 ml/s ed oltre. Ad un bolo principale di 100 ml somministrato a 4-5 ml/s, ne segue uno di soluzione fisiologica di 40 ml che produce un eccellente enhancement arterioso [30].

Al fine di sincronizzare l'arrivo del mezzo di contrasto nelle arterie coronarie con l'inizio della scansione, possono essere utilizzate due tecniche [31]: il bolus test ed il bolus tracking. bolus test è semplice da eseguire, ma richiede una somministrazione addizionale di 20 ml di mezzo di contrasto. Il bolus tracking è più flessibile, ma richiede maggiore esperienza da parte dell'operatore. Per la

AC-TCMS è raccomandato il bolus tracking [31]. Questa tecnica consiste nel posizionare una regione d'interesse (ROI) nell'aorta ascendente; la scansione inizierà quando il valore di attenuazione registrato all'interno della ROI supererà di 100HU il valore di attenuazione presente in condizioni di base. Quando il valore di attenuazione all'interno della ROI raggiunge la soglia prestabilita, viene dato il via alla scansione. Le istruzioni per quanto riguarda l'apnea inspiratoria sono date ai pazienti 4-5 secondi prima dell'inizio della scansione.

6. Parametri di scansione

I protocolli TCMS impiegati per le applicazioni cardiache devono prevedere una alta risoluzione spaziale (collimazioni sottili), una elevata risoluzione temporale (rapida rotazione del gantry) e la più bassa esposizione a radiazioni ionizzanti, compatibilmente con il raggiungimento di un buon rapporto segnale/rumore nelle immagini.

Negli scanner TCMS, la sorgente di raggi X ruota continuamente, mentre il lettino porta-paziente avanza attraverso il gantry. Come risultato, la sorgente di raggi X produce un modello spirale su una superficie virtuale cilindrica ed i dati di assorbimento sono ordinati in un modello ad elica. Per la AC-TCMS, è utilizzata una collimazione di 1 mm con una velocità del lettino porta-paziente che fornisce una sovrapposizione di strato del 50%. Il tempo di acquisizione per completare una AC-TCMS con uno scanner a 64 strati varia da 11 a 13 secondi.

7. Parametri di ricostruzione

All'acquisizione segue la fase di ricostruzione dei datasets di immagini a partire dai dati grezzi di scansione. L'algoritmo di ricostruzione sfrutta la possibilità di

sincronizzare retrospettivamente i dati con una particolare fase del ciclo cardiaco espressa come percentuale dell'intervallo R-R oppure come distanza in ms dalla successiva onda R. Gli strati così ricostruiti possono essere definiti isocardiofasici, poiché appartengono alla stessa fase del ciclo cardiaco. Per la AC-TCMS vengono generalmente utilizzati ricostruzioni di strati di 1,25 mm con una sovrapposizione di 0,6 mm.

Poche ricostruzioni concentrate dalla metà alla fine della fase diastolica (le finestre temporali vengono posizionate a circa 400 ms precedenti la successiva onda R o al 70-75% dell'intervallo R-R) presentano qualità di immagine diagnostica. Numerosi approcci possono essere utilizzati quando si eseguono le ricostruzioni. Possono essere elencate almeno quattro differenti tecniche: 1) percentuale di ritardo sulla base dell'onda R; 2) ritardo assoluto prospettico sulla base dell'onda R; 3) intervallo assoluto inverso sulla base dell'onda R; 4) fine della finestra temporale posizionata al vertice dell'onda P in tele sistole [32, 33]. La fase del ciclo cardiaco che fornisce la maggior parte delle informazioni è quella compresa in tele-diastole; in questa fase il cuore è in riempimento isovolumetrico e il movimento è ridotto al minimo. In numerosi casi la fase tele-sistolica può fornire informazioni rilevanti; infatti al termine della contrazione miocardica il movimento delle arterie coronarie risulta ridotto.

Il tracciato ECG e la posizione della finestra temporale possono essere modificate quando viene utilizzata la tecnica di acquisizione dei dati di tipo retrospettivo. Al contrario, nel caso in cui si utilizzi un protocollo di acquisizione di tipo prospettico, il tracciato ECG non può essere modificato (editing ECG) ed eventuali singoli battiti prematuri presenti non possono essere normalizzati.

Altri parametri di ricostruzione sono rilevanti per la produzione di un'immagine. In particolare, lo spessore di strato effettivo è di solito lievemente più ampio della minima collimazione possibile in modo tale da migliorare il rapporto segnale/rumore. L'incremento di ricostruzione dovrebbe essere circa il 50% dell'effettivo spessore di strato; in tal modo si riesce a migliorare la risoluzione spaziale e la sovrapposizione lungo l'asse z longitudinale. Il campo di vista (FOV) dovrebbe essere limitato al cuore (anche per ragioni dosimetriche), in modo tale da sfruttare pienamente la matrice dell'immagine che è costante (512x512 pixel).

I dati sono ricostruiti con l'ausilio dei filtri di retroricostruzione. Il filtro di convoluzione dovrebbe stare a metà tra rumore e qualità dell'immagine. Generalmente sono utilizzati per l'imaging coronarico filtri di convoluzione medi (soft). Quando sono presenti strutture ad elevate densità (massive calcificazioni coronariche, stents metallici, clips metalliche) sono raccomandati i filtri di convoluzione più alti (sharp), che migliorano la risoluzione spaziale con lo svantaggio dell'incremento del rumore dell'immagine.

8. Post-processing e valutazione delle immagini

I dataset di immagini vengono solitamente inviati a workstation dedicate. Le immagini native assiali, le ricostruzioni multiplanari (MPR) e le proiezioni di massima intensità (MIP) vengono analizzate direttamente alla workstation. Non è pensabile osservare e valutare questo tipo di esame su pellicola, perché le strutture in studio hanno un'anatomia talmente complessa e tortuosa che richiederebbero la stampa di un numero troppo elevato di immagini.

La valutazione è generalmente eseguita mediante la classificazione della American Heart Association in 15 o 16 segmenti coronarici [34].

Si inizia osservando le immagini assiali, scorrendo il dataset velocemente per valutare se sono presenti reperti che non riguardano le arterie coronarie. Contemporaneamente, si può controllare la localizzazione delle strutture cardiache (e.g. i grossi vasi del torace, le valvole cardiache, gli atri, i ventricoli, etc.), includendovi le arterie coronarie, per individuare, ove presenti, grossolane anomalie morfologiche. Il passo successivo è rappresentato dalla valutazione delle ricostruzioni multiplanari (MPR). Per ogni vaso esiste un piano dedicato lungo i solchi atrio-ventricolari che ne facilita la sua corretta e completa visualizzazione. Una volta ottenuto il miglior piano di valutazione, nel caso in cui il vaso abbia un andamento tortuoso, può essere utilizzato l'algoritmo di ricostruzione per le proiezioni di massima intensità (MIP). Può risultare particolarmente utile eseguire una ricostruzione tracciando manualmente o automaticamente una linea che segua centralmente il decorso del lume vascolare (MPR curva o cMPR). Le ricostruzioni Volume Rendering sono, di solito, eseguite per ottenere una visione panoramica ed a scopo didattico [13].

9. Nuove tecnologie

Lo stato dell'arte della tecnologia TCMS odierna consiste di apparecchiature disegnate con logiche relativamente differenti. Dopo un lungo periodo (ossia fino alla generazione a 64 strati) nel quale la progressione tecnologica per le applicazioni cardiologiche della TC era definita esclusivamente in base al numero di strati ed al tempo di rotazione del sistema tubo-detettore, le ditte costruttrici hanno incominciato a seguire sviluppi diversificati ed in particolare:

1) un approccio focalizzato alla tecnologia del detettore, associata ad innovativi algoritmi di ricostruzione; 2) l'incremento degli strati fino a raggiungere la copertura completa dell'estensione cardiaca con il detettore; 3) nuove soluzioni basate sul sovra-campionamento del detettore per una migliore risoluzione spaziale con l'introduzione di sistemi a doppio tubo, che consentono una drastica riduzione della risoluzione temporale; 4) il perseguimento della logica degli strati abbinata ad un incremento della risoluzione temporale e ad un sovra-campionamento del detettore [35-39].

In particolare, il tentativo di ottimizzare il più possibile la risoluzione temporale degli scanner TC per le applicazioni cardiache ha condotto all'introduzione sul mercato di apparecchi a doppia sorgente radiogena (Dual Source Computed Tomography, DSCT). Da un lato la DSCT ha consentito di ridurre la risoluzione temporale effettiva per gli esami cardio-TC (83ms), dall'altro ha offerto nuove prospettive nell'ambito della caratterizzazione tissutale mediante imaging a doppia energia (Dual Energy Computed Tomography, DECT). Gli scanner DSCT sono dotati di due tubi a raggi X e due rivelatori corrispondenti. I due sistemi di acquisizione sono montati su gantry con un offset angolare di 90°, i tubi radiogeni sono fra loro indipendenti e possono lavorare con la stessa tensione anodica o con tensioni differenti. La DSCT consente di ottenere la massima performance diagnostica nei casi in cui la frequenza cardiaca sia elevata e/o irregolare, rendendo più blande o addirittura superflue le procedure di bradicardizzazione farmacologica. Permette inoltre di risparmiare dose radiante negli esami cardiaci grazie all'aumento del pitch, reso possibile dalla presenza di due fonti radiogene e due sistemi di detettori.

La possibilità di impiegare tensioni differenti per i due tubi radiogeni permette di rilevare differenze di densità tra sostanze in base alle differenze dei coefficienti di attenuazione. Tale potenzialità appare particolarmente interessante negli studi vascolari (differenziazione tra calcio di parete e mdc intravasale) [40].

APPLICAZIONI CLINICHE E LIMITAZIONI

La AC-TCMS è caratterizzata da una elevata sensibilità (>90%) ed un elevato valore predittivo negativo (>98%) [41, 42]. Numerose meta-analisi ed alcuni trials multi-centrici hanno rafforzato queste evidenze negli ultimi anni [41-46]. La AC-TCMS può quindi rappresentare uno strumento elettivo non invasivo per l'esclusione di malattia coronarica (CAD) ed è caratterizzata da molti vantaggi ed alcuni svantaggi rispetto alla angiografia coronarica convenzionale (ACC). La AC-TCMS consente la rilevazione delle stenosi coronariche, la caratterizzazione delle placche aterosclerotiche coronariche (calcifiche e non calcifiche), la valutazione della morfologia delle camere e delle valvole e della funzione cardiaca. La ACC, con un modesto rischio procedura-correlata, consente una quantificazione percentuale delle stenosi coronariche (Quantitative Coronary Angiography, QCA) e della loro rilevanza emodinamica, nonché i trattamenti interventistici di rivascolarizzazione (angioplastica e stenting).

Queste tesi sono supportate da alcuni documenti della Società Europea di Cardiologia (European Society of Cardiology, ESC) e delle Società Americane di Cardiologia (American Heart Association, AHA, ed American College of Cardiology, ACC) [6–10]. La AC-TCMS per sospetta malattia coronarica è raccomandata in pazienti a rischio intermedio con test provocativi dubbi o non diagnostici (ad esempio test da sforzo [ECG] non massimale) o in pazienti che non sono in grado di eseguire test provocativi. La AC-TCMS può risultare di particolare utilità in pazienti che devono essere sottoposti ad interventi di

cardiochirurgia non coronarica. In queste situazioni il razionale di utilizzo della AC-TCMS è quello di raggiungere una stratificazione più rapida ed efficace, al fine di evitare la coronarografia invasiva. Nei pazienti con alta probabilità pre-test di malattia, invece, la coronaro-TC non consente di evitare l'angiografia invasiva e, pertanto, non è raccomandata.

Altri campi di applicazione sono quelli relativi alla valutazione degli stent coronarici, a condizione che siano di ampio calibro (3,0–3,5 mm) e prossimali, e alla valutazione dei bypass aorto-coronarici. Per quanto riguarda le altre applicazioni proposte dalle società europee ed americane, la AC-TCMS non viene frequentemente utilizzata come modalità di prima scelta a causa del mdc impiegato e dell'esposizione alle radiazioni ionizzanti per l'esistenza di metodiche alternative.

I principali limiti della metodica AC-TCMS sono legati alla riduzione della performance diagnostica quando la frequenza cardiaca è irregolare e/o elevata (>65 battiti bpm) ed in presenza di calcificazioni coronariche massive, ed alla dose di radiazioni necessaria ad eseguire l'indagine [47, 48]. Negli anni la confidenza degli operatori nell'utilizzo dei beta-bloccanti in varie forme e con varie strategie è aumentata ed oggi tutti i centri di riferimento utilizzano questo approccio sistematicamente [49]. La necessità di ridurre la frequenza cardiaca deriva da due requisiti essenziali: 1) la risoluzione temporale effettiva <250ms (raggiunge oggi i 75 ms con alcune apparecchiature) per una stazionarietà dell'organo (in tele-diastole con frequenza cardiaca <65 bpm); 2) la dose di radiazioni ionizzanti che, per poter essere drasticamente ridotta (<5 mSv), ha

bisogno che si possano ottenere immagini di qualità diagnostica in una finestra temporale ridotta del ciclo cardiaco (ossia la tele-diastole).

Le calcificazioni rappresentano, invece, un problema di difficile soluzione. Il calcio della parete coronarica tende ad apparire molto più grande delle sue reali dimensioni (effetto blooming). Quando le calcificazioni hanno elevata densità e/o dimensioni queste tendono ad oscurare il lume del vaso, rendendo difficoltoso o talvolta impossibile la valutazione del grado di stenosi [50]. Le soluzioni a questo problema consistono in risoluzioni spaziali e di contrasto più elevate, raggiungibili mediante detettori e tecniche innovative (nuovi materiali del detettore, doppia energia).

Il problema della dose di radiazioni ha condizionato lo sviluppo della metodica fin dai primi anni [51]. All'inizio e per lungo tempo la dose sembrava essere il problema principale della AC-TCMS. Tutt'ora la dose di radiazioni rappresenta la maggiore critica che viene rivolta alla metodica, in particolare, da parte dell'ambiente cardiologico. Le forti critiche in questo senso hanno spinto le case produttrici allo sviluppo di apparecchiature non solo dotate di più strati ma anche capaci di modulare l'utilizzo della dose. Il risultato è che oggi è possibile effettuare una indagine di AC-TCMS somministrando una dose efficace media minima pari a 0,8 mSv, e con 1–7 mSv in media a seconda della complessità e della compliance delle popolazioni di pazienti che vengono arruolate per l'indagine [22, 25, 52, 53].

1. Stenosi coronariche

L'opportunità di visualizzare l'anatomia coronarica in modo non invasivo è la ragione principale dell'attuale interesse per la TCMS cardiaca. È importante

sottolineare come in tutti i trial eseguiti il valore predittivo negativo di questa metodica di imaging è risultato costantemente elevato. Ciò indica che la metodica può essere particolarmente utile come strumento non invasivo per escludere una malattia coronarica significativa ed evitare in questo modo ulteriori indagini e la ACC invasiva.

È tuttavia necessario considerare che la selezione del paziente da sottoporre a cardio-TC può ancora influenzare i risultati diagnostici, con una qualità dell'immagine sensibilmente ridotta nei pazienti con frequenza cardiaca elevata o aritmie. La qualità delle immagini può anche essere alterata in pazienti con calcificazioni estese, che potrebbero limitare una valutazione precisa della severità della stenosi. Miglioramenti possono essere attesi con l'introduzione di sistemi TC dual source, che forniscono una superiore risoluzione temporale. I primi trial hanno mostrato che possono essere visualizzati, senza artefatti da movimento, fino al 98% di tutti i segmenti coronarici, in assenza di somministrazione di b-bloccanti ed anche in presenza di aritmie [54]. In aggiunta sono disponibili sistemi TCMS con più strati, la cui ampia copertura lungo l'asse longitudinale può consentire l'imaging di tutto il cuore in un singolo ciclo cardiaco e rendere pertanto la metodica meno sensibile alle aritmie o alla variabilità della frequenza cardiaca [35].

La AC-TCMS allo stato dell'arte (64-TC) non consente ancora una valutazione precisa percentuale (quantitativa) delle stenosi, con tendenza a sovrastimare il grado di restringimento del lume rispetto all'angiografia invasiva. Tali difficoltà sono accentuate in presenza di massive calcificazioni ad elevata densità. Inoltre la AC-TCMS si limita alla visualizzazione anatomica della stenosi e non fornisce

informazioni in merito alla rilevanza funzionale di una lesione. E' possibile infatti discriminare stenosi $>$ o $<50\%$ del lume e non il loro grado di significatività emodinamica (rilevanza funzionale delle stenosi).

In un confronto tra AC-TCMS ed imaging di perfusione SPECT in 114 pazienti con rischio intermedio di malattia coronarica [55], solo il 45% dei pazienti con AC-TCMS anomala mostrava anomalie alla SPECT. Allo stesso modo, in pazienti con lesioni ostruttive alla AC-TCMS, solamente il 50% aveva SPECT normale. Per tali discrepanze anche se la AC-TCMS risulta uno strumento affidabile per escludere una malattia coronarica funzionalmente rilevante in una popolazione non selezionata di pazienti con probabilità pre-test di malattia intermedia, eventuali stenosi non necessariamente sono indice di ischemia.

Poiché la AC-TCMS e l'imaging di perfusione forniscono informazioni diverse e complementari, l'imaging combinato o ibrido può fornire utili informazioni aggiuntive (imaging complementare o ibrido PET/TC) con un miglioramento dell'accuratezza diagnostica [56].

Diversi studi hanno valutato l'accuratezza della AC-TCMS in altri scenari clinici e specificatamente: in previsione di interventi di chirurgia valvolare, in pazienti con cardiopatia dilatativa ed in pazienti con dolore toracico acuto [57-59]. Hoffmann et al. hanno effettuato uno studio prospettico in pazienti che si sono presentati al pronto soccorso con dolore toracico acuto in assenza di alterazioni ischemiche all'ECG e con enzimi negativi, per escludere una sindrome coronarica acuta. Tra 103 pazienti sottoposti a TC a 64 strati, in 14 è stata diagnosticata clinicamente una sindrome coronarica acuta; l'assenza di stenosi

significative e di placche aterosclerotiche hanno escluso una sindrome coronarica acuta (valore predittivo negativo del 100%) [59].

In sintesi, l'applicazione clinica della AC-TCMS per individuare o escludere la stenosi coronarica sembra essere molto vantaggiosa e, secondo i dati attuali, può essere raccomandata in pazienti con rischio intermedio di malattia coronarica e test funzionale dubbio/equivoco [6-10].

2. Stent coronarici

La visualizzazione del lume degli stent coronarici è tutt'ora una sfida per la AC-TCMS a causa degli artefatti provocati dalle maglie metalliche. Con i sistemi a 64 strati in combinazione con algoritmi dedicati, una maggiore percentuale di stent può essere comunque valutata. Per tutte le generazioni di scanner TC il diametro dello stent è uno dei maggiori predittori di valutabilità dello stesso, con tassi particolarmente ridotti per diametri inferiori ai 3 cm. Altri fattori che influiscono possono essere il peso del paziente e la sua frequenza cardiaca.

In casi accuratamente selezionati (diametro >3 cm in segmenti prossimali, frequenza cardiaca bassa e stabile, assenza di eccessivo rumore nelle immagini), la AC-TCMS permette di escludere la stenosi intra-stent. L'applicazione di routine in pazienti con stent non può essere attualmente raccomandata [6-10].

3. Bypass aorto-coronarici

I bypass aorto-coronarici presentano un movimento spaziale ridotto rispetto alle coronarie e quelli venosi in particolare, hanno un diametro ampio rispetto alle coronarie native. L'occlusione e la stenosi del corpo dei graft possono essere rilevate con elevata accuratezza diagnostica. Le clips chirurgiche metalliche

possono determinare artefatti che compromettono in alcuni casi una valutazione accurata. E' importante considerare che nella maggior parte dei casi non è sufficiente valutare solamente i graft, ma è necessario visualizzare anche le arterie coronarie native. La loro valutazione in tali pazienti è spesso difficoltosa per la presenza di una aterosclerosi avanzata con estese calcificazioni. Dunque, sebbene l'applicazione della AC-TCMS possa essere utile in pazienti selezionati, in cui è necessaria la valutazione del solo bypass, l'impossibilità di visualizzare adeguatamente le coronarie native pone restrizioni per l'uso routinario [6-10].

4. Anomalie coronariche

Data la natura tridimensionale dei dati la AC-TCMS è particolarmente adatta ad individuare e definire il decorso anatomico delle coronarie anomale e il loro rapporto con le altre strutture cardiache e non cardiache. Diversi studi hanno dimostrato che l'analisi con TC dell'anatomia coronarica presenta un'accuratezza prossima al 100%. La AC-TCMS rappresenta una metodica di imaging di prima scelta per lo studio di anomalie coronariche note o sospette [6-10, 60].

5. Quantificazione del calcio coronarico

La calcificazione aterosclerotica è il risultato di un processo di formazione simile a quello del tessuto osseo e inizia a manifestarsi già dalla seconda decade di vita, successivamente alla formazione della stria lipidica, sottoforma di piccoli aggregati cristallini che aumentano sia con l'età del paziente, sia con la progressione della placca aterosclerotica.

Il reale significato della progressione delle calcificazioni coronariche nel processo aterosclerotico non è del tutto conosciuto; spesso la calcificazione rappresenta lo stadio finale dell'aterosclerosi ed indica la "stabilizzazione" della parete vasale. Infatti, il rischio di rottura della placca sembra essere più alto per le lesioni con grado basso o moderato di calcificazione (un'interfaccia tra due tessuti con caratteristiche fisiche molto differenti può facilitare la fissurazione della placca), diminuendo con l'aumento della quantità di calcio. Inoltre, deve essere sottolineato che l'assenza di calcificazioni, pur essendo correlata con un rischio estremamente basso di sviluppo di eventi coronarici acuti nei successivi cinque anni, non esclude del tutto la presenza di placche aterosclerotiche.

Il calcio grazie al suo elevato numero atomico presenta un'elevata attenuazione quando è sottoposto ad analisi mediante metodiche che utilizzano raggi x. Una stima delle calcificazioni presenti a livello del distretto coronarico può essere attualmente effettuata per mezzo dei programmi di calcolo del "calcium score" presenti sulle apparecchiature di TCMS. L'analisi delle immagini ottenute senza la somministrazione di mdc e con gating prospettico permette di quantificare il calcio coronarico. Sono disponibili differenti algoritmi di quantificazione: Agatston score, Volume score, equivalente di massa. Il più frequentemente utilizzato è l'Agatston score [15]. Le calcificazioni presenti a livello delle arterie coronarie sono identificate in ogni immagine come aree di densità superiore a 130 HU. Per la definizione del rischio di patologia ischemica in paziente asintomatico non esiste un consenso generale nel considerare il calcium score come fattore di rischio da aggiungere a quelli classici contenuti nello score di Framingham. E' generalmente riconosciuto che i soggetti con estese

calcificazioni coronariche presentano un rischio cardiovascolare ed una presenza di stenosi significative più elevati.

La valutazione del calcium score è indicata nei seguenti pazienti [19]:

- Pazienti asintomatici ad elevato rischio cardiovascolare.
- Pazienti sintomatici con dolore toracico atipico (con ECG negativo o non diagnostico e quadro enzimatico negativo).

Può essere sottolineata l'importanza del calcium score in due gruppi particolari di pazienti dove risulta necessaria una precisa stratificazione del rischio:

- Diabetici asintomatici che possono presentare ischemia miocardica silente.
- Nefropatici con IRC in trattamento emodialitico che tendono a sviluppare estese calcificazioni a livello vascolare.

Per quanto riguarda l'interpretazione dei valori del calcium score Rumberger et al. [61] hanno indicato precisi riferimenti numerici (0, nessun rischio; 1-10, basso rischio; 11-99, moderato rischio, utile test da sforzo; 101-400, alto rischio con necessità di effettuare ulteriori test diagnostici; >400, soglia oltre la quale la possibilità di avere una stenosi coronarica significativa è molto alta, in questo gruppo di pazienti è necessario un immediato consulto cardiologico per l'alta probabilità di stenosi significative)

La stratificazione del rischio risulta particolarmente importante nei soggetti asintomatici di classe intermedia (con rischio di sviluppare un evento coronarico acuto nei successivi 10 anni compreso tra il 6% e il 20%) per i quali non esiste una strategia di trattamento consolidata. I pazienti con rischio intermedio

possono subire una variazione di classe in base alla presenza o meno di significative calcificazioni a livello delle arterie coronarie [62].

In conclusione, il calcium score appare utile in pazienti che, sulla base della valutazione preliminare dei fattori di rischio standard, sembrano essere a rischio intermedio per futuri eventi cardiovascolari e nei quali sono necessarie maggiori informazioni per prendere una decisione sulle strategie terapeutiche. I pazienti ad alto rischio non hanno bisogno, invece, di una ulteriore stratificazione, così come i pazienti a basso rischio, i quali hanno una minima probabilità di avere calcificazioni.

6. *Valutazione di placche non calcifiche*

I dati sull'accuratezza della AC-TCMS nel rilevare placche non calcifiche sono limitati ad un ridotto numero di studi. Alcuni di questi hanno utilizzato la TC per indagare le caratteristiche della placca nei pazienti con sindrome coronarica acuta rispetto ai pazienti con angina stabile. Tali indagini hanno riportato una maggior percentuale di placche non calcifiche e un maggior rimodellamento positivo in pazienti con sindrome coronarica acuta [63, 64]. Per rimodellamento positivo delle coronarie si intende l'espansione segmentaria asimmetrica della parete vascolare in corrispondenza della placca aterosclerotica, con conseguente incremento dell'area vasale rispetto al segmento di riferimento. E' stata dimostrata una correlazione tra la presenza di lesioni responsabili di sindrome coronarica acuta e il fenomeno del rimodellamento [65]. Il rimodellamento positivo sembra associarsi a lesioni di recente formazione ed è spesso in relazione a placche vulnerabili. Queste osservazioni iniziali suggeriscono un potenziale ruolo dell'imaging delle placche non calcifiche con

AC-TCMS per la previsione del rischio. La mancanza di dati clinici prospettici non consente l'applicazione clinica in soggetti asintomatici ai fini della stratificazione del rischio, anche se la ricerca in tale campo deve essere fortemente sostenuta [6-10].

7. Funzione ventricolare

Parametri funzionali come il volume telediastolico e telesistolico dei ventricoli, la frazione di eiezione e la massa miocardica, possono essere calcolati mediante AC-TCMS con algoritmo retrospettivo. Anche se la AC-TCMS permette una valutazione accurata della funzione ventricolare, in molti casi non è eseguita appositamente per tale scopo in quanto altri esami diagnostici, che non comportano esposizione a radiazioni ionizzanti o non necessitano di mdc, sono i metodi di scelta (ecocardiogramma). Le informazioni sulla funzione ventricolare sono aggiuntive e non alterano i protocolli di acquisizione standard. La AC-TCMS fornisce anche una accurata valutazione del ventricolo destro (utile nelle cardiopatie congenite) [6-10].

8. Vitalità e perfusione del miocardio

La AC-TCMS consente la valutazione della vitalità miocardica attraverso lo studio del "late enhancement" in modo simile alla RM. Mahnken e coll. hanno studiato 28 pazienti con infarto ripperfuso e hanno dimostrato che in confronto alla RM il late enhancement mostra un'ottima concordanza nelle dimensioni e nella localizzazione dell'infarto [66]. Anche se questi risultati sembrano promettenti la RM rimane il gold standard come tecnica non invasiva per valutare le dimensioni delle scar miocardiche post-infarto.

Inoltre vi sono dati che dimostrano come la TCMS sia in grado di fornire una valutazione della perfusione miocardica (con adenosina) in aggiunta alle informazioni morfologiche [67].

Tuttavia, i dati clinici sono al momento troppo limitati per permettere la raccomandazione clinica all'uso della TCMS per la valutazione della perfusione e della vitalità miocardica [6-10].

9. *Valvulopatie*

È possibile valutare una stenosi valvolare aortica con buona accuratezza diagnostica con la TCMS che consente una planimetria diretta dell'area valvolare aortica. Feuchtner e coll. hanno confrontato la TCMS a 16 strati con l'ecocardiografia transtoracica in 30 pazienti con stenosi della valvola aortica: la sensibilità della TC è stata del 100%, la specificità del 93%, il valore predittivo positivo del 97% e il valore predittivo negativo del 100% [68]. Estese calcificazioni, comuni nelle malattie valvolari degenerative, limitano l'accuratezza diagnostica.

Willmann e coll. hanno pubblicato dei dati ottenuti da pazienti con malattia della valvola mitralica su cui è stata effettuata la TCMS. Gli autori hanno trovato la TC utile per la rilevazione di anomalie valvolari quali l'ispessimento dei lembi della valvola mitrale, la presenza di calcificazioni dell'anulus mitralico e di calcificazioni dei lembi. Una concordanza con l'ecocardiografia è stata ottenuta nel 95-100% dei casi [69].

L'imaging TC può trasformarsi in uno strumento di imaging alternativo nei pazienti che richiedono una valutazione esatta dell'apertura o del rigurgito dell'ostio della valvola mitralica o aortica e in cui altri metodi più comunemente

utilizzati come l'ecocardio o la RM non riescono a fornire tutte le informazioni utili. Attualmente i dati clinici disponibili sono troppo limitati per consentire l'identificazione di specifici sottogruppi di pazienti in cui la TC potrebbe essere il test diagnostico di prima scelta [6-10].

10. Anatomia delle vene coronariche

L'anatomia del sistema venoso coronarico (mapping) può essere accuratamente valutata con la TCMS. Anche se al momento la quantità di dati in proposito è piuttosto limitata, l'anatomia esatta delle vene coronariche non può essere ottenuta con metodi di imaging diversi [6-10].

11. Anatomia degli atri e delle vene polmonari

La TCMS permette un accurato imaging dell'anatomia di entrambi gli atri (eventuali trombi adesivi) e delle vene polmonari. Questa capacità le ha permesso di avere un ruolo nello svolgimento delle procedure elettrofisiologiche ed in particolare dell'ablazione transcatetere, eseguita in un numero crescente di pazienti con fibrillazione atriale refrattaria a farmaci. La TCMS è in grado di fornire dettagliate informazioni in previsione di procedure di ablazione, visualizzando l'anatomia variabile delle vene polmonari (ricostruzioni 3D volume rendering). Inoltre, delineando altre strutture circostanti come l'aorta, le arterie coronarie e l'esofago, la TCMS consente una valutazione anatomica globale preoperatoria.

Recentemente è divenuto possibile integrare le informazioni anatomiche derivanti dalla TC con le informazioni elettro-anatomiche derivate dai sistemi di mappaggio cardiaco, per pianificare l'ablazione con radiofrequenza di aritmie cardiache complesse. La TCMS inoltre è importante nel follow-up dei pazienti

dopo procedure di ablazione (valutazione di complicanze quali le stenosi delle vene polmonari) [6-10].

12. Cardiopatie congenite

Negli ultimi anni la TCMS è divenuta un elemento diagnostico importante nella valutazione preoperatoria delle cardiopatie congenite in età pediatrica o adulta nel loro follow-up post-operatorio.

La TCMS prevede, tuttavia, l'esposizione a radiazioni ionizzanti (valutazione del costo-beneficio in pazienti pediatrici; ripetuta nel follow-up post-operatorio) per cui dovrebbero essere primariamente prese in considerazione alternative procedure di imaging senza radiazioni ionizzanti come la risonanza magnetica (RM) e l'ecocardiogramma [6-10]. D'altra parte, la scansione TCMS non è ostacolata dalla presenza di pacemaker o di dispositivi metallici e, pertanto, può essere indicata in tali pazienti, qualora l'ecocardiogramma non fornisca tutte le informazioni necessarie. L'utilità della TCMS in pazienti con malattia cardiaca congenita può anche estendersi al di là del cuore stesso per includere strutture come i vasi polmonari, che sono spesso coinvolti e possono essere difficili da valutare mediante ecocardiografia.

13. Masse cardiache

Le metodiche di prima istanza per lo studio delle masse cardiache e paracardiache sono la radiografia del torace (cardiomegalia, segni di scompenso, versamento pleurico e pericardico) e l'ecocardiografia transtoracica o transesofagea (sede, dimensioni, mobilità intra-cavitaria). L'imaging panoramico e multiplanare di II livello mediante TC Multistrato e Risonanza Magnetica fornisce indicazioni precise circa sede, morfologia, estensione,

infiltrazione e relazione spaziale con le strutture contigue (pericardio, grossi vasi, arterie coronarie), nonché sulla natura tissutale delle masse [6-10].

14. Reperti incidentali non cardiaci

Quando si esegue una AC-TCMS può essere valutato anche lo stato anatomico degli organi toracici adiacenti, con una ricostruzione delle immagini con campo di vista esteso. Diversi studi hanno riportato una elevata prevalenza di anomalie non cardiache nelle indagini AC-TCMS [70, 71], con varia rilevanza clinica (alterazioni polmonari fra cui enfisema, malattia polmonare interstiziale, masse e noduli, anomalie del pericardio, ernia jatale, epatopatie, masse surrenaliche ed anomalie ossee). Immediato trattamento terapeutico impongono quadri di estrema rilevanza clinica, quali l'embolia polmonare e la dissezione aortica in pazienti con dolore toracico o equivalenti anginosi.

15. Criteri di appropriatezza per la cardio-TC

L'American College of Cardiology Foundation (ACCF) con la collaborazione di altre società di ambito cardio-radiologico (Society of Cardiovascular Computed Tomography - SCCT, American College of Radiology - ACR, American Heart Association - AHA, American Society of Echocardiography - ASE, American Society of Nuclear Cardiology - ASNC, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions - SCAI, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance - SCMR) ha proposto un aggiornamento dei criteri di appropriatezza per AC-TCMS già pubblicati nel 2006 [6], allo scopo di rimarcare i cambiamenti occorsi nell'utilizzo della metodica in un contesto di rapido sviluppo tecnologico ed applicativo clinico [10].

Sono stati, pertanto, suggeriti alcuni scenari clinici e numerose indicazioni sono state divise in sottoclassi di pazienti in base al rischio di cardiopatia e/o alla probabilità pre-test di malattia coronarica.

Ad ogni scenario clinico è stato assegnato un punteggio da una commissione di esperti (Tabelle 1-7); tale punteggio presenta un range da 1 a 9 in base alla appropriatezza dell'indagine:

- 7-9: indagine AC-TCMS appropriata per la specifica indicazione (il test è generalmente accettabile ed è ragionevole effettuarlo in base all'indicazione);
- 4-6: indagine AC-TCMS con indicazione incerta per la specifica indicazione (il test può essere generalmente accettabile e può essere effettuato in base all'indicazione; tuttavia, l'incertezza implica la necessità di ricercare ulteriori informazioni per classificare definitivamente l'indicazione);
- 1-3: indagine AC-TCMS inappropriata per la specifica indicazione (il test non è generalmente accettabile e non è un approccio ragionevole per l'indicazione).

L'uso della AC-TCMS in pazienti con rischio intermedio/basso o probabilità pre-test intermedia di malattia coronarica è stato valutato positivamente. Lo screening in asintomatici è stato invece valutato meno favorevolmente. Il calcium score è considerato appropriato in pazienti a rischio intermedio o basso. Applicazioni appropriate della cardio-TC riguardano anche la valutazione della struttura (anomalie coronariche, cardiopatie congenite, morfologia valvolare) e della funzione cardiaca (funzione ventricolare destra e sinistra).

Per tutte le indicazioni proposte sono necessari i seguenti presupposti basilari:

- La AC-TCMS è effettuata con tecnica standard allo stato dell'arte, come delineato nelle linee guida della Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) [72]. E' inclusa l'ottimizzazione del protocollo di scansione per limitare l'esposizione alle radiazioni ionizzanti.
- L'apparecchiatura TCMS deve avere i requisiti tecnici minimi per l'indicazione. I parametri tecnici includono scanner TC a 64 o più strati, risoluzione spaziale sub-millimetrica ed un tempo di rotazione del gantry non superiore ai 420 msec. Devono essere disponibili appropriati software per il post-processing delle immagini.
- La AC-TCMS è effettuabile alle seguenti condizioni: frequenza cardiaca e ritmo sinusale ad un livello adeguato alla risoluzione temporale dello scanner a disposizione; indice di massa corporea inferiore a 40 Kg/m²; funzione renale normale.
- I requisiti del paziente possono includere le capacità di: trattenere adeguatamente il respiro e seguire le istruzioni al riguardo; tollerare la somministrazione dei b-bloccanti; tollerare la nitroglicerina sublinguale; sollevare entrambe le braccia sopra le spalle.

Anche se tali criteri sono intesi a fornire una guida per pazienti e medici, non sono destinati ad essere sostituiti di un accurato giudizio clinico e dell'esperienza pratica. Il documento riconosce che molti pazienti incontrati nella pratica clinica possono non essere rappresentati in tali criteri di appropriatezza e possono avere caratteristiche attenuate rispetto agli scenari clinici presentati. Le indicazioni incerte richiedono il giudizio personale del medico e la conoscenza del paziente, per determinare l'utilità del test nel

particolare scenario clinico. Allo stesso modo la classificazione di una indicazione come incerta non dovrebbe essere vista come un limite all'uso della TC per questi pazienti. In conclusione, tali criteri possono essere utilizzati per un supporto decisionale, per facilitare il dialogo con il paziente e/o i medici curanti circa la necessità di imaging AC-TCMS. È previsto l'aggiornamento periodico delle indicazioni e dei criteri, in associazione all'evoluzione delle tecnologie ed alla disponibilità di nuovi dati prognostici.

PARTE II

ANGIOGRAFIA CORONARICA NON INVASIVA MEDIANTE TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA A 64 STRATI DEL CARICO ATEROSCLEROTICO IN PAZIENTI AD ELEVATO RISCHIO DI EVENTI ACUTI

INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari sono considerate, tutt'ora, la prima causa di morte nei paesi industrializzati. L'aterosclerosi è un lento processo degenerativo-infiammatorio che interessa la parete dei vasi arteriosi. La prima manifestazione di aterosclerosi consiste in un accumulo di materiale lipidico visibile all'esame macroscopico che prende il nome di stria lipidica. Da questo nucleo iniziale, con gli anni, prende forma la placca aterosclerotica matura, la quale consiste in un core lipidico centrale circoscritto da un cappuccio fibroso contenente cellule muscolari lisce e fibre collagene. L'accumulo di lipidi nel contesto della parete arteriosa ha effetto sul diametro vascolare solo in un secondo momento. È stato documentato un processo precedente di adattamento noto come rimodellamento positivo (la placca si accresce all'interno della parete vascolare senza produrre stenosi significative). La stenosi coronarica è ritenuta espressione di un processo patologico in fase avanzata e sorge, quindi, la necessità di caratterizzare la malattia in una fase più precoce. L'evento coronarico acuto si manifesta quando una placca aterosclerotica si fissa e il sangue viene a contatto con il contenuto lipidico, il quale ha un elevatissimo potere procoagulante. La placca responsabile della trombosi coronarica viene definita "colpevole" nel corso delle procedure di angiografia coronarica convenzionale (ACC). La nuova ambiziosa frontiera è quella di caratterizzare la placca aterosclerotica suscettibile di complicazione, definita placca "vulnerabile", prima dell'evento acuto. La placca vulnerabile è definita dai seguenti criteri maggiori: infiammazione (presenza di monociti, macrofagi,

linfociti T), ampio core lipidico con sottile cappuccio fibroso, esposizione dell'endotelio con iniziale aggregazione piastrinica, ulcerazione e stenosi >90%. Nonostante la placca vulnerabile sia l'elemento primariamente responsabile della fissurazione, anche le caratteristiche del sangue, se inclini alla trombosi ("sangue vulnerabile"), e le caratteristiche del miocardio, se inclini all'aritmia ("miocardio vulnerabile"), dovrebbero essere tenute in considerazione nella valutazione del rischio coronarico, portando all'identificazione del "paziente vulnerabile" ad alto rischio di evento cardiaco acuto.

La TCMS si è recentemente imposta come una delle tecnologie non invasive più promettenti in grado di visualizzare le arterie coronarie. La TCMS consente la quantificazione delle calcificazioni coronariche e, mediante acquisizioni angiografiche, la valutazione delle stenosi, delle placche aterosclerotiche non calcifiche e del rimodellamento vascolare [73-77]. La AC-TCMS fornisce risultati eccellenti nella valutazione della malattia aterosclerotica coronarica (MAC) con elevata sensibilità e notevole valore predittivo negativo [73-77]. Si rileva, pertanto, un suo sempre maggior utilizzo nella pratica clinica per la valutazione di una sospetta aterosclerosi coronarica [78]. Altre applicazioni cliniche della AC-TCMS sono il follow-up delle procedure di rivascolarizzazione coronarica mediante by-pass aorto-coronarici [79] o stenting dei segmenti prossimali [80], e la valutazione del circolo coronarico in previsione di chirurgia della valvola aortica [57]. A tale proposito consensus document di panel di esperti europei ed americani hanno definito l'appropriatezza e l'affidabilità delle applicazioni cliniche della metodica [6-10]. Nell'ottica di una routinaria implementazione clinica non deve essere tralasciata, tuttavia, una valutazione dell'outcome del

paziente, ovvero in quale misura l'esecuzione di una AC-TCMS possa influire positivamente sulla prognosi [81] e ridurre la morbilità degli eventi cardiaci maggiori [82]. Mentre sono numerosissimi i lavori esistenti in letteratura sulla accuratezza diagnostica, sono ancora pochi quelli relativi all'impatto prognostico della AC-TCMS [83-87].

Scopo dello studio è quantificare il carico aterosclerotico coronarico globale in pazienti ad elevato rischio di eventi acuti mediante Angiografia Coronarica con TCMS (AC-TCMS). Sarà, altresì, verificato l'impatto della AC-TCMS nel management dei pazienti con sospetta aterosclerosi coronarica attraverso la definizione del valore prognostico nella routine clinica della metodica mediante follow-up.

MATERIALI E METODI

Popolazione

Nel corso del triennio 2008-2010 sono stati arruolati prospetticamente 125 pazienti (82 uomini, età media 57.4 ± 10.3) con sospetta aterosclerosi coronarica nei quali è stato effettuato un profilo di rischio cardiovascolare secondo il Framingham Risk Score ed il Morise Pre-test Risk Score.

I pazienti sono stati sottoposti ad AC-TCMS con le seguenti indicazioni cliniche: dolore toracico atipico (n=59), angina tipica con stress-test non conclusivo (n=21), alto rischio di eventi coronarici maggiori (n=24), valutazione del circolo coronarico in previsione di chirurgia della valvola aortica (n=21). Per ogni paziente è stata inizialmente valutata la presenza di fattori di rischio cardiovascolare (Framingham Risk Score) e sintomi (dolore toracico tipico ed atipico, equivalenti anginosi). Sono stati considerati i seguenti fattori di rischio cardiovascolare: ipertensione (definita come pressione arteriosa $>140/80$ o necessità di terapia antipertensiva), ipercolestoremia (colesterolo LDL >130 mg/dl o assunzione di statine), diabete mellito, abitudine al fumo, obesità (BMI >27), anamnesi familiare di malattie cardiovascolari.

E' stato calcolato per ogni paziente il test di Morise per la valutazione del rischio pre-test [88] (Tabella 8).

Sono stati raccolti gli esami emato-chimici di routine (funzionalità epatica, renale, elettroforesi delle proteine). E' stato raccolto e valutato inizialmente anche il dosaggio della proteina C-reattiva (PCR, mg/l), come marker bioumorale dell'aterosclerosi.

I criteri di esclusione sono stati: rifiuto di fornire il consenso informato, grave compromissione renale (creatininemia >120 µmol/l), diatesi allergica nota ai mezzi di contrasto iodati, possibile gravidanza, presenza di aritmie ipercinetiche, grave compromissione della funzione respiratoria, nota CAD (pazienti con pregresso infarto miocardico acuto o pregresse procedure di rivascolarizzazione miocardica mediante stent o by-pass aorto-coronarici).

Il consenso informato è stato sempre raccolto prima dell'esecuzione delle indagini TCMS mediante appositi questionari (radiazioni ionizzanti, somministrazione di mezzo di contrasto iodato per via endovenosa).

Parametri di scansione e ricostruzione

Tutte le indagini sono state eseguite mediante TC a 64-strati (Brilliance 64, Philips Medical Systems, Cleveland, Ohio, USA). Tutti i pazienti sono stati sottoposti preliminarmente a quantificazione del calcio coronarico (*Calcium Score*, CS) mediante metodo di Agatston [14]. Il CS è stato eseguito mediante acquisizione cardiosincronizzata prospettica con i seguenti parametri: FOV 140-200 mm, kV 120, mAs 100, spessore di strato 3 mm. Le scansioni AC-TCMS sono state effettuate con i seguenti parametri: strati/collimazione 64/0.6 mm, tempo di rotazione 420 msec, effettiva risoluzione temporale (con algoritmo a 180°) 210 msec, 120 kv, 800-1040 mAs, avanzamento del tavolo 11.9 mm/s, spessore effettivo di strato 0.8 mm, incremento di ricostruzione 0.4 mm, campo di vista 140-240 mm (esteso cranialmente solamente per la valutazione di aneurismi dell'aorta ascendente).

I pazienti con frequenza cardiaca >65bpm hanno ricevuto una dose di 20-40 mg di propranololo cloridrato per via orale (Inderal, AstraZeneca Reims, Reims,

Cedex, Francia) un'ora prima della scansione per ridurre la frequenza cardiaca. Nella nota informativa preliminare di preparazione all'esame era stato consigliato un trattamento con 20-40 mg due volte al giorno sotto controllo medico nei tre giorni precedenti l'indagine per ridurre e regolarizzare la frequenza cardiaca nei pazienti con tachicardia. All'intera popolazione è stata, altresì, somministrata una dose di 2,5 mg di diazepam (Tranquirit, Aventis Pharma, Waterford, Irlanda) un'ora prima della scansione. Un bolo di 100-120 ml di contrasto iodato non-ionico (iomeprol, Iomeron[®] 400, Bracco, Milano, Italia), a seconda del range di scansione, è stato iniettato con un flusso di 5 ml/s mediante iniettore automatico (Stellant, MedRAD, Pittsburgh, USA) collegato ad un'agocannula da 18 Gauge, posizionata in una vena antecubitale destra. Allo scopo di ottimizzare l'enhancement intracoronarico, la sincronizzazione dell'inizio della scansione con il passaggio del bolo di mezzo di contrasto è stata eseguita mediante Bolus-Tracking, con una ROI (region of interest) posizionata al livello dell'aorta ascendente. La scansione è partita automaticamente con un ritardo di 8 secondi dopo il raggiungimento all'interno della ROI di una soglia di 120 UH. I dati sono stati ricostruiti con tecnica retrospettiva in fase telediastolica (dal 65% all'80% dell'intervallo R-R) e telesistolica (40-45%).

Analisi delle immagini

E' stata effettuata la quantificazione del calcium score utilizzando un software dedicato. L'analisi delle scansioni angiografiche è stata eseguita su una workstation dedicata (Extended Brilliance TM Workspace, Version 3.0.1.3200, Philips Medical Systems, Cleveland, Ohio, USA) mediante post-processing con

ricostruzioni multiplanari (MPR) e curve (cMPR), proiezioni di massima intensità (MIP) e volume rendering (VR). Il circolo coronarico è stato esaminato con riferimento alla classificazione in 16 segmenti codificata dall'American Heart Association [34].

Il calcio coronarico è stato espresso e quantificato secondo il metodo di Agatston. Il carico aterosclerotico coronarico è stato espresso secondo i seguenti parametri: distribuzione, estensione, interessamento del lume vascolare (<50% o >50%) sviluppo eccentrico (fino a 2/3 della circonferenza vaso) o concentrico (sui 360° della circonferenza del vaso), composizione (calcifiche, non calcifiche o miste) e densità in unità Hounsfield (HU).

Le placche aterosclerotiche coronariche sono state identificate come strutture dello spessore di almeno 1 mm², entro o adiacenti il lume coronarico, chiaramente distinguibili dal lume opacizzato e dal circostante tessuto epicardico [89]. La MAC ostruttiva è stata definita dalla presenza di placche determinanti >50% di stenosi del lume; la MAC non ostruttiva è stata definita dalla presenza di placche determinanti ≤50% di stenosi del lume. I pazienti sono stati, pertanto, classificati come appartenenti ai seguenti gruppi sulla base dei risultati della AC-TCMS: pazienti con coronarie normali, pazienti con MAC non ostruttiva, pazienti con MAC ostruttiva.

Follow-up dei pazienti

Il follow-up è stato effettuato mediante visita ambulatoriale o contatto telefonico, con ulteriore verifica negli archivi dell'ospedale di riferimento. Tutti i pazienti sono stati inclusi in un follow-up di 2 anni con attenzione ai seguenti eventi

cardiaci maggiori: morte cardiaca, infarto miocardico, ospedalizzazione ed eventuali interventi di rivascolarizzazione miocardica.

L'ACC è stata effettuata secondo tecnica standard solamente nei pazienti con giustificata indicazione clinica.

Analisi statistica

Le caratteristiche dei pazienti sono state confrontate mediante test del chi-quadrato. Le variabili continue sono state confrontate con il T test. Una $p < 0,05$ è stata considerata statisticamente significativa. Sono state effettuate le analisi univariata e multivariata per identificare potenziali predittori di malattia tra le caratteristiche cliniche e TCMS dei pazienti attraverso il modello di Cox. Il valore prognostico della AC-TCMS è stato determinato attraverso definiti endpoint clinici mediante il metodo di Kaplan-Meier. Le curve di Kaplan Meier sono state confrontate attraverso il log-rank-test. La valutazione statistica è stata eseguita con software dedicato (SPSS 12.0, SPSS, Chicago, Illinois).

RISULTATI

Sono stati arruolati complessivamente 125 pazienti e complessivamente valutati 1824 segmenti (97,3%). 51 segmenti (2,7%) non sono stati inclusi nell'analisi per la presenza di artefatti da movimento o per le esigue dimensioni dei vasi più distali. Sulla base del Morise pre-test score la maggioranza dei pazienti è risultata a rischio intermedio (n=76, 60.8%). 65 pazienti presentavano valori di PCR superiori a 2,4 mg/L (con rischio superiore di sviluppare coronaropatia).

I valori di calcium score (Agatston Score) sono risultati: pari a 0 in 52 pazienti (aterosclerosi coronarica non rilevabile), tra 0 e 9 in 1 paziente (nessun rischio a breve termine di eventi acuti), tra 10 e 100 in 34 pazienti (malattia coronarica iniziale; pazienti da indirizzare a terapia medica), tra 101 e 400 in 21 pazienti (malattia coronarica con rischio medio-alto di sviluppare eventi acuti nei successivi 1-2 anni; necessaria terapia con statine; utile integrazione con test funzionali), >400 in 17 pazienti (malattia aterosclerotica coronarica avanzata; rischio alto di sviluppare eventi acuti nei successivi 1-2 anni; alta probabilità di stenosi significative; pazienti da indirizzare ad ACC).

Alla AC-TCMS sono state complessivamente riscontrate 416 placche aterosclerotiche con 324 lesioni non ostruttive e 92 ostruttive, prevalentemente localizzate nei tratti prossimali delle coronarie, con esclusione del tronco comune. Le placche sono prevalentemente eccentriche (n=332, 79.8%). La loro composizione è risultata: 50 placche calcifiche (12%) con densità 752 ± 194 HU, 146 placche non calcifiche (35%) con densità 53 ± 18 HU, 220 placche miste (53%) con densità 383 ± 89 HU.

La AC-TCMS ha evidenziato 41 pazienti (32,8%) con coronarie normali, 49 (39,2%) con MAC non ostruttiva e 35 (28%) con MAC ostruttiva. Nei tre gruppi il CS è risultato rispettivamente 0 ± 0 , 97 ± 139 e 354 ± 301 . 52 pazienti hanno ottenuto CS=0; fra questi la AC-TCMS ha evidenziato MAC non ostruttiva in 8 pazienti e MAC ostruttiva in 3 pazienti (Fig. 1). E' stata riscontrata MAC ostruttiva monovasale in 19 pazienti, bivasale in 10 pazienti, trivasale in 6 pazienti, con prevalenza nei segmenti prossimali e medi delle arterie coronarie (72%). Le caratteristiche della popolazione sono confrontate in Tabella 8. Dividendo i pazienti nei tre gruppi (pazienti con coronarie normali, pazienti con MAC $\leq 50\%$, pazienti con MAC $> 50\%$), i valori di Morise Score sono risultati significativamente differenti nel secondo e nel terzo gruppo di pazienti rispetto al primo; i valori di calcium score sono risultati significativamente differenti nei tre gruppi.

I pazienti con sospetta MAC presentano il seguente outcome prognostico ($p < 0.0001$) (Fig 2): in 28 pazienti con coronarie normali alla AC-TCMS il tasso di eventi è 0%; tra i 44 pazienti con MAC non ostruttiva, 5 sono stati sottoposti a rivascolarizzazione; fra i 32 pazienti con MAC ostruttiva sono state riscontrate 2 morti cardiache e 18 rivascolarizzazioni; in pazienti con indicazione a chirurgia valvolare aortica, nessun evento è stato osservato tra quelli con coronarie normali ($n=13$) o patologia non ostruttiva ($n=5$) (Fig 3), mentre 1 dei 3 pazienti con MAC ostruttiva è stato sottoposto a rivascolarizzazione.

I risultati dell'analisi multivariata delle caratteristiche cliniche e TCMS dei pazienti mettono in evidenza come la presenza di MAC ostruttiva sia l'unica

variabile indipendente prognostica (HR 10.1393, 95% IC 3.2189-31.9379, $p < 0.0001$) (Tabella 9).

DISCUSSIONE

La AC-TCMS fornisce risultati eccellenti nella valutazione della patologia aterosclerotica coronarica con elevata sensibilità e notevole valore predittivo negativo, che suggeriscono un impiego della metodica per l'esclusione e l'identificazione della MAC [73-77]. Si rileva, pertanto, un suo sempre maggior utilizzo nella pratica clinica per la valutazione di una sospetta aterosclerosi coronarica con valori di sensibilità e valore predittivo negativo rispettivamente del 97,6% e del 93,5% [78]. Altre applicazioni cliniche della AC-TCMS sono il follow-up delle procedure di rivascularizzazione coronarica mediante by-pass aorto-coronarico [79] e stenting dei segmenti prossimali [80], nonché la valutazione del circolo coronarico in previsione di chirurgia della valvola aortica [57]. Consensus document di panel di esperti europei ed americani hanno definito l'appropriatezza diagnostica delle applicazioni cliniche della metodica nel tentativo di delimitarne opportunamente il raggio di azione [6-10]. Tuttavia, una routinaria implementazione clinica della metodica necessita di una valutazione del suo impatto prognostico a seconda delle specifiche possibili indicazioni [81-82]. Infatti, a fronte degli innumerevoli contributi esistenti in letteratura sulla accuratezza diagnostica della AC-TCMS, sono ancora pochi quelli relativi all'impatto prognostico [83-87]. In uno studio condotto mediante scanner a 16 ed a 64 strati, Pundziute et al hanno preliminarmente dimostrato come la AC-TCMS sia in grado di fornire informazioni prognostiche indipendenti e superiori rispetto a quelle dei convenzionali fattori di rischio nel predire gli eventi cardiaci in pazienti con sospetta o nota MAC attraverso un follow-up a 12

mesi [83]. In un'esperienza condotta con scanner a 16 strati, Gilard et al hanno confermato che una AC-TCMS negativa per MAC in una popolazione di pazienti con sospetta malattia è associata a ridotti tassi di mortalità (0%) ed infarto miocardico (0,7%) in un follow-up condotto a 12 mesi [84]. Parallelamente la TC a fascio di elettroni ha mostrato un valore addizionale ed indipendente sopra i fattori di rischio convenzionali nel predire le cause di mortalità in pazienti con sospetta MAC in un lungo follow-up condotto a 78 mesi [85]. Gaemperli et al in un follow-up a 14±4 mesi di pazienti con sospetta o nota MAC sottoposti ad AC-TCMS a 64 strati hanno riscontrato un tasso di eventi cardiaci del 34% nei pazienti con MAC, mentre nessun evento è stato rilevato nei pazienti con coronarie normali [86]. In un successivo studio mediante TC a 64 strati Aldrovandi et al [87] hanno dimostrato che i pazienti sintomatici valutati per sospetta MAC con AC-TCMS negativa hanno un eccellente outcome prognostico (0% di eventi). La presenza di MAC ostruttiva assume, invece, un significativo valore predittivo riguardo eventi cardiaci nel follow-up.

Il presente studio si inserisce in questo filone di letteratura non ancora estensivamente analizzato. E' stata presa in considerazione una popolazione di pazienti sottoposta ad AC-TCMS con precise indicazioni cliniche sulla base delle applicazioni suggerite dai documenti di riferimento europei ed americani [6-10]. I risultati del follow-up a 24 mesi sono in linea con gli studi precedenti e confermano l'eccellente outcome prognostico della AC-TCMS in pazienti con coronarie indenni alla AC-TCMS, con un valore addizionale indipendente rispetto a quello dei fattori di rischio convenzionali (Tabella 9). In accordo con altre recenti esperienze [90, 91], la metodica presenta peraltro un valore

incrementale sul CS, dal momento che in alcuni pazienti con CS=0 è stata identificata MAC ostruttiva. La AC-TCMS trova rilevanti correlati prognostici nella precisa indicazione clinica all'indagine ed in particolare nella popolazione a rischio intermedio [8, 92].

Questa esperienza non fornisce indicazioni prognostiche circa l'applicazione clinica della AC-TCMS nel follow-up dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica mediante posizionamento di stent o confezionamento di by-pass aorto-coronarico [93, 94]. La AC-TCMS presenta comunque note limitazioni in tale contesto (diametro e materiale degli stent, calibro dei vasi, massive calcificazioni, clips metalliche) e, pertanto, richiede selezionate indicazioni cliniche (pazienti sintomatici con dolore toracico) [6-10]. Considerazioni prognostiche in tale ambito non possono prescindere da tali limitazioni intrinseche e dal rischio superiore di eventi cardiaci maggiori associati a pazienti con nota MAC (Figure 4 e 5).

Nel novero delle limitazioni dello studio, possono essere inclusi il follow-up effettuato a medio termine ed il ridotto numero di pazienti, in considerazione dell'eterogeneità delle indicazioni cliniche. A tale proposito, nasce la precisa esigenza di futuri trial multicentrici nazionali ed internazionali. Una ulteriore limitazione può essere costituita dall'alta prevalenza di malattia identificata con AC-TCMS (67,2%; MAC non ostruttiva 39,2%, MAC ostruttiva 28%), sebbene possa essere considerata risultato della selezione di una popolazione clinicamente giustificata dai criteri di appropriatezza dell'indagine. Il rapido progresso tecnico della TCMS potrà ulteriormente facilitare l'utilizzo clinico della metodica, specialmente con un'implementazione della cardio-sincronizzazione

prospettica, che implica una netta riduzione della dose di radiazioni somministrata ai pazienti [22, 95, 96].

CONCLUSIONI

La AC-TCMS consente di valutare il carico aterosclerotico coronarico in pazienti con sospetta aterosclerosi coronarica. Alla luce del valore prognostico la metodica potrebbe influenzare il management in questi pazienti. La AC-TCMS eseguita nella routine clinica presenta, infatti, un eccellente valore prognostico nel follow-up a 2 anni in caso di coronarie normali; il numero di eventi cardiaci maggiori aumenta con la severità della patologia riscontrata. La realizzazione di trial prognostici multicentrici nazionali ed internazionali e l'adozione di nuove soluzioni tecnologiche per una significativa riduzione della dose di radiazioni somministrate potranno ulteriormente favorire l'impiego clinico della metodica.

BIBLIOGRAFIA

1. Hounsfield GN. (1973) Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. Br J Radiol 46:1016-1022
2. Flohr T, Stierstorfer K, Bruder H et al (2002) New technical developments in Multislice CT-Part 1: Approaching isotropic resolution with sub-millimeter 16-slice scanning. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 174: 839-845
3. Nieman K, Oudkerk M, Rensig BJ et al (2001) Coronary angiography with multislice computed tomography. Lancet 357:599–603
4. Shuman WP, Branch KR, May JM et al (2008) Prospective versus retrospective ECG gating for 64-detector CT of the coronary arteries: comparison of image quality and patient radiation dose. Radiology 248:431–437
5. Pugliese F, Mollet NR, Hunink MG et al (2008) Diagnostic performance of coronary CT angiography by using different generations of multisection scanners: single-center experience. Radiology 246:384–393
6. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM et al (2006) ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging,

Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 48:1475–1497

7. Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M et al (2008) Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American heart association committee on cardiovascular imaging and intervention of the council on cardiovascular radiology and intervention, and the councils on clinical cardiology and cardiovascular disease in the young. *Circulation* 118:586–606

8. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F et al (2008) 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* 29:531–556

9. Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al (2006) Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 27:1341–1381

10. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM et al (2010) ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for

Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation*. 122(21):e525-e555

11. Flohr T.G., Schaller S., Stierstorfer K., et al (2005) Multi-detector row CT system and image–reconstruction techniques. *Radiology*. 235:756-733

12. Bae K.T., Heiken J.P. (2005) Scan and contrast administration principles of MDCT. *Eur Radiol Suppl* 15 (5):46-59

13. Luccichenti G, Cademartiri F, Pezzella FR et al (2005) 3D reconstruction techniques made easy: know-how and pictures. *Eur Radiol*. 15(10):2146-2156

14. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ et al (1990) Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 15:827-832

15. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E et al (2003) Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* 228:826-833

16. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP et al (2000) Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 101:E16-22

17. Greenland P, LaBree L, Azen SP et al (2004) Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *Jama* 291:210-215

18. Taylor AJ, Feuerstein I, Wong H et al (2001) Do conventional risk factors predict subclinical coronary artery disease? Results from the Prospective Army Coronary Calcium Project. *Am Heart J* 141:463-468
19. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF et al (2000) American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 102:126-140
20. Becker CR, Knez A, Ohnesorge B et al (2000) Imaging of noncalcified coronary plaques using helical CT with retrospective ECG gating. *AJR Am J Roentgenol* 175:423-424
21. Kachelriess M, Kalender WA (1998) Electrocardiogram-correlated image reconstruction from subsecond spiral computed tomography scans of the heart. *Med Phys* 25:2417-2431
22. Weustink AC, Mollet NR, Neefjes LA et al (2009) Preserved diagnostic performance of dual-source CT coronary angiography with reduced radiation exposure and cancer risk. *Radiology* 252:53–60
23. Hong C, Becker CR, Huber A et al (2001) ECG-gated reconstructed multi-detector row CT coronary angiography: effect of varying trigger delay on image quality. *Radiology* 220:712-717
24. Runza G, La Grutta L, Alaimo V et al (2008) Influence of heart rate in the selection of the optimal reconstruction window in routine clinical multislice coronary angiography. *Radiol Med.* 113(5):644-57
25. Hausleiter J, Meyer T, Hermann F et al (2009) Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography. *Jama* 301:500–507

26. Nieman K, Rensing BJ, van Geuns RJ et al (2002) Non-invasive coronary angiography with multislice spiral computed tomography: impact of heart rate. *Heart* 88: 470-474
27. Mahabadi AA, Achenbach S, Burgstahler C et al (2010) Safety, efficacy, and indications of beta-adrenergic receptor blockade to reduce heart rate prior to coronary CT angiography. *Radiology*.257:614-623
28. Cademartiri F, van der Lugt A, Luccichenti G et al (2002) Parameters affecting bolus geometry in CTA: a review. *J Comput Assist Tomogr* 26: 598-607
29. Cademartiri F, Mollet NR, van der Lugt A et al (2005) Intravenous contrast material administration at helical 16-detector row CT coronary angiography: effect of iodine concentration on vascular attenuation *Radiology*. 236:661-665
30. Cademartiri F, Mollet N, van der Lugt A et al (2004) Non-invasive 16-row Multislice CT coronary angiography: usefulness of saline chaser. *Eur Radiol* 14: 178-183
31. Cademartiri F, Nieman K, van der Lugt A et al (2004) IV contrast administration for CT coronary angiography on a 16-multidetector-row helical CT scanner: test bolus vs bolus tracking. *Radiology* 233:817-823
32. Cademartiri F, Luccichenti G, Marano R et al (2003) Non-invasive angiography of the coronary arteries with multislice computed tomography: state of the art and future prospects. *Radiol Med* 106: 284-296
33. Sato Y, Matsumoto N, Kato M et al (2003) Noninvasive assessment of coronary artery disease by multislice spiral computed tomography using a new retrospectively ECG-gated image reconstruction technique. *Circ J* 67: 401-405

34. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al (1975) A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 51:5-40
35. Rybicki FJ, Otero HJ, Steigner ML et al (2008) Initial evaluation of coronary images from 320-detector row computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging* 24:535–546
36. Hausleiter J, Bischoff B, Hein F et al (2009) Feasibility of dual-source cardiac CT angiography with highpitch scan protocols. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 3:236–242
37. Achenbach S, Marwan M, Schepis T et al (2009) High-pitch spiral acquisition: a new scan mode for coronary CT angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 3:117–121
38. Efstathopoulos EP, Kelekis NL, Pantos I et al (2009) Reduction of the estimated radiation dose and associated patient risk with prospective ECGgated 256-slice CT coronary angiography. *Phys Med Biol* 54:5209–5222
39. Lell M, Marwan M, Schepis T et al (2009) Prospectively ECG-triggered high-pitch spiral acquisition for coronary CT angiography using dual source CT: technique and initial experience. *Eur Radiol* 19:2576–2583
40. Flohr TG, McCollough CH, Bruder H et al (2006) First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. *Eur Radiol*. 16:256-268.
41. Di Tanna GL, Berti E, Stivanello E et al (2008) Informative value of clinical research on multislice computed tomography in the diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. *Int J Cardiol* 130:386–404

42. Mowatt G, Cook JA, Hillis GS et al (2008) 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart* 94:1386–1393
43. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M et al (2008) Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 359:2324–2336
44. Miller JM, Dewey M, Vavere AL et al (2008) Coronary CT angiography using 64 detector rows: methods and design of the multi-centre trial CORE-64. *Eur Radiol* 19:816–828
45. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG et al (2008) Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 52:1724–1732
46. Marano R, De Cobelli F, Floriani I et al (2009) Italian multicenter, prospective study to evaluate the negative predictive value of 16- and 64-slice MDCT imaging in patients scheduled for coronary angiography (NIMISCAD-Non Invasive Multicenter Italian Study for Coronary Artery Disease). *Eur Radiol* 19:1114–1123
47. Cademartiri F, Runza G, Belgrano M et al (2005) Introduction to coronary imaging with 64-slice computed tomography. *Radiol Med (Torino)* 110:16–41
48. Malago R, D'Onofrio M, Baglio I et al (2009) Choice strategy of different dose-saving protocols in 64-slice MDCT coronary angiography. *Radiol Med* 114:1196–1213

49. Maffei E, Palumbo AA, Martini C et al (2009) "In-house" pharmacological management for computed tomography coronary angiography: heart rate reduction, timing and safety of different drugs used during patient preparation. *Eur Radiol*, in press
50. Palumbo AA, Maffei E, Martini C et al (2009) Coronary calcium score as gatekeeper for 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with chest pain: per-segment and per-patient analysis. *Eur Radiol* 19:2127–2135
51. Douglas PS, Redberg RF, Blumenthal RS et al (2008) Imaging for coronary risk assessment: ready for prime time? *JACC Cardiovasc Imaging* 1:263–265
52. Stolzmann P, Leschka S, Scheffel H et al (2008) Dual-source CT in step-andshoot mode: noninvasive coronary angiography with low radiation dose. *Radiology* 249:71–80
53. Weustink AC, Mollet NR, Pugliese F et al (2008) Optimal electrocardiographic pulsing windows and heart rate: effect on image quality and radiation exposure at dual-source coronary CT angiography. *Radiology* 248:792–798
54. Scheffel H, Alkadhi H, Plass A et al. (2006) Accuracy of dual-source CT coronary angiography: first experience in a high pre-test probability population without heart rate control. *Eur Radiol* 16:2739–2747
55. Schuijf JD, Wijns W, Jukema JW et al (2006) Relationship between noninvasive coronary angiography with multi-slice computed tomography and myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 48:2508–2514

56. Rispler S, Keidar Z, Ghersin E et al (2007) Integrated single-photon emission computed tomography and computed tomography coronary angiography for the assessment of hemodynamically significant coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 49:1059–1067
57. Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA et al (2006) Pre-operative computed tomography coronary angiography to detect significant coronary artery disease in patients referred for cardiac valve surgery. *J Am Coll Cardiol* 48:1658-1665
58. Andreini D, Pontone G, Pepi M et al (2007) Diagnostic accuracy of multidetector computed tomography coronary angiography in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 49:2044–2050
59. Hoffmann U, Nagurney JT, Moselewski F et al (2006) Coronary multidetector computed tomography in the assessment of patients with acute chest pain. *Circulation* 2006;114:2251–2260
60. Cademartiri F, La Grutta L, Malagò R et al (2008) Prevalence of anatomical variants and coronary anomalies in 543 consecutive patients studied with 64-slice CT coronary angiography. *Eur Radiol.* 18:781-791
61. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. (1999) Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 74:243-252
62. Becker A, Leber A, Becker C, Knez A. (2008) Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic individuals. *Am Heart J.* 155: 154–160

63. Leber AW, Knez A, White CW et al (2003) Composition of coronary atherosclerotic plaques in patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris determined by contrast-enhanced multislice computed tomography. *Am J Cardiol* 91:714–718
64. Achenbach S, Ropers D, Hoffmann U (et al) Assessment of coronary remodeling in stenotic and nonstenotic coronary atherosclerotic lesions by multidetector spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 43:842–847
65. Schuijf JD, Beck T, Burgstahler C et al (2007) Differences in plaque composition and distribution in stable coronary artery disease versus acute coronary syndromes; non-invasive evaluation with multi-slice computed tomography. *Acute Card Care* 9:48–53
66. Mahnken AH, Koos R, Katoh M, et al (2005) Assessment of myocardial viability in reperfused acute myocardial infarction using 16-slice computed tomography in comparison to magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 45:2042–2047
67. George RT, Silva C, Cordeiro MA et al (2006) Multidetector computed tomography myocardial perfusion imaging during adenosine stress. *J Am Coll Cardiol* 48:153–160
68. Feuchtner GM, Dichtl W, Friedrich GJ et al (2006) Multislice computed tomography for detection of patients with aortic valve stenosis and quantification of severity. *J Am Coll Cardiol* 47:1410–1417
69. Willmann JK, Kobza R, Roos JE et al (2002) ECG-gated multi-detector row CT for assessment of mitral valve disease: initial experience. *Eur Radiol* 12:2662–2669

70. Hunold P, Schmermund A, Seibel RM, Gronemeyer DH, Erbel R. (2001) Prevalence and clinical significance of accidental findings in electron-beam tomographic scans for coronary artery calcification. *Eur Heart J* 22:1748–1758
71. Cademartiri F, Malagò R, Belgrano M et al (2007) Spectrum of collateral findings in multislice CT coronary angiography. *Radiol Med.* 112:937-48
72. Abbara S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ, et al (2009) SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 3:190 –204
73. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, et al (2005) Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 46:147-154
74. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, et al (2005) Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J* 26:1482-1487
75. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA (2005) Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 46:552-557
76. Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CA, et al (2005) High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. *Circulation* 112: 2318-2323

77. Pugliese F, Mollet NR, Runza G, et al (2006) Diagnostic accuracy of non-invasive 64-slice CT coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *Eur Radiol* 16:575-582
78. Cademartiri F, Maffei E, Notarangelo F, et al (2008) 64-slice computed tomography coronary angiography: diagnostic accuracy in the real world. *Radiol Med* 113:163-180
79. Malagutti P, Nieman K, Meijboom WB, et al (2007) Use of 64-slice CT in symptomatic patients after coronary bypass surgery: evaluation of grafts and coronary arteries. *Eur Heart J* 28:1879-1885
80. Cademartiri F, Palumbo A, Maffei E, et al (2007) Diagnostic accuracy of 64-slice CT in the assessment of coronary stents. *Radiol Med* 112:526-537
81. Giovagnoni A, Bartolucci L, Manna A, Morbiducci J, Ascoli G (2009) Health technology assessment: principles, methods and current status. *Radiol Med* 114:673-691
82. Kip KE, Hollabaugh K, Marroquin OC, Williams DO. The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention (2008) *J Am Coll Cardiol* 51:701-707
83. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, et al (2007) Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 49:62-70
84. Gilard M, Le Gal G, Cornily JC, et al (2007) Midterm prognosis of patients with suspected coronary artery disease and normal multislice computed

tomographic findings: a prospective management outcome study. Arch Intern Med 167:1686-1689

85. Ostrom M, Gopal A, Ahmadi N, et al (2008) Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. J Am Coll Cardiol 52:1335-1343

86. Gaemperli O, Valenta I, Schepis T, et al (2008) Coronary 64-slice CT angiography predicts outcome in patients with known or suspected coronary artery disease. Eur Radiol 18:1162-1173

87. Aldrovandi A, Maffei E, Palumbo A, et al (2009) Prognostic value of computed tomography coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease: a 24-month follow-up study. Eur Radiol 19:1653-1660

88. Morise AP, Haddad WJ, Beckner D (1997) Development and validation of a clinical score to estimate the probability of coronary artery disease in men and women presenting with suspected coronary disease. Am J Med 102:350-356

89. Schroeder S, Kuettner A, Leitritz M, et al (2004) Reliability of differentiating human coronary plaque morphology using contrast-enhanced multislice spiral computed tomography: a comparison with histology. J Comput Assist Tomogr 28:449-454

90. Cademartiri F, Maffei E, Palumbo A, et al (2010) Diagnostic accuracy of computed tomography coronary angiography in patients with a zero calcium score. Eur Radiol 20:81-87

91. Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, et al (2010) The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need

for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography.

J Am Coll Cardiol 55:627-634

92. Cademartiri F, Maffei E, Palumbo A, et al (2007) Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with low-to-intermediate risk. Radiol Med 112:969-981

93. Crusco F, Antoniella A, Papa V, et al (2007) Midterm follow-up of patients receiving radial artery as coronary artery bypass grafts using 16-detector-row CT coronary angiography. Radiol Med 112:538-549

94. Crusco F, Antoniella A, Papa V, Menzano R, Giovagnoni A. (2007) Evidence based medicine: role of multidetector CT in the follow-up of patients receiving coronary artery bypass graft. Radiol Med 112:509-525

95. Baumüller S, Leschka S, Desbiolles L, et al (2009) Dual-source versus 64-section CT coronary angiography at lower heart rates: comparison of accuracy and radiation dose. Radiology 253:56-64

96. Einstein AJ, Elliston CD, Arai AE, et al (2010) Radiation dose from single-heartbeat coronary CT angiography performed with a 320-detector row volume scanner. Radiology 254:698-706

TABELLE ED ICONOGRAFIA

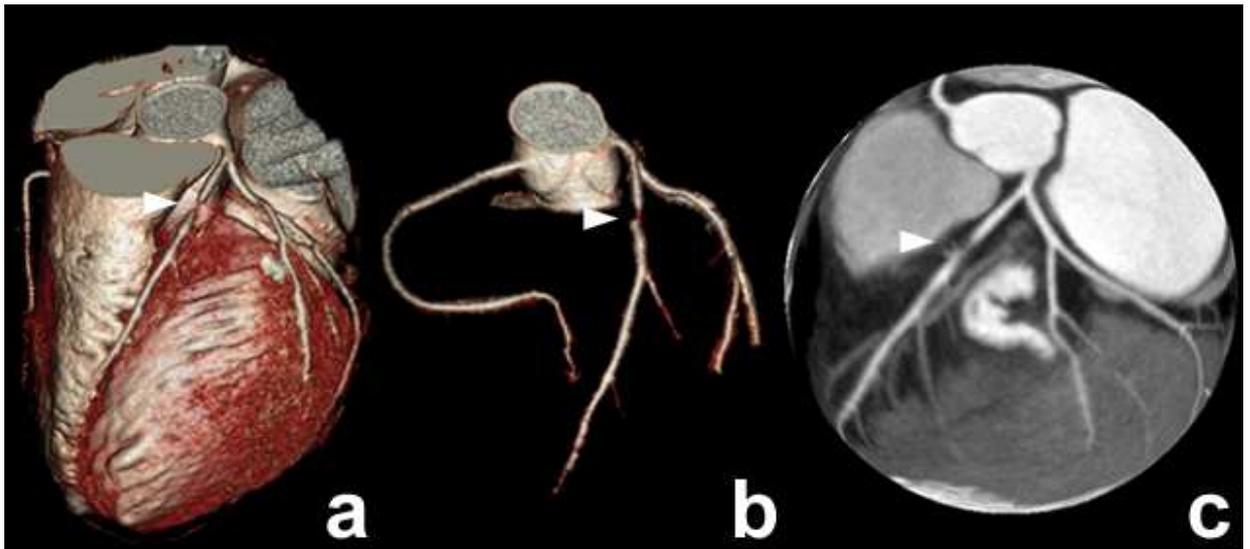


Figura 1. Donna di 42 anni con dolore toracico atipico e CS=0. Alla AC-TCMS è evidente una stenosi >50% (testa di freccia) del tratto prossimale della arteria discendente anteriore mediante immagini VR (a, b) e mappa coronarica (c).

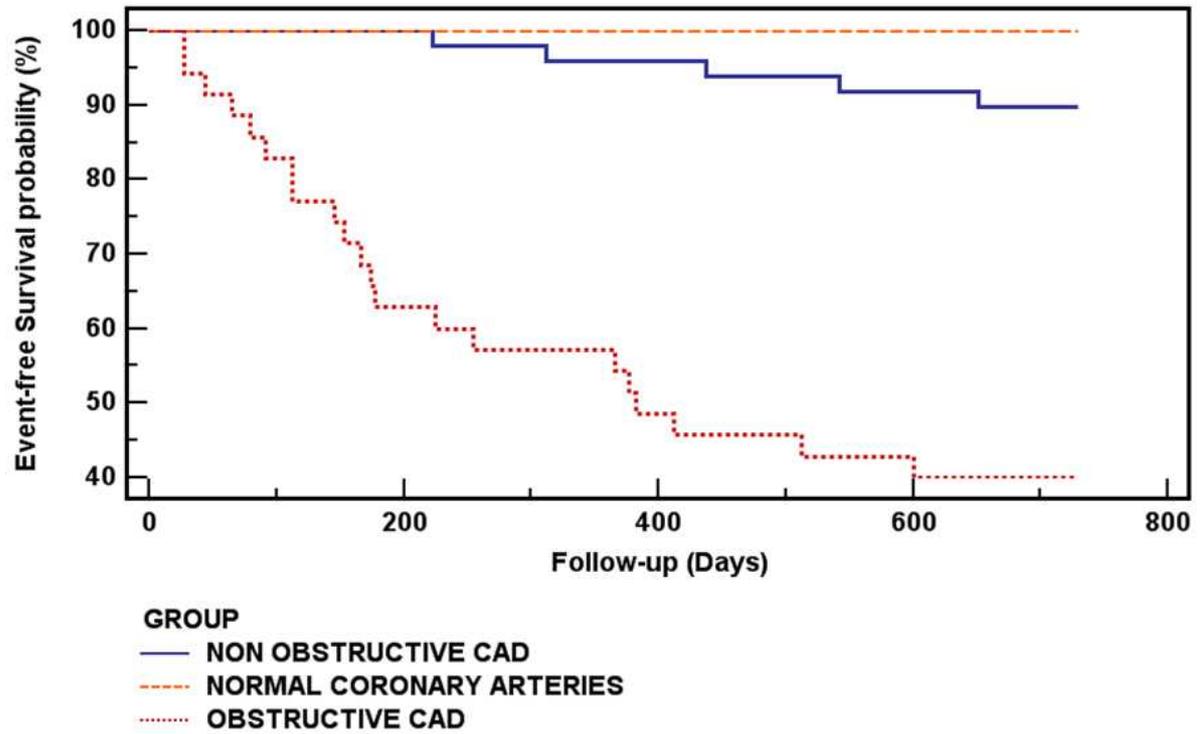


Figura 2. Curve di Kaplan-Meier per tutti gli eventi in pazienti (n=125) con arterie coronarie normali, con MAC non ostruttiva (“non obstructive CAD”) ed ostruttiva (“obstructive CAD”) (Log rank test, $p < 0.0001$).

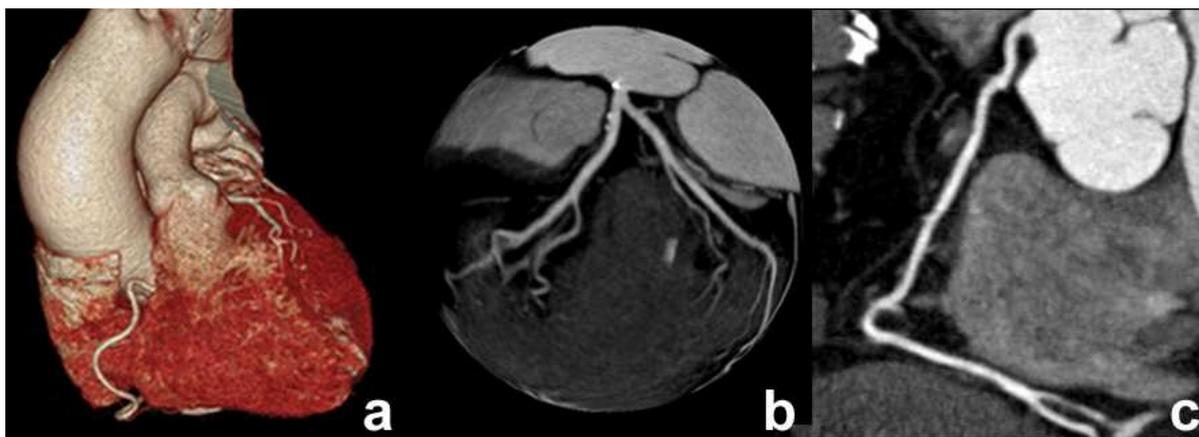


Figura 3. Uomo di 78 anni con rischio elevato e CS=68, affetto da aneurisma dell'aorta ascendente. La AC-TCMS dimostra MAC non ostruttiva delle arterie coronarie mediante immagini VR (a), mappa coronarica (b) ed MPR (c).

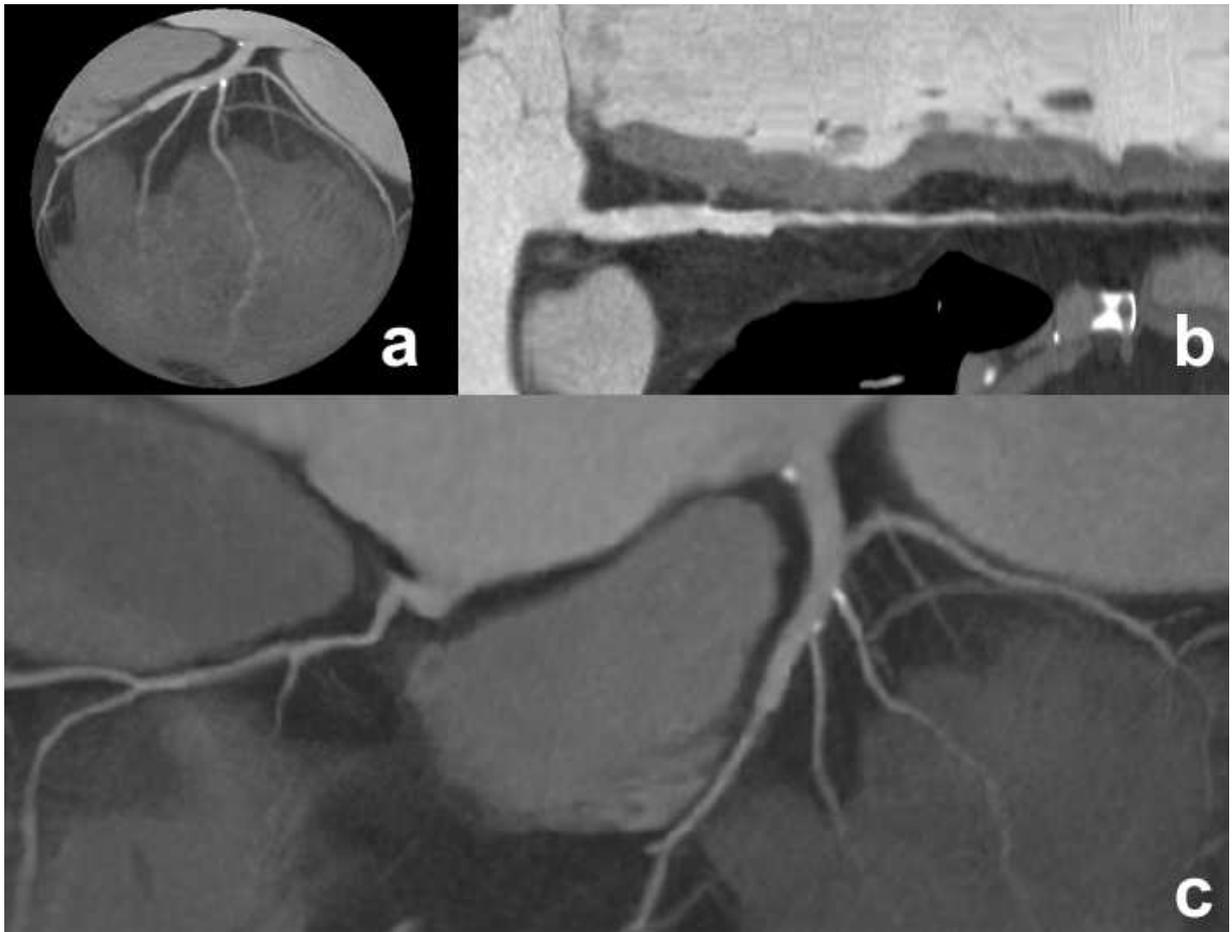


Figura 4. Esempio di AC-TCMS in paziente sottoposto a rivascolarizzazione mediante stent. Paziente con dolore toracico atipico e stent su IVA pervio visualizzato mediante immagini MPR (a, b). La mappa coronarica (c) mette in evidenza gli altri segmenti che presentano MAC non ostruttiva.

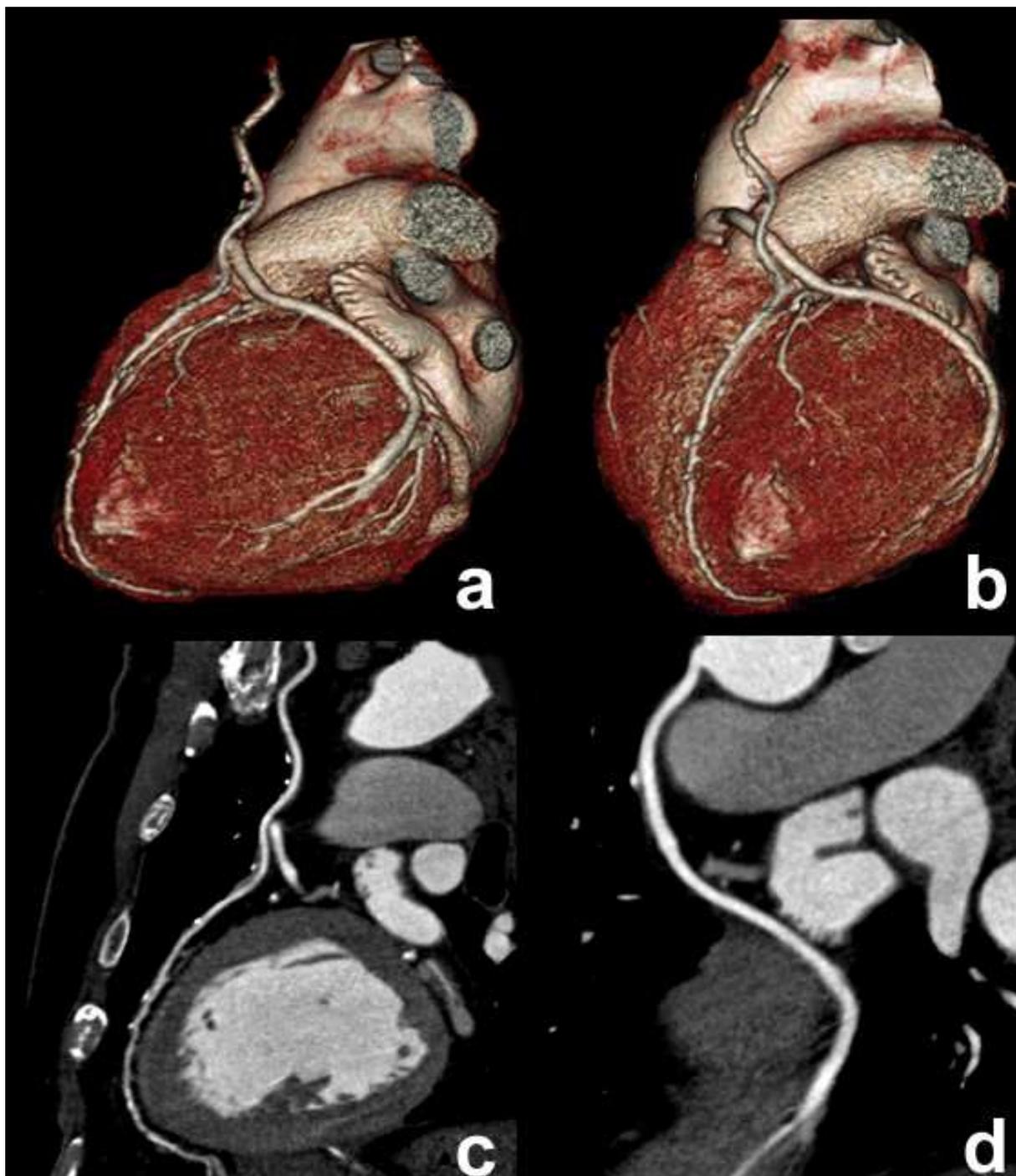


Figura 5. Esempio di AC-TCMS in paziente sottoposto a rivascolarizzazione mediante CABG (arteria mammaria interna su IVA distale e graft venoso su ramo marginale). Entrambi i graft risultano pervi nelle immagini VR (a, b) e MPR (c, d).

Rilevazione di CAD in pazienti sintomatici senza malattia nota			
<i>Sintomi non acuti che potrebbero rappresentare un equivalente ischemico</i>			
Probabilità Pre-Test di CAD	Bassa	Media	Alta
<ul style="list-style-type: none"> • ECG interpretabile e paziente in grado di compiere esercizio 	U(5)	A(7)	I(3)
<ul style="list-style-type: none"> • ECG non interpretabile o paziente non in grado di compiere esercizio 	A(7)	A(8)	U(4)
<i>Sintomi acuti in sospetta SCA</i>			
<ul style="list-style-type: none"> • IMA definito • Persistente sopraslivellamento ST dopo esclusione di IMA • Dolore toracico acuto di causa incerta (la DD include embolia polmonare, dissezione aortica, sindrome coronarica acuta) 		I(1) U(6) U(6)	
Probabilità Pre-Test di CAD	Bassa	Media	Alta
<ul style="list-style-type: none"> • ECG e markers cardiaci normali 	A(7)	A(7)	U(4)
<ul style="list-style-type: none"> • ECG non interpretabile 	A(7)	A(7)	U(4)
<ul style="list-style-type: none"> • ECG non diagnostico o biomarker cardiaci equivoci 	A(7)	A(7)	U(4)

Tabella 1. Punteggi attribuiti all'uso della cardio-TC per la rilevazione di malattia coronarica in pazienti sintomatici senza malattia cardiaca nota. CAD = coronary artery disease; SCA = sindrome coronarica acuta; A = appropriato; I = inappropriato; U = incerto.

Rilevazione di CAD/valutazione dei rischi in pazienti asintomatici senza CAD nota			
<i>TC senza contrasto per il CCS</i>			
Stima del rischio globale di CHD	Bassa	Media	Alta
<ul style="list-style-type: none"> • Storia familiare di cardiopatia coronarica precoce • Paziente asintomatico (CAD non nota) 	A(7) I(2)	A(7)	U(4)
<i>AC-TCMS</i>			
Stima del rischio globale di CHD	Bassa	Media	Alta
<ul style="list-style-type: none"> • Paziente asintomatico CAD non nota 	I(2)	I(2)	U(4)
<i>Coronaro-TC dopo trapianto cardiaco</i>			
<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione di routine delle arterie coronarie 		U(6)	

Tabella 2. Punteggi attribuiti all'uso della cardio-TC per la rilevazione di malattia coronarica e la valutazione del rischio in pazienti asintomatici senza malattia coronarica nota. CCS = coronary calcium score; CHD = coronary heart disease; A = appropriato; I = inappropriato; U = incerto.

Rilevazione di CAD in altri scenari clinici			
<i>Insufficienza cardiaca di nuova insorgenza o di nuova diagnosi, senza precedente CAD</i>			
Probabilità Pre-Test di CAD	Bassa	Media	Alta
• Ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro	A(7)	A(7)	U(4)
• Normale frazione di eiezione del ventricolo sinistro	U(5)	U(5)	U(4)
<i>Valutazione coronarica preoperatoria precedente chirurgia cardiaca non coronarica</i>			
Probabilità Pre-Test di CAD	Bassa	Media	Alta
• Valutazione coronarica in previsione di chirurgia cardiaca	U(6)	A(7)	I(3)
<i>Aritmie ad eziologia non chiara dopo la valutazione iniziale</i>			
• Fibrillazione atriale di nuova insorgenza		I(2)	
• Tachicardia ventricolare non sostenuta		U(6)	
• Sincope		U(4)	
<i>Troponina elevata di significato clinico incerto</i>			
• Troponina elevata senza ulteriori evidenze di ACS o sintomi suggestivi di CAD		U(6)	

Tabella 3. Punteggi attribuiti all'uso della cardio-TC per la rilevazione di malattia coronarica in scenari clinici diversi: insufficienza cardiaca; valutazione precedente a chirurgia cardiaca non coronarica; aritmie ad eziologia non chiara dopo la valutazione iniziale; troponina elevata di significato clinico incerto. A = appropriato; I = inappropriato; U = incerto.

Uso della coronaro-TC nel contesto di test preliminari				
<i>Test ergometrico</i>				
<ul style="list-style-type: none"> ECG da sforzo normale Sintomi persistenti 			A(7)	
<i>Duke Treadmill Score</i>		Basso	Medio	Alto
<ul style="list-style-type: none"> ECG da sforzo 		I(2)	A(7)	I(3)
<i>Test sequenziale dopo procedure di stress imaging</i>				
<ul style="list-style-type: none"> Risultati discordanti tra ECG da sforzo e imaging 			A(8)	
<i>Risultato del test/ischemia</i>	Incerto	Lieve	Moderata/Severa	
<ul style="list-style-type: none"> Procedura di stress imaging 	A(8)	U(6)	I(2)	
<i>Coronary Calcium Score</i>				
<ul style="list-style-type: none"> Test negativo (CCS =0) > 5 aa Test positivo > 2 aa 			U(4)	
			I(2)	
<i>CCS</i>	< 100	100-400	401-1000	>1000
<ul style="list-style-type: none"> Impatto diagnostico del calcio coronarico sulla decisione di eseguire coronaro-TC con contrasto in pazienti sintomatici 	A (8)	A(8)	U(6)	U(4)
<i>Paziente asintomatico o con sintomi stabili, periodica ripetizione del Test dopo preliminare procedura di stress imaging o coronarografia</i>				
Ultimo studio		< 2 aa		≥ 2 aa
<ul style="list-style-type: none"> CAD non nota CAD nota 		I(2)		I(3)
		I(2)		I(3)
<i>Valutazione di sintomi nuovi o ingravescenti dopo un precedente studio di stress imaging</i>				
Precedente studio di stress imaging		Normale	Anomalo	
		A(8)	U(6)	

Tabella 4. Punteggi attribuiti all'uso della cardio-TC nel contesto dei risultati dei test preliminari: test ergometrico; stress imaging; coronary calcium score; coronarografia.

A = appropriato; I = inappropriato; U = incerto.

Valutazione preoperatoria del rischio per chirurgia non cardiaca in assenza di condizioni cardiache attive	
<i>Chirurgia a basso rischio</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Valutazione preoperatoria del rischio per chirurgia non cardiaca, indipendentemente dalla capacità funzionale 	I(1)
<i>Chirurgia a rischio intermedio</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Nessun indicatore di rischio clinico 	I(2)
<ul style="list-style-type: none"> Capacità funzionale ≥ 4 METs* 	I(2)
<ul style="list-style-type: none"> Capacità funzionale < 4 METs con 1 o più indicatori di rischio clinico 	U(5)
<ul style="list-style-type: none"> Paziente asintomatico da < 1aa a seguito di angiografia coronarica e test da stress normali o di una procedura di rivascularizzazione coronarica 	I(1)
<i>Chirurgia vascolare</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Nessun indicatore di rischio clinico 	I(2)
<ul style="list-style-type: none"> Capacità funzionale ≥ 4 METs 	I(2)
<ul style="list-style-type: none"> Capacità funzionale < 4 METs con 1 o più indicatori di rischio clinico 	U(6)
<ul style="list-style-type: none"> Paziente asintomatico da < 1aa a seguito di angiografia coronarica e stress test normali o di una procedura di rivascularizzazione coronarica 	I(2)

Tabella 5. Punteggi attribuiti all'uso della cardio-TC per la valutazione preoperatoria del rischio per chirurgia non cardiaca in assenza di condizioni cardiache attive. A=appropriato; I= inappropriato; U= incerto. * il MET è un equivalente metabolico utilizzato per stimare il costo metabolico di un'attività fisica secondo la relazione 1 MET= 3,5ml di ossigeno per Kg di peso corporeo al minuto.

Valutazione del rischio post-rivascolarizzazione (PCI o CABG)		
<i>Paziente sintomatico (equivalenti ischemici)</i>		
• Valutazione della pervietà del graft dopo CABG		A(8)
• Precedente stent coronarico con diametro < 3mm o non noto		I(3)
• Precedente stent coronarico con diametro ≥ 3mm		U(6)
<i>Paziente asintomatico – CABG</i>		
Tempo trascorso dal CABG	< 5 aa	≥ 5 aa
• Precedente CABG	I(2)	U(5)
<i>Paziente asintomatico – precedente stent coronarico</i>		
• Precedente stent del tronco comune; diametro dello stent ≥ 3mm		A(7)
<i>Tempo trascorso dalla PCI</i>	< 2 aa	≥ 2 aa
• Diametro dello stent < 3mm o non noto	I(2)	I(2)
• Diametro dello stent ≥ 3mm	I(3)	U(4)

Tabella 6. Punteggi attribuiti all'uso della cardio-TC per la valutazione del rischio post-rivascolarizzazione PCI = percutaneous coronary intervention; CABG = coronary artery bypass grafting surgery; A = appropriato; I = inappropriato; U = incerto.

Valutazione della struttura e della funzione cardiaca	
<i>Cardiopatie congenite dell'adulto</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione delle anomalie coronariche e di altri vasi toracici 	A(9)
<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione di cardiopatie congenite complesse dell'adulto 	A(8)
<i>Valutazione della morfologia ventricolare e della funzione sistolica</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione iniziale della funzione ventricolare sinistra a seguito di IMA o in pazienti con insufficienza cardiaca 	I(2)
<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione della funzione ventricolare sinistra a seguito di IMA o in pazienti con insufficienza cardiaca; scarsa qualità di immagine di altre metodiche 	A(7)
<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione quantitativa della funzione ventricolare destra 	A(7)
<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione della morfologia del ventricolo destro; sospetta displasia aritmogena del ventricolo destro 	A(7)
<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione della vitalità del miocardio; prima di rivascolarizzazione miocardica per disfunzione sistolica ischemica del ventricolo sinistro; scarsa qualità di immagine o controindicazione di altre metodiche 	U(5)
<i>Valutazione di strutture intra- ed extracardiache</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione di valvole native; disfunzione valvolare clinicamente sospetta; scarsa qualità di immagine di altre metodiche non invasive 	A(8)
<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione di valvole cardiache protesiche; sospetta disfunzione valvolare clinicamente significativa; scarsa qualità di immagine di altre metodiche 	A(8)
<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione iniziale di una massa cardiaca (sospetto tumore o trombo) 	I(3)
<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione di massa cardiaca (sospetto tumore o trombo); scarsa qualità di immagine di altre metodiche non invasive 	A(8)
<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione dell'anatomia pericardica 	A(8)
<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione dell'anatomia delle vene polmonari; in previsione di ablazione a radiofrequenza per fibrillazione atriale 	A(8)
<ul style="list-style-type: none"> • Mappatura non invasiva delle vene coronariche; in previsione del posizionamento di pacemaker biventricolari 	A(8)
<ul style="list-style-type: none"> • Localizzazione di bypass coronarici e valutazione dell'anatomia retrosternale; in previsione di reinterventi chirurgici toracici o cardiaci 	A(8)

Tabella 7. Punteggi attribuiti all'uso della cardio-TC per la valutazione della struttura e della funzione cardiaca. A = appropriato; I = inappropriato; U = incerto

Caratteristiche	Pazienti senza MAC (n=41)	Pazienti con MAC ≤50% (n=49)	Pazienti con MAC >50% (n=35)	Pazienti totali (n=125)
Età (media±DS)	53,9±11,5	58,7±8,4 ^a	59,8±10,6 ^b	57,4±10,3
Uomini	24 (58,5%)	32 (65,3%)	26 (74,3%)	82 (65,6%)
Donne	17 (41,5%)	17 (34,7%)	9 (25,7%)	43 (34,4%)
Diabete	3 (7,3%)	9 (18,4%)	12 (34,3%) ^b	24 (19,2%)
Iperensione	31 (75,6%)	39 (79,6%)	25 (71,4%)	95 (76%)
Ipercolesterolemia	21 (51,2%)	28 (57,1%)	18 (51,4%)	67 (53,6%)
Obesità	15 (36,6%)	29 (59,2%) ^a	21 (60%) ^b	65 (52%)
Fumatori	14 (34,1%)	25 (51%)	18 (51,4%)	57 (45,6%)
Storia familiare	21 (51,2%)	31 (63,3%)	17 (48,6%)	69 (55,2%)
Dolore toracico tipico	4 (9,8%)	8 (16,3%)	9 (25,7%)	21 (16,8%)
Dolore toracico atipico	16 (39%)	25 (51%)	18 (51,4%)	59 (47,2%)
Morise score	11,4±3,9	13,7±3,4 ^a	14,5±3,3 ^b	13,2±3,7
Agatston calcium score	0±0	97±139 ^a	354±301 ^{b,c}	137±229

Tabella 8. Caratteristiche dei pazienti. ^a p<0.05 tra i pazienti senza MAC ed i pazienti con MAC≤50% ^b p<0.05 tra i pazienti senza MAC ed i pazienti con MAC >50% ^c p<0.05 tra i pazienti con MAC≤50% ed i pazienti con MAC >50%. MAC, malattia aterosclerotica coronarica; DS, deviazione standard.

	Analisi univariata		Analisi multivariata	
	HR (95% IC)	p	HR (95% IC)	p
Età	1.0067 (0.9695-1.0453)	0.7309	0.9274 (0.8627-0.9971)	0.04249
Sesso	0.9667 (0.4327-2.1598)	0.9345	1.7432 (0.669-4,5422)	0.2578
Iperensione	1.5161 (0.6619-3.4723)	0.3275	2.122 (0.8081-5.5723)	0.1286
Ipercolesterolemia	0.9853 (0.4575-2.122)	0.97	2.6165 (0.884-7.7441)	0.08389
Diabete	2.0679 (0.9024-4.7383)	0.08752	0.5337 (0.1681-1.6944)	0.2892
Fumo	2.063 (0.9397-4.5289)	0.07253	1.6205 (0.6-4.377)	0.3434
Obesità	0.5493 (0.2458-1.2276)	0.1463	0.7257 (0.2901-1.8151)	0.4952
Storia familiare	1.0754 (0.4993-2.3162)	0.8535	1.5766 (0.5741-4.3301)	0.3795
MAC ostruttiva	16.8095 (6.3367-44.5907)	<0.0001	10.1393 (3.2189-31.9379)	<0.0001
Agatston calcium score	1.0031 (1.0020-1.0042)	<0.0001	1.0024 (1.0006-1.0041)	0.008457
Morise score	1.1574 (1.0236-1.3088)	0.02035	1.2884 (1.0092-1.6448)	0.04307
Dolore toracico tipico	2.39 (1.0431-5.4763)	0.04045	0.4644 (0.1231-1.7519)	0.2599

Tabella 9. Analisi univariata e multivariata secondo il modello di Cox. HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza; MAC, malattia aterosclerotica coronarica.

RINGRAZIAMENTI

La presente tesi di Dottorato, frutto di anni di applicazione e sacrificio, rappresenta il punto di approdo di un intenso corso di studi, una gioia da condividere con tutti i miei cari.

In particolare, desidero ringraziare il Coordinatore del Dottorato, il Prof. Cerasola per l'estrema disponibilità e la considerazione mostrata per i temi della radiodiagnostica cardiovascolare non invasiva, ed il mio tutor, il Prof. Midiri, al quale mi legano sentimenti di profonda stima, per gli innumerevoli suggerimenti, e sincera amicizia.

I più cari ringraziamenti sono per i miei genitori, le “solide fondamenta” del mio bagaglio culturale, e per Monika, sostegno quotidiano e dolce melodia della mia vita, cui voglio con affetto dedicare questo lavoro.