



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

FACOLTÀ DI MEDICINA E ODONTOIATRIA

DOTTORATO DI RICERCA

TECNOLOGIE BIOMEDICHE IN MEDICINA CLINICA

Coordinatore Prof. Sebastiano Filetti

Tesi esame finale

**“ACCURATEZZA DIAGNOSTICA DELLA TOMOGRAFIA
COMPUTERIZZATA 320 STRATI: CONFRONTO CON
L’ANGIOGRAFIA CORONARICA INVASIVA IN PAZIENTI CON
SOSPETTA MALATTIA CORONARICA”**

TUTOR:

Dottoranda:

Chiar.mo Prof. Carlo Gaudio

Dott.ssa Antonietta Evangelista

Anno Accademico 2011/2012

INDICE

CAPITOLO 1

1.1 L'aterosclerosi coronarica come causa della cardiopatia ischemica	pag. 5
1.2 La Tomografia Computerizzata Spirale Multidetettore	pag. 6
1.3 La TCMD Cardio-Coronarica 320 strati	pag. 9

CAPITOLO 2

2.1 Introduzione e scopo dello studio	pag. 18
2.2 Materiali e metodi	pag. 19

Partecipanti allo studio

Protocollo di studio

Valutazione coronarica mediante TC 320-strati

Valutazione coronarica mediante Angiografia Coronarica Invasiva (ICA)

Stima della dose di radiazione efficace

Analisi statistica

2.3 Risultati	pag. 23
----------------------	---------

Aspetti tecnici

Aspetti clinici ed angiografici

Concordanza tra gli operatori

2.4 Discussione	pag. 36
------------------------	---------

Diagnosi di CAD

Rischio dell'esposizione alle radiazioni

Diagnosi di CAD nella Fibrillazione Atriale

Probabilità pre-test di CAD

Limiti dello studio

2.5 Conclusioni	pag. 40
------------------------	---------

BIBLIOGRAFIA	pag. 41
---------------------	---------

Capitolo 1

1.1 L'aterosclerosi coronarica come causa della cardiopatia ischemica

Nonostante i grandi progressi conseguiti dalla Cardiologia, le malattie cardiovascolari sono tuttora la prima causa di morte nel mondo occidentale. Inoltre esse rappresentano un alto costo per la collettività a causa dell'invalidità che spesso determinano. Il denominatore comune che sta alla base delle più frequenti e più gravi malattie cardiovascolari, come la cardiopatia ischemica e lo scompenso cardiaco, è l'aterosclerosi. L'aterosclerosi è un processo molto lento, che inizia addirittura intorno ai vent'anni e progredisce senza dare alcun segno di sé fino alle fasi più avanzate o quando compare un evento avverso.

Negli ultimi 20 anni la cardiologia invasiva ed interventistica ha compiuto importanti progressi sia dal punto di vista tecnico che da quello terapeutico facendo sì che si sia assistito ad una progressiva e significativa riduzione dell'incidenza di IMA fatale e quindi degli indici di mortalità in tutto il mondo. Dalla sua introduzione nel 1959, l'angiografia coronarica è considerata il gold-standard per la visualizzazione dell'anatomia coronarica e le informazioni da essa ottenute sono alla base delle procedure di rivascolarizzazione miocardica sia mediante angioplastica percutanea che mediante by-pass aorto-coronarico. Essa, infatti, consente di definire la presenza, la sede, il numero, l'entità e la morfologia delle stenosi coronariche e la presenza o meno di circolo collaterale, omo- o eterocoronarico, diretto verso distretti totalmente occlusi. I progressi tecnologici degli ultimi anni hanno permesso di realizzare ciò che fino a poco tempo fa era solo una speranza, cioè di visualizzare in maniera non invasiva l'albero coronarico. Ciò è attualmente possibile con la Tomografia Computerizzata Multidetettore (TCMD), tecnica con la quale si può visualizzare tutta l'anatomia cardiaca e vascolare senza i rischi legati all'introduzione e alla manipolazione dei

cateteri durante l'esame angiografico, se pur con una esposizione alle radiazioni ionizzanti ed al relativo rischio legato alla somministrazione di mezzo di contrasto iodato.

1.2 La Tomografia Computerizzata Spirale Multidetettore

Dall'introduzione nel 1972, della prima generazione di tomografi computerizzati, la cui scoperta valse nel 1979 il Premio Nobel per la Medicina a Goedfrey Hounsfield e Allan Cormack, molte innovazioni tecnologiche si sono susseguite. La tomografia computerizzata rappresenta, infatti, una delle numerose applicazioni dei raggi X in medicina. Si basa, come ogni tecnica radiografica che sfrutta onde elettromagnetiche, sul principio per il quale, quando un fascio di raggi X passa attraverso una parte del corpo umano, alcuni fotoni lo attraversano, altri vengono assorbiti e altri ancora dispersi ("scattered"). La quantità totale dei fotoni che lasciano la parte del corpo irradiato è quindi inferiore rispetto alla quantità totale emessa dalla sorgente. Questo fenomeno viene detto "attenuazione" e dipende sia dalla composizione atomica della sezione irradiata, cioè dalla sua densità, sia dall'energia dei fotoni. Dopo aver attraversato la sezione del corpo in esame, il fascio dei raggi X viene captato da speciali detettori posti sul lato opposto rispetto alla sorgente e convertito da fotoni in segnali elettrici. L'intensità del segnale elettrico è proporzionale all'entità dell'attenuazione. La tomografia computerizzata permette di produrre "fette" di tessuto (immagini tomografiche) in cui le singole strutture sono visualizzate affiancate e non sovrapposte. Il tubo che emette le radiazioni e i detettori, ruotando attorno al paziente, acquisiscono un numero amplissimo di dati che vengono poi trasformati in unità numeriche, corrispondenti al coefficiente di attenuazione di ciascun volume di tessuto esaminato.

Nel 1990 è stata introdotta la prima "TC Spirale", che effettuava un'acquisizione continua dei dati che venivano rielaborati da un computer e presentati in volumi anziché in sezioni. Tuttavia, considerando la singola rotazione del sistema tubo-detettore, l'acquisizione era relativa ad un unico strato. La TC spirale a singolo strato poteva fornire, pertanto, a parità di tempo, o un volume ampio

mediante strati di spessore maggiore, quindi a bassa risoluzione, oppure strati sottili, quindi ad alta risoluzione, ma relativi ad un volume ridotto. Questo limite è stato superato nel 1998 con la tecnica “multidetettore” o “multistrato”, in grado di acquisire, nel corso di una singola rotazione del tubo radiogeno, i dati relativi a più strati contigui. La tomografia computerizzata spirale multidetettore può studiare, quindi, volumi ampi, con elevata risoluzione spaziale, poiché gli strati sono sottili, e in tempi sensibilmente ridotti. Nel 2000 è stata introdotta la TCMD-4 strati con la capacità di acquisizione di 4 strati in 0.5 secondi. Nel 2002 è stata sostituita dalla 16 strati e due anni dopo è comparsa la TCMD-64 strati, con scansioni molto veloci che permettono una notevole riduzione del tempo di acquisizione medio dell'intero volume cardiaco (8-12 secondi). Un vantaggio derivante dalla elevata risoluzione temporale è costituito dalla possibilità di studiare pazienti con una frequenza cardiaca di base più elevata, fino a circa 75 bpm, con una buona qualità delle immagini.

La recente introduzione della nuova generazione di tomografi multistrato ad alta risoluzione spaziale e temporale, come la TCMD 64-strati, riuscendo a scannerizzare l'intero volume cardiaco in circa dieci secondi, permette un significativo miglioramento della qualità dell'immagine e quindi, rispetto ai tomografi più vecchi come quello a 16-strati, anche una più precisa valutazione delle stenosi coronariche oltre ad un ridotto tempo di acquisizione delle immagini. Con questa ultima apparecchiatura si possono ottenere anche ricostruzioni tridimensionali e multiplanari di elevata qualità, con ottimo dettaglio anatomico, consentendo lo studio di distretti arteriosi e venosi, come quelli coronarici, prima visualizzabili solo con metodiche più invasive. La Coro-TCMD offre, per la prima volta nella storia dell'imaging cardiovascolare, l'opportunità di visualizzare tutto il distretto vascolare coronarico in modo non invasivo e con un'alta risoluzione. Sono ormai numerose le pubblicazioni che dimostrano l'accuratezza diagnostica di tale metodica a confronto con l'angiografia coronarica invasiva. Sembra infatti che la sensibilità e la specificità della Coro-TCMD, così come il valore predittivo positivo e negativo, siano, rispetto al gold standard invasivo, quale è l'esame angiografico con l'ecografia intravascolare o IVUS, decisamente più elevate, dell'ordine 98%. La coronarografia, quindi, non appare più essere il riferimento indispensabile per

la sola conferma o l'esclusione della malattia aterosclerotica coronarica. E' noto, infatti, che placche anche molto ampie possono non essere visualizzate tramite la coronarografia a causa del cosiddetto "rimodellamento positivo" del vaso in cui la placca si sviluppa all'interno della parete del vaso stesso, non visualizzata da quest'ultima metodica, e non nel lume. La coronarografia, invece, grazie alla sua elevata risoluzione temporale e spaziale nel raffigurare il lume vascolare, assume un ruolo ben più rilevante quando si tratta di placche ostruenti che causano restringimenti del lume, come avviene nel cosiddetto "rimodellamento negativo". A differenza dell'angiografia, la Coro-TCMD è in grado di visualizzare lesioni subcliniche, cioè lesioni della parete che non protrudono ancora nel lume e che sono quindi "asintomatiche" e invisibili all'esame invasivo. Inoltre, è in grado di differenziare la composizione della placca (calcifica, non calcifica o mista) a seconda del diverso indice di assorbimento dei raggi X per ogni singola componente cellulare della placca stessa (Hounsfield Units: HU). La tomografia computerizzata multistrato fornisce, in modo non invasivo, una stima accurata delle stenosi coronariche come anche una buona valutazione e quantificazione del calcio coronarico (Smart Score). Pertanto uno degli scopi più importanti della Coro-TCMD 64-strati si potrebbe avere nella selezione iniziale del paziente con sospetta cardiopatia ischemica, ma potrebbe anche essere utilizzata per il follow-up dei pazienti già noti coronaropatici che presentano, all'esame clinico-strumentale, segni e/o sintomi di progressione di malattia.

1.3 La TCMD Cardio-Coronarica 320 strati

Nel 2008 viene lanciato sul mercato un ulteriore avanzamento tecnologico in materia di tomografia computerizzata: la TC volumetrica a 320 strati Aquilion ONE, prodotta da Toshiba. Questo macchinario, per le sue caratteristiche tecniche rappresenta, ad oggi, l'ultima frontiera tecnologica nella diagnostica per immagini non invasiva del cuore e delle coronarie.¹

Il tomografo computerizzato *Aquilion One Dynamic Volume CT*, prodotto da Toshiba, è attualmente lo scanner più avanzato in commercio. Grazie ai 320 detettori “*Quantum*” di 0.5 mm ciascuno, questa apparecchiatura permette di coprire un volume longitudinale di 16 cm riuscendo ad acquisire l'intera area cardiaca, dall'apice all'origine dei grossi vasi, in un'unica rotazione del *gantry*. L'ampia copertura assicurata dall'area detector da 160 mm permette di acquisire il cuore con una singola rotazione, eliminando la necessità della scansione elicoidale, abbattendo così di quasi 10 volte (da 14-20 mSv a 1-3 mSv) la dose di radiazioni ionizzanti assorbita dal paziente. La risoluzione temporale del macchinario, caratterizzato da un tempo di rotazione completa della sorgente pari a 350 msec, corrisponde a 175 msec nelle acquisizioni del cuore grazie all'utilizzo dell'algoritmo *half-scan*, che consente di registrare le immagini durante i primi 180° della rotazione stessa. La capacità di ottenere le immagini del cuore e dell'albero coronarico in un unico battito cardiaco, a differenza delle precedenti macchine spirale, permette di eliminare artefatti da movimento e da sovrapposizione tipici delle vecchie generazioni di tomografi e di visualizzare un *enhancement* contrastografico omogeneo nonostante la riduzione di mezzo di contrasto somministrata al paziente.² Grazie alla cardio-sincronizzazione (“*ECG-gating*”), ottenuta registrando l'ECG del paziente ed utilizzando i diversi protocolli di scansione di cui si avvale la macchina, è possibile utilizzare modalità di acquisizione differenti in base alle finalità dello studio e alla frequenza cardiaca del soggetto. In particolare possiamo distinguere i seguenti *protocolli di acquisizione*:³

- **ECG-Gating con gating retrospettivo:** l'acquisizione TC avviene in modalità continua, con la simultanea registrazione dell'ECG e del dato temporale e successivo *matching* ricostruttivo di questi tre set di dati. In tal modo è possibile ottenere immagini lungo tutto l'asse z di un intero intervallo R-R e, quindi, ottimizzare il momento migliore in cui far cadere la retro-ricostruzione delle immagini. Questo protocollo di acquisizione è indicato nel caso in cui oltre all'anatomia dell'albero coronarico si voglia ottenere anche una valutazione funzionale dell'attività cardiaca. Grazie alle ricostruzioni di fasi multiple dallo 0 al 100% dell'intervallo R-R, è possibile ottenere dati importanti quali la stima della frazione di eiezione, lo stroke volume, la portata cardiaca, i volumi telediastolico e telesistolico, la motilità segmentale delle pareti cardiache. Come strategia di riduzione della dose di radiazioni è possibile utilizzare la *modulazione* della corrente del tubo radiogeno, in modo da acquisire immagini più grossolane durante la fase sistolica (utilizzate unicamente per la valutazione funzionale) e immagini ad alta risoluzione nella fase diastolica, che verranno utilizzate nella visualizzazione dell'anatomia coronarica.

- **ECG-Gating con gating prospettico:** l'acquisizione è "triggerata" dal picco dell'onda R dell'ECG, ovvero inizia ad un predeterminato intervallo di tempo da tale picco. In tal modo è possibile ottenere immagini relative solo alla fase del ciclo cardiaco predefinita come "*delay*" prima dell'acquisizione. Infatti, se le informazioni funzionali non sono necessarie, è possibile ottenere le immagini delle coronarie solo durante una determinata fase dell'intervallo R-R, scelta precedentemente dall'operatore o scelta in automatico dal computer grazie all'algoritmo *SureCardio*. L'acquisizione delle scansioni avverrà durante un singolo battito per i pazienti con frequenza cardiaca inferiore ai 65 bpm, poiché in questi la risoluzione temporale di 175 msec è sufficiente ad evitare artefatti da movimento. Nei pazienti con frequenze maggiori, lo scanner registrerà le immagini dividendo la finestra prescelta in più segmenti e ottenendo le singole porzioni consecutive su più battiti cardiaci a scapito, però, di un aumento della dose di radiazioni somministrata e di un aumento della probabilità di avere artefatti e, in particolare, artefatti a scalino.

In questo modo si ottiene un aumento della risoluzione temporale a valori pari a 88 o 58 msec, a seconda che vengano utilizzati due o tre battiti.

- **Arrhythmia rejection protocol:** tale protocollo consente l'esecuzione dell'angio-TC coronarica in corso di aritmie, permettendo di acquisire l'intera area cardiaca in una singola rotazione del gantry. Tale modalità può essere applicata utilizzando la TC a 320 strati e offre numerosi vantaggi nell'imaging dei pazienti con aritmia cardiaca. A differenza del vecchio tomografo spirale non c'è la necessità di unire diversi subvolumi acquisiti nell'arco di battiti multipli e ciò permette di eliminare gli artefatti dovuti al non perfetto allineamento delle immagini in caso di fibrillazione atriale, battiti prematuri ventricolari o sopraventricolari, aritmia sinusale. In particolare la coronaro-TC è eseguibile con buoni risultati nei pazienti con fibrillazione atriale, effettuando la scansione durante un singolo intervallo R-R. Impostando un intervallo di tempo soglia, lo scanner non inizierà l'esame in presenza di battiti insorgenti prima della fine di questo, effettuando quindi l'acquisizione solo durante un battito sufficientemente lungo.

Una volta posizionato il pacchetto di scansione (la "fetta" di riferimento deve essere posizionata al centro del ventricolo sinistro e deve essere a metà del pacchetto di acquisizione), si esegue il *Breath Exercise*. Tale operazione serve a far stabilire al sistema il tempo di rotazione ottimale per la sincronizzazione con il segnale ECG, il numero di battiti necessario e l'estensione dell'intervallo del ciclo cardiaco per l'acquisizione.

Durante la fase del *Breath Exercise* il sistema ha calcolato qual è l'intervallo temporale R-R atteso. Durante la fase di acquisizione, a causa di un'aritmia, il valore temporale dell'intervallo R-R può variare significativamente rispetto al valore atteso. Il sistema rileva tale differenza tra valore atteso e valore corrente. Se tale anomalia si presenta prima che il sistema abbia iniziato la scansione, esso scarta a priori i battiti associati agli intervalli anomali e acquisisce il primo battito utile. Qualora tale anomalia si verifichi durante l'acquisizione, il sistema acquisisce un battito successivo fino ad un massimo di 5.

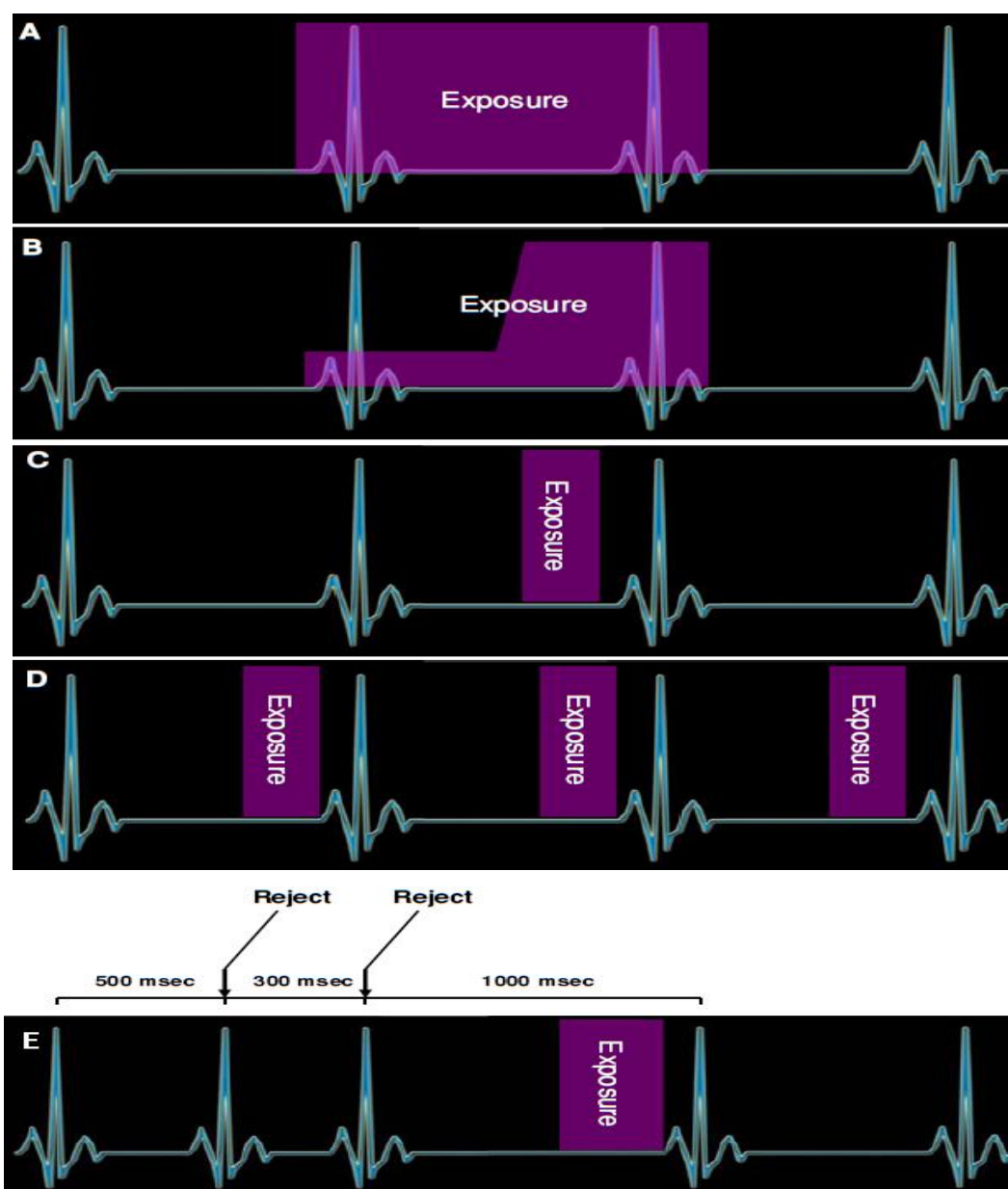


Fig. 1: Modalità di acquisizione della TC a 320 strati. Acquisizione dell'intero intervallo R-R senza (A) e con (B) modulazione della corrente del tubo radiogeno. Scansioni con cardio-sincronizzazione in un singolo battito (C) o battiti multipli (D). Arrhythmia rejection protocol con soglia impostata a 600 msec (E). Kitagawa et al. *Int J Cardiovasc Imaging* 25; Supp 2, 201-208.

In tal modo è garantito che si avrà sempre a disposizione per la ricostruzione almeno un battito corretto. Con la TCMD 320 strati, la durata complessiva dell'esame sul paziente è di circa 10 minuti.

Dopo l'acquisizione della scansione e la ricostruzione delle immagini, i dati vengono trasferiti ad una consolle operativa per la visualizzazione e la valutazione dei vasi.

Attualmente sono in uso tre *principali tecniche ricostruttive*:

- **ricostruzioni multiplanari bidimensionali (MPR)**: è la tecnica di post-processing più semplice e consente all'operatore di visualizzare l'insieme dei dati volumetrici dell'immagine in qualsiasi piano, compresi quelli curvi, seguendo i vasi in tutto il loro decorso;
- **proiezioni bidimensionali a massima intensità (MIP, *maximum intensity projections*)**: tali proiezioni sono ottenute selezionando i pixel aventi la massima intensità e risultano molto utili in presenza di sostanze ad alta attenuazione, come ad esempio il calcio;
- **tecniche di ricostruzione tridimensionale**: sono rappresentate dal “*volume rendering*” e dalla *navigazione virtuale*. Il “*volume rendering*” (3D-VR) è una rappresentazione in grado di fornire l'intero volume di dati, offrendo una visione globale cinetica delle arterie coronarie e delle strutture circostanti. La navigazione virtuale rende possibile la visualizzazione endoluminale del vaso, per valutare con immagini ad alto impatto visuale le dimensioni e le caratteristiche della parete interna del vaso e delle eventuali placche ateromasiche. I software attualmente disponibili permettono inoltre di quantificare le calcificazioni coronariche, sia a livello globale dell'intero albero coronarico che a livello del singolo ramo.



Fig. 2: TCMD-320 strati, arteria discendente anteriore, nella raffigurazione 3D-VR (sin) ed MPR (dx)

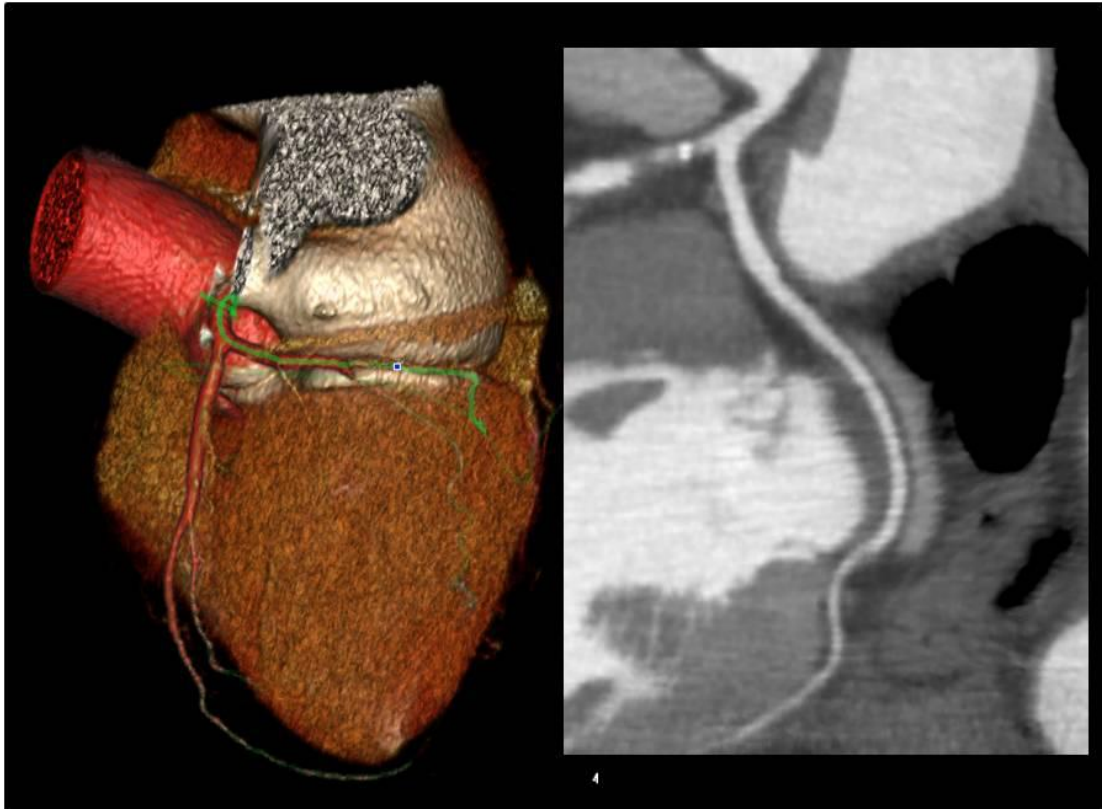


Fig. 3: TCMD 320 strati, arteria circonflessa normale (3D-VR, MPR)

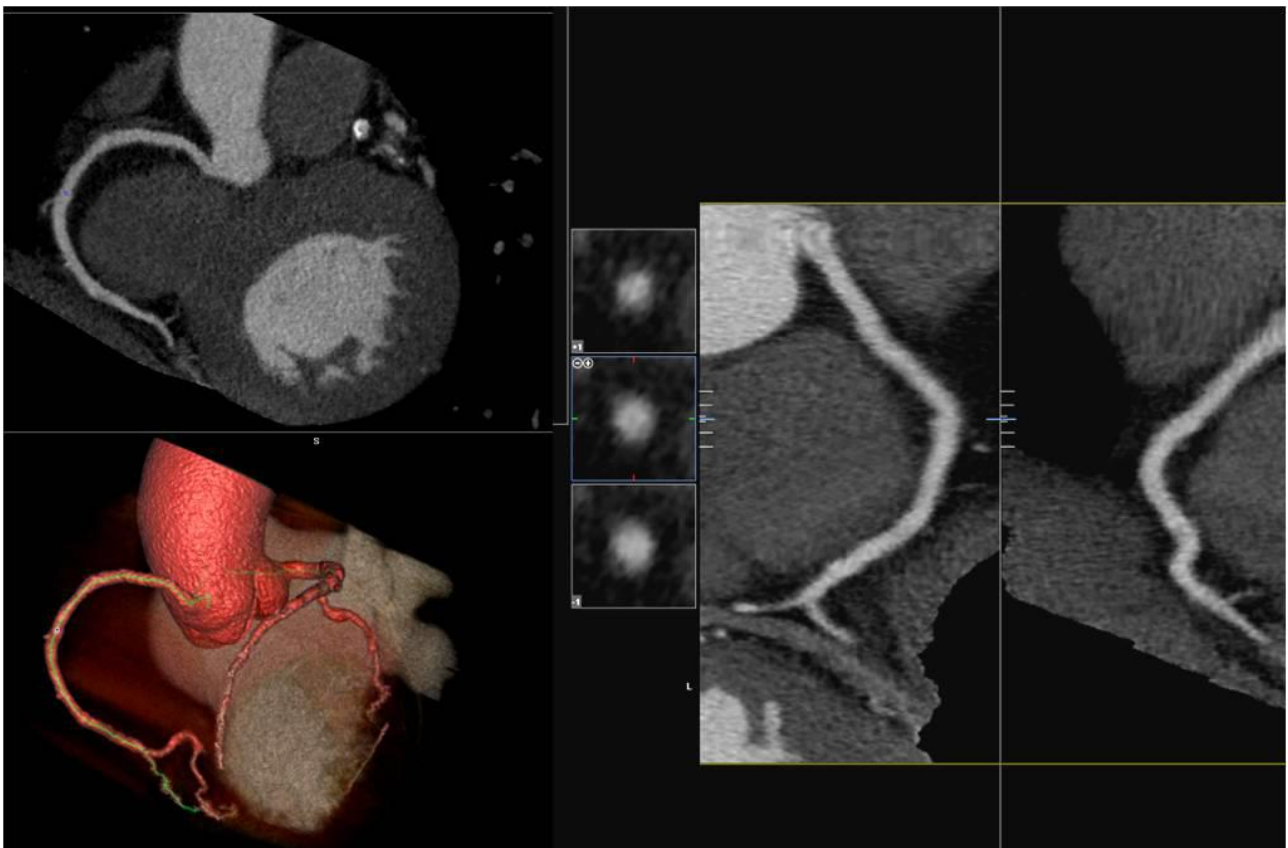


Fig. 4: TCMD 320 strati, arteria coronaria destra normale (MIP, 3D-VR-Vessels, MPR con sezioni assiali)

Si è assistito dunque ad un notevole miglioramento delle potenzialità della metodica grazie alle differenze tra questa nuova generazione di scanner e i precedenti macchinari a 64 strati. Le immagini risultano più dettagliate per la migliorata risoluzione spaziale e temporale, nonché per l'assenza di artefatti da sovrapposizione e non allineamento tipici delle acquisizioni in modalità spirale. Per quanto riguarda l'accuratezza diagnostica solo in condizioni ideali di ritmo e frequenza cardiaca le due generazioni di apparecchiature tomografiche, 320 e 64 strati, non si discostano in modo importante in termini di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP) e negativo (VPN), raggiungendo valori di sensibilità e VPN prossimi al 100% e, quindi, permettendo di escludere nella quasi totalità dei casi la malattia coronarica nei pazienti sani al test.

Il vero passo avanti che si è compiuto con l'avvento dei tomografi volumetrici a 320 strati rispetto ai tomografi spirale a 64 strati risiede però nella riduzione della dose di radiazioni. I rischi derivanti dall'utilizzazione della tomografia multidetettore cardiaca hanno da subito suscitato numerose preoccupazioni poiché la tecnica è associata a un rischio di cancro non trascurabile, come già dimostrato in diversi studi.^{4,5,6} In condizioni ideali, utilizzando l'ECG-Gating e, quando possibile, la riduzione del voltaggio della sorgente a 100kV, la dose assorbita dal paziente sottoposto a scansione con TC a 320 strati è nell'ordine dei 2 mSv, valore decisamente inferiore ai 6 mSv registrati nei primi studi in cui è stata utilizzata questa nuova generazione di scanner.^{7,8} Per i macchinari a 64 strati, invece, non si ottengono valori inferiori ai 6-7 mSv, e la media è di circa 15 mSv. Se confrontati con i valori di dose assorbita dal paziente durante il corso di un esame coronarografico convenzionale (oscillanti tra i 3 e i 9 mSv) si comprende come oggi la TC multidetettore possa essere effettuata con meno preoccupazioni rispetto agli anni precedenti, in particolar modo prima delle ricerche nel campo della ottimizzazione dei parametri d'acquisizione degli scanner, quando si raggiungevano dosi superiori ai 20 mSv per esame.

Parallelamente alle ricerche effettuate nel campo della riduzione della dose efficace sono stati condotti diversi studi per dimostrare che, grazie a questa nuova generazione di apparecchiature, è possibile ottenere una riduzione delle quantità di contrasto iodato necessarie per lo studio rispetto ai

tomografi a 64 strati. Hein e collaboratori hanno dato prova, in un loro recente lavoro, del fatto che l'utilizzo di soli 40 ml di contrasto è sufficiente per la corretta visualizzazione dell'albero coronarico in pazienti con BMI normale e frequenza cardiaca minore di 65 bpm, con una riduzione della dose di circa 20-25 ml rispetto ai 60-65 ml somministrati routinariamente.⁹

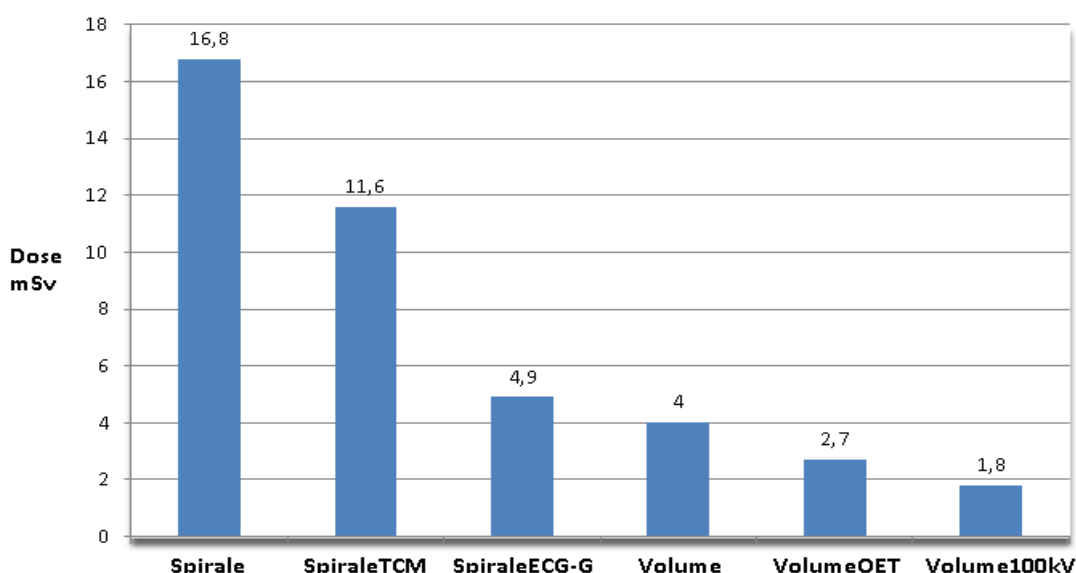


Fig. 5: Grafico che mostra la riduzione della dose di radiazioni con il progredire della tecnica e della ricerca. Le prime tre colonne mostrano i valori ottenuti con i tomografi spirale a 64 strati mentre le ultime tre quelli riscontrati con i nuovi macchinari a 320 detettori. TCM: Tube current modulation, ECG-G: ECG-Gated, OET: optimized exposure time. Modificata da Einstein et al. *Radiology* 2010 Mar;254(3):698-706.

Grazie alle suddette caratteristiche e a questi sofisticati algoritmi di post-processazione delle immagini, la TC a 320 strati si è rivelata uno strumento utilizzabile con ottimi risultati per varie finalità: angiografia coronarica, valutazione funzionale del miocardio, studio della perfusione cardiaca, valutazione delle restenosi intra-stent e dei bypass aorto-coronarici, caratterizzazione delle anomalie congenite cardiache e coronariche nonché valutazione dello *shear stress* endoteliale, implicato nella genesi delle placche aterosclerotiche.¹⁰ Una nuova fondamentale applicazione della TCMD cardio-coronarica in ambito preventivo è quella dello screening in soggetti clinicamente asintomatici o paucisintomatici, ma ad elevato rischio cardiovascolare. Per di più, la TCMD 320-detettori cardio-coronarica ha permesso di abbattere una tradizionale limitazione all'esame: la

presenza di aritmie, consentendo l'esecuzione dell'esame anche sui pazienti con fibrillazione atriale: il nuovo tomografo, mediante la "*single-beat-acquisition*", seleziona il battito (intervallo R-R") più lungo all'interno dell'aritmia totale ed acquisisce il volume cardiaco esclusivamente da quel battito, non risentendo più di artefatti dovuti all'aritmia (Fig. 6).

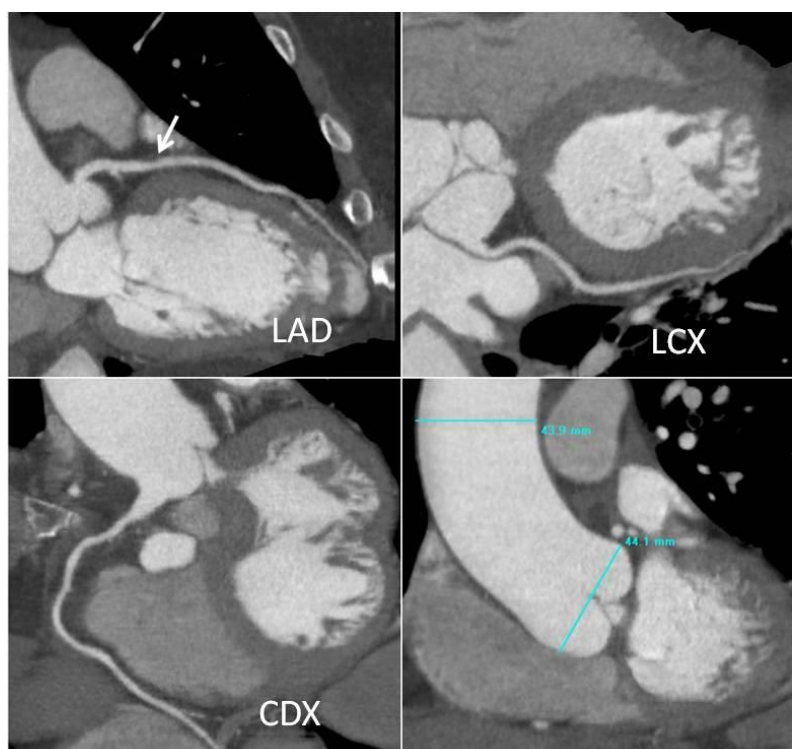


Fig. 6: Studio dell'albero coronarico e dell'aorta ascendente in paziente iperteso, con fibrillazione atriale (FVM di 90 bpm). Placca soft con stenosi <50% del tratto prossimale dell'a. discendente anteriore.

Capitolo 2

2.1 Introduzione e scopo dello studio

La TC è diventato un approccio non invasivo altamente accurato per la definizione della presenza e della gravità della malattia coronarica (CAD) basato sui risultati di diversi studi effettuati con la TC-64 strati.^{11,12,13} Con il suo elevato valore predittivo negativo, la TC si propone in modo ottimale per l'esclusione non invasiva della CAD, a costi e rischi relativamente bassi.¹⁴ Mentre il numero di esami TC continua ad aumentare nell'ambito dell'imaging cardiaco, sono sorte preoccupazioni sul suo uso diffuso, dovute sia agli attuali limiti tecnici della metodica sia all'elevata dose di radiazioni che l'esame TC comporta al paziente.¹⁵

Lo sviluppo della tecnica TC dai 64-strati fino agli ultimi sistemi a 320-strati ha permesso la copertura dell'intero volume cardiaco in un'unica rotazione del gantry, con singoli strati di spessore pari a 0,5 mm, ottenendo un massimo di copertura cranio-caudale di 16 cm in un unico battito cardiaco.^{16,17} Analogamente ai nuovi scanner che, utilizzando metodi di scansione elicoidale high-pitch con ridotto voltaggio del tubo ed ECG gating prospettico, consentono di ottenere una modesta dose di radiazione,^{18,19} la TC 320-strati fornisce un'eccellente qualità dell'immagine,²⁰ con la possibilità di studiare anche pazienti con aritmie, compresa la fibrillazione atriale.²¹

È stato quindi condotto uno studio prospettico per analizzare la dose efficace e le capacità diagnostiche della TC 320-strati rispetto all'angiografia coronarica invasiva (ICA) in pazienti con sospetta CAD.

2.2 Materiali e metodi

Partecipanti allo studio

Lo studio è stato disegnato in modo prospettico attraverso la valutazione, mediante TC 320-strati, di stenosi coronariche responsabili di stenosi $\geq 50\%$ del diametro del vaso, utilizzando come standard di riferimento l'analisi quantitativa da parte dell'ICA. Data la suscettibilità di giovani individui alle radiazioni ionizzanti, i pazienti ammessi allo studio dovevano avere età > 40 anni.²²

Tra il 1 gennaio e il 30 giugno 2011, presso il nostro istituto, 551 pazienti consecutivi sono stati sottoposti ad ICA per sospetta malattia coronarica. I pazienti sono stati inclusi in questo studio indipendentemente dal peso e dal ritmo cardiaco, 25 pazienti sono stati esclusi poiché avevano un'età inferiore a 40 anni, 181 pazienti per la presenza di sindrome coronarica acuta, 169 pazienti per pregressa diagnosi di CAD, 20 pazienti per precedenti reazioni allergiche, 28 pazienti per insufficienza renale cronica (velocità di filtrazione glomerulare < 60 ml/min/1.73 m²), e 10 pazienti per mancato consenso. Il gruppo di studio finale comprendeva 118 pazienti (78 uomini e 40 donne, età media: 61 ± 10 anni, range: 40-80 anni).

Protocollo di studio

I pazienti sono stati sottoposti alla TC 320-strati entro 1 settimana dalla ICA. In assenza di controindicazioni, ciascun paziente ha ricevuto una dose sublinguale di isosorbide dinitrato (5 mg) prima della scansione. In caso di frequenza cardiaca superiore ai 65 battiti al minuto, ai pazienti venivano somministrati 50 mg di metoprololo per os 1 ora prima dell'esame TC e, in aggiunta, metoprololo endovena (fino a 3 dosi da 5 mg) se la frequenza cardiaca risultava ancora superiore ai 65 battiti al minuto al momento della scansione.

Valutazione dell'albero coronarico mediante TC 320-strati

Le immagini sono state eseguite tramite “snapshot” (tavolo non in movimento, pitch 0°), con la scansione dell'intero volume cardiaco ad opera della TC 320-strati con detettori da 0.5 mm, tempo di rotazione del gantry pari a 350 ms e fino a 16 cm di copertura lungo l'asse Z (*Aquilion ONE*, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan). L'intervallo medio di scansione coperto lungo l'asse Z è stato di 12 cm (range 12-14 cm). I valori utilizzati per la scansione sono stati di 350-450 mA (350 mA per i pazienti < 60 kg, 400 mA per 60-80 kg, 450 mA per pazienti con peso > 80 kg) e 120 kV. In tutti i pazienti, si è cercato di raggiungere una frequenza cardiaca target ≤ 65 bpm durante la scansione, questa è la soglia base per avere un momento di arresto sufficientemente lungo per valutare la perfusione coronarica, in modo da permettere la scansione in un singolo battito cardiaco. Negli 8 pazienti con frequenza > 65 bpm durante la scansione TC per l'acquisizione delle immagini sono stati utilizzati 2 o 3 battiti. Immediatamente prima dell'iniezione del mezzo di contrasto veniva eseguito un esercizio di respirazione simulando la scansione e facendo eseguire al paziente un'apnea di soli 5 secondi, in modo da adattare le impostazioni dello scanner al singolo caso, come descritto in precedenza.²³

I mezzi di contrasto iodati utilizzati sono stati *Iomeprol 400* (Iomeron, 400 mg I/ml; Bracco, Milano) e *Iopamidol 370* (Iopamiro 370 mg I/ml; Bracco, Milano). Il periodo di apnea medio è stato di 3.6 ± 0.6 s (compresi 3 secondi in più prima dello scanning, così da normalizzare la frequenza cardiaca dopo un'ispirazione submassimale).²⁴ L'iniezione del tracciante è stata praticata in bolo in modo da ottenere un'adeguata acquisizione contrastografica nelle arterie coronarie, iniziando la scansione TC nel momento in cui veniva raggiunta la soglia di 180 *Unità Hounsfield* nell'aorta discendente.²⁵ Un'angiografia TC prospettica è stata eseguita dal 70 al 100% e dal 35 al 100% dell'intervallo RR in pazienti con frequenza ≤ 65 e > 65 bpm, rispettivamente. La ricostruzione dei dati tramite incrementi di 0.25 mm ha fornito fino a 640 strati assiali con spessore di 0.5 mm.

L'analisi delle immagini è stata effettuata in tutti i 16 segmenti coronarici (secondo la classificazione dell'*American Heart Association*²⁶), più il ramo intermedio se presente (segmento

17) con l'obiettivo di rilevare stenosi di almeno il 50% del diametro, indipendentemente dalle dimensioni di riferimento del vaso. La valutazione delle stenosi è stata eseguita da due operatori, non a conoscenza dei risultati dell'ICA, tramite l'utilizzo di un'appropriata workstation (*Vitreax2 FX*, Vital Images, Plymouth, Minnesota) che ha permesso la creazione automatica di ricostruzioni curve multiplanari delle arterie coronarie.²⁷ I bordi della parete vasale sono stati corretti manualmente nel caso in cui quelli elaborati automaticamente fossero stati imprecisi. Il grado di stenosi è stato valutato mettendo in rapporto la differenza tra il diametro di riferimento del vaso (media di 2 misurazioni, una prossimale e l'altra distale alla stenosi) e il diametro del vaso stenotico con lo stesso diametro di riferimento del vaso. Tutti i segmenti coronarici con una riduzione del calibro pari ad almeno il 20% sono stati ulteriormente valutati su immagini del vaso in proiezione ortogonale.

Valutazione coronarica mediante Angiografia Coronarica Invasiva (ICA)

L'angiografia coronarica invasiva è stata considerata come metodica *gold-standard* di riferimento. La valutazione delle coronarie è stata effettuata tramite approccio trans-femorale entro 1 settimana dalla TC. Ciò ha permesso l'identificazione di arterie con stenosi emodinamicamente significative, ovvero superiori al 50% del lume del vaso. Gli operatori per tale valutazione non erano a conoscenza del protocollo di studio e delle caratteristiche dei pazienti. Gli angiogrammi digitali sono stati analizzati in modalità "off-line", grazie all'uso di un particolare sistema di rilevamento automatizzato (*Cardiovascular Medical System*, MEDIS Imaging Systems, Leiden, The Netherlands).²⁸ Prima della coronarografia è stata somministrata a ciascun paziente una dose da 200 microgrammi di nitroglicerina intracoronarica, monitorando successivamente tutte le lesioni visibili, incluse irregolarità parietali.²⁹ Lesioni multiple nell'ambito dello stesso segmento coronarico sono state considerate distinte se separate da un tratto di parete arteriosa regolare. La stima della percentuale di stenosi è stata effettuata nelle proiezioni che mostravano il maggior grado di

restringimento, calcolata come (diametro di riferimento – diametro minimo luminale) / (diametro di riferimento) x 100.

Stima della dose di radiazione efficace

La dose di radiazione della TC 320-strati è stata determinata sulla base del “*prodotto dose-lunghezza*” (*DLP*), come documentato nel protocollo di scansione TC. La dose efficace è stata stimata moltiplicando il *DLP* per un coefficiente di conversione basato sulle dimensioni toraciche medie nell’adulto ($k = 0.014 \text{ mSv/mGy} \times \text{cm}$).³⁰ Analogamente la dose di radiazioni per la coronarografia (ICA) è stata stimata moltiplicando il “*prodotto dose-area*” (*DAP*) per un fattore di conversione toracico, basato sulle tabelle del *National Radiological Protection Board* ($k = 0.22 \text{ mSv/mGy} \times \text{cm}^2$).³¹

Analisi statistica

I risultati sono stati presentati come media $\pm$ deviazione standard per variabili continue o percentuali di frequenza (intervallo di confidenza 95%) per variabili categoriali. In tutti i pazienti dello studio, la probabilità pre-test di coronaropatia (CAD) è stata calcolata secondo il *metodo Diamond-Forrester*.³² Il *test Kolmogorov-Smirnov* è stato applicato per stabilire la normalità della distribuzione delle variabili continue. Il *Chi-square test*, o i *test di Fischer*, quando necessari, sono stati utilizzati per confrontare le differenze tra le variabili categoriali. Le variabili continue sono state messe a confronto con *t test* o *Mann-Whitney U test*. L’accuratezza diagnostica della TC 320-strati nell’individuare stenosi coronariche significative è confrontata con la coronarografia invasiva (ICA) come standard di riferimento ed è stata presentata in termini di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo, *likelihood ratio* positivo e negativo (tutti con intervallo di confidenza 95%). I *likelihood ratio* sono stati ponderati per la prevalenza, quando quest’ultima era diversa dal 50%, secondo la formula: prevalenza x sensibilità/(1-prevalenza) x (1-specificità). Sono state messe a confronto le percentuali di stenosi del diametro del vaso determinate

dalla TC e dalla ICA, come descritto in precedenza, utilizzando l'*analisi di regressione lineare* (per determinare i coefficienti di correlazione)³³, e l'*analisi Bland-Altman* (per determinare i limiti di concordanza).³⁴ È stata inoltre considerata la variabilità inter-osservatore di TC ed ICA nel determinare le percentuali di stenosi, usando immagini provenienti da entrambi gli esami analizzati da un secondo operatore indipendente (seconda analisi in separata sede per ciascun esame). Le concordanze tra i due operatori sono state valutate secondo il metodo statistico *Cohen's K*. Le differenze sono state considerate statisticamente significative con *P value* < 0.05.

2.3 Risultati

Aspetti tecnici

Il tempo trascorso tra la TC 320-strati e la coronarografia (ICA) è stato di 2 ± 2 giorni (range: 1-7 giorni) e non ci sono stati eventi clinici significativi tra i due esami in tutti i pazienti. Per la TC, il DLP è stato 221 ± 164 mGy cm. Per la coronarografia, il DAP è stato pari a 29.5 ± 19.1 mGy cm². La dose efficace di radiazione è stata minore per la TC 320-strati rispetto alla ICA (3.1 ± 2.3 vs 6.5 ± 4.2 mSv; $P < 0.05$). Analogamente una quantità maggiore di contrasto ha richiesto la coronarografia rispetto alla TC (99 ± 51 vs 65 ± 42 ml, $P < 0.05$). Per quanto riguarda la TC, la dose efficace di radiazione è stata pari a 2.1 ± 1.1 mSv nei 110 pazienti che hanno usufruito delle acquisizioni standard e di 4.2 ± 2.9 mSv negli 8 pazienti per i quali si sono rese necessarie ricostruzioni multiplanari. In entrambi gli esami nessun segmento è risultato non interpretabile e nessuna anomalia coronarica è stata rilevata.

Aspetti clinici ed angiografici

Gli aspetti clinici e demografici dei 118 pazienti dello studio sono illustrati nella Tabella 1.

Table 1

Age (years)	61 ± 10
Male sex	88 (75 %)
Hyperlipidemia	61 (52 %)
Arterial hypertension	104 (88 %)
Clinical presentation	
Typical angina	44 (37 %)
Atypical angina	27 (23 %)
Nonspecific chest pain	18 (15 %)
ST-T wave changes	30 (25 %)
Body mass index	25.1 ± 6.6
Current cigarette smoking	32 (27 %)
Pre-test likelihood of coronary artery disease	46 ± 19 % (15–77 %)
Conventional coronary angiography	
No clinically significant disease	53 (45 %)
One-vessel disease	24 (20 %)
Two-vessel disease	30 (26 %)
Three-vessel disease	11 (9 %)

Values are mean ± SD unless indicated otherwise

La coronarografia invasiva ha identificato 151 stenosi significative in 65 pazienti. Secondo i risultati dell'ICA, i pazienti sono stati classificati in base all'assenza di coronaropatia (53 pazienti), alla presenza di coinvolgimento monovasale (24 pazienti), bivasale (30 pazienti) e malattia trivasale (11 pazienti). Degli 11 pazienti con Fibrillazione Atriale al momento della TC 320-strati, 3 sono risultati essere affetti da CAD. Il ramo intermedio era presente in 21 pazienti, per un totale di 379 arterie coronarie e 1909 segmenti coronarici analizzati.

L'analisi di tutti i segmenti coronarici con almeno il 20% di riduzione del diametro alla coronarografia hanno mostrato una buona correlazione con la percentuale di stenosi determinata tramite la TC 320-strati ($R = 0.81$, $P < 0.001$; Fig.7), senza alcuna sottostima o sovrastima significative ($-3.1 \pm 24.4\%$; $P = 0.08$) e il 95% di limiti di concordanza tra -25.1 e $+22.3\%$ (Fig.8).

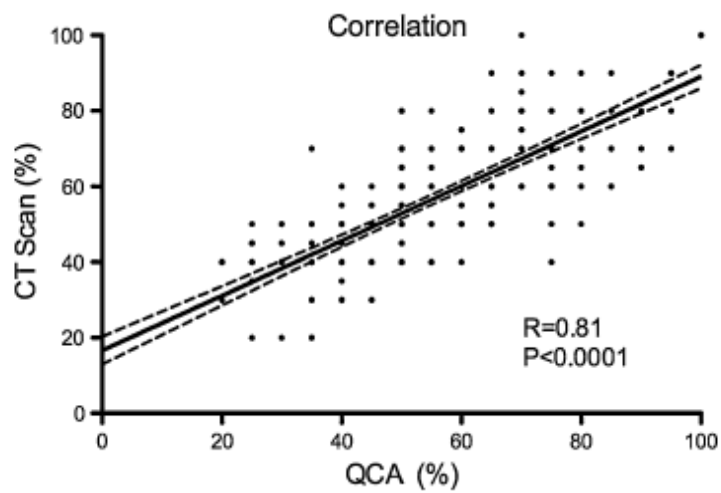


Fig. 7 Correlazione tra l'analisi del totale dei segmenti coronarici con almeno il 20% di riduzione del diametro alla coronarografia quantitativa (QCA) e la percentuale di stenosi riscontrata alla TC 320-strati ($R = 0.81$, $P<0.001$)

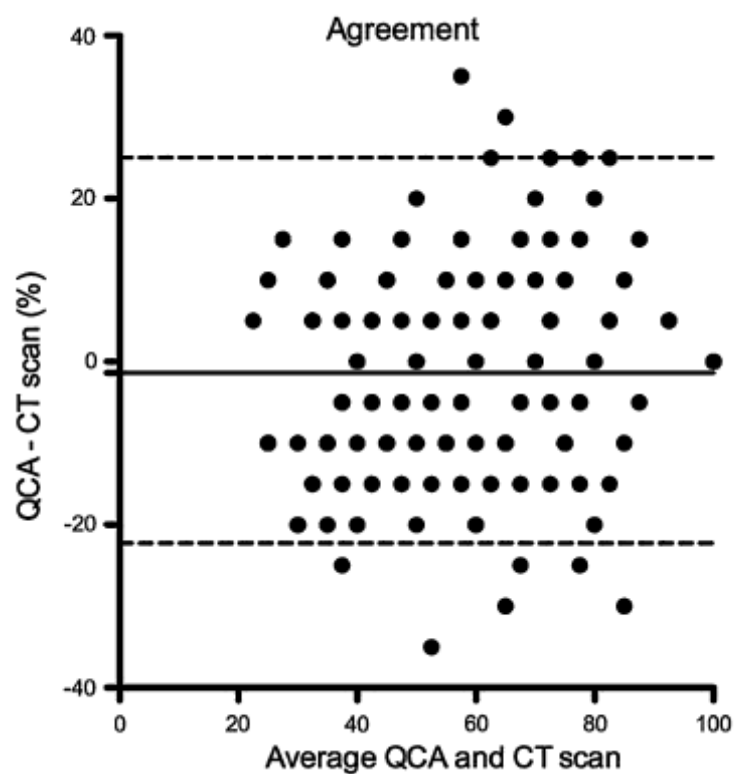


Fig. 8 Analisi Bland-Altman delle percentuali di stenosi riscontrate alla TC e alla QCA

Le figure 9 - 16 mostrano alcuni casi rappresentativi di stenosi coronariche riscontrate sia con TC che con coronarografia invasiva.

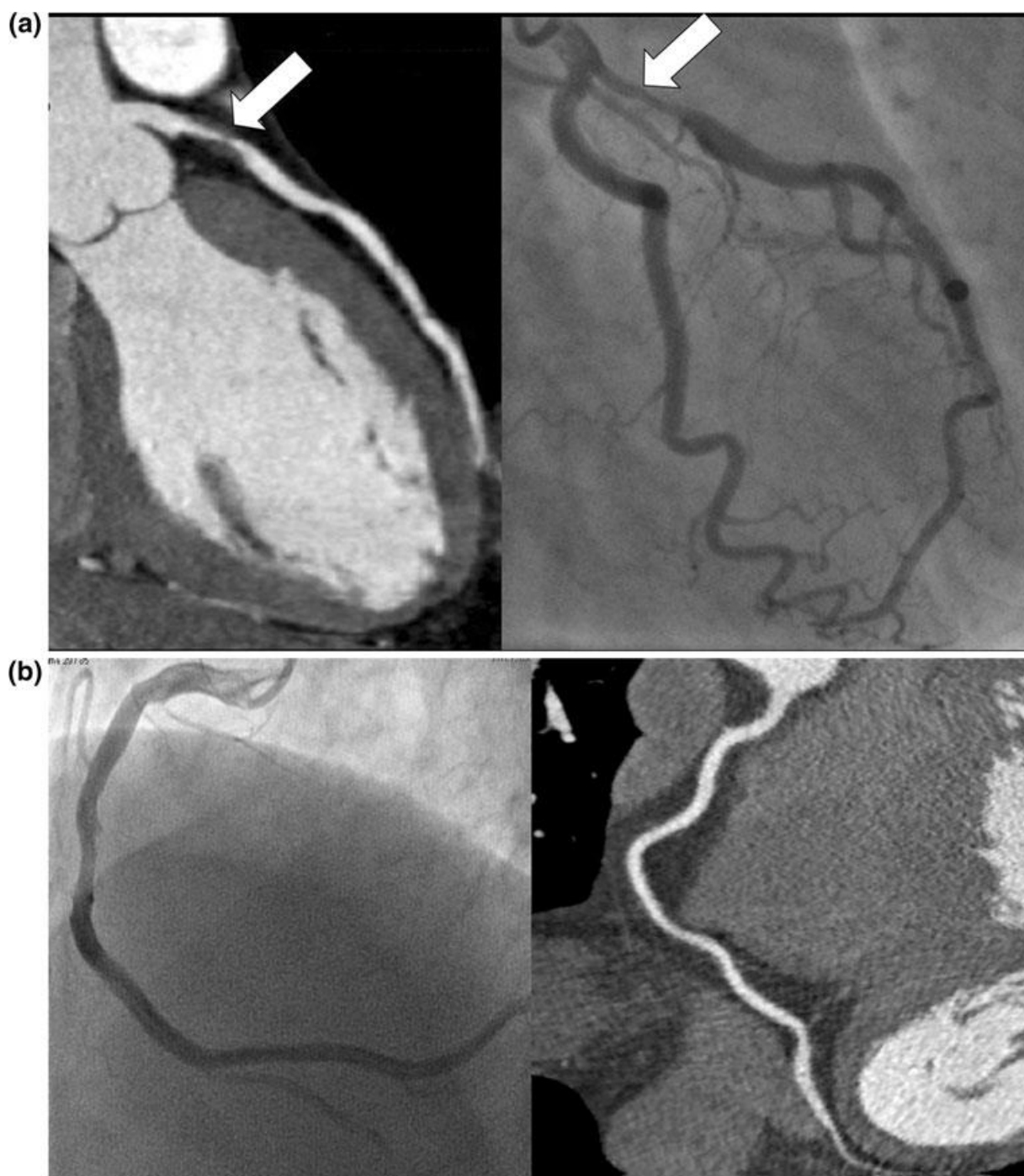


Fig. 9 Esempio di un appropriato rilevamento di una significativa stenosi coronarica sia con TC-320 strati che con ICA. Significativa stenosi al tratto prossimale dell'arteria discendente anteriore **(a)** riscontrata alla TC (*a destra*) e poi confermata con ICA (*a sinistra*). Al contrario, sia l'arteria circonflessa che la coronaria destra **(b)** non mostrano alcuna stenosi significativa in entrambe le metodiche.

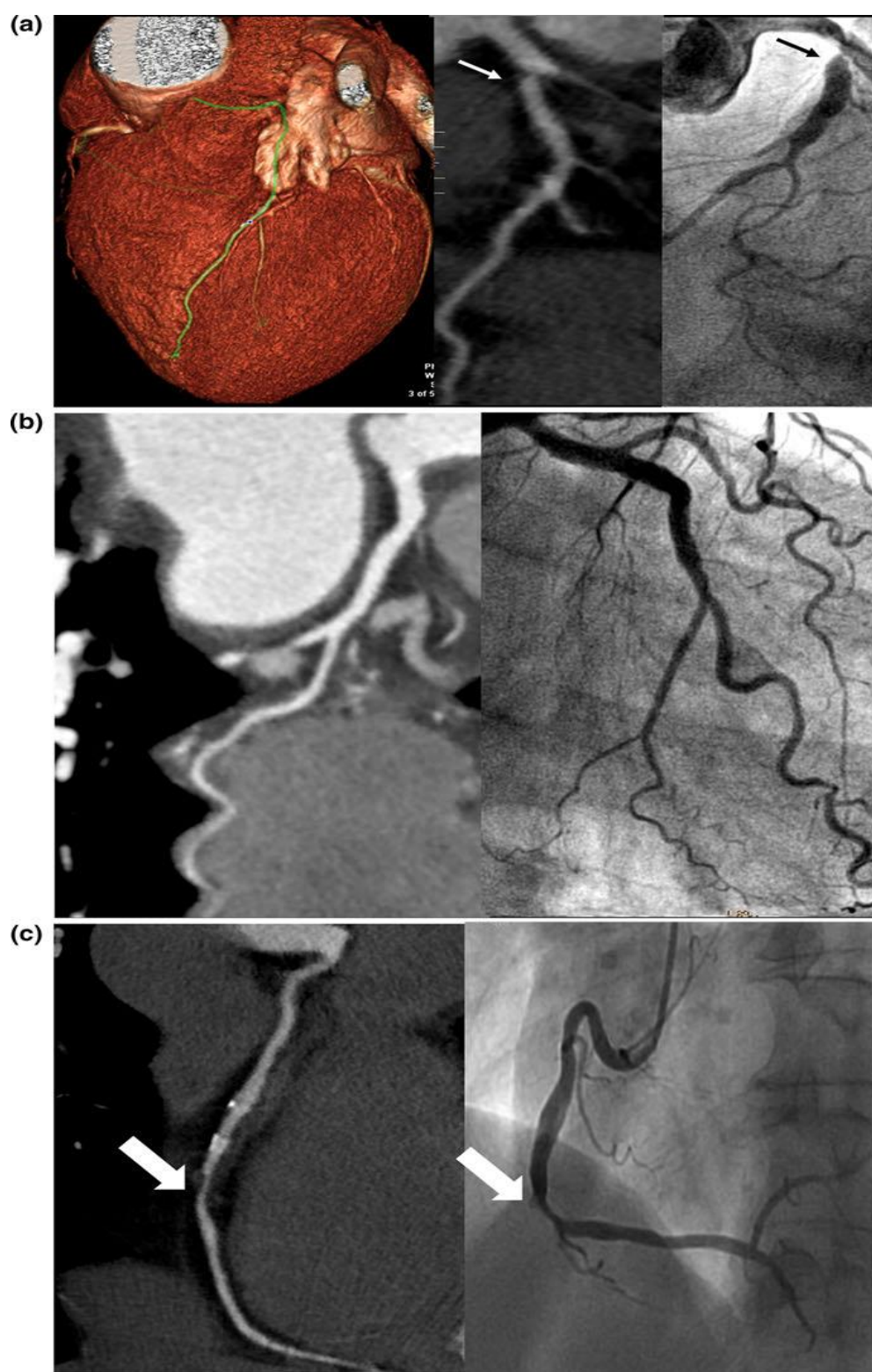


Fig. 10 (a) La ricostruzione *MPR* alla TC (*al centro*) mostra un'occlusione subtotale all'ostio dell'arteria discendente anteriore. Il corrispettivo imaging coronarografico (*a sinistra*) conferma la presenza della stenosi. L'arteria circonflessa (b) non mostra alcuna evidenza di stenosi significative sia alla TC che all'ICA. L'arteria coronaria destra (c) presenta una significativa stenosi dell'80% nel segmento medio, ben visibile sia alla TC 320-strati (*a destra*) che alla coronarografia (*a sinistra*).

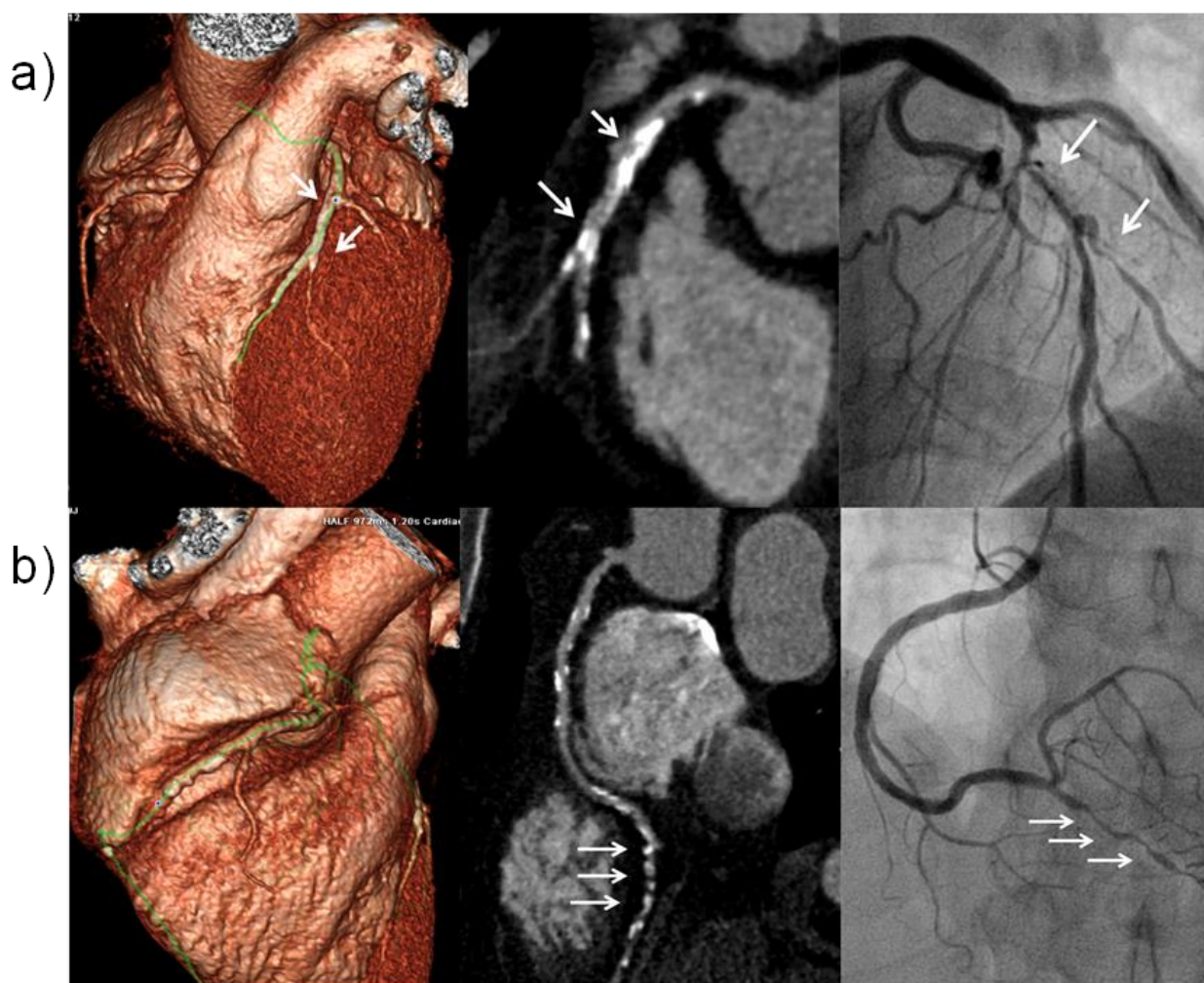


Fig. 11 (a) La ricostruzione VR (*a sinistra*) e MPR alla TC (*al centro*) mostra una placca lunga calcifica determinante stenosi pari al 60% del lume del vaso al tratto medio dell'arteria discendente anteriore e del 80-90% all'origine del II ramo diagonale. Il corrispettivo imaging coronarografico (*a destra*) conferma la presenza della stenosi. L'arteria coronaria destra (b) presenta sub occlusione dell'arteria interventricolare posteriore ben visibile sia alla TC 320-strati (*a sinistra e al centro*) che alla coronarografia (*a destra*).



Fig. 12 (a) La ricostruzione VR (*a sinistra*) e MPR alla TC (*al centro*) mostra una stenosi lieve (30-40% circa) all'origine del I ramodiagonale. Il corrispettivo imaging coronarografico (*a destra*) conferma la presenza della stenosi. L'arteria circonflessa **(b)** presenta stenosi del 30% al tratto prossimale visibile sia alla TC 320-strati (*a destra*) che alla coronarografia (*a sinistra*).

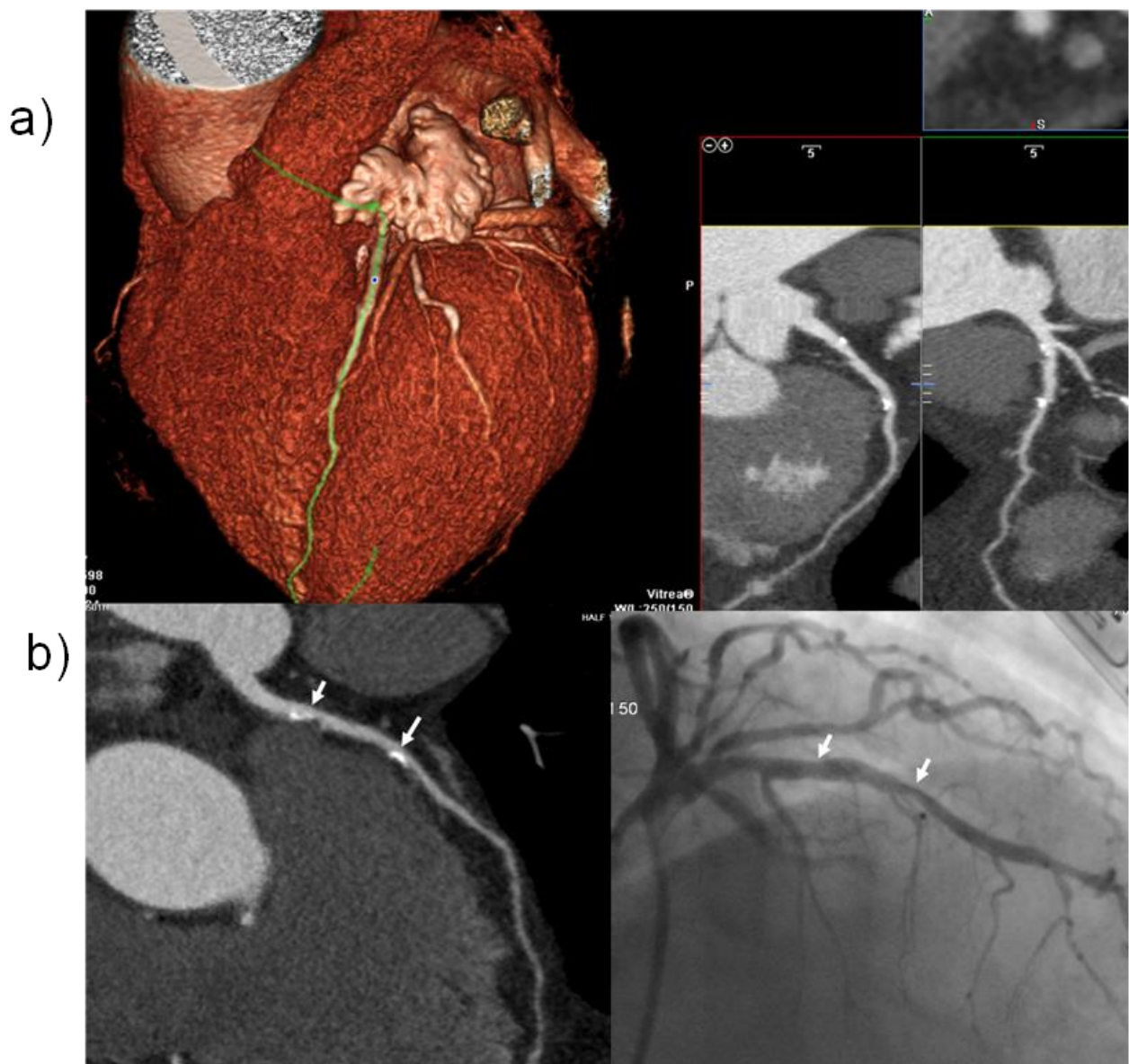


Fig. 13 **(a)** La ricostruzione VR (*a sinistra*) e MPR alla TC (*a destra*) mostra multiple placche calcifiche determinanti stenosi del 20% e 40% del lume del vaso a carico , rispettivamente, del tratto prossimale e medio dell'arteria discendente anteriore. **(b)** Il corrispettivo imaging coronarografico (*a destra*) conferma la presenza delle stenosi.

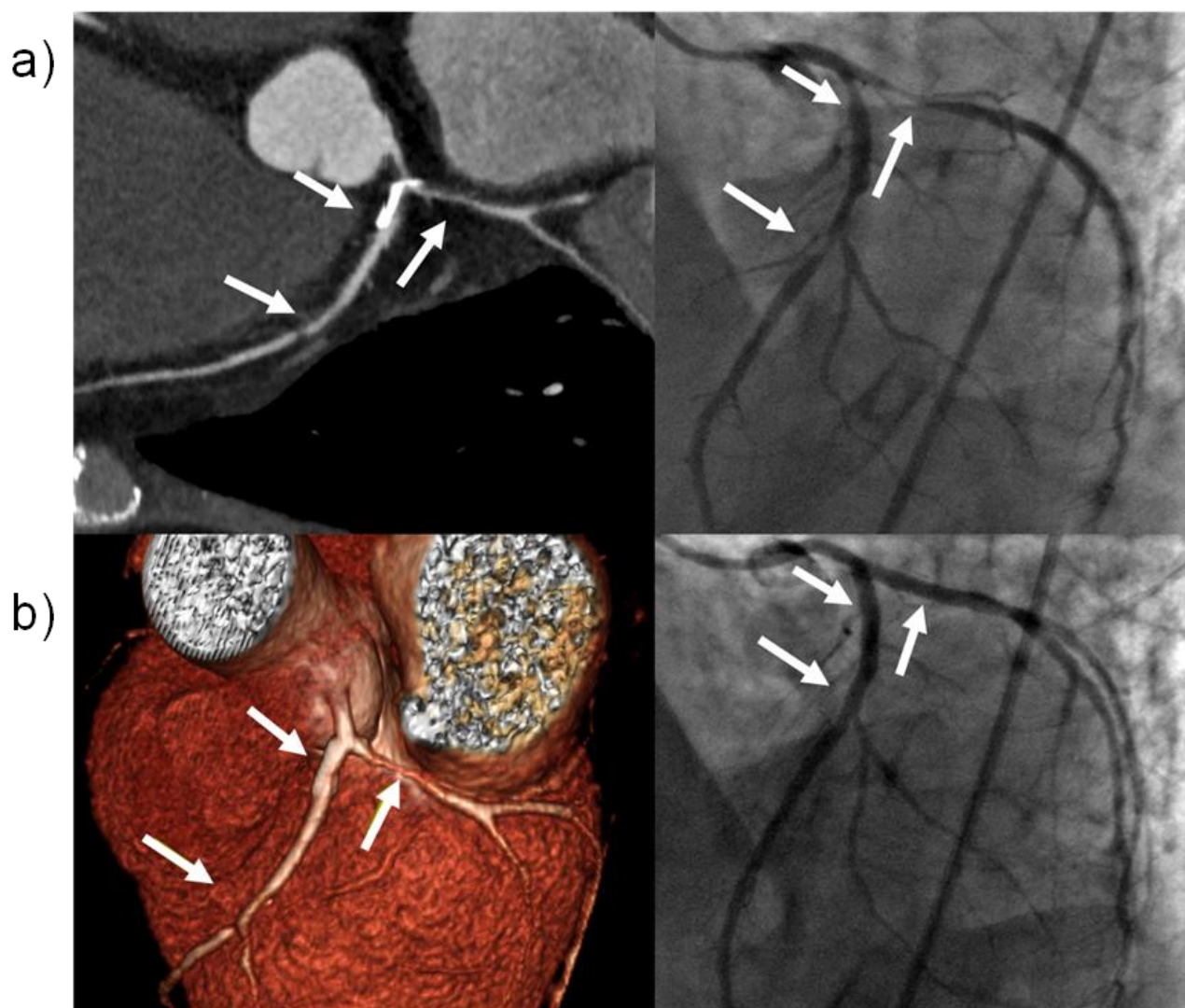


Fig. 14 (a) La ricostruzione *MPR* alla TC (*a sinistra*) mostra due stenosi critiche a carico del tratto prossimale e medio dell'arteria discendente anteriore e del tratto prossimale dell'arteria circonflessa. Il corrispettivo imaging coronarografico (*a destra*) conferma la presenza della stenosi. **(b)** La ricostruzione *VR* alla TC (*a sinistra*) mostra le medesime lesioni stenosanti a carico dell'arteria discendente anteriore e circonflessa. La coronarografia (*a destra*) , dopo l'impianto di due stent rispettivamente sul tratto prossimale e medio dell'arteria discendente anteriore e di uno stent sul tratto prossimale dell'arteria circonflessa documenta un ripristinato flusso a carico di ambedue i segmenti coronarici nello stesso paziente.

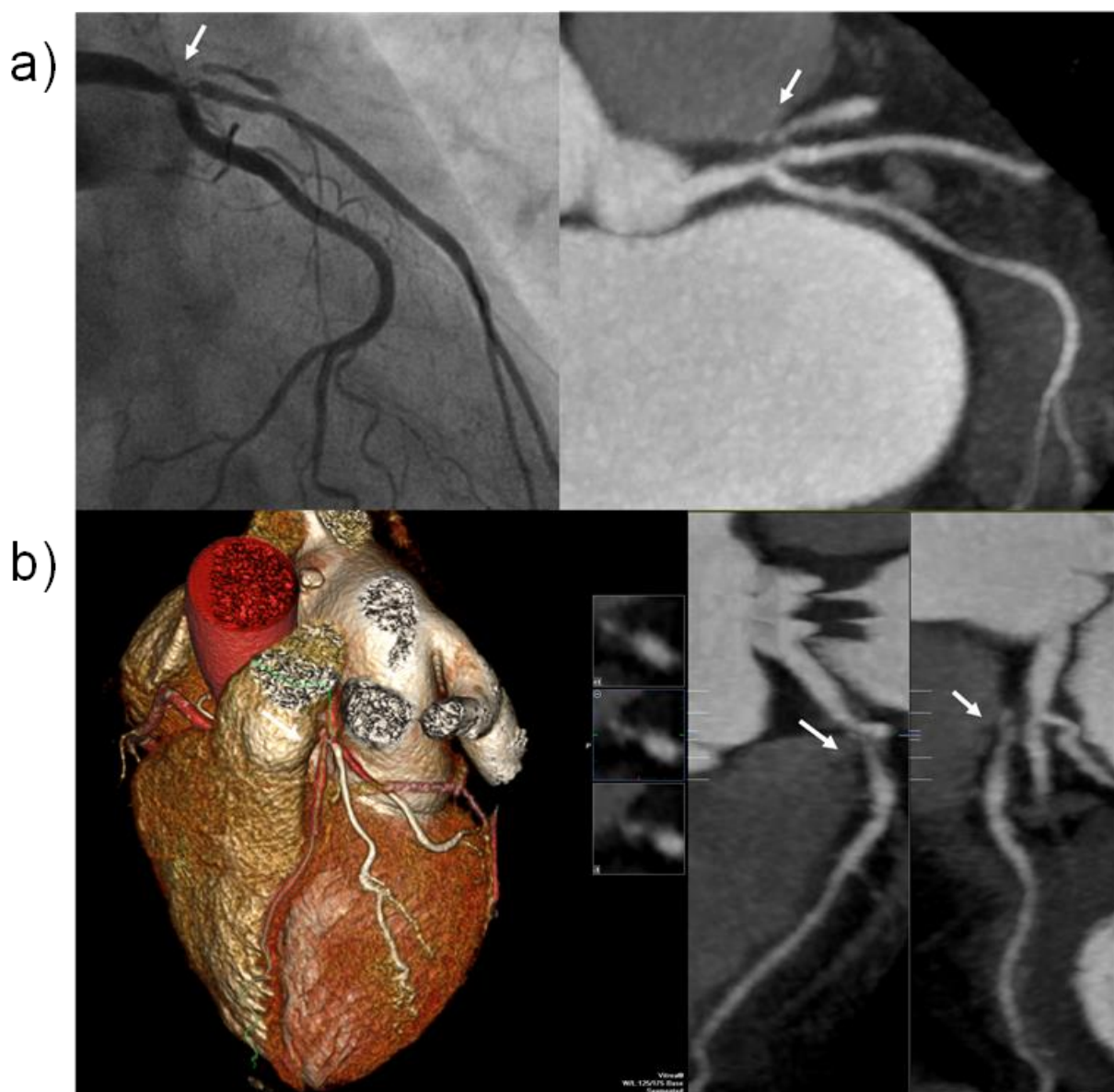


Fig. 15 **(a)** La ricostruzione *MIP* alla TC (*a destra*) mostra occlusione dell'arteria discendente anteriore prossimale confermata all'esame coronarografico. **(b)** Ricostruzione *VR* (*a sinistra*) e *MPR* (*a destra*) alla TC mostra la medesima lesione da differenti proiezioni.

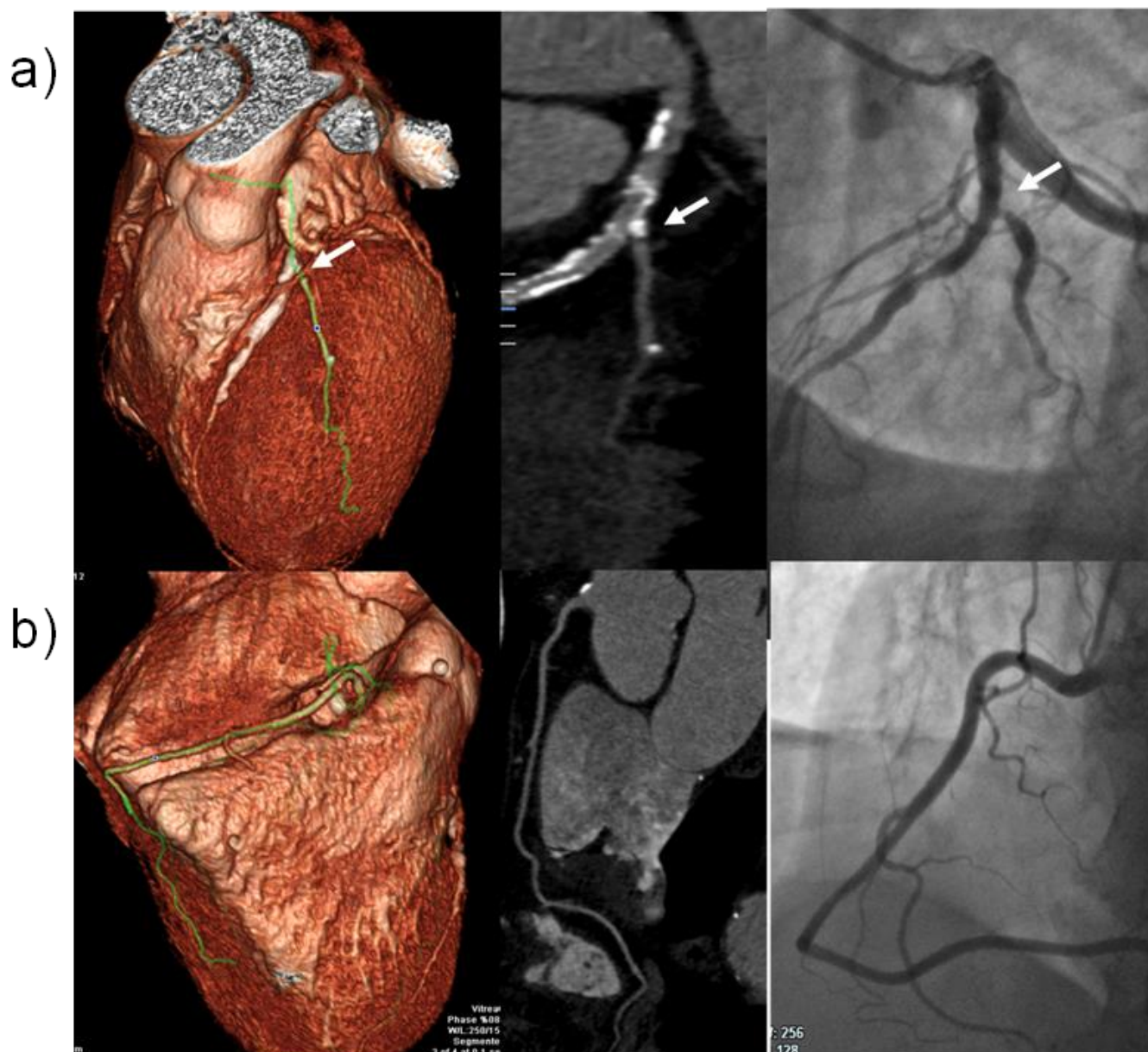


Fig. 16 (a) La ricostruzione VR (*a sinistra*) e MPR (*al centro*) alla TC mostra una stenosi critica (80%) all'origine del I ramo diagonale. Tale alterazione parietale è stata confermata alla coronarografia (*a destra*). **(b)** Ricostruzione VR (*a sinistra*) e MPR (*al centro*) alla TC e corrispettivo esame coronarografico (*a destra*) documentano l'arteria coronaria destra esente da lesioni significative nello stesso paziente.

Dei 65 pazienti su 118 a cui era stata diagnosticata una CAD durante coronarografia, 64 (98%) sono stati correttamente identificati alla TC 320-strati. Inoltre la TC è stata in grado di fare tale diagnosi in 3 pazienti con fibrillazione atriale e di escludere la malattia in altri 8 pazienti con la medesima aritmia. Rispetto al totale di 151 stenosi coronariche significative riscontrate con la ICA, 137 (91%) sono state correttamente identificate con la TC 320-strati. Le ragioni di tale discrepanza includono artefatti dovuti a scarso o alterato segnale (6 pazienti), movimento (5 pazienti) e calcificazioni (3 pazienti). All'opposto, 7 stenosi riscontrate alla TC sono risultate falsi positivi alla coronarografia, per la presenza di calcificazioni (4 pazienti) o scarso/alterato segnale (3 pazienti).

La Tabella 2 fornisce un confronto diretto tra TC 320-strati ed ICA per quanto riguarda l'analisi per paziente, per vaso e per segmento coronarico, considerando il 50% di stenosi come valore cut-off per definirle significative (in entrambe le metodiche).

Table 2

320-Row CT	ICA		Likelihood ratios (95 % CI)
	Positive	Negative	
Per-patient level			
Positive	64	5	10.4 (4.5–24.0)
Negative	1	48	0.02 (0.002–0.12)
Total	65	53	
Per-vessel level			
Positive	126	11	11.5 (6.5–20.2)
Negative	9	229	0.04 (0.02–0.07)
Total	135	240	
Per-segment level			
Positive	137	7	19.6 (9.5–40.3)
Negative	14	1,751	0.008 (0.004–0.01)
Total	151	1,758	

CT Computed tomography; *ICA* invasive coronary angiography

Nell'analisi per paziente, sensibilità e specificità della TC erano rispettivamente del 98% e 91%. Nell'analisi per vaso, sensibilità e specificità erano del 93% e 95%. Nell'analisi per segmento, sensibilità e specificità si attestavano rispettivamente al 91% e 99% (Tabella 3).

Table 3 320-row coronary CT angiography for the detection of significant coronary artery stenoses

	Per-patient level	Per-vessel level	Per-segment level
Sensitivity	64/65 98 % (92–99 %)	126/135 93 % (87–97 %)	137/151 91 % (85–95 %)
Specificity	48/53 91 % (79–97 %)	229/240 95 % (92–98 %)	1,751/1,758 99 % (99–100 %)
Positive predictive value	64/69 93 % (84–97 %)	126/137 92 % (90–98 %)	137/144 95 % (90–98 %)
Negative predictive value	48/49 98 % (89–99 %)	229/238 96 % (93–98 %)	1,751/1,765 99 % (99–100 %)

Values are n/total with % and (95 % CI)

Considerando invece come cut-off di stenosi significativa il 70% del lume del vaso (sia per la TC che per l'ICA) sensibilità e specificità nell'analisi per paziente risultano pari al 98% e 92% rispettivamente, nell'analisi per vaso 92% e 96%, infine 88% e 100% nell'analisi per segmento (Tabella 4).

Table 4 320-row coronary CT angiography for the detection of significant coronary artery stenoses >70 %

	Per-patient level	Per-vessel level	Per-segment level
Sensitivity	64/65 98 % (93–99 %)	124/135 92 % (87–95 %)	133/151 88 % (82–92 %)
Specificity	49/53 92 % (82–96 %)	231/240 96 % (92–97 %)	1,758/1,758 100 % (99–100 %)

Values are n/total with % and (95 % CI)

Concordanza tra gli operatori

Nell'analisi del totale di 375 arterie coronarie esaminate, è stata riscontrata perfetta corrispondenza tra i due operatori per 366 arterie nella coronarografia invasiva (98%) e per 360 arterie nella TC 320-strati (96%, $P = 0.30$). La *Cohen's k* nell'analisi per paziente è stata 0.95 per l'ICA e 0.91 per la TC. Nell'analisi per vaso 0.95 per l'ICA e 0.91 per la TC. Infine, nell'analisi per segmento 0.94 per l'ICA e 0.89 per la TC 320-strati.

2.4 Discussione

Lo studio dimostra come la TC 320-strati possa essere confrontata con successo alla coronarografia invasiva nella reale pratica clinica, dal momento che fornisce un'accuratezza diagnostica simile nella diagnosi di CAD provvedendo al contempo ad una drastica riduzione della dose efficace di radiazione. Infatti, con una dose media di 3 mSv, la TC 320-strati riduce l'esposizione alle radiazioni, se messa a confronto con i vecchi sistemi di TC coronarica che utilizzavano approcci convenzionali per le acquisizioni elicoidali (in studi precedenti è stata riportata una dose media pari a 12-15 mSv).

Diagnosi di CAD

L'introduzione della tecnica a 320 strati ha eliminato alcuni artefatti da disallineamento riscontrati nelle precedenti modalità di scanning elicoidale, così migliorando ulteriormente la qualità dell'immagine e la performance diagnostica. In questo studio ci sono stati eccellenti risultati con questa tecnica: la TC 320-strati ha identificato correttamente pazienti aventi stenosi coronariche significative con un valore predittivo positivo del 93% e un valore predittivo negativo del 98%; inoltre ha permesso di ottenere una significativa correlazione con la coronarografia invasiva anche nella quantificazione della percentuale di stenosi, con il 95% di limiti di concordanza nella valutazione di stenosi coronariche minori di $\pm 24\%$.

Sebbene alcuni precedenti studi abbiano riportato un buon valore diagnostico della TC 320-strati, il ruolo di questa nuova tecnica in pazienti consecutivi, non selezionati ed elettivi con sospetta CAD necessita di conferme. In uno studio che ha coinvolto 64 pazienti, de Graaf et al.³⁵ hanno riscontrato un alto potere diagnostico nell'identificare pazienti con significativa malattia coronarica, con un valore predittivo positivo del 92% e un valore predittivo negativo del 100%. Dewey et al.³⁶ hanno studiato 30 pazienti rapportando le informazioni provenienti dalla TC 320-strati con quelli ottenuti dalla coronarografia convenzionale, riscontrando un valore predittivo positivo del 92% e un valore

predittivo negativo del 100% nell'analisi per paziente. In modo del tutto simile, Nasis et al.³⁷ hanno dimostrato un'elevata accuratezza diagnostica della TC 320-strati in 63 pazienti, paragonata alla ICA, con un valore predittivo positivo dell'88% e un valore predittivo negativo del 93%. Recentemente due riviste hanno riportato alcuni risultati della TC 320-strati in alcuni gruppi di pazienti relativamente ampi. van Velzen et al.³⁸ hanno riscontrato una sensibilità del 100% e una specificità dell'87% della TC in 106 pazienti giunti in Pronto Soccorso con dolore toracico acuto.

	Strati	Sensibilità	Specificità	VPP	VPN
Core64³⁹ (291)	64	85%	90%	91%	83%
Accuracy⁴⁰ (230)	64	95%	83%	64%	99%
Hu et al⁴¹(103)	128^(*)	98%	92%	96%	97%
Achenbach et al⁴²(50)	128^(*)	100%	82%	72%	100%
De Graaf & al (64)	320	100%	88%	92%	100%
Nasis & al (63)	320	94%	87%	88%	93%
Dewey & al (30)	320	100%	94%	92%	100%

Tabella 5: Confronto tra i valori di sensibilità, specificità, VPP e VPN dei diversi studi con TC a 64 e 320 strati. Tra parentesi il numero di pazienti esaminati. (*): scanner *dual-source*.

In ogni caso, la TC 320-strati non è stata messa a confronto con la coronarografia invasiva in tutti i casi, dal momento che pazienti con referti TC negativi non sono stati sottoposti a ICA. Ancora, Zhang et al.⁴³ hanno recentemente riportato la loro esperienza su 107 pazienti sottoposti alla TC 320-strati solo per mettere a confronto i protocolli 100-kV e 120-kV, senza però alcun confronto

con la coronarografia. Complessivamente i nostri dati contribuiscono a confermare e ad integrare tutte queste precedenti esperienze, mostrando come la TC 320-strati possa raggiungere un'eccellente accuratezza diagnostica.

Rischio dell'esposizione alle radiazioni

Nonostante i promettenti risultati nel diagnosticare CAD, la TC ha lo svantaggio di richiedere un'elevata dose di radiazioni. Alcuni studi precedenti riportano come la TC coronarica richieda una dose di circa 20 mSv, mentre la coronarografia convenzionale ne richiede dai 3 ai 9 mSv. Per questo motivo, l'esposizione a radiazioni ionizzanti associata alla TC coronarica ha sollevato alcune preoccupazioni in ambito medico, di conseguenza l'utilizzo di tale metodica nel work-up diagnostico e nel management del paziente è di solito ponderato con il potenziale rischio relativo di tale esposizione.⁴⁴ Tuttavia, con l'utilizzo delle più recenti innovazioni tecnologiche, la TC coronarica è ora in grado di garantire una significativa e rilevante riduzione della dose radioattiva, rispetto allo standard di riferimento rappresentato dall'ICA. L'esposizione alle radiazioni con la TC 320-strati è particolarmente bassa nei pazienti con frequenza cardiaca < 65 bpm, mentre la dose efficace potrebbe essere significativamente più elevata in soggetti con elevata frequenza cardiaca, per i quali dovesse essere necessario acquisire dati in più cicli cardiaci. È inoltre importante notare come la TC 320-strati permetta l'utilizzo di una dose di contrasto significativamente minore rispetto all'ICA.

Diagnosi di CAD nella Fibrillazione Atriale

Non appena è stata introdotta nella pratica clinica, la TC coronarica a 320 strati ha dimostrato di poter essere utilizzata opportunamente in pazienti con fibrillazione atriale (FA). Pasricha et al.⁴⁵ hanno messo a confronto la qualità d'immagine della TC 320-strati in pazienti con fibrillazione atriale con quelle acquisite da un gruppo di pazienti in ritmo sinusale. In questo studio il 96% dei segmenti coronarici è stato stimato con una qualità diagnostica sufficiente nei pazienti con FA, questo dimostra le potenziali applicazioni della metodica in questo gruppo di pazienti.

Analogamente, Nasis et al. hanno dimostrato come la fibrillazione atriale non abbia alcuna influenza apparente sull'accuratezza diagnostica. Sebbene il numero di pazienti con fibrillazione atriale in questo studio sia stato relativamente basso (11 pazienti), non è stata riscontrata alcuna differenza nella capacità diagnostica per questo gruppo: infatti, l'eventuale presenza di una significativa coronaropatia è stata correttamente identificata in 3 pazienti ed esclusa nei restanti 8 pazienti affetti da fibrillazione atriale.

Probabilità pre-test di CAD

È stato possibile verificare una prevalenza relativamente bassa di coronaropatia nella popolazione di pazienti consecutivi e non selezionati, ben il 45% dei pazienti non ha mostrato stenosi coronariche $\geq$ 50%. In realtà questo è un dato contrastante rispetto ai risultati dei precedenti studi. Ciò può essere dovuto a specifici aspetti della popolazione studiata, in particolare l'esclusione dal protocollo di pazienti con storia già nota di CAD. Poiché la più ovvia indicazione per la TC coronarica è quella di escludere la coronaropatia in pazienti con una probabilità pre-test di malattia da bassa a intermedia e dato che la presenza della malattia stessa influenza sia il valore predittivo positivo che quello negativo di qualsiasi test diagnostico, questo studio può essere considerato quanto più simile all'uso clinico routinario della scansione TC. In questa indagine, la probabilità pre-test era del 46% e la prevalenza del 38%, rendendo i risultati significativi per pazienti a rischio intermedio di malattia, gli stessi che hanno dimostrato di beneficiare maggiormente della TC coronarica.

Limiti dello studio

Nonostante non sia in discussione la significativa riduzione di dose radioattiva con la TC 320-strati, sarebbe giusto considerare altre nuove modalità, come la TC *dual-source* e la TC spirale *high-pitch*, come valide alternative per ridurre l'esposizione alle radiazioni. Pertanto, ulteriori studi volti a mettere a confronto l'accuratezza diagnostica e l'esposizione radioattiva di questi nuovi sistemi TC sono necessari per permettere di generalizzare i risultati del presente studio. In realtà, l'uso di radiazioni tuttora limita l'utilizzo delle scansioni TC per verifiche seriali. In aggiunta, pazienti che vengono sottoposti alla TC non invasiva e in cui vengono riscontrate stenosi critiche significative

richiedono comunque una successiva valutazione coronarografica, con ulteriore esposizione alle radiazioni, evidenziando così l'importanza, per l'esame TC, di una opportuna selezione di pazienti con probabilità di malattia da bassa a intermedia.⁴⁶ È giusto inoltre considerare che sia la TC che l'ICA sono esami soggettivi, con una considerevole variazione tra differenti operatori. Siccome l'obiettivo dello studio era quello di mettere a confronto TC e coronarografia in reali situazioni cliniche (dove la TC sarebbe effettuata prima o al posto dell'ICA), la valutazione quantitativa delle stenosi alla TC 320-strati è avvenuta ad opera di operatori del tutto inconsapevoli dei risultati coronarografici, pertanto non è stato sempre possibile valutare alla TC i più piccoli diametri coronarici nelle stesse proiezioni accessibili tramite ICA. Tuttavia l'analisi quantitativa delle stenosi coronariche mostra un'accuratezza simile tra TC e coronarografia, in termini di variabilità tra gli operatori.

2.5 Conclusioni

In conclusione, il presente studio dimostra come la TC a 320 strati possa significativamente ridurre la dose di radiazioni e la quantità di mezzo di contrasto richiesta rispetto all'angiografia coronarica invasiva, conservando al contempo un'elevata accuratezza diagnostica. Per tale ragione la TC 320-strati costituisce una valida alternativa alle altre metodiche, come la scansione elicoidale high-pitch con ridotto voltaggio del tubo ed ECG gating prospettico, attualmente disponibili per ridurre in modo considerevole l'esposizione radioattiva durante TC coronarica. Infine, la TC 320-strati potenzialmente è in grado di estendere l'uso dell'angiografia non invasiva ad alcuni sottogruppi di pazienti, come coloro i quali sono affetti da fibrillazione atriale, nei quali la definizione dell'anatomia coronarica è stata a lungo limitata con gli altri sistemi di scansione.

BIBLIOGRAFIA

¹ Hsiao EM, Rybicki FJ, Steigner M. CT coronary angiography: 256-slice and 320-detector row scanners. *Curr Cardiol Rep.* 2010 Jan;12(1):68-75

-
- ² Steigner ML, Mitsouras D, Whitmore AG, Otero HJ, Wang C, Buckley O, Levit NA, Hussain AZ, Cai T, Mather RT, Smedby O, DiCarli MF, Rybicki FJ. Iodinated contrast opacification gradients in normal coronary arteries imaged with prospectively ECG-gated single heart beat 320-detector row computed tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010 Mar;3(2):179-86.
- ³ Kitagawa K, Lardo AC, Lima JAC, George RT. Prospective ECG-gated 320 row detector computed tomography: implications for CT angiography and perfusion imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 25; Supp 2, 201-208.
- ⁴ Einstein AJ, Elliston CD, Arai AE, Chen MY, Mather R, Pearson GD, Delapaz RL, Nickoloff E, Dutta A, Brenner DJ. Radiation dose from single-heartbeat coronary CT angiography performed with a 320-detector row volume scanner. *Radiology* 2010 Mar;254(3):698-706.
- ⁵ Shu KM, MacKenzie JD, Smith JB, Blinder EM, Bourgeois LM, Ledbetter S, Castronovo FP, Judy PF, Rybicki F. Lowering the thyroid dose in screening examinations of the cervical spine. *Emerg Radiol* 2006 Mar;12(3):133-6.
- ⁶ Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 2007 Jul 18;298(3):317-23.
- ⁷ Rybicki FJ, Otero HJ, Steigner ML, Vorobiof G, Nallamshetty L, Mitsouras D, Ersoy H, Mather RT, Judy PF, Cai T, Coyner K, Schultz K, Whitmore AG, Di Carli MF. Initial evaluation of coronary images from 320-detector row computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008 Jun;24(5):535-46
- ⁸ Hoe J, Toh KH. First experience with 320-row multidetector CT coronary angiography scanning with prospective electrocardiogram gating to reduce radiation dose. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2009 Jul-Aug;3(4):257-61.
- ⁹ Hein PA, May J, Rogalla P, Butler C, Hamm B, Lembcke A. Feasibility of contrast material volume reduction in coronary artery imaging using 320-slice volume CT. *Eur Radiol*. 2010 Jun;20(6):1337-43.
- ¹⁰ de Graaf FR, Schuijf JD, Delgado V, van Velzen JE, Kroft LJ, de Roos A, Jukema JW, van der Wall EE, Bax JJ. Clinical application of CT coronary angiography: state of the art. *Heart Lung Circ*. 2010 Mar;19(3):107-16.

¹¹ 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

¹² Meijboom WB, Meijjs MF, Schuijf JD et al (2008) Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 52:2135–2144

¹³ 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

¹⁴ Chow BJ, Freeman MR, Bowen JM et al (2011) Ontario multidetector computed tomographic coronary angiography study: field evaluation of diagnostic accuracy. *Arch Intern Med* 171: 1021–1029

¹⁵ Coles DR, Smail MA, Negus IS et al (2006) Comparison of radiation doses from multislice computed tomography coronary angiography and conventional diagnostic angiography. *J Am Coll Cardiol* 47:1840–1845

¹⁶ 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

¹⁷ Hein PA, Romano VC, Lembcke A, May J, Rogalla P (2009) Initial experience with a chest pain protocol using 320-slice volume MDCT. *Eur Radiol* 19:1148–1155

¹⁸ Neefjes LA, Dharampal AS, Rossi A et al (2011) Image quality and radiation exposure using different low-dose scan protocols in dual-source CT coronary angiography: randomized study. *Radiology* 261:779–786

¹⁹ Achenbach S, Goroll T, Selmann M et al (2011) Detection of coronary artery stenoses by low-dose, prospectively ECG-triggered, high-pitch spiral coronary CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 4:328–337

-
- ²⁰ Hausleiter J, Meyer T, Hermann F et al (2009) Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography. *JAMA* 301:500–507
- ²¹ Gaudio C, Evangelista A, Pasceri V et al (2011) Visualization of coronary arteries and coronary stents by low dose 320-slice multidetector computed tomography in a patient with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 151:e6–e7
- ²² Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S (2007) Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 298:317–323
- ²³ Engelken FJ, Lembcke A, Hamm B, Dewey M (2009) Determining optimal acquisition parameters for computed tomography coronary angiography: evaluation of a software-assisted, breathhold exam simulation. *Acad Radiol* 16:239–243
- ²⁴ Dewey M (2008) Examination and reconstruction. In: Dewey M (ed) *Coronary CT angiography*. Springer, Heidelberg
- ²⁵ Weigold WG, Abbata S, Achenbach S et al (2011) Standardized medical terminology for cardiac computed tomography: a report of the society of cardiovascular computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 5:136–144
- ²⁶ 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
- ²⁷ Dewey M, Schnapauff D, Laule M et al (2004) Multislice CT coronary angiography: evaluation of an automatic vessel detection tool. *Rofo* 176:478–483
- ²⁸ Waters D, Lesperance J, Craven TE, Hudon G, Gillam LD (1993) Advantages and limitations of serial coronary arteriography for the assessment of progression and regression of coronary atherosclerosis: implications for clinical trials. *Circulation* 87(Suppl II):38–47

-
- ²⁹ Reiber JH, Serruys PW, Kooijman CJ et al (1985) Assessment of short-, medium-, and long-term variations in arterial dimensions from computer-assisted quantitation of coronary cineangiograms. *Circulation* 71:280–288
- ³⁰ Lell M, Hinkmann F, Anders K et al (2009) High-pitch electrocardiogram- triggered computed tomography of the chest: initial results. *Invest Radiol* 44:728–733
- ³¹ Lobotessi H, Karoussou A, Neofotistou V, Louisi A, Tsapaki V (2001) Effective dose to a patient undergoing coronary angiography. *Radiat Prot Dosim* 94:173–176
- ³² Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H et al (2011) A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 32:1316–1330
- ³³ Rawles J, Bignall JC (1986) Regression analysis. *Lancet* 327: 614–615
- ³⁴ Bland JM, Altman DG (1986) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* i:307–310
- ³⁵ de Graaf FR, Schuijf JD, van Velzen JE et al (2010) Diagnostic accuracy of 320-row multidetector computed tomography coronary angiography in the noninvasive evaluation of significant coronary artery disease. *Eur Heart J* 31:1908–1915
- ³⁶ Dewey M, Zimmermann E, Deissenrieder F et al (2009) Noninvasive coronary angiography by 320-row computed tomography with lower radiation exposure and maintained diagnostic accuracy: comparison of results with cardiac catheterization in a head-to-head pilot investigation. *Circulation* 120:867–875
- ³⁷ Nasis A, Leung MC, Antonis PR et al (2010) Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography with 320-detector row computed tomography. *Am J Cardiol* 106:1429–1435
- ³⁸ van Velzen JE, de Graaf FR, Kroft LJ et al (2011) Performance and efficacy of 320-row computed tomography coronary angiography in patients presenting with acute chest pain: results from a clinical registry.

- ³⁹ Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008 Nov 27;359(22):2324-36.
- ⁴⁰ Takagi M, Kaneko T, Kato R, Anno H, Yoshimi S, Ida Y, Sanda Y, Katada K. Evaluation of 320-row Area Detector Computed Tomography (ADCT) Coronary Angiography for Patients with Atrial Fibrillation. *Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi*. 2011;67(4):321-7.
- ⁴¹ Hu XH, Zheng WL, Wang D, Xie SS, Wu R, Zhang SZ. Accuracy of high-pitch prospectively ECG-triggering CT coronary angiography for assessment of stenosis in 103 patients: Comparison with invasive coronary angiography. *Clin Radiol*. 2012 May 19.
- ⁴² Achenbach S, Goroll T, Seltmann M, Pflederer T, Anders K, Ropers D, Daniel WG, Uder M, Lell M, Marwan M. Detection of coronary artery stenoses by low-dose, prospectively ECG-triggered, high-pitch spiral coronary CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Apr;4(4):328-7.
- ⁴³ Zhang C, Zhang Z, Yan Z, Xu L, Yu W, Wang R (2011) 320-row CT coronary angiography: effect of 100-kV tube voltages on image quality, contrast volume, and radiation dose. *Int J Cardiovasc Imaging* 27:1059–1068
- ⁴⁴ Vanhecke TE, Madder RD, Weber JE, Bielak LF, Peyser PA, Chinnaiyan KM (2011) Development and validation of a predictive screening tool for uninterpretable coronary CT angiography results. *Circ Cardiovasc Imaging* 4:490–497
- ⁴⁵ Pasricha SS, Nandurkar D, Seneviratne SK et al (2009) Image quality of coronary 320-MDCT in patients with atrial fibrillation: initial experience. *Am J Roentgenol* 193:1514–1521
- ⁴⁶ Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA et al (2007) 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 50:1469–1475