

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA

**Scienze Mediche Specialistiche. Progetto formativo:
Scienze Pneumo-Cardio-Toraciche di Interesse Medico
e Chirurgico**

Ciclo XXI

Settore/i scientifico disciplinari di afferenza:
MED/36 DIAGNOSTICA PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA

TITOLO TESI

**Angiografia Coronarica con TC multidetettore: valore
prognostico in 4 anni di esperienza clinica.**

Presentata da: Dr. Vincenzo Russo

Coordinatore Dottorato

Relatore

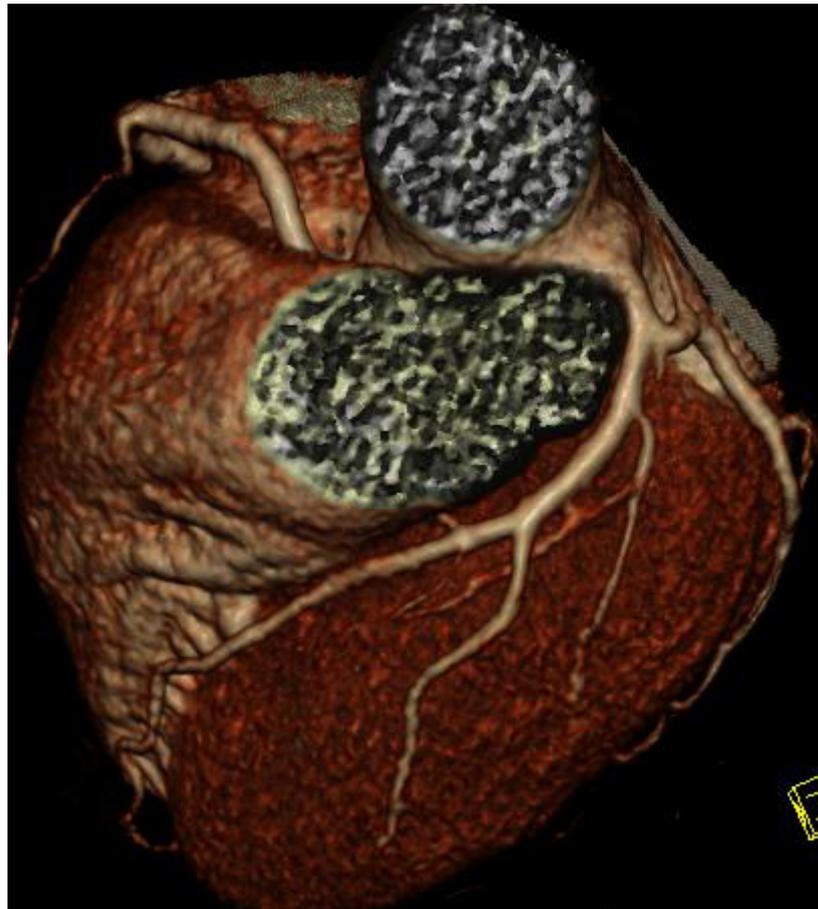
Prof. Sandro Mattioli

Prof. Romeo Canini

Esame finale anno 2008

*ANGIOGRAFIA CORONARICA CON
TC MULTIDETETTORE:*

*VALORE PROGNOSTICO IN 4 ANNI
DI ESPERIENZA CLINICA*

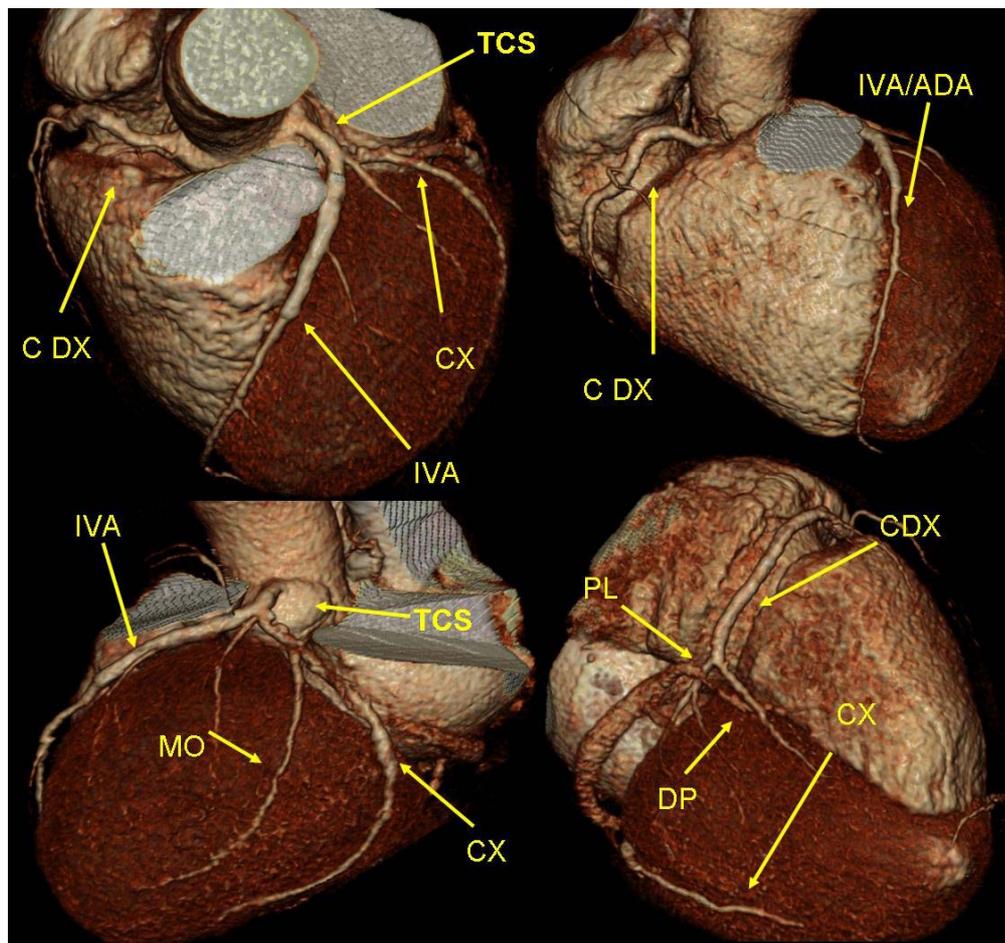


INTRODUZIONE

Arteriopatia Coronarica

Le arterie coronarie sono piccoli vasi con un calibro massimo di circa 4 mm che originano dall'aorta ascendente e che ricoprono il cuore con una complessa distribuzione tridimensionale per apportare al miocardio il sangue e l'ossigeno necessari. (fig. 1).

Fig. 1:



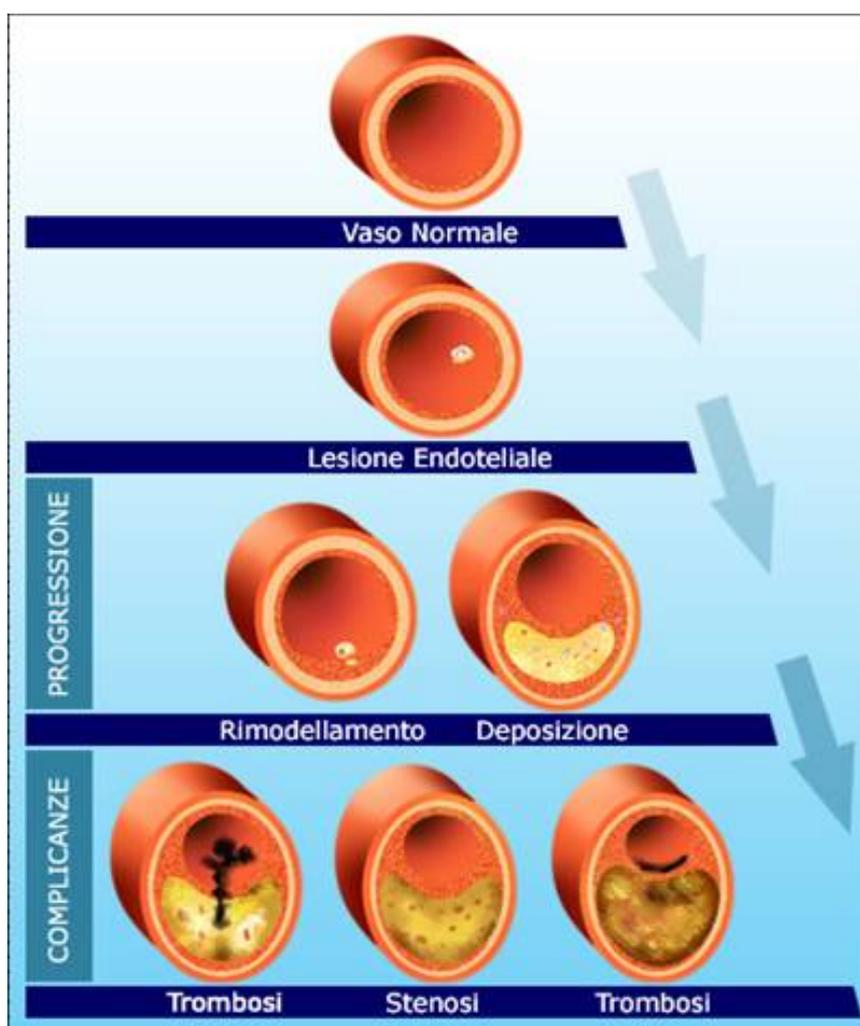
Anatomia coronarica (immagini TCMD, volume rendering).

TCS = tronco comune di sinistra; IVA = ramo interventricolare anteriore; CX = ramo circonflesso; CDX = coronaria destra; MO = ramo marginale ottuso; PL = ramo postero-laterale; DP = ramo discendente posteriore.

La principale patologia che interessa queste piccole arterie è l'aterosclerosi coronarica. Il processo patologico dello sviluppo

dell'aterosclerosi è più probabilmente scatenato da lesioni delle cellule endoteliali che determinano una reazione infiammatoria e depositi di grasso sulla superficie dell'intima ¹. A causa dell'accumulo di cellule di difesa, di cellule muscolari lisce e di depositi di grasso la placca aterosclerotica continua ad accrescersi. Gli stadi successivi possono essere distinti nella placca lipidica con lipidi extracellulari ed un cappuccio fibroso, nella placca fibrotica, nella placca calcifica e nelle lesioni trombotiche complesse dopo la rottura ² (fig. 2). Placche e lesioni composite possono determinare stenosi significative delle arterie coronarie o, in caso di rottura, possono provocare un'occlusione trombotica ed un evento coronarico acuto.

Fig. 2:

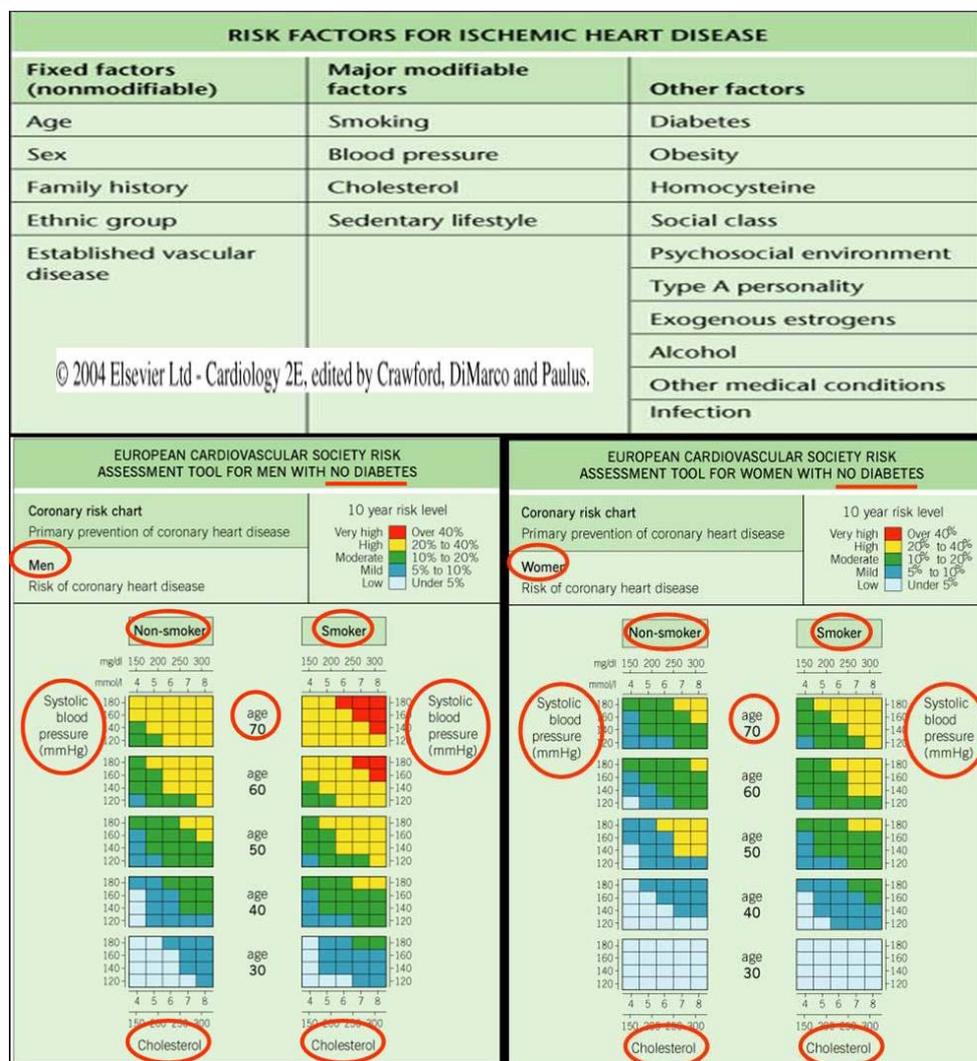


Evoluzione del processo di aterosclerosi coronarica.

La patologia delle arterie coronarie si presenta come una riduzione dell'apporto ematico al muscolo cardiaco che ne influenza la funzione. Clinicamente questa condizione si manifesta come un attacco di dolore toracico (angina pectoris) e, negli stadi avanzati, come un infarto miocardico acuto con dolore, alterazioni necrotiche del muscolo cardiaco ed ostruzione-occlusione arteriosa coronarica.

I principali fattori di rischio per lo sviluppo di arteriopatia coronarica sono l'età, il sesso (maggiore il rischio negli uomini), l'ipertensione, la dislipidemia-ipercolesterolemia, il fumo, il diabete, l'obesità, la familiarità e lo stress^{3,4} (fig. 3).

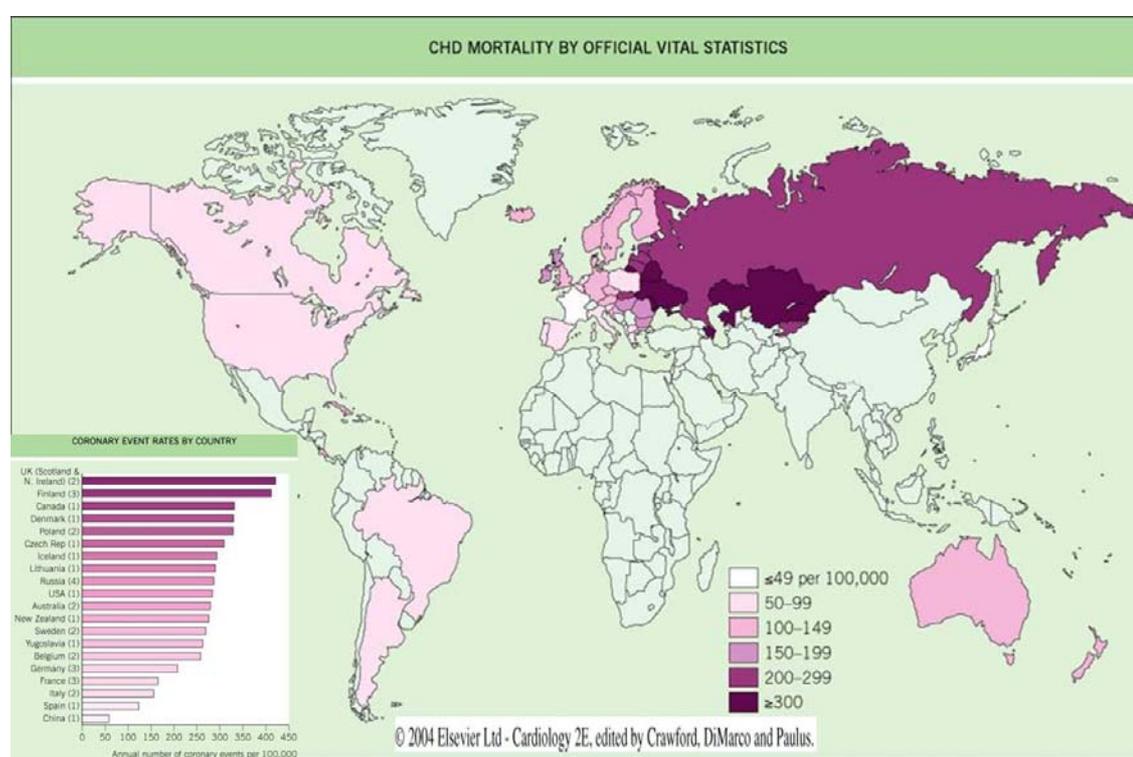
Fig. 3:



Fattori di rischio per patologia ischemia cardiaca (aterosclerosi coronarica).

Nonostante gli sforzi diffusi a livello mondiale per identificare e controllare i fattori di rischio cardiovascolari, l'arteriopatia coronarica costituisce ancor oggi la principale causa di decesso in Europa e negli Stati Uniti ⁵. Ogni anno, circa seicentomila decessi correlati ad arteriopatia coronarica vengono riportati in Europa, quasi 500.000 negli Stati Uniti. In Italia si verificano circa 170 eventi coronarici ogni 100.000 abitanti, con una mortalità che va dal 30 fino al 60% ⁴ (fig. 4).

Fig. 4:



Incidenza e mortalità degli eventi coronarici nel mondo.

Tecniche diagnostiche

Sin dalla sua introduzione nella pratica clinica all'inizio degli anni sessanta⁶, l'angiografia coronarica (AC) viene considerata il *gold standard* diagnostico nella valutazione delle arterie coronarie, grazie alle sue elevate risoluzioni temporale, spaziale e di contrasto⁷⁻⁹.

Tuttavia, questa tecnica diagnostica è molto costosa, invasiva e fornisce esclusivamente informazioni "luminografiche". Ogni anno negli Stati Uniti vengono effettuate circa 1.700.000 angiografie coronariche il 20% delle quali non mostra alcun tipo di lesioni coronariche, mentre un ulteriore 20-30% non è seguito da alcuna procedura interventistico/chirurgica¹⁰.

Il rischio di complicanze potenzialmente gravi (0.1 - 0.4%) ed i costi ad esse associati hanno spinto la ricerca, specialmente nell'ultima decade, verso alternative non invasive come la risonanza magnetica (RM) e la tomografia computerizzata a fascio di elettroni (EBCT).

Queste tecniche hanno fornito risultati interessanti¹¹⁻¹⁸, ma non sufficienti a raggiungere i valori di sensibilità e specificità necessari per una corretta valutazione delle stenosi coronariche.

L'imaging dei vasi coronarici necessita, a causa delle dimensioni e del movimento dei vasi stessi, di elevate risoluzioni spaziale e temporale, requisiti che sembrano essere raggiunti dalla tecnologia TC multidetettore (TCMD) con la sincronizzazione elettrocardiografica (ECG).

La TCMD, introdotta nella pratica clinica nel 2000, ha subito mostrato le sue potenzialità permettendo alcuni studi di validazione (TCMD a 4 canali) nell'identificazione delle stenosi coronariche significative, con una sensibilità ed una specificità rispettivamente del 76-86% e 85- 95%¹⁹⁻²³.

A partire da queste prime macchine, nei successivi due anni si è assistito ad una notevole evoluzione tecnica e nel 2002, con l'introduzione dei modelli multidetettore a 16 canali con una risoluzione spaziale sub-millimetrica ed una risoluzione temporale al di sotto di 250 ms (con

l'algoritmo di ricostruzione a 180°, half Fourier), le performance sono state tali da considerare l'angiografia coronarica TC come una metodica alternativa nella valutazione delle arterie coronarie.

La letteratura medica è ricca di numerosi lavori ²⁴⁻⁴⁵ che riportano il confronto tra TCMD e AC sulla capacità di rilevare stenosi coronariche significative ($\geq 50\%$) con tomografi sia a 16 che a 64 o più file di detettori.

In una recente metanalisi della letteratura ⁴⁶ Vanhoenacker e coll. hanno riportato i valori di sensibilità e specificità degli apparecchi a 4, 16 e 64 detettori nell'identificare le stenosi coronariche significative (tab. I).

Tabella I*:

Sensibilità e specificità degli apparecchi a 4, 16 e 64 detettori, in un'analisi per segmento, per vaso e per paziente.

Analysis and CT Scanner Type	No. of Studies	Combined Data*	Sensitivity [†]	Specificity [†]
Per-segment analysis				
Four detector	18	8209	0.84 (0.81, 0.88)	0.93 (0.91, 0.95)
16 detector	25	17 340	0.83 (0.76, 0.90)	0.96 (0.95, 0.97)
64 detector	6	5030	0.93 (0.88, 0.97)	0.96 (0.96, 0.97)
Per-vessel analysis				
Four detector	3	491	0.87 (0.78, 0.96)	0.87 (0.73, 1.00)
16 detector	6	1601	0.93 (0.89, 0.97)	0.92 (0.89, 0.96)
64 detector	2	597	0.95 (0.91, 0.99)	0.93 (0.90, 0.95)
Per-patient analysis				
Four detector	7	357	0.91 (0.87, 0.95)	0.83 (0.68, 0.99)
16 detector	11	704	0.97 (0.94, 0.99)	0.81 (0.72, 0.90)
64 detector	6	363	0.99 (0.97, 1.00)	0.93 (0.89, 0.98)

* tratto dalla voce bibliografica n° 46.

Come si può notare dall'analisi "per paziente", che è quella più importante da un punto di vista clinico, la sensibilità (e quindi il valore predittivo negativo) è ottima sia per gli apparecchi a 16 che a 64 strati (rispettivamente 94-99% e 97-100%), mentre la specificità (e quindi il valore predittivo positivo) raggiunge valori elevati solo sulle TC di ultima generazione (64 detettori).

L'angiografia coronarica TC sembra dunque essere destinata a sostituire, in alcune categorie di pazienti, quella convenzionale nella normale routine diagnostica, lasciando a quest'ultima maggior spazio per la crescente necessità di procedure interventistiche.

Proprio per questa ragione, recentemente sono stati elaborati e pubblicati da un "consensus panel" di esperti appartenenti a numerose società mediche cardiologiche e radiologiche i criteri di appropriatezza riguardanti l'impiego clinico dell'angiografia coronarica TC⁴⁷. Ad ogni voce di appropriatezza considerata è stato assegnato un punteggio da 1 a 9 (da assolutamente inappropriata ad assolutamente indicata). Ecco così che la TC coronarica è risultata appropriata (score 7-9), dubbia (score 4-6) oppure inappropriata (score 1-3) in diversi scenari clinici, riportati nelle tabelle II-IV (tratte dal suddetto report).

Tabella II: situazioni in cui lo studio coronarografico TC è indicato.

Indication		Appropriateness Criteria (Median Score)
Detection of CAD: Symptomatic—Evaluation of Chest Pain Syndrome (Use of CT Angiogram)		
2.	<ul style="list-style-type: none"> • Intermediate pre-test probability of CAD • ECG uninterpretable OR unable to exercise 	A (7)
Detection of CAD: Symptomatic—Evaluation of Intra-Cardiac Structures (Use of CT Angiogram)		
4.	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation of suspected coronary anomalies 	A (9)
Detection of CAD: Symptomatic—Acute Chest Pain (Use of CT Angiogram)		
6.	<ul style="list-style-type: none"> • Intermediate pre-test probability of CAD • No ECG changes and serial enzymes negative 	A (7)
Detection of CAD With Prior Test Results—Evaluation of Chest Pain Syndrome (Use of CT Angiogram)		
16.	<ul style="list-style-type: none"> • Uninterpretable or equivocal stress test (exercise, perfusion, or stress echo) 	A (8)
Structure and Function—Morphology (Use of CT Angiogram)		
28.	<ul style="list-style-type: none"> • Assessment of complex congenital heart disease including anomalies of coronary circulation, great vessels, and cardiac chambers and valves 	A (7)
29.	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation of coronary arteries in patients with new onset heart failure to assess etiology 	A (7)
Structure and Function—Evaluation of Intra- and Extra-Cardiac Structures (Use of Cardiac CT)		
33.	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation of cardiac mass (suspected tumor or thrombus) • Patients with technically limited images from echocardiogram, MRI, or TEE 	A (8)
34.	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation of pericardial conditions (pericardial mass, constrictive pericarditis, or complications of cardiac surgery) • Patients with technically limited images from echocardiogram, MRI, or TEE 	A (8)
35.	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation of pulmonary vein anatomy prior to invasive radiofrequency ablation for atrial fibrillation 	A (8)
36.	<ul style="list-style-type: none"> • Noninvasive coronary vein mapping prior to placement of biventricular pacemaker 	A (8)
37.	<ul style="list-style-type: none"> • Noninvasive coronary arterial mapping, including internal mammary artery prior to repeat cardiac surgical revascularization 	A (8)
Structure and Function—Evaluation of Aortic and Pulmonary Disease (Use of CT Angiogram^a)		
38.	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation of suspected aortic dissection or thoracic aortic aneurysm 	A (9)
39.	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation of suspected pulmonary embolism 	A (9)

Tabella III: situazioni in cui l'utilità della coronaro- TC è dubbia.

Indication		Appropriateness Criteria (Median Score)
Detection of CAD: Symptomatic—Evaluation of Chest Pain Syndrome (Use of CT Angiogram)		
1.	<ul style="list-style-type: none"> • Intermediate pre-test probability of CAD • ECG interpretable AND able to exercise 	U (5)
Detection of CAD: Symptomatic—Acute Chest Pain (Use of CT Angiogram)		
5.	<ul style="list-style-type: none"> • Low pre-test probability of CAD • No ECG changes and serial enzymes negative 	U (5)
7.	<ul style="list-style-type: none"> • High pre-test probability of CAD • No ECG changes and serial enzymes negative 	U (6)
9.	<ul style="list-style-type: none"> • “Triple rule out”—exclude obstructive CAD, aortic dissection, and pulmonary embolism • Intermediate pre-test probability for one of the above • ECG—no ST-segment elevation and initial enzymes negative 	U (4)
Detection of CAD: Asymptomatic (Without Chest Pain Syndrome)—Asymptomatic (Use of CT Angiogram)		
12.	<ul style="list-style-type: none"> • High CHD risk (Framingham) 	U (4)
Risk Assessment: General Population—Asymptomatic (Calcium Scoring)		
14.	<ul style="list-style-type: none"> • Moderate CHD risk (Framingham) 	U (6)
15.	<ul style="list-style-type: none"> • High CHD risk (Framingham) 	U (5)
Risk Assessment: Preoperative Evaluation for Non-Cardiac Surgery—Intermediate or High Risk Surgery (Use of CT Angiogram)		
22.	<ul style="list-style-type: none"> • Intermediate perioperative risk 	U (4)
Detection of CAD: Post-Revascularization (PCI or CABG)—Evaluation of Chest Pain Syndrome (Use of CT Angiogram)		
23.	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation of bypass grafts and coronary anatomy 	U (6)
24.	<ul style="list-style-type: none"> • History of percutaneous revascularization with stents 	U (5)
Structure and Function—Evaluation of Ventricular and Valvular Function (Use of CT Angiogram)		
31.	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation of LV function following myocardial infarction OR in heart failure patients • Patients with technically limited images from echocardiogram 	U (5)
32.	<ul style="list-style-type: none"> • Characterization of native and prosthetic cardiac valves • Patients with technically limited images from echocardiogram, MRI, or TEE 	U (5)

Tabella IV: casi in cui l'angiografia coronarica TC non è indicata.

Indication		Appropriateness Criteria (Median Score)
Detection of CAD: Symptomatic—Evaluation of Chest Pain Syndrome (Use of CT Angiogram)		
3.	• High pre-test probability of CAD	I (2)
Detection of CAD: Symptomatic—Acute Chest Pain (Use of CT Angiogram)		
8.	• High pre-test probability of CAD • ECG—ST-segment elevation and/or positive cardiac enzymes	I (1)
Detection of CAD: Asymptomatic (Without Chest Pain Syndrome)—Asymptomatic (Use of CT Angiogram)		
10.	• Low CHD risk (Framingham risk criteria)	I (1)
11.	• Moderate CHD risk (Framingham)	I (2)
Risk Assessment: General Population—Asymptomatic (Calcium Scoring)		
13.	• Low CHD risk (Framingham)	I (1)
Detection of CAD With Prior Test Results—Evaluation of Chest Pain Syndrome (Use of CT Angiogram)		
17.	• Evidence of moderate to severe ischemia on stress test (exercise, perfusion, or stress echo)	I (2)
Risk Assessment With Prior Test Results—Asymptomatic (Calcium Scoring)		
18.	• Prior calcium score within previous 5 years	I (1)
Risk Assessment With Prior Test Results—Asymptomatic (Use of CT Angiogram)		
19.	• High CHD risk (Framingham) • Within 2 years prior cardiac CT angiogram or invasive angiogram without significant obstructive disease	I (2)
20.	• High CHD risk (Framingham) • Prior calcium score greater than or equal to 400	I (3)
Risk Assessment: Preoperative Evaluation for Non-Cardiac Surgery—Low-Risk Surgery (Use of CT Angiogram)		
21.	• Intermediate perioperative risk	I (1)
Detection of CAD: Post-Revascularization (PCI or CABG)—Asymptomatic (Use of CT Angiogram)		
25.	• Evaluation of bypass grafts and coronary anatomy • Less than 5 years after CABG	I (2)
26.	• Evaluation of bypass grafts and coronary anatomy • Greater than or equal to 5 years after CABG	I (3)
27.	• Evaluation for in-stent restenosis and coronary anatomy after PCI	I (2)
Structure and Function—Evaluation of Ventricular and Valvular Function (Use of CT Angiogram)		
30.	• Evaluation of LV function following myocardial infarction OR in heart failure patients	I (3)

Attualmente, gli svantaggi dell'angiografia coronarica TC sono la dose di radiazioni erogata e la presenza di numerose potenziali sorgenti di artefatti.

Per quanto riguarda la dose di radiazioni, in uno studio coronarico TCMD completo (Calcium Score ed angiografia coronarica) con apparecchi a 16-64 detettori questa oscilla tra gli 8 ed i 19 mSv, mentre uno studio AC non complicato va dai 3 ai 9 mSv⁴⁸⁻⁵¹.

Negli ultimi anni le case produttrici di tomografi TC hanno cercato di ridurre la dose di radiazioni erogata al paziente mediante diversi accorgimenti che vanno dall'ECG-pulsing (modulazione della dose in base alla fase del ciclo cardiaco) all'adeguamento della dose in base alla superficie corporea del paziente/densità delle strutture attraversate, fino all'impiego di una sincronizzazione di tipo prospettico in cui le immagini sono acquisite esclusivamente nella fase del ciclo cardiaco "diagnostica" (meso-telediastole). Con questi accorgimenti la dose può essere ridotta fino al 70% senza un significativo deterioramento della qualità di immagine, raggiungendo gli stessi valori della coronarografia convenzionale⁵²⁻⁵⁴.

Sorgenti potenziali di artefatti invece dipendono dal movimento (cardiaco, respiratorio e corporeo), dall'indurimento del fascio di radiazioni (strutture metalliche o calcificazioni), da strutture anatomiche vicine che si sovrappongono (riempite di mdc) o da errori tecnici (copertura insufficiente, scarso contrast-enhancement, perdita della cardiosincronizzazione...).

Alcune di queste possono essere evitate o corrette (β -bloccanti prima dell'esame, filtro di convoluzione del Kernel adeguato...), mentre altre possono creare tranelli che simulano la presenza o l'assenza di lesioni coronariche⁵⁵.

Le ultime generazioni di TCMD introdotte recentemente (256-320 strati o dual source TC), sembrano aver notevolmente ridotto il problema dose, puntando sulla velocità di esecuzione dell'esame e sul non più necessario "overlap" di scansione. Si parla pertanto di angiografie coronariche TC con una dose intorno a 1- 4 mSv, decisamente inferiore

anche alla coronarografia convenzionale. Il notevole volume di acquisizione insieme con l'incremento della velocità di rotazione del gantry e l'ottimizzazione del processo di produzione delle immagini (*z-flying spot, cone beam reduction, adaptative scan...*) promettono di ridurre notevolmente anche gli artefatti, altro punto debole della metodica.

Dopo questa doverosa introduzione sulla coronarografia TC e sul suo impiego in ambito clinico, veniamo allo scopo di questo studio: per quanto il valore diagnostico della metodica sia stato oramai ampiamente analizzato e discusso in letteratura, tanto da risultare oggi giorno assodato, quello che manca all'angiografia coronarica TC è il "peso" clinico, dato dal valore prognostico.

Lo scopo del lavoro è dunque quello di valutare il valore prognostico della TC mediante il follow-up dei pazienti esaminati presso il nostro centro dall'inizio dell'attività clinica, confrontando il risultato dell'esame (assenza di lesioni, lesioni non significative, lesioni significative) con l'outcome clinico, suddiviso in una serie di eventi quali morte, morte per cause cardiovascolari, infarto non fatale, angina instabile e rivascolarizzazione miocardica.

MATERIALI E METODI

Popolazione di Studio

Nel periodo compreso tra Giugno 2004 e Marzo 2008 presso il nostro centro sono state eseguite 844 angiografie coronariche TC. Da questo numero di pazienti consecutivi sono stati esclusi, al fine di rendere la popolazione di studio il più omogenea possibile, quelli con malattia coronarica nota sottoposti ad angioplastica e/o by-pass aorto-coronarico (n = 254) oppure trattati conservativamente (terapia farmacologia, n = 147). La popolazione ottenuta comprende dunque 443 pazienti con il sospetto di cardiopatia ischemica al momento dell'esecuzione dell'esame. Di questi 443 pazienti, 38 (8.6%) sono stati esclusi da successive analisi in quanto l'esame TC non presentava qualità sufficientemente diagnostica. Sono stati dunque inseriti nel follow-up clinico 405 pazienti, i cui dati demografici e clinici sono riassunti in tabella V.

TABELLA V:

Caratteristiche demografiche e condizioni patologiche della popolazione.

Caratteristiche Demografiche	N	(%)
Popolazione	405	(100)
Sesso		
M	299	(73.8)
F	106	(26.2)
Età media (\pm DS), anni	60.1	(\pm 11.4)
Range, anni	28-88	
Indicazione all'esame		
Sintomatologia simil-anginosa	137	(33.8)
Screening in pazienti con multipli fattori di rischio	124	(30.6)
Valutazioni pre-operatorie cardiocirurgiche	144	(35.6)
Fattori di Rischio associati		
Diabete	96	(23.7)
Dislipidemie	189	(46.7)
Fumo	126	(31.1)
Ipertensione	273	(67.4)
Familiarità	270	(66.7)
Obesità	120	(29.6)

La popolazione è composta principalmente da 3 categorie di soggetti: pazienti con sintomatologia simil-anginosa ed altri esami strumentali quali ECG da sforzo, scintigrafia miocardica ed eco-stress non eseguibili, dubbi o discordanti, pazienti asintomatici ma con multipli fattori di rischio (in particolare diabete, dislipidemie ed ipertensione) e pazienti candidati ad interventi cardiocirurgici non coronarici ad alto rischio (aneurismi, dissezioni, sostituzioni valvolari).

Protocollo di scansione TCMD

Gli esami TC sono stati eseguiti utilizzando un apparecchio a 16 detettori cardio-dedicato (Somatom Sensation 16 Cardiac, Siemens, Forchheim, Germany) secondo il protocollo di scansione in uso presso la nostra struttura.

Per prima cosa viene eseguita una scansione preliminare senza mezzo di contrasto per determinare il quantitativo totale di calcio e la sua distribuzione lungo l'albero coronarico (collimazione 16 x 1.5 mm, avanzamento del tavolo di 7.2 mm/rotazione e 133 mAs a 120 kV).

Dopo questa scansione chiamata anche "*Calcium scoring*" viene effettuata una scansione coronarografica cardiosincronizzata con i seguenti parametri: collimazione di 16 x 0.75 mm, velocità di rotazione del tubo di 0.37 s, voltaggio di 120 kV a 500-750 mAs (riduzione automatica della dose in base alla superficie corporea del paziente, CARE Dose – Siemens Medical Solution, Forchheim, Germany) avanzamento del lettino di 3.0 mm/rotazione, direzione cranio-caudale dalla carena al diaframma, tutto nell'arco di un'apnea.

Si somministrano 90-100 ml di mezzo di contrasto (400 mg I/ml, Iomeron 400, Bracco, Milano, Italia) attraverso una cannula da 18-20 G posizionata in una vena antecubitale del braccio, alla velocità di 4.3 ml/sec, seguiti da circa 40 ml di soluzione salina (per sospingere il bolo di mdc) mediante l'impiego di un iniettore automatico a doppia siringa (Stellant, MedRad, Pittsburgh, USA).

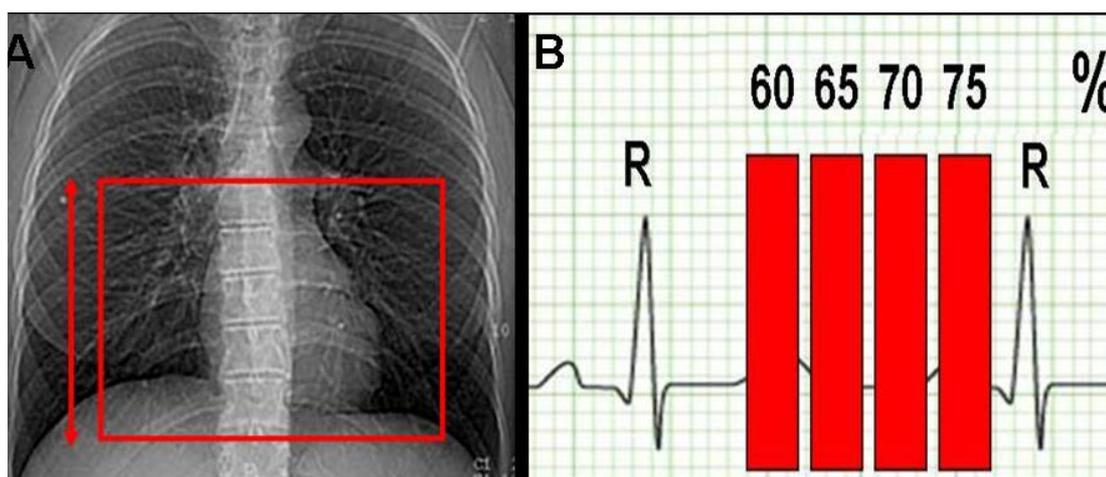
Con la tecnica del “*bolus tracking*” (CARE bolus – Siemens Medical Solution, Forchheim, Germany) la scansione TC viene innescata automaticamente 5 secondi dopo che viene raggiunta la soglia di attenuazione “*trigger*” di 100 unità Hounsfield (UH) in una regione di interesse (ROI) precedentemente posizionata in aorta ascendente.

Il tempo di acquisizione della scansione coronarografica è in genere compreso tra 16 e 20 secondi (a seconda delle dimensioni cardiache, fig. 5A), durante i quali viene registrata una traccia elettrocardiografica con l’impiego di elettrodi posizionati sulla cute del paziente e collegati allo scanner TC (scansione retrospettiva).

Ricostruzione ed Analisi delle immagini

Il volume così acquisito viene ricostruito con uno spessore effettivo di strato di 1mm, un intervallo di ricostruzione di 0.5 mm ed un campo di vista di circa 180 mm usando, in genere, un filtro di convoluzione del Kernel per i tessuti molli (medio, B31) ed una “finestra” temporale meso-telediastolica, intorno al 60-75% dell’intervallo R-R (fig. 5B).

Fig. 5 (A-B):



Range di scansione (rettangolo in A)

Finestre temporali di ricostruzione (barre longitudinali in B)

Per la valutazione delle coronarie vengono in genere utilizzate le tecniche disponibili oltre alle immagini assiali, quali ricostruzioni multiplanari e multiplanari curve, ricostruzioni *MIP* e *volume rendering* e, in alcuni casi, anche un software di calcolo semiautomatico dedicato alla quantificazione delle stenosi coronariche (Syngo Vessel View - Siemens Medical Solution, Forchheim, Germany).

In tutti i pazienti, sono stati valutati per la presenza di stenosi $\geq 50\%$ il tronco comune di sinistra (TCS), il ramo interventricolare anteriore (IVA), il ramo circonflesso (CX) e la coronaria di destra (CDX), comprese tutte le diramazioni fino a 1,5 mm di diametro.

Sono stati valutati anche il numero di placche coronariche (numero di segmenti con placche), la loro composizione (calcifiche, miste e non calcifiche), la sede delle lesioni ed il numero di vasi interessati da malattia significativa (malattia monovasale, bivasale ecc...).

Follow-up clinico

Come follow-up clinico si è scelto un periodo di outcome minimo di 12 mesi compreso tra Giugno 2004 e Febbraio 2009.

Il follow-up è stato effettuato mediante interviste telefoniche e consultazione di archivi e cartelle cliniche.

Ai pazienti e/o ai familiari sono state fatte domande riguardo lo stato di salute, la presenza di sintomatologia, eventi accaduti (morte, infarto, ricoveri in ospedale, accessi al pronto soccorso...), rivascolarizzazioni miocardiche subite, ulteriori indagini strumentali eseguite e terapia farmacologica.

Per valutare il valore prognostico dell'esame TC è stato considerato l'outcome clinico dei pazienti, suddiviso in morte, morte per cause cardiovascolari (in particolare infarto), infarto non fatale, angina instabile, interventi di rivascolarizzazione miocardica (angioplastiche e/o by-pass).

I pazienti sono stati pertanto suddivisi in due gruppi in base all'assenza o presenza di eventi (*endpoints*).

Analisi statistica

Le caratteristiche categoriche di base sono espresse in numeri e percentuali e comparate tra i due gruppi con il test del chi-quadrato (χ^2). Le variabili continue sono espresse come medie \pm deviazioni standard e comparate mediante doppio student (*t*) test per campioni indipendenti. In caso di distribuzione non “normale”, le variabili continue sono espresse come mediane (dal 25° al 75° range percentile) e comparate utilizzando il test non parametrico di Mann-Whitney.

Per identificare un'associazione tra le variabili cliniche, TC e di outcome, è stata fatta l'analisi di regressione di Cox per eventi multipli (morte, morte cardiovascolare, infarto, angina instabile, rivascolarizzazione miocardica). Per prima cosa è stata dunque fatta l'analisi univariata delle variabili cliniche di base e delle variabili TC per identificare potenziali fattori predittivi di eventi. Successivamente, per determinare i fattori indipendenti predittivi di eventi, è stata fatta l'analisi multivariata delle variabili TC risultate significative ($p \leq 0.05$) all'analisi univariata, corretta per le caratteristiche cliniche di base risultate significative ($p \leq 0.05$) all'analisi univariata.

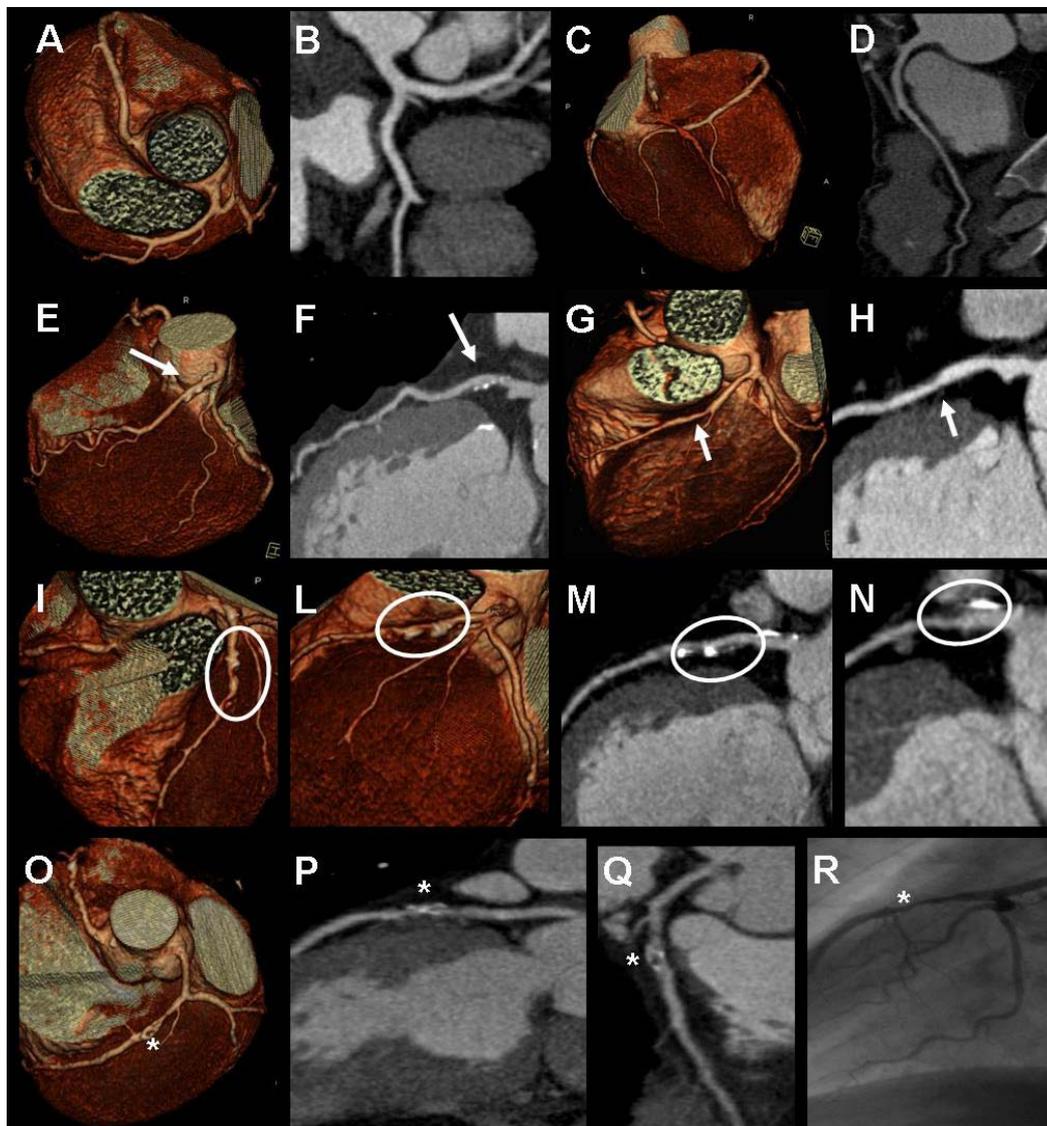
Il tasso cumulativo di eventi in funzione del tempo è stato calcolato con il metodo Kaplan-Meier. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando i software SPSS v. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) e SAS v. 6.12 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina) e i valori $p < 0.05$ sono stati considerati come significativi.

RISULTATI

Angiografia coronarica TC

Dall'analisi degli esami TC, 133/405 pazienti (32.8%) presentavano coronarie indenni da lesioni, 128 (31.6%) malattia coronarica non significativa, 52 (12.8%) lesioni ai limiti della significatività (*borderline*) ma nessuna stenosi significativa, mentre 92 pazienti (22.7%) presentavano almeno una stenosi significativa (> 50%). Un esempio di *grading* delle stenosi è mostrato in figura 6 (A-R).

Fig. 6 (A-R):



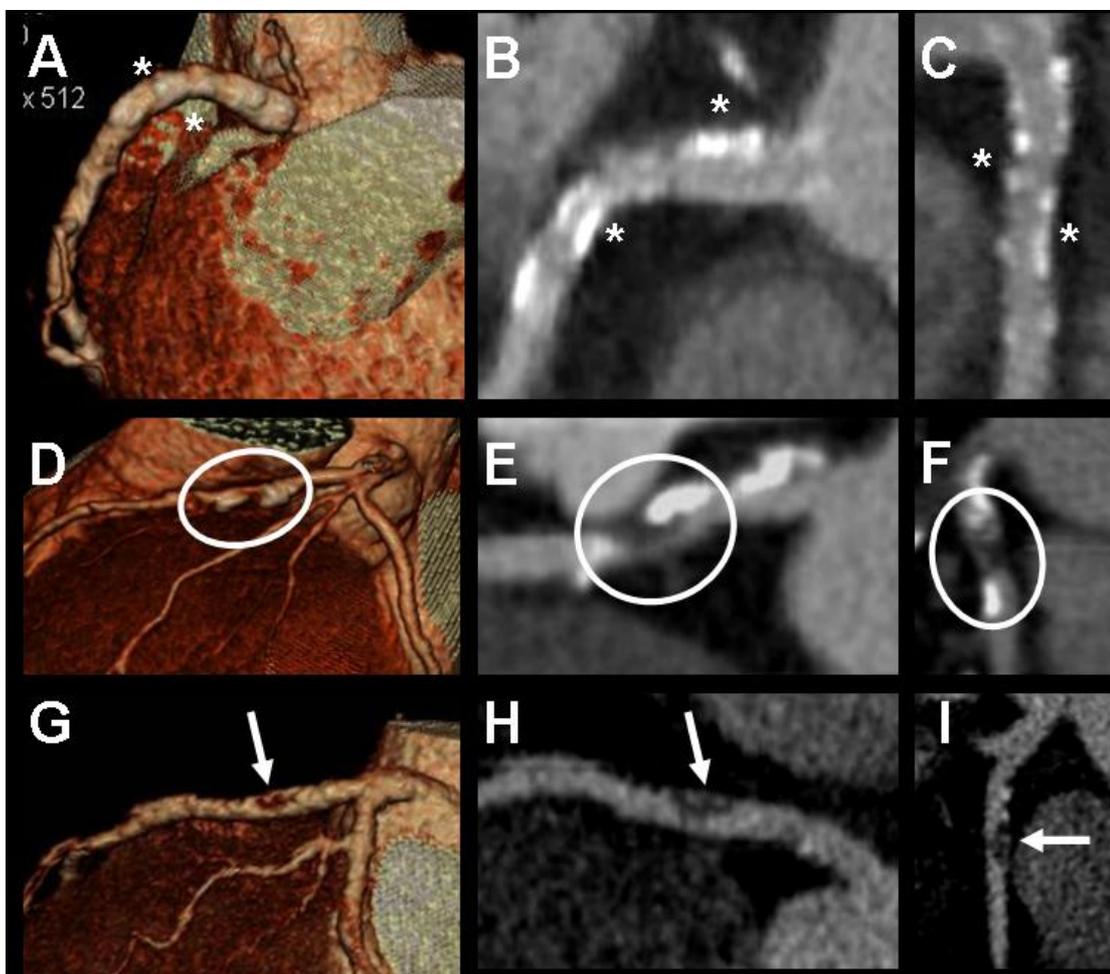
Immagini TC volume rendering e multiplanari che mostrano l'assenza di lesioni coronariche (A-D), malattia coronarica non significativa (freccie in E-H), lesioni borderline (cerchi in I-N) e malattia significativa (asterischi in O-Q) peraltro confermata angiograficamente (asterisco in R).

Dividendo per semplicità la popolazione in due gruppi, vi sono 251 pazienti senza stenosi o con malattia coronarica non significativa e 154 pazienti con stenosi *borderline* e/o malattia coronarica significativa.

Il numero di placche, la loro composizione, il numero di stenosi significative, la loro distribuzione nei principali rami coronarici e l'estensione della malattia coronarica sono riassunti in tabella VI.

Un esempio di composizione delle placche coronariche è invece mostrato in figura 7 (A-I).

Fig. 7 (A-I):



Immagini TC volume rendering e multiplanari che mostrano diversi tipi di placche coronariche. Abbiamo placche calcifiche (asterischi in A-C), placche miste (cerchi in D-F) e placche non calcifiche (freccie in G-I).

Anche i dati relativi al *calcium score*, parametro disponibile in tutti i pazienti e considerato come un fattore di rischio coronarico, sono mostrati in tabella VI. In funzione del rischio di eventi cardiovascolari, 183 pazienti (45.2%) avevano uno score ≤ 10 (basso rischio), mentre 222 (54.8%) uno score > 10 (rischio moderato-elevato)⁵⁶.

TABELLA VI:

Risultati dell'analisi effettuata sugli esami TC

ANALISI PLACCHE	N°	%	Media (per pz)	± DS	Range
Placche (segmenti con placche)	813/5265	15.4	2	2.08	0-9
Placche calcifiche	547/5265	10.4	1.35	1.74	0-8
Placche miste	173/5265	3.3	0.43	0.73	0-4
Placche non calcifiche	95/5265	1.7	0.23	0.56	0-4
ANALISI STENOSI					
Stenosi significative (sul totale)	173/813	21.3	0.43	0.90	0-4
Stenosi significative su TC	11/173	6.4	---	---	---
Stenosi significative su IVA	77/173	44.5	---	---	---
Stenosi significative su CX	36/173	20.8	---	---	---
Stenosi significative su CDX	49/173	28.3	---	---	---
Vasi con stenosi significative	148/1620	9.1	0.36	0.77	0-4
Pazienti con stenosi significative	92/405	22.7	---	---	---
Pazienti con stenosi borderline	52/405	12.8	---	---	---
Pazienti senza stenosi significative	128/405	31.6	---	---	---
Pazienti senza stenosi	133/405	32.8	---	---	---
ANALISI CA SCORE					
Agatston Score	---	---	227.3	498.5	0-5532
Pazienti con Agatston Score 0	132/405	32.6	---	---	---
Pazienti con Agatston Score 1-10	51/405	12.6	---	---	---
Pazienti con Agatston Score 11-100	68/405	16.8	---	---	---
Pazienti con Agatston Score 101-400	81/405	20	---	---	---
Pazienti con Agatston Score > 400	73/405	18	---	---	---

Follow-up clinico

Sul totale dei pazienti valutati con TC, 21 (5.2%) non sono risultati contattabili (numero telefonico errato, numero telefonico inattivo, cambio di residenza, assenza di risposta o rifiuto dell'intervista) né sono stati recuperati dati sufficientemente completi da archivi e/o cartelle cliniche. Questa sottopopolazione, che viene dunque esclusa da analisi successive, appare comunque sostanzialmente bilanciata fra pazienti senza stenosi o con stenosi non significative (n = 11, 52.4%) e pazienti con stenosi dubbie o significative (n = 9, 47.6%).

Il follow-up clinico è stato dunque completato in 384 pazienti, considerati a questo punto come la popolazione definitiva.

Il periodo osservazionale medio è risultato essere 34.3 ± 13.6 mesi (mediana = 34.2 mesi, range = 12-56). Nell'arco di questo periodo sono stati registrati 74 eventi (19.2%), 8 (2.1%) pazienti deceduti per cause generiche, 13 (3.4%) per cause cardiovascolari, 12 (3.1%) infarti non fatali, 17 (4.4%) ricoveri per dolore toracico e 39 (10.2%) rivascolarizzazioni miocardiche con angioplastica o bypass aorto-coronarico.

Le caratteristiche cliniche di base ed i risultati TC delle due popolazioni (pazienti con e senza eventi nel periodo di follow-up) sono riassunti in tabella VII.

TABELLA VII:

Caratteristiche cliniche e TC della popolazione di studio ed analisi comparativa tra pazienti con e senza eventi

POPOLAZIONE	TOTALE (%)	EVENTI (%)	NON EVENTI (%)
N°	384	74	310
MASCHI	281 (73.2)	57 (77.0)	224 (72.2)
ETA'	60.5 +/- 11.41	62.72 +/- 9,9	59.42 +/- 11.67
DIABETE	91 (23.7)	23 (31.1)	68 (21.9)
DISLIPIDEMIA	179 (46.6)	44 (59.5)	135 (43.5)
FUMO	116 (30.2)	27 (36.5)	89 (28.7)
IPERTENSIONE	261 (67.9)	59 (79.7)	202 (55.1)
FAMILIARITA'	164 (42.7)	37 (50.0)	127 (40.9)
OBESITA'	110 (23.6)	27 (36.5)	84 (27.1)
SINTOMI	143 (37.2)	37 (50.0)	106 (34.2)
AGATSTON	215.35 +/- 474.64	402.01 +/- 760.9	170.8 +/- 363.47
SCORE CA (1-4)	1.74 +/- 1.53	2.53 +/- 1.43	1.55 +/- 1.49
NO LESIONI	131 (34.1)	9 (12.1)	122 (39.3)
STENOSI NON SIGNIFICATIVE	121 (31.5)	16 (21.6)	105 (33.9)
STENOSI BORDERLINE	47 (12.3)	9 (12.1)	38 (12.2)
STENOSI SIGNIFICATIVE	85 (22.1)	40 (54.0)	45 (14.5)
STENOSI SIGNIFICATIVE (x pz)	0.42 +/- 0.89	1.20 +/- 1.29	0.23 +/- 0.63
N° VASI CON STENOSI SIGNIFICATIVE	0.36 +/- 0.75	1.04 +/- 1.06	0.20 +/- 0.55
STENOSI SIGNIFICATIVE SU TC	10 (2.6)	6 (8.1)	4 (1.3)
STENOSI SIGNIFICATIVE SU IVA	72 (18.8)	30 (40.5)	42 (12.5)
STENOSI SIGNIFICATIVE SU CX	35 (9.1)	24 (32.4)	11 (3.5)
STENOSI SIGNIFICATIVE SU CDX	47 (12.2)	19 (25.7)	28 (9.0)
PLACCHE (n° segmenti)	1.94 +/- 2.04	3.28 +/- 2.29	1.62 +/- 1.84
PLACCHE CALCIFICHE	1.30 +/- 1.71	1.86 +/- 1.78	1.16 +/- 1.67
PLACCHE MISTE	0.42 +/- 0.74	1.01 +/- 1.08	0.28 +/- 0.54
PLACCHE NON CALCIFICHE	0.22 +/- 0.55	0.42 +/- 0.81	0.18 +/- 0.45

In linea generale, per quanto riguarda le condizioni cliniche di base i pazienti più anziani e con più fattori di rischio sono risultati più soggetti alla produzione di eventi, così come quelli con un calcium score elevato, con stenosi significative o con numerose placche coronariche riscontrate in corso di esame TC.

Predittori di Eventi

Per comprendere il ruolo di ogni variabile quale “predittore di eventi” è stata fatta dapprima un’analisi univariata delle singole variabili, quindi

l'analisi multivariata di quelle risultate significative all'univariata (regressione di Cox).

I risultati delle suddette analisi sono riportati nelle tabelle VIII (analisi univariata) e IX (analisi multivariata).

TABELLA VIII: Analisi univariata dei predittori di eventi

VARIABILE	HR (Hazard Ratio)	IC (95%)	p
SESSO	1.186	0.690 – 2.039	0.536
ETA'	1.023	1.002 – 1.044	0.032
DIABETE	1.397	0.852 – 2.288	0.185
DISLIPIDEMIA	1.827	1.148 – 2.906	0.011
FUMO	1.259	0.784 – 2.023	0.340
IPERTENSIONE	1.925	1.092 – 3.395	0.024
FAMILIARITA'	1.489	0.943 – 2.349	0.087
OBESITA'	1.351	0.842 – 2.170	0.213
SINTOMI	2.028	1.284 – 3.204	0.002
Agatston Score 0-10	0.787	0.257 – 2.415	0.676
Agatston Score 11-100	1.663	0.745 – 3.714	0.214
Agatston Score 101-400	3.210	1.626 – 6.339	0.001
Agatston Score > 400	3.511	1.778 – 6.934	0.000
STENOSI ≥ 50%	4.148	2.562 – 6.718	0.000
N° STENOSI SIGNIFICATIVE (segm.)	2.108	1.781 – 2.495	0.000
N° VASI CON STENOSI SIGNIFICATIVE	2.398	1.781 – 2.495	0.000
STENOSI SIGNIFICATIVE SU TC	5.323	2.306 – 12.280	0.000
STENOSI SIGNIFICATIVE SU IVA	3.460	2.174 – 5.507	0.000
STENOSI SIGNIFICATIVE SU CX	7.679	4.700 – 12.548	0.000
STENOSI SIGNIFICATIVE SU CDX	2.952	1.750 – 4.977	0.000
PLACCHE CALCIFICHE	2.292	1.400 – 3.750	0.001
PLACCHE MISTE	4.154	2.603 – 6.629	0.000
PLACCHE NON CALCIFICHE	2.008	1.220 – 3.306	0.006

TABELLA IX: Analisi multivariata dei predittori di eventi

VARIABILE	HR (Hazard Ratio)	IC (95%)	p
ETA'	0.988	0.963 – 1.014	0.376
DISLIPIDEMIA	1.357	0.839 – 2.194	0.213
IPERTENSIONE	1.995	1.110 – 3.586	0.021
SINTOMI	1.792	1.101 – 2.918	0.019
STENOSI ≥ 50%	2.127	1.136 – 3.984	0.018
PLACCHE CALCIFICHE	1.443	0.799 – 2.607	0.224
PLACCHE MISTE	2.971	1.782 – 4.953	0.000
PLACCHE NON CALCIFICHE	1.642	0.950 – 2.836	0.076

Dall'analisi multivariata, tra fattori indipendenti predittori di eventi in modo significativo abbiamo alcuni dati clinici quali ipertensione e presenza di sintomi (TC eseguita in pazienti sintomatici per dolore toracico) ed alcuni dati TC quali la presenza di stenosi $\geq 50\%$ e la tipologia di placca, con particolare riferimento alle placche miste. C'è una tendenza alla significatività per le placche non calcifiche, mentre quelle calcifiche da sole non costituiscono un predittore indipendente di eventi.

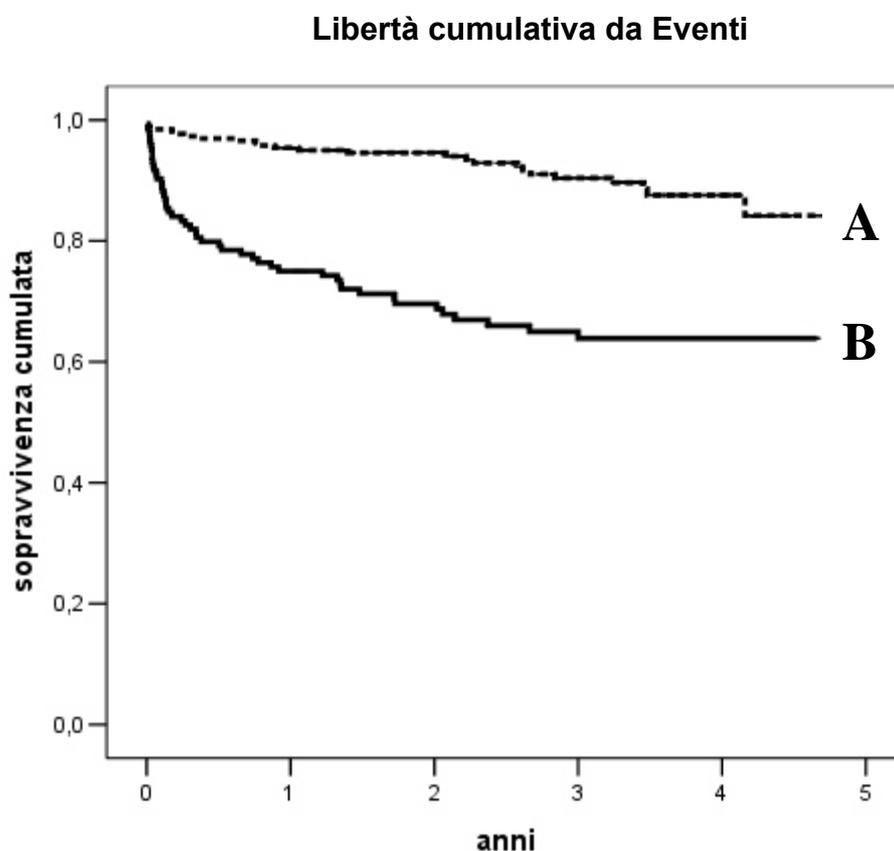
Considerando la localizzazione anatomica delle placche coronariche, dal confronto tra endpoint combinato e sede delle lesioni è emerso che il 54.5% dei pazienti con stenosi del tronco comune ha presentato eventi nel corso del follow-up così come il 38.5% dei pazienti con stenosi sulla discendente anteriore e 37.3% dei pazienti con stenosi significative sulla coronaria destra. “Fuori dal coro” la presenza di stenosi significative sul ramo circonflesso che ha prodotto eventi nel 63.2% dei portatori.

Analisi di Sopravvivenza

L'analisi di “sopravvivenza da eventi” effettuata con il metodo Kaplan-Meier mostra risultati statisticamente significativi ($p < 0.05$) a favore della popolazione di pazienti senza stenosi significative alla TC rispetto a quella di pazienti con malattia coronarica significativa (figura 8), in particolare nell'arco dei primi 2 anni di follow-up.

Fig. 8:

Curva di sopravvivenza (libertà cumulativa da eventi) dei pazienti con coronarie indenni da lesioni significative (curva A) Vs pazienti con malattia coronarica significativa (curva B).

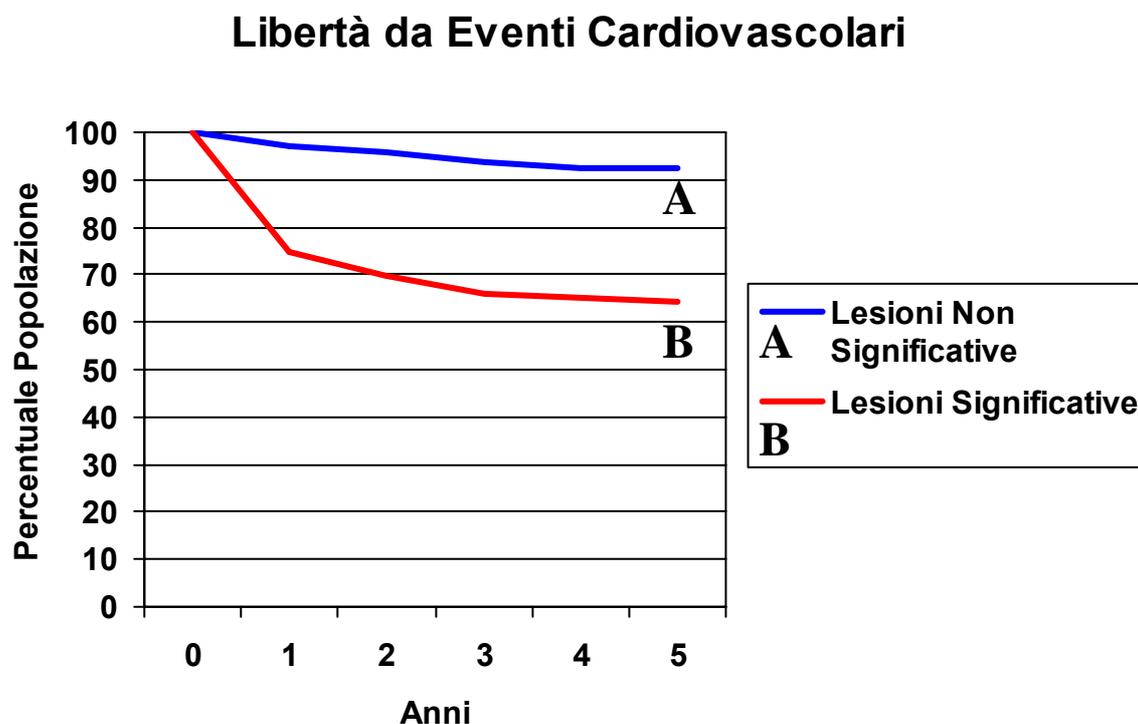


La differenza è ancora più significativa se si considerano solo gli eventi di natura cardiovascolare, escludendo i pazienti deceduti durante il follow-up per cause non cardiovascolari quali traumi, neoplasie ecc.. (n = 8, 6 dei quali senza stenosi significative alla TC).

A 1 anno, la sopravvivenza da eventi cardiovascolari è pari al 97.2% per i pazienti senza malattia coronarica significativa contro il 75% di quelli con stenosi critiche; a 2 anni abbiamo un 96% Vs 69.7%, a 3 anni 93.6% Vs 65.9% ed a 4 anni 92.1% Vs 65.1%. (figura 9).

Fig. 9:

Libertà da eventi cardiovascolari dei pazienti con coronarie indenni da lesioni significative (curva A) Vs pazienti con malattia coronarica significativa (curva B).



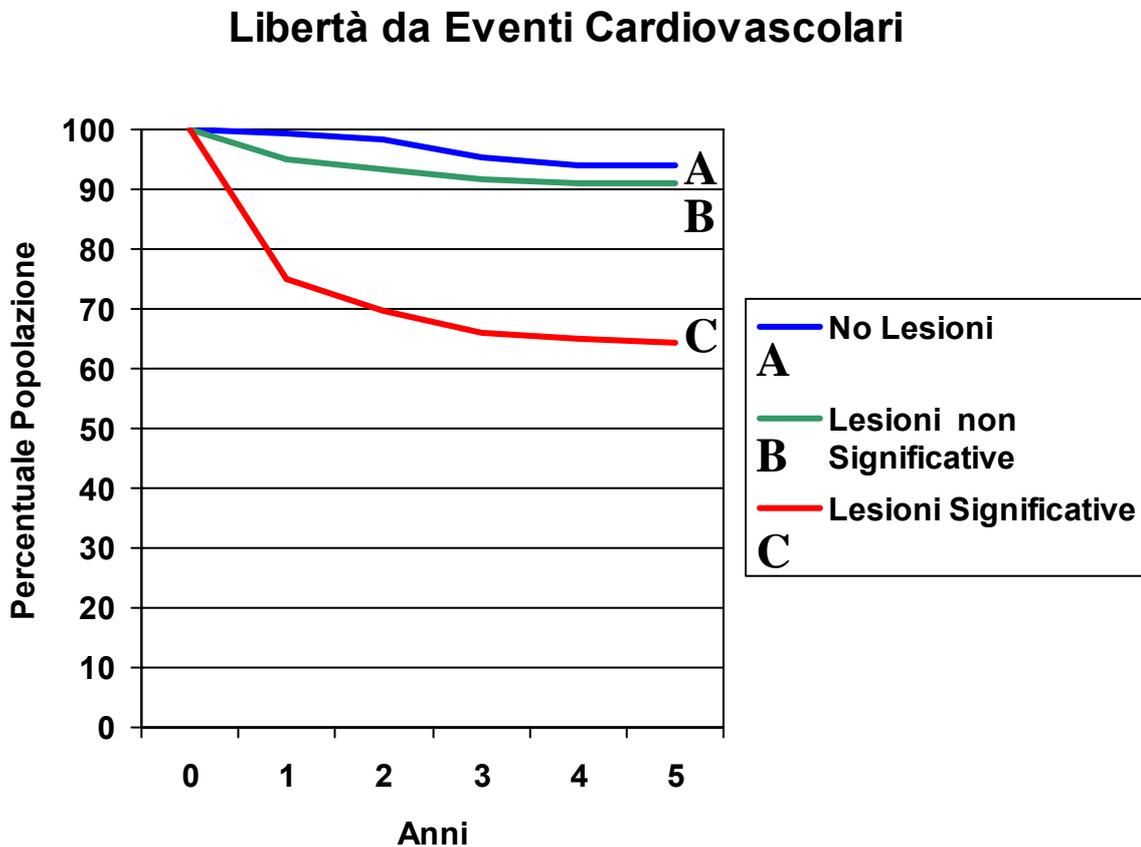
Suddividendo la popolazione dei pazienti con coronarie indenni da lesioni significative in due gruppi, pazienti con coronarie indenni da lesioni ($n = 131$) e pazienti con lesioni non significative ($n = 121$) le curve di sopravvivenza si modificano mostrando - specialmente nei primi due anni di follow-up - differenze tra i gruppi in relazione alla produzione di eventi.

Il 98.5% dei soggetti con coronarie indenni da lesioni è libero da eventi al termine del secondo anno di follow-up contro il 93.4% dei pazienti con stenosi non significative. Ovviamente invariata la percentuale di pazienti con malattia significativa liberi da eventi (69.7).

Il risultato di questa analisi è mostrato in figura 10.

Fig. 10:

Libertà da eventi cardiovascolari dei pazienti con coronarie indenni da lesioni (curva A) Vs pazienti con malattia coronarica non significativa (curva B) e significativa (curva C).

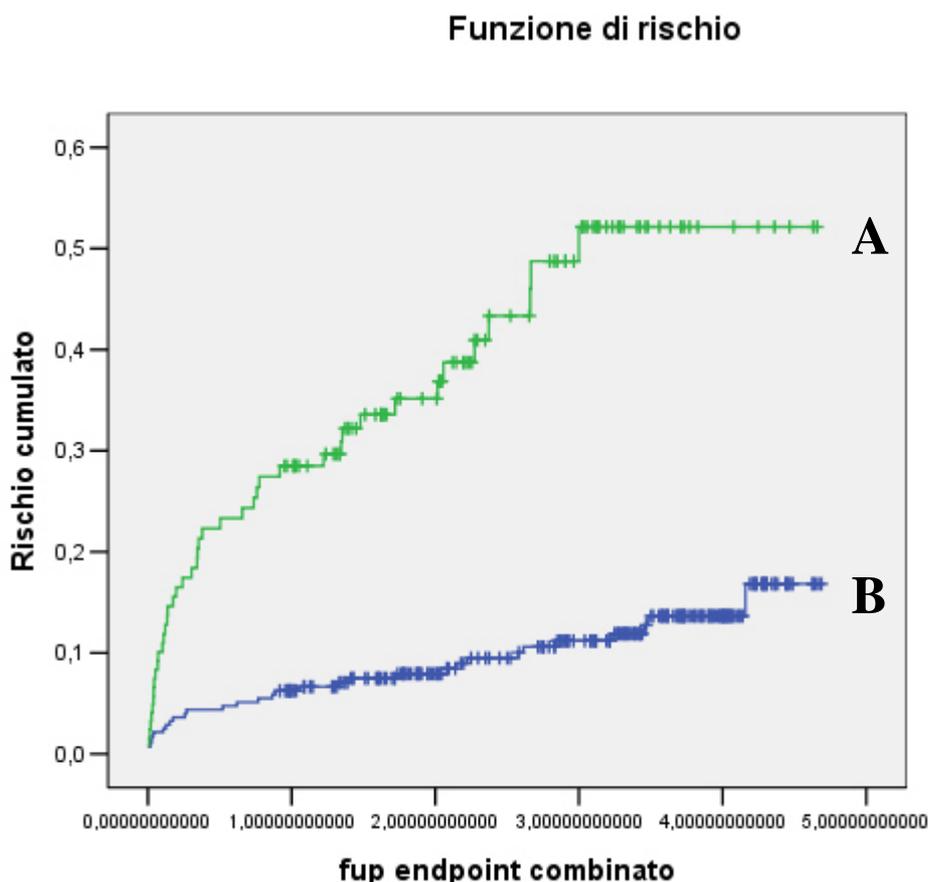


In figura 11 è invece riportata la curva in funzione del rischio di eventi cumulativi dei pazienti con placche miste (curva A) Vs pazienti con placche calcifiche (curva B) in quanto la presenza di placche miste è risultata essere il predittore indipendente di eventi maggiormente significativo ($p < 0.000$), mentre la presenza di placche calcifiche non è risultata un predittore indipendente ($p = 0.224$).

Le placche non calcifiche hanno mostrato invece solo una tendenza alla significatività ($p = 0.076$), probabilmente in relazione al loro limitato numero.

Fig. 11:

Curva di rischio di eventi cumulativi dei pazienti con placche a componente mista (curva A) Vs pazienti con placche calcifiche (curva B).



Se consideriamo gli eventi cardiovascolari maggiori, vale a dire le morti per causa cardiovascolare ($n = 13$) e gli infarti acuti non fatali ($n = 12$), su un totale di 25 eventi 6 hanno coinvolto pazienti con coronarie indenni da lesioni significative e 19 pazienti con malattia significativa. Se consideriamo tali eventi alla luce del numero di pazienti appartenenti a ciascun gruppo, da un lato abbiamo 6/252 pazienti (2.3%) e dall'altro 19/132 pazienti (14.4%), dato statisticamente significativo ($p < 0.005$). Solo un evento maggiore ha interessato i soggetti con coronarie indenni da lesioni (0.8%).

Se invece si considerano le rivascolarizzazioni miocardiche effettuate nel corso del follow-up (n =39), 32 sono state effettuate su soggetti con stenosi significative alla TC e 7 su pazienti con malattia non significativa. In base al numero dei pazienti, abbiamo 32/133 (24%) soggetti con malattia significativa rivascolarizzati Vs 7/252 (2.8%) pazienti con malattia non significativa ($p < 0.005$).

Nessun paziente con coronarie indenni da lesioni alla TC è stato rivascolarizzato (0%).

DISCUSSIONE

E' noto e ben documentato che la presenza di stenosi coronariche evidenziate alla coronarografia si associa ad eventi avversi in relazione alla loro sede, numero e gravità ⁵⁷⁻⁵⁸, specialmente se la stenosi comporta un deficit di perfusione miocardica evidenziato in corso di test perfusionale ⁵⁹. Tuttavia, eventi anche fatali possono dipendere dalla rottura di placche vulnerabili non stenosanti, non evidenziabili con le tecniche diagnostiche impiegate quotidianamente ⁶⁰.

Attualmente, la visualizzazione delle placche non stenosanti è indaginosa, e la tecnologia esistente (IVUS, Termografia, OCT, Angioscopia) è invasiva e non utilizzabile routinariamente ⁶¹⁻⁶⁴. La TC multidetettore si presenta come una metodica di visualizzazione rapida e non invasiva delle arterie coronarie e della patologia aterosclerotica che le affligge.

Il management dei pazienti con sospetta CAD è principalmente basato sulla valutazione clinica, che in genere esclude da ulteriori analisi i pazienti a basso rischio e propone un'approfondita valutazione dei pazienti ad alto rischio ⁶⁵. Purtroppo un significativo numero di soggetti appartiene ad una categoria di rischio intermedia la cui la prognosi, così come il management, non è ben definita. In questa categoria di pazienti si rende necessaria l'esecuzione di accertamenti diagnostici non invasivi da sforzo quali ECG, ECO e scintigrafia al fine di avvicinarli il più possibile ad una delle suddette categorie di rischio ⁶⁵.

L'ECG da sforzo non è una metodica ideale a causa della scarsa accuratezza diagnostica; pertanto vengono generalmente impiegate tecniche di imaging perfusionale, che hanno comunque una sensibilità e specificità subottimali (rispettivamente 82-87% e 73-84%) ⁶⁶⁻⁶⁷.

I test perfusionali hanno tuttavia un provato valore prognostico di eventi in caso di anomalie di perfusione, così come la loro assenza è indice di basso rischio a breve-medio termine ⁶⁸⁻⁷⁰.

La TC ha una provata accuratezza diagnostica, con valori di sensibilità e specificità medi rispettivamente di 97-99% e 81-93%. Tale metodica presenta inoltre un valore predittivo negativo prossimo al 100% ⁴⁶.

Quello che in parte ancora manca ad una così robusta metodica di imaging non invasivo è il valore prognostico, vale a dire la probabilità di generare “eventi” in funzione del risultato del test.

Il presente studio ha valutato il valore prognostico della TC in una popolazione di pazienti con sospetta coronaropatia in presenza di multipli fattori di rischio.

L'analisi multivariata delle variabili in gioco quali fattori clinico-biologici (età, sesso, fattori di rischio) e dati TC (grado di stenosi, tipo di placca e sede anatomica) ha evidenziato principalmente 4 fattori predittori indipendenti di eventi: ipertensione, presenza di sintomatologia simil-anginosa, stenosi significative e placche a componente mista.

I risultati dello studio di sopravvivenza hanno messo in evidenza un elevato tasso di eventi nei pazienti con malattia coronarica significativa alla TC (35.6%), ma anche una non trascurabile percentuale di eventi nei soggetti con placche coronariche non stenosanti (9.1%).

Il divario fra le due popolazioni è già elevato nel primo anno di follow-up: 97.2% di pazienti liberi da eventi cardiovascolari tra la popolazione di pazienti con malattia coronarica non significativa Vs 75% dei pazienti con stenosi critiche. Dopo 2 anni, da una parte abbiamo 96% e dall'altra 69.7%. Nel lungo termine (>2 anni) l'andamento della curva dei pazienti con stenosi critiche si modifica: coloro che non hanno fatto eventi nei primi due anni continuano sostanzialmente a non fare eventi (la percentuale di soggetti liberi da eventi a 4 anni passa dal 69.7% al 65.1%). Tale andamento può essere spiegato dalle caratteristiche delle placche coronariche: i pazienti con lesioni instabili tendono a sviluppare eventi rapidamente (entro i primi 2 anni, in particolare nei primi 12 mesi), mentre i pazienti con lesioni stabili molto più lentamente.

La curva dei pazienti con stenosi non significative continua invece ad essere caratterizzata da una diminuzione piuttosto lenta e costante (da 96% a 92.4% a 4 anni); anche questo può essere spiegato dalla composizione di placca, che in questi soggetti è l'unico predittore

indipendente TC residuo: i pazienti con placche instabili sono soggetti ad eventi anche in presenza di lesioni non critiche.

Questo dato sembrerebbe essere confermato dalla suddivisione del gruppo dei pazienti senza stenosi significative in due sottogruppi, pazienti con coronarie indenni da lesioni e pazienti con lesioni non significative. L'aspetto delle due curve di sopravvivenza da eventi ricalca, anche se in misura più contenuta e meno significativa quelle sopradescritte: mentre i pazienti con coronarie indenni da lesioni quasi non fanno eventi nei primi 2 anni (1.5%), quelli con stenosi non significative nello stesso periodo di tempo subiscono una maggiore riduzione della sopravvivenza (6.6%). A 4 anni le curve sono invece molto simili (sopravvivenza da eventi rispettivamente pari a 93.9% e 90.9%), come mostrato in figura 10.

I dati riferibili alla composizione di placca sono in effetti piuttosto interessanti; le placche a componente mista possono essere considerate come possibile espressione di malattia aterosclerotica meno avanzata e, soprattutto, meno stabile rispetto a quella relativa alle placche calcifiche¹: la presenza di placche a componente mista non solo è risultata essere un fattore prognostico negativo all'analisi univariata, ma anche all'analisi di regressione di Cox, rendendola un predittore indipendente di eventi, peraltro quello più significativo ($p < 0.0001$).

La presenza di placche calcifiche, così come il calcium score, presi singolarmente hanno mostrato una significatività statistica direttamente proporzionale alla quota di calcio (analisi univariata), significatività che non viene tuttavia confermata dalla regressione di Cox: la presenza di placche calcifiche non è risultata un predittore indipendente di eventi ($p = 0.224$).

Una curiosità è quella che riguarda le lesioni sul ramo circonflesso: il rischio di eventi nei pazienti con stenosi significative sul ramo circonflesso è risultato nettamente superiore (Hazard Ratio = 7.679) rispetto a quello dei pazienti con stenosi significative sugli altri rami coronarici, tronco comune compreso (5.323 per il Tronco comune, 3.460 per il ramo IVA e 2.952 per la coronaria destra).

Se si considerano i pazienti con coronarie indenni da lesioni, solo lo 0.8% sviluppa eventi nell'arco dei primi 12 mesi , percentuale che sale all' 1.5% dopo 2 anni. Questo dato conferma l'ottimo valore predittivo negativo attribuito alla TC (98-99%), in linea con quanto riportato in letteratura.

Limiti

Altri studi volti a fornire il valore prognostico della TC presenti in letteratura ⁷¹⁻⁷² riportano tra i limiti la presenza di un campione disomogeneo di pazienti (sono stati inclusi anche quelli con malattia coronarica nota ed i pazienti rivascolarizzati) e non particolarmente numeroso (circa 100-200 pazienti), con un follow up medio di poco superiore a 1 anno.

Tutti questi limiti sono stati superati nel presente studio, che tuttavia presenta quale limite maggiore (in parte legato alla durata del follow-up) l'impiego di un'apparecchiatura a 16 strati, che per quanto valida non può certo essere considerata come un tomografo allo "stato dell'arte".

CONCLUSIONI

In questo studio, la TC ha fornito informazioni prognostiche indipendenti nella predizione di eventi cardiovascolari.

I pazienti con coronarie indenni da significative lesioni hanno una prognosi ottima mentre quelli con malattia significativa hanno un elevato tasso di eventi.

Nel breve termine il divario è più accentuato (a 12 mesi il 97.2% dei pazienti con lesioni non significative è libero da eventi, contro il 75% dei pazienti con malattia coronarica significativa).

I pazienti con coronarie completamente indenni da lesioni hanno una prognosi ancora migliore (99.2% a 12 mesi).

Nel lungo termine (fino a 56 mesi di follow-up) la differenza tra le curve si attenua, ma resta comunque decisamente significativa (a 4 anni il 92.4% dei pazienti con lesioni non significative è libero da eventi, contro il 65.1% dei pazienti con malattia coronarica significativa).

Il rischio di eventi correla con diversi fattori clinici (età, dislipidemia, ipertensione, presenza di sintomatologia dolorosa) e strumentali TC (Ca score, stenosi significative, numero di placche coronariche e composizione).

Dopo correzione con le variabili cliniche di base (analisi multivariata) le variabili TC quali tipologia e numero di placche, severità di stenosi e sede sono rimasti predittori indipendenti di eventi.

In particolare i predittori indipendenti più significativi sono risultati essere la presenza di stenosi significative ($p = 0.018$) e la presenza di placche miste ($p < 0.0001$).

In base a questi dati, la TC si conferma una metodica non invasiva estremamente accurata nella valutazione delle coronarie, in grado di fornire informazioni precise riguardo alla presenza di due tra i più significativi predittori indipendenti di eventi cardiovascolari quali presenza e severità delle stenosi e composizione delle placche aterosclerotiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Wyngaarden, Smith, Bennet. Cecil: Textbook of medicine, part VI, 19th edition, 1996. Edn. Saunders, Philadelphia
2. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995; 92(5):1355-74.
3. Assmann G, Carmena R, Cullen P, Fruchart JC, Jossa F, Lewis B, Mancini M, Paoletti R. Coronary heart disease: reducing the risk: a worldwide view. International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease. *Circulation*. 1999;100(18):1930-8.
4. Crawford MH, Di Marco JP, Paulus WJ. *Cardiology*. Second edition. Mosby-Elsevier Limited, 2004
5. Deanfield JE. Targeting the atherosclerotic process in clinical practice. A new look at established agents. *Atherosclerosis*. 2002; 165(2):189-90.
6. Sones FM Jr. Cine-coronary arteriography. *Ohio Med*. 1962;58:1018-9.
7. Ricketts HJ, Abrams HL. Percutaneous selective coronary cine arteriography. *JAMA*. 1962;181:620-4.
8. Judkins MP. Selective coronary arteriography. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology*. 1967;89(5):815-24.
9. Noto TJ Jr, Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR Jr, Vetrovec GW. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1991;24(2):75-83.

10. Windecker S, Maier-Rudolph W, Bonzel T, Heyndrickx G, Lablanche JM, Morice MC, Muhlberger V, Neuhaus KL, Piscione F, van den Brand M, Wijns W, Meier B. Interventional cardiology in Europe 1995. Working Group Coronary Circulation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 1999; 20(7):484-95.
11. Achenbach S, Kessler W, Moshage WE, Ropers D, Zink D, Kroeker R, Nitz W, Laub G, Bachmann K. Visualization of the coronary arteries in three-dimensional reconstructions using respiratory gated magnetic resonance imaging. *Coron Artery Dis.* 1997;8(7):441-8.
12. Achenbach S, Moshage W, Bachmann K. Noninvasive coronary angiography by contrast-enhanced electron beam computed tomography. *Clin Cardiol.* 1998;21(5):323-30.
13. Fiorino AS. Electron-beam computed tomography, coronary artery calcium, and evaluation of patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1998;128(10):839-47.
14. Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology.* 1998;208(3):807-14.
15. Rensing BJ, Bongaerts A, van Geuns RJ, van Ooijen P, Oudkerk M, de Feyter PJ. Intravenous coronary angiography by electron beam computed tomography: a clinical evaluation. *Circulation.* 1998; 98(23):2509-12.
16. van Geuns RJ, Wielopolski PA, de Bruin HG, Rensing BJ, Hulshoff M, van Ooijen PM, de Feyter PJ, Oudkerk M. MR coronary angiography with breath-hold targeted volumes: preliminary clinical results. *Radiology.* 2000; 217(1):270-7.
17. Kim WY, Danias PG, Stuber M, Flamm SD, Plein S, Nagel E, Langerak SE, Weber OM, Pedersen EM, Schmidt M, Botnar RM, Manning WJ. Coronary

magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med.* 2001; 345(26):1863-9

18. Achenbach S, Ropers D, Regenfus M, Pohle K, Giesler T, Moshage W, Daniel WG. Noninvasive coronary angiography by magnetic resonance imaging, electron-beam computed tomography, and multislice computed tomography. *Am J Cardiol.* 2001;88(2A):70E-73E.

19. Achenbach S, Giesler T, Ropers D, Ulzheimer S, Derlien H, Schulte C, Wenkel E, Moshage W, Bautz W, Daniel WG, Kalender WA, Baum U. Detection of coronary artery stenoses by contrast-enhanced, retrospectively electrocardiographically-gated, multislice spiral computed tomography. *Circulation.* 2001; 103(21):2535-8.

20. Knez A, Becker CR, Leber A, Ohnesorge B, Becker A, White C, Haberl R, Reiser MF, Steinbeck G. Usefulness of multislice spiral computed tomography angiography for determination of coronary artery stenoses. *Am J Cardiol.* 2001; 88(10):1191-4.

21. Becker CR, Knez A, Leber A, Treede H, Ohnesorge B, Schoepf UJ, Reiser MF. Detection of coronary artery stenoses with multislice helical CT angiography. *J Comput Assist Tomogr.* 2002; 26(5):750-5.

22. Nieman K, Cademartiri F, Lemos PA, Raaijmakers R, Pattynama PM, de Feyter PJ. Reliable noninvasive coronary angiography with fast submillimeter multislice spiral computed tomography. *Circulation.* 2002; 106(16):2051-4.

23. Kopp AF, Schroeder S, Kuettner A, Baumbach A, Georg C, Kuzo R, Heuschmid M, Ohnesorge B, Karsch KR, Claussen CD. Non-invasive coronary angiography with high resolution multidetector-row computed tomography. Results in 102 patients. *Eur Heart J.* 2002; 23(21):1714-25.

24. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grunenfelder J, Marincek B, Wildermuth S. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J*. 2005; 15:1482-7.
25. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, Becker A, Nikolaou K, Paul S, Wintersperger B, Reiser M, Becker CR, Steinbeck G, Bookstegers P. 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*. 2005; 46(1):147-54.
26. Achenbach S, Ropers D, Pohle FK, et al. Detection of coronary artery stenoses using multi-detector CT with 16 x 0.75 collimation and 375 ms rotation. *Eur Heart J* 2005;26:1978–1986.
27. Kuettner A, Beck T, Drosch T, Kettering K, Heuschmid M, Burgstahler C, Claussen CD, Kopp AF, Schroeder S. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary imaging using 16-detector slice spiral computed tomography with 188 ms temporal resolution. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(1):123-7.
28. Cademartiri F, Marano R, Luccichenti G, Mollet N, Runza G, Galia M, Belgrano M, Gualerzi M, Brambilla L, Coruzzi P, Midiri M. Image assessment with multislice CT coronary angiography. *Radiol Med (Torino)*. 2005; 109(3):198-207.
29. Mollet NR, Cademartiri F, Krestin GP, McFadden EP, Arampatzis CA, Serruys PW, de Feyter PJ. Improved diagnostic accuracy with 16-row multi-slice computed tomography coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(1):128-32.
30. Heuschmid M, Kuettner A, Schroeder S, Trabold T, Feyer A, Seemann MD, Kuzo R, Claussen CD, Kopp AF. ECG-gated 16-MDCT of the coronary arteries: assessment of image quality and accuracy in detecting stenoses. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(5):1413-9.

31. Cademartiri F, Runza G, Marano R, Luccichenti G, Gualerzi M, Brambilla L, Galia M, Krestin GP, Coruzzi P, Midiri M, Belgrano M. Diagnostic accuracy of 16-row multislice CT angiography in the evaluation of coronary segments. *Radiol Med (Torino)*; 109:91-7.
32. Aviram G, Finkelstein A, Herz I, Lessick J, Miller H, Graif M, Keren G. Clinical value of 16-slice multi-detector CT compared to invasive coronary angiography. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2005; 7(1):21-8.
33. Moon JY, Chung N, Choi BW, Choe KO, Seo HS, Ko YG, Kang SM, Ha JW, Rim SJ, Jang Y, Shim WH, Cho SY. The utility of multi-detector row spiral CT for detection of coronary artery stenoses. *Yonsei Med J*. 2005; 46(1):86-94.
34. Dirksen MS, Jukema JW, Bax JJ, Lamb HJ, Boersma E, Tuinenburg JC, Geleijns J, van der Wall EE, de Roos A. Cardiac multidetector-row computed tomography in patients with unstable angina. *Am J Cardiol*. 2005; 95(4):457-61.
35. Morgan-Hughes GJ, Roobottom CA, Owens PE, Marshall AJ. Highly accurate coronary angiography with submillimetre, 16 slice computed tomography. *Heart*. 2005; 91:308-13.
36. Fine JJ, Hopkins CB, Hall PA, Delphia RE, Attebery TW, Newton FC. Noninvasive coronary angiography: agreement of multi-slice spiral computed tomography and selective catheter angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2004; 20:549-52.
37. Mollet NR, Cademartiri F, Nieman K, Saia F, Lemos PA, McFadden EP, Pattynama PM, Serruys PW, Krestin GP, de Feyter PJ. Multislice spiral computed tomography coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 2004 ; 43(12):2265-70.

38. Martuscelli E, Romagnoli A, D'Eliseo A, Razzini C, Tomassini M, Sperandio M, Simonetti G, Romeo F. Accuracy of thin-slice computed tomography in the detection of coronary stenoses. *Eur Heart J*. 2004;25:1043-8.
39. Kuettner A, Trabold T, Schroeder S, Feyer A, Beck T, Brueckner A, Heuschmid M, Burgstahler C, Kopp AF, Claussen CD. Noninvasive detection of coronary lesions using 16-detector multislice spiral computed tomography technology: initial clinical results. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(6):1230-7.
40. Ropers D, Baum U, Pohle K, Anders K, Ulzheimer S, Ohnesorge B, Schlundt C, Bautz W, Daniel WG, Achenbach S. Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. *Circulation*. 2003;107(5):664-6.
41. Nieman K, Cademartiri F, Lemos PA, Raaijmakers R, Pattynama PM, de Feyter PJ. Reliable noninvasive coronary angiography with fast submillimeter multislice spiral computed tomography. *Circulation*. 2002;106(16):2051-4.
42. Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CA, et al. High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. *Circulation* 2005;112: 2318–2323.
43. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of non-invasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:552–557.
44. Pugliese F, Mollet N, Runza G, et al. Diagnostic accuracy on non-invasive 64-slice CT coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *Eur Radiol* 2006;16:575–682.
45. Ropers D, Rixe J, Anders K, et al. Usefulness of multidetector row spiral computed tomography with 64-x 0.6-mm collimation and 330-ms rotation for the

noninvasive detection of significant coronary artery stenoses. *Am J Cardiol* 2006;97:343–348.

46. Vanhoenacker PK, Heijenbrok-Kal MH, Van Heste R, Decramer I, Van Hoe LR, et al. Diagnostic Performance of Multidetector CT Angiography for Assessment of Coronary Artery Disease: Meta-analysis. *Radiology* 2007; 244:419–428.

47. Hendel RC et al. 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.* 2006; 48:1475-1497

48. Hunold P, Vogt FM, Schmermund A, Debatin JF, Kerkhoff G, Budde T, Erbel R, Ewen K, Barkhausen J. Radiation exposure during cardiac CT: effective doses at multi-detector row CT and electron-beam CT. *Radiology.* 2003; 226(1):145-52.

49. Bae KT, Hong C, Whiting BR. Radiation dose in multidetector row computed tomography cardiac imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2004; 19(6):859-63.

50. Trabold T, Buchgeister M, Kuttner A, Heuschmid M, Kopp AF, Schroder S, Claussen CD. Estimation of radiation exposure in 16-detector row computed tomography of the heart with retrospective ECG-gating. *Rofo.* 2003; 175(8):1051-5.

51. Clark AL, Brennan AG, Robertson LJ, McArthur JD. Factors affecting patient radiation exposure during routine coronary angiography in a tertiary referral centre. *Br J Radiol.* 2000; 73(866):184-9.
52. Gopal A, Mao SS, Karlsberg D, Young E, Waggoner J, Ahmadi N, Pal RS, Leal J, Karlsberg RP, Budoff MJ. Radiation reduction with prospective ECG-triggering acquisition using 64-multidetector computed tomographic angiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2008 Dec 3. [Epub ahead of print]
53. Paul JF, Abada HT. Strategies for reduction of radiation dose in cardiac multislice CT. *Eur Radiol.* 2007 Aug;17(8):2028-37.
54. Abada HT, Larchez C, Daoud B, Sigal-Cinqualbre A, Paul JF. MDCT of the coronary arteries: feasibility of low-dose CT with ECG-pulsed tube current modulation to reduce radiation dose. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Jun;186(6 Suppl 2):S387-90
55. Choi HS, Choi BW, Choe KO, Choi D, Yoo KJ, Kim MI, Kim J. Pitfalls, artifacts, and remedies in multi-detector row CT coronary angiography. *Radiographics.* 2004; 24(3):787-800.
56. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc.* 1999 Mar;74(3):243-52
57. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Jr., Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T 3rd (1994) Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 90:2645–2657
58. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjendahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers

J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL (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

59. Iskander S, Iskandrian AE (1998) Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 32:57–62

60. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, Fayad Z, Budoff MJ, Rumberger J, Naqvi TZ, Shaw LJ, Faergeman O, Cohn J, Bahr R, Koenig W, Demirovic J, Arking D, Herrera VL, Badimon J, Goldstein JA, Rudy Y, Airaksinen J, Schwartz RS, Riley WA, Mendes RA, Douglas P, Shah PK (2006) From vulnerable plaque to vulnerable patient- Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol* 98:2H–15H

61. Nissen SE, Yock P (2001) Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 103:604–616

62. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, Tsiamis E, Dernellis J, Toutouzas K, Stefanadi E, Toutouzas P (1999) Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: A new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation* 99:1965–1971

63. Kawasaki M, Bouma BE, Bressner J, Houser SL, Nadkarni SK, MacNeill BD, Jang IK, Fujiwara H, Tearney GJ (2006) Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and integrated backscatter intravascular ultrasound images for tissue characterization of human coronary plaques. *J Am Coll Cardiol* 48:81–88

64. Takano M, Mizuno K, Okamatsu K, Yokoyama S, Ohba T, Sakai S (2001) Mechanical and structural characteristics of vulnerable plaques: analysis by coronary angioscopy and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 38:99–104
65. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997;18:394–413.
66. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography:summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1091–110.
67. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1318–33.
68. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1531–40.
69. Sozzi FB, Elhendy A, Roelandt JR, et al. Long-term prognosis after normal dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol* 2003;92: 1267–70.
70. Yao SS, Qureshi E, Sherrid MV, Chaudhry FA. Practical applications in stress echocardiography: risk stratification and prognosis in patients with known or suspected ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1084–90

71. Gaemperli O, Valenta I, Schepis T, Husmann L, Scheffel H, Desbiolles L, Leschka S, Alkadhi H, Kaufmann PA. Coronary 64-slice CT angiography predicts outcome in patients with known or suspected coronary artery disease. *Eur Radiol.* 2008;18(6):1162-73.

72. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, Boersma E, de Roos A, van der Wall EE, Bax JJ. Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(1):62-70.