



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

**CORSO DI DOTTORATO IN  
FISIOPATOLOGIA ED IMAGING CARDIO-TORACO-VASCOLARE  
XXXII CICLO**

Coordinatori del corso di Dottorato:

Prof. Federico Venuta

Prof. Pasquale Pignatelli

**Strategie dell'imaging diagnostico nella gestione di pazienti con angina stabile e rischio  
intermedio di patologia coronarica: studio comparativo dell'efficacia di tecniche  
diagnostiche esistenti.**

Tesi di Dottorato di Ricerca in Radiodiagnostica

Candidato:

Dott. Giuseppe Cannavale

Dipartimento di Scienze Radiologiche

Sapienza Università di Roma

N° matricola: 1038533

Tutor:

Prof. Carlo Catalano

Dipartimento di Scienze Radiologiche

Sapienza Università di Roma

Prof. Marco Francone

Dipartimento di Scienze Radiologiche

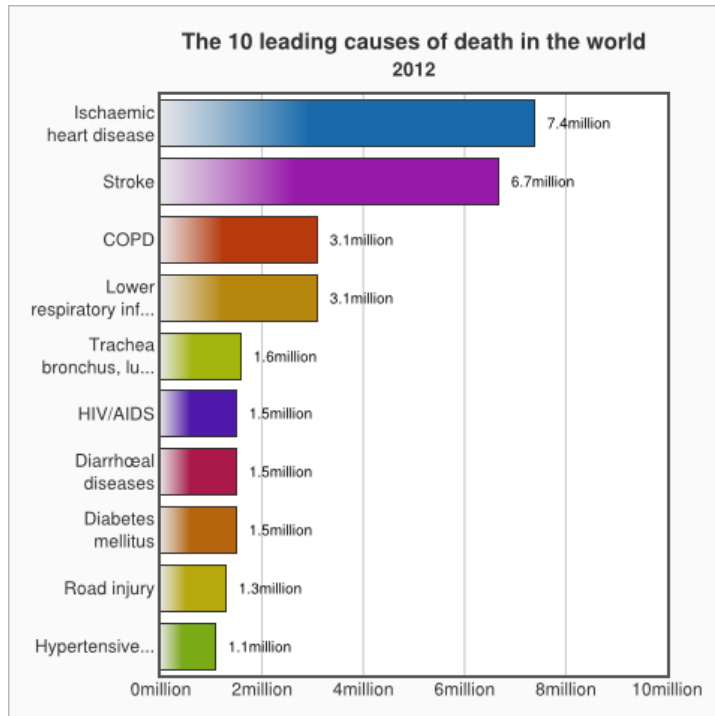
Sapienza Università di Roma

<b>INDICE</b>	<b>pag.</b>
Angina pectoris	4
Cardio-TC	22
Angiografia coronarica	57
Parte Sperimentale: introduzione	69
Scopo dello studio	72
Materiali e metodi	74
Risultati	87
Discussione	106
Conclusioni	114
Bibliografia	116



## Capitolo 1. Angina pectoris

Secondo l'ultimo report dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la principale di cause di morte nel 2012 risultava ancora le malattie cardiovascolari con un percentuale del



13.2% e con numero di decessi di 7.4 milioni [1]. Per tale ragione, vi è sempre un maggior interesse nella ricerca medica inerente alle malattie cardiovascolari al fine di conoscerne meglio la patofisiologia, definirne una diagnosi in maniera sempre più precoce e precisa, ottimizzare il management di questi pazienti e migliorare l'outcome

attraverso una terapia basata sull'Evidence Based Medicine (EBM) nel miglior interesse del paziente stesso.

La moderna classificazione delle patologie cardiovascolari le divide in: Sindromi Coronariche Acute (SCA) (a loro volta divise in: infarto miocardico acuto con sovra-slivellamento del tratto ST, infarto miocardico acuto con senza sovra-slivellamento del tratto ST e angina instabile) [2-4] ed angina stabile [5].

### *1. Definizione di angina pectoris*

Si definisce angina pectoris la sensazione di dolore toracico e/o pressione pre-cordiale dovuta a un mismatch fra la domanda e la richiesta metabolica a livello del muscolo cardiaco [6]. Le cause principali sono ascrivibili principalmente a una patologia stenotica delle coronarie ma anche ad anemia, aritmie cardiache e scompenso cardiaco [7].



Tuttavia, vi è una scarsa correlazione fra il dolore anginoso e l'entità del sottostante deficit di ossigeno miocardico, tale assenza di relazione può portare a dei falsi negativi se i pazienti sono valutati esclusivamente da un punto di vista clinico. Nonostante ciò nel 1967, la società

**Table 1 : Grading of angina pectoris according to CCS classification**

Class	Description of Stage
I	"Ordinary physical activity does not cause...angina," such as walking or climbing stairs. Angina occurs with strenuous, rapid, or prolonged exertion at work or recreation.
II	"Slight limitation of ordinary activity." Angina occurs on walking or climbing stairs rapidly; walking uphill; walking or stair climbing after meals; in cold, in wind, or under emotional stress; or only during the few hours after awaking. Angina occurs on walking than 2 blocks on the level and climbing more than 1 flight of ordinary stairs at a normal pace and under normal conditions.
III	"Marked limitations of ordinary physical activity." Angina occurs on walking 1 to 2 blocks on the level and climbing 1 flight of stairs under normal conditions and at a normal pace.
IV	"Inability to carry on any physical without discomfort-anginal symptoms may be present at rest

CCS indicates Canadian Cardiovascular Society

canadese di cardiologia definisce la sua gravità clinica attraverso uno score che va da 1 a 4 (vedi tabella) [8, 9].

Da un punto di vista epidemiologico, invece, abbiamo una incidenza dell'1% annuo negli uomini fra i 45 e i 65 anni con un aumento fino al 4% fra i 75 e gli 85 anni [10]. La

prevalenza dell'angina aumenta con l'età in entrambi i sessi: dal 5-7 % nelle donne di età compresa tra 45-64 anni al 10 - 12 % nelle donne di età compresa tra 65-84 e dal 4-7% negli uomini di età compresa tra 45-64 anni al 12 - 14% negli uomini di età compresa tra 65-84 anni [11]. Tuttavia, va ricordato che da un punto di vista epidemiologico i dati sono estrapolati attraverso esclusivamente una valutazione clinica mediante il questionario proposto da Rose nel 1968. [12]

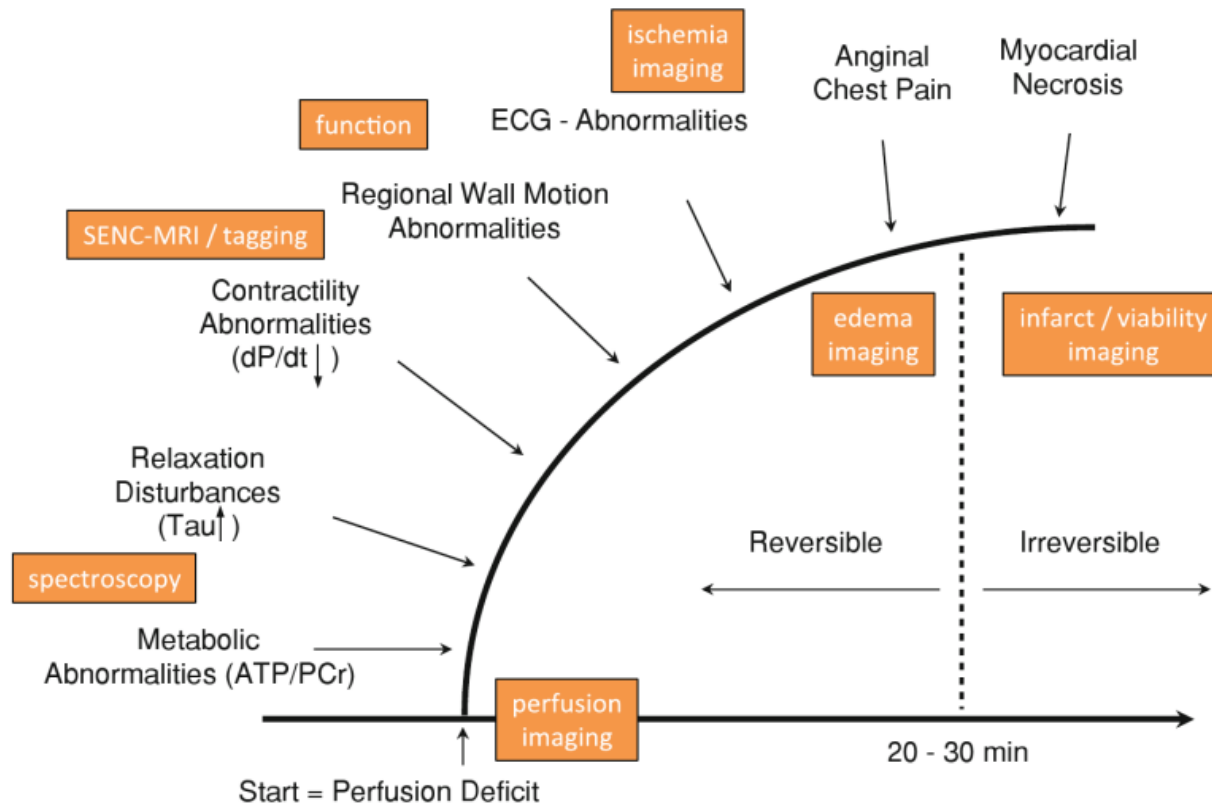
Il tasso di morte annuale è stimato fra 1.2 e 2.4% annuo [13-15].

Da un punto di vista fisiopatologico, benché, diversi sia i meccanismi alla base (vedi paragrafi sottostanti), la cascata comune prevede [16] (Figura n. 1):

- Aumento della concentrazione di H<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> a livello del sangue venoso che drena il territorio ischemico
- Segni di alterazione ventricolare diastolica e, successivamente, sistolica,

- Presenza di modificazioni elettrocardiografiche (livellamento del tratto ST e presenza di onde T patologiche)
- Dolore toracico di origine cardiaca (angina).

Figura 1. Cascata ischemica [17]



I fattori di rischio principali per lo sviluppo di un'angina cronica sono: ipertensione, diabete, storia familiare, fumo, obesità, ipercolesterolemia e vita sedentaria [7].

Age	Typical angina		Atypical angina		Non-anginal pain	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

Da un punto di vista clinico i sintomi sono: dolore toracico, dispnea, astenia e palpitazione [7] e, generalmente, insieme all'anamnesi possono essere sufficienti per compiere una

diagnosi e definire la gravità della patologia [18]. Caratteristicamente il discomfort non ha una durata superiore ai 10 minuti ed è, strettamente, correlato con l'esercizio fisico ed è prontamente diminuito da i nitrati sublinguali [19].

Vista l'alta prevalenza di questa patologia, è, estremamente, comune anche negli ambulatori di medicina generale; per tale ragione Bösner e colleghi hanno proposto uno score predittivo con sensibilità dell'87.1% (95 % IC 79.9 -94.2 %) e una specificità dell'80.8% (77.6 % -83.9 %) [20].

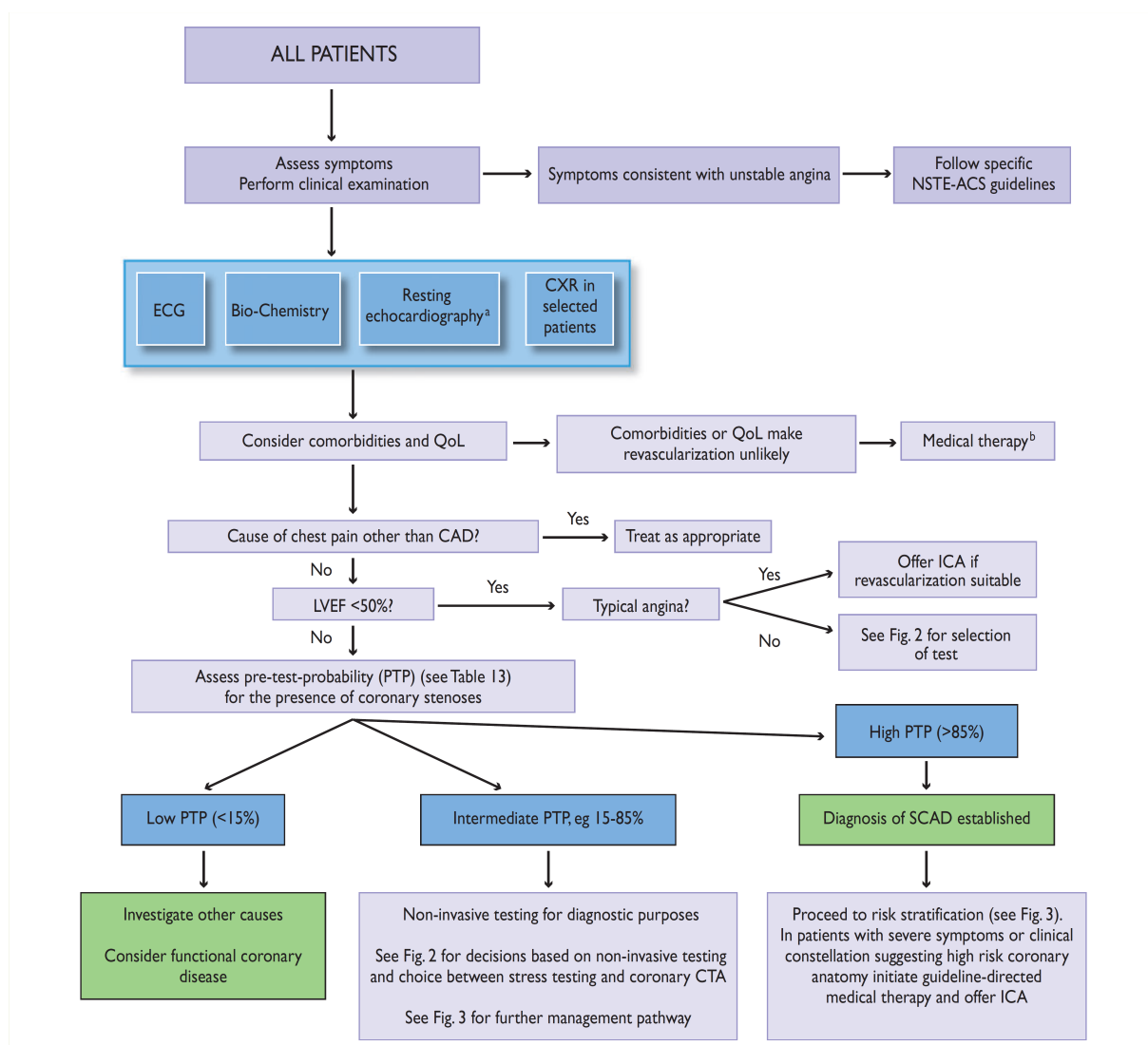
Per quanto riguarda la valutazione clinica, l'esame obiettivo ha una funzione prettamente di escludere altre patologie che possono causare tale sintomatologia come: anemia, ipertensione, patologie valvolari, aritmia e cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva [20, 21]

Per quanto concerne il management essi si fonda su la probabilità pre-test di avere una CAD (Coronary Arteries Disease) [7, 22]. A tale definizione probabilistica è necessario aggiungere [7]:

- Test di prima linea laboratoristici come: Troponina I (raccomandazione 1 A), valutazione dell'emoglobina (1 B), controllo dell'emoglobina glicata (1B), creatinina sierica (1B), assetto lipidico (1C), assetto tiroideo (1C), assetto epatico (1C), Creatin-Chinasi isoforma MB (1C) e BNP/NT-proBNP (2aC).
- ECG a riposo e dopo attacco ischemico (1C)
- Ecocardiografia trans-toracica (1B) ed eco-color-Doppler delle arterie carotidi (2aC)
- Radiografia del torace in due proiezioni, in tutti pazienti con dolore toracico atipico (1C) e con sospetto scompenso cardiaco (2aC).

Una volta che, attraverso il risultato di tali test si ha un inquadramento migliore, in maniera olistica del soggetto, anche in considerazione del cambiamento concettuale attraverso l'introduzione di rischio cardiovascolare globale [23], si può procedere con il management strumentale e terapeutico del paziente [7] (Figura n. 2).

Figura 2. Scelte terapeutiche in base alla probabilità pre-test [7]



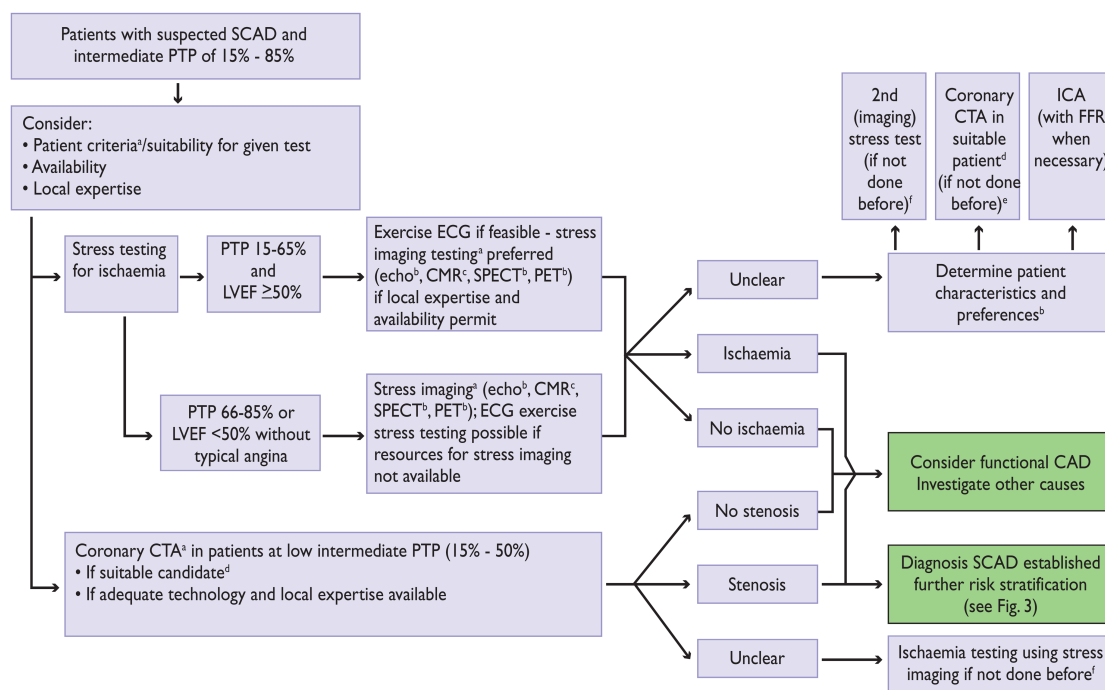
Quello che si evince dalle linee guida europee del 2013 [7] è che la stratificazione probabilistica pre-test riveste un ruolo centrale nelle future scelte diagnostiche e terapeutiche, configurando un'ottima base di partenza per inquadrare il paziente. Essenzialmente si configurano 3 classi di rischio:

- Basso rischio: < 15%
- Medio rischio: 15-85%
- Alto rischio: > 85%

In caso di basso rischio (<15%) occorre valutare e prendere in considerazione patologie funzionali delle coronarie come l'angina di Prinzmetal (vedi paragrafo 1,1,1) oppure patologie del microcircolo come la sindrome X (vedi paragrafo 1,1,3).

Nel gruppo dei pazienti a rischio intermedio (15-85%), invece il management è molto più complesso. Tale intrinseca complessità è giustificata dalla grande forbice percentuale presente all'interno di tale categoria di rischio e alla grande differenza in termini di quadro clinico e sottostante processo fisiopatologico (Figura n. 3). Lo studio DISCHARGE è stato concepito al fine di comprendere in modo migliore quale metodica di imaging cardiovascolare fosse la più indicata, specialmente nel sottogruppo 15-60%, fra la coronarografia (ICA) e la TC angiografica delle coronarie (CCTA).

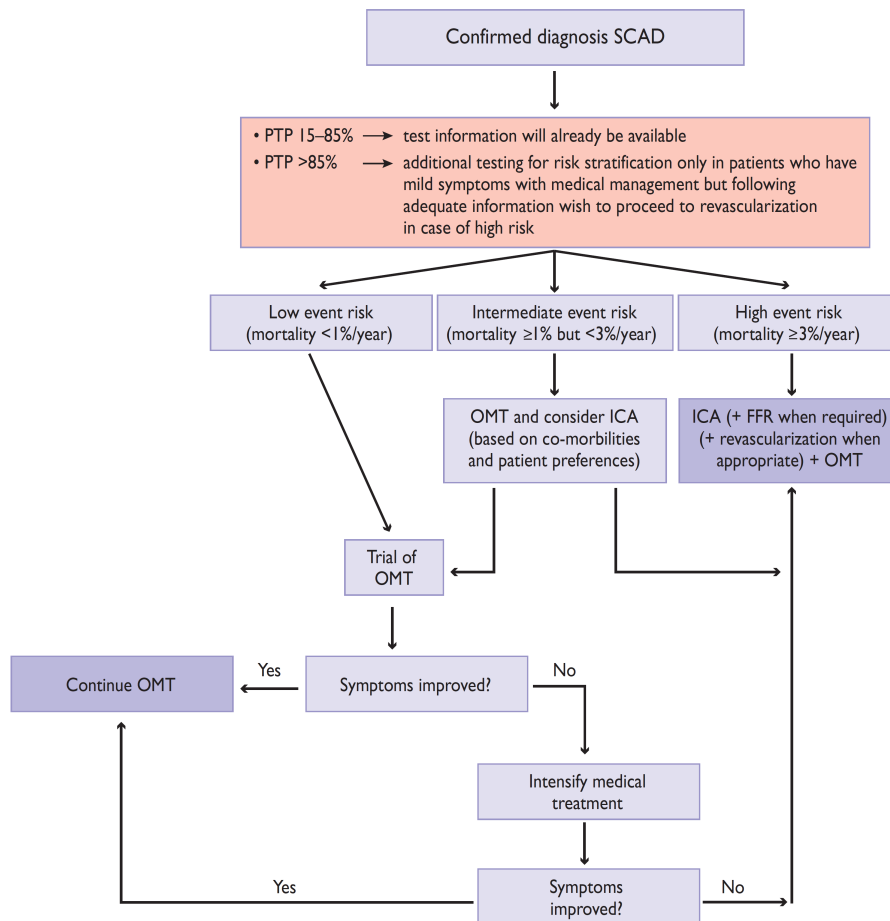
Figura 3. Management del paziente a rischio intermedio [7]



In pazienti con alto rischio, invece, è essenziale effettuare la diagnosi di malattia coronarica sospetta (SCAD) cui deve seguire una un terapia medica ottimale (OMT) e proporre una ICA

diagnostica, seguita, eventualmente, da una Percutaneous Coronary Intervention (PCI) se indicato [7]. Inoltre in questo gruppo di pazienti va effettuata una successiva stratificazione del rischio al fine di definire meglio la strategia terapeutica (Figura n. 4).

Figura 4. Stratificazione del rischio [7]



L'angina pectoris a sua volta può essere ulteriormente classificata in 3 sotto-categorie, tuttavia profondamente diverse fra loro da un punto di vista: fisiopatologico, clinico, diagnostico, terapeutico e prognostico. [7]

### 1.1 Angina stabile

L'angina stabile ha una prevalenza stimata 30.000-40.000 casi ogni milione di abitanti (3-4%) ed aumenta proporzionalmente all'età [6].

L'angina stabile può essere inserita in maniera più estensiva nella definizione di Suspected Coronary Arteries Disease (SCAD); in questa categoria, estremamente vasta di pazienti, possono essere inseriti, oltre che i pazienti con dolore toracico o equivalente ischemico (dispnea), i pazienti che sono asintomatici ma in trattamento per una patologia coronarica nota o non nota e coloro che riferiscono sintomi per la prima volta ma che possono essere clinicamente considerati in una condizione cronica stabile [7].

L'angina stabile si riferisce al classico dolore toracico provato dal paziente durante uno sforzo di qualsiasi entità: proprio la caratterizzazione di tale sforzo e del suo grado sono alla base della classificazione clinica di questa patologia [8, 9]. Generalmente, è possibile definire un livello di esercizio fisico per il quale si ha l'insorgenza di tale discomfort toracico e caratteristicamente si ha una pronta diminuzione quando il paziente cessa tale attività fisica. E' possibile, tuttavia, considerare un'angina stabile a soglia variabile (angina di Prinzmetal [24]), la cui patogenesi non è oggi del tutto chiarita, ma che sembra ascrivibile alla presenza di una placca aterosclerotica non significativa su cui si inserisce un processo di vasospasmo coronarico. Tale aumentato rischio di spasmo è dovuto al danno endoteliale e al microambiente distrettuale, evidenziabile nei pressi della placca, di cui l'infiammazione è sicuramente l'attrice centrale [25]. Fattori di rischio addizionali che possono portare al vasospasmo sono: stress, esposizione al freddo, fumo ed uso di cocaina [25]. Da un punto di vista fisiopatologico l'aterosclerosi risulta essere il processo centrale nella genesi dell'angina stabile (Figura 1.1 e Figura 1.2) [7].

Figura 1.1 progressione fisiopatologia dell'aterosclerosi

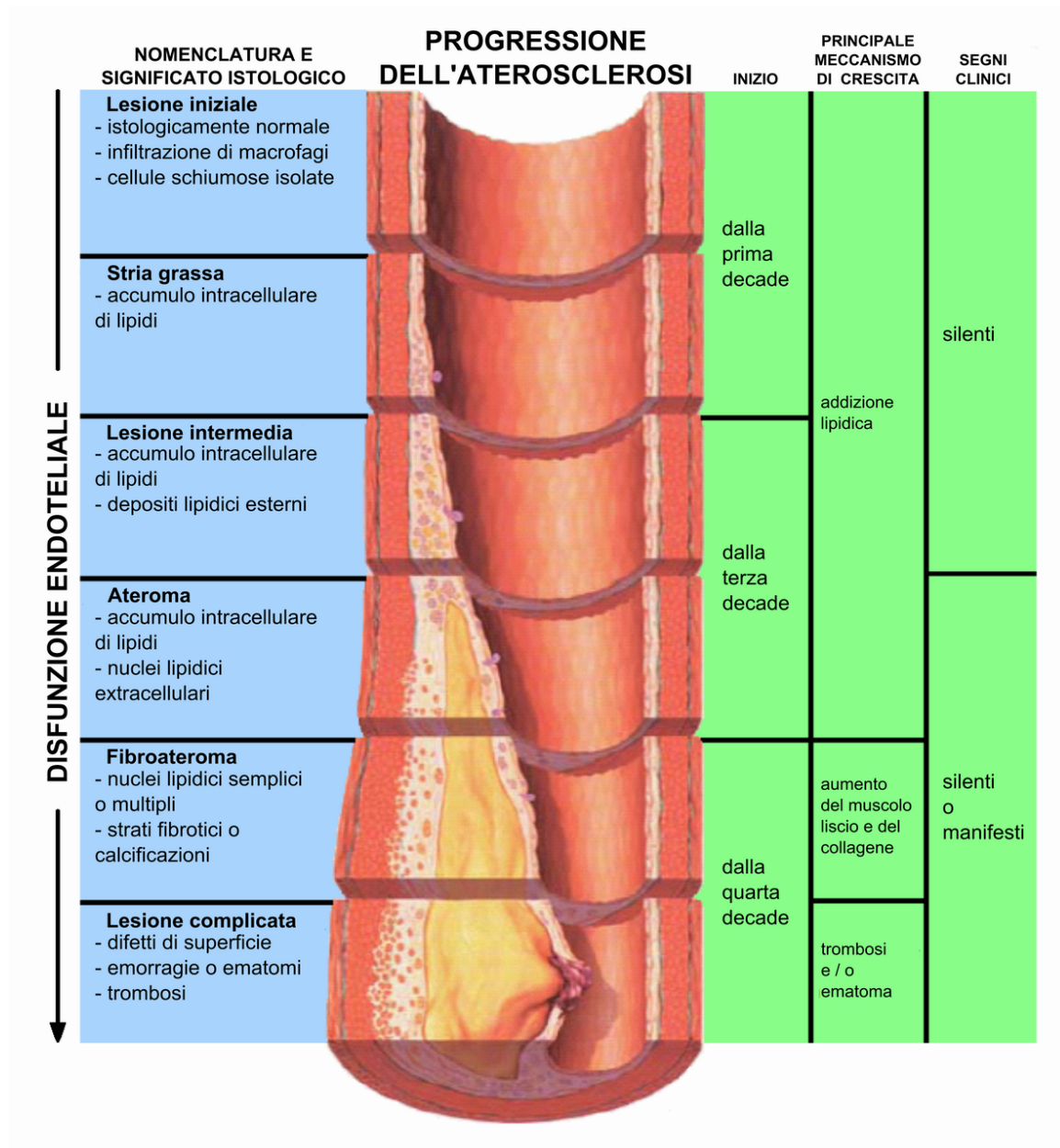
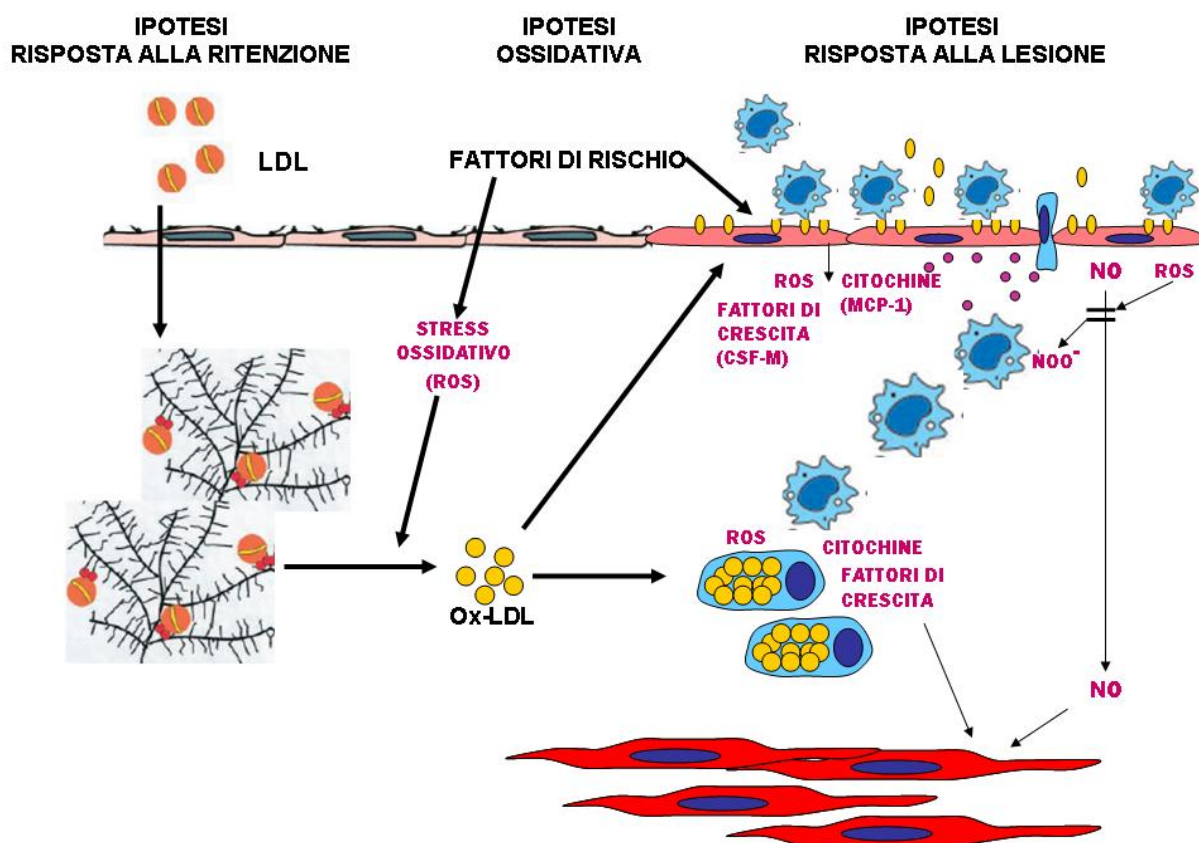




Figura 1.2 patogenesi dell'aterosclerosi



L'aterosclerosi è una patologia cronica e correlata al crescente interesse della medicina moderna non solo per il prolungamento della vita ma, bensì, anche per la qualità della della stessa, attraverso la definizione dei Quality Adjusted Life Years (QALY)[26]; l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) ha proposto uno score per definire meglio l'efficacia del trattamento e la sua ricaduta sul paziente [27] (Figura n. 1.3).

Figura 1.3 Schema ANMCO [27]

Tabella 2. Il Cardiotest ANMCO.

Cardiotest ANMCO		Punteggio	
1.	<p>Nel corso delle sue abituali attività, le è capitato di avere negli ultimi 3 mesi una sensazione di oppressione al torace, dolore al petto o affanno:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ quando si vestiva o faceva il bagno</li> <li>▪ mentre camminava o faceva piccole attività domestiche</li> <li>▪ solo se saliva le scale, o portava pesi, o camminava a passo veloce</li> </ul>	NO <input type="checkbox"/> 0	SI <input type="checkbox"/> 3
		NO <input type="checkbox"/> 0	SI <input type="checkbox"/> 2
		NO <input type="checkbox"/> 0	SI <input type="checkbox"/> 1
2.	<p>Nell'ultimo mese le sensazioni di oppressione al torace, dolore al petto o affanno:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sono state più frequenti che in passato</li> <li>▪ i disturbi si sono presentati più volte nelle ultime due settimane</li> </ul>	NO <input type="checkbox"/> 0	SI <input type="checkbox"/> 2
		NO <input type="checkbox"/> 0	SI <input type="checkbox"/> 3
3.	Ha dovuto assumere le medicine sotto la lingua (Carvasin, Trinitrina, Natispray) a causa di questi disturbi?	NO <input type="checkbox"/> 0	SI <input type="checkbox"/> 2
4.	Ha avuto necessità di assumere queste medicine nelle ultime due settimane?	NO <input type="checkbox"/> 0	SI <input type="checkbox"/> 3
<b>TOTALE PUNTEGGIO</b>		-----	
<p>N.B. Un <b>punteggio complessivo ≥3</b> indica che la sintomatologia non è controllata in modo ottimale e quindi necessita una rivalutazione cardiologica.</p>			

Da un punto di vista terapeutico, invece, dobbiamo considerare due aspetti:

- Modificazione dei fattori di rischio e prevenzione dell'ischemia miocardica.
- Controllo dell'angina stabile

Per raggiungere tali obiettivi possiamo agire su 3 differenti livelli:

- Non farmacologico
- Farmacologico
- Interventistico/chirurgico

Da un punto di vista non farmacologico vanno presi in considerazione la modificazione del regime dietetico, la cessazione dell'abitudine tabagica se presente e l'esercizio fisico [7].

Considerando l'aspetto farmacologico, invece, si agisce a due livelli:

- Controllo farmacologico dei fattori di rischio. Fra questi ricordiamo: ipertensione, diabete mellito, dislipidemie e l'eventuale terapia ormonale sostitutiva.
- Controllo della patologia sottostante, gli scopi principali sono: prevenire i MACE e migliorare la qualità della vita. Tale obiettivo può essere raggiunto attraverso l'uso di farmaci anti-ischemici come i nitrati, beta-bloccanti e Ca-antagonisti centrali (1A) [7]. Mentre per prevenire i MACE possono essere utilizzati: aspirina (1A), clopidogrel (se intolleranti alla cardio aspirina) (1B), statine (1A) e ACE-inibitori (1A) [7].

Se, nonostante una terapia medica ottimale (OMT), il paziente non risponde in maniera sufficiente ai farmaci, può essere presa in considerazione la Percutaneous Coronary Intervention (PCI) oppure il bypass aorto-coronarico (CABG) (vedi capitolo "la coronarografia") [7].

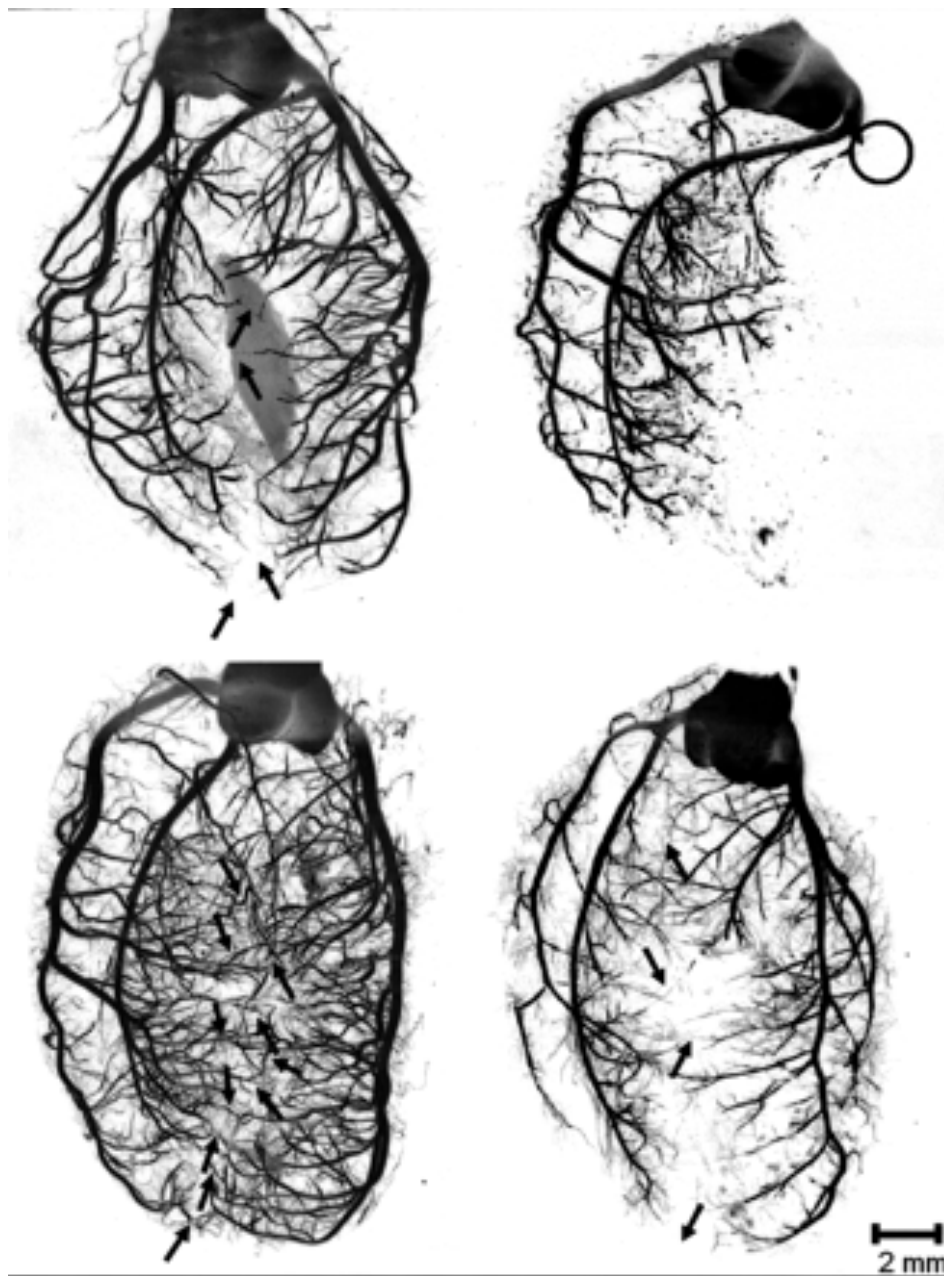
### *1.2 Angina a coronarie "sane"*

Questo complesso di patologie nasce dall'evidenza coronarografico-clinica che, in alcuni casi, pazienti con dolore toracico che effettuavano una ICA non presentavano significative stenosi coronariche [28]. Inoltre, in tempi più recenti, questa patologia è stata presa in considerazione per quei pazienti che a seguito di una rivascolarizzazione non ottengono un sostanziale miglioramento dei sintomi [29]. In tale contesto possono essere classificate due entità nosografiche distinte: l'angina microvascolare e l'angina da vasospasmo.

#### 1.2.1 Angina Micro vascolare (CSX)

Figura 1.4: assetto micro vascolare [30]

Sebbene il meccanismo fisiopatologico non sia compreso in maniera estensiva molti studiosi



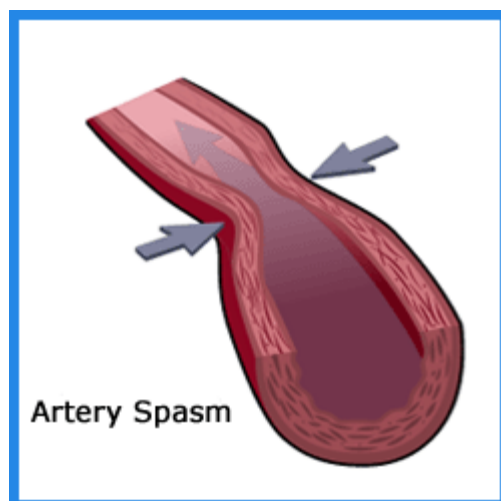
sono convinti che alla base vi sia un danno del microcircolo cardiaco [31]. Tale ipotesi fisiopatologia è difficilmente dimostrabile direttamente in vivo nell'uomo per l'incapacità delle metodiche d'imaging di raggiungere una così elevata risoluzione spaziale e di

contrasto che sarebbero necessarie per la visualizzazione del microcircolo cardiaco. Sono presenti, tuttavia, due metodiche indirette che vengono utilizzate in questo caso: valutazione del Cardiac Blood Flow (CBF) che è direttamente dipendente dall'integrità del microcircolo e la visualizzazione in vivo del danno ischemico attraverso la Risonanza Magnetica Cardiaca (CMR) oppure mediante metodiche di medicina nucleare. La presentazione clinica si differenzia leggermente da quella di una classica angina pectoris; tale modificazione è

espressione di un processo fisiopatologico sottostante che aiuta a comprendere l'eziologia di tale patologia. Difatti, il dolore toracico sembra essere percepito in maniera anomala (dolore toracico atipico) e potrebbe essere dovuto ad una diminuzione del valore soglia; questo probabilmente riflette un danno ai vasa nervorum che indurrebbe un aumento della sensibilità algogena. La diagnosi differenziale da un punto di vista, esclusivamente, clinico è molto complessa sebbene questi pazienti sono generalmente donne in post-menopausa [30]. Al contrario, l'induzione di dolore toracico tipico e di depressione del segmento ST, spesso di elevata entità durante stress test ecocardiografico, in assenza di anomalie contrattili del ventricolo sinistro, suggerisce fortemente una CSX. La ripetizione del test da sforzo dopo somministrazione di nitrati può essere importante perché spesso i soggetti con angina microvascolare possono incorre in uno slivellamento del tratto ST durante la prova [32]. Essendo il rischio di eventi cardiaci maggiori molto basso (MACE) la terapia si basa sul controllo dei sintomi e del miglioramento della qualità della vita; i farmaci di prima linea sono: i beta-bloccanti e, se essi controindicati, possono essere utilizzati i Ca-antagonisti centrali come le benzotiazepine (Diltiazem) e fenilalchilammine (Verapamil) [30, 32].

### 1.2.2 Angina vasospastica

La presentazione clinica del dolore toracico di questi pazienti è diverso rispetto sia a quelle dell'angina micro vascolare che da quella dell'angina pectoris su base aterosclerotica. Il dolore toracico si presenta, infatti, a riposo, solo raramente sotto sforzo e tipicamente di notte o all'alba [24]. Da un punto di vista fisiopatologico si ha uno spasmo vasale che induce un'improvvisa ischemia nel territorio a valle della coronaria interessata (Figura 1.5). Sebbene, all'ECG possa essere visibile uno slivellamento del tratto ST tale metodica non è conclusiva per una



*Figura 1.5. Rappresentazione illustrativa dello spasmo arterioso coronarico*

diagnosi. La metodica di elezione è la coronarografia con iniezione di acetilcolina, al fine di indurre uno spasmo coronarico. In questi pazienti sono generalmente controindicati i Beta-Bloccanti, e l'obiettivo terapeutico è la prevenzione dell'ischemia miocardica attraverso la somministrazione di nitrati [7, 24].

### 1.3 Diagnosi differenziale del dolore toracico

La distinzione tra dolore toracico di origine cardiaca e non cardiaca non è di semplice attuazione. La diagnosi e la stratificazione del rischio nel dolore toracico di origine cardiaca devono essere i più accurati possibili per intraprendere un percorso diagnostico-terapeutico idoneo. Anche per altre patologie quali l'embolia polmonare, la dissezione aortica e il pneumotorace, l'iter terapeutico diagnostico deve essere altrettanto tempestivo. Nella valutazione iniziale del dolore toracico è importante considerare anche le altre patologie che rientrano nella diagnosi differenziale con la patologia cardiaca di origine coronarica e che possono essere altrettanto letali nella loro evoluzione clinica.

Tra queste, si menzionano alcune delle cause più gravi di dolore toracico che possono essere confuse con la sindrome coronarica acuta e che comprendono la pericardite, la dissezione

aortica e l'embolia polmonare (Tabella 2).

Il dolore toracico da *pericardite* è più comunemente influenzato dalla respirazione e dai cambiamenti nella postura. Può manifestarsi con un dolore toracico intenso, gravativo e continuo in regione retrosternale. All'obiettività, si può riscontrare la presenza o meno di uno sfregamento e l'elettrocardiogramma può presentare un diffuso sovraslivellamento del tratto ST. Per una corretta valutazione diagnostica e terapeutica è utile ricorrere precocemente all'ecocardiografia che può dimostrare la presenza di un versamento pericardico o anomalie nel movimento della parete miocardica [16].

La *dissezione aortica* è un'altra causa di dolore toracico che richiede una diagnosi precoce perché l'intervento medico o chirurgico urgente è in grado di ridurre l'elevata mortalità a breve termine. L'incidenza di dissezione aortica è notevolmente inferiore a quello dell'infarto cardiaco. I pazienti affetti da tale patologia di solito descrivono un dolore ad esordio improvviso e, spesso, con irradiazioni al dorso.

Altri segni includono: l'ipo- o asfimia dei polsi periferici, una significativa differenza della pressione arteriosa tra l'arto superiore destro e sinistro, la manifestazione di deficit neurologici focali e la mancata regressione del dolore con la terapia analgesica. All'elettrocardiogramma, il sovraslivellamento del tratto ST è raramente associato alla dissezione aortica (< 5% -10% dei pazienti con dissezione aortica prossimale); di solito, si presenta nei casi di coinvolgimento degli osti coronarici o nell'emopericardio [21].

Altre cause cardiache di dolore toracico sono la stenosi valvolare aortica, l'ipertensione polmonare e la cardiomiopatia ipertrofica.

Una percentuale fino al 20% dei pazienti con dolore toracico tipico presenta all'esame angiografico le arterie coronarie esenti da stenosi, ma con ridotta riserva coronarica [27]. Quest'ultima evidenza è più frequente nelle donne ed è attribuita ad una disfunzione del microcircolo cardiaco [21].

L'*embolia polmonare* è una potenziale minaccia per la vita ed è causa di dolore toracico non

cardiaco. Tipicamente, è associata a dispnea, tachipnea e dolore toracico e, all'elettrocardiogramma, presenta un blocco di branca destro, l'inversione dell'onda T nelle derivazioni precordiali destre nonché tachicardia sinusale.

L'incremento della troponina, associato ad una significativa dilatazione del ventricolo destro, individua pazienti ad alto rischio di mortalità.

L'insorgenza improvvisa di dolore toracico di tipo pleuritico associato a dispnea deve far sospettare il *pneumotorace spontaneo* o l'embolia polmonare. Tali condizioni possono presentarsi senza un evento scatenante e non sempre sono correlabili a patologie polmonari.

Alcune di queste, come le *pleuriti* e le *polmoniti*, possono esordire con dolore toracico acuto, 'a coltellata'. In tal caso, il dolore, di solito, si aggrava con l'inspirio e con la tosse.

La *patologia esofagea* è responsabile in molti casi di dolore toracico difficilmente distinguibile da quello di origine cardiaca e può comprendere disturbi della motilità esofagea, esofagite da reflusso e altro. L'eziologia esofagea è una diagnosi di esclusione della patologia cardiaca.

Anche *patologie del segmento gastrointestinale* sottodiaframmatico, come la malattia peptica ulcerosa, le patologie delle vie biliari e la pancreatite possono mimare un dolore toracico, anche se talora tali patologie sono associate anche a dolore addominale o senso di peso epigastrico.

Delle *patologie neuromuscolari*, le sindromi costocondrali e sterno-condrali sono le cause più frequenti di dolore toracico in regione toracica anteriore. Tali sindromi possono essere l'origine di un dolore di tipo gravativo che dura ora e che è evocato alla digitopressione delle articolazioni costocondrali o costosternali.

Altre patologie, come la discopatia cervicale, l'artrite della spalla e della colonna vertebrale e i crampi muscolari possono evocare dolore in sede toracica così come l'herpes zoster [27]. In questo caso, la sintomatologia algica è associata anche a lesioni cutanee di tipo vescicolare.

La prevalenza dei *disturbi psichiatrici* nei pazienti che si presentano con dolore toracico è relativamente bassa. Di solito, si rilevano disturbi d'ansia, attacchi di panico, disturbi somatoformi e sindrome da iperventilazione.



Malattia	Sintomi e segni differenziali
<b>Esofagite da reflusso, spasmo esofageo</b>	Non modificazioni dell'ECG Pirosi Peggiora in posizione supina Causa comune di dolore toracico
<b>Embolia polmonare</b>	Tachipnea, ipossiemia, ipocapnia Non congestione polmonare alla radiografia del torace Può assomigliare all'infarto della parete inferiore :ST sopraslivellato (II, III, aVF) Iperventilazione Diminuzione di PO <sub>2</sub> e PCO <sub>2</sub>
<b>Iperventilazione</b>	Sintomo principale: dispnea Spesso pazienti giovani Formicolio e intorpidimento agli arti, capogiro PCO <sub>2</sub> ridotta e PO <sub>2</sub> aumentata o normale Una malattia organica può causare un'iperventilazione secondaria
<b>Pneumotorace spontaneo</b>	Sintomo principale la dispnea Auscultazione e radiografia del torace Dolore monolaterale e legato ai movimenti respiratori
<b>Dissezione aortica</b>	Dolore intenso e migrante Nella dissezione di tipo A talora ostruzione dell'ostio coronarico, di solito il destro, con segni di infarto postero-inferiore Talora mediastino allargato alla radiografia del torace Nuova insufficienza aortica
<b>Pericardite</b>	Dolore influenzato dai cambiamenti di postura e respirazione Talora sfregamenti pericardici Sopraslivellamento ST senza sottoslivellamento reciproco
<b>Pleurite</b>	Dolore trafittivo con gli atti respiratori Tosse come sintomo più comune Radiografia del torace
<b>Costo-condrale</b>	Dolorabilità alla palpazione Movimenti del torace influenzano il dolore
<b>Herpes zoster</b>	Non modificazione dell'ECG Eruzione cutanea Parestesie localizzate prima dell'eruzione cutanea
<b>Ulcera peptica, colecistite, pancreatite</b>	Esame clinico (l'ischemia della parete inferiore può mimare l'addome acuto)
<b>Depressione</b>	Sensazione continua di pesantezza al torace Nessuna relazione con lo sforzo ECG normale
<b>Alcool dipendente</b>	Giovani in pronto soccorso, in stato di ebbrezza

Tabella 2. Diagnosi differenziali delle cause di dolore toracico acuto non di origine coronarica.

## Capitolo 2. Cardio-TC

### 1. Storia ed evoluzione della metodica

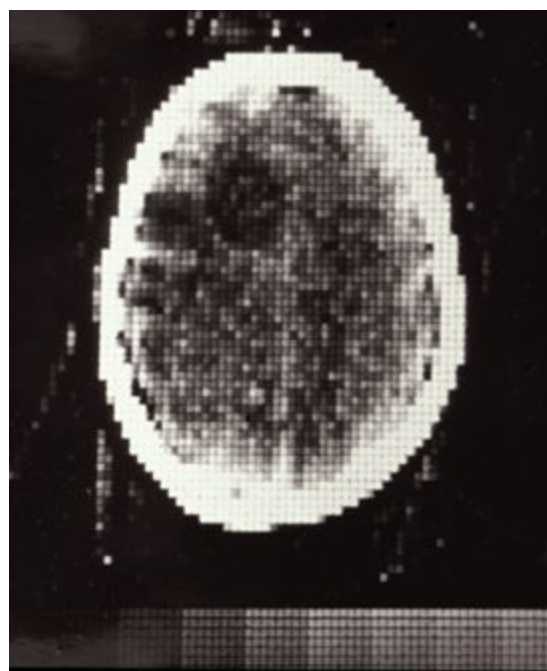


#### *1.1 TAC sequenziale*

La prima Tomografia Assiale Computerizzata commerciale venne inventata dall'ingegnere britannico Sir Godfrey Hounsfield e dal fisico sudafricano Allan Cormack (entrambi premio Nobel per la

medicina e fisiologia nel 1979 per *“the development of computer assisted tomography”*[55])

alla fine degli anni '60. Il primo macchinario fu installato all'Atkinson Morley Hospital di Londra nel 1971. È curioso notare come Paul McCartney sia stato uno dei principali finanziatori di Hounsfield nella sua ricerca [56]. Tuttavia tale rivoluzionaria tecnologia era inizialmente in grado di effettuare esami solo del cranio con un tempo medio di 11 minuti fra l'acquisizione dell'immagine e la ricostruzione computerizzata [57, 58]. Solo nel 1974 grazie alla



geniale intuizione del professor Ralph Alfidi la tecnologia verrà estesa alle restanti parti corpo,

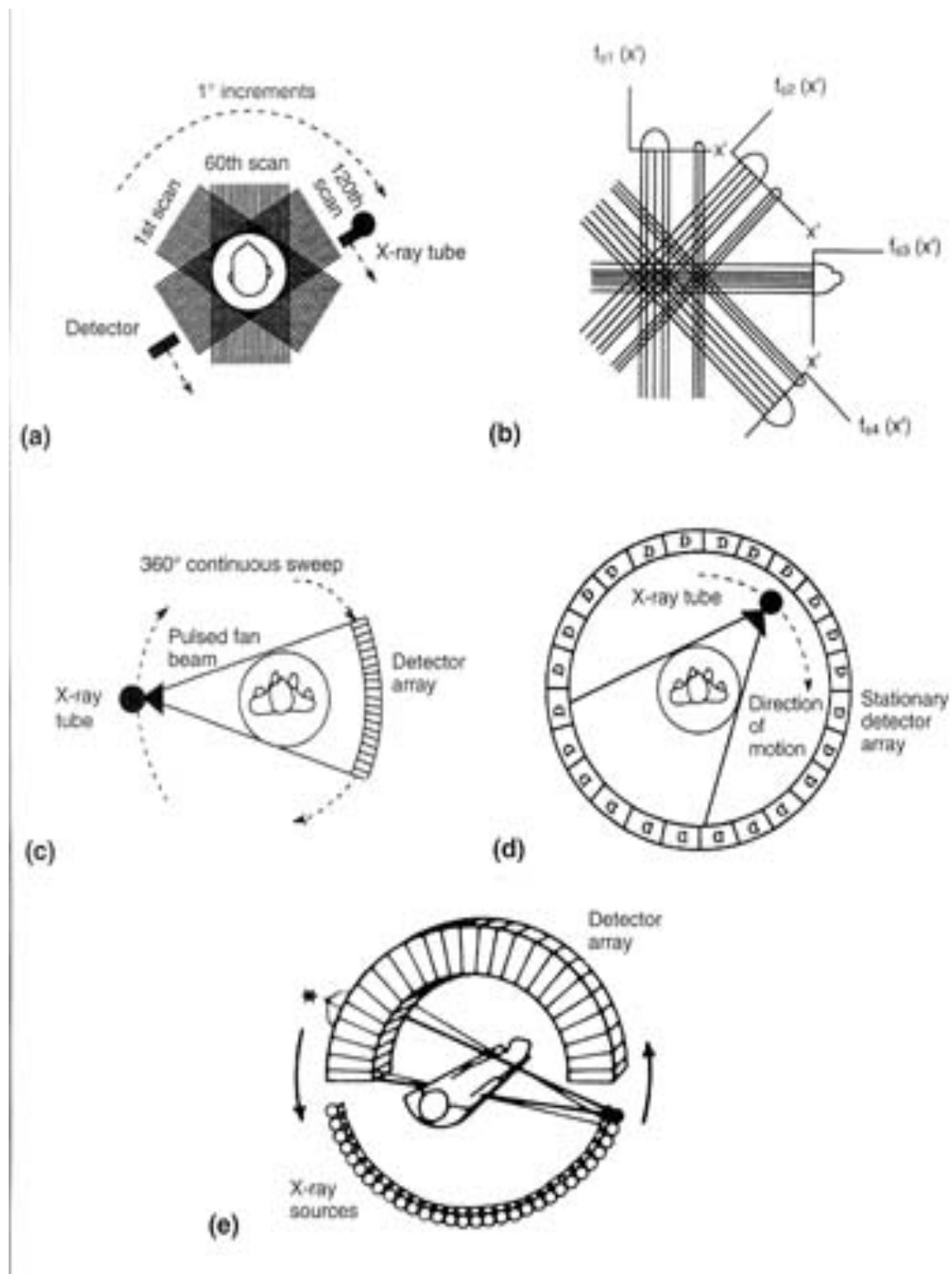
in particolare, la prima scansione dell'addome risale al 1975 ed è stata effettuata all'università di Cleveland, Cleveland Clinic, Ohio, US [59].

Dalla sua introduzione la TAC sequenziale ha subito molteplici evoluzioni, le quali tuttavia possono essere facilmente categorizzate in 4 fasi:

- Prima generazione: il tomografo era composto di un tubo radiogeno che emetteva un fascio lineare di raggi X cui erano concessi solo i movimenti di traslazione e rotazione. A ogni traslazione si coordinava una rotazione di un grado fino a una rotazione complessiva di 180 gradi. L'attenuazione del fascio di raggi X, indotto dalle diverse densità dei materiali attraversati, era valutata da un dettore solidale e diametralmente opposto all'emettitore. Tale tecnologia richiedeva tempi di scansione di 5-10 minuti per immagine. La lentezza del processo di acquisizione rendeva impossibile una valutazione corretta di organi in movimento anche se molto lento.
- Seconda generazione: introdotta nel 1974 con l'obiettivo di valutare regioni in movimento come il torace o l'addome. La principale novità tecnologica si basa sulla differente geometria del fascio di raggi X che, in tale generazione, è a ventaglio con ampiezza di 20-30 gradi e non più lineare. Si ha inoltre un aumento del numero di detettori da 1 a 20-30. Grazie a questa metodica il tempo di scansione giunge fino ai 15-30 secondi.
- Terza generazione: il fascio di raggi X ha un'ampiezza di 30-50 gradi con un tempo di scansione prossimo ai 2 secondi.
- Quarta generazione: si ha un tubo radiogeno che ruota all'interno di una corona di detettori fissa, tuttavia non ha avuto molto successo a causa dell'introduzione della TAC spirale. Il tempo di scansione giungeva a sfiorare il secondo.

Il problema tecnico principale, in ogni caso di tutte le generazioni sopramenzionate stava nel fatto che l'emettitore di raggi X era collegato per mezzo di cavi alimentazioni allo strumento rendendo impossibile rotazione continue (Figura n. 1).

Figura 1. Schema del funzionamento delle generazioni di TC



### 1.2 Dalla TAC sequenziale alla TAC Spirale multistrato

Un altro balzo in avanti inerente allo sviluppo tecnologico della TAC si ha con l'introduzione della TAC spirale, la cui caratteristica principale è quella di non avere cavi di alimentazioni nè

cavi per il trasferimento dati, permettendo successive rotazioni complete intorno al lettino del paziente [60]. Dal 1998 a oggi ci si è progressivamente spinti verso l'aumento del numero di detettori andando a configurare la TAC multistrato (4, 8, 16, 32, 64, 128, 256, 320, 640 strati) [61].

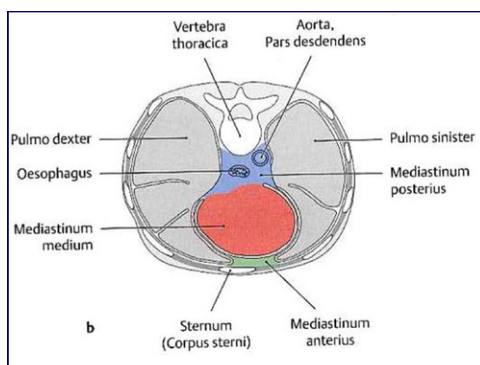
### 1.3 Evoluzione dalla "TAC" alla "TC"

Ultima determinante evoluzione è il passaggio da Tomografia Assiale Computerizzata a Tomografia Computerizzata; tale cambiamento semantico riflette un transizione rivoluzionaria all'approccio alla metodica. Difatti questi macchinari hanno la capacità di acquisizione di Voxel ovvero la visualizzazione di un volume simmetrico, assimilabile a un cubo, e non più di Pixel, permettendo di valutare l'immagine in tutti i piani nello spazio tridimensionale e non esclusivamente sul piano di scansione (assiale).

### 1.4 Dalla TC alla Cardio-TC

Per sua stessa natura il cuore è un organo complesso da investigare mediante metodiche diagnostiche per immagini, infatti, esso presenta 3 principali problemi:

- Si trova all'interno del mediastino e, più precisamente, è il principale organo del mediastino medio. Questo lo rende difficilmente esplorabile per la presenza di organi



limitrofi, fra i quali, è importante ricordarlo, i polmoni che inducono delle problematiche specifiche dovute alla loro composizione strutturale e alla loro motilità.

- E' un organo costantemente in movimento che non può essere fermato, a differenza dei polmoni, ma

solo parzialmente rallentato attraverso metodiche farmacologiche (beta-bloccanti o calcio-antagonisti) e/o manovre comportamentali come la manovra di Valsalva.

- Il diametro del tronco comune è di soli 3-5 mm mentre quello delle coronarie più piccole

può scendere al di sotto di 1 mm [62]. A causa dell'altissima prevalenza e incidenza delle coronaropatie nella popolazione mondiale (prima causa di morte nel mondo), è proprio l'albero coronarico che è oggetto di maggiori investigazioni.

Da una breve analisi dei punti sopracitati risulta chiara la necessità di avere un macchinario in grado di avere: un'ottima risoluzione temporale (ciclo cardiaco) ed un'ottima risoluzione spaziale (diametro coronarico), al fine di poter effettuare un esame diagnostico corretto del cuore.

Nel 1996 vengono introdotti nella pratica clinica scanner con la capacità di rotazione del gantry di 0,8 secondi che portano quindi, tramite la tecnica di acquisizione di metà del campo ovvero con una rotazione di soli 180 gradi, a un risoluzione temporale di 0,4 secondi. A questa elevata risoluzione temporale si associa una risoluzione spaziale di 3-5 mm. Si è, inoltre, osservata una corsa all'aumento del numero di detettori: 4 (0,4 secondi come risoluzione spaziale e 1,25 mm come spessore delle slice), 16 (risoluzione temporale: 0,38 secondi e risoluzione spaziali: 0,5 mm) e 64 (risoluzione spaziale: 0,5 mm e risoluzione temporale: 0,185).

Proprio, con l'introduzione della TC a 64 strati nel 2004 [63] si è raggiunto un livello di accuratezza diagnostica tale da mettere in discussione per alcuni pazienti l'utilizzo della coronarografia diagnostica, facendo entrare di diritto nella pratica clinica questa nuova metodica. Nonostante queste innovazioni l'imaging del cuore risultava ancora pesantemente gravato da artefatti di movimento [64, 65].

Con l'introduzione dei primi scanner Dual Source basati sull'idea che l'introduzione di due emettitori di raggi X a 64 strati all'interno di un solo gantry potesse implementare le capacità diagnostiche in maniera esponenziale, si è raggiunta una risoluzione temporale prossima ai 60 ms che rende gli artefatti da movimento molto meno frequenti [66-68].

L'ultima decisa innovazione nel campo della Cardio-TC si è avuta con l'avvento degli scanners a 256, 320 e 640 strati, questi, nonostante la lentezza relativa della rotazione del gantry,

permettono un campo di acquisizione, rispettivamente di 12,5 cm e 16 cm nei 256 e 320 strati, riuscendo a coprire l'intera estensione del cuore con una sola rotazione con un tempo inferiore ad un battito cardiaco [61].

In particolare, la comparsa della TC multidetettore ha cambiato in maniera sostanziale le applicazioni della metodica permettendo un ampliamento degli ambiti e delle strutture indagabili, incrementando così esponenzialmente il potere diagnostico dell'esame. Nel giro di un decennio si è quindi passati attraverso TC a 2-4-8-16-32 detettori sino ad arrivare nel 2004 alla generazione di apparecchiature a 64 strati. Tutto ciò ha permesso di acquisire non più singole sezioni, ma veri e propri volumi corporei costituiti da una unità di base chiamata voxel. Le dimensioni del voxel dipendono dai parametri di acquisizione della macchina. Minore è la grandezza di tale unità e più si avvicina ad un vero e proprio cubo (voxel isotropico), più aumenta la risoluzione dell'immagine e soprattutto si incrementa la risoluzione delle ricostruzioni su altri piani spaziali come ad esempio il piano coronale ed il sagittale. La possibilità di ricostruire l'immagine lungo tutti i piani dello spazio e di ottenere anche elaborazioni simil-tridimensionali con la tecnica del volume rendering costituiscono un'altra delle importanti innovazioni delle apparecchiature multidetettore; attualmente esse rappresentano un ausilio fondamentale nella refertazione TC e sono diventate pressoché insostituibili nello studio cardiaco e vascolare. La generazione di apparecchiature multidetettore a 64 strati ha ulteriormente ampliato le possibilità diagnostiche della metodica. L'acquisizione di ampi volumi corporei in pochi secondi e la riduzione delle collimazione di strato, cioè lo spessore corporeo che può essere acquisito, nel range compreso tra 0.5-0.624 mm, hanno permesso di incrementare sia la risoluzione spaziale sia, soprattutto, quella temporale [61]. Questo si traduce nella possibilità di acquisire immagini statiche di organi in movimento come il cuore o l'aorta toracica, evitando la comparsa di artefatti presenti nella tecnologia precedente. Le possibilità offerte non si limitano a studi morfologici, ma permettono di effettuare anche analisi funzionali che sino ad pochi anni fa erano prerogativa di altre metodiche come la RM o

la PET [68]. Infatti grazie alla rapida acquisizione è possibile valutare in “real time” la perfusione di lesioni neoplastiche, utile per esempio nella ricerca di recidive di tumori rettali o epatici.

Inoltre la possibilità di acquisire immagini total body in tempi ridotti, permette di studiare anche pazienti critici a cui non è possibile far trattenere il respiro o poco collaboranti, incrementando notevolmente la qualità dell'esame.

L'attuale tecnologia multidetettore oltre ai vantaggi suddetti ha comunque posto nuovi problemi. In primis, all'aumentare del numero di detettori si è avuto un incremento esponenziale della dose di radiazioni cui ogni paziente è sottoposto. Per poter ottenere risoluzioni elevate di 0.6x0.6 mm che permettano quindi eccellenti ricostruzioni nei vari piani dello spazio, è necessario aumentare la dose di mAs (milliAmper per secondo) e selezionare un pitch basso (pitch= rapporto tra l'avanzamento del tavolo per ogni rotazione e la collimazione di strato), al fine di mantenere costante il rumore ed evitare una degradazione dell'immagine. Per tale motivo sono implementati sulle macchine a 32 e 64 strati dei software di riduzione automatica della dose (AECs=Automatic Exposure Control Systems) che regolano i mAs a seconda del volume corporeo esaminato, permettendo così una riduzione della dose in regioni a minor spessore come il collo o nello studio del parenchima polmonare. Altri protocolli sono stati sviluppati al fine di ottenere un'ulteriore riduzione della dose nella Cardio-TC dove, a causa della collimazione sottile del fascio, del pitch ridotto e dell'acquisizione dello stesso volume in fasi diverse del ciclo cardiaco, la dose irradiata risulta elevata. Tali protocolli modulano l'irradiazione a seconda della fase del ciclo cardiaco riducendo l'esposizione in fase sistolica, dove il volume cardiaco risulta ridotto e le coronarie meno perfuse (ECG Pulsing Technique).

In particolare, lo sviluppo della TC multidetettore ha permesso di studiare le arterie coronarie in forma non invasiva. La diagnostica mediante angio-TC coronarica ha però rappresentato per un lungo periodo di tempo una sfida, a causa della necessità di ottenere immagini con una



elevata risoluzione spaziale e temporale di una struttura in rapido movimento. Il passaggio dalla TC a 4 detettori a quella a 64 ha rappresentato una rivoluzione nell'imaging cardiaco, ma la velocità di rotazione del gantry è rimasta comunque un fattore limitante nel raggiungimento di una adeguata risoluzione temporale. Negli scanners multidetettore (TCMD), vengono utilizzati algoritmi di ricostruzione half-scan, che necessitano dei dati collezionati durante una rotazione di circa 180° del tubo radiogeno per ricostruire un'immagine. Nella TC a 64 detettori, la rotazione avviene in 330 msec ed è così possibile ottenere una risoluzione temporale di 165 msec. E' inoltre possibile utilizzare tecniche di ricostruzione multi-segmento, nelle quali vengono combinati i dati di due o più cicli cardiaci, richiedendo così per ogni immagine un numero di informazioni ridotto rispetto a quelle ottenute con una proiezione di 180°. Tuttavia, tali tecniche offrono una risoluzione temporale ottimale solo in un ristretto range di frequenze cardiache (<65 bpm) e rendono l'immagine sensibile alle variazioni della frequenza durante l'acquisizione [68]. Pertanto, lievi modifiche del ritmo cardiaco durante l'esame determinano una risoluzione temporale non uniforme causando così la comparsa di artefatti. Infine, anche utilizzando una TC a 64 detettori, è obbligatoria una stretta selezione dei pazienti ed una preparazione farmacologica (es. beta-bloccanti) per poter ottenere una frequenza cardiaca ottimale. Per i suddetti motivi non è stata possibile sino ad ora un'ampia diffusione della procedura. Al fine di superare queste limitazioni, è stato commercializzato uno scanner di nuova concezione, entrato in commercio nel 2005, basato su di una tecnologia a doppio tubo, ed è stata pertanto chiamato TC Dual Source (TCDS) (Figura n. 2).

Si tratta di un'apparecchiatura dedicata allo studio del cuore in cui sono presenti due tubi radiogeni perpendicolari tra di loro e costituiti entrambi da 32 detettori di 0.6 mm ciascuno che si combinano al fine di ottenere 64 proiezioni per rotazione con una sovrapposizione delle immagini di 0.3 mm.

I due tubi a raggi X con i corrispondenti detettori sono montati sul medesimo gantry con un angolazione di 90°. Pertanto, per poter acquisire i dati con una proiezione di 180° è necessaria

una rotazione di soli 90°. A causa di limitazioni geometriche, una fila di detettori copre l'intero FoV dello scan (50 cm) (Tubo A), mentre la seconda fila di detettori presenta un FoV più ristretto (26 cm) (Tubo B). Ogni fila di detettori è costituita da 40 elementi (32 detettori centrali di 0.6 mm ed 8 esterni di 1.2 mm). Tale design permette un incremento della risoluzione temporale compresa tra 42-83 ms, ulteriormente ridotta rispetto ai 165-210 ms della TC a 64 strati e prossima a quella della coronarografia tradizionale di 10 ms.

Mediante l'utilizzo della tecnica della macchia focale mobile lungo l'asse z (flying focal spot), due serie sovrapposte di 32x0.6 mm sono combinate al fine di ottenere 64 proiezioni lungo l'asse z del gantry. La copertura totale nella direzione longitudinale z risulta pertanto di 28.8 mm all'isocentro. Con un tempo di rotazione del gantry di 330 millisecondi, questo scanner possiede, con l'utilizzo di una ricostruzione mono-segmentaria, una risoluzione temporale di 83 millisecondi, equivalente al tempo di rotazione di un quarto del gantry, indipendente dalla frequenza cardiaca. Quando viene utilizzato solo il tubo A, la performance del sistema è essenzialmente la stessa di una TC a 64 strati con un solo detettore.

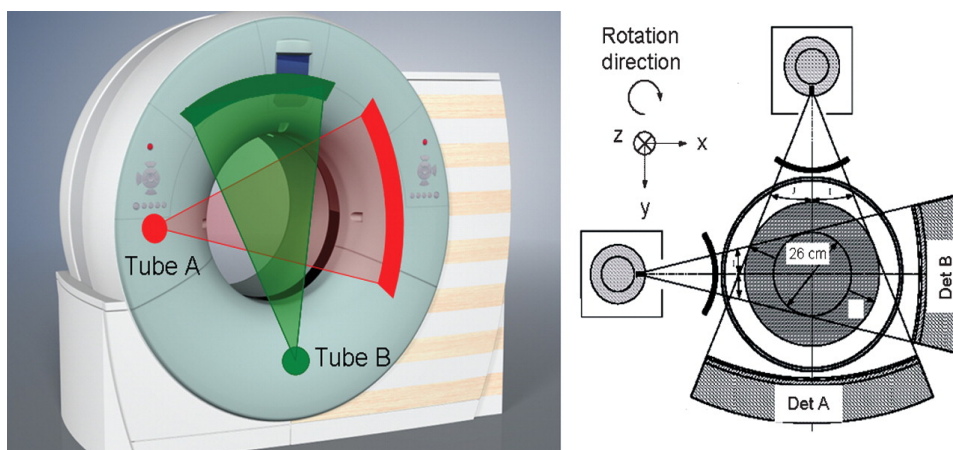


Figura 2. Illustrazione del funzionamento della TC Dual Source

Tale tecnica consente di studiare anche pazienti con frequenze cardiache elevate, i quali attualmente rappresentano un problema per le precedenti TC multidetettore a causa degli artefatti da movimento, senza la necessità di somministrazione di un  $\beta$ -bloccante.

Inoltre, grazie ad un particolare software di calcium score applicabile a questa sofisticata apparecchiatura, è possibile eseguire, con un esame TC di base e senza iniezione di mezzo di contrasto, uno studio quantitativo e qualitativo del calcio parietale presente nelle arterie coronarie, indagine estremamente importante e non invasiva al fine di una valutazione della predisposizione all'infarto del miocardio.

Da un punto di vista di prestazioni la TCDS permette di ottenere immagini di elevata qualità delle arterie coronarie in un ampio range di frequenze cardiache, permettendo un'elevata accuratezza diagnostica nella valutazione della patologia coronarica in una popolazione con un'elevata probabilità pre-test [68].

L'estrema velocità dello scanner, insieme all'elevata risoluzione temporale e spaziale, permette di studiare pazienti con frequenze cardiache elevate e multiple comorbidità che non potrebbero essere studiati con le precedenti generazioni di TC. Inoltre con tale apparecchiatura è possibile, oltre allo studio delle coronarie, anche la valutazione anatomica ad elevata risoluzione del miocardio, che permette di analizzare la cinetica dei diversi segmenti cardiaci e studiare eventuali aree di danno ischemico.

Oltre ad un netto miglioramento nella qualità delle immagini, con questa tecnologia è possibile anche una valutazione più accurata delle placche morbide, ossia quelle che presentano il maggior rischio di ulcerazione. Inoltre sono attualmente disponibili svariati studi sulla valutazione anche delle lesioni ateromasiche in fase iniziale.

Tale tecnica d'imaging consente pertanto di effettuare in pochi secondi una valutazione globale del cuore in un'unica scansione a dosi inferiori di radiazioni rispetto a quelle necessarie nell'esecuzione di una coronarografia tradizionale.

Per tali motivi, la TCDS ha rappresentato una grande evoluzione nella valutazione delle coronarie di tipo non invasivo, ed ha permesso in molti casi di evitare l'esecuzione di procedure invasive come la coronarografia qualora non ve ne fosse indicazione.

E' attualmente in commercio una nuova generazione di apparecchiature a 256 detettori. Le potenzialità diagnostiche di tali macchine sono soprattutto rivolte agli studi di imaging funzionale, permettendo una più profonda comprensione della fisiopatologia oltre che determinare un ulteriore incremento della risoluzione spaziale e temporale.

E' stata inoltre sviluppata negli ultimi anni un'altra tipologia di TC basata su di una tecnologia definita "Flat Panel", in cui i detettori sono sostituiti da un unico pannello di 200x200 mm costituito da singoli elementi con un fattore spaziale di 0.2 mm, che permette quindi di raggiungere una risoluzione spaziale e temporale nettamente superiori agli scanner precedentemente disponibili. Mediante tale tecnologia è possibile acquisire un'immagine dell'intero organo cardiaco con una singola rotazione del gantry e con voxel delle dimensioni di 0.2 mm, permettendo lo studio delle coronarie sino al V livello di biforcazione, e visualizzando così vasi difficilmente individuabili come i piccoli millimetrici rami settali ed intramurali.

In questo contesto di continua evoluzione tecnologica, la TC volumetrica multistrato a 640 strati presenta ad oggi la più avanzata tecnologia disponibile nel campo dell'imaging diagnostico tomografico (Figura n. 3); essendo dotata di 320 file di detettori (0.5 mm x 320), copre un volume di 16 cm e risulta quindi ideale per esami cardiologici di Cardio-TC, rendendo possibile l'acquisizione dell'intero volume del cuore in un solo battito cardiaco (tecnica one beat; 0.35 secondi per una rotazione), con notevole riduzione della dose di radiazione (pari od inferiore alla coronografia convenzionale).



Figura 3. Scanner TC a 640 strati.

L'apparecchio, dotato di un ampio calibro del gantry con ampiezza fino a 78 cm, consente inoltre studi angiografici di tutti i distretti vascolari (circolo endocranico, vasi epiaortici, aorta e vasi periferici), studi di endoscopia virtuale (colonscopia virtuale), studi di perfusione cerebrale e miocardica.

Riguardo la sua applicazione nello studio coronarico e cardiaco in generale, la TC a 640 strati consente di studiare anche i pazienti con irregolarità del ritmo cardiaco, limitazione che spesso si presentava nella pratica clinica nei Pazienti che dovevano sottoporsi allo studio TC con le precedenti generazioni di tomografi.

Coprendo un volume di 16 cm l'intera acquisizione cardiaca viene effettuata senza muovere il tavolo nè il paziente, secondo il principio one-rotation one-beat whole-volume (una rotazione del gantry - un battito cardiaco - intero volume cardiaco acquisito), con dose totale pari o inferiore ad 1 mSv effettuando una sincronizzazione ECG di tipo prospettico (Figura n. 4).

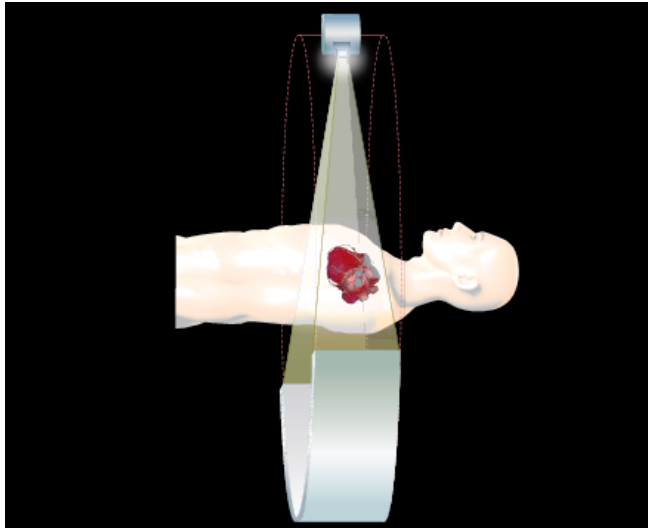


Figura 4. Scansione di Cardio-TC con metodica TC a 640 strati che, anche grazie alla copertura di un volume ampio 16 cm, consente l'acquisizione completa del cuore in un tempo inferiore ad un singolo battito cardiaco.

Questo fa della Tc a 640 strati la TC coronarica più veloce attualmente in commercio per lo studio del distretto coronarico. In un'unica scansione a bassa dose consente infatti lo studio del calcium scoring, delle arterie coronarie, la valutazione della composizione della placca ateromasica, il calcolo della frazione di eiezione e della contrattilità di parete miocardica.

Inoltre, riguardo la possibilità di esaminare pazienti con irregolarità del ritmo cardiaco, in questo campo la TC a 640 strati consente di studiare anche Pazienti con irregolarità del ritmo e con frequenza cardiaca sino a 180 battiti al minuto, senza artefatti da movimento: questa possibilità di imaging era impensabile nei precedenti tomografi, in quanto il limite di frequenza cardiaca universalmente accettabile per uno studio coronarico era inferiore ai 65 battiti per minuto.

Il software di ricostruzione di questa TC permette inoltre lo studio di dettaglio delle componenti delle placche ateromasiche, caratterizzato da una selezione colorimetrica delle diverse componenti morbide, calcifiche o miste e fornisce l'indice di remodeling del lume vasale.

Anche lo studio della perfusione miocardica e della funzionalità contrattile cardiaca sono due ulteriori caratteristiche del tomografo a 640 strati, con ottimi risultati in termini di riduzione della dose (>60% rispetto alle precedenti generazione di TC multistrato a 64 strati) e di qualità di risoluzione (Figure n. 5 e 6).

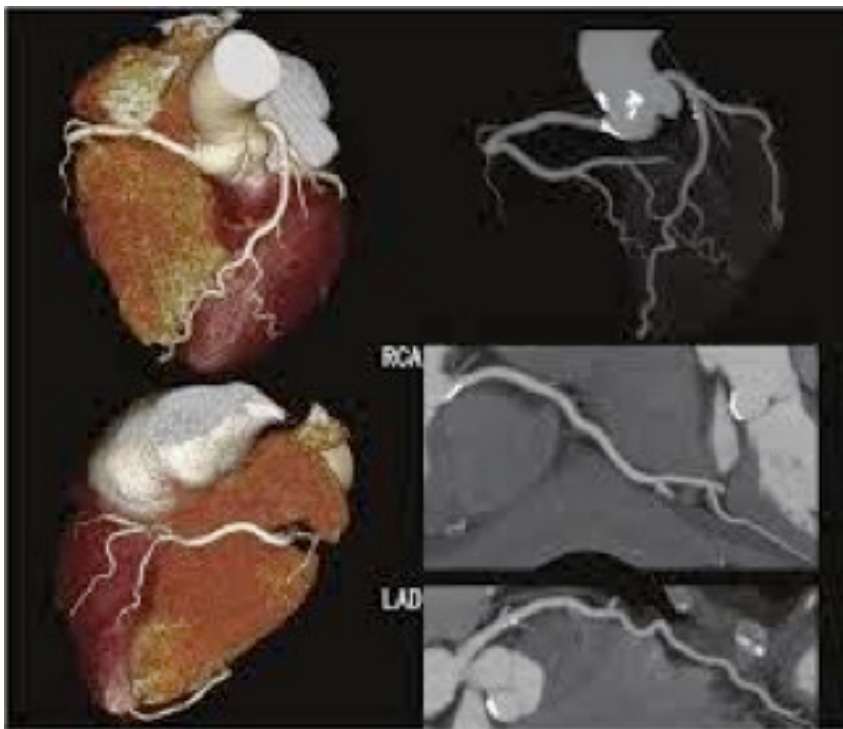


Figura 5. Ricostruzioni Volume Rendering, Maximum Intensity Projection (MIP) e Multiplanari (MPR) in esami effettuati con scanner TC a 640 strati.

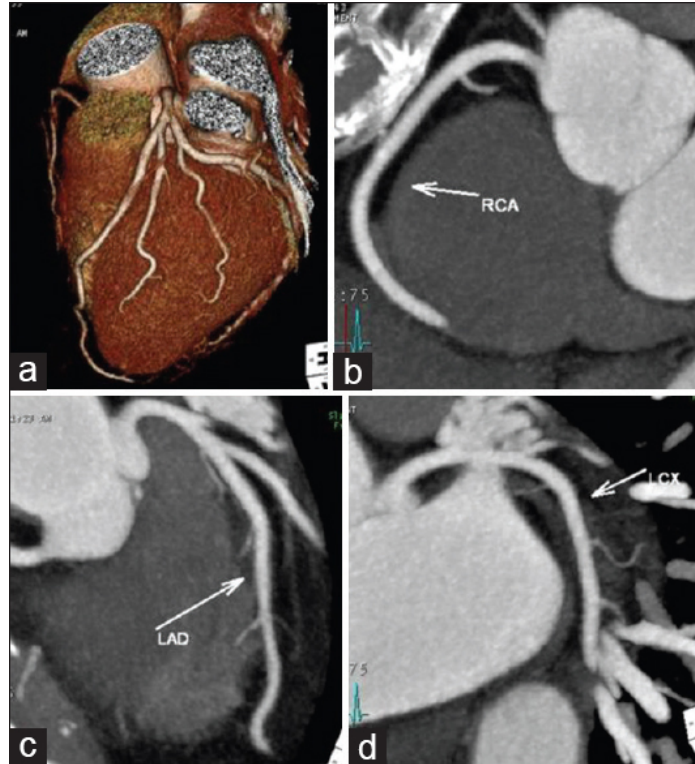


Figura 6. Ricostruzioni Volume Rendering (a), MIP (b, c, d) del cuore e delle arterie coronariche.

### *1.5 Verso il futuro e oltre*

Nell'ultima decade la ricerca tecnologica, radiologica e clinica ha aperto nuovi campi di ricerca, fra questi si ricorda:

- Caratterizzazione della placca: mediante la valutazione della densità della stessa in termini di HU. Essa si basa sull'assunto clinico che una placca lipidica sia a maggior rischio rottura rispetto a una calcifica che invece risulterà essere stabile.
- Perfezione miocardica: la diagnosi d'ischemia miocardica, nella pratica clinica, è oggi effettuata calcolando il grado di stenosi delle coronarie e per deduzione si estende il problema alla zona di miocardio irrorata dalle eventuali coronarie lese. Tuttavia quest'assunto logico non è, purtroppo, sempre vero, basti pensare a una patologia molto frequente come la miocardite oppure a malattie più rare ma pur sempre presenti come



le alterazioni del microcircolo. Da questo pensiero nasce l'esigenza di valutare in maniera diretta la vitalità miocardica [70].

- Riduzione della dose: con una TC a 64 strati con un gating retrospettivo la dose media per una TC coronarica è di 12 mSv equivalente a 4 volte la radiazione di fondo [71].
- Attenuazione intra-luminale della cardio-TC: questa metodica è utilizzabile per qualsiasi TC multistrato senza la modificazione di protocolli o immagini addizionali. Essa permette attraverso la valutazione del gradiente di attenuazione transluminale (TAG) e la correzione dell'opacizzazione coronarica (CCO), di valutare il grado di stenosi in maniera più accurata [69, 72, 73]
- Riserva di flusso coronarico in TC (FFR<sub>CT</sub>): dalle immagini angiografiche di TC viene ricostruito un modello 3D dell'albero coronarico e del ventricolo. Basandosi poi sul principio che la resistenza microcircolatoria a riposo è inversamente proporzionale alla grandezza del vaso che serve quella zona e che le coronarie sono in grado di fornire adeguato nutrimento al miocardio a riposo ma, non per forza sotto sforzo, si genera, quindi, un modello matematico attraverso le equazioni di Navi Stokes che stima la riserva di flusso coronarico [74, 75]. Tale avanzamento è stato testato in uno studio coreano DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) il quale mostra accuratezza del 84.3%, sensibilità del 87.9%, specificità 82.2%, valore predittivo positivo 73.9% e valore predittivo negativo 92.2% [76]. Non è, tuttavia, presente in DISCHARGE [44].

## 2. Requisiti Tecnici

I requisiti tecnici minimi per effettuare una TC cardiaca sono [77]:

1. Un macchinario TC con almeno 64 strati
2. Un macchinario TC con una rotazione del gantry inferiore a 400 ms

3. Ricostruzioni adattative multi-segmentali oppure tecnica dual source.
4. ECG per acquisizione triggerata (retrospettiva o prospettica)
5. Iniettore per contrasto in grado di effettuare una iniezione bifasica con mezzo di contrasto e soluzione salina ad alto flusso.
6. Software dedicato per la refertazione
7. Almeno un tecnico radiologo in grado di effettuarla.
8. Almeno un medico radiologo con conoscenze di TC, anatomia cardiaca e di esposizione a radiazioni. Per avere le competenze minime è necessario almeno 100 casi all'attivo di Cardio-TC refertati [78].

### **3. Indicazioni cliniche**

Le indicazioni cliniche alla Cardio-TC sono molteplici, fra queste [79]:

- Stima del rischio cardiovascolare attraverso la valutazione del calcio coronarico mediante il Calcium score [80]. Il risultato va ad influire sulla stima pre-test effettuata con il modello predittivo di Diamond e Forrester [81].
- Pazienti con dolore toracico cronico stabile [7] [44].
- Dolore toracico acuto: in pazienti con rischio moderato o basso di avere un evento cardiovascolare acuto (SCA) la metodica di elezione è la cardio TC che permette di valutare ed, eventualmente di escludere, le altre due cause di dolore toracico che possono portare a morte il soggetto: embolia polmonare e dissezione acuta dell'aorta (il cosiddetto triple rule-out) [82].
- Esclusione di una patologia coronarica: in particolare per quanto concerne l'alto valore predittivo negativo della Cardio-TC [83].
- Valutazione angiografica in follow-up di pazienti dopo rivascolarizzazione coronarica. Tale indicazione è però gravata da una limitazione concernente il diametro minimo dello

stent che non può essere inferiore a 3 mm [79]. I predittori di non corretta rivascularizzazione sono: lunga durata dell'occlusione, assenza di riempimento anterogrado, occlusione maggiore di > 15 mm, severe calcificazioni, rami a livello dell'occlusione e tortuosità prossimale all'occlusione [77].

- Valutazione dell'anatomia delle coronarie, del bulbo aortico e, in ultima analisi, dell'intero cuore, in preparazione di interventi di cardiocirurgia o di TAVI (impianto trans catetere della valvola aortica) [84].

## **4 Aspetti tecnici**

### *4.1 Preparazione del paziente*

La corretta preparazione del paziente è fondamentale per eseguire una corretta Cardio-TC. E' importante avere una frequenza cardiaca inferiore a 65 bpm; questo per aumentare la qualità dell'immagine e per diminuire la quantità di radiazioni somministrate al paziente [77, 85]. Per raggiungere tale target è possibile utilizzare farmaci come i Beta-Bloccanti [85], quando essi controindicati, come in patologie polmonari ostruttive severe, può essere utile la somministrazione di Ivabradina [86]. Il paziente deve essere in grado di mantenere un'apnea che varia fra i 3 e i 30 secondi [77] a seconda degli scanner. Va ricordato che il paziente dovrebbe evitare di consumare bevande eccitanti come tè o caffè al fine di diminuire il rischio di avere una frequenza cardiaca troppo elevata per effettuare l'esame [87]. Altro determinante importante è l'uso di nitroderivati, al fine di aumentare il diametro coronarico [88].

### *4.2 Controindicazioni*

Le controindicazioni principali possono essere divise in [77]:

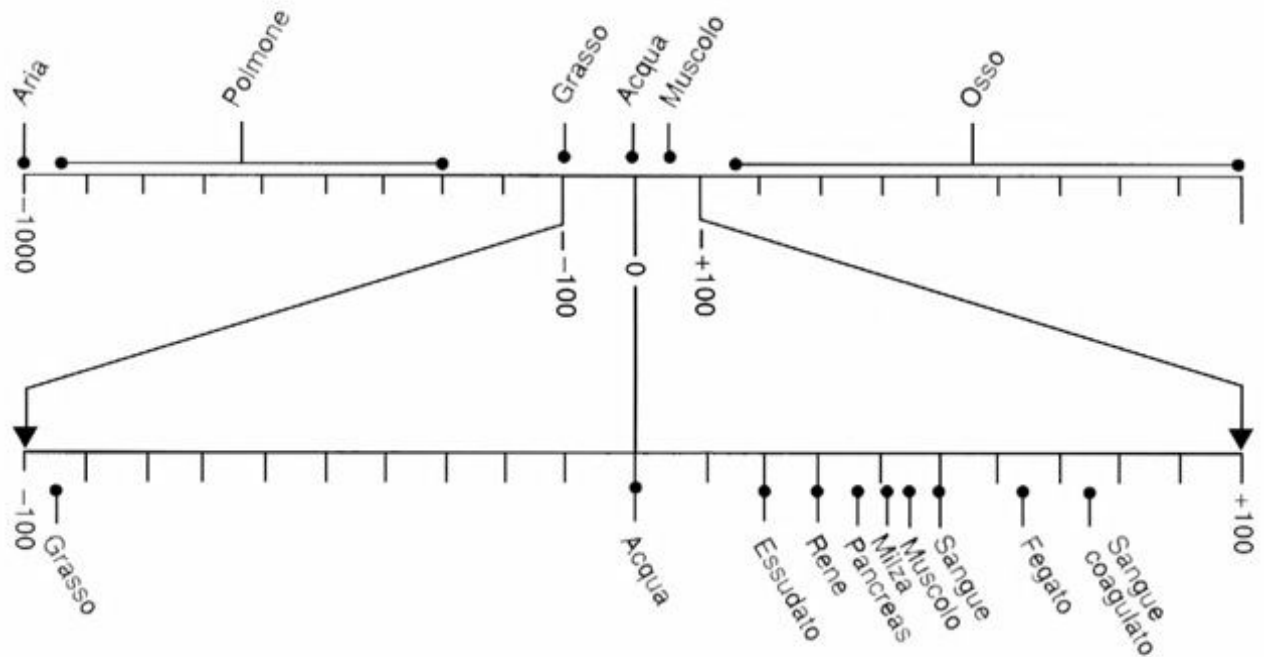
- Al contrasto iodato:
  - Insufficienza renale con creatinina > 1,5- 2 mg/dl
  - Assunzione di metformina nel 48 h precedenti

- Precedenti reazioni allergiche al mezzo di contrasto
- Manifestazioni di ipertiroidismo [89]
- Nitroderivati:
  - Assunzione di inibitori delle fosfodiesterasi
  - Ipotensione arteriosa
  - Stenosi aortica severa
  - Cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica
  - Intolleranza alla nitroglicerina
- Ai Beta-Bloccanti:
  - Asma severa
  - BPCO severa
  - Bradicardia
  - Blocco Atrio-Ventricolare di secondo o terzo grado
  - Intolleranza ai Beta-Bloccanti

#### *4.3 Aspetti fisici [77]*

Da un punto di vista fisico la TC sfrutta i raggi X i quali subiscono una perdita di energia quando incontrano i vari tessuti con differenti densità; i valori di attenuazione sono poi analizzati da un computer che attraverso la trasformata inversa di Radon genera l'immagine. Il parametro che è valutato dalla metodica è la densità di segnale espressa in unità Hounsfield (HU).

Figura 2. Scala di Hounsfield

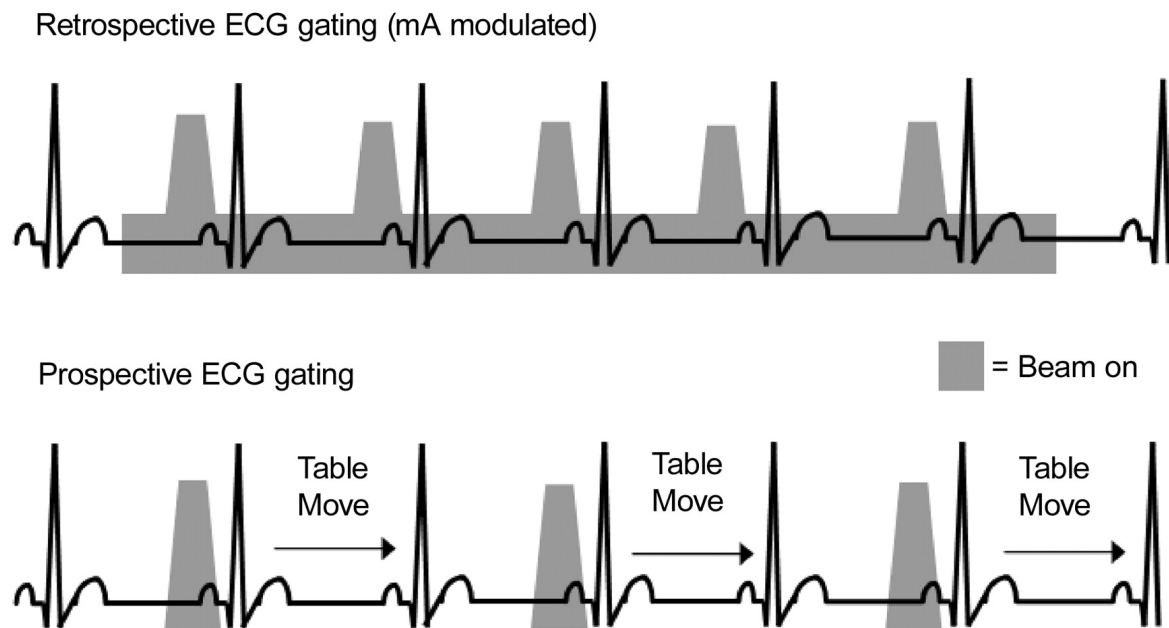


Come descritto in precedenza, la Cardio TC è un esame che presenta delle caratteristiche peculiari:

- Risoluzione spaziale: definita come la capacità di percepire un determinato dettaglio, maggiore è la risoluzione spaziale, più piccolo è il dettaglio che sei in grado di discriminare, essa dipende essenzialmente dalla dimensione del pixel (voxel). A causa del fatto che i segmenti distali delle coronarie possono avere diametri inferiori a 1 mm, è necessario un voxel di dimensioni  $0.5 \text{ mm}^3$ .
- Risoluzione temporale: la capacità di distinguere come diversi due eventi separati nel tempo. Il tempo di rotazione minimo raggiungibile oggi oscilla fra 0.27 a 0.35 s. Per diminuire inoltre tale tempo di acquisizione si utilizza una ricostruzione solo della metà dello spazio campionato (180 gradi) per dimezzare il tempo di acquisizione.
- Parametri:
  - Slice thickness: essa permette di aumentare la risoluzione spaziale. Tuttavia al diminuire dello spessore aumenta la dose somministrata.

- Slice increment: essa permette di aumentare la risoluzione spaziale. Tuttavia al diminuire dello spessore aumenta la dose somministrata.
- Corrente del tubo: essa si misura in mA. L'aumentare di tale parametro aumenta il signal to noise ratio (SNR) ma incrementa in maniera direttamente proporzionale l'esposizione alle radiazioni.
- Voltaggio del tubo: essa si misura in kV. All'aumentare del voltaggio aumenta la durezza dei raggi X. Il livello soglia in DISCHARGE varia fra 100 e 120 kV a seconda dello scanner [44]. La relazione con l'esposizione alle radiazioni non è lineare [90].
- Pitch: definito come lo spazio che compie il tavolo in una rotazione completa.
- Sincronizzazione ECG:
  - Retrospectiva: esso permette la ricostruzione in ogni fase del ciclo cardiaco, infatti, si va ad acquisire tutto il ciclo e poi è possibile scegliere quale fase utilizzare. Si ha un ovvio aumento dell'esposizione a radiazioni ma con una diminuzione del rischio di artefatti da movimento.
  - Prospettico: esso si basa sulla tecnica "step-and-shoot", andando ad acquisire il ciclo cardiaco solo nella fase "migliore" che generalmente è il 70-80% dell'intervallo R-R. Tale tecnica diminuisce in maniera considerevole la dose di radiazione somministrata [91] ma è più prona però a rischio di esami non diagnostici per aritmia.

Figura 3. Schema di ECG retrospettivo (in alto) e prospettico (in basso)



#### 4.4 Post-processing [77]

Centrale per la corretta refertazione di un esame di Cardio TC è il post-processing, esso permette di estrapolare dai dati grezzi delle immagini dei dettagli che risultano “nascosti” ma che possono aumentare la capacità diagnostica della metodica [92] (Figure 7-10). I principali aspetti del post processing sono:

- Ricostruzione assiale con kernel specifico e, se possibile, stent kernel.
- Field of View (FOV): 180-200 mm
- Ricostruzione dei polmoni e del mediastino con kernel dedicati con Slice thickness <1 mm e Slice increment < 1 mm [44] e con FOV minimo di 32 cm.
- Ricostruzioni 3D
- Multiplanar Reconstruction (MPR): le quali permettono di visualizzare nella loro interezza le coronarie su svariati piani di visualizzazione [93].
- Filtered Back Projection (FBP): esse permettono una ricostruzione solo di un emicampo attraverso una variante della trasformata di Radon [94]. Queste ricostruzioni, oltre ad avere un SNR inferiore, danno un aumento della radiazione somministrata con un valore

mediano 5.4 mSv [95].

- Iterative: esse permettono una diminuzione del rumore generale dell'immagine con un relativo aumento del tempo di acquisizione [77]. Inoltre la diminuzione del rumore, mantenendo una qualità dell'immagine adeguata, permette di diminuire la corrente del tubo e quindi le radiazioni somministrate con un valore mediano di 2.5 mSv [95].

*Figura 7. Ricostruzioni 3D-Volume Rendering e MPR*

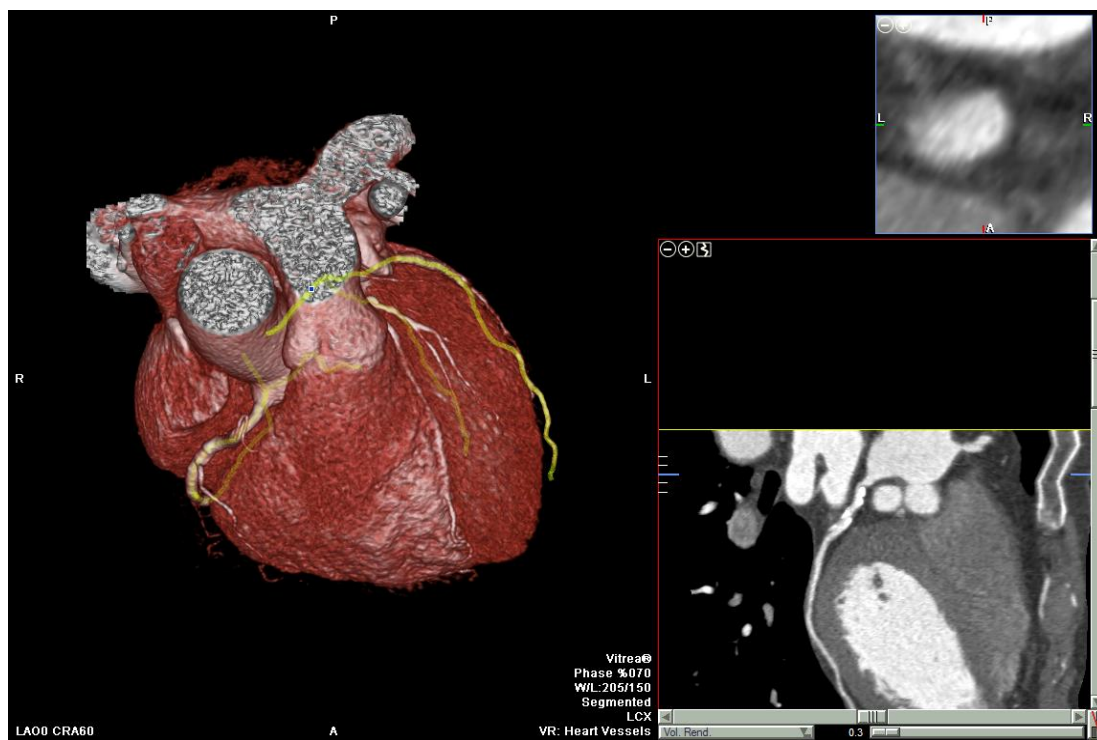




Figura 8. Ricostruzione MPR della coronaria sinistra

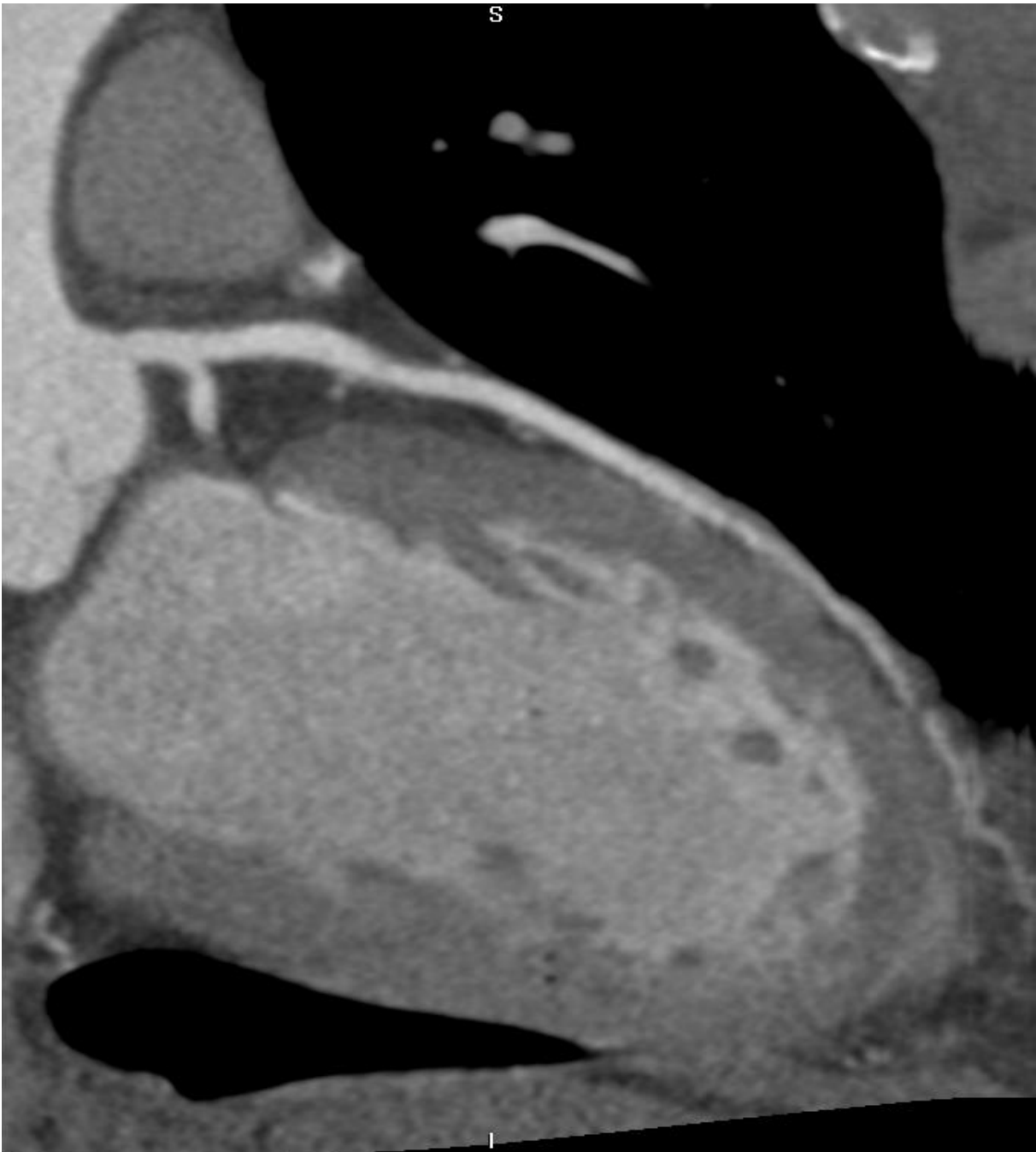


Figura 9. Ricostruzione MPR dell'arteria circonflessa



*Figura 10. Ricostruzione MPR della coronaria destra*



#### *4.5 Esposizione alle radiazioni*

Prendendo in considerazione l'argomento della radioprotezione dobbiamo per prima cosa definire la quantità di dose radiogena assorbita ovvero: la grandezza fisica definita come la quantità di energia assorbita da un mezzo a seguito di esposizione a radiazioni per unità di

massa:  $D = \frac{dE}{dm}$ . Normalmente, nel sistema internazionale, essa è misurata in Gray, tuttavia tale grandezza non è mai raggiunta in radiologia e pertanto si usa il mGy. Si definirà il Sievert,

invece, la misura degli effetti e del danno provocato dalla radiazione su un organismo [96]; parametri da considerare da un punto di vista di radiobiologico sono:

- Dose equivalente ( $H_T$ ): misura gli effetti biologici e il danno provocato dall'assorbimento di radiazioni su un organismo o su un determinato organo o tessuto

definita dalla formula: 
$$H_T = \sum_R w_R D_R$$
. Tuttavia, siccome  $w_R$  per i raggi X è

uguale a 1, la dose equivalente e la dose assorbita in radiodiagnostica hanno sempre lo stesso valore numerico [77]. Si misura in Sv.

- Dose efficace ( $E$ ): rappresenta la somma ponderata delle dosi equivalenti dei vari organi e tessuti; i pesi ( $w_T$ ) tengono conto della diversa radiosensibilità degli organi e

dei tessuti irradiati. Si misura in Sv e si descrive con la formula: 
$$E = \sum_T w_T H_T$$
.

Parametri che sono da prendere in considerazione, invece, quando si parla CT sono [77]:

- Computed Tomography Dose Index (CTDI): si definisce come l'integrale del profilo di dose lungo l'asse Z divisa la larghezza del fascio nominale. Da tale valore derivano due altre grandezze:
  - $CTDI_w$ : definito come il differente peso di 5 misurazioni in periferia e al centro dell'oggetto. E si utilizza per la tecnica "Step and Shoot"
  - $CTDI_{vol}$ : si utilizza per la TC spirale andando ad applicare un fattore di correzione al  $CTDI_w$ , ovvero dividendo per il pitch.

In ogni caso sono entrambi delle misure della dose media nella sezione di cilindro della TC presa in considerazione.

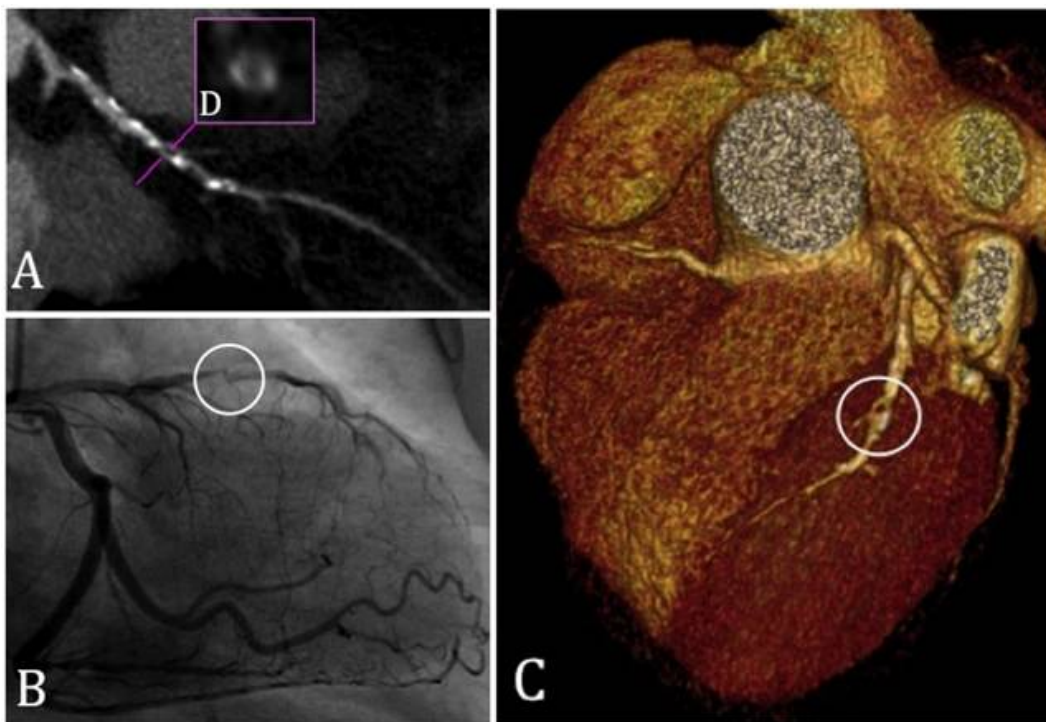
- Dose Length Product (DLP): si definisce come  $CTDI_{vol}$  per la lunghezza dell'acquisizione. Da tale definizione si denota che esso è indipendente da cosa si sta valutando e per tale ragione possono essere introdotti dei fattori di correzione per

tessuti, per l'età e il sesso [77].

Per quanto riguarda il sesso femminile può essere preso in considerazione l'uso di "scudi" per la protezione selettiva della mammella [97, 98], tuttavia non sono ancora presenti in letteratura evidenze certe sul loro impatto sulla qualità delle immagini.

#### *4.6 Valutazione della placca in Cardio-TC*

La Cardio-TC costituisce una delle più recenti tecniche di imaging introdotte nella valutazione cardiologica. La sua progressiva diffusione in ambito diagnostico è dovuta essenzialmente alla sua capacità di focalizzare aspetti dinamici della funzione cardiaca e di valutare la pervietà vasale ed eventuali danni miocardici correlati. Per tali ragioni la TC in campo cardiaco e vascolare può esercitare un impatto significativo sulla gestione delle patologie cardiovascolari sospette o note [77] (Figura 11). L'evoluzione tecnica della Cardio-TC negli ultimi anni è stata accompagnata da un ampio dibattito sulla sua applicabilità clinica, tuttavia l'introduzione di sistemi multidettore ha permesso di ottenere un imaging di altissima qualità. Attualmente ad esempio è possibile avere un'ottima risoluzione spaziale e temporale delle stenosi coronariche che consente un'accurata valutazione diagnostica, prognostica e clinica dell'ostruzione vasale. Inoltre al di là della semplice rilevazione delle stenosi coronariche la TC sta divenendo sempre più uno strumento diagnostico affidabile per l'individuazione e la quantificazione dell'aterosclerosi coronarica subclinica. Ciò consentirà di passare da una diagnostica basata sulle sequele del processo patologico aterosclerotico ad una diagnosi precoce e pre-clinica in assenza di sintomatologia cardiovascolare. Infatti la più recente letteratura sull'argomento evidenzia come l'aterosclerosi sia un processo anatomico-patologico che inizialmente risparmia il lume dei vasi ed interessa invece essenzialmente la parete vascolare. Pertanto sulla base di tale presupposto, è facilmente comprensibile la significatività clinica del poter acquisire un dato d'imaging in grado non solo di dare una stima dei margini della placca aterosclerotica ma anche e soprattutto di generare immagini della parete vascolare coronarica consentendo così una precoce identificazione del processo patologico.



*Figura 11.* Uomo di 57 anni, con episodio di dolore toracico acuto e prova da sforzo dubbia. Le immagini di Cardio-TC con ricostruzioni CPR (A) e Volume Rendering (C) mostrano diffuse alterazioni di parete a densità fibrocalcifica a carico dell'arteria discendente anteriore con stenosi severa al terzo medio del vaso da placca mista concentrica a densità parzialmente calcifica. Particolare Cross Section del lume vasale con ipodensità intraluminale (D); la conseguente coronarografia invasiva (B) a tale livello conferma la stenosi subocclusiva (cerchio).

Nella valutazione delle stenosi coronariche si raggiungono con TC cardiaca a 16 strati una sensibilità compresa tra 72% e 98% e una specificità compresa tra 86% e 98% [77]. Utilizzando invece una TC multi-detettore a 64 strati la sensibilità diagnostica raggiunge il 100% e la

specificità è di circa il 97% con un valore predittivo negativo del 99%. Pertanto un'Angio-TC coronarica nella norma esclude con grado elevato di affidabilità la presenza di stenosi coronariche emodinamicamente significative. Attualmente le linee guida della American Heart Association non raccomandano l'uso della TC coronarica nei soggetti asintomatici come test di screening per l'aterosclerosi. Viceversa ne segnalano l'utilità in quei pazienti che, pur avendo epidemiologicamente una bassa probabilità di avere una stenosi emodinamicamente significativa, presentino una sintomatologia suggestiva o una prova da sforzo dubbia o non conclusiva.

Tuttavia sebbene siano stati compiuti significativi progressi nell'ambito della gestione della malattia coronarica, ad oggi non è stato possibile individuare un profilo clinico in grado di identificare i soggetti a rischio di sviluppare un evento coronarico acuto. Infatti anche se la presenza di fattori di rischio e di markers biologici sierologici consente l'identificazione dei pazienti suscettibili, questi dati non sono utili a prevenire in modo significativo l'insorgenza di eventi coronarici acuti. A tale scopo sarebbe molto più utile riconoscere precocemente le placche aterosclerotiche che prospetticamente risultano più propense alla rottura piuttosto che valutare l'entità della stenosi.

L'attuale strategia volta all'identificazione delle ostruzioni significative e basata sulle indicazioni delle linee guida americane, è in grado solo di confermare la presenza di una malattia sintomatica. Tuttavia è stato dimostrato che la maggior parte delle sindromi coronariche acute origina da placche che non determinano un'ostruzione significativa e pertanto appare necessario focalizzare l'attenzione non solo sul lume ma soprattutto sulla parete vasale. Infatti i dati istologici mostrano come le cosiddette placche vulnerabili siano in genere lesioni voluminose ma con un significativo rimodellamento in senso espansivo piuttosto che occlusivo. Generalmente non mostrano importanti calcificazioni ma contengono ampi nuclei necrotici con neovascolarizzazione ed emorragia intra-placca e sono coperte da sottili cappucci fibrosi con evidenza di un tessuto infiammatorio.

Con la TC multistrato attualmente è possibile caratterizzare le lesioni parietali nella maggior parte dei vasi; nel dettaglio è possibile individuare alcuni elementi indicatori come il rimodellamento vascolare esterno ed il nucleo centrale a componente morbida a bassa densità o necrotico. Tuttavia per un'identificazione accurata degli altri fattori descrittivi di una placca vulnerabile sono di ausilio altre metodiche d'imaging; la RM infatti consente una migliore identificazione dell'emorragia intra-placca, mentre la componente infiammatoria può essere valutabile mediante tomografia ad emissione di positroni [77]. In ogni caso gli indicatori indiretti di danno di parete e di placca vulnerabile ottenibili mediante la TC possono essere utili, in popolazioni a particolare rischio, per individuare quei soggetti che sarebbe opportuno sottoporre a riduzioni intensive del rischio cardiovascolare globale anche in assenza di lesioni clinicamente significative.

## **5. Accuratezza della Cardio-TC**

Come descritto nei paragrafi precedenti, l'angina pectoris è uno dei motivi più comuni di accesso ai dipartimenti di cardiologia. La sfida per i medici di un dipartimento cardiologico consiste nell'identificare con precisione ed in modo efficiente la piccola percentuale di pazienti che possono evolvere in un infarto miocardico o con altre condizioni pericolose per la vita anche in fase di presentazione acuta, ed allo stesso tempo contenere le spese logistiche nell'ambito dei servizi sanitari. Inoltre, ad esempio il triage iniziale dei pazienti con dolore toracico acuto è rivolto a identificare i soggetti a rischio molto basso, che potrebbero essere immediatamente dimessi in sicurezza. Purtroppo, né la presentazione clinica, né i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, né i punteggi di rischio clinici consentono un triage iniziale sicuro, dato che il tasso di eventi avversi anche nei pazienti con i punteggi più bassi si attesta ancora a circa il 2% [77]. L'organizzazione della medicina di emergenza e del trattamento di una sospetta sindrome coronarica acuta varia da paese a paese, ospedali e medici. I pazienti possono essere visitati da cardiologi, specialisti di medicina d'urgenza, internisti, o anche chirurghi generali in ospedali più piccoli. Molti ospedali americani, ed alcuni in Europa,



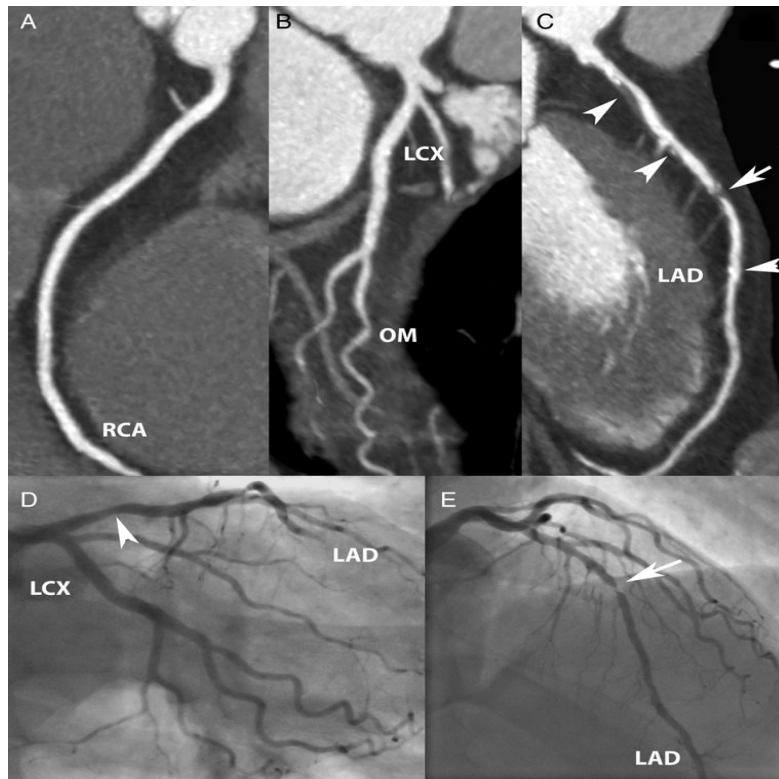
hanno unità di osservazione dedicate a pazienti a basso rischio che si presentano con dolore toracico.

Nonostante la gestione mediata da linee-guida utilizzando modelli di rischio, rimangono attualmente profonde differenze nella scelta e nella frequenza di test diagnostici non invasivi, così come la scelta del ricorso all'angiografia invasiva. Le differenti caratteristiche della popolazione, la prevalenza di malattia, le logistiche ospedaliere, la capacità di osservazione, le tradizioni locali, e gli incentivi finanziari influenzano la gestione diagnostica, così come il ruolo potenziale di nuovi strumenti diagnostici nella valutazione del dolore toracico.

Nel corso degli ultimi due decenni, la TC si è rapidamente evoluta. Gli attuali scanner all'avanguardia acquisiscono 64-320 cross-section per rotazione, con la capacità di raffigurare dettagli vascolari con una risoluzione spaziale inferiore a 0,5 mm [77]. La tecnologia di scansione rapida combinata con la riduzione della frequenza cardiaca farmaco-mediata, rende attualmente possibile l'imaging delle arterie coronarie in assenza di artefatti da movimento nella maggior parte dei pazienti. Immagini del cuore e delle arterie coronarie, cardio-sincronizzate e con mezzo di contrasto, possono essere acquisite attualmente da uno a cinque cicli cardiaci.

La performance diagnostica della Cardio-TC è stata largamente studiata nei pazienti con malattia coronarica stabile. Utilizzando l'angiografia invasiva come riferimento, la TC coronarica è risultata più sensibile (98-100%) rispetto a qualsiasi altra tecnica non invasiva [77] (Figura 12). Grazie al suo elevato valore predittivo negativo (99-100%), la TC coronarica è attualmente raccomandata in pazienti con una bassa probabilità o con probabilità intermedia di CAD, o dopo un test funzionale inconcludente. Un esame di Cardio-TC nella norma è associato ad un basso tasso di eventi cardiaci avversi nei successivi 5 anni. La specificità riportata per paziente ( $\approx 85\%$ ) è inferiore a causa di sovrastima della severità delle stenosi, spesso a causa della presenza di calcificazioni, ma non risulta inferiore ad altre tecniche non invasive [77]. L'esposizione alle radiazioni si è inoltre ridotta drasticamente negli ultimi anni.

Dosi inferiori a 5 mSv sono una prassi ormai comune utilizzando la tecnologia attualmente disponibile, mentre ulteriori innovazioni molto recenti hanno permesso l'erogazione di una dose inferiore ad 1 mSv in pazienti selezionati [77].

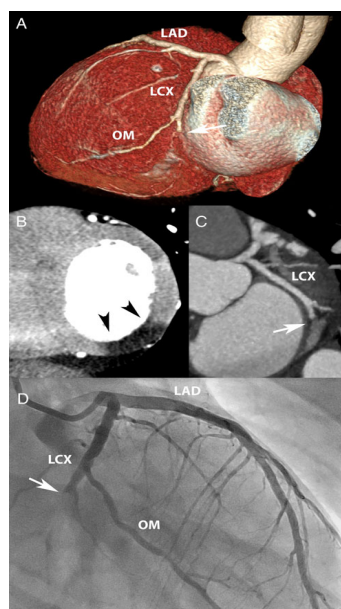


*Figura 12.* Uomo di 59 anni con dolore toracico acuto irradiato ad entrambe le braccia che si era attenuato dopo somministrazione di nitroglicerina sublinguale. L'ECG riportava alterazioni non specifiche del tratto ST ed i marcatori di necrosi miocardica risultavano nella norma. La Cardio-TC (A-C) mostra la presenza di una placca aterosclerotica (punte di freccia) ed una focale stenosi di grado severo al tratto medio dell'arteria discendente anteriore (LAD; freccia). Il secondo rilevamento dei marcatori cardiaci è risultato positivo. Angiografia coronarica invasiva (D ed E) ha confermato una stenosi severa a livello del tratto medio dell'arteria discendente anteriore.

Inoltre, l'ischemia miocardica o l'infarto miocardico a riposo possono essere identificati di routine in una Cardio-TC come un'area di ipo-enhancement [77]. La presenza di un difetto di

enhancement a riposo in una Cardio-TC ha una sensibilità ed una specificità di circa il 90 % per identificare i pazienti con un infarto miocardico. Mentre una cicatrice miocardica cronica ed una ipo-perfusione acuta mostrano entrambi un ridotto enhancement alla Cardio-TC, un infarto cronico spesso può essere differenziato per la presenza di un'assottigliamento di parete o di valori di attenuazione inferiori a 0 HU, quale espressione di metaplasia adiposa all'interno della cicatrice infartuale.

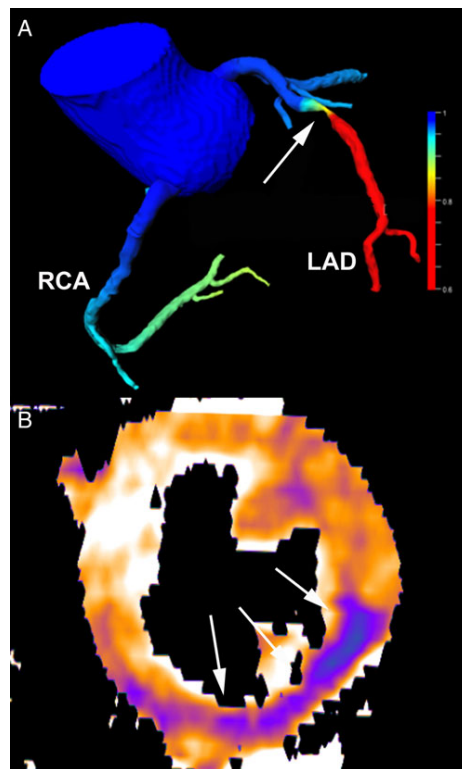
Dato che le attuali linee guida raccomandano che la rivascolarizzazione sia guidata da una prova oggettiva della presenza di ischemia, ulteriori informazioni sulla significatività emodinamica gioverebbero al processo decisionale nei pazienti con lesioni ostruttive rilevate alla Cardio-TC [77]. Come altre modalità diagnostiche, l'imaging di perfusione miocardica può essere eseguito utilizzando una Cardio-TC sia in modalità monofase per l'identificazione qualitativa delle porzioni di miocardio ischemico, sia in una modalità multi-fase per la valutazione quantitativa del flusso miocardico (Figure 13 e 14).



*Figura 13.* Infarto miocardico in un'uomo di 48 anni con dolore toracico acuto.

L'ECG a 12 derivazioni mostrava modificazioni non specifiche del tratto ST. La troponina T si attestava su valori borderline (0,04 mg/L). TC coronarica (A e B) rivelava un'occlusione

dell'arteria circonflessa nel tratto distale (freccia), con ipo-enhancement trasmurale e normale spessore della parete infero-laterale (C , punte di frecce) . Un conseguente incremento dei biomarcatori cardiaci (max CK-MB 93 mg/L) indicava un danno miocardico acuto, e l'angiografia invasiva confermava l'occlusione della circonflessa (D, freccia).



*Figura 14.* Valutazione colorimetrica della significatività emodinamica con Cardio-TC in una stenosi dell'arteria discendente anteriore al tratto medio (LAD). RCA: arteria coronarica di destra.

### **Capitolo 3. Angiografia coronarica**

#### ***1. Storia ed evoluzione della metodica***

##### *1.1 La nascita*

La coronarografia nasce in una mattina dell'ottobre del 1958 alla Cleveland Clinic, Ohio, USA, quando il dottor Mason Sones durante una procedura di aortografia per errore inserisce 40 ml di mezzo di contrasto all'interno della coronaria destra di un paziente. Con questo semplice errore era nata l'arteriografia selettiva delle coronarie ovvero la coronarografia. Nel 1982 in una lettera il dottor Sones scrive: "Dapprima avvertii semplicemente una sensazione d'incredibile sollievo e gratitudine per essere stato sufficientemente fortunato da evitare un autentico disastro. Nei giorni successivi, tuttavia cominciai a pensare che questo incidente avrebbe potuto aprire la strada per lo sviluppo di una tecnica che rappresentava esattamente ciò che stavamo cercando. Se un cuore umano aveva potuto tollerare un'iniezione così massiva di mezzo di contrasto direttamente in una coronaria, sarebbe stato possibile realizzare questo tipo di opacizzazione con sicurezza con piccole dosi di contrasto diluito. Con molta paura e trepidazione ci imbarcammo in un progetto per raggiungere questo obiettivo" [99]. Il dottor Sones lavorò a stretto contatto anche con Eastman Kodak, il fondatore della Kodak, nella progettazione di pellicole adeguate alle esigenze coronarografiche, inoltre, introdusse nel laboratorio di emodinamica le tecniche di rianimazioni esterne e progettò un emettitore portatile definito come braccio C [100]. Solo nel 1962 dopo aver valutato 1000 pazienti viene pubblicata la sua ricerca [101]. Inizialmente tale metodica aveva una funzione esclusivamente diagnostica, come valutazione dei pazienti candidabili al by-pass aorto-coronarico. Entro la fine del 1960, il dott. Melvin Judkins aveva cominciato a lavorare sulla creazione di cateteri appositamente sagomati per raggiungere le arterie coronarie e per eseguire angiografia coronarica selettiva. Il suo lavoro iniziale ha coinvolto la sagomatura fili rigidi e confrontandole con le forme radiografiche dell'aorta ascendente. In seguito ponendo il filo rigido all'interno di un catetere

flessibile e utilizzare un metodo a caldo per modellare in modo permanente il catetere. Nei primi usi di questi cateteri sull'uomo, ciascuno di essi era stato appositamente sagomato per adattarsi alle dimensioni e alla forma dell'aorta del soggetto [102].

## *1.2 L'alba di una metodica*

Il 16 settembre 1977 all'università di Zurigo, il professor Andreas Bruenti effettuò per la prima volta una Angioplastica Percutanea Transluminale (PTCA) su un uomo, nel 1982 venne pubblicata la prima guida [103] e nel 1988 vennero pubblicate le prime linee guida sulla metodica [104]. Il tasso di sopravvivenza a 10 anni di questi pazienti si attestò intorno al 90% [105]. Subito dopo la descrizione di un intervento riuscito in un paziente affetto da angina stabile molti gruppi descrivono il trattamento di pazienti in acuto (SCA) attraverso la streptochinasi [106]. Nel 1986 il primo stent intra-coronarico venne posizionato in un paziente [107]. Fu, inoltre, immediatamente chiaro che il tasso di restenosi e di complicanze era inferiore in pazienti in cui era posizionato uno stent rispetto a quelli la cui stenosi era solamente trattata con l'angioplastica con palloncino [108].

Da un punto di vista farmacologico, nel 1995 è pubblicato un articolo che definisce come inutile l'uso di anticoagulanti dopo la metodica interventistica [109]. Oggi le linee guida consigliano l'utilizzo di antiaggreganti piastrinici in doppia terapia come l'associazione fra Clopidogrel e Aspirina [103].

## **2. Aspetti tecnici [110]**

### *2.1 Preparazione del paziente*

Generalmente essa è effettuata in anestesia locale attraverso l'uso di lidocaina e con una minima sedazione generale durante la procedura.

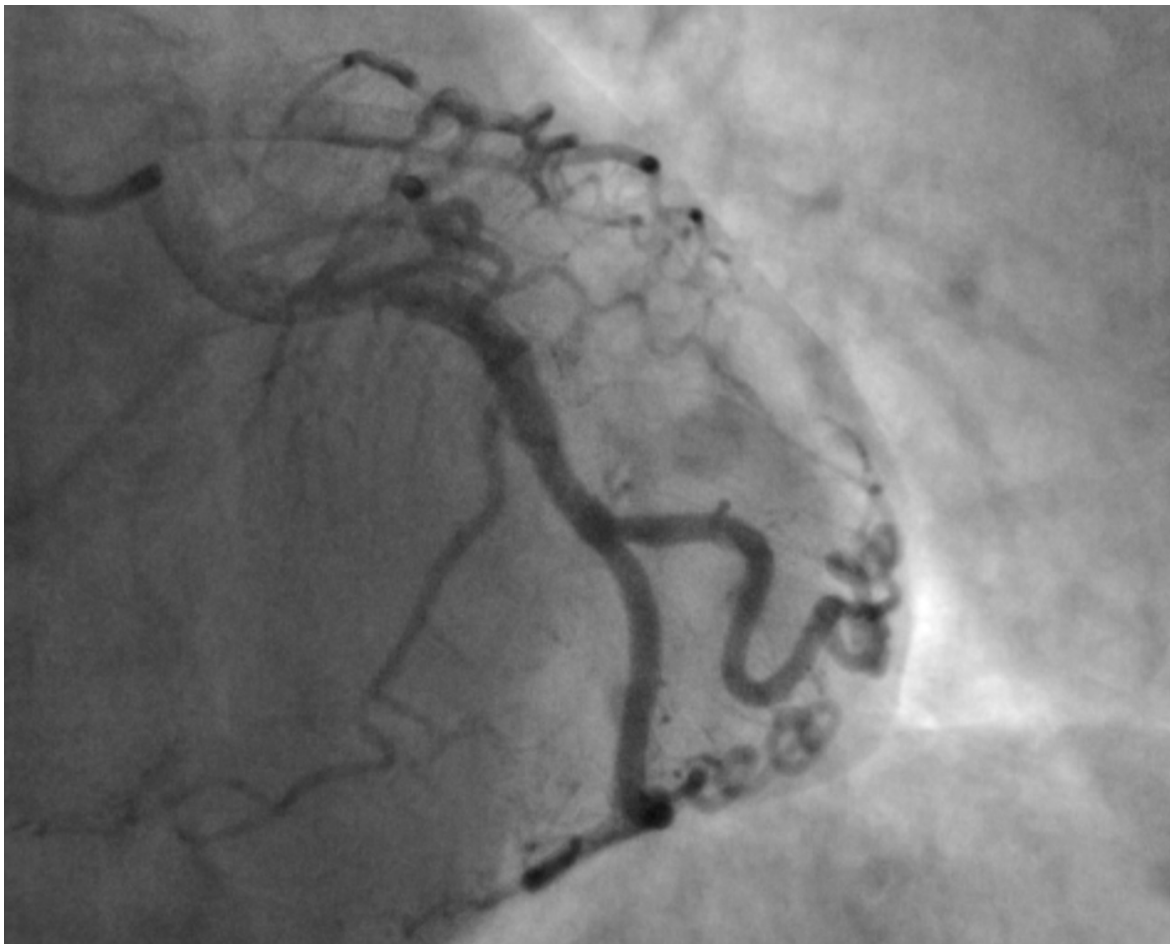
### *2.2 Strumentazione*

Essa si esegue all'interno di un laboratorio di emodinamica, il quale è caratterizzato da: condizioni di sterilità e dalla presenza di strumentazioni radiologiche in grado di emettere raggi X montate su un supporto in grado di muoversi rapidamente al fine di avere multiple proiezioni.

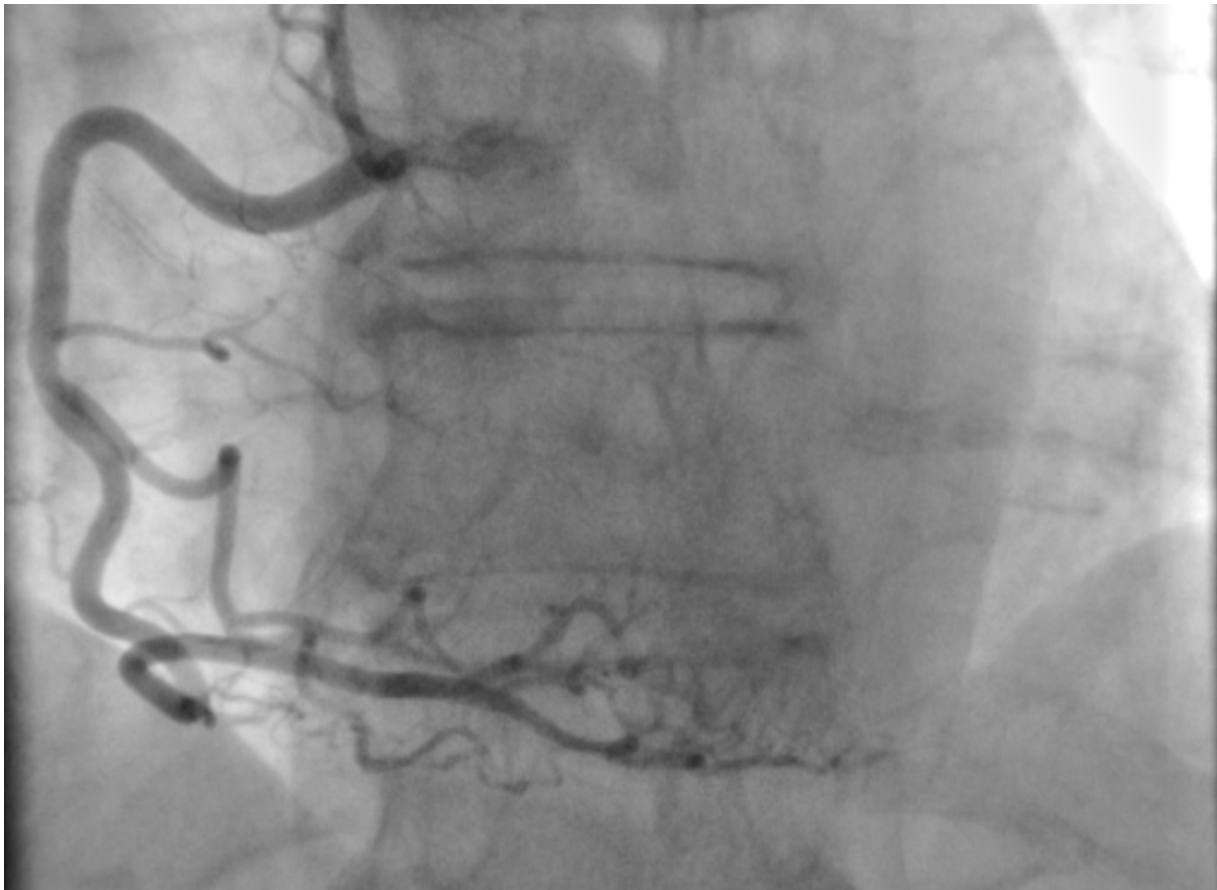
### *2.3 Procedura diagnostica*

Si pone un catetere con accesso nell'arteria femorale che giunge fino a livello della valvola aortica e più precisamente agli osti coronarici. Il catetere è radiopaco pertanto è seguibile esternamente attraverso un tubo emettitore di raggi X. Generalmente sono somministrati 3-8 cc di contrasto per ogni immagine al fine di vedere il flusso per almeno 3-5 secondi. La possibile stenosi coronarica si evidenzia con un'immagine in negativo dell'ostruzione. Il catetere può essere posizionato anche attraverso un approccio dall'arteria radiale [111].

*Figura 1.1 Arteria circonflessa*



*Figura 1.2 Arteria coronarica di destra*



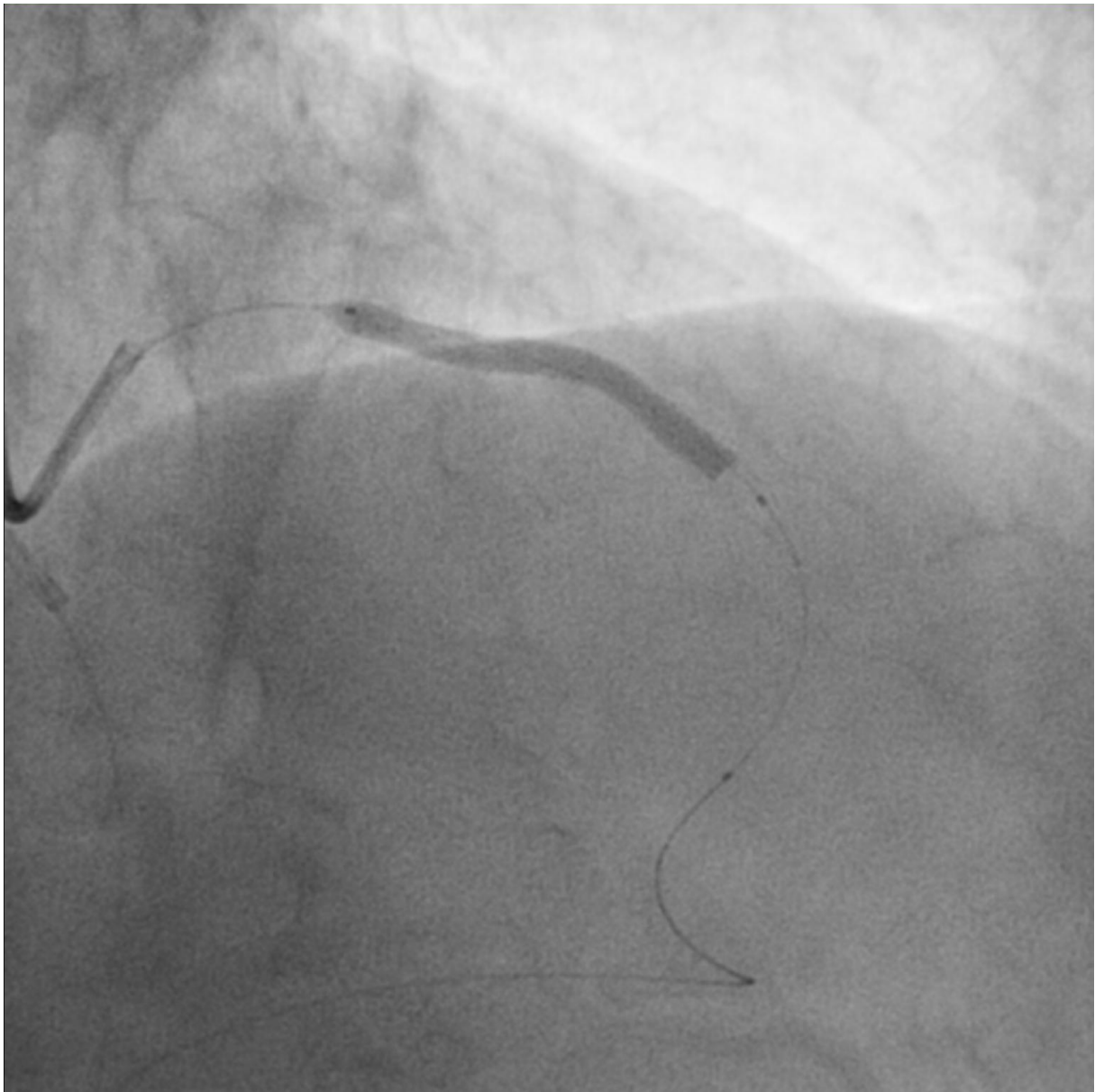
#### *2.4 Procedura terapeutica [112]*

Quando sopravvengono le indicazioni (leggi “indicazioni alla coronarografia”) ad un intervento terapeutico, esso può essere effettuato in molti modi, non mutualmente esclusivi fra loro:

- Inserimento di un palloncino: attraverso l’insufflazione di una soluzione fino a raggiungere anche pressioni di 19 mmHg all’interno del pallone al fine di dilatare le placche e romperle. Per evitare la rottura della coronaria da dilatazione si usano dei device adattati alla forma delle coronarie.
- Inserimento di stent: dopo aver effettuato la rottura della placca, si procede con l’inserimento di uno stent. Tale stent potrà essere medicato o non medicato.



*Figura 1.3 Procedura terapeutica, in cui è osservabile il filo guida metallico inserito.*



#### *2.4 Definizione di successo*

Essa divide in [103]:

- Successo angiografico: definito come il raggiungimento di un allargamento a livello critico per il flusso coronarico, valutato mediante il TIMI score che deve aver almeno un punteggio di 3, senza rami persi e dissezioni che limitano il flusso o trombosi angiografiche [113].
- Evitare i danni procedurali

- Successo clinico: definito come il persistere dei precedenti due punti. In tale contesto va ricordato che la restenosi non è una complicanza ma una normale risposta a un danno vascolare ed endoteliale. Sono stati proposti molti modelli per la predizione del successo clinico [114]. I principali fattori di rischio per un fallimento terapeutico sono: diabete, età avanzata, SCA, malattia multi-vasale e scompenso cardiaco congestizio [115].

### ***3. Complicanze***

Il tasso di complicanze intraospedaliere è dell'1.27% con un'ampia forbice che dipende se effettuata in elezione (0.65%) e in acuto (4.81%) [37]. Sono da considerare peri-procedurali: occlusione arteriosa acuta, embolizzazione, no-reflow, occlusione di una branca e trombosi acuta dello stent. Tutte queste condizioni possono indurre un infarto del miocardio. Le complicanze possono essere divise in:

- Infarto del miocardio secondario a PCI che si definisce come un aumento degli enzimi miocardici maggiore di 3 volte oltre il 99esimo percentile.
- Necessità di convertire l'intervento in un bypass aorto-coronarico il cui tasso è 0.4%.
- Ictus cerebri: con un incidenza dello 0.22% [116].
- Vascolari: generalmente variano fra il 2 e il 6% e dipendono strettamente dal sito di entrata:
  - Femorale: ematoma nel sito di entrata, ematoma retroperitoneale, pseudo aneurisma, fistola artero-venosa e dissezione arteriosa.
  - Radiale: il tasso di complicanze è minore, tuttavia presenta del complicanze specifiche come: perdita di polso radiale, ascesso sterile e sindrome compartimentale [117, 118]
- Perforazione dell'arteria: 0.2% [119].

- Emorragia peri-procedurali: esse sono considerati una dei maggiori predittori di mortalità successiva all'intervento [120].

#### ***4. Strategie per minimizzare la dose di radiazioni per il paziente***

La prima cosa da compiere è comprendere la quantità e i determinanti della quantità di radiazioni subite dal paziente. Un aspetto da considerare è che la quantità di radiazioni che il paziente assorbe non è distribuito uniformemente su tutta la superficie corporea ma concentrata sul torace [121]. Si considerano due parametri:

- La dose all'Interventional Referred Point (IRP): esso si trova a 15 cm dall'emettitore di raggi X ed in termini di cardiologia interventistica è approssimativamente a livello della cute del torace davanti al fascio di raggi X. Pertanto si valuta la dose a questo livello.
- Dose-Area Product (DAP): definita come la dose assorbita moltiplicata per la sezione del fascio di raggi X nel punto. Essa è una misura del rischio di effetti stocastici [121]. E' interessante notare come esso non sia dipendente dalla distanza perché all'aumentare della stessa, diminuisce la quantità di radiazioni, ma aumenta proporzionalmente l'area della sezione.

Gli effetti delle radiazioni sono divisi in:

- Deterministici: alterazioni cutanee, perdita dei capelli e cataratta
- Stocastici: essenzialmente asseribili alle neoplasie

Bisogna tenere in considerazione i principi di ALARA: "As Low As Reasonably Achievable" [122].

In radioprotezione, 3 corollari possono derivare da questo principio:

- Non esiste un livello di dose sicura

- Più piccola è la dose meno danno c'è
- L'aumento della dose ha effetti cumulativi

Le strategie generali, al fine di diminuire la dose, in cardiologia interventistica sono [121]:

- Minimizzare il tempo di esposizione
- Ottimizzare la collimazione del fascio
- Posizione ottimale
- Usare il minimo grado necessario di magnificazione
- Utilizzare sistemi di riduzione di dose automatici del macchinario
- Variare la zona di entrata del fascio
- Annotare la dose data al paziente
- Manutenzione dell'apparecchio
- Scegliere una macchina moderna

## **5. Indicazioni**

Le principali indicazioni [103] sono:

- Infarto miocardico con sopra livellamento del tratto ST (STEMI) quando:
  - È possibile effettuare entro i 120 minuti dall'inizio dei sintomi [123] secondo l'adagio: "time is muscle" [124]
  - Pazienti con controindicazione alla terapia fibrinolitica [123]
- Angina instabile e infarto miocardico senza slivellamento del tratto ST (NSTEMI): sono, tuttavia, criteri di esclusione: l'assenza di dolore toracico ricorrente, l'assenza di segni di scompenso cardiaco, l'assenza di anomalie all'ECG ad ammissione e al secondo ECG (6–12 h) e l'assenza di elevazione delle troponine all'ammissione e a 6-

12h. L'assenza di tali criteri definisce la condizione a basso rischio e perciò senza indicazione alla coronarografia [125]

- Angina stabile [7]:
  - Quando si ha un'anatomia a rischio (1C) (interessamento della LAD e malattia bi-tri vasale)
  - Stenosi del tronco comune maggiore del 50% (1A)
  - Malattia bi-tri vasale con alterazione della contrattilità del ventricolo sinistro (1B) o scompenso cardiaco
  - Singolo vaso con stenosi superiore al 50% (1C)
  - Prova della presenza di una area di ischemia superiore al 10% (1C)

Figura 2. Indicazioni all'angiografia coronarica [7]

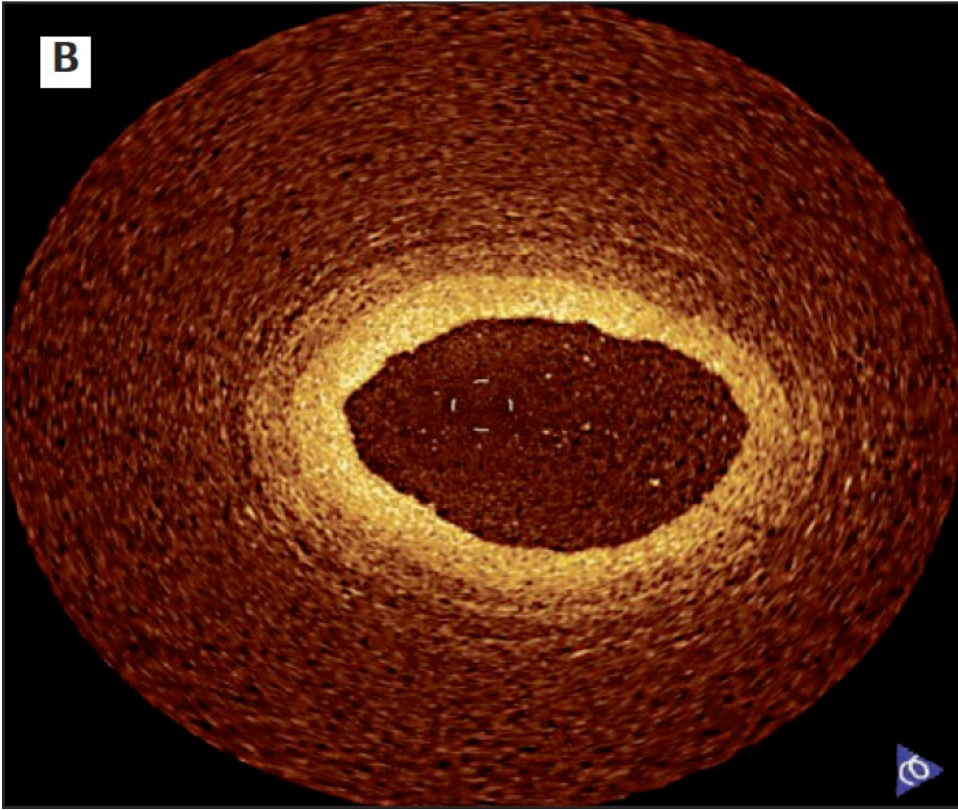
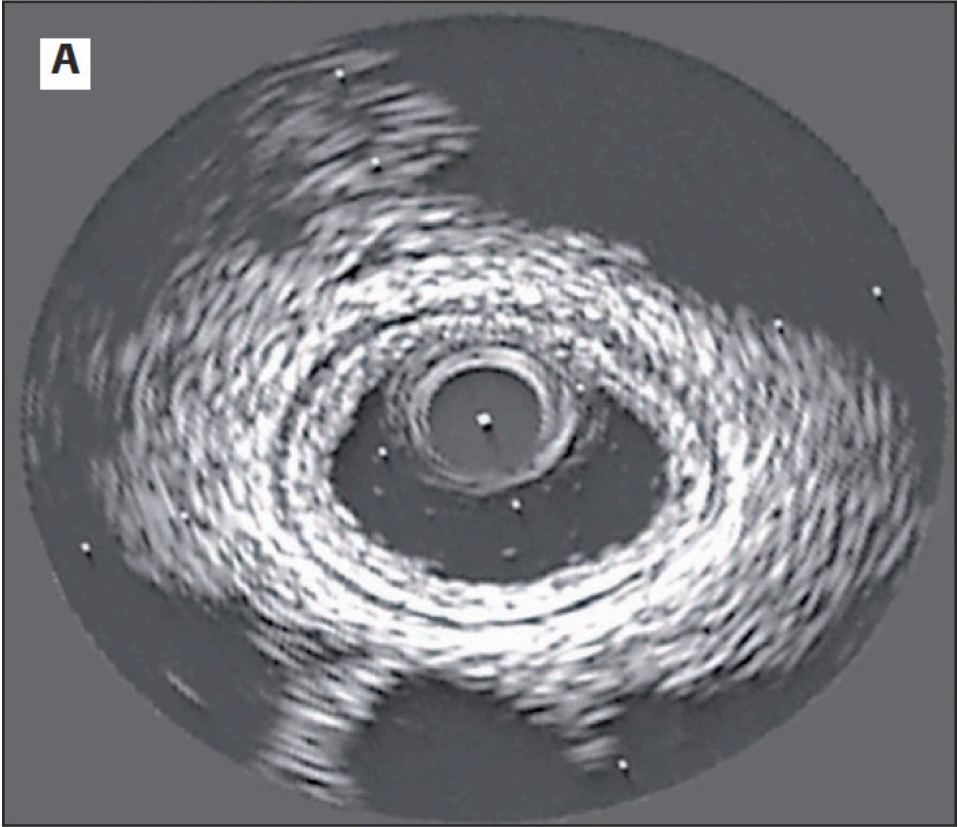
Indication <sup>a</sup>	To improve prognosis:		To improve symptoms persistent on OMT:	
	Class <sup>d</sup>	Level <sup>e</sup>	Class <sup>d</sup>	Level <sup>e</sup>
A Heart Team approach to revascularization is recommended in patients with unprotected left main, 2-3 vessel disease, diabetes or comorbidities.	I	C	I	C
Left main >50% diameter stenosis <sup>b</sup> .	I	A	I	A
Any proximal LAD >50% diameter stenosis <sup>b</sup> .	I	A	I	A
2-3 vessel disease with impaired LV function / CHF.	I	B	IIa	B
Single remaining vessel (>50% diameter stenosis <sup>b</sup> ).	I	C	I	A
Proven large area of ischaemia (>10% LV <sup>c</sup> )	I	B	I	B
Any significant stenosis with limiting symptoms or symptoms non responsive/intolerant to OMT.	NA	NA	I	A
Dyspnoea/cardiac heart failure with >10% ischaemia/viability <sup>c</sup> supplied by stenosis >50%.	IIb	B <sup>429, 430</sup>	IIa	B
No limiting symptoms with OMT in vessel other than left main or proximal LAD or single remaining vessel or vessel subtending area of ischaemia <10% of myocardium or with FFR ≥0.80.	III	A	III	C

## 6. Aspetti aggiuntivi

Le limitazioni diagnostiche della coronarografia sono ben note e dovute al fatto che la sola valutazione del grado di stenosi può non essere in grado di definire la gravità della stenosi. Per tale ragione molteplici strumenti sono stati aggiunti, fra questi ricordiamo [103]:

- Coronary Fractional Flow Reserve (FFR): esso permette di valutare il flusso coronarico. Esso ha indicazione:
  - Classe 2a: nella valutazione della stenosi fra il 50 e il 70% (A). In particolare il cut-off è  $<0,75$  nello studio DEFER [126] e  $<0,80$  nello studio FAME [127].
- Intravascular Ultra Sound (IVUS) [103]: esso conferisce una straordinaria capacità di valutare il diametro del vaso e le caratteristiche della placca. Le indicazioni sono:
  - Classe 2a: lesioni non determinate sul tronco comune (B); dopo 4-6 settimane e a 1 anno in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco (B); valutazione dei meccanismi di restenosi (C)
  - Classe 2 b: valutazione delle stenosi fra 50-70% non sul tronco comune (B); per guidare l'impianto di stent nel tronco comune (B); determinazione della trombosi intrastent (C)
  - Classe 3: per la valutazione routinaria (C)
- tomografia a coerenza ottica (OCT): essa ha una migliore risoluzione rispetto alla IVUS ma una minore capacità di penetrazione delle immagini [128]. Necessita la perfusione dell'arteria durante la procedura di soluzione salina. Inoltre ha un'ottima capacità di definire la morfologia di placca e la risposta vascolare all'impianto dello stent. Tuttavia non esistono evidenze che ne dimostrino l'utilità clinica [103].

Figura 1.3 e figura 1.4 della medesima placca valutata con IVUS (A) ed OCT (B)[129].







# PARTE SPERIMENTALE

## INTRODUZIONE

Le patologie cardiovascolari sono la principale cause di mortalità nei paesi sviluppati [1] e diventeranno la principale causa di morte nel mondo nel 2030, coinvolgendo in misura sempre maggiore anche i paesi in via di sviluppo [33]. Il gold standard per la diagnosi di malattia coronarica (CAD) è l'angiografia coronarica invasiva (ICA), tuttavia in Europa il 38-40% dei pazienti sottoposti ad un'ICA in elezione presenta arterie coronariche esenti da stenosi luminale significative [7, 34]. Tra questi pazienti occorre includere i casi di angina a coronarie "sane", la cui prevalenza è variabile fra il 10% nelle donne ed il 6% negli uomini [35]. L'ICA ha l'indiscusso vantaggio di consentire il posizionamento di uno stent coronarico se indicato, e di avere la capacità di pianificare un successivo intervento di by-pass coronarico. Tuttavia, le evidenze scientifiche provenienti sia dagli Stati Uniti d'America che dall'Europa [34], suggeriscono che l'ICA abbia una bassa resa diagnostica, indicandone un uso potenzialmente eccessivo dal punto di vista diagnostico, in presenza peraltro di alcune complicanze rare correlate alla procedura, ma ipoteticamente anche letali. In Europa si stima che vengano effettuate circa 2,5 milioni di ICA annue: facendo riferimento alle percentuali sovra-riportate sarebbe pertanto possibile considerare ipoteticamente una riduzione di circa 1 milione di ICA all'anno attraverso la definizione di uno standard diagnostico non invasivo accurato, che abbia la funzione di gatekeeper affidabile per l'esecuzione dell'ICA unicamente nei casi in cui sia effettivamente necessaria [34]. Infatti, sebbene il tasso di eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE: morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale) dopo un'ICA sia relativamente basso in elezione (0.65%) [36, 37], non è un dato trascurabile. Considerando l'entità di tali dati, si stima che sia inoltre possibile una riduzione annuale di circa

6500 MACE in Europa conseguenti all'ICA, attraverso la definizione di un opportuno filtro selettivo diagnostico per tale procedura, in categorie selezionate di pazienti.

La metodica non invasiva che meglio permette in vivo la valutazione delle arterie coronarie è l'angiografia coronarica tramite tomografia computerizzata (Cardio-TC o TC; precedente capitolo "Cardio-TC") [38]. I vantaggi della Cardio-TC sono molteplici e comprendono un'elevata sensibilità [39], un elevato valore predittivo negativo pressoché del 100% [40] ed un basso rapporto costo-efficacia [41, 42], permettendo inoltre di valutare anche i reperti extra-coronari [43].

In un vasto studio multicentrico statunitense la Cardio-TC non ha migliorato l'outcome clinico rispetto ai test funzionali [155], mentre nell'ampio trial SCOT-Heart (Scottish COmputed Tomography of the HEART) effettuato in pazienti con dolore toracico [156, 157], si è evinto che la TC, utilizzata per orientare le decisioni diagnostiche ed il management del paziente, potrebbe ridurre l'incidenza di infarto miocardico al follow-up in pazienti con angina di recente insorgenza [157]. E' stato inoltre evidenziato come la Cardio-TC potrebbe anche condurre ad una riduzione dei sintomi anginosi, dei test diagnostici successivi e dei costi nei pazienti con angina stabile, incrementando tuttavia l'esposizione alle radiazioni ionizzanti rispetto ai test funzionali [158]. Ad oggi, nessuno studio ha analizzato la reale efficacia clinica della Cardio-TC in un confronto diretto randomizzato con l'ICA in un ambito continentale europeo [159]. Infatti, sebbene l'accuratezza diagnostica (efficacy) della Cardio-TC nello studio della CAD sia stata ampiamente studiata, esiste una scarsa evidenza dei suoi reali benefici nella pratica clinica (effectiveness) in una popolazione selezionata di pazienti con angina stabile e rischio intermedio di CAD al test predittivo. In quest'ambito si inserisce lo studio europeo DISCHARGE (Diagnostic Imaging Strategies for Patients with Stable Chest Pain and Intermediate Risk of Coronary Artery Disease: Comparative Effectiveness Research of Existing Technologies), che è uno studio pragmatico randomizzato controllato con il fine di valutare la

possibile superiorità della Cardio-TC sull'ICA per quanto concerne la valutazione dei pazienti con dolore toracico stabile e probabilità intermedia di rischio di CAD. Per quanto riguarda la nostra università, partecipano a questo studio il Dipartimento di Scienze Radiologiche ed il Dipartimento di Scienze Cardiovascolari della "Sapienza" Università di Roma. I centri clinici coinvolti in DISCHARGE sono complessivamente 25, distribuiti in 16 paesi in Europa (Figura n. 1): in Italia ne sono coinvolti due, l'Università di Cagliari e l'Università di Roma "Sapienza" (referenti "Sapienza" Università di Roma: Prof. Carlo Catalano e Prof. Marco Francone per il Dipartimento di Scienze Radiologiche; Prof. Francesco Fedele e Prof. Massimo Mancone per il Dipartimento di Scienze Cardiovascolari). A questi si aggiungono 5 centri non clinici con competenze inerenti unicamente alcune sotto-analisi, quali gli aspetti dosimetrici ed i criteri di qualità dell'imaging della Cardio-TC, la cost-effectiveness, la ricerca bibliografica sistematica, l'analisi statistica e la qualità di vita dei pazienti. Inoltre, un'ulteriore struttura partner è responsabile unicamente della Good Clinical Practice. La qualità e l'affidabilità dei dati sono assicurate dalla compilazione di un database in formato elettronico dedicato. Quindi il consorzio Discharge è attualmente formato da 30 centri analitici, divisi in 18 nazioni europee. Al fine di garantire un adeguato coordinamento fra un numero così elevato di centri è stata proposta una divisione dello studio in passaggi denominati Work Package, ognuno di essi con uno scopo ed un programma diverso, ma con la possibilità di interagire tra di loro per stabilire un'interrelazione fra i vari centri nel raggiungere parallelamente i diversi obiettivi dello studio. In ogni caso il core del progetto è lo studio randomizzato controllato [44]: esso presenta un taglio pragmatico con l'obiettivo quindi anche di comprendere a lungo termine i rischi, i benefici ed i costi delle varie metodiche in una visione basata sulla routine clinica [45]. I risultati complessivi di tale studio dal respiro continentale, comprendenti i dati e le sotto-analisi sovra-citate raccolte da tutti i centri partecipanti, saranno definitivi e disponibili alla fine del 2020 per la valutazione degli outcome primari.

In questo contesto, attualmente presenteremo i risultati ottenuti dalla ricerca effettuata nel nostro centro universitario, incentrati sulla nostra popolazione di studio arruolata nell'arco di due anni, corredati da ulteriori sotto-analisi inerenti in particolare un'analisi qualitativa e quantitativa delle immagini degli esami di Cardio-TC acquisiti presso il Dipartimento di Scienze Radiologiche ed un resoconto dei reperti collaterali extra-coronarici riscontrati.



**Figura n. 1.** Distribuzione geografica dei centri coinvolti nello studio Discharge.

## **SCOPO DELLO STUDIO**

L'obiettivo finale dello studio europeo è quello di reclutare complessivamente in modo randomizzato e controllato più di 3500 pazienti in tutti i centri in un periodo di 2 anni, con un follow-up di massimo 4 anni, che permetta una registrazione a lungo termine dei MACE. Lo

scopo finale è quello di valutare gli eventuali benefici dell'utilizzo della Cardio-TC rispetto all'ICA nella pratica clinica per la diagnosi di CAD in un gruppo selezionato di pazienti che presentano un'angina stabile ed un rischio pre-test intermedio di CAD.

In quest'ambito, nel nostro centro universitario abbiamo valutato l'efficacia comparativa della Cardio-TC e dell'ICA in tale categoria selezionata di pazienti, che sarebbero stati clinicamente indirizzati all'ICA. Abbiamo studiato l'impatto della Cardio-TC sulle complicanze procedurali, la resa diagnostica dell'ICA, la dose di radiazioni erogata dalle due metodiche, la durata del ricovero nei pazienti sottoposti ad ICA, gli outcome clinici (MACE) a lungo termine con follow-up ad 1 anno e l'accettazione delle procedure da parte dei pazienti nella nostra popolazione di studio mono-centrica. L'obiettivo è quello di dimostrare una riduzione delle complicanze peri-procedurali e dei MACE (eventi cardiovascolari avversi maggiori: definiti nel nostro studio come morte cardiaca o non-cardiaca, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, angina pectoris instabile, rivascolarizzazione o seconda rivascolarizzazione o intervento di by-pass) durante il periodo di follow-up, nei pazienti indirizzati a Cardio-TC. Attualmente verranno dunque presentati i risultati preliminari dello studio effettuato sulla popolazione arruolata presso il Dipartimento di Scienze Radiologiche ed il Dipartimento di Scienze Cardiovascolari della "Sapienza" Università di Roma in un periodo di tre anni, di cui due di arruolamento e di esecuzione degli esami ed uno di follow-up: il protocollo descritto continuerà ad essere attuato nei mesi successivi al fine di poter ampliare ulteriormente il periodo di follow-up a 4 anni e di poter unire i nostri risultati a quelli parallelamente ottenuti dagli altri centri europei, rendendoli di significato continentale. Inoltre, tra i dati preliminari dello studio è stata effettuata una valutazione della qualità delle immagini degli esami di Cardio-TC acquisiti presso il Dipartimento di Scienze Radiologiche.

Ulteriori rilievi del nostro studio consistono nella valutazione qualitativa delle immagini degli esami di Cardio-TC acquisiti e la registrazione dei reperti collaterali, ossia tutte le anomalie

riscontrate che non sono strettamente correlate con la patologia per la quale si è effettuato l'esame. Tale ambito della Cardio-TC non è da sottovalutare in termini sia di mera importanza statistica sia soprattutto dal punto di vista prognostico per i pazienti. Infatti in un precedente studio è stato riscontrato che unicamente il 20.6% degli esami di Cardio-TC è esente da reperti collaterali [43]. Inoltre, nel 13% dei pazienti è stato riscontrato più di un reperto collaterale [49]. Verranno dunque evidenziate sia la tipologia che la frequenza dei reperti collaterali extra-coronari riscontrati nella nostra popolazione di studio.

## **MATERIALI E METODI**

### **Disegno dello studio e popolazione di studio**

Il disegno dello studio è quello di uno studio clinico prospettico randomizzato. Lo studio presentato è mono-centrico, in quanto presenteremo i risultati relativi esclusivamente al nostro Istituto. E' stato condotto e riportato in conformità con le raccomandazioni WHO (World Health Organization) e SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) [160, 161]. Dal 1 settembre 2016 al 1 settembre 2018 abbiamo arruolato presso il nostro centro universitario pazienti con un sospetto di CAD basato su un'angina stabile cronica e rischio pre-test intermedio di patologia coronarica, con un'indicazione clinica all'ICA.

In particolare, il dolore toracico è stato valutato utilizzando il questionario di Rose sull'angina pectoris [162]. Il sospetto di CAD è stato fondato sulla presentazione anginosa cronica (cioè insorta da >48 ore), definita in presenza dei tre criteri per l'angina pectoris (dolore toracico, aumento dei sintomi durante l'esercizio fisico e risoluzione dei sintomi entro 5 minuti dal riposo o dalla somministrazione di nitroglicerina), secondo la classificazione clinica del dolore toracico dell'ESC [163].

La probabilità clinica pre-test è stata stimata in tutti i pazienti utilizzando un calcolatore di probabilità pre-test derivato dai dati ottenuti nella metanalisi COME-CCT [164]: tale calcolatore fornisce un range di probabilità percentuali che consistono in un aggiornamento dello score originario di Diamond e Forrester [165]. In particolare, lo studio ha incluso una popolazione di pazienti con rischio intermedio di CAD, con una percentuale di rischio pre-test compresa nell'intervallo 10-60% [7, 44].

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che presentavano una patologia cardiaca o una CAD nota (in particolare in presenza di due precedenti test funzionali positivi per ischemia o di precedenti esami di imaging cardiaco positivi), con segni di infarto del miocardio in atto (elevazione persistente del tratto ST all'ECG, creatin-fosfochinasi MB > 24 U/L, segni di edema polmonare dovuto ad ischemia cardiaca), con ritmo non sinusale, in presenza di rifiuto od incapacità a fornire il consenso informato, con età inferiore ai 30 anni, in stato di gravidanza certa o presunta, con storia pregressa di dialisi o attualmente in dialisi ed in presenza di condizioni cliniche che non avrebbero favorito la salute del paziente rispetto alla partecipazione allo studio (es. estese comorbidità).

### **Protocollo di studio e gestione clinica dei pazienti**

Al contrario di quanto accade nella comune pratica clinica nei casi di angina stabile e rischio intermedio di CAD, circa il 50% della nostra popolazione di studio è stata indirizzata in modo randomizzato alla Cardio-TC invece che all'ICA. Abbiamo infatti assegnato in modo casuale pazienti con sospetta patologia coronarica o alla Cardio-TC, seguita dall'ICA se positiva per una malattia coronarica significativa, o direttamente all'ICA. Il riscontro di una condizione di malattia coronarica ad alto rischio alla Cardio-TC è stata definita come una stenosi di almeno il 50% di diametro del tronco comune o del tratto prossimale dell'arteria discendente anteriore, o una malattia trivasale; è stata considerata significativa anche una stenosi  $\geq 50\%$  in

un'altra arteria coronarica in assenza di anatomia ad alto rischio, come da linee guida ESC sulla prevenzione della CAD [163]. I diametri della stenosi coronariche sono stati valutati tramite criteri precedentemente descritti [166]. In caso di malattia coronarica ad alto rischio alla Cardio-TC, i pazienti sono stati indirizzati direttamente ad ICA. I pazienti con riscontro di malattia coronarica significativa ( $\geq 50\%$ ) mono o bi-vasale nel gruppo Cardio-TC, ma privi di anatomia ad alto rischio, sono stati indirizzati ad effettuare il miglior test ischemico presente nel nostro centro, ossia una risonanza magnetica (RM) con studio di perfusione e del late enhancement come precedentemente descritto [167], al fine di identificare l'eventuale presenza di un'estensione transmurale del miocardio non vitale superiore al 50% nel corrispettivo territorio di irrorazione coronarica al late enhancement, che pertanto è improbabile che possano trarre beneficio da una rivascolarizzazione come precedentemente dimostrato, o di un'area ischemica inferiore al 10% del miocardio [168]. Infatti, in caso di presenza alla RM di un'area ischemica  $\geq 10\%$  della massa miocardica ed inferiore al 50% della transmuralità al late enhancement, i pazienti sono stati indirizzati ad ICA. In caso di un'area ischemica inferiore al 10% del miocardio alla RM, i pazienti sono stati valutati dal gruppo clinico di riferimento o "local heart team", costituito dagli Specialisti in Cardiologia del Dipartimento di Scienze Cardiovascolari coinvolti nello studio, per ottimizzare la terapia medica ed agire sui fattori di rischio, evitando l'ICA. In presenza di una zona ischemica con una percentuale di estensione maggiore o uguale al 10% del miocardio ed inferiore al 50% della transmuralità miocardica alla RM, i pazienti sono stati di conseguenza indirizzati ad effettuare l'ICA, con eventuale rivascolarizzazione.

In caso invece di assenza di stenosi significative alla Cardio-TC, i pazienti non sono stati indirizzati ad effettuare l'ICA e, dopo valutazione clinica, sono entrati nella fase di follow-up. In presenza di stenosi coronariche di grado moderato alla TC, i pazienti sono stati valutati dal local heart team ottimizzando la terapia ed agendo sui fattori di rischio.



Ai pazienti con riscontro di placche coronariche non calcifiche alla Cardio-TC è stato raccomandato di agire in modo intensivo sui fattori di rischio e di incrementare od iniziare il trattamento con statine [163], dato che è stato dimostrato che questi accorgimenti potrebbero ridurre il rischio di morte cardiovascolare e di infarto del miocardio [169]. I pazienti randomizzati all'ICA sono stati sottoposti a questo esame secondo la pratica clinica presso il nostro Istituto ed i relativi reperti riscontrati hanno successivamente guidato una gestione del paziente da parte del local heart team basata sulle attuali linee guida dell'ESC sul management specifico del paziente post-ICA [170]. Anche le decisioni terapeutiche sono state affidate al local heart team facendo riferimento alle linee guida della ESC [7].

### **Protocolli della Cardio-TC e dell'ICA**

La Cardio-TC è stata eseguita e valutata come precedentemente descritto in letteratura [171, 172]. Le immagini sono state analizzate indipendentemente da due radiologi, di cui entrambi con esperienza certificata (rispettivamente più di 20 e più di 10 anni di esperienza nell'imaging cardiaco con TC). Gli esami di Cardio-TC sono stati effettuati con uno scanner TC 64-strati Dual Source (Somatom Definition, Siemens Healthcare), in regime ambulatoriale presso il Dipartimento di Scienze Radiologiche. E' stata effettuata una scansione pre-contrasto per lo studio del Calcium Scoring, che è stato inoltre utilizzato per regolare l'estensione del campo di acquisizione dell'Angio-TC coronarica con mezzo di contrasto in tutti i pazienti [173, 174]. Il calcium scoring non è stato considerato come criterio per non effettuare l'Angio-TC coronarica, poichè è stato dimostrato che una percentuale sino al 19% dei pazienti che presentano sintomi anginosi ed un calcium score pari a zero potrebbe avere una coronaropatia ostruttiva [175].

L'ICA è stata eseguita secondo la pratica clinica nel nostro Istituto in regime di ricovero ospedaliero presso il Dipartimento di Scienze Cardiovascolari. Sono state effettuate le seguenti proiezioni minime: 2 per la coronaria destra, 4 per la coronaria sinistra e per la circonflessa includendo una proiezione "spider". Inoltre in caso della presenza di una stenosi significativa è

stata eseguito un intervento di angioplastica coronarica percutaneo (PCI) tramite angioplastica con palloncino o con posizionamento di stent medicati.

#### *Preparazione del paziente alla Cardio-TC*

Sono stati somministrati farmaci beta-bloccanti per via orale un'ora prima dell'esame di Cardio-TC se la frequenza cardiaca iniziale era superiore a 65 battiti per minuto (bpm), utilizzando una dose variabile di 50-100 mg di metoprololo orale, a seconda dell'indice di massa corporea (BMI) del paziente, con l'obiettivo di raggiungere una frequenza cardiaca inferiore ai 65 bpm, in assenza di controindicazioni al farmaco (es. asma, blocco A-V, stenosi aortica, ipotensione). In caso di insuccesso della terapia farmacologica iniziale, è stata somministrata una seconda dose di metoprololo orale, attendendo un tempo supplementare di un'ora prima di procedere alla Cardio-TC. Il controllo di una frequenza cardiaca elevata in pazienti con controindicazioni ai beta-bloccanti è stato ottenuto tramite la somministrazione di ivabradina orale come farmaco alternativo (15 mg per via orale, 2 ore prima della scansione TC se la frequenza cardiaca era > 65 bpm). Immediatamente prima della scansione TC è stata inoltre somministrata nitroglicerina sublinguale (2 capsule pari a 0,8 mg o 1,0 mg secondo disponibilità o spray [2 puff, pari a 0,8 mg]) quando la pressione arteriosa sistolica era  $\geq 100$  mmHg, in assenza di controindicazioni cliniche alla somministrazione del farmaco (es. terapia recente con inibitori della fosfodiesterasi, comunemente utilizzati per la disfunzione erettile o per l'ipertensione polmonare, ipotensione e stenosi aortica di grado severo).

#### *Tecnica di scansione della Cardio-TC*

Tutti i pazienti selezionati sono stati sottoposti ad una scansione con gating elettrocardiografico (ECG) di tipo prospettico, indipendentemente dalla frequenza cardiaca. Tale tecnica è stata utilizzata mediante una previsione dei tempi dell'onda R del ciclo cardiaco, con un'acquisizione in fase diastolica.

E' inoltre stato effettuato uno studio pre-contrasto come sovrariportato, per valutare la quantità totale di calcio (calcium scoring) ed anche con il fine di definire in modo preciso il corretto volume di acquisizione della successiva scansione contrastografica.

Il protocollo di somministrazione del mezzo di contrasto è stato basato sull'utilizzo di un mezzo di contrasto ad alta concentrazione (400 mg/ml; Bracco Iomeron 400, Milano, Italia), seguito da un flusso di soluzione salina, utilizzando la seguente strategia di somministrazione: 65-70 mL di mezzo di contrasto (a seconda frequenza cardiaca del paziente e della durata della scansione) + 40 ml di soluzione salina, entrambi a 5 mL/sec di velocità di flusso.

E' stata utilizzata la tecnica del blous tracking con scansioni a bassa dose, eseguite posizionando la regione di interesse (ROI) a livello del tratto prossimale dell'aorta toracica ascendente e monitorando l'arrivo del mezzo di contrasto sino al raggiungimento della soglia di scansione di circa 200 HU. La scansione dopo somministrazione di mezzo di contrasto è stata estesa da poco sopra l'origine delle arterie coronarie sino a comprendere caudalmente la porzione inferiore del cuore.

Le immagini assiali sono state ricostruite con uno spessore di strato di 0,75 mm ed un recon increment di 0,8 mm utilizzando diversi filtri di convoluzione (B30, B36, B46).

#### *Analisi delle immagini di Cardio-TC*

L'analisi immagini è stata effettuata presso il Dipartimento di Scienze Radiologiche tramite un software dedicato (Vitrea fX, version 6.2, Vital Images, Plymouth, Minnesota). Tale software permette di determinare in modo semi-automatico la presenza e l'estensione della malattia ostruttiva coronarica, visualizzando l'anatomia con ricostruzioni multiplanari tra cui la segmentazione automatica dei singoli vasi coronarici e con ricostruzioni curve multiplanari (CPR), che prevedono la possibilità di individuazione automatica e di denominazione dei vasi.

Per la valutazione delle lesioni e la caratterizzazione delle placche è stata ottenuta una selezione automatica del vaso selezionando il segmento di interesse ed ottenendo una

ricostruzione CPR, con una linea centrale di riferimento all'interno del lume vasale e delineazione dei suoi confini parietali. Le lesioni dei vasi coronarici sono state dunque evidenziate e quantificate, con ottenimento di mappe colorimetriche per la caratterizzazione morfologica delle singole placche. Il grado di stenosi è stato quantificato automaticamente tramite software rapportandolo al calibro del vaso nel tratto subito prossimale e nel tratto immediatamente distale alla placca esaminata. Il referto radiologico dei pazienti analizzati è stato stilato tempestivamente e comunicato al gruppo clinico di riferimento (local heart team) al fine di determinare l'inquadramento diagnostico dei pazienti. Nei referti radiologici è stata inoltre fornita una valutazione delle camere cardiache e delle strutture non cardiache comprese nel volume di scansione, anche in modo da escludere patologie non ischemiche che potessero determinare il dolore toracico, tra cui cause non vascolari eventualmente in grado di influenzare la gestione del paziente. La valutazione delle arterie coronariche ha compreso la descrizione dettagliata della posizione, dell'estensione e delle caratteristiche morfologiche delle placche, con particolare attenzione alle lesioni a densità fibro-lipidica e con aspetti di ulcerazione.

Da un punto di vista classificativo, il grado di stenosi delle arterie coronarie è stato suddiviso come indicato nel seguente schema:

Grado di stenosi delle arterie coronariche	Percentuale di stenosi
Lieve	< 20%
Moderato	20% - 49%
Significativo	50% - 99%
Occlusione	100%
Anatomia ad alto rischio	Stenosi $\geq$ 50% tronco comune o tratto prossimale discendente anteriore o malattia trivasale

Parallelamente è stata effettuata anche una descrizione morfologica delle placche, che ha consentito di suddividere le lesioni rilevate secondo il seguente schema semplificato:

Morfologia della placca	
Placca morbida	Placca a prevalente contenuto fibro-lipidico
Placca mista	Placca a contenuto misto di calcio e fibro-lipidico
Placca calcifica	Placca a contenuto prevalentemente calcifico

In tale contesto, sono peraltro state evidenziate le caratteristiche di imaging delle placche compresi eventuali segni di remodeling parietale vasale associato.

### **Outcome primari e secondari dello studio**

L'outcome primario pianificato dello studio è stato il verificarsi delle complicanze procedurali maggiori che sono accadute entro 48 ore dall'ultima procedura, a seguito dell'esecuzione della Cardio-TC o dell'ICA. La presenza delle complicanze procedurali è stata attestata durante le visite cliniche o tramite colloquio telefonico rispettivamente a 24 e 48 ore dopo l'ultima procedura correlata. Le complicanze procedurali maggiori costituivano un endpoint composito e comprendevano la morte, l'ictus non fatale, l'infarto miocardico non fatale o altre complicanze importanti che determinassero il ricovero nel gruppo TC o prolungassero la permanenza in ospedale nel gruppo ICA di almeno 24 ore. Sono inoltre state aggiunte al confronto anche le complicanze procedurali minori che si sono verificate entro 48 ore dall'ultima procedura, correlate alla Cardio-TC o all'ICA, ma che non rientravano nei criteri sovradescritti.

Le complicanze procedurali possibili comprendevano i seguenti eventi: ematoma nel sito di puntura, sanguinamento secondario nel sito di puntura, bradicardia, angina senza infarto miocardico, reazioni allergiche ai mezzi di contrasto, migrazione dello stent, ipotensione che richiedeva un trattamento, lesioni cutanee e dei nervi, aritmia cardiaca, cefalea, infezioni,

ipertiroidismo, nefropatia indotta da contrasto, occlusione o dissezione arteriosa del vaso di accesso dell'ICA, richiesta di inizio della dialisi, trombosi venosa profonda/embolia polmonare, lesione dei vasi, lesione del cuore (ad es. valvolare o miocardica), tamponamento cardiaco, perforazione cardiaca, sanguinamento retroperitoneale, sanguinamento gastro-intestinale, sanguinamento genito-urinario, altri sanguinamenti maggiori, torsione o rottura di una parte del catetere o della guida, sviluppo di fistole artero-venose, sviluppo di uno pseudoaneurisma nel sito di puntura, embolie in vasi centrali o periferici, occlusione acuta di vasi coronarici, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno.

Abbiamo inoltre valutato l'esposizione complessiva alle radiazioni in entrambi i gruppi di studio come outcome secondario pianificato, utilizzando parametri quali DLP e dose-area, che sono stati convertiti tramite fattori di conversione rispettivamente di 0,017 mSv/mGy×cm per la Cardio-TC [176] e di 0,22 mSv/cGy×cm<sup>2</sup> per l'ICA [177]. La dose di radiazioni nel gruppo Cardio-TC ha incluso la dose efficace sia della TC che dell'eventuale conseguente ICA, se eseguita.

Inoltre, è stato valutato il rendimento diagnostico globale dell'ICA, definito come la proporzione di malattia coronarica significativa riscontrata dall'ICA in entrambi i gruppi, ed è stata analizzata anche la necessità di effettuare un'ICA successiva nel gruppo TC a distanza di tempo, con un follow-up massimo di 1 anno.

Infine come ulteriore outcome secondario, sono stati registrati tramite intervista telefonica con un follow-up di 1 anno (sino ad ottobre 2019) gli eventi clinici patologici a lungo termine (eventi principali cardiovascolari avversi maggiori: MACE), definiti come un endpoint composito di morte cardiaca o non-cardiaca, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, angina pectoris instabile, rivascolarizzazione o seconda rivascolarizzazione o intervento di by-pass coronarico. Una seconda rivascolarizzazione o una prima rivascolarizzazione sono state considerate unicamente se si sono verificate più di due mesi dopo la randomizzazione [178].

Lo studio ha ricevuto l'approvazione dal comitato etico della nostra Università.

Abbiamo ottenuto il consenso informato di tutti i pazienti, che hanno inoltre espresso le preferenze pre-test sulle due procedure utilizzando un questionario precedentemente validato, effettuato in sede di arruolamento [179].

### **Analisi statistica degli outcome dello studio**

Per l'analisi statistica è stato utilizzato il Software SPSS versione 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Tramite il test  $\chi^2$  abbiamo valutato le complicanze procedurali, l'outcome primario, mantenendo i partecipanti nei loro gruppi originari assegnati, dopo aver escluso quelli che non avevano fornito il consenso a seguito della randomizzazione. Gli outcome secondari sono stati valutati utilizzando il test  $\chi^2$  o il t test; l'esposizione alle radiazioni è stata confrontata utilizzando un test di Wilcoxon; il periodo di tempo trascorso sino al verificarsi del primo MACE durante il periodo di follow-up è stato analizzato utilizzando il modello proporzionale di Cox [180], e la necessità, anche eventualmente multipla, di ICA nel tempo è stata confrontata utilizzando la regressione di Poisson. Abbiamo effettuato tutti i confronti utilizzando un test di significatività two-sided.

E' stato considerato statisticamente significativo un livello di  $p \leq 0.05$ .

### **Arruolamento dei pazienti**

Nessuno dei pazienti è stato coinvolto nello sviluppo della progettazione o nell'implementazione dello studio. E' stato chiesto a tutti i pazienti inclusi nello studio di esprimere un parere sui test diagnostici proposti e di fornire suggerimenti su eventuali miglioramenti da effettuare sia riguardo lo studio che inerenti ad entrambi gli esami effettuati. I risultati complessivi della ricerca inerenti anche le preferenze dei pazienti e comprendenti quelli del nostro centro, oltre che pubblicati, saranno resi noti anche ai partecipanti allo studio al termine dello studio europeo Discharge [181]. I pazienti sono stati randomizzati alla Cardio-TC o all'ICA in presenza di un'indicazione clinica all'angiografia coronarica e di adesione ai

criteri di inclusione. La randomizzazione è stata effettuata tramite un software dedicato (nQuery 7.0; Statistical Solutions, Cork, Repubblica d'Irlanda) [161].

### **Valutazione qualitativa e quantitativa delle immagini di Cardio-TC**

Come riportato nei capitoli precedenti, in presenza di uno studio multicentrico e multivendor come quello europeo, uno dei limiti operativi attesi consiste nella riproducibilità dei dati tra i vari siti. Tale aspetto è correlato all'utilizzo di diverse apparecchiature TC comprendenti 16 differenti scanner, con variabilità in termini di case produttrici, risoluzione spaziale e temporale, tecnologia e numero di detettori. Per analizzare in maniera corretta i risultati dei diversi centri riveste dunque una particolare importanza una corretta procedura di acquisizione delle immagini ed un livello elevato di qualità dell'imaging. Per quanto riguarda il nostro centro, è stata effettuata una valutazione delle immagini acquisite, mirata a valutarne la qualità ed a correlarla in un secondo momento con i risultati degli altri centri coinvolti. In questa valutazione preliminare a singolo centro, abbiamo dunque analizzato la qualità delle immagini che sono state acquisite al fine di esprimere dei dati sia qualitativi che quantitativi. Nel dettaglio, per l'analisi della qualità delle immagini nel gruppo della Cardio-TC, abbiamo infatti utilizzato due criteri differenti: qualitativo e quantitativo.

#### *Analisi qualitativa delle immagini di Cardio-TC*

Da un punto di vista qualitativo due diversi radiologi con differente esperienza nell'imaging cardiaco (>20 e >10 anni di esperienza nell'imaging con Cardio-TC, come da classificazione ESC [78]), hanno assegnato un punteggio da 1 a 5 (1=non diagnostico; 2=scarso; 3=adeguato; 4=buono e 5=molto buono) [130, 131] rispettivamente a: qualità generale dell'esame, valutazione del ventricolo sinistro, valutazione del ventricolo destro e ad ogni segmento



coronarico [44]; in caso di disaccordo è stata trovata una sintesi. Inoltre è stato assegnato un valore da 1 a 3 all'effetto levocardiografico, definito come la selettiva opacizzazione post contrastografica del ventricolo sinistro (1=non presente, 2=presente e sufficiente e 3=presente ed ottima) [132].

#### *Analisi quantitativa delle immagini di Cardio-TC*

In ambito quantitativo sono stati valutati, tramite posizionamento di una regione di interesse (ROI), i seguenti parametri post-contrastografici rispettivamente per il ventricolo sinistro, il ventricolo destro ed i segmenti coronarici 1, 2, 5, 6 ed 11 [44]: la densità (definita come le unità Hounsfield [HU] all'interno della ROI), il rumore (deviazione standard nella ROI), il rapporto tra densità e rumore (signal to noise ratio), la densità del tessuto adiposo circostante la ROI, la densità della parete del ventricolo sinistro, il contrasto (definito come la differenza fra la ROI e la parete del ventricolo sinistro), il contrasto con il tessuto adiposo (differenza fra la densità della ROI e la densità del grasso circondante la ROI), il rumore generale dell'immagine (la deviazione standard [DS] in una ROI di 1 cm<sup>2</sup> all'interno della radice aortica), il rapporto tra il contrasto ed il rumore generale ed il rapporto tra il contrasto con il grasso ed il rumore generale [133-136] (Tabella 1). L'effetto levocardiografico è stato definito come la differenza della densità post-contrastografica tra il ventricolo sinistro ed il destro.

**Tabella 1**

Parametro di imaging Cardio-TC	Descrizione	Interpretazione
Densità	HU <sup>μ</sup> nella ROI <sup>∞</sup> di interesse	Forza del segnale
Rumore	SD <sup>π</sup> nella ROI <sup>∞</sup> di interesse	Disomogeneità del segnale
Rapporto fra densità e rumore	Intensità della ROI <sup>∞</sup> /rumore	Relazione tra la potenza del segnale utile rispetto a quella del rumore
Densità del tessuto adiposo circondante la ROI <sup>∞</sup>	HU <sup>μ</sup> nel tessuto adiposo circondante la ROI <sup>∞</sup>	Più basso valore di HU <sup>μ</sup> nell'immagine
Densità della parete del ventricolo sinistro	HU <sup>μ</sup> nella parete del ventricolo sinistro	Intensità del miocardio senza contrasto
Contrasto	Intensità della ROI <sup>∞</sup> – l'intensità della parete del ventricolo sinistro	Parametro di valutazione contrastografica
Contrasto con il tessuto adiposo	Intensità della ROI <sup>∞</sup> – l'intensità nel tessuto adiposo circondante la ROI <sup>∞</sup>	Parametro di valutazione contrastografica
Rumore generale dell'immagine	La DS <sup>π</sup> in un ROI <sup>∞</sup> di 1 cm <sup>2</sup> nella radice aortica	Rumore complessivo dell'immagine
Rapporto fra contrasto e rumore generale	Contrasto/rumore generale	Valutazione della qualità dell'immagine
Rapporto fra contrasto con il grasso e rumore generale	Contrasto con il tessuto adiposo/rumore generale dell'immagine	Valutazione della qualità dell'immagine

<sup>μ</sup>Unità Hounsfield; <sup>∞</sup> Regione di interesse; <sup>π</sup> Deviazione standard

### **Analisi dei reperti collaterali nelle Cardio-TC**

I datasets ottenuti con un campo di vista allargato sono stati studiati sia nella ricostruzione mediastinica che polmonare. Sono stati segnalati nei referti radiologici tutti i reperti collaterali extra-cardiaci evidenziati. L'importanza clinica dei reperti collaterali non cardiaci è stata distinta in 3 categorie: minore (senza significato clinico), intermedia (significato clinico incerto), maggiore (necessari ulteriori accertamenti). I pazienti con reperti collaterali che necessitassero di correlazione clinica o di ulteriori approfondimenti diagnostici sono stati rivalutati in corso di follow-up con accertamenti diagnostici dedicati.

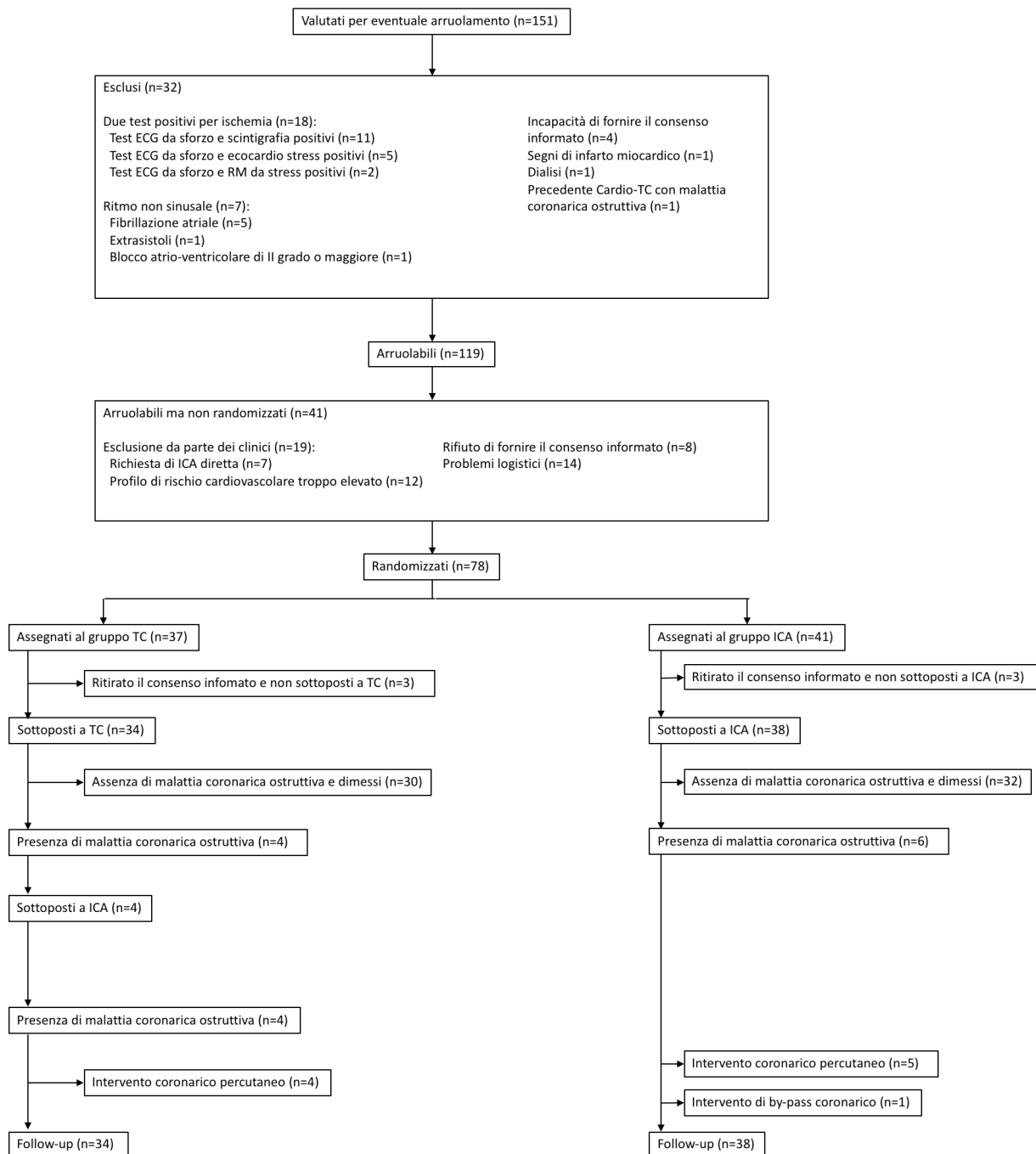
# RISULTATI

## Popolazione di studio

Durante il periodo di studio di due anni (settembre 2016-settembre 2018), 151 pazienti con sospetta malattia coronarica ed un'indicazione per l'ICA basata sulla presenza di angina stabile, sono stati indirizzati al nostro centro universitario e considerati potenzialmente idonei a partecipare allo studio (Figura n. 2). Dopo valutazione da parte del local heart team, da questi pazienti sono stati esclusi un totale di 32 pazienti, principalmente per la presenza di una patologia cardiaca già accertata in anamnesi. La prevalenza di malattia coronarica tra i 32 pazienti con criteri di esclusione, dopo l'esecuzione di ICA o TC nel nostro centro all'infuori dello studio, è risultata superiore rispetto alla popolazione arruolata nello studio, sebbene non in modo significativo (n. 8/32; 25% versus n. 4/34; 13,8%;  $p=0.20$ ). Inoltre, non è stato possibile randomizzare complessivamente 41 dei 119 pazienti idonei rimanenti, principalmente per esclusione da parte del local heart team ( $n=19$ ; prevalentemente per un profilo di rischio cardiovascolare troppo elevato: 63%), per problemi logistici ( $n=14$ ) e per il rifiuto di alcuni pazienti di fornire il consenso ad essere inclusi nello studio ( $n=8$ ).

La prevalenza di malattia coronarica tra i 41 pazienti idonei ma non randomizzati non è risultata diversa in modo significativo dalla popolazione dello studio finale (n. 7/41; 17%;  $p=0.7$ ). Complessivamente, 78 pazienti con una probabilità media pre-test di malattia coronarica del 34,6% (DS [deviazione standard] 23,5%) sono stati randomizzati alla Cardio-TC o all'ICA (Figura n. 2). Dei 37 pazienti assegnati al gruppo TC, dopo la randomizzazione tre hanno deciso di ritirare il consenso informato precedentemente fornito. Inoltre, anche tre dei 41 pazienti randomizzati all'ICA hanno ritirato il consenso informato per la partecipazione allo studio. Complessivamente sono risultati disponibili 34 pazienti nel gruppo TC e 38 nel gruppo ICA

con follow-up completo a 48 ore ed a 1 anno dopo la rispettiva procedura, per l'analisi degli outcome nei due gruppi (Figura n. 2).



**Figura n. 2**

Diagramma dei pazienti nello studio effettuato.

ECG: elettrocardiogramma; RM: risonanza magnetica; ICA: angiografia coronarica invasiva;

TC: tomografia computerizzata.

## **Caratteristiche dei pazienti**

I pazienti avevano un'età media di 60,4 anni (DS 11,4 anni) e circa il 50% erano donne (Tabella n. 2). I pazienti presentavano un profilo di rischio cardiovascolare intermedio ed angina stabile cronica. Tra i 72 pazienti disponibili per l'analisi, la prevalenza di malattia coronarica ostruttiva definita dall'ultimo esame diagnostico è risultata del 13,8% (Figura n. 2), ossia inferiore in modo rilevante rispetto a quanto suggerito dalla probabilità pre-test media finale del 34,3% (DS 23,4%).

Il tasso diagnostico realmente positivo dei singoli test funzionali, eseguiti entro sei mesi prima della randomizzazione, è risultato rispettivamente dell'11% nel gruppo TC e del 18% nel gruppo ICA (Tabella n. 2). Nel gruppo Cardio-TC, l'ICA è stata effettuata per determinare la prevalenza di malattia ostruttiva in 4 pazienti. Tutti gli esami di Cardio-TC acquisiti sono stati considerati interpretabili da entrambi i radiologi. Tre dei 4 pazienti indirizzati ad ICA dopo Cardio-TC presentavano un'anatomia ad alto rischio e pertanto non hanno effettuato alcun test relativo all'ischemia miocardica prima della procedura invasiva. Uno dei 4 pazienti sottoposti ad ICA presentava una stenosi di grado significativo a livello del tratto medio dell'arteria discendente anteriore all'esame di Cardio-TC e, dopo esame RM negativo per un'area ischemica superiore al 50% dello spessore del miocardio, è stato indirizzato ad ICA.

L'intervallo di tempo tra Cardio-TC ed ICA nei 4 pazienti sottoposti entrambe le procedure è stato in media di 47 ore (intervallo interquartile 18,7-91,6).

La presenza di malattia coronarica significativa è stata esclusa nell'88,6% dei pazienti nel gruppo Cardio-TC (30 su 34) e nell'84,2% (32 su 38) nel gruppo ICA ( $p=0,73$ ; Figura n. 2).

Per quanto concerne l'analisi del calcium scoring alla Cardio-TC, 14 pazienti (41%) avevano un Agatston score pari a zero, il 32% (n. 11) presentava un punteggio compreso nell'intervallo 1-100, il 14% (n. 5) tra 101-400 e l'11% (n. 4) un punteggio  $>400$ . Dei 14 pazienti con calcium score pari a zero nessuno ha poi avuto una diagnosi finale di coronaropatia ostruttiva, invece

tre dei 4 pazienti (75%) con Agatston score >400 hanno presentato stenosi significative all'esame di Cardio-TC, confermate in seguito dall'ICA.

**Tabella 2. Caratteristiche dei pazienti con rischio intermedio di coronaropatia assegnati a Cardio-TC o ICA. Valori espressi in media (DS) o in numero (N.) e percentuale ove specificato\***

<b>Caratteristiche</b>	<b>Tomografia Computerizzata (n=34)</b>	<b>Angiografia coronarica (n=38)</b>
Età (anni)	60.4 (11.3)	60.4 (11.4)
N. (%) di donne	18 (52.9)	19 (50.0)
N. (%) di pazienti con remissione del dolore toracico dopo nitroderivati o con il riposo	4 (11.7)	6 (15.7)
Probabilità pre-test di malattia coronarica	31.3 (21.1)	37.3 (24.8)
Test funzionali singoli entro 6 mesi prima della randomizzazione:		
N. (%) di test funzionali positivi prima della randomizzazione	9 (26.4)	11 (28.9)
CAD all'esame finale	1 (11.1)	2 (18.1)
N. (%) di test funzionali negativi prima della randomizzazione	8 (23.5)	11 (28.9)
CAD all'esame finale	1 (12.5)	1 (9.0)
N. (%) senza test funzionali prima della randomizzazione	17 (50.0)	17 (44.7)
CAD all'esame finale	2 (11.7)	3 (17.6)
Fattori di rischio cardiovascolare:		
Body mass index	27.5 (4.3)	27.2 (4.6)
N (%) di fumatori	9 (26.4)	9 (23.6)
N (%) di pregressi fumatori	10 (29.4)	12 (31.5)
Media di pacchetti all'anno per fumatori e pregressi fumatori	19.5 (14.0)	20 (17.1)
N. (%) con dislipidemia	20 (58.8)	19 (50.0)
N. (%) con ipertensione arteriosa	23 (67.6)	26 (68.4)
N. (%) con diabete mellito	3 (8.8)	7 (18.4)
N. (%) che assume farmaci cardiovascolari:		
Statine	8 (23.5)	10 (26.3)
Acido acetilsalicilico	10 (29.4)	10 (26.3)
Beta-bloccanti	14 (41.1)	16 (42.1)
Insulina	1 (2.9)	2 (5.2)
Anti-diabetici orali	2 (5.8)	3 (7.8)
N. (%) con anamnesi cardiovascolare:		
Familiarità per CAD precoce (parenti uomini <55 anni o donne <65 anni)	5 (14.7)	4 (10.5)
Ictus	1 (2.9)	1 (2.6)
Arteriopatia periferica	0 (0)	0 (0)
Patologia carotidea	2 (5.8)	2 (5.2)

DS: deviazione standard; TC: tomografia computerizzata coronarica; ICA: coronarografia invasiva; CAD: malattia coronarica.

\*Le proporzioni riportate possono non corrispondere al 100% per arrotondamento dei valori.

Le uniche differenze significative ( $p < 0.05$ ) tra i due gruppi riguardano la probabilità pre-test e la presenza di diabete, con entrambi i fattori prevalenti nel gruppo ICA.

## **Risultati inerenti gli outcome primari e secondari**

Le complicanze procedurali maggiori correlate alla Cardio-TC o all'ICA che si sono verificate entro 48 ore dell'ultima procedura sono risultate complessivamente infrequenti e presenti unicamente nel gruppo ICA (5.2%;  $p=0.49$ ; Tabella n. 3). Sono accadute due complicanze rilevanti clinicamente che hanno determinato un prolungamento del ricovero di almeno 24 ore in due pazienti sottoposti ad ICA, quali nello specifico rispettivamente un'occlusione dell'arteria omerale sinistra ed una dissezione dell'arteria succlavia destra nel sito di puntura, trattate direttamente nel nostro centro con esito positivo rispettivamente una con un'angioplastica e l'altra con posizionamento di tre stent embriati. In generale, sia la Cardio-TC che l'ICA sono comunque risultate procedure prive di decessi, infarti miocardici o ictus intra- o peri-procedurali. In particolare nel gruppo Cardio-TC non si sono verificate complicanze maggiori che hanno comportato il ricovero dei pazienti (Tabella n. 3).

Le complicanze procedurali minori sono state significativamente più frequenti nel gruppo ICA rispetto al gruppo TC (23,6% versus 2,9%,  $p=0,01$ ; Tabella n. 3). La maggior parte delle 9 lievi complicanze procedurali dell'ICA sono state correlate al sito di puntura angiografica (ematomi o in minor misura sanguinamenti secondari; Tabella n. 3). L'unica complicanza procedurale minore riscontrata nel gruppo Cardio-TC è stata una lieve reazione allergica al mezzo di contrasto iodato in un paziente, caratterizzata da eruzioni cutanee associate a prurito, risolta prontamente dopo somministrazione di cortisonici ed anti-istaminici nella sezione TC.

La Cardio-TC, rispetto all'esecuzione diretta dell'ICA, ha ridotto la necessità di ICA dal 100% dei pazienti all'11,7 % (intervallo di confidenza al 95% dallo 0% al 22%,  $p<0,001$ ) ed è stata associata in modo significativo anche ad una maggiore resa diagnostica dell'ICA, definita come la proporzione di ICA che hanno mostrato l'effettiva presenza di malattia coronarica ostruttiva (100% [n. 4] versus 15,7%, [n. 6]  $p<0,001$ ; Tabella n. 3; Figure 3-7). Inoltre, la proporzione di rivascularizzazioni per coronaropatia ostruttiva in corso di ICA è risultata significativamente maggiore nel gruppo Cardio-TC rispetto al gruppo ICA (100% [n.4/4] versus 13,1%, [n.5/38]



p <0,001; Tabella n. 3). Un paziente del gruppo ICA, dopo valutazione del local heart team, è stato successivamente sottoposto ad un intervento di by-pass coronarico per la presenza di una stenosi significativa a livello del tronco comune e di malattia trivasale.

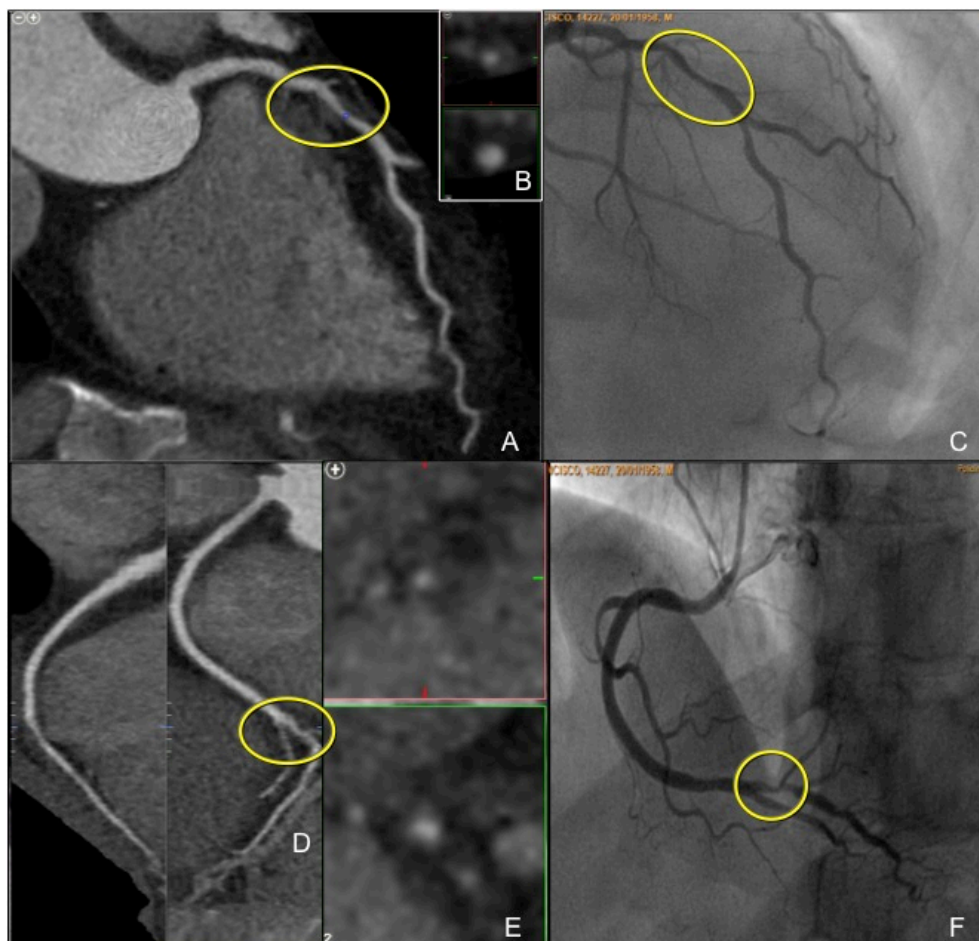
**Tabella 3. Outcome dello studio in pazienti con probabilità pre-test intermedia di malattia coronarica assegnati al gruppo TC o al gruppo ICA. I valori sono espressi in numeri (percentuali) se non specificato\***

<b>Outcomes</b>	<b>Tomografia Computerizzata (n=34)</b>	<b>Angiografia coronarica (n=38)</b>	<b>Valore di p</b>
Complicanze procedurali maggiori:	0 (0)	2 (5.2)	0.49
Infarto miocardico	0 (0)	0 (0)	
Morte	0 (0)	0 (0)	
Stroke non fatale	0 (0)	0 (0)	
Altre complicanze che hanno determinato il ricovero (TC) o un prolungamento del ricovero di almeno 24 ore (ICA)	0 (0)	2 (5.2)	0.49
Complicanze procedurali minori:	1 (2.9)	9 (23.6)	0.01
Ematoma nel sito di iniezione	0 (0)	6 (15.7)	0.02
Sanguinamento secondario nel sito di iniezione	0 (0)	2 (2.6)	0.49
Reazione allergica al mezzo di contrasto	1 (2.9)	0 (0)	0.47
N. (%) di coronarografie invasive effettuate	4 (11.7)	38 (100)	<0.001
N./n. totale (%) di ICA con malattia coronarica ostruttiva	4/4 (100%)	6/38 (15.7)	<0.001
N./n. totale (%) di ICA associate a rivascolarizzazione chirurgica o interventistica di malattia coronarica ostruttiva	4/4 (100%)	6/38 (15.7)	<0.001
Dose radiogena media (scarto interquartile) (mSv)	5.1 (4.3-8.8)	6.5 (3.5-10.8)	0.45
N. (%) di eventi avversi maggiori nel follow-up ad 1 anno	0 (0)	4 (10.5)	0.11
Infarto miocardico	0 (0)	0 (0)	
Morte	0 (0)	1 (2.6)	1.00
Ictus	0 (0)	1 (2.6)	1.00
Angina instabile	0 (0)	1 (2.6)	1.00
Seconda rivascolarizzazione o prima rivascolarizzazione o intervento di by-pass	0 (0)	1 (2.6)	1.00

\*le proporzioni possono con corrispondere al 100% per arrotondamento dei valori.

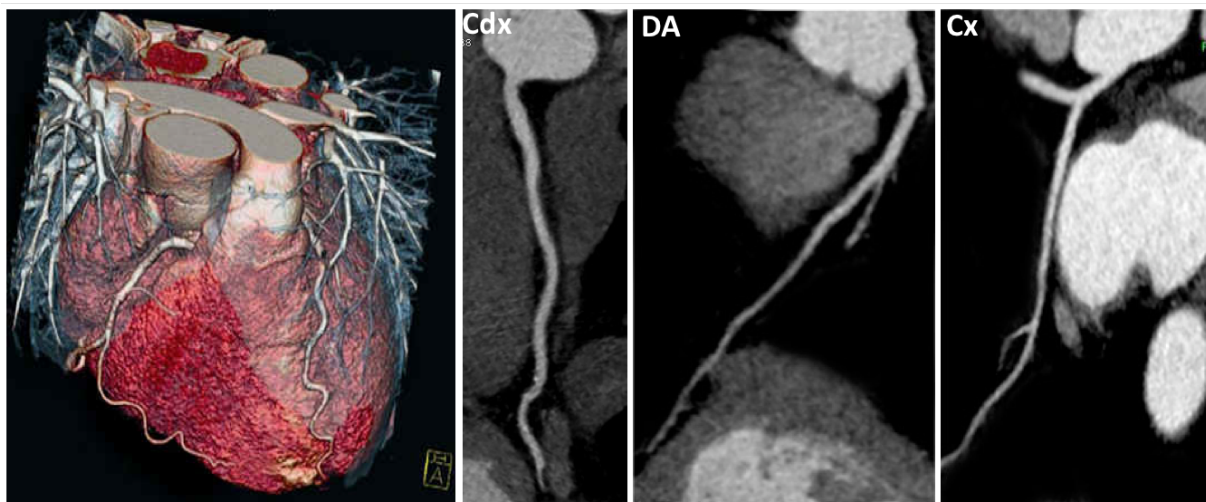
### Outcome secondari a lungo termine

Dopo un follow-up di 1 anno non si sono verificati MACE nel gruppo Cardio-TC; si sono invece registrati 4 MACE su 38 pazienti (10,5%) nel gruppo ICA (p=0.11; Tabella n.3). In particolare, nel gruppo ICA si è verificato un decesso su base cardiaca (fibrillazione ventricolare senza infarto miocardico), un ictus emorragico non fatale ed un'angina instabile seguita da un intervento di by-pass a sei mesi di distanza dalla randomizzazione (1 su 38 [2,6%] p=1.00; Tabella n.3). La mancanza di necessità di ICA nel gruppo Cardio-TC è rimasta immutata sino al follow-up completato ad 1 anno.



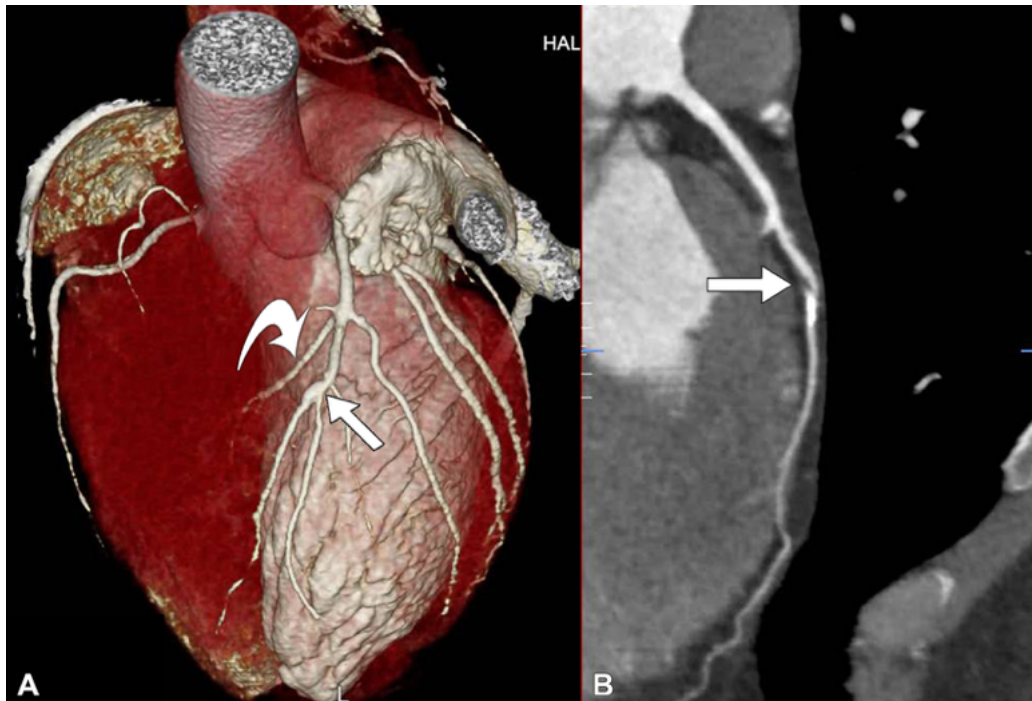
**Figura n. 3.** (A) L'esame di Cardio-TC evidenzia una placca concentrica a densità fibro-lipidica a livello del tratto prossimale dell'arteria discendente anteriore (cerchio giallo) che

determina una stenosi significativa del lume vasale (70% circa) in un paziente maschio di 63 anni con angina stabile. Le immagini di Cardio-TC sono state ottenute utilizzando un software dedicato con segmentazione automatica dei vasi coronarici e ricostruzioni MPR curve ed assiali di sezione dei vasi (A e B); confronto tra sezione assiale a livello della lesione (sopra) e lume indenne (B; sotto). Il reperto, classificato come anatomia ad alto rischio, viene confermato alla successiva coronarografia invasiva (C). Sempre nello stesso paziente si rileva in Cardio-TC una placca eccentrica che determina stenosi di grado significativo al tratto medio della coronaria destra (D), reperto anch'esso confermato in MPR assiale (E) ed alla successiva coronarografia invasiva (F).



**Figura n. 4.** Uomo di 57 anni con sintomi anginosi tipici e rischio pre-test intermedio di malattia coronarica, con test funzionale (ECG da sforzo) positivo pre-randomizzazione. L'esame di Cardio-TC evidenzia l'assenza di stenosi significative a livello delle arterie coronariche, evitando l'esecuzione della coronarografia invasiva in questo paziente.

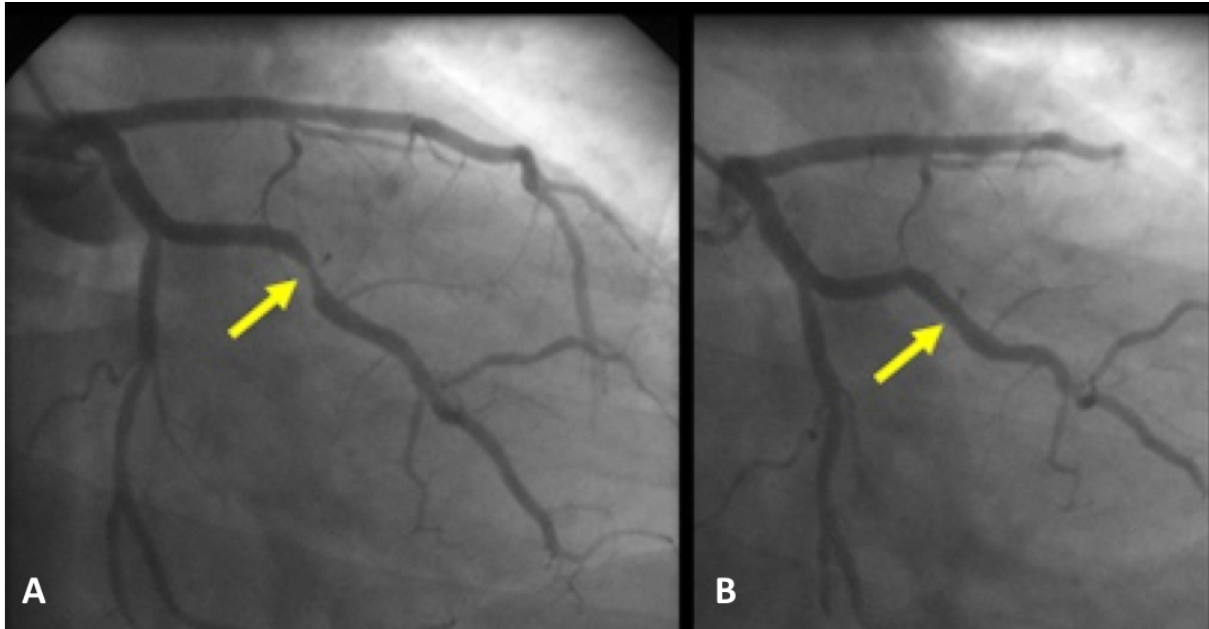
Cdx: arteria coronaria destra. DA: arteria discendente anteriore. Cx: arteria circonflessa.



**Figura n. 5.** Paziente donna di 68 anni con dolore toracico retro-sternale e rischio pre-test intermedio di patologia coronarica. La ricostruzione volume rendering (A) evidenzia un calibro ipertrofico del ramo settale (freccia curva) a monte di una placca fibro-calcifica al tratto medio dell'arteria discendente anteriore (A e B, freccia bianca), che determina una stenosi luminale di grado significativo. La paziente, dopo valutazione con l'esame RM, è stata indirizzata a coronarografia invasiva, che ha confermato il reperto.



**Figura n. 6.** Ricostruzione multiplanare di Cardio-TC dell'arteria discendente anteriore in un paziente maschio di 64 anni che evidenzia una stenosi luminale significativa a livello del tratto prossimale dell'arteria discendente anteriore (freccia bianca). In considerazione dell'anatomia ad alto rischio, la successiva coronarografia invasiva (B) conferma il reperto (freccia nera). Il paziente è stato trattato con il posizionamento di uno stent medicato a tale livello.



**Figura n. 7.** Immagine di coronarografia invasiva (A) che dimostra la presenza di un'estesa stenosi di grado severo a livello del tratto medio del ramo marginale ottuso. L'immagine (B) evidenzia il controllo angiografico dopo posizionamento di stent medicato a tale livello, con ripristino del regolare calibro vasale.

#### **Dose di radiazioni e durata della degenza nel gruppo ICA**

L'esposizione media complessiva alle radiazioni ionizzanti, comprendenti l'ICA e le relative procedure di rivascularizzazione in entrambi i gruppi, è stata simile tra il gruppo TC (5.1 mSv; intervallo interquartile 4.3-8.8) ed il gruppo ICA (6.5 mSv; 3.5-10.8,  $p=0.45$ ; Tabella n.3). L'aggiunta di un intervento di PCI all'ICA ha condotto ad un incremento significativo della dose media efficace di radiazioni: infatti, la dose radiogena effettiva dell'ICA associata a PCI è stata significativamente più elevata, con una media di 14.0 mSv (9.6-22.8;  $p<0.001$ ).

Considerando rispettivamente i soli esami di Cardio-TC senza le conseguenti ICA e le ICA senza PCI, la dose efficace è risultata simile nei due gruppi (TC: 4,9 mSv; intervallo interquartile da 4,1 a 5,8; ICA 5,8 mSv; intervallo interquartile da 3,2 a 9,2;  $p=0,12$ ).

La Cardio-TC è stata eseguita in regime ambulatoriale in tutti i pazienti assegnati a tale tipologia d'esame, come da consueta pratica clinica consolidata nel nostro Istituto. Le ICA sono invece state effettuate tutte in regime di ricovero: la durata media della degenza dei pazienti nel gruppo ICA è stata di 52,9 ore (intervallo interquartile da 49,5-76,4). Tuttavia, nei pazienti che hanno effettuato l'ICA in seguito ai reperti evidenziati dalla Cardio-TC, si è verificata una riduzione della successiva durata della degenza, passando in media da 52,9 a 30,0 ore rispetto ai pazienti degenti del gruppo ICA ( $p<0,001$ ).

### **Accettazione e preferenze dei pazienti**

Complessivamente, 64 su 72 pazienti (88%) hanno risposto almeno ad una domanda nel questionario di accettazione preliminare. In tale questionario, circa il 79% dei pazienti (49 su 62) ha dichiarato che avrebbe preferito effettuare la Cardio-TC come test diagnostico, mentre un numero significativamente minore di pazienti ha indicato una preferenza per l'ICA (4%;  $p<0,001$ ). Dei 3 pazienti che preferivano l'ICA, 2 sono stati sottoposti all'ICA ed uno è stato sottoposto alla Cardio-TC.

La preferenza per la Cardio-TC è risultata più elevata nei pazienti randomizzati nel gruppo TC (88%; 28 su 32 pazienti) rispetto a quelli del gruppo ICA (64%; 19 su 30 pazienti,  $p=0,03$ ).

La maggior parte dei pazienti che preferivano la Cardio-TC lo faceva perché preferiva test non invasivi e senza ricovero ospedaliero ( $n= 18$ ; 36%) e perché secondo la loro visione l'implementazione di questo test diagnostico non invasivo comporterebbe in futuro tempi di esame sempre più brevi ( $n=5$ ; 10%).



Tra i pazienti che hanno preferito l'ICA, un paziente ha motivato tale scelta affermando che tale procedura diagnostica è quella stabilita come gold standard, e gli altri due perché consente un eventuale trattamento mini-invasivo in caso di bisogno.

### **Valutazione della qualità delle immagini delle Cardio-TC**

Per quanto concerne la variabilità della frequenza cardiaca durante l'acquisizione dell'Angio-TC con mezzo di contrasto, sono stati registrati i parametri riportati nella Tabella n. 4.

**Tabella n. 4**

Parametri	Valore medio e DS	Minimo	Massimo
Minima frequenza cardiaca durante scansione	52.2 bpm $\pm$ 5.7	40 bpm	63 bpm
Massima frequenza cardiaca durante la scansione	58.4 bpm $\pm$ 8.1	45 bpm	84 bpm

#### *Analisi qualitativa*

Da un punto di vista qualitativo, la media della qualità generale delle immagini post-contrastografiche è stata di 4.3 con una mediana di 4.8 (Figura n.8). Nessun caso è stato considerato non interpretabile. Per un'analisi più dettagliata dei risultati si rimanda alla Tabella n.5.

**Tabella n. 5**

Posizionamento della ROI "	Scala della qualità delle immagini <sup>†</sup> (media)	Scala della qualità delle immagini <sup>†</sup> (mediana)
Ventricolo sinistro	4.6	5
Ventricolo destro	4.4	5
Segmento <sup>□</sup> 1	4.3	5
Segmento <sup>□</sup> 2	3.9	4
Segmento <sup>□</sup> 5	4.5	5
Segmento <sup>□</sup> 6	4.4	5
Segmento <sup>□</sup> 11	4.3	5

*"Region Of Interest; <sup>†</sup>1=non diagnostico, 2= scarso, 3=adeguato, 4=buono 5=molto buono; <sup>□</sup>i segmenti coronarici sono stati definiti da un versione modificata del classico schema dell'American Heart Association [79].*

### *Analisi quantitativa*

Da un punto di vista quantitativo i parametri studiati hanno riportato i seguenti dati:

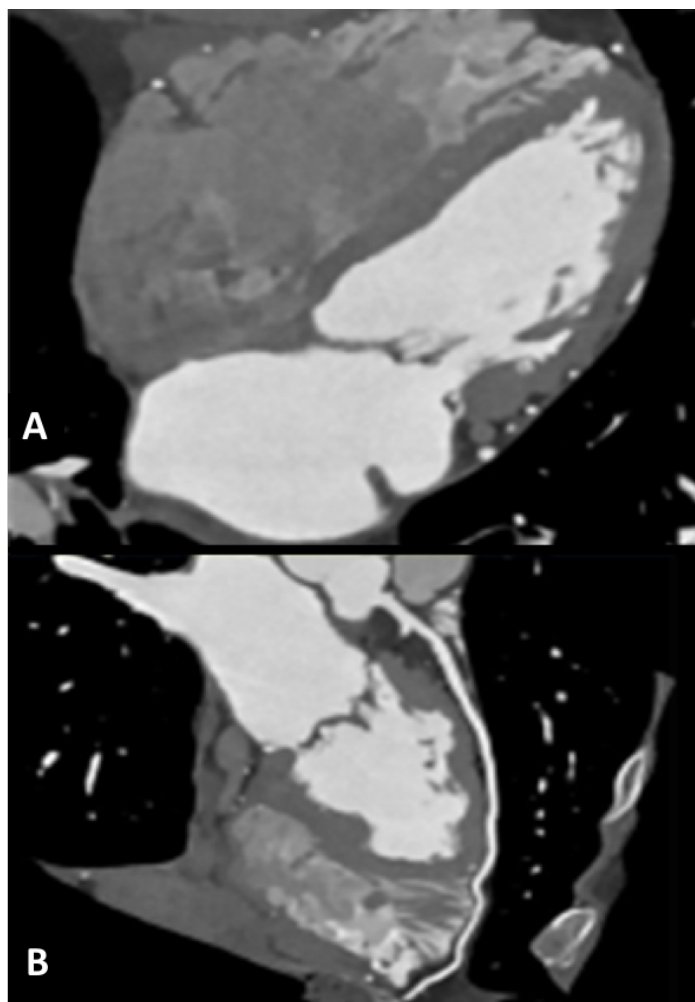
- rapporto segnale-rumore: SNR  $17.3 \pm 7.5$  (max 49.1 e min 6.4);
- rapporto contrasto-rumore: CNR  $13.7 \pm 6,3$  (max 41.1 e min 3.9);
- rapporto fra il segnale e il rumore generale  $16.3 \pm 8.5$  (max 54.4 e min 6);
- rapporto fra il contrasto con il tessuto adiposo ed il rumore generale  $19.1 \pm 9.8$  (max 61.6 e min 7) (Tabella n. 6).

**Tabella n. 6**

Parametri	Valore (HU)	Minimo (HU)	Massimo (HU)	Definizione
Densità	461±115.7	266	872.5	Forza del segnale
Rumore	30.3± 11.8	9.4	75	DS <sup>†</sup> nella ROI <sup>□</sup>
SNR <sup>‡</sup>	17.3±7.5	6.4	49.1	Rapporto segnale-rumore
Densità della parete ventricolare sinistra	96.4±32.0	31.5	191.2	Densità del miocardio
Contrasto	364.6±108.5	186.0	690.4	Intensità del contrasto
CNR <sup>§</sup>	13.7±6.3	3.9	41.1	Rapporto contrasto-rumore
Rumore generale	33.3±13	8.6	74.4	DS <sup>†</sup> in una ROI <sup>□</sup> di un cm <sup>2</sup> nella radice aortica
Densità del tessuto adiposo	-77.5±16.9	-27.6	-111.6	Il più basso valore vicino alla ROI <sup>□</sup>
Rapporto fra il segnale e il rumore generale	16.3±8.5	6	54.4	Qualità dell'immagine
Contrasto con il tessuto adiposo	538.4±120.3	312.8	946.5	Densità di contrasto
Rapporto fra il contrasto con il tessuto adiposo ed il rumore generale	19.1±9.5	7.2	61.6	Qualità dell'immagine
Densità dell'effetto levocardiografico	286.8 ± 154.2	-215.4	750.6	Selettiva opacizzazione del ventricolo sinistro

<sup>†</sup>Deviazione Standard; <sup>□</sup> Region Of Interest; <sup>‡</sup>Signal to Noise Ratio; <sup>§</sup>Contrast to Noise Ratio

I valori espressi nella tabella si riferiscono ad una media (deviazione standard) di quelli misurati tramite le ROI posizionate nel ventricolo sinistro, ventricolo destro e segmenti coronarici 1, 2, 5, 6 ed 11, ove non specificato diversamente.



**Figura n. 8:** Immagine quattro camere (A) di elevata qualità diagnostica (assegnato un valore generale di 5 sulla scala della qualità delle immagini dell'esame), con corretto effetto levocardiografico (assegnato valore di 3). Ricostruzione multiplanare sul piano sagittale (B) che evidenzia l'arteria coronarica discendente anteriore lungo tutto il suo decorso, esente da stenosi significative.

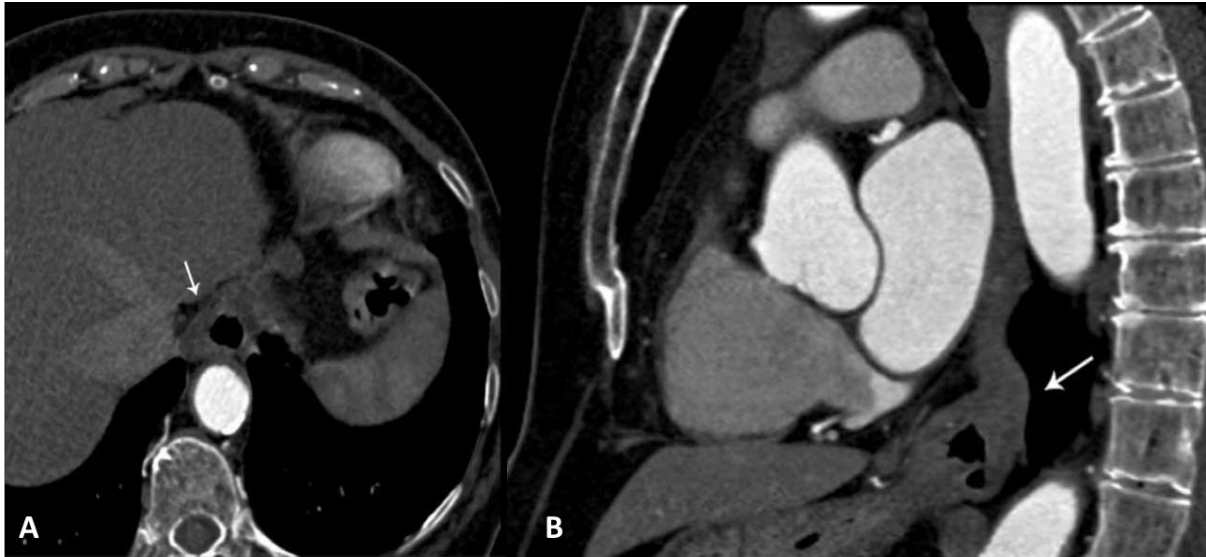
### **Reperti collaterali non coronarici**

Nel nostro studio, tramite l'analisi dei datasets del torace in sede di refertazione delle Cardio-TC, è stata identificata una media di 1,85 reperti collaterali non cardiaci per paziente. Solo 7 pazienti su 34 (20,5%) non hanno presentato alcun reperto extra-cardiaco. In un totale di 63 reperti collaterali segnalati, 41 (65%) sono stati descritti in ambito polmonare, 12 (19,0%) nel

mediastino, di cui il 91,6% era costituito da linfonodi mediastinici verosimilmente reattivi, e 8 (12,6%) in ambito addominale superiore. La Tabella n. 7 riporta nel dettaglio la tipologia e la frequenza dei reperti collaterali extra-coronarici presenti nel gruppo TC. E' stato riscontrato unicamente un reperto collaterale di significato maggiore (1.5%), caratterizzato da una dilatazione aneurismatica dell'aorta toracica ascendente al tratto prossimale. I reperti collaterali di significato minore ed intermedio sono risultati rispettivamente il 40% ed il 58.5%. In 2 pazienti (2.7%) i reperti collaterali erano clinicamente più rilevanti (presenza di un'ernia iatale) rispetto ai reperti coronarici (assenza di stenosi in entrambi i casi), potendo dunque essere correlati alla sintomatologia riferita (Figura n. 9). Tutti i reperti collaterali sono stati valutati dal local heart team ed i pazienti sono stati indirizzati ad effettuare eventuali relativi controlli diagnostici a distanza o modificazioni/integrazioni terapeutiche secondo le corrispettive linee guida in considerazione del reperto esaminato.

**Tabella n. 7**

<b>Tabella 7. Classificazione topografica dei 63 reperti collaterali non-coronarici</b>	
<b>Reperto</b>	<b>Numero (%)</b>
Torace	55 (87.3)
Polmoni	41 (65.0)
Nodulo polmonare solido (<6 mm)	23 (36.5)
Nodulo polmonare solido (>6 e <10 mm)	8 (12.6)
Ernia iatale	4 (6.3)
Enfisema polmonare	4 (6.3)
Nodulo polmonare calcifico	2 (3.1)
Scheletro toracico	2 (3.1)
Pregressi esiti fratturativi costali	2 (3.1)
Mediastino	12 (19.0)
Linfonodi reattivi	11 (17.4)
Aneurisma dell'aorta ascendente	1 (1.5)
Addome	8 (12.6)
Steatosi epatica	4 (6.3)
Cisti epatica	4 (6.3)



**Figura n. 9.** L'esame di Cardio-TC, privo di reperti significativi a livello delle arterie coronariche, evidenzia un'ernia iatale da scivolamento (freccia bianca) quale reperto collaterale ai limiti inferiori del volume acquisito sul piano assiale (A), confermato dalla corrispettiva ricostruzione sul piano sagittale (B, freccia bianca).

## DISCUSSIONE

Lo studio attuale riporta i risultati del nostro centro che verranno in seguito inclusi nell'analisi globale che è in corso parallelamente negli altri centri europei, a cui si aggiungeranno ulteriori sotto-analisi, quali ad esempio le valutazioni micro-economiche e sull'impatto della Cardio-TC e dell'ICA sulla qualità di vita dei pazienti. In questo studio randomizzato incentrato sui rischi ed i benefici di un test diagnostico di imaging non invasivo rispetto ad un test invasivo, pazienti con un'indicazione clinica per l'ICA in presenza di una condizione di angina stabile e di un rischio pre-test intermedio di malattia coronarica, sono stati randomizzati alla Cardio-TC o all'ICA. Lo studio effettuato nel nostro centro ha affrontato l'importante questione clinica inerente la scelta di dover eseguire un'ICA o una Cardio-TC in pazienti con indicazione all'ICA, che presentino un rischio intermedio di CAD.

Per quanto si è evinto nella nostra popolazione di studio, i dati preliminari ottenuti suggeriscono che la Cardio-TC sia un gatekeeper sicuro per l'ICA, senza incremento degli eventi avversi a lungo termine al follow-up ad 1 anno (MACE gruppo TC: 0 [0%] versus MACE gruppo ICA: 4 [10,5%]  $p=0.11$ ). Inoltre, i pazienti del gruppo Cardio-TC hanno avuto un numero significativamente ridotto di complicanze procedurali minori, ma non maggiori (sebbene queste ultime fossero assenti nel gruppo TC), rispetto ai pazienti che sono stati sottoposti direttamente all'ICA.

Nella nostra popolazione di studio la Cardio-TC è stata associata ad un rendimento diagnostico sei volte maggiore dell'ICA nel gruppo TC, definito come la proporzione di ICA che hanno dimostrato la presenza di malattia coronarica ostruttiva a seguito della Cardio-TC, ed ha ridotto di otto volte la necessità di ICA, dato che può indicare il potenziale della Cardio-TC di ridurre l'uso eccessivo di questa procedura invasiva [182, 183].

Gli esami di Cardio-TC sono stati effettuati tutti in regime ambulatoriale, come pratica clinica diffusa di routine: infatti non sono stati inclusi nel nostro studio TC pazienti già ricoverati presso il nostro nosocomio. L'ICA è invece stata effettuata unicamente in regime di ricovero presso il Dipartimento di Scienze Cardiovascolari. Per quanto concerne l'impatto della Cardio-TC sulla durata di degenza nei pazienti sottoposti prima a TC e poi ad ICA, la Cardio-TC è risultata associata ad una riduzione temporale del tempo medio di ricovero rispetto al gruppo ICA, mentre l'esposizione alle radiazioni ionizzanti è stata simile tra i due gruppi. Peraltro, l'accettazione da parte del paziente dell'esame di Cardio-TC è apparsa significativamente migliore rispetto all'accettazione dell'ICA.

#### *Ambito clinico*

Ulteriori analisi più ampie utilizzando i nostri dati uniti a quelli ottenuti parallelamente in ambito europeo nello studio Discharge ed in altri studi randomizzati controllati [155, 157, 158, 181, 184, 185], potrebbero consentire una stima reale della convenienza clinico-economica

relativa dell'utilizzo della Cardio-TC rispetto ai test anatomici invasivi o funzionali in specifici gruppi di pazienti [186-188]. La durata di degenza significativamente più breve nei pazienti sottoposti ad ICA che avevano effettuato prima la Cardio-TC, potrebbe far presupporre un contributo di tale metodica nel guidare e facilitare la procedura di rivascolarizzazione e conseguentemente di ridurre i costi di degenza, qualora la Cardio-TC fosse utilizzata correttamente in pazienti selezionati con presentazione anginosa stabile [189, 190]. Tuttavia, la numerosità campionaria relativamente ristretta dei pazienti sottoposti ad entrambe le metodiche nel nostro studio, necessita di correlazione con i dati che verranno pubblicati in ambito europeo per poter trarre conclusioni definite ed a più ampio spettro, dopo aver integrato anche una serie di sotto-analisi correlate ad eventuali fattori di confondimento presenti.

L'utilizzo della Cardio-TC è risultato associato ad una dose di radiazioni simile nel gruppo TC e nel gruppo ICA, includendo anche le rispettive procedure di rivascolarizzazione. Fattori quali un adeguamento personalizzato dell'erogazione delle radiazioni ionizzanti ai parametri antropometrici dei singoli pazienti in modo individualizzato ed un nuovo modello basato sulle ricostruzioni iterative potrebbero ridurre ulteriormente la dose di radiazioni emessa dalla Cardio-TC [191]. Uno studio incentrato sulla Cardio-TC effettuato da Hausleiter et al. nel 2009 [71] evidenziava una dose efficace media di 12 mSv, mentre la nostra si è attestata ad una media di 5.1 mSv (intervallo interquartile 4.3-8.8). Tuttavia questo studio del 2009 considerava un gating di tipo retrospettivo e prendeva in considerazione maggiormente le TC a 64 strati che, per limitazioni tecniche, erogano una dose minima maggiore rispetto alle TC di più recente immissione sul mercato. Prendendo in considerazione uno studio del 2013 di Rief e colleghi che utilizzava un fattore di conversione di 0.014 e una TC a 320 strati [141], la dose effettiva media è risultata di  $3.0 \pm 1.8$  mSv. Questo confronto mostra come l'avanzamento tecnico inerente la riduzione della dose sia estremamente rapido in Cardio-TC e come sia strettamente dipendente dal tipo di gating ECG utilizzato, dalla tipologia di scanner disponibile e dall'evoluzione tecnologica. Nel nostro studio, la dose totale di radiazioni è stata ridotta al



massimo dall'utilizzo di un gating di tipo prospettico con acquisizione nella sola fase diastolica in tutti i pazienti: è stata inoltre effettuata una regolazione individuale ottimizzata della copertura anatomica dell'Angio-TC preceduta dalla scansione del calcium scoring [173, 174]. Il trial CRESCENT (Computed Tomography versus Exercise Testing in Suspected Coronary Artery Disease) ha utilizzato un punteggio di calcium scoring zero per escludere la malattia coronarica ed evitare l'Angio-TC con mezzo di contrasto [158]: i nostri dati sono in linea con il potenziale di questo approccio, in quanto nessuno dei 14 pazienti del nostro studio con calcium scoring zero ha poi presentato una coronaropatia significativa.

E' noto come l'esecuzione di test diagnostici possa comunque avere anche effetti psicologici: in uno studio randomizzato gli investigatori hanno dimostrato che anche dei test senza alcun valore diagnostico effettivo siano in grado di ridurre la disabilità a breve termine e di aumentare il senso di soddisfazione del paziente [192]. Sebbene i due esami strumentali eseguiti nel nostro studio abbiano un valore diagnostico effettivo, è probabile che le aspettative dei pazienti influenzino la disabilità e le preferenze, mentre è improbabile che le complicanze procedurali e gli eventi avversi ne risentano. È importante sottolineare che più di tre quarti dei nostri pazienti hanno indicato una preferenza per la Cardio-TC rispetto all'ICA come esame ideale di imaging del futuro e che hanno sottolineato le sue principali caratteristiche, ossia di essere un'indagine eseguita in modo non invasivo, con tempistiche brevi ed effettuata sempre in un contesto ambulatoriale.

#### *Possibilità di implementazione della metodica di Cardio-TC*

La Cardio-TC costituisce un'alternativa accurata e non invasiva all'ICA: la sua esecuzione è ben standardizzata nelle linee guida [193-195] e basata su survey internazionali [196], pertanto non vi sono ostacoli concettuali in termini generali ad una sua implementazione. Tuttavia, un accesso più semplice ad una metodica come la Cardio-TC potrebbe comportare soglie inferiori di accesso all'imaging non invasivo rispetto a quello invasivo e potrebbe in tal modo

conseguirne un incremento delle eventuali successive procedure invasive [197]. Questo effetto indesiderato potrebbe essere evitato se la Cardio-TC venisse implementata ed eseguita in pazienti correttamente ed attentamente selezionati, nel giusto momento clinico di utilizzo [197]. L'identificazione dei pazienti correttamente selezionati da studiare non è un concetto banale nella pratica clinica di routine ed i dati del nostro studio tendono a dimostrare che gli approcci clinici per stimare la probabilità pre-test [198] sopravvalutino la vera prevalenza della malattia coronarica in pazienti con angina stabile (prevalenza di malattia coronarica ostruttiva nel nostro studio: 13,8% versus probabilità media pre-test di CAD del 34,3%), concetto che potrebbe essere rafforzato qualora questi dati venissero suffragati dai risultati dello studio parallelo europeo. Pertanto, degli strumenti sempre più ottimizzati in ambito clinico per prevedere in modo accurato la probabilità di malattia coronarica ostruttiva sono maggiormente auspicabili.

#### *Punti di forza e limiti dello studio*

Questo studio riporta i risultati ottenuti nel nostro centro universitario, quindi gli esami di Cardio-TC potranno differire su vari aspetti, quali ad esempio nei fattori dosimetrici ed iconografici, quando verranno correlati agli esami eseguiti nella pratica clinica di routine negli altri siti. È importante sottolineare che, nonostante l'implementazione della standardizzazione della tecnologia della Cardio-TC nella pratica clinica di routine, acquisire un'esperienza sufficiente nell'acquisizione e nella refertazione delle Cardio-TC richiede almeno 12 mesi di pratica continuativa in tale metodica [199].

Attualmente siamo in attesa della conclusione dello studio multicentrico europeo Discharge ed i risultati definitivi inerenti in particolare il verificarsi dei MACE al follow-up sono previsti alla fine del 2020: tali dati, se confermeranno le ipotesi formulate, potranno essere assunti come riferimento per un eventuale nuovo standard of care nella categoria di pazienti studiata. I tassi di prevalenza della rivascolarizzazione nel nostro studio preliminare monocentrico sono stati inferiori a quanto ipotizzato, essendo risultati sovrastimati per le complicanze procedurali

maggiori; il nostro studio è infatti risultato depotenziato per quanto concerne la significatività dell'outcome primario predefinito inerente il verificarsi di complicanze maggiori intra o peri-procedurali e nell'outcome secondario concernente la frequenza dei MACE al follow-up ad 1 anno, in assenza di dati significativi a tale riguardo, sebbene unicamente nel gruppo ICA si siano verificati due complicanze maggiori in fase intra-procedurale ( $p=0.49$ ) e quattro MACE in fase di follow-up ( $p=0.11$ ), in assenza invece di eventi avversi nel gruppo Cardio-TC. Il follow-up continuerà ad essere effettuato nel nostro centro così come simultaneamente negli altri siti europei coinvolti sino a giungere ad un follow-up complessivo a distanza di 4 anni, valutando ancora più a lungo termine l'insorgenza di MACE nei due gruppi di studio.

In accordo alle linee guida, la maggior parte dei pazienti con sospetta malattia coronarica e con indicazione per l'ICA ha una presentazione anginosa stabile [7]. Nella nostra sotto-popolazione di pazienti con angina stabile e reperti coronarici significativi alla Cardio-TC, nessuno dei pazienti presentava un'estensione transmurale maggiore del 50% di tessuto miocardico non vitale nel territorio di irrorazione coronarica all'esame di RM con late enhancement effettuato dopo la Cardio-TC o un'area ischemica inferiore al 10% del miocardio, fattore che quindi non ha comportato modifiche nella gestione dei pazienti. Infatti, in caso di presenza di un'area ischemica inferiore al 10% della massa miocardica alla RM, i pazienti sarebbero stati indirizzati dal local heart team ad ottimizzare la terapia medica ed agire sui fattori di rischio, evitando l'ICA; l'ICA sarebbe stata evitata anche in caso di un'ischemia maggiore del 50% nel corrispettivo territorio di irrorazione coronarica alla RM, in quanto la rivascolarizzazione non sarebbe stata efficace in tale condizione [170]. L'ICA potrebbe anche essere eseguita in regime ambulatoriale con una durata di degenza più breve, ma questo non è stato realizzabile nel nostro ospedale universitario, dove i pazienti sono stati prima visitati dal local heart team e poi ricoverati presso il Dipartimento di Scienze Cardiovascolari. La Cardio-TC è stata invece eseguita sempre in regime ambulatoriale, come da pratica clinica di routine. Le maggiori difficoltà procedurali riscontrate nello studio sono state relative alla fase di reclutamento ed

arruolamento durante la pratica clinica di routine, alla laboriosità nella compilazione del questionario da parte dei pazienti e nel completamento dei follow-up tramite intervista telefonica: nonostante tali difficoltà è stato raggiunto un numero congruo di pazienti arruolati rispetto a quanto preventivato per il nostro centro, con un totale di 151 pazienti indirizzati al nostro Centro e valutati ed una media di 36 pazienti annui inclusi nello studio e randomizzati, con follow-up completo ad 1 anno.

Un'ulteriore limitazione del nostro studio è stata l'assenza dell'utilizzo del calcolo della fractional flow reserve nelle Cardio-TC, strumento che attualmente permette la valutazione non invasiva della significatività emodinamica delle placche coronariche, correlando la severità della stenosi luminale vasale con gli effetti funzionali della stessa [200]. Tale applicazione non è infatti attualmente disponibile nel nostro Istituto: tuttavia lo studio della FFR con Cardio-TC ha dimostrato di incrementare in modo significativo l'accuratezza diagnostica della metodica [201]. Tali dati suggeriscono un'ulteriore potenzialità anche sugli aspetti funzionali per la Cardio-TC al fine di migliorare sempre maggiormente il ruolo di ideale gatekeeper del futuro evitando le procedure di ICA superflue, con possibile conseguente ulteriore incremento dell'impatto clinico e gestionale in categorie selezionate di pazienti, fattori che potrebbero essere considerati in futuro da nuovi studi in tale ambito.

#### *Confronto con altri studi di Cardio-TC*

I dati preliminari evidenziati dal nostro studio condotto su 72 pazienti tendono a confermare che la Cardio-TC sia un test sicuro per escludere la malattia coronarica in pazienti con angina stabile e che l'ICA sia una procedura relativamente sicura in tali pazienti per le complicanze maggiori, con un incremento significativo unicamente delle complicanze procedurali minori,

risultato che è in linea con uno studio precedente effettuato su 61 pazienti [202]. È importante sottolineare che nel nostro studio la Cardio-TC ha aumentato la resa diagnostica dell'ICA di sei volte, indicando il suo potenziale per migliorare l'utilizzo di tale risorsa di imaging in una categoria di pazienti selezionata.

Seppur considerando la numerosità campionaria relativamente ristretta dei pazienti indirizzati ad ICA dopo Cardio-TC nel nostro studio, l'elevata resa diagnostica dell'ICA nel gruppo TC è risultata solo lievemente superiore a quella precedentemente riportata in letteratura e di molto superiore a quanto riportato per i test funzionali (circa il 45%) [203]. Tali dati, qualora venissero confermati anche su larga scala nello studio europeo, suggeriscono che la Cardio-TC possa essere in grado di fungere da efficace gatekeeper per l'ICA [204] e di incrementare la bassa resa diagnostica dell'ICA, già evidenziata in studi precedenti [205].

Nel trial SCOTHeart è stata riportata una maggiore fiducia nei risultati della Cardio-TC da parte dei colleghi clinici: tale studio ha confrontato la Cardio-TC con gli standard of care, compresi i test funzionali [157]. Il nostro studio monocentrico si aggiunge a questo concetto, mostrando bassi tassi di veri positivi ed invece tassi più elevati di veri negativi per CAD nei singoli test funzionali eseguiti entro sei mesi prima della randomizzazione. Pertanto, la Cardio-TC potrebbe essere in grado di sostituire i test funzionali in alcune categorie selezionate di pazienti. Il nostro studio è infatti in linea con queste prospettive, mostrando una riduzione significativa di otto volte delle ICA non necessarie grazie all'utilizzo della Cardio-TC in pazienti con angina stabile e rischio cardiovascolare intermedio, con indicazione clinica originaria per l'ICA. I dati ottenuti nel nostro studio confermano il trend precedentemente evidenziato in uno studio effettuato su pazienti con angina atipica, sia per quanto concerne l'incremento della resa diagnostica dell'ICA, che per la riduzione delle ICA non necessarie e per il ridotto numero di complicanze procedurali minori della Cardio-TC [206].

Per quanto riguarda l'analisi qualitativa generale delle immagini degli studi di Cardio-TC eseguiti, il valore medio è stato di 4.3, dato sostanzialmente in linea con quelli riportati da

Tatsugami et al. ( $4.24 \pm 0.38$ ) [146]. Per quanto riguarda la valutazione quantitativa, i valori di SNR e CNR sono risultati lievemente più elevati nei nostri esami rispetto ad uno studio effettuato da Tumor et al. (SNR=  $11.0 \pm 3.63$ ; CNR= $7.95 \pm 2.68$  [147]). Inoltre, rispettivamente il rapporto tra il segnale ed il rumore generale ed il rapporto tra il contrasto con il tessuto adiposo ed il rumore generale sono risultati  $16.3 \pm 8.5$  e  $19.1 \pm 9.8$ , valori anch'essi lievemente più elevati rispetto a quanto riscontrato in precedenza da Feger et al. ( $12.6 \pm 4.4$ ;  $15.3 \pm 4.7$  [148]). Tali dati qualitativi e quantitativi riscontrati nello studio attuale riflettono comunque in generale lo standard di elevata affidabilità diagnostico-iconografica raggiunto dalla Cardio-TC.

Infine, i reperti collaterali extra-cardiaci registrati nei pazienti sottoposti a Cardio-TC nel nostro studio sono apparsi in linea in termini di frequenza generale rispetto a quanto riportato in letteratura (79% dei pazienti con riscontro di reperti collaterali versus 80%), tuttavia con un ridotto numero di reperti di grado significativo nel nostro campione rispetto a quanto evidenziato in precedenza (1.5% versus 4.4%) [207].

## CONCLUSIONI

È attualmente ancora in corso la ricerca di un gatekeeper diagnostico affidabile che possa escludere la necessità di effettuare l'ICA in casi selezionati. Questo studio preliminare monocentrico randomizzato, che andrà integrato con i dati più ampi dello studio parallelo attualmente in corso in ambito europeo, ha dimostrato che in pazienti con sintomi tipici suggestivi di malattia coronarica che richiederebbero un'angiografia coronarica invasiva, la Cardio-TC ha evitato l'ICA in modo sicuro e senza incremento dei MACE a lungo termine ed ha ridotto in modo significativo le complicanze procedurali minori, ma non le maggiori, rispetto all'esecuzione diretta dell'ICA. La Cardio-TC è stata inoltre associata a tassi di ICA ridotti ed ha incrementato il rendimento diagnostico di questa procedura invasiva, tuttavia senza ridurre

la dose di esposizione alle radiazioni ionizzanti. La maggior parte dei pazienti ha espresso inoltre una preferenza per la Cardio-TC come primo approccio diagnostico ed anche come esame ideale di riferimento per il futuro.

## BIBLIOGRAFIA

1. WHO, *The top 10 causes of death*. 2014.
2. Amsterdam, E.A., et al., *2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. J Am Coll Cardiol, 2014. 64(24): p. e139-228.
3. Chen, A.A. and M.S. Sabatine, *The management of unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction*. Minerva Cardioangiol, 2003. 51(5): p. 433-45.
4. Howard, P.A., *New treatment guidelines for unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction*. Ann Pharmacother, 2002. 36(11): p. 1800-4.
5. Boden, W.E., et al., *Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease*. N Engl J Med, 2007. 356(15): p. 1503-16.
6. Fox, K., et al., *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, 2006. 27(11): p. 1341-81.
7. Montalescot, G., et al., *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2013. 34(38): p. 2949-3003.
8. Campeau, L., *Letter: Grading of angina pectoris*. Circulation, 1976. 54(3): p. 522-3.
9. Campeau, L., *The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later*. Can J Cardiol, 2002. 18(4): p. 371-9.



10. National Institutes of Health NH, L., and Blood Institut, *Morbidity & Mortality: 2012ChartBookonCardiovascular,Lung,andBloodDiseases*. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute. 2010.
11. Hemingway, H., et al., *Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men*. *Jama*, 2006. 295(12): p. 1404-11.
12. Rose, G.A.a.H.B., *Cardiovascular survey methods*. Monogr Ser World Health Organ, 1968.
13. Kitta, Y., et al., *Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 53(4): p. 323-30.
14. Gulati, M., et al., *Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project*. *Arch Intern Med*, 2009. 169(9): p. 843-50.
15. Jespersen, L., et al., *Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events*. *Eur Heart J*, 2012. 33(6): p. 734-44.
16. Crea, F., *Chronic ischaemic heart disease*. ESC textbook of cardiology. Oxford: Oxford University Press, 2010.
17. Bogaert, J., *Clinical Cardiac MRI*.
18. Lockie, T.P., et al., *Synergistic adaptations to exercise in the systemic and coronary circulations that underlie the warm-up angina phenomenon*. *Circulation*, 2012. 126(22): p. 2565-74.
19. Diamond, G.A., *A clinically relevant classification of chest discomfort*. *J Am Coll Cardiol*, 1983. 1(2 Pt 1): p. 574-5.

20. Bosner, S., et al., *Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule*. Cmaj, 2010. 182(12): p. 1295-300.
21. Bosner, S., et al., *Accuracy of symptoms and signs for coronary heart disease assessed in primary care*. Br J Gen Pract, 2010. 60(575): p. e246-57.
22. Genders, T.S., et al., *A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension*. Eur Heart J, 2011. 32(11): p. 1316-30.
23. D'Agostino, R.B., Sr., et al., *General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2008. 117(6): p. 743-53.
24. Prinzmetal, M., et al., *Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report*. Am J Med, 1959. 27: p. 375-88.
25. Yoo, S.Y. and J.Y. Kim, *Recent insights into the mechanisms of vasospastic angina*. Korean Circ J, 2009. 39(12): p. 505-11.
26. Phillips, C., *what is a QALY?*
27. Bolognese, L., *La cardiopatia ischemica cronica: il problema della valutazione dei sintomi. Una proposta dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)*. Giornale Italiano di Cardiologia, 2013.
28. Proudfit, W.L., E.K. Shirey, and F.M. Sones, Jr., *Selective cine coronary arteriography. Correlation with clinical findings in 1,000 patients*. Circulation, 1966. 33(6): p. 901-10.
29. Holubkov, R., et al., *Angina 1 year after percutaneous coronary intervention: a report from the NHLBI Dynamic Registry*. Am Heart J, 2002. 144(5): p. 826-33.
30. Lanza, G.A., *Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives*. Heart, 2007. 93(2): p. 159-166.
31. Toyota, E., et al., *Vascular endothelial growth factor is required for coronary collateral growth in the rat*. Circulation, 2005. 112(14): p. 2108-2113.

32. Crea, F. and G.A. Lanza, *Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X*. Heart, 2004. 90(4): p. 457-463.
33. WHO, *The global burden of disease, 2008*. 2008.
34. Moschovitis, A., S. Cook, and B. Meier, *Percutaneous coronary interventions in Europe in 2006*. EuroIntervention, 2010. 6(2): p. 189-94.
35. Bugiardini, R. and C.N. Bairey Merz, *Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy*. Jama, 2005. 293(4): p. 477-84.
36. Rubboli, A., et al., *Outcome of percutaneous coronary angioplasty (PTCA) performed in a low-volume institution by low-volume operators, evaluated by means of the one-month major adverse cardiac event rate*. Minerva Cardioangiol, 2001. 49(6): p. 357-362.
37. Peterson, E.D., et al., *Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry*. J Am Coll Cardiol, 2010. 55(18): p. 1923-32.
38. von Ballmoos, M.W., et al., *Meta-analysis: diagnostic performance of low-radiation-dose coronary computed tomography angiography*. Ann Intern Med, 2011. 154(6): p. 413-20.
39. Schlattmann, P., G.M. Schuetz, and M. Dewey, *Influence of coronary artery disease prevalence on predictive values of coronary CT angiography: a meta-regression analysis*. Eur Radiol, 2011. 21(9): p. 1904-13.
40. Plank, F., et al., *The diagnostic and prognostic value of coronary CT angiography in asymptomatic high-risk patients: a cohort study*. Open Heart, 2014. 1(1): p. e000096.
41. Dewey, M. and B. Hamm, *Cost effectiveness of coronary angiography and calcium scoring using CT and stress MRI for diagnosis of coronary artery disease*. Eur Radiol, 2007. 17(5): p. 1301-9.

42. Genders, T.S., et al., *Coronary computed tomography versus exercise testing in patients with stable chest pain: comparative effectiveness and costs*. *Int J Cardiol*, 2013. 167(4): p. 1268-75.
43. Cademartiri, F., et al., *Spectrum of collateral findings in multislice CT coronary angiography*. *Radiol Med*, 2007. 112(7): p. 937-48.
44. Haase, R., *Coronary CT Angiography versus Invasive Coronary Angiography: Design of the Randomised Multicentre Trial DISCHARGE*. *The DISCHARGE Trial Group*. *European Radiology*, 2015.
45. Tunis, S.R., D.B. Stryer, and C.M. Clancy, *Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy*. *Jama*, 2003. 290(12): p. 1624-32.
46. Toth, G.G., et al., *Revascularization decisions in patients with stable angina and intermediate lesions: results of the international survey on interventional strategy*. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014. 7(6): p. 751-9.
47. Wijns, W., et al., *Guidelines on myocardial revascularization*. *Eur Heart J*, 2010. 31(20): p. 2501-55.
48. Shaw, L.J., et al., *Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy*. *Circulation*, 2008. 117(10): p. 1283-1291.
49. Lazoura, O., et al., *Incidental non-cardiac findings of a coronary angiography with a 128-slice multi-detector CT scanner: should we only concentrate on the heart?* *Korean J Radiol*, 2010. 11(1): p. 60-8.
50. MacMahon, H., et al., *Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society*. *Radiology*, 2005. 237(2): p. 395-400.

51. Douglas, P.S., et al., *PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of chest pain: rationale and design of the PROMISE trial*. Am Heart J, 2014. 167(6): p. 796-803.e1.
52. Stillman AE et al. *Rationale and design of the Randomized Evaluation of patients with Stable angina Comparing Utilization of noninvasive Examinations (RESCUE) trial*. Am Heart J 2016 Sep;179:19-28. doi: 10.1016/j.ahj.2016.06.003
53. Cooper, A., A. Timmis, and J. Skinner, *Assessment of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin: summary of NICE guidance*. Bmj, 2010. 340: p. c1118.
54. Passariello, R., *Compendio di radiologia*. 2010.
55. *The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1979*". Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Web. 14 Jul 2015.
56. Zannos, S., *Godfrey Hounsfield and the Invention of CAT Scans*. 2003.
57. Hounsfield, G.N., *Computerized transverse axial scanning (tomography): Part I. Description of system*. 1973. Br J Radiol, 1995. 68(815): p. H166-72.
58. Ambrose, J., *Computerized transverse axial scanning (tomography). 2. Clinical application*. Br J Radiol, 1973. 46(552): p. 1023-47.
59. Alfidi, R.J., et al., *Computed tomography of the thorax and abdomen; a preliminary report*. Radiology, 1975. 117(2): p. 257-64.
60. Hu, H., *Multi-slice helical CT: scan and reconstruction*. Medical physics, 1999. 26(1): p. 5-18.
61. Rybicki, F.J., et al., *Initial evaluation of coronary images from 320-detector row computed tomography*. Int J Cardiovasc Imaging, 2008. 24(5): p. 535-46.
62. Dodge, J.T., Jr., et al., *Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation*. Circulation, 1992. 86(1): p. 232-46.

63. Raff, G.L., et al., *Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography*. J Am Coll Cardiol, 2005. 46(3): p. 552-7.
64. Funabashi, N., et al., *Retrospective ECG-gated left ventriculography using multislice CT following left ventricular bolus injection and evaluation of its utility and motion artifact at every cardiac phase*. Int J Cardiol, 2006. 113(1): p. 132-8.
65. Katoh, M., et al., *Malignant right coronary artery anomaly simulated by motion artifacts on MDCT*. AJR Am J Roentgenol, 2005. 185(4): p. 1007-10.
66. Flohr, T.G., et al., *First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system*. Eur Radiol, 2006. 16(2): p. 256-68.
67. Scheffel, H., et al., *Accuracy of dual-source CT coronary angiography: First experience in a high pre-test probability population without heart rate control*. Eur Radiol, 2006. 16(12): p. 2739-47.
68. Achenbach, S., et al., *Contrast-enhanced coronary artery visualization by dual-source computed tomography--initial experience*. Eur J Radiol, 2006. 57(3): p. 331-5.
69. Yoon, Y.E. and T.H. Lim, *Current roles and future applications of cardiac CT: risk stratification of coronary artery disease*. Korean J Radiol, 2014. 15(1): p. 4-11.
70. Rocha-Filho, J.A., et al., *Incremental value of adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging with dual-source CT at cardiac CT angiography*. Radiology, 2010. 254(2): p. 410-9.
71. Hausleiter, J., et al., *Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography*. Jama, 2009. 301(5): p. 500-7.
72. Chow, B.J., et al., *Can differences in corrected coronary opacification measured with computed tomography predict resting coronary artery flow?* J Am Coll Cardiol, 2011. 57(11): p. 1280-8.

73. Choi, J.H., et al., *Intracoronary transluminal attenuation gradient in coronary CT angiography for determining coronary artery stenosis*. JACC Cardiovasc Imaging, 2011. 4(11): p. 1149-57.
74. Yoon, Y.E., et al., *Noninvasive diagnosis of ischemia-causing coronary stenosis using CT angiography: diagnostic value of transluminal attenuation gradient and fractional flow reserve computed from coronary CT angiography compared to invasively measured fractional flow reserve*. JACC: Cardiovascular Imaging, 2012. 5(11): p. 1088-1096.
75. Min, J.K., et al., *Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography*. Jama, 2012. 308(12): p. 1237-45.
76. Koo, B.K., et al., *Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study*. J Am Coll Cardiol, 2011. 58(19): p. 1989-97.
77. Dewey, M., *Cardiac CT*. 2014.
78. Pugliese, F., et al., *Learning curve for coronary CT angiography: what constitutes sufficient training?* Radiology, 2009. 251(2): p. 359-68.
79. Taylor, A.J., et al., *ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and*

- Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. Circulation, 2010. 122(21): p. e525-55.*
80. Greenland, P., et al., *2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. Journal of the American College of Cardiology, 2010. 56(25): p. e50-e103.*
  81. Diamond, G.A. and J.S. Forrester, *Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. N Engl J Med, 1979. 300(24): p. 1350-8.*
  82. Halpern, E.J., *Triple-rule-out CT angiography for evaluation of acute chest pain and possible acute coronary syndrome. Radiology, 2009. 252(2): p. 332-45.*
  83. Arbab-Zadeh, A., et al., *Diagnostic accuracy of computed tomography coronary angiography according to pre-test probability of coronary artery disease and severity of coronary arterial calcification. The CORE-64 (Coronary Artery Evaluation Using 64-Row Multidetector Computed Tomography Angiography) International Multicenter Study. J Am Coll Cardiol, 2012. 59(4): p. 379-87.*
  84. Achenbach, S., et al., *SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). J Cardiovasc Comput Tomogr, 2012. 6(6): p. 366-80.*
  85. Weigold, W.G., *Coronary CT angiography: insights into patient preparation and scanning. Tech Vasc Interv Radiol, 2006. 9(4): p. 205-9.*



86. Adile, K., et al., *Safety and efficacy of oral ivabradine as a heart rate-reducing agent in patients undergoing CT coronary angiography*. The British journal of radiology, 2014.
87. Laghi, A., *La cardio-TC*.
88. Dewey, M., H. Hoffmann, and B. Hamm, *Multislice CT coronary angiography: effect of sublingual nitroglycerine on the diameter of coronary arteries*. Rofo, 2006. 178(6): p. 600-4.
89. van der Molen, A.J., H.S. Thomsen, and S.K. Morcos, *Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults*. Eur Radiol, 2004. 14(5): p. 902-7.
90. McNitt-Gray, M.F., *AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents: Topics in CT. Radiation dose in CT*. Radiographics, 2002. 22(6): p. 1541-53.
91. Hausleiter, J., et al., *Radiation dose estimates from cardiac multislice computed tomography in daily practice: impact of different scanning protocols on effective dose estimates*. Circulation, 2006. 113(10): p. 1305-10.
92. Ferencik, M., et al., *Diagnostic accuracy of image postprocessing methods for the detection of coronary artery stenoses by using multidetector CT*. Radiology, 2007. 243(3): p. 696-702.
93. Nikolaou, K., et al., *Advances in cardiac CT imaging: 64-slice scanner*. Int J Cardiovasc Imaging, 2004. 20(6): p. 535-40.
94. Tuy, H., *An Inversion Formula for Cone-Beam Reconstruction*. SIAM Journal on Applied Mathematics, 1983. 43(3): p. 546-552.
95. Gosling, O., et al., *A comparison of radiation doses between state-of-the-art multislice CT coronary angiography with iterative reconstruction, multislice CT coronary angiography with standard filtered back-projection and invasive diagnostic coronary angiography*. Heart, 2010. 96(12): p. 922-926.

96. ICRP, *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. Ann. ICRP 37 (2-4), 2007.
97. Jessen, K.A., et al., *Dosimetry for optimisation of patient protection in computed tomography*. Appl Radiat Isot, 1999. 50(1): p. 165-72.
98. Geleijns, J., J. Wang, and C. McCollough, *The use of breast shielding for dose reduction in pediatric CT: arguments against the proposition*. Pediatr Radiol, 2010. 40(11): p. 1744-7.
99. Hurst, J., *History of cardiac catheterization. In coronary arteriography and angioplasty*. 1985.
100. Proudfit, W.L., *In memoriam F. Mason Sones, Jr., M.D. (1918-1985): the man and his work*. 1986.
101. Bourassa, M.G., *The history of cardiac catheterization*. Can J Cardiol, 2005. 21(12): p. 1011-4.
102. SCAI, *Tribute to a Legend in Invasive/Interventional Cardiology*.
103. Members, W.C., et al., *2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*. Circulation, 2011. 124(23): p. e574-e651.
104. Ryan, T.J., et al., *Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)*. Circulation, 1988. 78(2): p. 486-502.

105. King, S.B., 3rd and M. Schlumpf, *Ten-year completed follow-up of percutaneous transluminal coronary angioplasty: the early Zurich experience*. J Am Coll Cardiol, 1993. 22(2): p. 353-60.
106. Rentrop, K.P., et al., *Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase*. Clin Cardiol, 1979. 2(5): p. 354-63.
107. Sigwart, U., et al., *Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty*. N Engl J Med, 1987. 316(12): p. 701-6.
108. Serruys, P.W., et al., *Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent*. N Engl J Med, 1991. 324(1): p. 13-7.
109. Colombo, A., et al., *Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance*. Circulation, 1995. 91(6): p. 1676-88.
110. Moscucci, M., *Grossman & Baim's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*. 2013.
111. Hamon, M., et al., *Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care\*\* and Thrombosis of the European Society of Cardiology*. EuroIntervention, 2013. 8(11): p. 1242-51.
112. Kiemeneij, F., G.J. Laarman, and E. de Melker, *Transradial artery coronary angioplasty*. American Heart Journal, 1995. 129(1): p. 1-7.
113. Smith, S.C., Jr., et al., *ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines)--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty)*. J Am Coll Cardiol, 2001. 37(8): p. 2215-39.

114. Moscucci, M., et al., *Simple bedside additive tool for prediction of in-hospital mortality after percutaneous coronary interventions*. *Circulation*, 2001. 104(3): p. 263-8.
115. Tan, K., et al., *Clinical and lesion morphologic determinants of coronary angioplasty success and complications: current experience*. *J Am Coll Cardiol*, 1995. 25(4): p. 855-65.
116. Aggarwal, A., et al., *Incidence and predictors of stroke associated with percutaneous coronary intervention*. *Am J Cardiol*, 2009. 104(3): p. 349-53.
117. Stella, P.R., et al., *Incidence and outcome of radial artery occlusion following transradial artery coronary angioplasty*. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1997. 40(2): p. 156-8.
118. Freestone, B. and J. Nolan, *Transradial cardiac procedures: the state of the art*. *Heart*, 2010. 96(11): p. 883-91.
119. Ellis, S.G., et al., *Increased coronary perforation in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome*. *Circulation*, 1994. 90(6): p. 2725-30.
120. Feit, F., et al., *Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial*. *Am J Cardiol*, 2007. 100(9): p. 1364-9.
121. Hirshfeld, J.W., Jr., et al., *ACCF/AHA/HRS/SCAI clinical competence statement on physician knowledge to optimize patient safety and image quality in fluoroscopically guided invasive cardiovascular procedures: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training*. *Circulation*, 2005. 111(4): p. 511-32.
122. Hendee, W.R. and F.M. Edwards, *ALARA and an integrated approach to radiation protection*. *Semin Nucl Med*, 1986. 16(2): p. 142-50.

123. Van de Werf, F., et al., *Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2008. 29(23): p. 2909-45.
124. Francone, M., et al., *Impact of primary coronary angioplasty delay on myocardial salvage, infarct size, and microvascular damage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insight from cardiovascular magnetic resonance*. J Am Coll Cardiol, 2009. 54(23): p. 2145-53.
125. Bassand, J.P., et al., [*Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes*]. Rev Port Cardiol, 2008. 27(9): p. 1063-143.
126. Pijls, N.H., et al., *Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study*. J Am Coll Cardiol, 2007. 49(21): p. 2105-11.
127. Tonino, P.A., et al., *Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention*. N Engl J Med, 2009. 360(3): p. 213-24.
128. Hodgson, J.M., *If you want to stent ... do intravascular ultrasound!* JACC Cardiovasc Interv, 2010. 3(8): p. 818-20.
129. Valeria Magni, A.C., Alberto Margonato, *Studio delle placche stabili e vulnerabili. Indicazioni differenziali di IVUS ed OCT*. METODICHE DIAGNOSTICHE. CARDIOLOGY SCIENCE, 2011.
130. Shuman, W.P., et al., *Prospective versus retrospective ECG gating for 64-detector CT of the coronary arteries: comparison of image quality and patient radiation dose*. Radiology, 2008. 248(2): p. 431-7.
131. Hong, C., et al., *ECG-gated reconstructed multi-detector row CT coronary angiography: effect of varying trigger delay on image quality*. Radiology, 2001. 220(3): p. 712-7.

132. Catalano, C., *Cardiovascular CT and MR Imaging: From Technique to Clinical Interpretation*.
133. Behrendt, F.F., et al., *Image fusion in dual energy computed tomography: effect on contrast enhancement, signal-to-noise ratio and image quality in computed tomography angiography*. Invest Radiol, 2009. 44(1): p. 1-6.
134. Bischoff, B., et al., *Impact of a reduced tube voltage on CT angiography and radiation dose: results of the PROTECTION I study*. JACC Cardiovasc Imaging, 2009. 2(8): p. 940-6.
135. Schuhbaeck, A., et al., *Patient-specific predictors of image noise in coronary CT angiography*. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2013. 7(1): p. 39-45.
136. Christianson, O., et al., *Automated Technique to Measure Noise in Clinical CT Examinations*. AJR Am J Roentgenol, 2015. 205(1): p. W93-9.
137. Achenbach, S., et al., *Noninvasive coronary angiography by retrospectively ECG-gated multislice spiral CT*. Circulation, 2000. 102(23): p. 2823-8.
138. Austen, W.G., et al., *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, 1975. 51(4 Suppl): p. 5-40.
139. Mowatt, G., et al., *64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis*. Heart, 2008. 94(11): p. 1386-93.
140. Mayo, J.R. and J.A. Leipsic, *Radiation dose in cardiac CT*. AJR Am J Roentgenol, 2009. 192(3): p. 646-53.
141. Rief, M., et al., *Computed tomography angiography and myocardial computed tomography perfusion in patients with coronary stents: prospective intraindividual*

- comparison with conventional coronary angiography. J Am Coll Cardiol, 2013. 62(16): p. 1476-85.*
142. Rachel I. Obed, G.I.O., Samson Babatunde Majolagbe, *Comparison of the ICRP 60 and ICRP 103 Recommendations on the Determination of the Effective Dose from Abdominopelvic Computed Tomography. IJMPCERO, 2015.*
143. *Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation to the General Assembly.*
144. Rothberg, M.B., et al., *The effect of information presentation on beliefs about the benefits of elective percutaneous coronary intervention. JAMA Intern Med, 2014. 174(10): p. 1623-9.*
145. Gopal, A., et al., *Cardiac computed tomographic angiography in an outpatient setting: an analysis of clinical outcomes over a 40-month period. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2009. 3(2): p. 90-5.*
146. Tatsugami, F., et al., *The effect of adaptive iterative dose reduction on image quality in 320-detector row CT coronary angiography. Br J Radiol, 2012. 85(1016): p. e378-82.*
147. Tumor, O., et al., *New scanning technique using Adaptive Statistical Iterative Reconstruction (ASIR) significantly reduced the radiation dose of cardiac CT. J Med Imaging Radiat Oncol, 2013. 57(3): p. 292-6.*
148. Feger, S., et al., *The Impact of Different Levels of Adaptive Iterative Dose Reduction 3D on Image Quality of 320-Row Coronary CT Angiography: A Clinical Trial. PLoS One, 2015. 10(5): p. e0125943.*
149. Roberts, W.T., et al., *Safety and efficacy of a rate control protocol for cardiac CT. Br J Radiol, 2009. 82(976): p. 267-71.*

150. Jakobs, T.F., et al., *Multislice helical CT of the heart with retrospective ECG gating: reduction of radiation exposure by ECG-controlled tube current modulation*. Eur Radiol, 2002. 12(5): p. 1081-6.
151. Scheffel, H., et al., *Low-dose CT coronary angiography in the step-and-shoot mode: diagnostic performance*. Heart, 2008. 94(9): p. 1132-7.
152. Pflederer, T., et al., *Image quality in a low radiation exposure protocol for retrospectively ECG-gated coronary CT angiography*. AJR Am J Roentgenol, 2009. 192(4): p. 1045-50.
153. Leipsic, J., et al., *Adaptive statistical iterative reconstruction: assessment of image noise and image quality in coronary CT angiography*. AJR Am J Roentgenol, 2010. 195(3): p. 649-54.
154. Dewey, M., et al., *CT coronary angiography: influence of different cardiac reconstruction intervals on image quality and diagnostic accuracy*. Eur J Radiol, 2008. 67(1): p. 92-9.
155. Douglas PS, et al. *PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease*. N Engl J Med 2015;372:1291-300.  
doi:10.1056/NEJMoa 1415516.
156. Newby DE, et al. *A 'same day' direct-access chest pain clinic: improved management and reduced hospitalization*. QJM 1998;91:333-7. doi:10.1093/qjmed/91.5.333.
157. SCOT-HEART investigators. *CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial*. Lancet 2015;385:2383-91. doi:10.1016/S0140-6736(15)60291-4.
158. Lubbers M, et al. *Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial*. Eur Heart J 2016;37:1232-43.  
doi:10.1093/eurheartj/ehv700.



159. Schoenhagen P, et al. *CT assessment of coronary artery disease: trends and clinical implications*. JACC Cardiovasc Imaging 2013;6:1072-4.  
doi:10.1016/j.jcmg.2013.07.006.
160. Chan AW, et al. *SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials*. BMJ 2013 346:e7586
161. Chan AW, et al. *SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials*. Ann Intern Med 2013; 158:200–207
162. Lawlor DA, et al. *Performance of the WHO Rose angina questionnaire in post-menopausal women: are all of the questions necessary?* J Epidemiol Community Health 2003; 57: 538–541.
163. Perk J, et al. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. Eur Heart J 2012; 33:1635–1701
164. Schuetz GM, et al. *Individual patient data meta-analysis for the clinical assessment of coronary computed tomography angiography: protocol of the Collaborative Meta-Analysis of Cardiac CT (CoMe-CCT)*. Syst Rev 2013; 2:13
165. Diamond GA. *A clinically relevant classification of chest discomfort*. J Am Coll Cardiol 1983;1:574-5. doi:10.1016/S0735-1097(83) 80093-X.
166. Dewey M, et al. *Coronary artery stenosis quantification using multislice computed tomography*. Invest Radiol 2007;42:78-84. doi:10.1097/01.rli.0000251569. 01317.60.
167. Simonetti OP, et al. *An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction*. Radiology 2001;218:215-23.  
doi:10.1148/radiology.218.1.r01ja50215.

168. Kim RJ, et al. *The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction.* N Engl J Med 2000;343:1445-53.  
doi:10.1056/NEJM2000111634 32003.
169. Chow BJ, et al. *CONFIRM Investigators. Prognostic and therapeutic implications of statin and aspirin therapy in individuals with nonobstructive coronary artery disease: results from the CONFIRM (COronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter registry) registry.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2015;35:981-9. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304351.
170. Windecker S, et al. Authors/Task Force members. *2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI).* Eur Heart J 2014;35:2541-619. doi:10.1093/eurheartj/ ehu278.
171. Dewey M, et al. *Noninvasive Coronary Angiography by 320-Row CT with Lower Radiation Exposure and Maintained Diagnostic Accuracy: Comparison of Results with Cardiac Catheterization in a Head-To-Head Pilot Investigation.* Circulation 2009;120:867-75. Circulation 2009;120:867-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.859280.
172. Dewey M, Laule M, Krug L, et al. *Multisegment and halfscan reconstruction of 16-slice computed tomography for detection of coronary artery stenoses.* Invest Radiol 2004;39:223-9. doi:10.1097/01.rli.0000115201.27096.6e.
173. Leschka S, et al. *Scan length adjustment of CT coronary angiography using the calcium scoring scan: effect on radiation dose.* AJR Am J Roentgenol 2010;194:W272-7. doi:10.2214/ AJR.09.2970.

174. Zimmermann E, et al. *Whole-heart 320-row computed tomography: reduction of radiation dose via prior coronary calcium scanning*. *Rofo* 2011;183:54-9.  
doi:10.1055/s-0029-1245629.
175. Gottlieb I, et al. *The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography*. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:627-34.  
doi:10.1016/j.jacc.2009.07.072.
176. Huda W, et al. *Converting dose-length product to effective dose at CT*. *Radiology* 2008;248:995-1003. doi:10.1148/ radiol.2483071964.
177. Leung KC, et al. *Effective doses for coronary angiography*. *Br J Radiol* 1996;69:426-31. doi:10.1259/0007-1285-69-821-426.
178. Ladenheim ML, et al. *Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease*. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:464-71. doi:10.1016/S0735-1097(86)80454-5.
179. Schönenberger E, et al. *Patient acceptance of noninvasive and invasive coronary angiography*. *PLoS One* 2007;2:e246. doi:10.1371/journal.pone.0000246.
180. Cox DR. *Regression Models and Life-Tables*. *J R Stat Soc B* 1972;34:187-220.
181. Napp A, et al. *Computed Tomography versus Invasive Coronary Angiography: Design and Methods of the Pragmatic Randomised Multicentre DISCHARGE Trial*. *Eur Radiol* 2016.
182. Hurley R. *Can doctors reduce harmful medical overuse worldwide?* *BMJ* 2014;349:g4289. doi:10.1136/bmj.g4289.
183. Lenzer J. *Choosing Wisely: setbacks and progress*. *BMJ* 2015;351:h6760.  
doi:10.1136/bmj.h6760.

184. Dewey M, et al. *Cost effectiveness of coronary angiography and calcium scoring using CT and stress MRI for diagnosis of coronary artery disease*. Eur Radiol 2007;17:1301-9. doi:10.1007/s00330-006-0439-3.
185. Hamilton-Craig C, et al. *Diagnostic performance and cost of CT angiography versus stress ECG--a randomized prospective study of suspected acute coronary syndrome chest pain in the emergency department (CT-COMPARE)*. Int J Cardiol 2014;177:867-73. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.090.
186. Winkens R, et al. *Evidence base of clinical diagnosis: Rational, cost effective use of investigations in clinical practice*. BMJ 2002;324:783. doi:10.1136/bmj.324.7340.783.
187. Agus AM, et al. *The cost-effectiveness of cardiac computed tomography for patients with stable chest pain*. Heart 2016;102:356-62. doi:10.1136/heartjnl-2015-308247.
188. Thom H, , et al. CECaT study group. *Costeffectiveness of initial stress cardiovascular MR, stress SPECT or stress echocardiography as a gate-keeper test, compared with upfront invasive coronary angiography in the investigation and management of patients with stable chest pain: mid-term outcomes from the CECaT randomised controlled trial*. BMJ Open 2014;4:e003419. doi:10.1136/ bmjopen-2013-003419.
189. Dewey M, et al. *Cost effectiveness of coronary angiography and calcium scoring using CT and stress MRI for diagnosis of coronary artery disease*. Eur Radiol 2007;17:1301-9. doi:10.1007/s00330-006-0439-3.
190. Genders TS, et al. *CT coronary angiography in patients suspected of having coronary artery disease: decision making from various perspectives in the face of uncertainty*. Radiology 2009;253:734-44. doi:10.1148/radiol.2533090507.
191. Geleijns J, et al. *Physics Background and Radiation Exposure*. In: Dewey M, ed. Cardiac CT. Springer, 2014;58. doi:10.1007/978-3-642-41883-9\_7
192. Sox HC Jr, et al. *Psychologically mediated effects of diagnostic tests*. Ann Intern Med 1981;95:680-5. doi:10.7326/0003-4819-95-6-680.

193. Halliburton SS, et al. *SCCT guidelines on radiation dose and radiation dose-optimization strategies in cardiovascular CT*. J Cardiovasc Comput Tomogr 2011;5:198-224.
194. Hoffmann U, et al. *ACR Appropriateness Criteria Acute Nonspecific Chest Pain-Low Probability of Coronary Artery Disease*. J Am Coll Radiol 2015;12(12 Pt A):1266-71. doi:10.1016/j. jacr.2015.09.004.
195. Taylor AJ, et al. *American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force Society of Cardiovascular Computed Tomography American College of Radiology American Heart Association American Society of Echocardiography American Society of Nuclear Cardiology North American Society for Cardiovascular Imaging Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. J Am Coll Cardiol 2010;56:1864-94. doi:10.1016/j. jacc.2010.07.005.
196. Maurer MH, et al. *Indications, imaging technique, and reading of cardiac computed tomography: survey of clinical practice*. Eur Radiol 2012;22:59-72. doi:10.1007/s00330-011-2239-7.

197. Chow BJ, et al. *Diagnostic accuracy and impact of computed tomographic coronary angiography on utilization of invasive coronary angiography*. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:16-23. doi:10.1161/CIRCIMAGING.108.792572.
198. Pryor DB, et al. *Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease*. *Ann Intern Med* 1993;118:81-90. doi:10.7326/0003-4819-118-2-199301150-00001.
199. Pugliese F, et al. *Learning curve for coronary CT angiography: what constitutes sufficient training?* *Radiology* 2009;251:359-68. doi:10.1148/radiol.2512080384.
200. Min JK et al. *Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived From Coronary CT Angiography: Clinical Data and Scientific Principles*. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Oct;8(10):1209-22. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.08.006.
201. Norgaard BL et al. *Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps)*. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr 1;63(12):1145-1155. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.043.
202. Andreini D, et al. *Diagnostic accuracy of multidetector computed tomography coronary angiography in patients with dilated cardiomyopathy*. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2044-50. doi:10.1016/j.jacc.2007.01.086.
203. Patel MR, et al. *Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice*. *Am Heart J* 2014;167:846-52. doi:10.1016/j.ahj.2014.03.001.
204. Patel N, et al. *Utility of cardiac computed tomography angiography to exclude clinically significant obstructive coronary artery disease in patients after myocardial perfusion imaging*. *Am J Cardiol* 2012;109:165-8. doi:10.1016/j.amjcard.2011.08.022.

205. Patel MR, et al. *Low diagnostic yield of elective coronary angiography*. N Engl J Med 2010;362:886-95doi:10.1056/NEJMoa0907272.
206. Dewey M. et al. *Evaluation of computed tomography in patients with atypical angina or chest pain clinically referred for invasive coronary angiography: randomised controlled trial*. BMJ. 2016 Oct 24;355:i5441. doi: 10.1136/bmj.i5441.
207. La Grutta L. et al. *Collateral non cardiac findings in clinical routine CT coronary angiography: results from a multi-center registry*. Radiol Med. 2015 Dec;120(12):1122-9. doi: 10.1007/s11547-015-0551-z.