

APPLICAZIONI CLINICHE DELL'ANGIO-TC CORONARICA

Ottorino Catapano

Spec. Cardiologia

LP c/o OPF, Forlì

Segretario Provinciale ANCE-Forlì

La malattia aterosclerotica cardiovascolare (ASCVD) rappresenta ancora oggi la principale causa di morte nel mondo occidentale. Per limitare il rischio di eventi correlati, sono state adottate varie strategie di correzione di stile di vita, d'intervento farmacologico e di diagnostica di prevenzione. Dalla fine degli anni '90 si è cominciato a valutare l'utilizzo dell'angio-tomografia computerizzata anche come potenziale risorsa d'informazioni cliniche utili allo screening della cardiopatia ischemica (CAD). Nell'ultima decade poi, il progressivo diffondersi degli scanner con almeno 64 strati, prerequisito necessario a un'adeguata ricostruzione angio-tomografia coronarica computerizzata (CTCA), ha consentito un crescente utilizzo della metodica, anche per le numerose evidenze scientifiche che recentemente hanno dato conferme su questo strumento d'imaging, sia in ambito diagnostico che prognostico.

Calcium score coronarico (CACS)

Storicamente, il nostro approccio alla CAD si è evoluto da un orientamento stenosi-centrico a quello ischemia-centrico e, più recentemente, al riconoscimento e misura del burden della placca aterosclerotica come principale trigger di eventi cardiovascolari. In questo contesto, è stata validata la misura diretta del burden di calcio coronarico che si ottiene calcolando il calcium score (CACS) con TC multidetettore, e che corrisponde alla somma dell'area di ciascuna placca calcifica moltiplicata per un fattore (da 1 a 4) correlato alla corrispondente densità alla TC. Diversi studi hanno confermato la forte associazione fra elevati valori di CACS e aumentato rischio cardiovascolare. Ad es, il sottostudio del registro CONFIRM che ha evidenziato incidenza di MACE aumentata in soggetti con CACS > 300, tanto da rendere per tali valori assimilabili i soggetti senza precedente CAD con quelli con CAD nota, con paragonabile incidenza di MACE e mortalità per tutte le cause nelle 2 categorie. Il CACS, quindi, è rivolto soprattutto ai soggetti asintomatici con rischio CV basso-intermedio, per identificare i pazienti con rischio più elevato con le categorie di Agatston calcium score 0, 1-99, 100-399, >400 e definirne la prognosi (ad es. la mortalità nei soggetti > 1000 è quella dei soggetti ad alto rischio in prevenzione secondaria). Per queste evidenze il CACS è entrato nelle raccomandazioni di varie linee guida, quali quelle ACC/AHA 2019 e quelle ESC 2021 di prevenzione primaria cardiovascolare. Per contro il CACS può essere utile anche nell'identificare soggetti che non necessitano di strategie di prevenzione primaria (CACS 0) o come nel trial ROBINSCA riclassificare i soggetti asintomatici con un minor rischio CV rispetto al modello SCORE, riducendo così la necessità di trattamenti preventivi futuri. I dati di studi osservazionali consentono poi di sottolineare il fatto che più della stenosi per se, è la estensione del carico aterosclerotico a determinare il maggior rischio cardiovascolare. I pazienti con CAD non-ostruttiva (<50% di stenosi) ma CACS elevato (400-1000) avevano rischio più elevato di pazienti con CAD ostruttiva (>50% stenosi) e CACS meno esteso (100-399). Il CACS può essere poi valutato nel tempo, così l'eventuale sua progressione essere associata ad aumentato rischio di IMA e mortalità come si è visto nello studio MESA (circa 20-25%/anno). Ci sono modelli di probabilità pre-test (PPT) che

incorporano efficacemente il CACS nel consueto modello di Diamond-Forrester, migliorandone la predittività. Per quanto concerne le scelte terapeutiche conseguenti alla valutazione con CACS, è importante sottolineare come da tale stima venga guidata la terapia ipolipemizzante (LLT). In un ampio studio osservazionale su 13.664 pazienti senza CAD preesistente, gli effetti delle statine erano fortemente correlati al CACS, con un NNT di 12 in pazienti con CACS >100 e NNT di 100 in pazienti con CACS 1-100. Con un CACS di 0 le statine non avevano alcun effetto. Basandosi sui dati a disposizione, le linee-guida ACC/AHA tutt'ora in corso danno raccomandazione IIa all'uso del CACS per la stratificazione di pazienti a rischio borderline-moderato (da 5% a 20% a 10 anni), e più precisamente di considerare statine a bassa intensità per CACS 1-100, moderata-alta intensità per CACS >100, senza dimenticare la possibilità di associare ezetimibe e, per CACS > 1000, considerare anche gli inibitori della PCSK9. L'eventuale associazione di basse dosi di aspirina in prevenzione primaria è oggetto di molte controversie. In pazienti con CACS < 100 il rischio emorragico supera il beneficio della terapia. Recenti studi invece evidenziano che specie in pazienti con CACS > 400 l'uso di aspirina può avere un beneficio netto.

Angio-TC coronarica (CTCA) in sospetta CAD stabile

Per le specifiche tecniche, modalità di assunzione di dati e dosi di esposizione si rimanda ai documenti prodotti dalle EACVI ed ESCR (Società Europee d'Imaging Cardiovascolare e di Radiologia Cardiovascolare). Recenti studi hanno validato la CTCA in confronto con diverse modalità d'imaging. Lo studio EVINCI ha valutato prospetticamente 475 pazienti con sospetta CAD e probabilità intermedia di malattia. I pazienti venivano sottoposti a CTCA+un test funzionale di perfusione (SPECT o PET) e un test funzionale di cinetica segmentarila ventricolare (Ecostress o CRM). Se 1 o più di questi test risultava positivo veniva eseguita coronarografia e valutata l'accuratezza del test d'imaging rispetto ai dati angiografici. La migliore performance diagnostica è risultata quella della CTCA che ha dimostrato accuratezza diagnostica del 91%, sensibilità e specificità rispettivamente del 91% e 92 % se confrontata con i criteri angiografici invasivi di stenosi significativa (> 50% per il tronco comune, >70% per i principali rami coronarici) (5) Al momento sono disponibili 5 trial randomizzati volti a indagare l'outcome di pazienti con sospetta CAD stabile. Di questi i due trial più ampi sono il PROMISE e lo SCOT-HEART. Il PROMISE ha confrontato in 10003 pazienti la CTCA con test funzionali (67% SPECT), e, sebbene non fossero riscontrate differenze significative sull'endpoint primario (morte per tutte le cause, IMA, ospedalizzazione per angina instabile e complicanze procedurali), mostrava comunque una minor incidenza d'IMA e a 12 mesi in pazienti sottoposti a CCTA e una netta riduzione del numero di coronarografie nel gruppo CTCA vs test funzionali (28% vs 52.5%). Lo SCOT-HEART, che ha valutato 4156 pazienti a 5 anni di FU, ha mostrato che l'aggiunta di CTCA alla terapia medica ottimale (OMT) comportava una riduzione del 41% di incidenza d'IMA e mortalità. Il trial CAPP è un trial randomizzato che ha valutato 500 pazienti sottoposti a CTCA verso test ergometrico. Lo studio ha evidenziato una significativa riduzione degli episodi anginosi, delle ospedalizzazioni e una migliore qualità della vita valutata col Seattle Angina Questionnaire nel gruppo sottoposto a CTCA (8). Questi dati sono stati confermati da un'ampia metanalisi di 7703 pazienti sottoposti a CTCA vs 7414 sottoposti a vari test funzionali e OMT. L'uso di CTCA risulta associato a una significativa minor incidenza di IMA (HR 0.69, p=0.038) senza differenze in termini di mortalità. La ragione di questo beneficio clinico risulta ascrivibile a una più adeguata terapia farmacologia preventiva e a un miglior controllo dei fattori di rischio CV nei pazienti randomizzati a CTCA e precocemente trattati. Infine, nel trial CRESCENT un

approccio guidato da CTCA porta a un significativo risparmio di costi rispetto al test ergometrico per il la minor frequenza di test successivi nel braccio TC (25% nel braccio CTCA vs 53% del braccio test funzionali). Nelle attuali linee guida del Regno Unito (NICE del 2019), la CTCA viene raccomandata come indagine diagnostica di prima linea in pazienti con angina atipica e tipica, senza considerare la probabilità pre-test (PPT). I test funzionali sono riservati ai pazienti con nota CAD e se la CATC risulta controindicata o inconclusiva. Nelle linee guida ESC 2019 per la diagnosi e trattamento della sindrome coronarica cronica, la CTCA è in classe I di raccomandazione come test iniziale di valutazione del dolore toracico in soggetti con bassa/intermedia PPT di CAD. Non raccomandata, invece, in situazione di prevedibilmente bassa qualità d'imaging, o per FC irregolare, obesità o scarsa collaborazione del paziente.

Angio-TC coronarica in pazienti sintomatici per dolore toracico acuto

Anche in questo setting di pazienti sono stati effettuati trial randomizzati (9 RCTs) sulla scorta di diversi precedenti studi osservazionali che mostravano la fattibilità della CTCA in pazienti giunti in Pronto Soccorso con dolore toracico acuto e bassa/intermedia PPT di CAD. Peraltro, la maggior parte di questi RCTs sono stati effettuati prima che divenisse diffuso l'uso della Troponina ad alta sensibilità, che ha consentito in molti casi la diagnosi o l'esclusione di IMA al primo accesso in PS. Trial successivi sono il BEACON che non ha evidenziato un vantaggio della CTCA in termini di ricoveri e durata dell'ospedalizzazione. Risultati analoghi nei trial ROMICAT e RAPID-CTCA. Comunque, la CTCA rimane una valida opzione quando i valori di TnHs e l'ECG siano inconclusivi e per escludere pericolose potenziali cause di dolore toracico, come la dissezione aortica o l'embolia polmonare.

Angio-TC coronarica in pazienti rivascolarizzati

L'imaging degli stent coronarici risulta più impegnativo di quello delle coronarie native. Una recente metanalisi ha valutato una sensibilità della CTCA migliore negli stent coronarici di diametro > 3 mm. rispetto agli stent di calibro minore (94% vs. 89%), in stent con struts più sottili (96% vs 84%) e in stent isolati rispetto a stent in biforcazione (95% vs 88%). L'evoluzione tecnologica con nuovi detettori e perfezionati programmi di ricostruzione promette di migliorare la stima delle ristenosi in-stent. Per contro l'imaging dei by-pass aortocoronarici risulta molto semplice e accurato, anche per il calibro maggiore dei grafts. Una recente metanalisi che comprendeva 5364 grafts ha mostrato eccellenti valori di sensibilità e specificità (96% per entrambi) con valore predittivo negativo del 99%. Risulta invece più difficile la valutazione dei vasi nativi a valle dei grafts o nei rami non by-passati, spesso molto calcificati. Peraltro, dati da recenti studi mostrano comunque un'accettabile accuratezza diagnostica nell'identificazione di stenosi significative con CTCA

Angio-TC coronarica per la stratificazione del rischio di eventi cardiovascolari

La possibilità di identificare e descrivere con approccio non invasivo tanto le placche calcifiche che le non-calcifiche è prerogativa unica della CTCA rispetto ad altre tecniche d'imaging, consentendo una stratificazione prognostica del rischio. Questa avviene sia attraverso una valutazione qualitativa delle placche, distinguendo quelle ad alto rischio, sia quantitativa con la misura del volume totale della placca e della sua composizione, infine attraverso la valutazione del grasso peri-coronarico. Le placche ad alto rischio si caratterizzano per la bassa densità (con una soglia <30 di Hounsfield Unit in almeno 1 voxel nel suo interno), per essere non calcifiche o con calcificazioni "spotty" (placchette di <3 mm. o che occupano meno del 90% della circonferenza), per il rimodernamento positivo (RP), (l'indice di RP è il rapporto tra area di placca- area del lume/area di placca) o per il cosiddetto Napkin-ring sign (NRS) (dato

da un sottile anello iperdenso che circonda un lume fibrolipidico). Queste variabili hanno dimostrato buona correlazione con le immagini di ecografia intravasale (IVUS e OCT, come nello studio PROSPECT). Immagini di rimodellamento positivo alla CTCA e il segno di Napkin-ring sono associati ad aterosclerosi a cappuccio sottile, soggetto perciò alla rottura di placca e alla formazione successiva di trombi. Recenti studi prospettici hanno dimostrato che placche con queste caratteristiche, anche in assenza di stenosi significative, hanno comportato un rischio maggiore di sviluppare una sindrome coronarica acuta. Anche la valutazione quantitativa può pure essere importante. Nello studio PARADIGM il volume percentuale dell'ateroma (PAV) era la migliore misura del carico di placca arteriosclerotica, e la sua progressione, misurata attraverso le variazioni percentuali di variazione della PAV era associata a una maggiore incidenza di MACE. Infine, la valutazione del tessuto adiposo pericoronarico ed epicardico, è risultato marker di infiammazione predittivo di eventi cardiovascolari. Lo studio ORFAN ha dimostrato che aggiungere all'imaging CTCA il tessuto adiposo epicardico, portava a significativo miglioramento nel riconoscimento di CAD ostruttiva e nel predire l'IMA.

Angio-TC coronarica e ischemia

La valutazione della CTCA è quella di un test anatomico e, quando viene riscontrata una stenosi coronarica, può rendersi necessario un test che valuti anche la capacità ischemizzante di quella stenosi. Con questo scopo si può considerare di effettuare un test d'ischemia non invasivo (Stress-eco o SPECT) o invasivo durante coronarografia con la determinazione della riserva frazionale di flusso (FFR). Proprio questa tecnica, che è stata validata nei trial FAME I e FAME II, ha dimostrato che rivascolarizzare stenosi coronariche con un valore $FFR < 0.80$ migliora la prognosi rispetto alla terapia medica ottimale. Anche la decisione di guidare la rivascolarizzazione mediante FFR risulta sicuramente vantaggiosa rispetto a una scelta meramente anatomico-angiografica. Con la prospettiva di utilizzare metodiche non invasive di acquisizione delle informazioni funzionali d'ischemia, sono stati sviluppati software in grado di derivare informazioni analoghe a quelle misurate invasivamente dopo somministrazione di adenosina. La FFR-TC consente di valutare il circolo coronarico senza stress farmacologico e derivando con un completo algoritmo i valori di FFR su tutti i principali vasi coronarici. Per risolvere i complessi algoritmi in questione è necessario ricorrere a supercomputer esterni cui inviare le immagini. Attualmente l'unico software commerciale approvato dalla FDA e disponibile è quello della HeartFlow Inc, Redwood, CA, USA. Con questo software si è ottenuta la maggior parte dei dati in letteratura. Fra questi il trial NXT ha dimostrato buona correlazione della FFR-TC con la FFR invasiva e ha mostrato di ridurre significativamente in numero di falsi positivi nel sottogruppo di pazienti con placche calcifiche (Agastson score > 400) in cui spesso la CTCA sovrastima l'entità della stenosi. Nell'ampio studio prospettico PLATFORM, l'utilizzo combinato di CTCA+FFR-CT ha consentito di evitare il 61% di coronarografie senza alcun impatto negativo nella prognosi a 1 anno e riducendo sensibilmente i costi complessivi per il sistema sanitario. Infine, nello studio RIPCORD la CTCA+FFR-CT ha modificato le scelte strategiche di cardiologi esperti nel 36% dei pazienti che erano stati valutati diversamente alla sola valutazione anatomica mediante CTCA. Anche il grande registro multicentrico dello studio ADVANCE ha mostrato in 5083 pazienti un cambio di strategia da parte dei cardiologi in 2 pazienti su 3 utilizzando in modo integrato CTCA con FFR-CT.

Conclusioni

Sia il CACS che la CTCA si sono rivelate metodiche in grado di incrementare la stima del rischio di eventi e d'individualizzare i potenziali trattamenti. IL CACS migliora la predizione del rischio e può

indirizzare la terapia ipolipemizzante in prevenzione primaria ed eventualmente considerare, anche in base al rischio /beneficio, l'eventuale terapia antiaggregante piastrinica. La CTCA consente di guidare la terapia, valutare le placche nel volume e nella composizione e dare così importanti informazioni in pazienti sintomatici. Non ci sono ancora forti evidenze di un suo utilizzo in prevenzione primaria, che probabilmente emergeranno da trial randomizzati attualmente in corso. La possibilità poi di integrare la valutazione anatomica offerta dalla CTCA con quella funzionale della FFR-CT ha solide evidenze di affidabilità sia diagnostica che prognostica nell'identificare l'ischemia indotta da placche vulnerabili, indipendentemente dal loro grado di stenosi.

Bibliografia

1. Budoff MJ et al. When does a calcium score equate to secondary prevention? Insight from CONFIRM registry. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023 ;16: 1181-1189.
2. Mitchell JD et al. Impact of statins on cardiovascular outcomes following coronary artery calcium scoring. *JACC* 2018; 72-72: 3233-3242.
3. Cainzos-Achirica M, et al. Coronary artery calcium for personalized allocation of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease in 2019: the MESA study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation* 2020; 141: 1541–1553.
4. Pontone G, et al. Clinical application of cardiac CT: a consensus paper of the EACVI- part 1 *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022 23:299-31
5. Neglia D. et al. EVINCI Study investigators Detection of significant coronary artery disease by noninvasive anatomical e functional imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015,8
6. Mark DB et al. PROMISE investigators. Quality-of-life with anatomical vs functional diagnostic testing strategies in symptomatic patients with suspected coronary artery disease result from PROMISE Randomized trial. *Circulation* 2016 133: 1995-2007
7. Newby DE et al. SCOT-HEART investigators. Coronary CT angiography and 5-years risk of myocardial infarction. *N Engl Med* 2018; 379: 924-33.
8. McKavanagh P et al. A comparison of cardiac CT and exercise stress ECG test for the investigation of stable chest pain: the clinical result of CAPP trial. *Eur Heart J Cardiovasc imaging* 2015;16: 441-8
9. Bittencourt MS et al Clinical outcomes after evaluation of stable chest pain by coronary CT angiography versus usual care: a metanalysis. *Circ. Cardiovas Imaging* 2016 ; 9
10. Dai T, Wang JR et al. Diagnostic performance of CT angiography in the detection of coronary artery in-stent restenosis: evidence from meta-analysis. *Eur Radio* 2018; 28:1373-82
11. Chan.M, Ridey L et al. A systematic review and meta-anaylisis of multidetector CT angiography in patients after coronary artery by-pass grafts. *Int J Cardiol* 2016;221:898-905
12. Stone GW et al. A prospective natural-history of coronary atherosclerosis. *N Eng J med* 2011; 364:226
13. Indraratna P et al Plaque progression: where, why, and how fast? A review of what we have learned from the analysis of patients data from the PARADIGM registry. *J Cardiovasc Comti. Tomogr.* 2022;16:294-
14. West HW et al. Deep-learning for epicardial adipose tissue assessment with CT: implications for cardiovascular risk prediction. *JACC Cardiovasc. Imaging* 2023; 16: 800-816

15. Norgaard BL et al. Diagnostic performance of non-invasive FFR derived from CTCA in suspected CAD: the NXT trial . JACC 2014;63:1145-55
16. Douglas PS et al. PLATFORM investigators. 1 year outcomes of FFR-CT guided care in patients with suspected coronary disease: the PLATFORM study. JACC 2016;68: 435-45
17. Curzen NP et al. Does the routine availability CT-derived FFR influence management of patients with stable chest pain compared with CT angiography alone? The RIPCORD study. JACC Cardiovas. Imaging 2016;9:1188-1194
18. Fairbairn TA et al. Real world clinical utility and impact on clinical decision-making of CTCA derived FFR: lesson from the ADVANCE Registry Eur Heart J 2018;39:3701-11
19. Lima NR et al. Use of coronary artery calcium score and coronary CT angiography to guide cardiovascular prevention and treatment. Ther Adv Cardiovascular Dis 2024;18:1-13
20. Mortensen MB et al Impact of plaque burden versus stenosis on ischemic events in patients with coronary atherosclerosis. JACC 2020;76:2803-2813