

IL PROGRAMMA “HEARTFLOW”. LA TAC CON VALUTAZIONE FUNZIONALE DEI RESTRINGIMENTI CORONARICI: RAZIONALE E RISULTATI

F. Cademartiri, E. Maffei, T. Arcadi

**Dipartimento di Radiologia,
Erasmus Medical Center University di Rotterdam.
Unità di Imaging Cardiovascolare,
Ospedale Giovanni XXIII, Monastier di Treviso.**

Come è ben noto la rivascolarizzazione di una stenosi coronarica non dovrebbe basarsi più di tanto sul grado di stenosi ma piuttosto sulla presenza ed estensione dell'area ischemica che essa sottende e sui sintomi. Questa è la “good clinical practice” nel paziente stabile. Da qui i percorsi diagnostico-terapeutici impostati per effettuare una diagnosi ed una valutazione dell'ischemia inducibile prima di un'eventuale rivascolarizzazione.

Lo studio/survey di Patel sul New England Journal of Medicine, non più tardi del 2010, ci fa rilevare che quasi la metà delle coronarografie effettuate non sono seguite da rivascolarizzazione ¹. Il dato è quantomeno sorprendente anche se è riprodotto in alcuni paesi Europei come la Germania (in Italia il dato è meno sconcertante ma non di tanto). L'elevata prevalenza di pazienti che nel III millennio giungono a coronarografia percutanea senza avere ostruzioni coronariche significative suggerisce due problemi: il primo è l'inadeguatezza dei test di ischemia di primo livello (e sicuramente il test da sforzo), il secondo è il mancato uso dei test di ischemia prima di sottoporre un paziente a coronarografia. Le considerazioni economiche, corporative e simili le lasceremo da parte, ma hanno anch'esse un ruolo importante.

Di fatto, a questo potremmo anche sommare le considerazioni relative alla necessità di rivascolarizzazione in pazienti con angina stabile versus “optimal medical therapy” mutuata dallo studio COURAGE ². Sulla base di quei dati si evince che in certe condizioni la terapia medica ottimale (OMT) non è inferiore alla rivascolarizzazione percutanea.

In questa discussione si inserisce lo studio FAME I e II ^{3,4}. Le risultanze di questi studi sono in favore del fatto che il grado di stenosi sia meno importante della riserva coronarica misurata mediante Fractional Flow Reserve (FFR), e che basando la rivascolarizzazione su quest'ultima i risultati siano migliori. Inoltre, nei pazienti stabili la rivascolarizzazione FFR guidata + OMT è superiore alla OMT da sola.

Quelli descritti sono solo alcuni dei presupposti che ci portano a ragionare in termini di rivascularizzazione funzionale. A questo punto sorge una domanda: come si fa a fare la FFR a tutti i pazienti stabili che potrebbero potenzialmente beneficiare di una rivascularizzazione? La risposta al momento è quasi univoca: serve una coronarografia invasiva + FFR. Un'alternativa potrebbe essere quella fornita dall'Eco da stress con riserva coronarica sulla coronaria discendente anteriore (ma sono evidenti i limiti).

Recentemente, sono state pubblicate delle casistiche prospettiche mono e multicentriche (DISCOVER-FLOW e DE FACTO) che propongono l'utilizzo della Tomografia Computerizzata Coronarica (CTCA) per la valutazione dell'FFR (a questo punto da definirsi non invasiva) ^{5,6}.

TC coronarica (CTCA)

Tecnica

La CTCA è una metodica diagnostica non invasiva basata sulla visualizzazione morfologica tri-dimensionale del cuore e delle arterie coronarie ⁷.

L'acquisizione delle immagini nella scansione di CTCA deve essere sincronizzata al battito cardiaco e possibilmente alla fase del ciclo cardiaco caratterizzata dal minor movimento residuo. A questo scopo si adottano principalmente due tecniche di scansione: il gating cardiaco retrospettivo ed il triggering cardiaco prospettico.

Nel primo caso la scansione è spirale continua a basso pitch (0.15-0.4) ed i dati possono essere ricostruiti in qualunque fase del ciclo cardiaco, spostando il punto d'inizio della ricostruzione delle immagini relativamente all'onda R. Nel secondo la scansione è sequenziale e la finestra temporale di acquisizione deve essere determinata prima dell'inizio della scansione.

Il gating cardiaco retrospettivo è più flessibile e consente di ottimizzare meglio le finestre temporali di ricostruzione a prezzo di una dose di radiazioni mediamente superiore; il triggering cardiaco prospettico è meno flessibile ma consente di ridurre in modo significativo la dose di radiazioni.

Generalmente, le fasi del ciclo cardiaco nelle quali vengono acquisite/ricostruite le immagini sono la fase tele-diastolica (60-80% dell'intervallo RR; -300/-400ms prima della successiva onda R) e la fase tele-sistolica quando disponibile (20-40% dell'intervallo RR; +175/+325ms dopo la precedente onda R).

Gli altri parametri di ricostruzione sono rilevanti per la produzione di un'immagine che può essere ritenuta valutabile dal punto di vista diagnostico. In particolare, lo spessore di strato effettivo può essere pari o lievemente più ampio della minima collimazione possibile, in modo tale da migliorare il rapporto segnale/rumore dell'immagine. L'incremento di ricostruzione dovrebbe essere circa il 50% dell'effettivo spessore di strato (in tal modo aumenta la risoluzione spaziale lungo l'asse z). Il campo di vista dovrebbe essere quanto più piccolo possibile includendovi l'intero cuore, in modo tale da sfruttare pienamente la matrice dell'immagine che è costante (512x512 pixel). Il filtro di convoluzione dovrebbe essere intermedio (medium-smooth) e comunque in buon equilibrio tra il rumore e il segnale. Quando le arterie coronarie sono molto calcifiche o sono presenti degli stent, i filtri di convoluzione più alti,

anche se aumentano il rumore dell'immagine, migliorano la visualizzazione della parete del vaso o della struttura dello stent e del lume al suo interno.

La tecnica di riferimento per l'esecuzione della CTCA è quella spirale a basso pitch (0.2-0.35). La dose da radiazioni era circa 3-5 volte quella che normalmente serviva per un'analoga copertura anatomica con protocollo standard per il torace. Con le apparecchiature a 64 strati, la dose efficace media è di circa 12mSv (range 8-18) in una fase nella quale la tecnica prospettica è già stata introdotta. Con la reintroduzione della modalità di acquisizione prospettica abbinata ad un efficace controllo della frequenza cardiaca è stato possibile ridurre drasticamente la dose efficace ⁷. Altre tecniche e modalità di acquisizione associate a miglioramenti in fase di ricostruzione hanno consentito una progressiva riduzione della dose.

Accuratezza diagnostica e ruolo clinico

Nel paziente stabile sintomatico con sospetta CAD le possibilità diagnostiche sono molteplici ⁷. La prassi indica l'ECG da sforzo come primo test dopo l'elettrocardiogramma di base ed eventualmente l'ecocardiografia. In molti casi, tuttavia, i test non sono conclusivi. Quando il risultato del test da sforzo rimane indeterminato è appropriato effettuare una CTCA principalmente con l'intento di escludere la presenza di CAD ostruttiva. Questa evenienza diviene tanto più appropriata quanto più il rischio cardiovascolare del paziente si trova all'interno della categoria intermedia.

Altre situazioni cliniche nelle quali la CTCA può essere considerata appropriata sono: il paziente sintomatico a rischio intermedio con o senza un test provocativo effettuato in precedenza, il paziente sintomatico a rischio intermedio che abbia effettuato due test provocativi dal risultato discordante, il paziente sintomatico che continua ad avere sintomi dopo un test provocativo negativo.

L'informazione relativa alla malattia ostruttiva rilevata mediante CTCA deve sempre e comunque essere integrata ai fini clinici dal dato sull'ischemia inducibile.

Più modernamente, nel paziente sintomatico a rischio intermedio la CTCA può essere proposta come metodica di prima istanza per l'esclusione di CAD ostruttiva. Analogamente, la CTCA diviene uno strumento diagnostico importante nel caso di paziente sintomatico e test provocativo negativo. In questo scenario l'utilità della CCT aumenta quanto maggiore è la tipicità della sintomatologia anginoso.

Basi e rationale per l'esecuzione della FFR-CTCA

L'FFR in CTCA è molto più complessa che durante coronarografia. La CTCA, infatti, è un esame morfologico che non è in grado di misurare il flusso o le pressioni in modo diretto. Inoltre, l'esame viene condotto a riposo e non sotto stress. Quindi, devono essere applicati dei modelli e degli algoritmi che consentano di effettuare inferenze sull'FFR effettiva delle lesioni indagate. Va detto che le lesioni chiaramente <50% e chiaramente >70% sono probabilmente non meritevoli di questo tipo di approccio. Tuttavia, esistono una serie di situazioni complesse (per es. lesioni multiple non critiche, malattia del cir-

colo distale, ecc.) nelle quali il criterio del >50% potrebbe non essere adeguato o sufficiente. La conformazione del vaso inteso come lume è in grado far stimare la caduta di pressione in un segmento/distretto coronarico sottoposto a stress; questa è l'assunzione alla base della fattibilità dell'FFR mediante CTCA.

FFR-CTCA

La HeartFlow è stata in grado di sviluppare questo software/algoritmo che, partendo dalla CTCA (caratterizzata da qualità di immagine ottimale) e da una serie di dati aggiuntivi (cioè peso, altezza, frazione di eiezione, ematocrito, frequenza cardiaca, ecc.) ricava l'FFR sull'albero coronarico.

Il principio, o meglio il modello di business, si basa sul fatto che il software non è installato su un PC e non si può acquistare. Si può acquistare la prestazione di valutazione quantitativa dell'FFR via internet. Il calcolo viene effettuato in California (richiede computer con elevatissima potenza) e dopo alcune ore di calcolo (viene riferito 2h di calcolo nel 2013-2014) restituisce la valutazione.

Il concetto è molto attraente e dotato di un potenziale immenso. Tuttavia devono essere fatte alcune considerazioni sui risultati ottenuti.

Il metodo per ora ha dei risultati più che altro promettenti ma sicuramente non comparabili all'FFR invasiva. Inoltre, i risultati di accuratezza diagnostica di CTCA riportati come standard di confronto per supportare il miglioramento garantito dall'introduzione dell'FFR-CTCA, sono mediamente bassi (sicuramente non in linea con le casistiche di riferimento).

Il primo studio di fattibilità confrontava un'accuratezza diagnostica del 58% alla CTCA con una FFR-CTCA all'84%⁵. Di fatto l'accuratezza della CTCA non è mai stata del 58%. Il successivo trial DE FACTO affronta il problema con una prospettiva leggermente diversa e usa anche come standard di riferimento l'FFR invasiva⁶. Il risultato è che il miglioramento non è significativo.

In questo momento, dati prognostici o di intervento basati su questa tecnologia non sono disponibili.

Prospettive future

Se la FFR-CTCA avesse la performance e l'affidabilità della FFR invasiva (ed un costo accessibile) potrebbe diventare una metodica rivoluzionaria sulla gestione diagnostica e terapeutica del paziente. La considerazione che deve essere fatta è che, tuttavia, la visione imposta dall'FFR sulla terapia non è ancora il salto di paradigma che la CTCA consentirebbe se solo si volesse guardare oltre il lume coronarico.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis

- RG, Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010 Mar 11; 362(10):886-95
- 2) Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007 Apr 12; 356(15):1503-16
 - 3) Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engström T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009 Jan 15; 360(3):213-24
 - 4) De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Möbius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engström T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Jüni P, Fearon WF; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012 Sep 13; 367(11):991-1001
 - 5) Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, Jegere S, Kim HS, Dunning A, DeFranco T, Lansky A, Leipsic J, Min JK. 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 Nov 1; 58(19):1989-97
 - 6) Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, van Mieghem C, Erglis A, Lin FY, Dunning AM, Apruzzese P, Budoff MJ, Cole JH, Jaffer FA, Leon MB, Malpeso J, Mancini GB, Park SJ, Schwartz RS, Shaw LJ, Mauri L. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA* 2012 Sep 26; 308(12):1237-45
 - 7) Di Cesare E, Carbone I, Carriero A, Centonze M, De Cobelli F, De Rosa R, Di Renzi P, Esposito A, Faletti R, Fattori R, Francone M, Giovagnoni A, La Grutta L, Ligabue G, Lovato L, Marano R, Midiri M, Natale L, Romagnoli A, Russo V, Sardanelli F, Cademartiri F; Working Group of the Cardiac Radiology Section of the Italian Society of Medical Radiology (SIRM). Clinical indications for cardiac computed tomography. From the Working Group of the Cardiac Radiology Section of the Italian Society of Medical Radiology (SIRM). *Radiol Med* 2012 Sep; 117(6):901-38