

ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΑΣ. Ιατρική αναγκαιότητα ή επιστημονική περιέργεια

ΔΡ. ΙΩΑΝΝΗΣ Β. ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ

Αν. Διευθυντής Σύνταξης

Στο παρόν τεύχος δημοσιεύεται το ενδιαφέρον άρθρο ανασκόπησης με τίτλο «Αξονική τομογραφία στεφανιαίων αγγείων», στο οποίο περιγράφεται η νεότερη από τις απεικονιστικές μεθόδους αναίμακτου ανατομικού ελέγχου του στεφανιαίου δικτύου και οι συνθετέστερες κλινικές εφαρμογές στην στεφανιαία νόσο. Η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου τεκμηριώθηκε από τα θετικά αποτελέσματα μεγάλων κλινικών μελετών (CONFIRM-MESA-CORE-320- NXT-PROTECTION-SCOT-PROMISE), εντάσσοντάς την στον αλγόριθμο διερεύνησης της στεφανιαίας νόσου με ένδειξη class IIA των κατευθυντήριων οδηγιών.¹

Η εξελισσόμενη βιοϊατρική τεχνολογία και η δι-αρκής επιστημονική έρευνα οδήγησαν τα τελευταία χρόνια στη δημοσίευση νεότερων δεδομένων που στοχεύουν:

1. Στον ανατομικό εντοπισμό και αναγνώριση των υψηλού κινδύνου πλακών σε υβριδική απεικόνιση με ραδιοϊσοτοπικές λειτουργικές δοκιμασίες (SPECT-PET), οι οποίες ελέγχουν τις φλεγμονώδεις διεργασίες της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας.
2. Στον έλεγχο της πρώιμης αθηρωμάτωσης επί ασυμπτωματικών με υποκλινική μορφή στεφανιαίας νόσου με την ποιοτική εκτίμηση των αθηρωματικών βλαβών και την ανάλυση του επικαρδιακού και περιαγγειακού λίπους, που σχετίζονται με την πρόοδο της αθηρωματικής νόσου.
3. Στην μέτρηση της στεφανιαίας εφεδρείας (FFR_{CT}) κατά τον έλεγχο των ανατομικών στενώσεων σε μια συνεδρία (one stop shop).

Επειδή τα αποτελέσματα των δημοσιεύσεων αυτών είναι ενθαρρυντικά για την επερχόμενη κλινική

εφαρμογή τους, το άρθρο της σύνταξης ανασκοπεί τη σχετική βιβλιογραφία, προκειμένου να συμβάλει στην ολοκληρωμένη για τον αναγνώστη εικόνα της προσφοράς της αξονικής στεφανιογραφίας (CT).

Η αναγνώριση της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας βρίσκεται στο επίκεντρο του ερευνητικού και κλινικού ενδιαφέροντος, καθώς βιβλιογραφικά και νεκροτομικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι 68% των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων επισυμβαίνουν σε ασθενείς με αγγειογραφικά “σιωπηρές” αθηρωματικές βλάβες (στένωση <50%), που προκαλούνται από ασταθείς, ευάλωτες στη ρήξη πλάκες και ότι μόνο το 14% αυτών αποδίδεται σε στενώσεις >70%, που προκαλούνται από σκληρές σύστασης-σταθερές αθηρωματικές πλάκες.² Η αξονική στεφανιογραφία προσφέρει δεδομένα, που αφορούν στην εντόπιση, τα μορφολογικά χαρακτηριστικά, τη σύσταση και την αναδιαμόρφωση της πλάκας. Η σύζευξή της (Fusion imaging) με SPECT ή PET, τα οποία συμβάλλουν με την απεικόνιση των φλεγμονωδών συστατικών της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας (nuclear molecular imaging), μπορεί να οδηγήσει στην αναγνώριση των ύποπτων για ρήξη και πρόκληση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων πλακών. Οι πρώτες μελέτες συνδυασμού PET/CT για την απεικόνιση ευάλωτων αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες έδειξαν την υψηλή ευαισθησία στον εντοπισμό της ευάλωτης στη ρήξη πλάκας, ενώ παράλληλα αναγνώρισαν τις σταθερές σύστασης βλάβες, που ενέχουν μικρότερο κίνδυνο ρήξης.³ Η εφαρμογή της συνδυασμένης απεικόνισης στα στεφανιαία αγγεία ήρθε μεταγενέστερα με τη χρήση ¹⁸F-FDG ως ιχνηθέτη, στοχεύοντας τα μακροφάγα μέσω της αυξημένης κατανάλωσης γλυκόζης, ενδεικτικό στοιχείο φλεγμονής.⁴ Η χαμηλή σχέση στόχου/

υποστρώματος έστρεψε την έρευνα στη χρήση F-18 sodium fluoride για την στόχευση του υδροξυαπατίτη των μικροκρυστάλλων της κάψας, που βελτίωσε την σχέση αυτή,⁵ ενώ άλλοι ερευνητές περιέγραψαν την εκλεκτική καθήλωση του gallium-68 (68Ga) labeled DOTATATE, στους τύπου 2 υποδοχείς της σωματοστατίνης, που εκφράζονται στα μακροφάγα.⁶ Οι τεχνικές της συνδυασμένης απεικόνισης διεισδύουν σε κυτταρικό και μικροκυτταρικό επίπεδο, θεωρείται πρωτοποριακή με καθοριστική συμβολή της αξονικής στεφανιογραφίας.

Ο έλεγχος της προσυμπτωματικής μορφής της αθηροσκληρωτικής νόσου των στεφανιαίων αγγείων έδωσε μια νέα διάσταση στην κλινική εφαρμογή της αξονικής στεφανιογραφίας. Ο χαρακτηρισμός της σύστασης των αθηρωματικών πλακών (μαλακές- σκληρές), με έμφαση στην παρακολούθηση της προόδου ή την υποστρόφι τους μετά από φαρμακευτικές παρεμβάσεις, αποτελεί το αντικείμενο πολλών νέων δημοσιεύσεων. Έχει αναφερθεί ότι οι ασβεστωμένες αθηρωματικές αλλοιώσεις παριστούν μόνο το 20% του αθηρωματικού φορτίου και ότι δεν εμφανίζονται στις νεοσχηματιζόμενες αθηρωματικές βλάβες, όπως και το ότι σε ασυμπτωματικούς ανευρίσκονται συχνότερα μαλακές, μη στενωτικές πλάκες με μηδενικό αθηρωματικό φορτίο. Τα ευεργετικά αποτελέσματα της χορήγησης υπολιπιδαιμικής θεραπείας με στατίνες στην σταθεροποίηση των υψηλού κινδύνου πλακών τεκμηριώθηκαν και με την αξονική στεφανιογραφία. Η μελέτη των Inoue και συν.⁷ έδειξε ότι η επιθετική αγωγή με στατίνες μείωσε το ολικό αθηρωματικό φορτίο και ειδικότερα μείωσε τον όγκο του νεκρωτικού πυρήνα, αντικαθιστώντας τον με ινώδη πλάκα και δημιουργώντας αρνητική αναδιαμόρφωση, συμβάλλοντας

έτσι στην σταθεροποίηση της.

Τα αποτελέσματα της PROMISE,⁸ η οποία μελέτησε τη σχέση των υψηλού κινδύνου πλακών από την αξονική στεφανιογραφία με τα επακόλουθα καρδιακά συμβάματα κατά τη διάρκεια των 25 μηνών παρακολούθησης, έδειξαν ότι τα επεισόδια ήσαν αυξημένα σε σχέση με τα προερχόμενα από σταθερές αθηρωματικές πλάκες (6.4% vs 2.4%). Βέβαια, θα πρέπει να αναφερθεί ότι μορφολογικά χαρακτηριστικά, όπως η υφή της πλάκας, ο όγκος του πυρήνα και η τμηματική αναδιαμόρφωση, μπορούν να αναγνωριστούν από την αξονική στεφανιογραφία, εν τούτοις το βασικό στοιχείο της φλεγμονής, που χαρακτηρίζει την ευάλωτη πλάκα, απαιτεί την μοριακή απεικόνιση με SPECT/PET, ώστε ο συνδυασμός τους μέσω υβριδικής απεικόνισης να είναι εφικτός, όπως περιγράφεται πιο πάνω.

Στις νεότερες εφαρμογές της αξονικής στεφανιογραφίας θα πρέπει να συγκαταλεγεί και η έρευνα του συσχετισμού του επικαρδιακού και περιαγγειακού λίπους με την προαγωγή της αθηρωματικής νόσου μέσω της φλεγμονώδους διεργασίας, στην οποία έχουν συμμετοχή και Έλληνες ερευνητές.

Ο όγκος του επικαρδιακού λίπους, όπως υπολογίζεται από την αξονική τομογραφία καρδιάς, εμφανίζει σημαντική συσχέτιση με παραμέτρους βαρύτητας της στεφανιαίας νόσου (ανατομική στένωση αυλού, αυξημένο αθηρωματικό φορτίο, σύσταση πλακών), που αποδίδεται στη τοπική του δράση ως παρακρινή αδένα φλεγμονωδών παραγόντων. Η παθολογική αύξηση του όγκου του επικαρδιακού λίπους (Epicardial Adipose Tissue) έχει συσχετιστεί με την ύπαρξη στενωτικών αλλοιώσεων αυξημένου αθηρωματικού φορτίου και υψηλού κινδύνου (μαλακών) πλακών σε άτομα που υποβάλλονται σε αξονι-

κή στεφανιογραφία, ενισχύοντας τον ρολό που μπορεί να παίξει στο μέλλον στη διερεύνηση ατόμων με υποψία υποκλινικής μορφής στεφανιαίας νόσου.^{9,10}

Νεότερες δημοσιεύσεις παρέχουν ενδείξεις ότι ο δείκτης απομείωσης λίπους (Fat Attenuation Index), που περιγράφει την κλίση απομείωσης του περιαγγειακού-στεφανιαίου λίπους, αναγνωρίζει τις υψηλού κινδύνου πλάκες, που λόγω φλεγμονής αλλάζουν την σύνθεση του λίπους, που περιβάλλει αθηρωματικές αλλοιώσεις των στεφανιαίων αγγείων, και συσχετίζεται με αυξημένη καρδιακή θνησιμότητα.¹¹ Οι παρατηρήσεις από τις αναφερόμενες εργασίες δίνουν νέα διάσταση στην φλεγμονώδους αιτιολογίας πρόοδο και επικινδυνότητα της αθηρωματικής νόσου των στεφανιαίων αγγείων, στην οποία έχει συμμετοχή η αξονική στεφανιογραφία.

Τέλος, η μέτρηση της στεφανιαίας εφεδρείας από την αξονική στεφανιογραφία (FFRCT) αποτελεί την πολυαναμενόμενη απάντηση στο κλινικό δίλημμα, εάν η ανατομική εκτίμηση των στενώσεων του στεφανιαίου δικτύου (CT) ή οι δοκιμασίες έλεγχου λειτουργικής ισχαιμίας (StressECG, SPECT, PET, StressECHO, StressCMR) μπορούν να προβλέψουν καλύτερα την έκβαση των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο.

Υπέρ της ανατομικής προσέγγισης συνηγορούν τα αποτελέσματα της μελέτης EVINCI¹² και τελευταία της SCOT-Heart trial¹³ επί 4146 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν είτε σε κλασσική διαγνωστική προσέγγιση (standard care) είτε σε συνδυασμό της με προσθήκη αξονικής στεφανιογραφίας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στα 5 χρόνια παρακολούθησης τα τελικά καταληκτικά σημεία ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην τελευταία ομάδα σε σχέση με την ομάδα κλασσικής διερεύνησης (2.3% vs 3.9%, $p=0.004$), με την διαφορά να αφορά στα μη θανατηφόρα εμφράγματα και όχι στη συνολική θνησιμότητα. Υπέρ των λειτουργικών δοκιμασιών τάσσεται η πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη PROMISE¹⁴ επί 10.000 ασθενών με συμπτωματολογία ύποπτη στεφανιαίας νόσου, που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα με πρώτη επιλογή την αξονική στεφανιογραφία και στην ομάδα με πρώτη επιλογή λειτουργική δοκιμασία (SPECT-DSE). Στα πέντε χρόνια παρακολούθησης η διαφορά των δύο ομάδων σε τελικά καταληκτικά

σημεία ήταν στατιστικά μη σημαντική (3,5 vs 3.2 %, $p=ns$). Πρόσφατη Meta-Analysis των ανατομικών και λειτουργικών διαγνωστικών εξετάσεων επί 28.600 εξετασθέντων επιβεβαίωσε την τρέχουσα πραγματικότητα ότι αφενός οι σύγχρονες απεικονιστικές τεχνικές έχουν ποικίλλουσα διαγνωστική ακρίβεια με διακυμάνσεις εξαρτώμενες από το διαφορετικό επίπεδο του ισχαιμικού καταρράκτη αφετέρου δε ότι οι λειτουργικές δοκιμασίες προσεγγίζουν καλύτερα τη νόσο από την ανατομική μελέτη, όταν το αποτέλεσμα τους συγκρίνεται με τα αποτελέσματα της στεφανιαίας εφεδρείας, που εξάγεται από την κλασσική στεφανιογραφία και θεωρείται το χρυσό πρότυπο (FFR Reference Standard).¹⁵

Η μέτρηση της στεφανιαίας εφεδρείας από την αξονική στεφανιογραφία φαίνεται ότι επιλύει το δίλημμα της επιλογής της μίας ή της άλλης προσέγγισης, συνδυάζοντας τον έλεγχο ανατομίας του στεφανιαίου δικτύου με τη λειτουργική ισχαιμία, που προκαλούν ενδεχόμενες στενώσεις.

Η πρώτη σχετική μελέτη με CT/FFRCT PLATFORM¹⁶ συμπεριέλαβε 584 ασθενείς με προκάρδιο άλγος και ενδιάμεση πιθανότητα στεφανιαίας νόσου, που τυχαιοποιήθηκαν σε CT/FFRCT και σε κλασσική προσέγγιση με διαγνωστικές δοκιμασίες που περιελάμβαναν και απλή CTA. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο θεωρήθηκε η αρνητική έκβαση της κλασσικής στεφανιογραφίας και του FFR στις 90 ημέρες. Το ποσοστό των ασθενών με μη σημαντικές στενώσεις στην κλασσική στεφανιογραφία από την υποομάδα CT/FFRCT βρέθηκε 12% και στην υποομάδα της συνήθους διαγνωστικής προσέγγισης 73% ($p=0.0001$). Σημαντικό, επίσης, εύρημα της μελέτης ήταν ότι η εφαρμογή της CT/FFRCT είχε ως αποτέλεσμα την ακύρωση κατά 61% των προγραμματισμένων κλασσικών στεφανιογραφιών. Η αξιοσημείωτη μείωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου, δηλαδή της μη ανεύρεσης σημαντικών αιμοδυναμικών στενώσεων στην κλασσική στεφανιογραφία, όπως και η μείωση του ρυθμού διενέργειας κλασσικής στεφανιογραφίας, σε συνδυασμό με την συχνότερη επιλογή επαναιματώσεων που καθοδηγούνται από την αιμοδυναμική βαρύτητα των στενώσεων ή τη λειτουργική ισχαιμία που προκαλούν, παρά από το βαθμό στένωσης του

αυλού, καθιστούν τη χρήση CTA/FFRCT περισσότερο αποτελεσματική στη διαλογή των ασθενών για επεμβατικές πράξεις απ' ό,τι οι συνήθεις διαγνωστικές στρατηγικές.¹⁷

Η πολυκεντρική μελέτη καταγραφής ADVANCE (Diagnostic Value of Non-invasive FFRCT in Coronary Care)¹⁸ εισήγαγε 5083 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε αξονική στεφανιογραφία λόγω υποψίας ύπαρξης στεφανιαίας νόσου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η το FFRCT άλλαξε το πλάνο αντιμετώπισης σε ποσοστό 67% των μελετηθέντων σε σύγκριση με τα κέντρα που χρησιμοποίησαν μόνο τις ανατομικές πληροφορίες της CTA. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι στο χρονικό διάστημα της παρακολούθησης των 90 ημερών επί 1592 ασθενών με FFRCT >0.80 δεν σημειώθηκαν μείζονα καρδιακά συμβάματα σε σύγκριση με τα 14 επεισόδια που σημειώθηκαν στην ομάδα των 3145 ασθενών με FFRCT ≤0.80.

Συμπερασματικά, η αξονική τομογραφία της καρδιάς αναμένεται να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην τρέχουσα καρδιολογία με τις καθιερωμένες και τις νεότερες κλινικές εφαρμογές. Οι εξελίξεις της καλπάζουν και συναρπάζουν την καρδιολογική κοινότητα. Παράλληλα, συμπαρασύρουν και το κόστος της ιατρικής δαπάνης. Η επίτευξη ισορροπίας μεταξύ της ικανοποίησης που προσφέρει η ερευνητική αναζήτηση και του όφελους που θα προκύψει για τους ασθενείς αναμένεται να τεκμηριωθεί από μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες.

Βιβλιογραφία

1. Piepoli MF et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice *Eur Heart J* 2016;37: 2315–2381.
2. Akram K et al. Coronary arterial atherosclerotic plaque imaging by contrast-enhanced computed tomography: Fantasy or reality? *J Nucl Cardiol* 2008;15:818-29.
3. Maaniitty T et al. Prognostic value of coronary CT angiography with selective PET perfusion imaging in coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017
4. Tawakol A, et al. In vivo 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1818-24
5. Lee JM, et al. Clinical relevance of (18)F-sodium fluoride positron-emission tomography in noninvasive identification of high-risk plaque in patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.00670
6. Tarkin m et al. Detection of Atherosclerotic Inflammation by 68Ga-DOTATATE PET Compared to [18F]FDG PET Imaging *J Am Coll Cardiol*. 2017 Apr 11; 69(14): 1774–1791
7. Inoue K, Motoyama S, Sarai M, et al. Serial coronary CT angiography-verified changes in plaque characteristics as an end point: evaluation of effect of statin intervention. *J Am Coll Cardiol Img* 2010;3:691–8.
8. Ferencik M, et al. Use of high-risk coronary atherosclerotic plaque detection for risk stratification of patients with stable chest pain: a secondary analysis of the PROMISE randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2018;3:144–152.
9. Alexopoulos N, McLean DS, Janik M et al. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis*. 2010;210:150–154
10. Vassiliadis, E. Despotopoulos, O. Kaitozis et al. Increased epicardial adipose tissue measured from non contrast cardiac computed tomography as a predictor of subclinical coronary artery disease. *Eur. J. Echocardiography (Suppl)* 2012 :13
11. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet* 2018;392:929–939
12. NegliaD,et al, EVINCI Study Investigators. Detection of significant coronary artery disease by noninvasive anatomical and functional imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015
13. SCOTHEART 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;385:2383–2391 SCOT Trial
14. Douglas PS et al. PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1291-300.
15. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco E et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability *European Heart Journal* 2018 39, 3322–3330
16. Douglas PS, et al. Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFRct: outcome and resource impacts stud. *Eur Heart J* 2015;36: 3359–3367. PLATFORM
17. Jensen JM, Botker HE, Mathiassen ON,et al. Computed tomography derived fractional flow reserve testing in stable patients with typical angina pectoris: influence on downstream rate of invasive coronary angiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:405–414.
18. Fairbairn T.A et al. Real-world clinical utility and impact on clinical decision-making of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve: lessons from the ADVANCE Registry *European Heart Journal* (2018) 39, 3701–371