

DOCUMENTO DI CONSENSO

Documento di consenso ANMCO/GISE/SICOA: Ruolo dell'angio-tomografia computerizzata coronarica nelle sindromi coronariche croniche

Pasquale Guarini^{1,2}, Francesco Saia³, Carlo Tedeschi⁴, Alessandra Scatteia⁵, Edoardo Conte⁶, Giancarlo Casolo⁷, Salvatore De Rosa⁸, Dario Catapano⁹, Raffaele Piccolo¹⁰, Daniela Trabattoni¹¹, Giuseppe Russo¹², Santo Dellegrattaglia⁵, Mattia Silvestre¹³, Francesco Varchetta¹³, Tiziana Attisano¹⁴, Claudio Bilato¹⁵, Francesco Caiazza¹⁶, Pasquale Campana^{2,16}, Furio Colivicchi¹⁷, Leonardo De Luca¹⁸, Francesco De Stefano^{2,19}, Giovanna Geraci²⁰, Salvatore Giordano⁸, Massimo Grimaldi²¹, Alfredo Marchese²², Alberto Menozzi²³, Massimo Milli²⁴, Carmine Musto²⁵, Alessandro Navazio²⁶, Roberto Franco Enrico Pedretti^{27,28}, Simona Pierini²⁹, Andrea Tuccillo³⁰, Damiano Regazzoli³¹, Angelo Silverio^{2,32}, Giovanni Esposito¹⁰, Laura Adelaide Dalla Vecchia^{33*}, Fabrizio Oliva^{34,35,36*}

¹U.O. Cardiologia, Clinica Sanatrix, Napoli

²Centro Studi SICOA, Napoli

³IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola, Bologna

⁴U.O. Cardiologia, ASL Napoli 1 Centro, Presidio Intermedio Napoli Est, Napoli

⁵Unità di Imaging Cardiovascolare Avanzato, Clinica Villa dei Fiori, Acerra (NA)

⁶Dipartimento di Cardiologia e Imaging Cardiovascolare, IRCCS Ospedale Galeazzi-Sant'Ambrogio, Milano

⁷Synlab, Firenze e Past President ANMCO Regionale Toscana

⁸Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia", Catanzaro

⁹Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

¹⁰Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

¹¹Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano

¹²Unità di Radiologia, Clinica Villa dei Fiori, Acerra (NA)

¹³Unità di Radiologia, Pineta Grande Hospital, Castelvoturno (CS)

¹⁴Divisione di Cardiologia Interventistica, Dipartimento Cardio Toraco Vascolare, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno

¹⁵U.O.C. Cardiologia, Ospedali dell'Ovest Vicentino, Azienda ULSS 8 Berica, Vicenza

¹⁶Dipartimento di Cardiologia, Pineta Grande Hospital, Castelvoturno (CS)

¹⁷U.O.C. Cardiologia Clinica e Riabilitativa, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri - ASL Roma 1, Roma

¹⁸S.C. Cardiologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

¹⁹Unità di Cardiologia, Clinica Villa dei Fiori, Acerra (NA)

²⁰U.O. Cardiologia, P.O. Sant'Antonio Abate, ASP Trapani, Erice (TP)

²¹U.O.C. Cardiologia-UTIC, Ospedale Miulli, Acquaviva delle Fonti (BA)

²²Anthea Hospital, GVM Care & Research, Bari

²³S.C. Cardiologia, Ospedale Sant'Andrea, ASL5 Liguria, La Spezia

²⁴Cardiologia Firenze 1 (Ospedali S. Maria Nuova e Nuovo San Giovanni di Dio), Azienda USL Toscana Centro, Firenze

²⁵Dipartimento di Cardioscienze, A.O. San Camillo Forlanini, Roma

²⁶S.O.C. Cardiologia Ospedaliera, Presidio Ospedaliero Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda USL di Reggio Emilia - IRCCS, Reggio Emilia

²⁷Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano

²⁸Dipartimento Cardiovascolare, IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni (MI)

²⁹S.C. Cardiologia e UCC, ASST Nord Milano, Ospedali Bassini e Città di Sesto San Giovanni (MI)

³⁰U.O.C. Cardiologia, UTIC, Emodinamica, Ospedale del Mare, ASL Napoli 1 Centro, Napoli

³¹IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI)

³²Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università degli Studi, Salerno

³³Dipartimento di Cardiologia, IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Milano

³⁴Cardiologia I-Emodinamica, Dipartimento Cardioracovascolare "A. De Gasperis", ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

³⁵Presidente Associazione Nazionale Medici Cardiologici Ospedalieri (ANMCO), Firenze

³⁶Consigliere Delegato per la Ricerca, Fondazione per il Tuo cuore - Heart Care Foundation, Firenze

© 2025 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 22.11.2024; accettato 25.11.2024.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

*Laura Adelaide Dalla Vecchia e Fabrizio Oliva hanno contribuito in egual misura alla stesura del documento.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Laura Adelaide Dalla Vecchia Dipartimento di Cardiologia, IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Via Camaldoli 64, 20138 Milano
e-mail: laura.dallavecchia@icsmaugeri.it

Chronic coronary syndromes (CCS) are the most common clinical manifestation of coronary atherosclerosis. Coronary computed tomography angiography (CCTA) is a recent innovation in non-invasive cardiac imaging. It is the only anatomical imaging method that allows direct visualization of the coronary lumen, vessel walls, and atherosclerotic plaques, offering high sensitivity and a strong negative predictive value. CCTA is particularly useful in identifying or ruling out coronary atherosclerosis in the context of CCS and serves as an excellent filter for invasive coronary angiography. Compared to other non-invasive functional imaging tests (stress echocardiography, single photon emission computed tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography), CCTA provides detailed characterization of both obstructive and non-obstructive plaques, enabling accurate risk stratification and guiding therapy. Recent advances in computed tomography technology and imaging techniques further extend the use of CCTA beyond plaque and stenosis evaluation, offering also functional lesion information. This consensus document aims to detail the technical aspects of CCTA and illustrate its role in optimizing CCS diagnostic and therapeutic management, enhancing precision medicine and personalized patient care.

Key words. Cardiovascular prevention; Cardiovascular risk stratification; Chronic coronary syndromes; Coronary computed tomography angiography.

G Ital Cardiol 2025;26(2):133-144

INTRODUZIONE

Le sindromi coronariche croniche (SCC) rappresentano la manifestazione clinica più comune dell'aterosclerosi coronarica. I sintomi possono spesso essere poco chiari, rendendo necessari ulteriori test per confermare la diagnosi e valutare il rischio di eventi avversi. L'angio-tomografia computerizzata coronarica (CCTA) è l'ultima innovazione nell'imaging cardiaco non invasivo. Si tratta dell'unica tecnica anatomica che permette una visualizzazione diretta del lume coronarico, della parete delle arterie e della presenza di aterosclerosi coronarica. La CCTA è caratterizzata da un'elevata sensibilità e un alto valore predittivo negativo, risultando estremamente efficace nell'identificare o escludere la presenza di aterosclerosi coronarica nelle SCC.

La CCTA è un eccellente strumento di selezione per l'angiografia coronarica invasiva (ICA) e, rispetto ai test di imaging non invasivo di tipo funzionale (come ecocardiografia da stress, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo, risonanza magnetica e tomografia ad emissione di positroni), permette non solo di rilevare, ma anche di caratterizzare le placche ateromasiche, incluse quelle non ostruttive. Offre inoltre una stratificazione accurata del rischio e della prognosi e funge da guida per il trattamento delle SCC.

I recenti progressi nella tecnologia della tomografia computerizzata (TC) e lo sviluppo di nuove tecniche di imaging stanno ampliando le applicazioni della CCTA, consentendo di ottenere informazioni funzionali sulle lesioni coronariche attraverso la fluidodinamica computazionale o la perfusione miocardica da stress, e di rilevare l'infiammazione coronarica tramite l'imaging del grasso pericoronarico.

L'obiettivo di questo documento è fornire una descrizione dettagliata degli aspetti tecnici della CCTA e spiegare il suo ruolo come strumento per i cardiologi clinici, al fine di migliorare i percorsi di medicina di precisione e ottimizzare la gestione diagnostico-terapeutica delle SCC, rispondendo alle esigenze ancora non soddisfatte nell'assistenza clinica e nella gestione personalizzata dei pazienti.

ASPETTI TECNICI

Tipologia di scanner per tomografia computerizzata

Per l'esecuzione della CCTA è essenziale impiegare scanner TC che soddisfino rigorosi requisiti di qualità. Mentre gli scan-

ner a 64 strati sono ampiamente rappresentati, la tecnologia si è evoluta significativamente, offrendo opzioni più avanzate come gli scanner a 128 strati e quelli con tecnologia a detettore ampio (320 strati), oltre ai sistemi TC a doppia sorgente radiogena ("dual source", 128/192 strati). Gli scanner a 320 strati si distinguono per la loro capacità di acquisizione estremamente rapida e per la loro ampia copertura volumetrica. Questa caratteristica consente di ridurre drasticamente il tempo di scansione, migliorando simultaneamente la qualità delle immagini. I sistemi TC dual source, invece, sfruttano due generatori di raggi X e due "detector arrays", consentendo l'acquisizione simultanea di due sezioni trasversali del cuore; questa modalità di scansione riduce notevolmente l'effetto del movimento cardiaco e migliora la risoluzione temporale, ottenendo un'immagine in un quarto del tempo richiesto dalle TC a singola sorgente radiogena. Una menzione particolare va destinata alla TC a conteggio di fotoni (*photon-counting CT*), in quanto si tratta di una tecnologia emergente con il potenziale di cambiare radicalmente il ruolo della TC nella pratica clinica. La *photon-counting CT* utilizza nuovi rivelatori a raggi X a risoluzione di energia, con meccanismi che differiscono sostanzialmente da quelli dei rivelatori convenzionali a integrazione di energia. I rivelatori TC a conteggio di fotoni contano il numero di fotoni in ingresso e misurano l'energia dei fotoni. Questa tecnica si traduce in un rapporto contrasto/rumore più elevato, una migliore risoluzione spaziale e un imaging spettrale ottimizzato creando nuove opportunità per l'imaging quantitativo.

L'introduzione di queste tecnologie avanzate ha rivoluzionato l'approccio alla CCTA, consentendo una diagnosi più rapida, precisa e affidabile. La scelta dell'apparecchiatura più adatta dipende dalle esigenze specifiche della pratica clinica e dalla complessità dei casi trattati, ma deve tuttavia essere guidata dal garantire una gestione ottimale dei pazienti¹.

Modalità di acquisizione

Durante l'acquisizione della CCTA viene utilizzata la tecnica del "gating" cardiaco per sincronizzare l'acquisizione delle immagini con il ciclo cardiaco del paziente. Questo approccio permette una riduzione significativa dell'effetto del movimento cardiaco sulle immagini, garantendo una maggiore nitidezza

za e definizione delle arterie coronarie. Inoltre, l'impiego di algoritmi avanzati di riduzione del rumore contribuisce a migliorare ulteriormente la qualità delle immagini.

Le tipologie di gating cardiaco (Figura 1) sono:

- *retrospettivo*, acquisizione di tutto il ciclo cardiaco (maggiore dose radiante, consigliabile per frequenza cardiaca [FC] >70 b/min);
- *prospettivo*, acquisizione selettiva di una parte del ciclo cardiaco (minor dose radiante, consigliabile per FC <70 b/min);
- *prospettivo modalità "Flash"* (spirale ad alto pitch, consigliabile per FC <60 b/min, <1 mSv).

Parametri tecnici di acquisizione

La scelta dei parametri di acquisizione può variare in base alla tipologia di paziente (habitus, quesito diagnostico, FC), al tipo di apparecchiatura disponibile e all'algoritmo di ricostruzione utilizzato. Gli algoritmi iterativi disponibili sugli scanner di ultima generazione hanno la capacità di migliorare il rapporto segnale/rumore, la risoluzione delle immagini, e sono in grado di risolvere l'effetto "blooming" e "beam hardening" causato dalla presenza di placche calcifiche o di

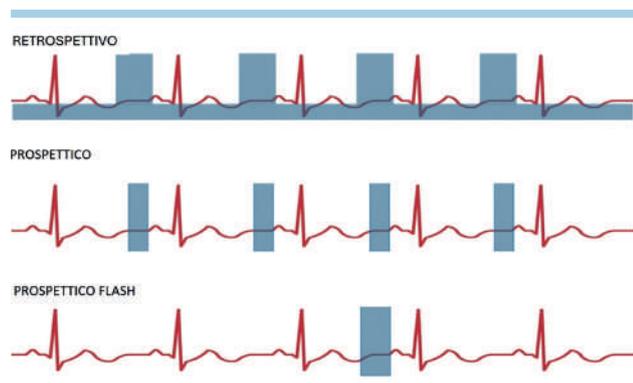


Figura 1. Tipologie di "gating" cardiaco. Lo scanner per tomografia computerizzata sincronizza l'acquisizione delle immagini con il ciclo cardiaco. Le tipologie di "gating" disponibili sono rappresentate da quello retrospettivo con acquisizione di tutto il ciclo cardiaco (*in alto*), prospettico con acquisizione selettiva di una parte del ciclo cardiaco (*al centro*) e prospettico Flash (*in basso*).

stent. L'applicazione manuale di filtri duri può aiutare a migliorare la qualità delle immagini in caso di mancata disponibilità di scanner di ultima generazione. Ai fini di una elevata accuratezza diagnostica, l'esame deve essere personalizzato in base alla tipologia del paziente (Figura 2) e al quesito diagnostico². Sulla base di quest'ultimo possiamo formulare tre generici protocolli di acquisizione che andranno personalizzati sul singolo paziente. Sulla base della FC è possibile scegliere la modalità di acquisizione più adeguata a ottenere il miglior risultato diagnostico possibile, ottimizzando la dose erogata (Figura 3).

Mezzi di contrasto

Nella CCTA le concentrazioni del mezzo di contrasto (mdc) variano tra 240 e 400 mg di iodio per millilitro (mg/ml) e tutte possono essere utilizzate se la frequenza di somministrazione dello iodio rimane costante. Il mdc viene somministrato per via endovenosa a velocità <5 ml/s, ma possono essere utilizzate in sicurezza anche velocità più alte fino a 8.8 ml/s. Le iniezioni ad alte velocità aumentano rapidamente l'enhancement vascolare e parenchimale, ma con una finestra temporale ridotta. Il volume totale di iodio è importante per l'imaging degli organi solidi, ma meno per la CCTA, dove il volume varia tra 50 ml e 94 ml a seconda del peso del paziente e della durata della scansione.

La velocità di somministrazione dello iodio (*iodine delivery rate*, IDR), calcolata moltiplicando la concentrazione di iodio per la velocità di flusso, è cruciale per l'attenuazione delle arterie coronarie. Una IDR di 2 g/s è ideale per la CCTA a 120 kV, ottenibile con una velocità di flusso di circa 6.7 ml/s per una concentrazione di 300 mg/ml o con una velocità di flusso di 5 ml/s per una concentrazione di 400 mg/ml. L'uso di alte concentrazioni di iodio permette velocità di flusso inferiori, ma aumenta la viscosità esponenzialmente, causando pressioni più elevate. Riscaldare il mezzo di contrasto a 37°C riduce la viscosità. Con l'abbassamento delle tensioni del tubo, la IDR deve essere adattata di conseguenza.

In sintesi, tutte le concentrazioni sono utilizzabili mantenendo costante la IDR, ma le concentrazioni più basse sono preferibili per la minore viscosità e le pressioni inferiori. Nei pazienti con insufficienza renale, l'uso di un agente iso-osmolare combinato con una corretta idratazione può migliorare la tolleranza alla procedura.

Standard	Stent	Bypass
<ul style="list-style-type: none"> • Tensione del tubo in base al BMI: <ul style="list-style-type: none"> • >25 80 kVp • 25-30 100 kVp • 30-35 120 kVp • >30 140 kVp • HR: <ul style="list-style-type: none"> • <60 prospettico Flash • 60 prospettico • 65-70 retrospettivo (Min Dose) • >70 retrospettivo full dose al 30-80% dell'ECG • kernel smooth 	<ul style="list-style-type: none"> • Tensione del tubo <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 120 kVp • HR: <ul style="list-style-type: none"> • <60 prospettico • 60-70 retrospettivo (Min Dose) • >70 retrospettivo full dose al 30-80% dell'ECG • kernel medium-sharp 	<ul style="list-style-type: none"> • Tensione del tubo <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 120 kVp • Acquisizione volumetrica retrospettiva full dose al 30-80% dell'ECG • Campo di acquisizione dagli apici polmonari alle basi • kernel medium

Figura 2. Parametri di acquisizione suggeriti, sulla base della storia clinica del paziente. BMI, indice di massa corporea; HR, frequenza cardiaca; kVp, kilovolt di picco.

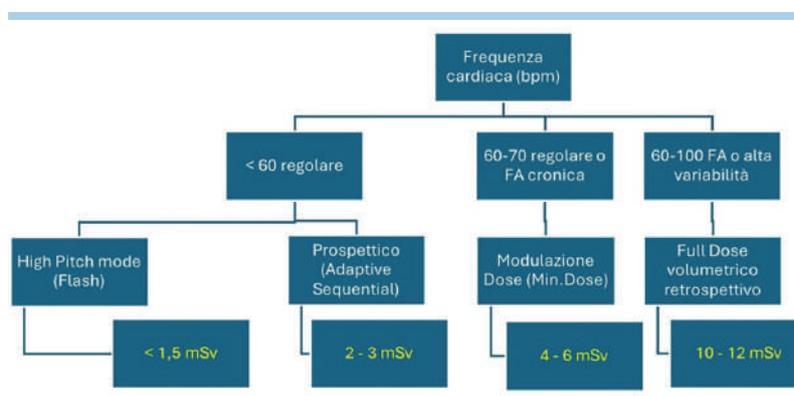


Figura 3. Protocolli di acquisizione suggeriti sulla base della frequenza cardiaca del paziente. FA, fibrillazione atriale.

Preparazione del paziente

La preparazione del paziente è fondamentale per un'efficace esecuzione di un esame di CCTA, in quanto può influenzare tutte le fasi della procedura e l'esito diagnostico. La preparazione comprende la selezione accurata del paziente, la gestione farmacologica e la somministrazione di istruzioni chiare riguardo alla procedura. Per ridurre significativamente la dose di radiazioni, anche al di sotto di 1 mSv (rispetto ai 10-20 mSv degli anni precedenti), è essenziale ridurre al massimo la FC, garantendo al contempo condizioni sicure mediante un monitoraggio continuo dell'ECG e della pressione arteriosa. I criteri per ottenere una scansione ideale includono una FC <65-70 b/min (spontanea o indotta farmacologicamente) e la capacità del paziente di trattenere il respiro per il tempo necessario alla scansione, al fine di evitare artefatti da movimento e da respiro.

Per ridurre la FC vengono frequentemente utilizzati agenti farmacologici come beta-bloccanti, calcio-antagonisti non diidropiridinici e ivabradina. Per facilitare la visualizzazione ottimale delle arterie coronarie possono essere somministrati nitrati (isosorbide dinitrato per via orale, sublinguale o spray) che provocano una dilatazione delle arterie coronarie, utile soprattutto nei rami distali delle arterie coronarie.

I pazienti con insufficienza respiratoria o cardiaca che non possono mantenere il respiro o tollerare la posizione supina rendono difficile l'esecuzione della TC. In questi casi, infatti, l'uso di beta-bloccanti per il controllo della frequenza è controindicato.

Analisi e ricostruzione delle immagini

Dopo l'acquisizione delle immagini, viene eseguita un'attenta analisi e ricostruzione delle stesse utilizzando algoritmi avanzati di filtraggio (Kernel) e riduzione del rumore. Le immagini vengono quindi visualizzate e valutate mediante software dedicati, che consentono una ricostruzione multiplanare e volumetrica delle arterie coronarie.

La tecnica inizialmente utilizzata nelle apparecchiature per l'elaborazione dei dati grezzi era basata sugli algoritmi di retroproiezione filtrata (FBP). Successivamente sono diventati disponibili i primi algoritmi di ricostruzione iterativa (IR), che sono diventati strumenti fondamentali per migliorare la qualità delle immagini e ridurre le dosi di radiazioni erogate; essi si dividono in tre gruppi:

1. *Ricostruzione iterativa di base (IRIS)*. Parte da un'immagine iniziale ottenuta tramite FBP. Questa immagine viene poi migliorata iterativamente confrontandola con i dati grezzi acquisiti e correggendo le discrepanze. I vantaggi sono la riduzione del rumore, il miglioramento della qualità delle immagini a basse dosi di radiazioni. Uno svantaggio è il maggiore tempo di calcolo rispetto agli algoritmi tradizionali (FBP).
2. *Ricostruzione iterativa avanzata (AIDIR)*. Utilizza modelli fisici e statistici per migliorare ulteriormente la qualità dell'immagine rispetto agli algoritmi iterativi di base. I vantaggi sono la maggiore riduzione del rumore, la possibilità di utilizzare dosi di radiazioni ancora più basse al costo di un più intensivo tempo di calcolo, anche se i moderni processori paralleli hanno ridotto questo svantaggio.
3. *Ricostruzione iterativa basata su modelli (MBIR)*. Include modelli dettagliati della fisica del sistema TC e della statistica del rumore e utilizza tecniche di ottimizzazione avanzate per iterare tra i dati grezzi e l'immagine ricostruita. I vantaggi sono l'ottima qualità dell'immagine e la riduzione significativa degli artefatti e del rumore. Gli svantaggi sono che è estremamente intensivo in termini di calcolo, richiede un hardware avanzato e tempi di calcolo più lunghi.

I Kernel di ricostruzione (o filtri) sono utilizzati per processare i dati delle immagini grezze durante la ricostruzione. Ogni Kernel è progettato per ottimizzare la qualità dell'immagine in base a specifiche esigenze cliniche³. Si dividono in:

1. *Smooth Kernels*: utilizzati per ridurre il rumore nelle immagini. Forniscono immagini con bordi più morbidi e meno dettagliate. Sono ideali per immagini di tessuti molli, come il cervello o l'addome.
2. *Sharp Kernels*: ottimizzati per evidenziare i dettagli sottili e i margini. Aumentano la nitidezza e i dettagli delle immagini. Utilizzati per imaging di ossa, polmoni e strutture ad alto contrasto. Nella CCTA vengono spesso utilizzati per meglio definire il contorno degli stent rispetto al lume vasale.
3. *Standard Kernels*: offrono un equilibrio tra riduzione del rumore e nitidezza dell'immagine. Utilizzati per esami generali in cui è necessaria una qualità dell'immagine equilibrata.

QUALI INFORMAZIONI UTILI PER IL CARDIOLOGO È POSSIBILE OTTENERE DA UNA TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA CARDIACA

Visualizzazione e caratterizzazione della placca

La CCTA è la principale tecnica diagnostica non invasiva per la visualizzazione delle arterie coronarie e sicuramente, al momento, è la più accurata nella descrizione della malattia aterosclerotica di questi vasi. Il primo passo verso la visualizzazione e la caratterizzazione della placca aterosclerotica, indipendentemente dalla stenosi luminale che essa condiziona, è costituito dalla valutazione del calcium score (CS) o Agatston score. Il CS viene misurato utilizzando una TC senza mdc secondo un metodo standardizzato ed offre una misura del danno aterosclerotico dei vasi coronarici. Sebbene numerosi dati supportino il valore prognostico di questa valutazione, che pertanto è considerata tra i modificatori del rischio nelle linee guida 2021 della Società Europea di Cardiologia (ESC) riguardanti la prevenzione cardiovascolare⁴, studi più recenti, tra i quali una recente metanalisi⁵, ne evidenziano il limitato valore prognostico aggiuntivo rispetto ai tradizionali fattori di rischio.

In tempi più recenti sono state identificate altre caratteristiche dei vasi coronarici quali il rimodellamento positivo, la bassa densità di placca, il *napkin-ring sign* o la presenza di *spotty calcifications* che sono rilevabili dalla CCTA (Figura 4). Questi elementi mostrano un'associazione con il rischio di eventi cardiovascolari a medio-lungo termine indipendentemente dalla stenosi luminale⁶.

Mediante la CCTA è stata di recente evidenziata la possibilità di quantificare il volume di placca aterosclerotica coronarica, sia totale che dei diversi sottotipi, con buona accuratezza diagnostica rispetto alla valutazione invasiva con ecografia intravascolare⁷. Complessivamente la valutazione non invasiva della placca ad alto rischio rappresenta una delle principali peculiarità della CCTA, che permette così di identificare precocemente pazienti con elevato burden aterosclerotico e con lesioni ad alto rischio di instabilizzazione che, in assenza di stenosi condizionanti ischemia inducibile, non possono essere identificati dai test di valutazione funzionale^{8,9}.

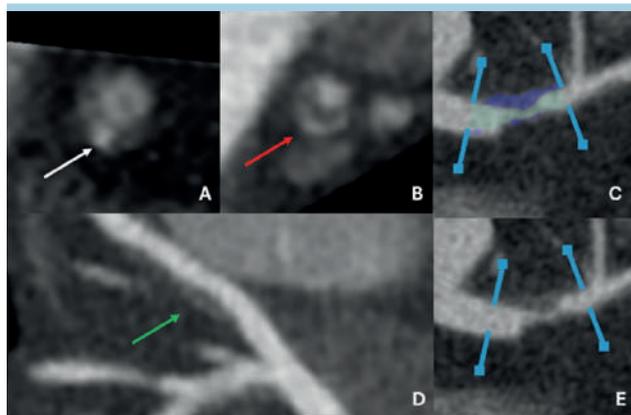


Figura 4. Tipi di placca coronarica. (A) Cross-section di placca mista prevalentemente non calcifica, eccentrica, con calcificazione "spotty". (B) Placca non calcifica, eccentrica, con rimodellamento positivo del vaso ed evidenza di "napkin ring". (C) Placca non calcifica compresa tra due marker evidenziata con il colore determinante stenosi significativa del vaso. (D) Placca non calcifica, ipodensa, eccentrica, non ostruttiva. (E) Stessa placca di (C) senza colorizzazione della placca.

Individuazione ed esclusione della stenosi

Le linee guida ESC 2024 sulle SCC indicano l'utilizzo della CCTA in classe IA per la diagnosi di malattia coronarica (CAD) ostruttiva e per la stima del rischio di eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE), preferendosi ai test di imaging funzionale, qualora la probabilità pre-test di CAD sia clinicamente bassa-intermedia¹⁰. Tali raccomandazioni derivano dai numerosi studi di accuratezza diagnostica recentemente pubblicati dai quali è emerso un elevato valore predittivo negativo della metodica per l'identificazione di stenosi coronarica anatomicamente significativa (stenosi >50% o >70% nei diversi studi) quando paragonata all'ICA¹¹.

La CCTA permette di quantificare per ogni singola placca aterosclerotica coronarica l'entità della stenosi luminale sia in valore assoluto, mediante la valutazione dell'area del lume residua, sia (più comunemente) calcolando la percentuale di stenosi coronarica rispetto ad un vaso sano di riferimento prossimale e distale alla stenosi.

Secondo le più recenti raccomandazioni¹² è da considerarsi moderata una stenosi coronarica tra il 50% ed il 69%, mentre è severa una stenosi $\geq 70\%$. È importante ricordare che la presenza di artefatti secondari, quali quelli legati alla presenza di estese calcificazioni coronariche o all'elevata FC durante l'esame, possono limitare la precisione con cui può essere effettuata una valutazione quantitativa della stenosi coronarica. A questo riguardo è di fondamentale importanza un'adeguata preparazione farmacologica del paziente prima dell'esame oltre all'impiego di un'apparecchiatura adeguata. Menzione a parte merita il paziente già sottoposto a rivascolarizzazione per il quale sono richieste maggiore esperienza dell'operatore e scanner più performanti e la TC coronarica deve essere utilizzata in casi selezionati.

Accuratezza diagnostica

Una recente metanalisi¹¹ che ha incluso 5332 pazienti arruolati in 65 studi prospettici nei quali sono stati messi a confronto CCTA e ICA nella diagnosi di CAD ostruttiva, la prima ha dimostrato un'accuratezza diagnostica media pari all'80.3%, che sale all'88.5% considerando solo gli studi che hanno utilizzato uno scanner TC di ultima generazione (>64 strati) e fino al 100% selezionando tra questi ultimi i pazienti con bassa probabilità pre-test di malattia (tra 0 e 10%). L'importanza di utilizzare uno scanner di ultima generazione emerge anche guardando al numero di esami non diagnostici che è pari all'11.5% utilizzando uno scanner a 64 strati o inferiori e si riduce al 2.9% quando viene utilizzato uno scanner di ultima generazione. Da sottolineare come scanner con meno di 64 strati non sono considerati adatti a questo tipo di applicazioni e non dovrebbero essere impiegati per lo studio del circolo coronarico.

In linea generale la TC coronarica si caratterizza per eccellenti valori di sensibilità (mediamente pari al 90%) e ottimi valori di specificità (mediamente pari all'80%) per l'identificazione di stenosi coronariche significative. La maggior sensibilità della metodica si traduce, specialmente nelle popolazioni con probabilità pre-test di CAD intermedio-bassa, in un elevato valore predittivo negativo che giustifica l'indicazione clinica volta prevalentemente ad escludere la presenza di stenosi coronariche significative¹⁰.

Informazioni prognostiche

Numerose pubblicazioni supportano il valore prognostico della valutazione dell'albero coronarico mediante CCTA. Il

registro CONFIRM¹³ è probabilmente la fonte principale di queste evidenze, che includono anche una quota di pazienti asintomatici. Da un punto di vista prognostico la CCTA è in grado di identificare i pazienti che si caratterizzano per avere un circolo coronarico indenne da patologia ateromastica che hanno un tasso di eventi cardiovascolari al follow-up prossimo allo zero, i pazienti con CAD ostruttiva che hanno un elevato rischio di eventi ed i pazienti con patologia non ostruttiva che hanno un rischio di eventi intermedio rispetto ai due gruppi precedentemente citati¹⁴.

Infine, alla stratificazione prognostica secondaria all'entità della stenosi si aggiungono le informazioni derivanti dalla caratterizzazione della patologia ateromastica¹⁵.

APPLICAZIONI CLINICHE

Indicazioni dalle linee guida

Il trattamento della sospetta CAD ha come obiettivi da un lato prevenire le sindromi coronariche acute (SCA) e dall'altro migliorare la sintomatologia del paziente.

Le opzioni di trattamento includono i farmaci e la rivascolarizzazione, anche se non è sempre così chiaro il beneficio di quest'ultima ai fini prognostici se non per alcuni sottogruppi di pazienti, come soggetti con stenosi severa del tronco comune o dell'arteria interventricolare anteriore prossimale, o con malattia dei tre vasi.

La CCTA si configura come esame ideale per rispondere a questa esigenza clinica, essendo in grado di individuare sia i pazienti che necessitano di eseguire l'ICA, sia quelli che possono beneficiare di un più aggressivo trattamento farmacologico¹⁰. Per parecchi decenni i test di imaging funzionale sono stati la pietra miliare dell'imaging per la valutazione dei pazienti con sospetta CAD ostruttiva. Ciononostante, la resa diagnostica dell'ICA dopo uno stress test positivo è bassa, con solo circa il 40% dei pazienti che mostrano CAD ostruttiva, rispetto ad un approssimativo 70% dei pazienti che presentano CAD ostruttiva tra quelli inviati all'ICA dalla CCTA^{10,16}. Tale resa subottimale deriva da un'imprecisa stratificazione del rischio o da test funzionali non correttamente utilizzati, o ancora può essere attribuibile alla discordanza tra presenza di ischemia e stenosi, recentemente evidenziata da parecchi studi.

Al momento si ritiene infatti che la rivascolarizzazione percutanea dovrebbe essere guidata dalla riserva frazionale di flusso (FFR). Tale discordanza ischemia/stenosi inficia la capacità dei test funzionali di contenere il numero di indicazioni non necessarie all'ICA¹⁷. I trial randomizzati PROMISE e SCOT-HEART hanno fornito dati importanti al riguardo confrontando gli outcome di pazienti stabili sintomatici mediante imaging anatomico (CCTA) rispetto all'imaging funzionale. Il trial PROMISE (10 003 pazienti sintomatici) ha dimostrato una resa diagnostica dell'ICA guidata da CCTA significativamente migliore rispetto a quella guidata da imaging di tipo funzionale, con tassi di lesioni non ostruttive all'ICA molto più bassi¹⁸. Il trial SCOT-HEART (4146 pazienti sintomatici) ha dimostrato che l'uso della CCTA in aggiunta alla terapia standard aveva un tasso di eventi significativamente più basso dopo un follow-up a 5 anni rispetto alla sola terapia standard; tale vantaggio prognostico non era legato ad un numero maggiore di ICA o rivascolarizzazioni, bensì alla capacità della CCTA di migliorare la stratificazione

del paziente consentendo un utilizzo più appropriato delle terapie preventive (statine ed antiaggreganti)¹⁹.

Come conseguenza, le linee guida cliniche del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) già nel 2017 raccomandavano la CCTA come test di prima linea per pazienti con dolore toracico stabile o anche asintomatici ad alto rischio²⁰. Le linee guida americane (American Heart Association/American College of Cardiology) sulla diagnosi del dolore toracico acuto del 2021 inseriscono la CCTA in classe I con livello di raccomandazione A per i pazienti a rischio intermedio/alto con dolore toracico senza CAD ostruttiva nota, per la stratificazione del rischio, la diagnosi e la guida alla terapia²¹.

Impatto terapeutico dell'angio-tomografia computerizzata coronarica: dalla terapia farmacologica alla rivascolarizzazione, dalla prevenzione primaria alla prevenzione secondaria

Sono sempre più disponibili evidenze scientifiche circa l'utilizzo della CCTA come guida alla terapia farmacologica, in base all'identificazione e alle caratteristiche della placca ateromastica. Le statine ad esempio riducono significativamente il volume della placca (in particolare della placca a bassa densità) ed aumentano il volume e la densità della placca calcifica, determinando una stabilizzazione della placca stessa con una minore probabilità di sviluppare eventi acuti.

Nello studio SCOT-HEART, la CCTA ha aumentato l'uso della terapia antiaggregante e della terapia con statine, rispettivamente di quasi 12 e 3.5 volte, rispetto ad un approccio legato alla sola cura standard (non guidato da CCTA)¹⁹.

Lo studio PARADIGM ha dimostrato un'altra delle potenzialità della CCTA nel permettere di monitorare nel tempo in modo non invasivo l'eventuale progressione, stabilizzazione e regressione della placca ateromastica soprattutto dopo trattamento farmacologico; in particolare, le statine erano associate a una progressione più lenta del volume complessivo di aterosclerosi coronarica, con aumento della calcificazione della placca e riduzione delle caratteristiche delle placche ad alto rischio. Le statine non influenzavano la progressione della percentuale di gravità delle stenosi coronariche ma inducevano la trasformazione fenotipica della placca²².

Lo studio ISCHEMIA ha dimostrato che in pazienti con ischemia moderata/severa al test funzionale la terapia medica, anche più aggressiva ed intensiva, potrebbe essere ugualmente efficace rispetto ai pazienti sottoposti a rivascolarizzazione²³.

Il ruolo emergente della CCTA dimostra che potrebbe diventare lo standard per l'identificazione, la valutazione e il monitoraggio dell'aterosclerosi coronarica. La valutazione del rischio utilizzando dati dettagliati dell'aterosclerosi coronarica ottenuti in modo non invasivo attraverso la CCTA, e la prevenzione di eventi cardiovascolari attraverso una migliore terapia medica, diventerà sempre più essenziale per il trattamento di precisione e la prevenzione tra i pazienti con CAD. Anche se la diagnosi di ischemia miocardica rimarrà di fondamentale importanza per molti pazienti, in particolare in quelli con CAD ostruttiva, nel valutare la maggior parte dei pazienti senza CAD nota bisognerebbe focalizzarsi non più tanto sulla presenza di stenosi ostruttive e/o sulla ricerca di ischemia, bensì sull'identificazione e caratterizzazione precoce dell'aterosclerosi coronarica anche non ostruttiva, che miri ad un precoce e preciso trattamento terapeutico farmacologico.

IL REFERTO STRUTTURATO: COME INTERPRETARLO

Dato il crescente uso della CCTA nella pratica clinica, la corretta interpretazione del referto è cruciale per una diagnosi accurata e, soprattutto, per l'appropriato trattamento delle patologie cardiovascolari. Una comprensione completa dei dati presenti nel referto, insieme ad una corretta comunicazione con il paziente ed il cardiologo curante/inviante è indispensabile nella pratica clinica cardiologica. Un referto di CCTA fornisce dati sull'anatomia delle arterie coronarie, la valutazione del calcio arterioso coronarico (CAC), la presenza e la quantificazione di una stenosi coronarica così come le caratteristiche della placca. In aggiunta il referto può includere la valutazione di reperti miocardici, pericardici così come extracardiaci, che possono condizionare la gestione clinica del paziente.

Il Coronary Artery Disease Reporting and Data System (CAD-RADS) è stato formulato a scopo di standardizzare il sistema di refertazione dei pazienti sottoposti a CCTA e di offrire una linea guida per il loro management clinico²⁴. Esso riporta informazioni essenziali relative all'anatomia coronarica, alla severità della stenosi, alle caratteristiche della placca ed altri reperti pertinenti. È stato recentemente aggiornato alla versione 2.0, in cui sono state aggiunte le caratteristiche del burden aterosclerotico della placca e la fisiologia delle lesioni.

In sintesi, il sistema CAD-RADS genera uno score basato sulla percentuale di stenosi e sul numero di vasi affetti da placche coronariche; tale score è poi associato ad un suggerito management clinico. Il CAD-RADS 2.0 introduce la designazione "P" per descrivere l'ammontare complessivo del burden di placca con dei numeri progressivi da P1 a P4 all'aumentare del grado di severità (lieve, moderato, severo, esteso). Esso include, inoltre, come modificatore, la categoria "I" (-, +, o +/-) per indicare la presenza o assenza di ischemia valutata con la FFR-TC o con la TC da perfusione miocardica da stress (CTP). Tale nuova classificazione tiene conto quindi non soltanto dell'anatomia e della percentuale di stenosi ma anche del burden aterosclerotico così come degli effetti emodinamici delle placche per migliorare il successivo management clinico del paziente¹².

L'efficacia del CAD-RADS nel predire MACE, comprendenti angina instabile, infarto del miocardio o morte, in pazienti con SCC è stata dimostrata in vari studi^{24,25}. In aggiunta il CAD-RADS correla accuratamente con il grado di stenosi osservato all'ICA²⁶. Studi recenti hanno enfatizzato il fatto che l'implementazione del CAD-RADS nella pratica clinica ha determinato una riduzione del numero di esami diagnostici e delle visite cardiologiche improprie nei pazienti con CAD non ostruttiva, con un risvolto positivo sulla terapia medica²⁷.

È tuttavia importante notare che, nonostante il CAD-RADS offra suggerimenti sul successivo management clinico dei pazienti, esso non è assolutamente da intendersi come sostituto del giudizio clinico nell'interpretazione del referto. Esso può fornire, piuttosto, una valutazione aggiuntiva che dovrebbe completare le informazioni dettagliate ed individualizzate del referto. Grazie ai dati ottenuti dal referto della CCTA, i medici possono trarre conclusioni più dettagliate riguardo allo stato cardiovascolare del paziente. Si può, infatti, procedere ad un'adeguata ristrutturazione del rischio, con conseguenti raccomandazioni terapeutiche adeguate al singolo paziente, quali modifiche dello stile di vita, ottimizzazione della terapia farmacologica o eventuale ICA. Questo porterà anche alla pianificazione di un percorso di follow-up personalizzato, che

può includere la ripetizione di studi di imaging per valutare la progressione della coronaropatia e la risposta al trattamento.

Oltre alla corretta interpretazione di un referto CCTA, è essenziale che vi sia una comunicazione efficace tra i medici e il paziente. Il referto di CCTA dovrebbe essere discusso dal cardiologo/radiologo refertante e dal medico richiedente l'esame per assicurare una comprensione adeguata dei reperti descritti e facilitare la creazione di un percorso decisionale condiviso. Comunicare in modo chiaro e comprensibile i reperti CCTA al paziente ne assicura un coinvolgimento attivo nel suo percorso di cura. Su questa linea, mostrare le immagini dell'esame TC può aiutare il paziente a comprendere lo stato delle sue coronarie, aumentandone la compliance al trattamento e al cambiamento dello stile di vita.

In conclusione, l'interpretazione di un referto CCTA comprende l'analisi di vari dati riguardanti l'anatomia delle arterie coronarie, la quantificazione totale del calcio coronarico, la presenza di placche e la percentuale di stenosi determinata, le caratteristiche di placca, il burden aterosclerotico totale e, quando applicabile, gli effetti emodinamici delle lesioni. Una corretta interpretazione del referto CCTA, utilizzando il CAD-RADS 2.0, insieme con una comunicazione chiara tra gli operatori sanitari e il paziente, sono fondamentali per offrire un processo di cura ottimale ai pazienti con coronaropatia.

Nella Figura 5 sono mostrati i diversi scenari clinici che si possono presentare dopo aver eseguito una CCTA come esame di primo livello in un paziente con sospetta CAD e probabilità pre-test bassa-intermedia:

- A. Se il risultato è totalmente negativo, cioè assenza di placche visibili sui tre vasi coronarici, la prognosi è eccellente e il paziente può essere indirizzato a un controllo dei fattori di rischio ed eventuale terapia medica.
- B. Se si riscontrano placche ateromasiche non ostruttive, quindi intendiamo un CAD-RADS 1-2 con stenosi <50%, allora occorre caratterizzare e fenotipizzare la placca. Ciò consente una ristrutturazione del rischio cardiovascolare (mediante anche CS) con ricadute in termini prognostici e terapeutici (raggiungimento di target di lipoproteine a bassa densità [LDL] più aggressivi), in particolare se vengono riscontrate caratteristiche TC di placca ad alto rischio o vulnerabili.
- C. Nel caso di stenosi moderate (tra il 50% e il 70%, CAD-RADS 3) è necessario utilizzare un esame di secondo livello come un test di imaging funzionale o utilizzare le applicazioni più avanzate della CCTA come CTP o FFR-TC, al fine di valutare l'eventuale capacità ischemizzante sottesa ad una determinata placca. In caso di positività il paziente andrà indirizzato all'ICA mentre in caso di negatività andrà ottimizzata e potenziata la terapia medica con farmaci ipolipemizzanti (con target LDL più aggressivi), antianginosi, antiaggreganti.
- D. Nelle stenosi di grado severo (70-90%) con malattia dei tre vasi, del tronco comune, dell'arteria interventricolare prossimale (CAD-RADS 4 A/B) si configura una categoria di pazienti con malattia ed anatomia ad alto rischio, che verranno quindi indirizzati all'ICA per stabilire la migliore opzione di rivascularizzazione.
- E. Nelle stenosi di grado severo (70-90%) mono-bivasale o comunque di vasi non prossimali e secondari, è necessario un test di imaging funzionale o utilizzare strumenti avanzati di TC al fine di stabilire il proseguimento del percorso diagnostico e terapeutico.

Cardio-TC nelle Sindromi Coronariche Croniche

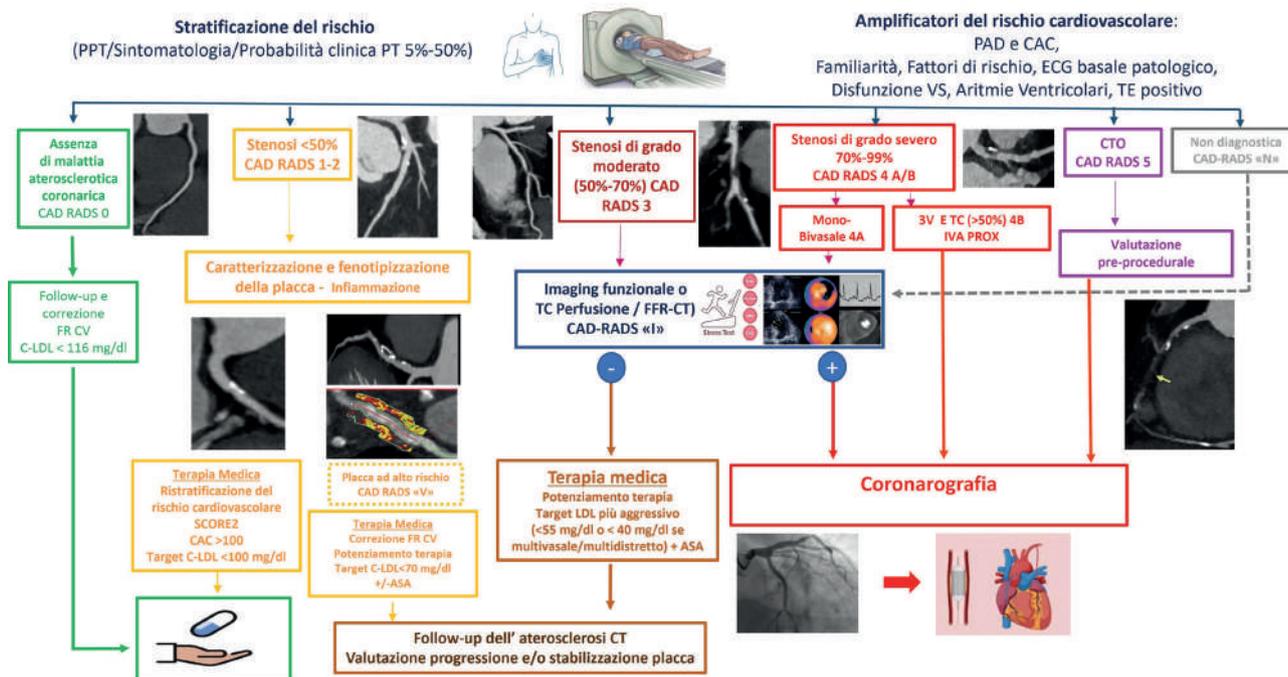


Figura 5. Algoritmo diagnostico-terapeutico guidato dal referto di angio-tomografia computerizzata coronarica nei diversi scenari clinici. 3V, trivasale; ASA, aspirina; CAC, calcio arterioso coronarico; CAD-RADS, Coronary Artery Disease Reporting and Data System; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; CT/TC, tomografia computerizzata; CTO, occlusione totale cronica; CV, cardiovascolare; FAI, indice di attenuazione del grasso pericoronarico; FFR, riserva frazionale di flusso; FR, fattori di rischio; IVA, arteria interventricolare; PAD, arteriopatia periferica; PPT, probabilità pre-test; PT, pre-test; TE, test ergometrico; VS, ventricolare sinistra.

- F. Nei pazienti che presentano un'occlusione totale cronica (CAD-RADS 5) il test di imaging funzionale potrebbe non essere necessario. La CCTA invece può avere un ruolo nel guidare, semplificare e ottimizzare la procedura di rivascolarizzazione fornendo informazioni circa la lunghezza dell'occlusione, la presenza di calcificazione, la presenza di collaterali, la morfologia del moncone, la qualità del vaso a valle ed altre informazioni che possono servire da guida per il trattamento percutaneo.
- G. L'ultimo caso da considerare è quello in cui il test risulta non diagnostico o non conclusivo a causa di artefatti da movimento, aritmia, estese calcificazioni, scarsa collaborazione del paziente. In questo caso è necessario effettuare un test di imaging funzionale con eventuale integrazione dei dati ottenuti con la CCTA.

APPLICAZIONI AVANZATE

Fisiologia coronarica

Le attuali linee guida internazionali sottolineano l'importanza della valutazione dell'impatto funzionale della stenosi coronarica per stabilirne l'impatto prognostico soprattutto ai fini di un'eventuale rivascolarizzazione miocardica. Lo studio della FFR è considerato il "gold standard" invasivo per la valutazione della significatività funzionale di una stenosi coronarica²⁸. Recentemente è emersa la possibilità di effettuare tale valutazione in modo non invasivo calcolando la FFR-TC utilizzando i dati derivati da una tradizionale CCTA cui vanno applicate analisi avanzate di fluidodinamica^{29,30}. Diversi studi³¹⁻³³ hanno validato l'ac-

curatezza diagnostica della metodica nei confronti dell'FFR-ICA, consentendo l'utilizzo clinico di tale tecnologia che permette di ottenere con la sola CCTA sia informazioni circa l'anatomia del circolo coronarico, che l'impatto funzionale delle stenosi. È importante sottolineare che in relazione all'elevato costo di tali analisi, ad oggi questo tipo di valutazione ha una limitata applicazione nella pratica clinica, anche in relazione all'assenza di rimborso da parte del Sistema Sanitario Nazionale.

Caratterizzazione tissutale

Sebbene la risonanza magnetica cardiaca costituisca il "gold standard" per la caratterizzazione tissutale miocardica, la sua limitata disponibilità sul territorio e alcune caratteristiche dell'esame, come ad esempio la durata o l'ambiente chiuso, ne limitano talvolta l'utilizzo. Recenti dati hanno dimostrato che utilizzando un protocollo dedicato è possibile ottenere un'adeguata identificazione della fibrosi miocardica anche utilizzando la TC coronarica con mdc³⁴. Tale utilizzo è da considerarsi rivolto in modo selezionato a quei pazienti che non possono essere sottoposti ad un esame di risonanza magnetica cardiaca. Un esempio sono i pazienti con instabilità clinica (es. a causa di uno storm aritmico) che necessitano di una valutazione del substrato aritmico prima di una procedura di ablazione transcateretere, come recentemente dimostrato³⁵.

Perfusione miocardica

La CTP permette di ottenere contemporaneamente al dato anatomico coronarico anche una valutazione funzionale, meno complessa da un punto di vista tecnologico rispetto alla FFR-TC³⁶. La valutazione della perfusione miocardica durante

somministrazione di un'agente vasodilatatore (es. regadenoson) consente di acquisire dati sull'apporto di sangue al miocardio durante stress farmacologico. Questa tipologia di esame necessita il coinvolgimento di personale esperto costituito, nell'ambito medico, da cardiologi e radiologi. Tale tecnica permette, secondo i dati più recenti, di incrementare la specificità dell'esame rispetto alla sola valutazione anatomica, riducendo così il numero di falsi positivi³⁷.

Indice di attenuazione del grasso pericoronarico come nuovo biomarcatore

L'indice di attenuazione del grasso pericoronarico (FAI) sulla CCTA è stato proposto come nuovo marcatore dell'infiammazione vascolare coronarica con un valore prognostico per i MACE³⁸. Nello specifico alcuni dati suggeriscono che un valore di FAI pericoronarico ≥ -70 HU potrebbe essere considerato un marcatore dell'attivazione della risposta immunitaria-infiammatoria locale strettamente correlata alla vulnerabilità della placca³⁹. È importante sottolineare tuttavia che, nonostante vi siano dati a supporto del suo valore prognostico, l'utilizzo clinico di tale parametro non è ancora definito.

LE 5 COSE DA NON FARE

1. Uso routinario dell'angio-tomografia computerizzata coronarica nel paziente sintomatico indipendentemente dal rischio

L'uso della CCTA si associa ad una sostanziale riduzione delle rivascolarizzazioni coronariche senza apparente incremento degli eventi avversi^{40,41}. Tuttavia, dati sperimentali suggeriscono che il ricorso routinario alla CCTA in pazienti sintomatici con basso rischio cardiovascolare si associa ad un incremento del numero di pazienti sottoposti ad ICA, che sarebbero diversamente stati riferiti a test funzionali non invasivi o alla semplice osservazione clinica^{40,42}. Quando la probabilità pre-test è bassa dovrebbero essere presi in considerazione il controllo dei fattori di rischio e la terapia medica, prima di eseguire test aggiuntivi^{43,44}. Nei pazienti con probabilità clinica di CAD molto bassa ($\leq 5\%$) si dovrebbero preliminarmente escludere altre cause cardiache di dolore toracico¹⁰.

2. Uso dell'angio-tomografia computerizzata coronarica quale surrogato dell'angiografia coronarica invasiva

Sebbene la CCTA rappresenti un potente strumento a disposizione del clinico, utilizzarla quale surrogato dell'ICA costituisce un approccio non appropriato. Le due metodiche andrebbero piuttosto considerate complementari.

Nello studio ISCHEMIA, la CCTA è stata utilizzata per escludere dallo studio i pazienti sintomatici con ischemia moderata-severa e con tronco comune o aterosclerosi coronarica non ostruttiva ($< 50\%$), che poco avrebbero beneficiato nel braccio invasivo del trattamento di rivascolarizzazione⁴³.

Nello studio CORE320⁴⁴ a fronte di una valida accuratezza diagnostica della CCTA nell'analisi basata sui pazienti (area sotto la curva 0.90, sensibilità 92%, specificità 72%), l'accuratezza si riduceva sostanzialmente nell'analisi basata sulle singole lesioni (sensibilità 68% e specificità 49%).

Il miglior approccio ne valorizza la complementarità, così come l'integrazione con test funzionali. Con i continui progressi tecnici e con il progressivo perfezionamento degli algoritmi di applicazione delle due metodiche, il focus si sta

spostando verso i processi clinici integrati piuttosto che sulle singole metodiche⁴⁵. L'integrazione della CCTA con la valutazione funzionale grazie alla FFR-TC potrebbe rispondere all'esigenza di un test efficace e conveniente per la diagnosi di coronaropatia grazie all'integrazione delle informazioni anatomiche e funzionali^{46,47}.

3. Confondere test anatomici e test funzionali

La CCTA è un test diagnostico molto utile nei pazienti con una probabilità clinica di CAD bassa-intermedia. Questa è infatti capace di rilevare l'aterosclerosi coronarica subclinica e può anche escludere con precisione la CAD. Bisogna, tuttavia, ricordare che in caso di probabilità pre-test molto bassa, il ricorso alla CCTA potrebbe associarsi ad un aumento delle ICA non necessarie⁴². Come per altre tecniche di imaging, il risultato del test richiede un'interpretazione clinica che non può prescindere dalla padronanza della metodica nonché dalla valutazione clinica. Esistono inoltre applicazioni ed algoritmi che consentono la stima non invasiva di parametri funzionali del circolo coronarico. Questi possono essere molto utili in casi specifici, come ad esempio la presenza di multiple stenosi o in caso di reperti anatomici borderline o di difficile interpretazione clinica. Tuttavia, l'interpretazione del test non può mai essere svincolata dal quadro clinico del paziente. Nei pazienti con sospetto clinico di angina vasospastica, ad esempio, affidarsi ad un esame diagnostico anatomico senza ricorrere ad un test provocativo, come il test all'acetilcolina in corso di coronarografia, può condurre a falsi negativi.

4. Il paziente asintomatico

La valutazione dei fattori di rischio e del profilo clinico del paziente rappresenta il passaggio preliminare e più determinante per la profilazione del rischio cardiovascolare. La presenza e l'estensione del CAC possono rappresentare preziose informazioni per la riclassificazione del rischio e per l'orientamento delle strategie di prevenzione, essendo associate al rischio di morte ed eventi cardiovascolari, indipendentemente dai fattori di rischio cardiovascolare⁴⁸. Tuttavia, l'utilizzo della CCTA nel paziente asintomatico va ponderato, valutando se il valore predittivo additivo fornito dal test ne giustifichi i costi ed i rischi ad esso associato, quali l'esposizione alle radiazioni ionizzanti, il rischio di incorrere in esami aggiuntivi in casi di inaccuratezza diagnostica o difficoltà interpretativa del test, nonché al costo e l'accessibilità dello stesso.

Nell'ambito dei soggetti asintomatici, i diabetici rappresentano una condizione particolare. In questa popolazione, le capacità prognostiche del CAC sono meno evidenti e non sufficientemente robuste per riclassificare il rischio cardiovascolare^{49,50}. In questo contesto, la medicina di precisione offre un approccio promettente per ottimizzare la predizione del rischio integrando dati multidimensionali (ad esempio genetici, clinici e sociodemografici), tenendo conto delle differenze individuali, al fine di personalizzare la gestione clinica del paziente⁵¹⁻⁵³.

Siamo in attesa dei dati dello studio SCOT-HEART 2.

5. Non tenere conto dello specifico profilo del paziente

La stratificazione del rischio nei giovani adulti presenta peculiarità specifiche. Dati recenti hanno infatti mostrato come il ricorso al solo CAC in pazienti sintomatici di età < 45 anni sia gravato da una ridotta sensibilità diagnostica. In questo contesto, il solo ricorso al CAC presenta una sensibilità ridotta ai fini di escludere una coronaropatia⁵⁴.

L'età del paziente rappresenta un elemento rilevante nell'orientamento del processo di gestione clinica. Ad esempio, mentre lo studio DANCAVAS falliva nel dimostrare l'efficacia di una strategia di screening che includesse una TC senza mdc al fine di orientare gli interventi di prevenzione, la stessa strategia risultava invece efficace nel ridurre la mortalità quando analizzata limitatamente alla fascia di età meno avanzata (65-69 anni)⁵⁵.

PROBLEMATICHE EMERGENTI

Competenza

Allo scopo di garantire la massima resa qualitativa ed efficienza del servizio, le diverse fasi connesse all'esecuzione di esami di imaging cardiovascolare avanzato (incluse prenotazione, pianificazione, acquisizione e refertazione) dovrebbero essere condotte in un contesto operativo misto cardiologico/radiologico, con piena integrazione delle diverse competenze e compartecipazione delle varie professionalità. Al contrario, la stragrande maggioranza dei servizi di CCTA prevedono una conduzione esclusivamente radiologica o, in alcuni casi, con consulenza cardiologica di mero supporto.

Sia la European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) che la European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) hanno strutturato percorsi di verifica e certificazione delle competenze necessarie ad erogare prestazioni di CCTA, prevedendo per l'operatore certificato l'acquisizione di conoscenze relative agli aspetti tecnici legati all'acquisizione e ricostruzione delle immagini, ma anche alle implicazioni fisiopatologiche, terapeutiche e di gestione clinica connesse ai risultati ottenuti da tali indagini.

Un recente statement ESC ha evidenziato come in alcuni paesi (inclusa l'Italia) a limitare la disponibilità di metodiche diagnostiche come la CCTA contribuisca un'organizzazione dei servizi di diagnostica cardiologica avanzata non basata sulla competenza, bensì sulla specializzazione degli operatori⁵⁶.

Costo-efficacia

I dati disponibili riguardanti il rapporto costo-efficacia a lungo termine di strategie basate sull'impiego della CCTA sono ancora limitati, spesso non ricavati da studi prospettici e randomizzati e con applicabilità non generalizzabile al di fuori dei sistemi sanitari in cui sono stati prodotti⁵⁷.

Studi di confronto tra strategie di imaging anatomico e di imaging funzionale mostrano che, quando la probabilità pre-test di CAD stabile è tra il 10% e il 50%, la CCTA è in assoluto l'indagine con il miglior rapporto costo-efficacia. L'ICA, invece, mantiene la miglior performance in pazienti con probabilità pre-test di malattia oltre il 70%⁵⁸. Analogamente, Min et al.⁵⁹ hanno dimostrato che, rispetto a modelli basati sull'impiego di imaging funzionale scintigrafico, quelli incentrati sulla CCTA possiedono il migliore rapporto costo-efficacia nella valutazione di pazienti con prevalenza intermedia di coronaropatia.

Nello studio PLATFORM, rispetto ai pazienti con sospetta cardiopatia ischemica cronica gestiti con approccio invasivo standard, quelli randomizzati ad una strategia guidata da CCTA e FFR-TC sono stati caratterizzati da un incremento nella qualità di vita percepita e da un risparmio economico in termini di risorse utilizzate, a parità di esiti clinici a 1 anno⁶⁰.

Più recentemente, applicando un modello di micro-simulazione basato sui dati del trial PROMISE, è stato possibile ve-

rificare in un'ampia gamma di scenari simulati per pazienti con dolore toracico stabile la presenza di un migliore rapporto costo-efficacia con strategie basate su imaging anatomico non invasivo iniziale rispetto a quelle di imaging funzionale⁶¹.

Rimborsabilità

La CCTA è caratterizzata da un impegno rilevante in termini di professionalità coinvolte (medici e tecnici sanitari di radiologia medica specificamente formati, infermieri di radiologia con competenze cardiologiche), tecnologia impiegata (scanner ad elevata performance, software di post-elaborazione dedicati), dispendio di materiali (farmaci di premedicazione e, nel caso, per esecuzione di stress cardiaco, elevate dosi di mdc). Ciò nonostante, il tariffario nazionale determinante la remunerazione delle prestazioni diagnostiche risulta fortemente penalizzante nei confronti di questa indagine⁶²: il codice di prestazione riferito ad un esame di CCTA senza e con mdc prevede un rimborso simile se non inferiore rispetto ad altre indagini radiologiche, che comportano minori costi ed impegno organizzativo. Inoltre, non sono previsti codici di prestazione specifici per esami di CCTA con stress farmacologico.

La FFR-TC è eseguibile esclusivamente ricorrendo a sofisticati software dedicati (in genere non nella diretta disponibilità dell'Unità diagnostica), con costi di elaborazione delle immagini e generazione di un referto che non sono attualmente coperti dal Sistema Sanitario Nazionale.

CONCLUSIONI

L'uso della CCTA ha messo in discussione la tradizionale classificazione della CAD come solo ostruttiva o non ostruttiva. Ha infatti dimostrato che esiste una correlazione tra la quantità di placca coronarica e gli esiti clinici, suggerendo che il rischio cardiovascolare aumenta progressivamente con l'avanzare dell'aterosclerosi. La diffusione anatomica della malattia e il carico di placca offrono un valore prognostico aggiuntivo per prevedere futuri eventi cardiovascolari. La CCTA, inoltre, consente una caratterizzazione dettagliata della placca, permettendo di identificare le caratteristiche ad alto rischio e i pazienti vulnerabili, che potrebbero beneficiare di trattamenti preventivi più aggressivi, anche se questa strategia richiede ulteriori approfondimenti.

L'integrazione di tecnologie come la CTP e/o la FFR-TC potrebbe rendere la CCTA un sistema completo per valutare sia l'anatomia sia la funzionalità delle coronarie. Inoltre, la valutazione non invasiva dell'infiammazione coronarica è stata proposta per rilevare il rischio infiammatorio residuo, utile a individuare pazienti idonei a una prevenzione secondaria più intensa. La combinazione di placca ad alto rischio e infiammazione del grasso pericoronarico potrebbe aiutare a identificare pazienti con elevato rischio infiammatorio o placche predisposte alla rottura, candidati a strategie di prevenzione primaria e secondaria più aggressive.

I recenti progressi tecnologici nella TC permettono una migliore stratificazione del rischio, concentrandosi non solo sulla valutazione del lume coronarico, ma anche sulla caratterizzazione della placca e del grasso pericoronarico, identificando così i pazienti più a rischio. L'uso combinato di criteri anatomici, morfologici e biologici, insieme ai test funzionali non invasivi, offre un set di strumenti unico per selezionare i pazienti da sottoporre a prevenzione mirata e guidare interventi di rivascolarizzazione. Futuri studi clinici dovranno fornire dati su costo-ef-

ficacia per integrare queste tecnologie nei percorsi di medicina di precisione, garantendo una gestione ottimale dei pazienti.

RIASSUNTO

Le sindromi coronariche croniche (SCC) sono la manifestazione clinica più comune dell'aterosclerosi coronarica. L'angio-tomografia computerizzata coronarica (CCTA) è una delle più recenti innovazioni nel campo dell'imaging cardiaco non invasivo. Questa tecnica consente una visualizzazione diretta delle arterie coronarie, delle pareti e delle placche aterosclerotiche, con elevata sensibilità e un alto valore predittivo negativo. La CCTA è particolarmente utile per identificare o escludere l'aterosclerosi coronarica nelle SCC e rappresenta un eccellente strumento preliminare all'angiografia coronarica invasiva. Rispetto agli altri test di ima-

ging funzionale non invasivo (ecocardiografia da stress, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo, risonanza magnetica, tomografia ad emissione di positroni), la CCTA consente una caratterizzazione dettagliata delle placche, anche non ostruttive, facilitando la stratificazione del rischio e la guida terapeutica. I recenti sviluppi nella tecnologia della tomografia computerizzata e nelle tecniche di imaging ampliano ulteriormente le applicazioni cliniche della CCTA, offrendo anche informazioni funzionali. Scopo di questo documento è di descrivere i dettagli tecnici della CCTA e il suo ruolo nell'ottimizzazione della gestione diagnostica e terapeutica delle SCC, migliorando la medicina di precisione e la cura personalizzata dei pazienti.

Parole chiave. Prevenzione cardiovascolare; Sindromi coronariche croniche; Stratificazione del rischio cardiovascolare; Tomografia computerizzata coronarica.

BIBLIOGRAFIA

- Cademartiri F, Casolo G, Clemente A, et al. Coronary CT angiography: a guide to examination, interpretation, and clinical indications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2021;19:413-25. <https://doi.org/10.1080/14779072.2021.1915132>
- Mushtaq S, Conte E, Melotti E, Andreini D. Coronary CT angiography in challenging patients: high heart rate and atrial fibrillation. A review. *Acad Radiol* 2019;26:1544-9. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2019.01.022>
- Halliburton SS, Tanabe Y, Partovi S, Rajiah P. The role of advanced reconstruction algorithms in cardiac CT. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7:527-38. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.08.12>
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- Bell KJL, White S, Hassan O, et al. Evaluation of the incremental value of a coronary artery calcium score beyond traditional cardiovascular risk assessment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2022;182:634-42. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.1262>
- Conte E, Annoni A, Pontone G, et al. Evaluation of coronary plaque characteristics with coronary computed tomography angiography in patients with non-obstructive coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1170-8. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew200>
- Conte E, Mushtaq S, Pontone G, et al. Plaque quantification by coronary computed tomography angiography using intravascular ultrasound as a reference standard: a comparison between standard and last generation computed tomography scanners. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:191-201. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez089>
- Adamson PD, Williams MC, Dweck MR, et al. Guiding therapy by coronary CT angiography improves outcomes in patients with stable chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2058-70. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.085>
- Chang HJ, Lin FY, Lee SE, et al. Coronary atherosclerotic precursors of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2511-22. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.079>
- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024;45:3415-537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
- Haase R, Schlattmann P, Gueret P, et al.; COME-CCT Consortium. Diagnosis of obstructive coronary artery disease using computed tomography angiography in patients with stable chest pain depending on clinical probability and in clinically important subgroups: meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2019;365:1945. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1945>
- Cury RC, Leipsic J, Abbara S, et al. CAD-RADS™ 2.0 – 2022 Coronary Artery Disease-Reporting and Data System: an expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Cardiology (ACC), the American College of Radiology (ACR), and the North America Society of Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2022;16:536-57. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2022.07.002>
- Cho I, Al'Aref SJ, Berger A, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography findings in asymptomatic individuals: a 6-year follow-up from the prospective multicentre international CONFIRM study. *Eur Heart J* 2018;39:934-41. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx774>
- Min JK, Dunning A, Lin FY, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:849-60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.074>
- Andreini D, Magnoni M, Conte E, et al. Coronary plaque features on CTA can identify patients at increased risk of cardiovascular events. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1704-17. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.06.019>
- Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907272>
- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al.; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807611>
- Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, et al. Prognostic Value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017;135:2320-32. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024360>
- Doris M, Newby DE. Coronary CT angiography as a diagnostic and prognostic tool: perspectives from the SCOT-HEART trial. *Curr Cardiol Rep* 2016;18:18. <https://doi.org/10.1007/s11886-015-0695-4>
- Timmis A, Roobottom CA. National Institute for Health and Care Excellence updates the stable chest pain guideline with radical changes to the diagnostic paradigm. *Heart* 2017;103:982-6. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308341>
- Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;144:e368-454. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001029>
- Cardoso R, Choi AD, Shyovich A et al. How early can atherosclerosis be detected by coronary CT angiography? Insights from quantitative CT analysis of serial scans in the PARADIGM trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2023;17:407-12. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2023.08.012>
- Nakanishi R, Osawa K, Kurata A, Miyoshi T. Role of coronary computed tomography angiography (CTA) post the ISCHEMIA trial: precision prevention based on coronary CTA-derived coronary atherosclerosis. *J Cardiol* 2022;79:572-80. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2021.12.006>
- Xie JX, Cury RC, Leipsic J, et al. The Coronary Artery Disease-Reporting and Data System (CAD-RADS): prognostic and clinical implications associated with standardized coronary computed tomography angiography reporting. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:78-89. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.08.026>
- Williams MC, Moss A, Dweck M, et al. Standardized reporting systems for computed tomography coronary angiography and calcium scoring: a real-world validation of CAD-RADS and CAC-DRS in patients with stable chest pain. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2020;14:3-11. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2019.07.010>
- Rodriguez-Granillo GA, Carrascosa P, Goldsmit A, Arbab-Zadeh A. Invasive coronary angiography findings across the CAD-RADS classification

- spectrum. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;35:1955-61. <https://doi.org/10.1007/s10554-019-01654-1>
27. Boster J, Hull R, Williams MU, et al. Adoption of the Coronary Artery Disease-Reporting and Data System: reduced downstream testing and cardiology referral rates in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Cureus* 2019;11:e5708. <https://doi.org/10.7759/cureus.5708>
28. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
29. Serruys PW, Girasis C, Papadopoulou SL, Onuma Y. Non-invasive fractional flow reserve: scientific basis, methods and perspectives. *EuroIntervention* 2012;8:511-9. <https://doi.org/10.4244/EIJV8I4A79>
30. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2233-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.083>
31. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA* 2012;308:1237-45. <https://doi.org/10.1001/2012.jama.11274>
32. Koo BK, Erglis A, Doh JH, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by non-invasive 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;58:1989-97. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.066>
33. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, 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;63:1145-55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.043>
34. Andreini D, Conte E, Mushtaq S, et al. Comprehensive evaluation of left ventricle dysfunction by a new computed tomography scanner: the E-PLURIBUS study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;16:175-88. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.08.005>
35. Conte E, Carubicchio C, Catto V, et al. Live integration of comprehensive cardiac CT with electroanatomical mapping in patients with refractory ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2022;16:262-5. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2021.12.003>
36. Conte E, Sonck J, Mushtaq S, et al. FFRCT and CT perfusion: a review on the evaluation of functional impact of coronary artery stenosis by cardiac CT. *Int J Cardiol* 2020;300:289-96. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.08.018>
37. Andreini D, Mushtaq S, Pontone G, et al. CT perfusion versus coronary CT angiography in patients with suspected in-stent restenosis or CAD progression. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:732-42. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.05.031>
38. Dell'Aversana S, Ascione R, Vitale RA, et al. CT coronary angiography: technical approach and atherosclerotic plaque characterization. *J Clin Med* 2023;12:7615. <https://doi.org/10.3390/jcm12247615>
39. Sun JT, Sheng XC, Feng Q, et al. Pericoronary fat attenuation index is associated with vulnerable plaque components and local immune-inflammatory activation in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e022879. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022879>
40. Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:880-92. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.061>
41. Machado MF, Felix N, Melo PHC, et al. Coronary computed tomography angiography versus invasive coronary angiography in stable chest pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Imaging* 2023;16:e015800. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.123.015800>
42. Newby DE, Adamson PD, Berry C, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018;379:924-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805971>
43. Mancini GBJ, Leipsic J, Budoff MJ, et al. CT angiography followed by invasive angiography in patients with moderate or severe ischemia-insights from the ISCHEMIA trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:1384-93. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.11.012>
44. Song YB, Arbab-Zadeh A, Matheson MB, et al. Contemporary discrepancies of stenosis assessment by computed tomography and invasive coronary angiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e007720. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.007720>
45. Peper J, Súčá D, Swaans M, Leiner T. Functional cardiac CT – going beyond anatomical evaluation of coronary artery disease with cine CT, CT-FFR, CT Perfusion and machine learning. *Br J Radiol* 2020;93:20200349. <https://doi.org/10.1259/bjr.20200349>
46. Collet C, Onuma Y, Andreini D, et al. Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease. *Eur Heart J* 2018;39:3689-98. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy581>
47. Kawashima H, Onuma Y, Andreini D, et al. Successful coronary artery bypass grafting based solely on non-invasive coronary computed tomography angiography. *Cardiovasc Revasc Med* 2022;40S:187-9. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2021.09.003>
48. Onnis C, Virmani R, Kawai K, et al. Coronary artery calcification: current concepts and clinical implications. *Circulation* 2024;149:251-66. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065657>
49. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;44:4043-140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
50. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3168-209. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002>
51. Muse ED, Topol EJ. Transforming the cardiometabolic disease landscape: multimodal AI-powered approaches in prevention and management. *Cell Metab* 2024;36:670-83. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.02.002>
52. Malik RF, Sun KJ, Azadi JR, et al. Opportunistic screening for coronary artery disease: an untapped population health resource. *J Am Coll Radiol* 2024;21:880-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2024.02.010>
53. Alireza Z, Maleeha M, Kaikkonen M, Fortino V. Enhancing prediction accuracy of coronary artery disease through machine learning-driven genomic variant selection. *J Transl Med* 2024;22:356. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05090-1>
54. Pedersen ER, Hovland S, Karaji I, et al. Coronary calcium score in the initial evaluation of suspected coronary artery disease. *Heart* 2023;109:695-701. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-321682>
55. Lindholt JS, Søgaard R, Rasmussen LM, et al. Five-year outcomes of the Danish Cardiovascular Screening (DANCAVAS) trial. *N Engl J Med* 2022;387:1385-94. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208681>
56. Westwood M, Almeida AG, Barbato E, et al. Competency-based cardiac imaging for patient-centred care. A statement of the European Society of Cardiology (ESC). With the contribution of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), and the support of the Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), the European Heart Rhythm Association (EHRA), and the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2023;44:4771-80. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad578>
57. Bertoldi EG, Stella SF, Rohde LE, Polanczyk CA. Long-term cost-effectiveness of diagnostic tests for assessing stable chest pain: modeled analysis of anatomical and functional strategies. *Clin Cardiol* 2016;39:249-56. <https://doi.org/10.1002/clc.22532>
58. Dewey M, Hamm B. 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. <https://doi.org/10.1007/s00330-006-0439-3>
59. Min JK, Gilmore A, Budoff MJ, Berman DS, O'Day K. Cost-effectiveness of coronary CT angiography versus myocardial perfusion SPECT for evaluation of patients with chest pain and no known coronary artery disease. *Radiology* 2010;254:801-8. <https://doi.org/10.1148/radiol.09090349>
60. Hlatky MA, De Bruyne B, Pontone G, et al.; PLATFORM Investigators. Quality-of-life and economic outcomes of assessing fractional flow reserve with computed tomography angiography: PLATFORM. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2315-23. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.051>
61. Karády J, Mayrhofer T, Ivanov A, et al. Cost-effectiveness analysis of anatomic vs functional index testing in patients with low-risk stable chest pain. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2028312. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.28312>
62. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 65 del 18-03-2017 - Suppl. Ordinario n. 15*. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/03/18/17A02015/sg> [ultimo accesso 22 novembre 2024].