ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Ocena perfuzji mięśnia sercowego za pomocą dynamicznej dwuźródłowej tomografii komputerowej u pacjentów z anatomicznie pośrednimi zwężeniami tętnic wieńcowych.

lek. Anna Oleksiak

Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej
Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego

Promotor: dr hab. n. med. Cezary Kępka, prof. nadzw. IK

Warszawa 2019

STRESZCZENIE

Wstęp

Tomografia komputerowa tętnic wieńcowych (CTCA, *computed tomography coronary angiography*) jest uznaną metodą diagnostyki choroby niedokrwiennej serca, jednak w niektórych przypadkach może być niewystarczająca do podjęcia konkluzywnej decyzji o dalszym leczeniu. W sytuacji stwierdzenia granicznego/pośredniego zwężenia tętnicy wieńcowej wskazana jest ocena czynnościowa przed kwalifikacją do rewaskularyzacji. Wstępne badania sugerują, że tomografia komputerowa pozwala na ocenę perfuzji mięśnia sercowego, jednak stosunkowo wysoka dawka promieniowania, dostępność różnych środków naczyniorozszerzających, mnogość protokołów badania oraz brak jednolitych metod interpretacji sprawiają, że jej wdrożenie do rutynowej praktyki klinicznej stanowi wyzwanie. Dynamiczna perfuzja mięśnia sercowego metodą tomografii komputerowej (CTP, *computed tomography perfusion*) pozwala na ocenę jakościową i ilościową niedokrwienia mięśnia sercowego i może być alternatywą dla innych nieinwazyjnych metod czynnościowych, takich jak echokardiografia obciążeniowa, perfuzja metodą rezonansu magnetycznego (MR MPI), scyntygrafia perfuzyjna czy pozytonowa tomografia emisyjna.

Cele pracy

Cele niniejszego badania obejmują: 1) ocenę wykonalności (uzyskanie diagnostycznych wyników, obecność artefaktów) i bezpieczeństwa (objętość środka kontrastowego, dawka promieniowania, wystąpienie działań niepożądanych) badania dynamicznej perfuzji mięśnia sercowego metodą tomografii komputerowej przy zastosowaniu opracowanego protokołu, 2) ocenę wartości diagnostycznej bezwzględnych – MBF (*myocardial blood flow*, przepływ krwi w mięśniu sercowym), MBV (*myocadial blood volume*, objętość krwi w mięśniu sercowym), PCBV (*perfused capillary blood volume*, objętość krwi w naczyniach kapilarnych mięśnia sercowego), PV (*peak* value, wartość szczytowa wysycenia mięśnia sercowego) i TTP (*time to peak*, czas do osiągnięcia wartości szczytowej wysycenia mięśnia sercowego) i względnych – MBF_R, MBV_R, $PCBV_R$, PV_R i TTP_R – parametrów ilościowych na podstawie badania CTP dla identyfikacji niedokrwienia, 3) wybór optymalnych parametrów ilościowych dla identyfikacji niedokrwienia na podstawie badania CTP w odniesieniu do badania MR MPI.

Materiał i metody

Do badania włączono czterdziestu trzech pacjentów, u których wykonano badanie CTP oraz MR MPI. Zastosowano następujące kryteria włączenia: wiek powyżej 18 lat, wyrażenie pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu oraz obecność ≥1 granicznego/pośredniego zwężenia tętnicy wieńcowej w CTCA wymagającego oceny czynnościowej. Zastosowano następujące kryteria wyłączenia: objawy niestabilnej choroby niedokrwiennej serca lub ostrego zespołu wieńcowego, przebyty zawał serca, przebyta rewaskularyzacja, upośledzona funkcja nerek (eGFR <60 mL/min/1,73m^2), przeciwwskazania do badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, przeciwwskazania do podania środka kontrastowego i/lub regadenosonu, niewydolność serca z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory serca, istotna wada zastawkowa, obecność tętniaka aorty lub rozwarstwienia aorty, utrwalone migotanie/trzepotanie przedsionków, kardiomiopatia przerostowa.

Do badań MR MPI wykorzystano 1,5 – teslowy skaner AvantoFIT (Siemens, Niemcy). Badania MR MPI były wykonywane w sposób rutynowy, z zastrzeżeniem użycia regadenosonu. W badaniu CTP wykorzystano skaner dwuźródłowy trzeciej generacji, Somatom Force (Siemens Niemcy). Badania CTP wykonano przy zastosowaniu napięcia 70 kV, zmiennego natężenia w zakresie 0 – 400 mA oraz zredukowanej objętości środka kontrastowego (35ml).

Badania MR MPI oraz CTP oceniano zgodnie z rutynowo stosowanym 17 – segmentowym modelem mięśnia sercowego, z pominięciem oceny koniuszka (segment 17). Analizy badań MR MPI zostały wykonane przy użyciu oprogramowania *MultiModality* przez 2 radiologów. Każdy segment mięśnia sercowego oceniano wizualnie w skali od 1 do 4, oznaczającej kolejno: 1 – segment niediagnostyczny, 2 – prawidłowa perfuzja, 3 – niedokrwienie podwsierdziowe (nie więcej niż 50% grubości mięśnia), 4 – niedokrwienie pełnościenne (obejmujące 51 – 100% grubości mięśnia), a także pod kątem odwracalności niedokrwienia oraz obecności późnego wzmocnienia pokontrastowego (LGE).

Analizy badań CTP zostały opracowane przy zastosowaniu oprogramowania *Syngo VPN, CT Myocardial Perfusion* oraz prototypowego oprogramowania *MM Research Frontier, Cardiac Functional Analysis* przez 2 badaczy w 2 ośrodkach – w Polsce i Wielkiej Brytanii (Instytut Kardiologii w Warszawie oraz *Centre of Advanced Cardiovascular Imaging, William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London / Barts Heart Centre, St Bartholomew's Hospital, Barts Heart NHS Trust*). Dystrybucja środka kontrastowego w obrębie mięśnia sercowego, będąca surogatem przepływu krwi w obrębie mięśnia sercowego,

została oceniona za pomocą bezwzględnych parametrów ilościowych takich jak MBF, MBV i PCBV, PV oraz TTP. Pomiary parametrów ilościowych wykonano w warstwie podwsierdziowej mięśnia lewej komory w obszarach odpowiadających segmentom podstawnym, środkowym i koniuszkowym, na odpowiednich przekrojach poprzecznych. Dla każdego segmentu mięśnia sercowego obliczono ponadto względne parametry ilościowe (MBF_R, MBV_R, $PCBV_R$, PV_R oraz TTP_R). MBF_R został wyliczony jako iloraz MBF w danym segmencie i MBF $(LV)_{75\%}$ (75 percentyl będący ekwiwalentem MBF dla prawidłowego mięśnia sercowego). Względne wartości dla MBV_R, $PCBV_R$ oraz PV_R obliczono zgodnie z tą samą metodologią, co w przypadku MBF_R. TTP_R został obliczony jako iloraz TTP $(LV)_{25\%}$ i TTP w danym segmencie.

Wyniki

U 43 pacjentów wykonano badania CTP oraz MR MPI w odstępie 2 [1,4 – 3,6] tygodni.

W badaniach MR MPI u 3 pacjentów w łącznie 12 segmentach rozpoznano nieodwracalne ubytki perfuzji oraz LGE (pacjentów tych wykluczono z dalszych analiz), natomiast u 12 z pozostałych 40 pacjentów (30%) rozpoznano odwracalne niedokrwienie. Spośród 640 ocenionych segmentów mięśnia lewej komory serca: 4 (0,6%) segmenty oceniono jako niediagnostyczne (segmenty te wyłączono z dalszych analiz), w 4 (0,6%) segmentach stwierdzono LGE o etiologii innej niż niedokrwienna (segmenty te wyłączono z dalszych analiz), 559 (87,3%) segmentów oceniono jako prawidłowe, 73 (11,4%) segmenty oceniono jako odwracalne niedokrwienie, z czego w 65 segmentach opisano niedokrwienie podwsierdziowe, w 8 – pełnościenne.

W badaniach CTP, spośród 640 ocenionych segmentów mięśnia lewej komory serca: 2 (0,3%) segmenty oceniono jako niediagnostyczne z powodu artefaktów (segmenty te wyłączono z dalszych analiz), w pozostałych segmentach wykonano pomiary zgodnie z przyjętą metodologią.

Analizie statystycznej poddano ostatecznie 630 segmentów u 40 pacjentów (19 kobiet, 62 ±8 lat). Segmenty ocenione w badaniu MR MPI jako prawidłowe, w porównaniu do segmentów niedokrwionych, w badaniu CTP różniły się istotnie wartością MBF: 178,2 [161,5 – 203,8] mL/100mL/min vs 102,8 [80,7 – 134,2] mL/100mL/min ($p<0,001$); MBV: 18,5 [16,4 – 20,5] mL/100mL vs 12,3 [9,5 – 14,2] mL/100mL ($p<0,001$); PCBV: 11,7 [9,6 – 13,8] mL/100mL vs 5,0 [3,1 – 7,6] mL/100mL ($p<0,001$); PV: 111,3 (±27,2) HU vs 77,5 (±29,9) HU ($p<0,001$) oraz TTP: 17,8 [15,5 – 20] s vs 19,2 [16,5 – 25,3] s ($p<0,001$). Wyznaczono

punkty odcięcia dla identyfikacji niedokrwienia oraz pole pod krzywą ROC dla każdego z parametrów bezwzględnych: MBF ≤155,66 mL/100mL/min (AUC=0,93; p<0,001), MBV ≤16,1 mL/100mL (AUC=0,92; p<0,001), PCBV ≤8,68 mL/100mL (AUC=0,90; p<0,001), PV ≤100,8 HU (AUC=0,79; p=0,001), oraz TTP ≥22,58 s (AUC=0,62; p<0,002). Wartości pól pod krzywą ROC dla MBF i MBV były najwyższe oraz znamiennie lepsze od pól dla pozostałych parametrów bezwzględnych.

Segmenty ocenione w badaniu MR MPI jako prawidłowe, w porównaniu do segmentów niedokrwionych w badaniu CTP różniły się istotnie wartościami MBF_R: 0,98 [0,94 – 1,00] vs 0,59 [0,49 – 0,70] (p<0,001); MBV_R: 0,97 [0,94 – 1,00] vs 0,64 [0,55 – 0,73] (p<0,001); $PCBV_R$: 0,94 [0,86 – 1,01] vs 0,42 [0,29 – 0,57] (p<0,001); PV_R: 0,98 [0,94 – 1,00] vs 0,59 [0,49 – 0,70] (p<0,001) oraz TTP_R: 0,96 [0,91 – 1,00] vs 0,66 [0,56 – 0,77] (p<0,001). Wyznaczono punkt odcięcia dla identyfikacji niedokrwienia oraz pole pod krzywą ROC dla każdego z parametrów względnych: MBF_R ≤0,78 (AUC=0,95; p<0,001), MBV_R ≤0,81 (AUC=0,95; p<0,001), $PCBV_R$ ≤0,70 (AUC=0,93; p<0,001); PV_R ≤0,85 (AUC=0,91; p<0,001) oraz TTP_R ≤0,91 (AUC=0,71; p<0,001). Największe pole pod krzywą ROC uzyskały parametry MBF_R oraz MBV_R, a ich pola pod krzywą nie różniły się istotnie od siebie (p=0,6) oraz od pola pod krzywą ROC dla $PCBV_R$ (p=0,2). Zarówno pole pod krzywą dla MBF_R, MBV_R, jak i $PCBV_R$, było istotnie lepsze od pola pod krzywą dla PV_R oraz TTP_R.

Porównano najlepsze diagnostycznie parametry bezwzględne i względne. Największe pole pod krzywą ROC uzyskały parametry MBF_R oraz MBV_R i były istotnie lepsze niż parametry bezwzględne. Również trafność diagnostyczna parametrów względnych była istotnie lepsza niż parametrów bezwzględnych (dla wszystkich p<0,001). Trafność diagnostyczna MBF_R była tak samo dobra jak MBV_R (p=1), natomiast istotnie lepsza od każdego z pozostałych parametrów względnych, kolejno od $PCBV_R$ (p=0,006), PV_R (p<0,001) oraz TTP_R (p=0,03). Czułość, swoistość, negatywna oraz pozytywna wartość predykcyjna i trafność diagnostyczna dla najlepszych parametrów ilościowych wyniosły kolejno 96%, 95%, 99%, 71% i 95% dla MBF_R oraz 96%, 94%, 99%, 69% i 94% dla MBV_R. Wskaźnik reklasyfikacji netto dla MBF_R w porównaniu do MBF wyniósł 18,1%, natomiast dla MBV_R w porównaniu do MBF wyniósł 17,4%.

U żadnego z 43 pacjentów włączonych do badania nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych, obserwowano łagodne i przemijające objawy nie wymagające interwencji medycznych. Dawka promieniowania dla dynamicznego skanu CTP wyniosła 326,45 [242,1 – 445,5] mGy*cm.

Wnioski

1. Badanie dynamicznej perfuzji mięśnia sercowego metodą tomografii komputerowej przy zastosowaniu niskodawkowego protokołu jest wykonalne i pozwala na uzyskanie diagnostycznych wyników.
2. Badanie dynamicznej perfuzji mięśnia sercowego metodą tomografii komputerowej przy zastosowaniu niskodawkowego protokołu jest bezpieczne dla pacjenta.
3. Bezwzględne (MBF, MBV, PCBV, PV i TTP) i względne (MBF_R, MBV_R, $PCBV_R$, PV_R i TTP_R) parametry ilościowe ocenione na podstawie badania dynamicznej perfuzji mięśnia sercowego metodą tomografii komputerowej wykazują wysoką trafność diagnostyczną dla identyfikacji niedokrwienia w odniesieniu do perfuzji metodą rezonansu magnetycznego.
4. Względne parametry ilościowe na podstawie badania dynamicznej perfuzji mięśnia sercowego metodą tomografii komputerowej są istotnie lepsze niż bezwzględne parametry ilościowe dla identyfikacji niedokrwienia w odniesieniu do perfuzji metodą rezonansu magnetycznego. Najwyższą wartość diagnostyczną wykazują parametry MBF_R oraz MBV_R.

Anna Olekisiek