STRESZCZENIE ROZPRAWY NA TYTUŁ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

„Charakterystyka zwapnień naczyń wieńcowych i jej wpływ na wartość diagnostyczną tomografii komputerowej naczyń wieńcowych."

Autor: lek. Dariusz Noll

Promotor: dr hab. med. Cezary Kępka, prof. Narodowego Instytutu Kardiologii

Warszawa, 2020

Wstęp

Angiografia tętnic wieńcowych przy pomocy tomografii komputerowej (CTCA – computed tomography coronary angiography) ma kliniczne zastosowanie w wykluczaniu istotnych zwężeń tętnic wieńcowych u pacjentów z pośrednim prawdopodobieństwem choroby wieńcowej. Wysoki potencjał nieinwazyjnej oceny światła i ścian tętnic wieńcowych w tomografii komputerowej nie jest obecnie w pełni wykorzystywany z powodu ograniczeń technologicznych metody, co skutkuje niedokładnością w ocenie uwapnionych blaszek miażdżycowych. Obecność zwapnień tętnic wieńcowych jest ściśle związana z obecnością miażdżycy, co przekłada się na niższą wartość CTCA w ocenie zmian miażdżycowych lub bardziej ogólnie w ocenie zaawansowania choroby wieńcowej. Zwapnienia w naczyniach wieńcowych stanowią nie tylko jedną z głównych przeszkód dla bardziej powszechnego diagnostycznego zastosowania CTCA w ocenie tętnic wieńcowych, ale zmniejszają również dokładność nowych metod przetwarzania obrazu opartych na badaniu CTCA, takich jak CTCA-FFR. Pomimo dużego znaczenia klinicznego wskazanych ograniczeń, istnieje niewiele opracowań dotyczących wpływu zwapnień na błędy diagnostyczne CTCA. Poprawa dokładności diagnostycznej CTCA, wymaga więc szczegółowego zrozumienia zależności między specyficznymi właściwościami zwapnień, a stopniem wywoływanego, przez ich obecność, zniekształcenia światła naczynia wieńcowego.

Cele

Celem pracy jest szczegółowe poznanie wpływu obecności i cech zwapnień na zniekształcenia obrazu światła naczynia wieńcowego widocznego w badaniu CTCA, oraz w konsekwencji wypracowanie sposobu oceny badań CTCA poprawiającego trafność diagnostyczną metody:

1. Porównanie *charakterystyki światła naczyń wieńcowych i zwapnień zlokalizowanych w blaszkach miażdżycowych* zobrazowane w CTCA z badaniem referencyjnym – ultrasonografią wewnątrznaczyniową (*intravascular ultrasound* – IVUS).
2. Ocena wpływu poszczególnych cech zwapnienia na stopień rozbieżności pomiarów światła naczynia między badaniem CTCA i IVUS.
3. Określenie kryteriów przewidujących możliwość wystąpienia błędu diagnostycznego w ocenie uwapnionej zmiany miażdżycowej na podstawie badania CTCA.
4. Klasyfikacja zwapnień w tętnicach wieńcowych na podstawie ilościowych parametrów gęstości radiologicznej i ich wielkości.
5. Ocena wartości diagnostycznej CTCA w zależności od klasy zwapnienia.

Powyższe cele zostały zrealizowane w cyklu 3 publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorej w kolejności:

Ad.1. Dariusz Noll, Mariusz Kruk, Jerzy Pręgowski, Edyta Kaczmarska, Karolina Kryczka, Radosław Pracoń, Mirosław Skwarek, Zofia Dzielińska, Joanna Petryka, Mateusz Śpiewak, Barbara Lubiszewska, Bożena Norwa-Otto, Maksymilian Opolski, Adam Witkowski, Marcin Demkow, Witold Rużyłło, Cezary Kępka. Original paper. Lumen and calcium characteristics within calcified coronary lesions. Comparison of

computed tomography coronary angiography intravascular ultrasound. (Advances in Interventional Cardiology) Postep Kardiol Inter. 2013;9,1(31):1–8.

Ad.2,3. Mariusz Kruk, Dariusz Noll, Stefan Achenbach, Gary S. Mintz, Jerzy Pręgowski, Edyta Kaczmarska, Karolina Kryczka, Radosław Pracoń, Zofia Dzielińska, Justyna Śleszycka, Adam Witkowski, Marcin Demkow, Witold Rużyłło, Cezary Kępka. Impact of Coronary Artery Calcium Characteristics on Accuracy of CT Angiography. *J Am Coll Cardiol Img*. 2013; ():.doi:10.1016/j.jcmg.2013.07.013.

Ad.4,5. Noll, Dariusz MD; Kruk, Mariusz MD, PhD; Demkow, Marcin MD, PhD; Pregowski, Jerzy MD, PhD; Kaczmarska, Edyta MD, PhD; Kryczka, Karolina MD, PhD; Pracon, Radoslaw MD, PhD; Dzielinska, Zofia MD, PhD; Sleszycka, Justyna MD; Witkowski, Adam MD, PhD; Ruzyllo, Witold MD, PhD; Kepka, Cezary MD, PhD. Patterns of Coronary Calcification and Their Impact on the Diagnostic Accuracy of Computed Tomography Coronary Angiography. J Comput Assist Tomogr. 2017 Nov 16. doi: 10.1097/RCT.0000000000000681.

Materiał i metodyka

Analizy przeprowadzono w oparciu o materiał pozyskany prospektywnie w Instytucie Kardiologii w Warszawie, w ramach grantu MNiSW pt. *"Ocena światła naczynia w uwapnionej blaszce miażdżycowej w tętnicy wieńcowej przy użyciu tomografii komputerowej. Korelacja z obrazem echa wewnątrzwieńcowego"*. Protokół badania został zatwierdzony przez komisję etyczną, a wszyscy pacjenci wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu. Od czerwca 2009 r. do stycznia 2011 r. do badania włączono 60-ciu kolejnych pacjentów z klinicznym podejrzeniem choroby wieńcowej.

Kryteria włączenia: *obecność co najmniej jednego zwężenia naczyń wieńcowych, które miało niejednoznaczne znaczenie kliniczne spowodowane obecnością zwapnienia w obrębie zwężenia.* Kryteria wyłączenia: *nieodwracalne artefakty ruchowe w badaniu CTCA, wskaźnik masy ciała powyżej 40 kg/m^2, migotanie przedsionków, przebyta operacja CABG lub niestabilny stan kliniczny.*

Inwazyjną angiografię wieńcową (ICA) i IVUS wykonywano w średnim interwale 43 ± 37 dni po badaniu CTCA. Oceniono łącznie 525 zmian w naczyniach wieńcowych (252 miejsc uwapnionych i 273 odcinki referencyjne bez zwapnień) w obrębie 97 tętnic u 60 pacjentów (19 kobiet, wiek 63 lata +/-10 lat) z użyciem zarówno 2x64-rzędowej tomografii komputerowej (Somatom Definition, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Niemcy), jak i ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS-intra vascular ultrasound) (EagleEye Gold, Volcano Therapeutics, USA). Pojedyncze zwapnienie zdefiniowano w oparciu o wizualną ocenę otrzymywanych obrazów w CTCA. Przekroje światła naczynia ze zwapnieniami i przekroje referencyjne wyznaczono automatycznie i w razie konieczności, skorygowano ręcznie przy użyciu oprogramowania Sureplaque ™ (v3.9, Toshiba Medical Systems). Wybrano uprzednio zwalidowany próg 350 HU dla pomiarów zwapnień w tętnicy wieńcowej po podaniu kontrastu.

Analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą programu SPSS 9.0 (SPSS Inc, Chicago, Ill) lub MedCalc 12.3.0.0. (MedCalc Software, Mariakerke, Belgia).

Wyniki

Porównanie charakterystyki światła naczyń wieńcowych i zwapnień zlokalizowanych w blaszkach miażdżycowych zobrazowane w CTCA z badaniem referencyjnym – ultrasonografią wewnątrznaczyniową (IVUS)

Dla wszystkich parametrów zwapnień i światła naczynia, z wyjątkiem maksymalnej średnicy światła naczynia, stwierdziliśmy znaczące różnice pomiędzy pomiarami na podstawie obrazów CTCA i IVUS. Rozbieżności były zależne od wielkości zwapnień. W 27 (11%) przypadkach analiza obrazu CTCA nie wykazała w ogóle zwapnień kontaktujących się ze światłem naczynia. CTCA w znacznym stopniu nie doszacowywała zwapnień układających się łukowato (zarówno kąta całkowitego, jak i kąta maksymalnego zwapnienia); średnicy minimalnej i średniej naczynia; powierzchni światła naczynia oraz odległości pomiędzy krawędzią zwapnienia a ścianą po przeciwnej stronie światła.

W całej grupie badanej w CTCA uzyskano niedoszacowaną wartość średnicy światła naczynia (2,8 ±0,7mm *vs* 2,9 ±0,8mm dla IVUS, $p < 0,001$), pola powierzchni światła (6,4 ±3,4 mm^2 *vs* 7,0 ±3,7 mm^2 dla IVUS, $p < 0,001$) oraz łuku zwapnienia (52 ±35° *vs* 83 ±54° dla IVUS, $p < 0,001$). Z kolei analiza tercyli badanych parametrów wykazała, że w obrębie naczyń o najmniejszej średnicy (2,1 mm), najmniejszym świetle (3,7 mm^2) i z najmniejszym łukiem zwapnienia (40°) pomiary CTCA nie różniły się istotnie od pomiarów w IVUS.

Ocena wpływu poszczególnych cech zwapnienia na stopień rozbieżności pomiarów światła naczynia między badaniem CTCA i IVUS

Powierzchnie światła naczyń mierzone za pomocą IVUS nie różniły się między przekrojami ze zwapnieniami a przekrojami referencyjnymi (6,0 [4,4 do 8,7] mm^2 w porównaniu z 6,7 [4,8 do 9,5] mm^2, p. 0,164). Pomiary powierzchni światła przy użyciu CTCA i IVUS były silnie skorelowane ze zmianami nieuwapnionymi (referencyjnymi) (tau Kendalla 0,812; 95% CI: 0,789 do 0,837), a także ze zwapnieniami (tau Kendalla 0,604; 95% CI: 0,540 do 0,658). Dla przekrojów bez zwapnień (referencyjnych) CTCA przeszacowywało powierzchnię światła w porównaniu z IVUS o 2,9% (7,0mm^2 w porównaniu z 6,7mm^2, p. 0,028), ale nie było znaczącej różnicy dla median średnic (3,0mm vs. 3,0mm, p. 0,151, odpowiednio dla CTCA i IVUS). W obrębie odcinków ze zwapnieniami CTCA niedoszacowywało pomiary powierzchni światła naczynia wieńcowego o 5,0% w porównaniu z IVUS (odpowiednio 5,8mm^2 vs. 6,0mm^2, p = 0,004), a różnica mediany średnicy była znacząco różna (2,7mm vs. 2,8mm, p <0,001, odpowiednio dla CTCA i IVUS). Stwierdzono również, że obecność zwapnień jest niezależna od parametrów klinicznych pacjenta (HR) i fizycznych aparatury (mA, kV) i, że powierzchnia światła naczynia w IVUS koreluje z rozbieżnością pomiędzy powierzchniami światła mierzonymi w IVUS i CTA, zarówno w kategoriach absolutnych (mm^2), jak i względnych (%) (p <0,001 dla obu).

Określenie kryteriów przewidujących możliwość wystąpienia błędu diagnostycznego w ocenie uwapnionej zmiany miażdżycowej na podstawie badania CTCA

<u>Związek między cechami zwapnień a dokładnością CTCA.</u> Rozbieżność między powierzchnią światła mierzoną w CTCA a IVUS była skorelowana z szeroką gamą charakterystyk zwapnień. Względna (%) niedokładność CTCA była niezależnie skorelowana z następującymi zmiennymi:

całkowita długość zwapnienia (p = 0,004), całkowita objętość zwapnienia (p = 0,008), grubość zwapnienia w przekroju poprzecznym (p = 0,023), powierzchnia przekroju zwapnienia (p 0,023) i pole przekroju powierzchni światła (str. 0,001) (wartości p po korekcie dla grupowania pacjentów, kV, mA i tętna). Różnica bezwzględna (mm^2) między powierzchniami światła naczynia w CTCA i IVUS była niezależnie związana z całkowitą długością zwapnienia (p.0,010), całkowitą objętością zwapnienia (p.0,017) i powierzchnią zwapnienia w przekroju poprzecznym (p <0,001).

Charakterystyki zwapnień obniżające wartość diagnostyczną CTCA. Obecność zarówno całkowitego łuku zwapnienia ≥ 47^0 i średniej średnicy ≤ 2,8 mm dawało najlepszą wartość predykcyjną do wykrycia znacznego **niedoszacowania światła w CTCA** (czułość 70,7, swoistość 71,1, dokładność 71,0, dodatnia wartość predykcyjna [PPV] 32,2, ujemna wartość predykcyjna [NPV], 92,6). Włączenie dodatkowych parametrów nie poprawiało dokładności modelu. Najlepsze punkty odcięcia dla charakterystyk przewidujących **przeszacowanie światła w CTCA** wynosiły: ≤ 61^0 dla całkowitego łuku wapniowego, ≤ 2.6 mm^2 dla powierzchni zwapnienia, ≤ 621 HU dla średniej gęstości zwapnienia, ≤ 149 HU dla średniego odchylenia standardowego gęstości zwapnienia, ≤ 869 HU dla maksymalnej gęstości zwapnienia, ≤ 2,4 mm dla całej długości zwapnienia i ≤ 6,4 mm^3 dla całkowitej objętości zwapnienia. Najlepszą dokładność do przewidywania przeszacowania światła naczynia w CTCA zapewniło połączenie 2 z 3 cech (maksymalnej gęstości zwapnienia LUB całkowitej długości zwapnienia LUB całkowitej objętości zwapnienia) (czułość 81,0, swoistość 63,6, dokładność 65,1, PPV, 16,8, NPV 97,4).

Klasyfikacja zwapnień w tętnicach wieńcowych na podstawie ilościowych parametrów gęstości radiologicznej i ich wielkości

W pracy dokonano kategoryzacji zwapnień na łagodne, umiarkowane i masywne na podstawie ilościowej charakterystyki ich wymiarów i gęstości radiologicznej. Następnie oceniono wpływ tych kategorii na dokładność CTCA w odniesieniu do referencyjnej oceny światła naczynia w ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS). Kategorie zwapnień różniły się istotnie pod względem wszystkich wymiarów i wskaźników gęstości zwapnień. Mediana długości zwapnienia podwoiła się dla rosnących kategorii. Mediana objętości zwapnienia dla łagodnych zwapnień była ok. 5 razy mniejsza niż w przypadku umiarkowanych zwapnień i ok. 13 razy mniejsza niż w przypadku masywnych zwapnień. Całkowity łuk zwapnienia wzrastał o ok. 50% dla wyższych kategorii zwapnień. Dla maksymalnych gęstości zwapnień występowały różnice ok. 30% między 1 a 3 tercylem.

Ocena wartości diagnostycznej CTCA w zależności od klasy zwapnienia

Ogólnie CTCA znacznie zaniżało wyniki MLA względem IVUS o 0,6 ± 2,0 mm^2 (5,0 ± 30,0%). Wynikało to głównie ze znaczącego systematycznego odchylenia w pomiarach światła w umiarkowanych (0,5 ± 2,0 mm^2 lub 3,7 ± 32,1%) i masywnych zwapnieniach (1,2 ± 1,6 mm^2 lub 14,6 ± 23,1%). W przypadku łagodnych zwapnień, mediana MLA oceniana w CTCA w tętnicach wieńcowych nie różniła się istotnie od pomiarów IVUS. Pomimo różnic w MLA pomiędzy wynikami CTCA w odniesieniu do naczyń wieńcowych a IVUS, maksymalna średnica światła nie różniła się istotnie dla łagodnych i średnich zwapnień (odpowiednio p = 0,574 i p = 0,792), chociaż różniła się dla masywnych zwapnień (p = 0,028). Odwrotnie, minimalna średnica światła mierzona za pomocą IVUS, w porównaniu z CTCA, różniła się istotnie w obrębie

wszystkich trzech kategorii zwapnień (p = 0,047 dla łagodnych zwapnień, p <0,001 dla umiarkowanych zwapnień i p <0,001 dla masywnych zwapnień).

Podsumowanie i wnioski

1. Dane wskazują na znaczną rozbieżność między CTCA i IVUS w ocenie uwapnionych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Rozbieżności dotyczą zarówno światła naczynia jak i wymiarów zwapnień i są zależne od wielkości tych struktur.

2. Ocena uwapnionych zmian w tętnicach wieńcowych za pomocą CTCA jest najmniej dokładna w przypadkach niewielkiego światła naczynia (na granicy istotności hemodynamicznej). W takich okolicznościach nawet stosunkowo niewielkie zaburzenia pomiaru światła spowodowane zwapnieniami mogą prowadzić do istotnych jakościowo błędów diagnostycznych.

3. Błędy diagnostyczne w ocenie uwapnionych zmian miażdżycowych w CTCA można w dużej mierze przypisać brakowi precyzji oznaczeń w pomiarze mniejszych struktur, wtórnej do ograniczonej rozdzielczości przestrzennej CTCA.

4. Obecność całkowitego łuku zwapnienia przekraczającego 47° oraz średniej średnicy światła naczynia poniżej 2,8 mm najlepiej przewiduje niedoszacowanie światła naczynia w obrazie CTCA.

5. Połączenie 2 spośród 3 cech: maksymalna gęstość zwapnienia < 869 HU; lub całkowita długość zwapnienia < 2,4 mm; lub całkowita objętość zwapnienia < 6,4 mm^3 najlepiej przewiduje przeszacowanie światła naczynia w obrazie CTCA.

6. Zarówno obecność masywnych jak i umiarkowanych zwapnień wprowadza znaczące zaburzenia w dokładności oceny pola światła naczynia w CTCA, systematyczny błąd niedoszacowania wynosi średnio 1,2 mm^2 w przypadku masywnych zwapnień. Ta rozbieżność może się przełożyć na fałszywie dodatnie rozpoznanie istotnego zwężenia w obrębie zmian granicznych lub rozpoznanie pośredniego zwężenia w obrębie zmian nieistotnych.