

La tomografia assiale computerizzata spirale ad alta definizione ha cambiato la gestione del paziente con embolia polmonare acuta?

Raffaele Pesavento¹, Giorgio de Conti², Isabella Minotto¹, Paolo Prandoni¹

¹Unità Tromboembolica, Clinica Medica 2, Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi, ²S.C. di Radiologia 1, Azienda Ospedaliera di Padova, Padova

Key words:

Computed tomography;
Pulmonary embolism;
Radionuclide imaging.

Pulmonary embolism (PE) is a common condition carrying a significant degree of mortality if not diagnosed early. The diagnosis of PE is challenging, because of the non-specific nature of its clinical features. For many years the diagnostic strategies for PE have mainly involved ventilation/perfusion lung scan as the chief diagnostic procedure, often associated with a few clinical models of pre-test probability and the D-dimer test. These modalities of diagnosing PE, though quite satisfactory in various clinical settings, show several limitations, the most important one being the high rate of non-diagnostic procedures. The introduction of computed tomography (CT) has changed the diagnostic strategies and has become the main diagnostic procedure for diagnosing PE. CT is undergoing a rapid technological upgrade, which will open in the near future new frontiers in the diagnosis of PE. Nonetheless, CT carries a number of limitations, which should be carefully identified. This article reviews the evidences on both the traditional and newer diagnostic strategies for PE, outlines their strengths and weaknesses and describes future applications of CT for diagnosing PE.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (12): 815-825)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto l'1 luglio 2008; nuova stesura il 12 agosto 2008; accettato il 27 agosto 2008.

Per la corrispondenza:

Dr. Raffaele Pesavento

Clinica Medica 2
Università degli Studi
Via Giustiniani, 2
35128 Padova
E-mail:
raffaele.pesavento@unipd.it

Introduzione

L'embolia polmonare (EP) è frequente ed è gravata da una significativa mortalità, se non viene riconosciuta precocemente. L'incidenza di EP in Italia si attesterebbe fra 0.5-1 caso/1000 abitanti/anno, pari a 30 000-60 000 casi/anno, con tassi di mortalità del 52% nelle forme massive e variabili dal 30% all'8%, rispettivamente nelle forme non trattate ed in quelle trattate^{1,2}; questi dati sono probabilmente sottostimati. Infatti, la diagnosi di EP è problematica, nonostante l'attuale disponibilità di mezzi diagnostici ad elevato contenuto tecnologico, perché la difficoltà maggiore è quella di sospettarne la presenza. I classici sintomi e segni clinici, descritti nei manuali di medicina, non sono così comuni e alcuni di questi sono addirittura rari³ e ciò spesso impedisce una diagnosi precoce dell'EP, indispensabile per una tempestiva terapia anticoagulante, che consenta di abbattere la mortalità. Di converso, a fronte del sospetto clinico di EP, la conferma diagnostica si avrà solo in circa il 20-30% dei casi^{1,4}.

Il ricorso sistematico all'angiografia polmonare, "gold standard" per la diagnosi di EP, è stato progressivamente abbandonato per la natura invasiva della metodica, la

sua carenza nelle strutture sanitarie minori, i costi elevati, l'elevato numero di esami negativi e la disponibilità di indagini diagnostiche non invasive. Attualmente il suo uso è limitato sostanzialmente a quei casi che necessitano di trattamenti invasivi.

La diagnosi "classica"

Fin dalla sua introduzione, nel 1964, la scintigrafia polmonare ventilo-perfusoria è stata adottata quale principale procedura diagnostica non invasiva per la diagnosi di EP⁵⁻⁷: relativamente innocua, essa gode di un robusto sostegno scientifico ed i criteri diagnostici sono stati definitivamente messi a punto negli anni '90 con la presentazione dello studio PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis)⁸⁻¹⁰. La diagnosi scintigrafica per classi di probabilità di EP (alta, intermedia, bassa, molto bassa/normale), in base all'analisi dei difetti di perfusione, associati ad una corrispondente normale ventilazione ("discordanza" ventilo-perfusoria), secondo i criteri PIOPED, ha rappresentato l'apice di un lungo percorso di affinamento del processo diagnostico¹¹: nei pazienti con sospetta EP l'elevato valore predittivo negati-

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. La tomografia assiale computerizzata (TAC) multidetettore è la metodica di scelta per la diagnosi di embolia polmonare (EP). La scintigrafia polmonare è indicata quando la TAC multidetettore è controindicata, sconsigliata o non disponibile. Entrambe devono essere integrate in un albero decisionale che prevede la stima della probabilità clinica *a priori* e il dosaggio ematico del D-dimero. Nei pazienti con sospetto clinico di EP, bassa probabilità clinica *a priori* e valori normali di D-dimero, la diagnosi può essere esclusa senza dover ricorrere ad ulteriori indagini. Nei pazienti con sospetto clinico di EP e segni clinici di trombosi venosa profonda, l'ecografia compressiva positiva è sufficiente per confermare la diagnosi di EP senza ricorrere ad ulteriori indagini.

Questioni aperte. Non è attualmente raccomandato l'uso isolato della TAC multidetettore per la diagnosi di EP. Non è ancora ben definito il rischio di sviluppare cancro della mammella nelle donne sottoposte a TAC multidetettore toracica. È argomento tuttora controverso la scelta della metodica diagnostica più sicura ed efficace in gravidanza. Il continuo miglioramento della definizione diagnostica della TAC multidetettore potrebbe risultare in un aumento dei falsi positivi o comunque di EP di minima entità, che non sappiamo se ha senso trattare oppure no. Un'altra questione dibattuta è quella se eseguire oppure no in modo sistematico una TAC multidetettore con metodica "a tripla esclusione", non essendo ancora chiaro il rapporto fra benefici, rischi e costi aggiuntivi.

Le ipotesi. È ragionevole attendersi un'ulteriore semplificazione del processo diagnostico per la diagnosi di EP con la TAC multidetettore a 64 e 128 detettori, che deve essere comunque confermata formalmente. Di particolare interesse potrà risultare lo studio simultaneo della funzione ventricolare destra, effettuabile con la TAC multidetettore, quando ne verrà definitivamente dimostrata la sua accuratezza.

vo (VPN) della scintigrafia a probabilità molto bassa/normale (VPN 96%) e l'elevato valore predittivo positivo (VPP) della scintigrafia ad elevata probabilità di EP consentono, infatti, di escludere o di confermare ragionevolmente l'EP senza dover ricorrere ad ulteriori indagini. Sfortunatamente, fino al 40% delle scintigrafie non consentono alcuna diagnosi in quanto risultano a probabilità intermedia di EP; in oltre un terzo di questi soggetti l'EP è presente⁸. Ulteriori limiti dell'indagine scintigrafica sono la relativa perdita di informazione in presenza di malattie cardiopolmonari associate, la necessità di ricorrere a due distinte procedure, quella perfusoria e quella ventilatoria (eseguite usualmente a distanza di 24 h l'una dall'altra), la difficoltà di eseguire l'esame ventilatorio nei pazienti fortemente dispnoici, i costi elevati relativi alla produzione dei traccianti radioattivi e la necessità di una struttura di medicina nucleare, generalmente assente in molti ospedali di rete. Allo scopo di ridurre il numero di esami inconcludenti, sono stati adottati vari accorgimenti¹², ma la conseguente modificazione dei criteri diagnostici standard è risultata talora confondente, soprattutto per i non addetti ai lavori. La sostituzione della scintigrafia

ventilatoria con la radiografia standard del torace per la stima della "discordanza" ventilo-perfusoria^{13,14} ha consentito l'accorciamento del tempo diagnostico e la semplificazione della procedura scintigrafica, incidendo favorevolmente anche sui costi, ma non ha influenzato apprezzabilmente il tasso di esami non diagnostici. La capacità diagnostica della metodica scintigrafica più recente, la tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo resta interlocutoria nel campo dell'EP, prevalentemente per la difficoltà di predisporre un rigoroso studio di validazione dei nuovi criteri diagnostici, in tempi di forte "concorrenza" della tomografia assiale computerizzata (TAC), senza peraltro ridurre in modo significativo i costi piuttosto elevati ed alcuni limiti condivisi con la scintigrafia tradizionale¹⁵⁻²⁰. ECG, emogasanalisi arteriosa e radiogramma del torace, tradizionalmente considerate indagini utili nella valutazione iniziale del paziente con sospetta EP, non hanno sostanzialmente contribuito a perfezionare una strategia diagnostica, vista l'aspecificità dei loro rilievi.

Allo scopo di affinare il processo diagnostico dell'EP e di ridurre ulteriormente il ricorso all'angiografia polmonare, a partire dagli anni '90 sono state elaborate diverse strategie diagnostiche rappresentate da una serie di percorsi decisionali ramificati che, oltre alla scintigrafia polmonare, prevedono, in modo variabile nei diversi studi di validazione, il calcolo della probabilità clinica *a priori*, l'uso di un test di laboratorio (D-dimero), l'uso dell'ecografia compressiva semplificata^{8,21-33}. La messa a punto di modelli di stima empirica o mediante sistemi a punteggio della probabilità clinica *a priori* deriva dall'applicazione del teorema di Bayes sulla probabilità condizionata^{8,21-29}; i modelli più noti sono lo score di Wells semplificato ed il Geneva score modificato (Tabelle 1 e 2)³⁰⁻³³. Il calcolo della probabilità clinica *a priori*, integrato con i rilievi scintigrafici, ha permesso di elevare rispettivamente il VPP della scintigrafia ad alta probabilità e il VPN della scintigrafia a bassa probabilità al 96%, dimostrando l'efficacia e la sicurezza della strategia diagnostica, pur restando piuttosto elevato il numero di pazienti con diagnosi non conclusiva. L'esame di laboratorio consiste nel dosag-

Tabella 1. Score di Wells semplificato.

Criteri	Punteggio
Sintomi e segni clinici di TVP	3.0
Pregresso episodio di TVP o EP	1.5
Cancro attivo	1.0
Immobilizzazione o chirurgia nelle ultime 4 settimane	1.5
Emottisi	1.0
Frequenza cardiaca >100 b/min	1.5
EP più probabile di una diagnosi alternativa	3.0
Probabilità clinica di EP	Totale
Improbabile	≤4
Probabile	>4

EP = embolia polmonare; TVP = trombosi venosa profonda.

Tabella 2. Geneva score.

Criteri	Punteggio
<i>Versione originale</i> ³¹	
Età (anni)	
60-79	1
≥80	2
Pregressa TVP o EP	2
Chirurgia recente	3
Frequenza cardiaca >100 b/min	1
PaCO ₂ (mmHg)	
<36.2	2
36.2-38.9	1
PaO ₂ (mmHg)	
<48.8	4
48.8-59.9	3
60-71.2	2
71.3-82.4	1
Radiografia del torace	
Atelettasia discoide/subsegmentaria	1
Sollevamento dell'emidiaframma	1
<i>Versione modificata</i> ³³	
Età >65 anni	1
Pregressa TVP o EP	3
Chirurgia o frattura nell'ultimo mese	2
Cancro attivo	2
Dolore monolaterale alla gamba	3
Emottisi	2
Frequenza cardiaca (b/min)	
75-94	3
≥95	5
Dolore alla palpazione di una vena profonda ed edema monolaterale alla gamba	4
Probabilità clinica di EP	Totale
Bassa	0-3
Intermedia	4-10
Alta	≥11

EP = embolia polmonare; PaCO₂ = pressione parziale arteriosa di anidride carbonica; PaO₂ = pressione parziale arteriosa di ossigeno; TVP = trombosi venosa profonda.

gio del D-dimero, prodotto di degradazione della fibrina che funge da rivelatore indiretto di un processo trombotico. La taratura del test a valori tali da ottenere il massimo VPN^{34,35}, ha conseguito il notevole risultato di escludere l'EP in circa un terzo dei soggetti non ospedalizzati con sospetto clinico, bassa probabilità clinica *a priori* e valori normali di D-dimero, senza ulteriori indagini diagnostiche^{4,23,32,33,36-42}. Un'ecografia compressiva normale in pazienti con probabilità clinica media-bassa e scintigrafia polmonare non diagnostica esclude con sufficiente accuratezza la presenza di EP^{28,29}, ma questi criteri di esclusione sono presenti solamente in circa il 20% dei soggetti con scintigrafia non diagnostica. Con tali percorsi diagnostici il ricorso all'angiografia polmonare non viene annullato ma è limitato ai casi dubbi o discordanti.

Queste strategie, sicuramente dotate di una solida base scientifica e create specificatamente per l'uso clinico, non risultano diffuse nella pratica medica corren-

te, verosimilmente per una serie di limitazioni, quali l'eccessiva soggettività nel valutare la diagnosi alternativa, l'elevato numero di parametri da ricordare, l'inapplicabilità in alcune categorie di pazienti, la mancanza di un unico esame di laboratorio standardizzato, la sua scarsa utilità nei soggetti ospedalizzati, in quelli con infezioni, neoplasie, negli anziani e in tutti i pazienti dopo 10-14 giorni dall'evento tromboembolico. Un limite del tutto particolare è inoltre rappresentato dalla ben dimostrata avversione nei confronti dei modelli clinici a punteggio da parte di molti medici⁴³⁻⁴⁵, in ciò più o meno inconsciamente confortati dalla segnalazione che l'uso della cosiddetta "gestalt" clinica, soprattutto se praticata dal medico esperto, avrebbe un'efficacia paragonabile a quella dei sistemi a punteggio standardizzati.

Infine queste strategie diagnostiche sono state pensate sostanzialmente per i pazienti con EP emodinamicamente stabile; nel caso, viceversa, di un'EP emodinamicamente instabile, o associata a shock cardiogeno, tali strategie perdono il loro valore, in parte o del tutto; in tali circostanze diventa estremamente preziosa la disponibilità dell'ecocardiografo nel dipartimento di emergenza. Nei paragrafi successivi si accennerà alle nuove possibilità offerte dalla TAC anche nei pazienti critici.

L'avvento della tomografia assiale computerizzata

Negli stessi anni in cui diventavano disponibili le evidenze scientifiche a supporto dell'uso della scintigrafia polmonare e delle prime strategie diagnostiche, si iniziava a valutare l'utilità della TAC nella diagnosi di EP. Le prime comunicazioni risalgono agli anni '80⁴⁶⁻⁵². Nel 1992 Remy-Jardin et al.⁵³ confrontavano le immagini dei vasi polmonari acquisite mediante una TAC spirale a singolo detettore con quelle angiografiche, inaugurando così l'uso della TAC spirale nella diagnosi di EP. Nonostante fossero già evidenti i potenziali vantaggi ottenibili con la TAC, dovettero trascorrere altri 10 anni prima di poter assistere alla sua definitiva consacrazione, a causa della relativa inaccuratezza della TAC spirale a singolo detettore sia nel riconoscere i tromboemboli polmonari più piccoli che nel descriverli accuratamente. L'anno decisivo in cui la TAC spirale assume un ruolo rilevante per la diagnosi di EP è il 2000, quando diventa disponibile la TAC spirale multi-detettore o multistrato a 4 detettori: da allora le evidenze scientifiche si sono rapidamente accumulate e le strategie diagnostiche sono state modificate allo scopo di incorporarvi la cosiddetta angiografia virtuale TAC.

Diversi studi⁵⁴ riportano, per la TAC a singolo detettore, valori di sensibilità e specificità variabili rispettivamente da 53% a 91% e da 78% a 97%.

Per la TAC multidetettore vengono invece riportati valori variabili di sensibilità e specificità da 83% a 100% e da 89% a 97% rispettivamente⁵⁵⁻⁶², per dispositivi fino a 16 detettori (Tabella 3)^{4,25,42,53,57-76}.

Tabella 3. Sensibilità e specificità della tomografia assiale computerizzata spirale; tassi di recidiva di malattia tromboembolica venosa (MTEV) negli studi prospettici nei quali la tomografia assiale computerizzata spirale esclude l'embolia polmonare (EP).

Autore	Anno	N. pazienti	Prevalenza di EP (%)	Sensibilità (%)	Specificità (%)	MTEV a 3 mesi (%; IC 95%)
Remy-Jardin et al. ⁵³	1992	42	45	95	96	–
Teigen et al. ⁶³	1995	60	39	65	97	–
Goodman et al. ⁶⁴	1995	20	55	64	89	–
Remy-Jardin et al. ⁶⁵	1996	75	57	91	78	–
van Rossum et al. ⁶⁶	1996	249	17	95	97	–
Sostman et al. ⁶¹	1996	28	–	75	89	–
Mayo et al. ⁶⁷	1997	139	33	89	98	–
Ferretti et al. ⁶⁸	1997	164	–	–	–	5.4
Bergin et al. ⁶⁰	1997	47	–	86	68	–
Pruszczyk et al. ⁶²	1997	49	–	98	90	–
Garg et al. ⁶⁹	1998	24	25	67	100	–
Drucker et al. ⁵⁸	1998	47	–	57	89	–
Garg et al. ⁷⁰	1999	126	–	–	–	1.3
Lomis et al. ⁷¹	1999	143	–	–	–	0
Herold et al. ⁵⁹	1999	391	–	60	91	–
Goodman et al. ⁷²	2000	198	–	–	–	1.0
Ost et al. ⁷³	2001	103	–	–	–	4.2
Gottsater et al. ⁷⁴	2001	305	–	–	–	1.4
Musset et al. ²⁵	2002	525	–	–	–	1.8 (0.8-3.3)
van Strijen et al. ⁷⁵	2003	512	–	–	–	0.8 (0.8-3.5)
Perrier et al. ⁴	2004	450	–	–	–	1.7 (0.8-3.5)
van Belle et al. ⁴²	2006	2204	–	–	–	1.3 (0.7-2.0)
Stein et al. ⁵⁷	2006	824	–	–	–	–
CTA			–	83	96	–
CTA-CTV			–	90	95	–
Righini et al. ⁷⁶	2008	1819	–	–	–	0.3

IC = intervallo di confidenza; CTA = angiografia-tomografia assiale computerizzata; CTV = flebografia-tomografia assiale computerizzata.

Il miglioramento dell'accuratezza diagnostica è legato al consistente progresso della tecnologia degli ultimi anni⁷⁷⁻⁸³; in particolare il notevole miglioramento della risoluzione spaziale e temporale, così come dell'opacizzazione vascolare arteriosa, ha consentito di esplorare i rami vascolari fino a livello sottosegmentario^{77,82,84}.

Attualmente la maggior parte degli esami risulta libera da artefatti di movimento, con una migliore qualità delle immagini anche nei pazienti critici disnoici, non collaboranti, come, per esempio, quelli dei reparti di rianimazione o del dipartimento di emergenza^{79,85-87}. La recente introduzione della TAC multidetettore a 64 detettori, anche a doppio tubo radiogeno, consente un'ulteriore riduzione dei tempi di scansione (esame eseguibile in non più di 5 s, con risoluzione spaziale al di sotto del millimetro) e dell'iniezione del mezzo di contrasto (non più di 50 ml)^{88,89}.

Il doppio tubo radiogeno ("a doppia sorgente"), introdotto soprattutto per lo studio delle arterie coronarie, consente la modulazione dell'esame con radiazioni ad energie diverse (solitamente a voltaggi di 80 e 120 Kv)⁹⁰⁻⁹³, ottenendo così informazioni sulla perfusione polmonare, e ciò consente la costruzione di mappe perfusorie che evidenziano le aree prive di vascolarizzazione⁹⁴. Tale tecnica è ancora in fase di studio per valutarne l'utilità.

Le TAC multidetettore di nuova generazione (64 e 128 strati), introdotte soprattutto per lo studio coronarico, giungono a risoluzioni spaziali submillimetriche, tali da permettere la visualizzazione dell'intero albero vascolare arterioso polmonare e non solo dei rami arteriosi maggiori, ciò che costituiva uno dei potenziali limiti delle TAC di precedente generazione. Per quanto riguarda le modalità di elaborazione delle immagini ottenute, le ricostruzioni multiplanari consentono di ottenere un miglioramento diagnostico soprattutto per quanto riguarda quei vasi arteriosi che decorrono lungo il piano di scansione^{95,96}; la ricostruzione di sezioni perpendicolari all'asse principale consente una visione tipicamente assiale dello stesso vaso; tale tecnica trova il massimo risultato con scanner che acquisiscono le sezioni originarie utilizzando "voxel" isometrici (il "voxel" è un'unità di misura dell'intensità di segnale applicato in questo caso ad un volume corporeo, che potrà poi essere correlato ai tipici "pixel" delle immagini bidimensionali per la visualizzazione tridimensionale, per esempio in una lastra radiografica), in quanto in esse le ricostruzioni hanno la medesima risoluzione spaziale delle acquisizioni assiali originarie.

La TAC multidetettore ad alta definizione può essere opportunamente sincronizzata alla traccia elettrocardiografica permettendo di studiare simultaneamente le sezioni cardiache destre e di valutare la presenza di una

disfunzione ventricolare destra⁹⁷⁻¹⁰⁰, che recenti studi hanno dimostrato correlare con una prognosi peggiore, anche nei pazienti con EP normotesi¹⁰¹⁻¹⁰⁶. La valutazione delle camere cardiache di destra può comunque essere effettuata, in modo meno preciso, anche senza l'utilizzo della sincronizzazione elettrocardiografica⁹⁸. La TAC multidetettore sincronizzata alla traccia elettrocardiografica è in grado inoltre di valutare simultaneamente anche il circolo coronarico e l'aorta toracica: questa nuova strategia diagnostica per la quale è stato coniato il significativo termine "a tripla esclusione" consente di risolvere con un unico esame la diagnosi differenziale fra EP, patologia coronarica acuta e dissecazione aortica, che spesso esordiscono con sintomi e segni simili^{100,107,108}.

La sincronizzazione con la traccia elettrocardiografica ha come svantaggio quello di allungare l'esame, circostanza ovviamente problematica nei pazienti critici.

È bene rammentare, a questo punto, che al rapido e, per certi versi, impressionante sviluppo tecnologico della TAC multidetettore non ha potuto seguire una altrettanto celere verifica scientifica: infatti, la quasi totalità delle evidenze tuttora disponibili sono rappresentate da studi diagnostici o di "gestione clinica" relativi a TAC spirali con singolo detettore o multidetettore fino a 16 detettori^{53,57,63-67,69,80,81,109-112} (Tabella 3).

Diversi studi hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della TAC nella diagnosi di EP^{4,25,42,57,68,70-75}; di questi meritano un cenno particolare lo studio Christopher⁴², lo studio PIOPED II⁵⁷, pubblicati entrambi nel 2006 e un recente lavoro di Righini et al.⁷⁶, pubblicato nel 2008; anche in questi studi sono state valutate TAC multidetettore con numero variabile di detettori.

Lo studio Christopher⁴² ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza di un approccio diagnostico semplice e pragmatico, caratterizzato da una serie di scelte dicotomiche basate su tre soli elementi di valutazione: score di Wells, D-dimero, angiografia virtuale TAC. In un terzo dei 3306 pazienti arruolati con sospetta EP, la diagnosi è stata esclusa senza ricorrere alla TAC (bassa probabilità clinica e D-dimero normale) con un tasso di eventi tromboembolici a 3 mesi pari a 0.5% (intervallo di confidenza [IC] 95% 0.2-1.1%) (si consideri il tasso di riferimento dopo angiografia polmonare negativa, pari a circa il 2%); in tutti gli altri casi la diagnosi è stata esclusa dalla TAC multidetettore, con un tasso di eventi tromboembolici a 3 mesi pari a 1.3% (IC 95% 0.7-2.0%). Il tasso di inapplicabilità dell'algoritmo è risultato dell'1.5% ed una decisione terapeutica è risultata possibile nel 97.9% dei casi; il 20% dei pazienti ha ricevuto una diagnosi alternativa. Il disegno sperimentale non permetteva il calcolo del tasso di falsi positivi, che si può ragionevolmente ritenere basso, vista la prevalenza di EP, risultata confrontabile con quella della letteratura.

Lo studio PIOPED II⁵⁷ ha valutato il valore predittivo dell'angiografia virtuale TAC in 824 pazienti mediante il confronto con un test di riferimento composi-

to piuttosto complesso, costituito da diversi elementi, quali lo score di Wells, la scintigrafia polmonare, l'angiografia polmonare in alcuni casi e l'ecografia compressiva degli arti inferiori; nella maggioranza dei pazienti, inoltre, lo studio TAC veniva esteso al sistema venoso degli arti inferiori (flebografia virtuale TAC). I VPP e VPN dell'angiografia virtuale TAC nei pazienti con rispettivamente elevata e bassa probabilità clinica sono risultati entrambi pari al 96%, valore aumentato solo marginalmente (97%) nei pazienti sottoposti anche a flebografia virtuale TAC; i valori di sensibilità della sola angiografia TAC risultavano bassi, con un tasso di falsi negativi del 17%, perché nella maggioranza dei casi era stata usata la TAC multidetettore a 4 detettori (Tabella 3).

Righini et al.⁷⁶ hanno randomizzato 1819 pazienti con sospetta EP a ricevere due diverse strategie diagnostiche: in un braccio dello studio i pazienti con probabilità clinica elevata o media-bassa secondo il Geneva score modificato ma con D-dimero elevato venivano sottoposti all'ecografia venosa compressiva; se questa escludeva una trombosi venosa, i pazienti venivano quindi sottoposti all'angiografia virtuale TAC da 16 a 64 detettori; in caso di elevata probabilità clinica ed angiografia virtuale TAC normale o in caso di esame TAC inconcludente, venivano eseguite una scintigrafia polmonare o un'angiografia polmonare; nell'altro braccio dello studio non veniva eseguita l'ecografia e i pazienti con probabilità clinica elevata o media-bassa ma con D-dimero elevato venivano subito sottoposti all'angiografia virtuale TAC. Come già accennato nel paragrafo sulla diagnosi "classica", la presenza di una trombosi venosa profonda è un'informazione già usata in passato in altre strategie diagnostiche allo scopo di ridurre il tasso di falsi negativi dopo l'esecuzione di una TAC o di una scintigrafia. I risultati di questo studio hanno mostrato che, usando TAC multidetettore da 16 detettori e oltre, non vi è alcuna differenza nelle due strategie diagnostiche (0%; IC 95% -0.9%;0.8%) con un tasso di eventi tromboembolici a 3 mesi dello 0.3%. Il tasso di angiografie virtuali TAC non diagnostiche è risultato pari a circa il 2%.

A questo punto abbiamo a disposizione numerose informazioni sulle quali riflettere per tentare di rispondere alla domanda posta a titolo di questa rassegna.

Cosa abbiamo imparato dalla letteratura e dall'esperienza sul campo?

Innanzitutto possiamo ragionevolmente affermare che l'adozione dell'angiografia virtuale TAC offre una serie di innegabili vantaggi nei confronti della scintigrafia polmonare: consente di visualizzare direttamente il materiale tromboembolico, è eseguibile nei pazienti cardiopneumopatici, in quelli critici e in quelli afferenti al dipartimento di emergenza, è disponibile 24/24 h,

anche in strutture sanitarie decentrate, consente un' immediata diagnosi alternativa, una certa riduzione dei costi, una minore dipendenza nella lettura delle immagini^{113,114} e ha un tasso molto basso di esami non diagnostici. Di converso l'angiografia virtuale TAC non è la "panacea" a tutti i problemi diagnostici dell'EP: una singola angiografia virtuale TAC, di pochi secondi, espone il paziente ad una dose di radiazioni equivalente a qualche centinaio di radiografie standard del torace, ed il rischio di cancro della mammella nelle donne con meno di 35 anni esposte a tali radiazioni risulta aumentato, secondo alcuni, fino al 102%^{115,116}, restando un problema aperto e tuttora dibattuto. Il vantaggio marginale nell'eseguire contemporaneamente un'angiografia virtuale TAC ed una flebografia virtuale TAC, come proposto dagli estensori dello studio PIOPED II, non sembra sufficientemente bilanciata dai rischi dovuti all'ulteriore, anche se piccola, esposizione alle radiazioni ionizzanti soprattutto delle gonadi ed alla conseguente necessità di aumentare la quantità di mezzo di contrasto. Bisogna inoltre rammentare che frequentemente i pazienti sono esposti a più esami radiologici e/o scintigrafici ravvicinati. Il rischio, basso ma costante, di eventi avversi, anche fatali, da mezzo di contrasto iodato deve sempre essere considerato. Esistono categorie di pazienti che presentano una controindicazione, relativa o assoluta, alla TAC multidetettore, ad esempio i pazienti con insufficienza renale severa, quelli con storia di allergia ai mezzi di contrasto, quelli con infarto miocardico recente e quelli in stato di shock conclamato; negli studi di riferimento fino al 30% dei pazienti con sospetta EP non ha eseguito la TAC multidetettore in quanto controindicata; probabilmente nella pratica clinica questa percentuale è minore. La radioprotezione in gravidanza è tuttora un tema "delicato" anche per i risvolti medico-legali che comporta: il rischio per il feto in caso di esecuzione di un'angiografia virtuale TAC per sospetta EP sembra basso e comunque non molto diverso da quello indotto da una scintigrafia polmonare¹¹⁷; in questi casi la scelta dell'una o dell'altra metodica diagnostica resta opinabile e deve sempre essere attentamente valutata in rapporto al beneficio atteso.

Non è ancora possibile raccomandare l'uso isolato della TAC spirale a singolo detettore e nemmeno quello dell'angiografia virtuale TAC per la diagnosi di EP. Come per la scintigrafia polmonare la migliore strategia diagnostica attualmente disponibile prevede l'integrazione fra stima della probabilità clinica *a priori* mediante score di Wells o Geneva score, dosaggio del D-dimero, TAC spirale (preferibilmente angiografia virtuale TAC) o scintigrafia polmonare. Se i pazienti con sospetto clinico di EP mostrano sintomi e/o segni clinici sospetti di trombosi venosa profonda, la sua conferma ecografica è sufficiente per attestare indirettamente la presenza di EP ed iniziare il trattamento anti-coagulante senza necessità di ulteriori indagini strumentali.

Bisognerebbe dichiarare esplicitamente quale tipo di TAC e quale spessore minimo di collimazione viene usato per descrivere l'esame; i risultati dello studio SCENIC¹¹⁸ e dello studio PIOPED II⁵⁷ concordano nel dimostrare una percentuale di falsi negativi fino al 20%, usando una TAC multidetettore a 4 detettori. Tali rilievi non sono privi di implicazioni pratiche, nonostante molti ospedali siano già dotati di strumentazione radiologica aggiornata: si consideri, ad esempio, che in alcune radiologie convivono strumentazioni TAC di diversa generazione e può capitare che, nello stesso ospedale, vengano eseguite TAC con resa diagnostica ben diversa fra loro. Il prossimo futuro della TAC multidetettore è ricco di aspettative e già ora fioriscono strategie innovative di grande interesse, ma è importante non farsi travolgere dalle "mode" del momento, anche in questo campo: il problema del possibile aumento di diagnosi falsamente positive non può che acuirsi con l'affinamento tecnologico della TAC multidetettore ed inoltre anche le strategie diagnostiche più innovative dovrebbero sempre essere sottoposte al vaglio della prova scientifica rigorosa, prima di essere applicate nella pratica clinica routinaria.

Tre punti dovrebbero essere ben chiari, soprattutto per il clinico:

- 1) la corretta utilizzazione della TAC nella pratica clinica routinaria richiede ancora, così come per la scintigrafia polmonare, la rigorosa aderenza alle strategie diagnostiche di riferimento formalmente pubblicate; se ciò non è possibile o se si ha a disposizione una TAC multidetettore con meno di 16 detettori, allora il medico curante dovrà procedere con ulteriori indagini, se il paziente con TAC multidetettore negativa risulta ad elevata probabilità clinica di EP;
- 2) la TAC multidetettore ad alta definizione (64 detettori) visualizza, a volte, trombi isolati in rami sottosegmentari, peraltro solamente in piccole percentuali (1-5%) di pazienti con sospetta EP, paragonabili a precedenti studi angiografici in cui le percentuali si attestavano tra il 4% e il 6%; molti considerano questi rilievi clinicamente non rilevanti e probabilmente da non trattare con anticoagulanti; certamente esistono alcuni soggetti, ad esempio gli anziani o i pazienti con riserva cardiorespiratoria già ridotta, nei quali anche una piccola embolia potrebbe risultare clinicamente significativa e non dovrebbe pertanto essere sistematicamente trascurata;
- 3) la scintigrafia polmonare resta un'indagine sufficientemente accurata, quando ben condotta, anche se con l'avvento dell'angiografia virtuale TAC a 64 detettori ha probabilmente perso il primato di metodica più sensibile per la diagnosi dell'EP. Indispensabile nei pazienti con controindicazioni alla TAC o in caso di temporanea indisponibilità di quest'ultima, la scintigrafia polmonare potrebbe essere ancora preferibile nelle giovani donne, nei casi dubbi o quando il sospetto clinico sia particolarmente basso.

Nella Figura 1 viene presentato l'algoritmo per la diagnosi di EP, applicabile per l'angiografia virtuale

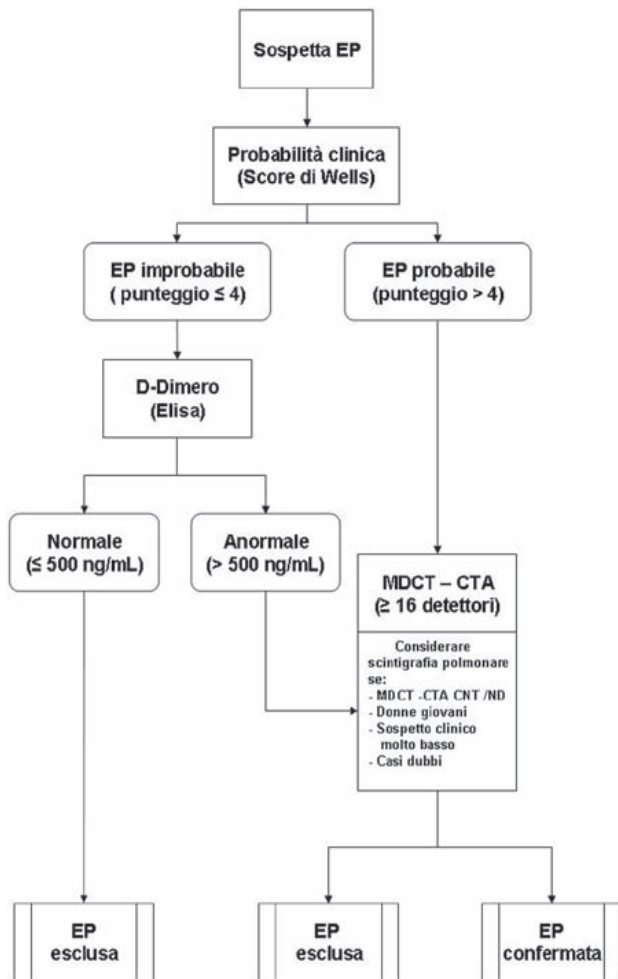


Figura 1. L'algoritmo clinico-strumentale per la diagnosi di embolia polmonare (EP). CNT/ND = controindicata/non disponibile; MDCT-CTA: angiografia virtuale-tomografia computerizzata multidetettore.

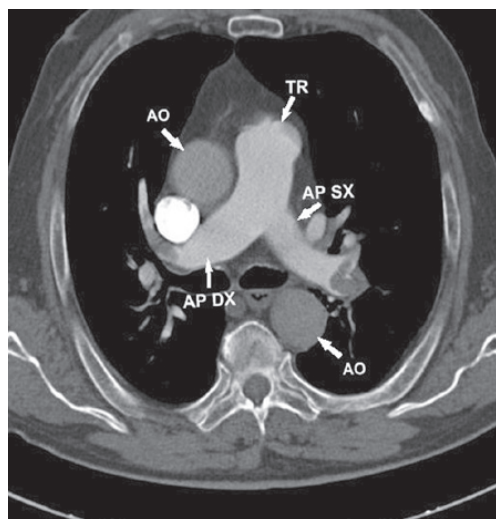


Figura 2. Tomografia assiale computerizzata multidetettore a 64 detettori. Piano di scansione passante per i rami principali arteriosi polmonari. Difetti di riempimento tromboembolici interessano le origini delle diramazioni per i rami segmentari bilateralmente. Tronco principale (TR) dell'arteria polmonare di calibro ampio, segno di ipertensione polmonare. AO = aorta; AP DX = arteria polmonare destra; AP SX = arteria polmonare sinistra.

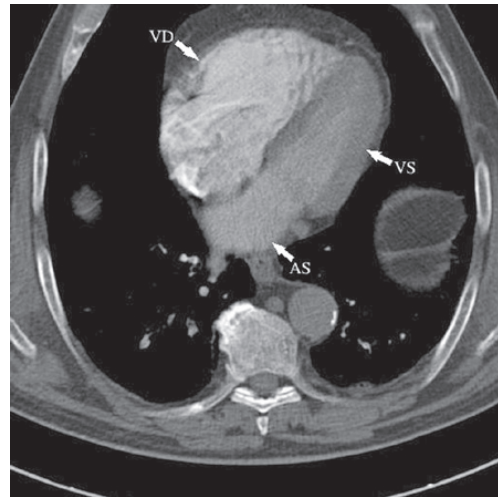


Figura 3. Tomografia assiale computerizzata multidetettore a 64 detettori. Scansioni cardiache dell'esame descritto nella Figura 2. Dilatazione del ventricolo destro (VD), senza significativo ispessimento di parete, segno compatibile con sovraccarico acuto di pressione. AS = atrio sinistro; VS = ventricolo sinistro.

TAC da 16 detettori e oltre. Negli altri casi ci si può riferire a quanto già sottolineato nel testo.

In conclusione, la TAC spirale ad alta definizione (Figure 2 e 3) ha realmente cambiato la gestione del paziente con EP acuta e promette di cambiarla ulteriormente in un prossimo futuro, rendendo la diagnosi di EP più accurata, più completa e più semplice, ma in diverse occasioni bisognerà ancora fare affidamento sulla propria esperienza clinica e sulla più datata ma ancora preziosa scintigrafia polmonare.

Riassunto

L'embolia polmonare (EP) è frequente e gravata da una significativa mortalità, se non diagnosticata precocemente. La diagnosi di EP rappresenta tuttora una sfida, principalmente a causa della bassa specificità dei rilievi clinici che ne ostacola la diagnosi precoce. Fino a tempi recenti le strategie diagnostiche dell'EP prevedevano l'uso della scintigrafia polmonare, generalmente integrata in algoritmi che contemplavano il calcolo della probabilità clinica *a priori* e la determinazione del D-dimero. Tali modi di diagnosticare l'EP, soddisfacenti in diverse occasioni, hanno una serie di limitazioni, la maggiore delle quali è l'elevato tasso di esami non diagnostici. La diffusione della tomografia assiale computerizzata (TAC) ha rapidamente modificato le strategie diagnostiche esistenti diventando la metodica diagnostica di prima scelta per la diagnosi di EP. Inoltre, la TAC sta sperimentando un rapido aggiornamento tecnologico che delinea nuovi orizzonti nella diagnosi di EP. Ciononostante, anche la TAC ha una serie di limitazioni, che devono essere attentamente considerate per permettere al medico di scegliere la migliore strategia diagnostica per ogni singolo paziente. Questa rassegna analizza le evidenze disponibili sull'efficacia e sicurezza delle diverse strategie diagnostiche per l'EP, ne sottolinea pregi e difetti ed accenna alle future applicazioni diagnostiche per la diagnosi di EP ottenibili con la TAC.

Parole chiave: Embolia polmonare; Scintigrafia polmonare; Tomografia computerizzata.

Bibliografia

1. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-9.
2. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006; 113: 577-82.
3. West J, Goodacre S, Sampson F. The value of clinical features in the diagnosis of acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *QJM* 2007; 100: 763-9.
4. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004; 116: 291-9.
5. Wagner HN, Sagiston DC, McAfee JG, et al. Diagnosis of massive pulmonary embolism in man by radioisotope scanning. *N Engl J Med* 1964; 271: 377-84.
6. Johnson PM. The role of lung scanning in pulmonary embolism. *Semin Nucl Med* 1971; 1: 161-84.
7. Juni JE, Alavi A. Lung scanning in the diagnosis of pulmonary embolism: the emperor redressed. *Semin Nucl Med* 1991; 21: 281-96.
8. **The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-9.**
Lo studio PIOPED mette a punto i criteri scintigrafici di diagnosi dell'embolia polmonare.
9. Gottschalk A, Juni JE, Sostman HD, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part I. Data collection and tabulation. *J Nucl Med* 1993; 34: 1109-18.
10. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med* 1993; 34: 1119-26.
11. Hull RD, Hirsh J, Cater CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891-9.
12. Howarth DM, Booker JA, Voutnis DD. Diagnosis of pulmonary embolism using ventilation/perfusion lung scintigraphy: more than 0.5 segment of ventilation/perfusion mismatch is sufficient. *Intern Med J* 2006; 36: 281-8.
13. de Groot MR, Turkstra F, van Marwijk KM, Oostdijk AH, van Beek EJ, Buller HR. Value of chest X-ray combined with perfusion scan versus ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2000; 83: 412-5.
14. Forbes KP, Reid JH, Murchison JT. Do preliminary chest X-ray findings define the optimum role of pulmonary scintigraphy in suspected pulmonary embolism? *Clin Radiol* 2001; 56: 397-400.
15. Bajc M, Bitzen U, Olsson B, Perez de Sa V, Palmer J, Jonson B. Lung ventilation/perfusion SPECT in the artificially embolized pig. *J Nucl Med* 2002; 43: 640-7.
16. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnken AH, Buell U. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med* 2004; 45: 1501-8.
17. Senden TJ, Moock KH, Gerald JF, et al. The physical and chemical nature of technegas. *J Nucl Med* 1997; 38: 1327-33.
18. Hartmann IJ, Hagen PJ, Stokkel MP, Hoekstra OS, Prins MH. Technegas versus 81mKr ventilation-perfusion scintigraphy: a comparative study in patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Nucl Med* 2001; 42: 393-400.
19. Trujillo NP, Pratt JP, Talusani S, Quaife RA, Kumpe D, Lear JL. DTPA aerosol in ventilation/perfusion scintigraphy for diagnosing pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1997; 38: 1781-3.
20. Reinartz P, Kaiser HJ, Wildberger JE, Gordji C, Nowak B, Buell U. SPECT imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: automated detection of match and mismatch defects by means of image-processing techniques. *J Nucl Med* 2006; 47: 968-73.
21. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1387-93.
22. Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 531-6.
23. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190-5.
24. Sanson BJ, Lijmer JG, Mac Gillavry MR, Turkstra F, Prins MH, Buller HR. Comparison of a clinical probability estimate and two clinical models in patients with suspected pulmonary embolism. ANTELOPE Study Group. *Thromb Haemost* 2000; 83: 199-203.
25. Musset D, Parent F, Meyer G, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002; 360: 1914-20.
26. Chunilal SD, Eikelboom JW, Attia J, et al. Does this patient have pulmonary embolism? *JAMA* 2003; 290: 2849-58.
27. Chagnon I, Bounameaux H, Aujesky D, et al. Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2002; 113: 269-75.
28. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005.
29. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000; 160: 512-6.
30. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416-20.
31. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92-7.
32. **Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135: 98-107.**
In questo studio viene presentato lo score di Wells semplificato, per la determinazione della probabilità clinica a priori di embolia polmonare.
33. **Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144: 165-71.**
In questo studio viene presentato il Geneva score modificato, per la determinazione della probabilità clinica a priori di embolia polmonare.
34. Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Reber G. Plas-

- ma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thromb Haemost* 1994; 71: 1-6.
35. de Moerloose P, Desmarais S, Bounameaux H, et al. Contribution of a new, rapid, individual and quantitative automated D-dimer ELISA to exclude pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1996; 75: 11-3.
 36. Ten Wolde M, Hagen PJ, Macgillavry MR, et al. Non-invasive diagnostic work-up of patients with clinically suspected pulmonary embolism; results of a management study. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1110-7.
 37. Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, van der HC, Buller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1631-5.
 38. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005; 352: 1760-8.
 39. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Value of D-dimer testing for the exclusion of pulmonary embolism in patients with previous venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2006; 166: 176-80.
 40. Klok FA, Kruisman E, Spaan J, et al. Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 40-4.
 41. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008; 99: 229-34.
 42. **van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al, for the Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172-9. Questo studio propone un semplice e pragmatico algoritmo per la diagnosi di embolia polmonare.**
 43. Runyon MS, Webb WB, Jones AE, Kline JA. Comparison of the unstructured clinician estimate of pretest probability for pulmonary embolism to the Canadian score and the Charlotte rule: a prospective observational study. *Acad Emerg Med* 2005; 12: 587-93.
 44. Rosen MP, Sands DZ, Morris J, Drake W, Davis RB. Does a physician's ability to accurately assess the likelihood of pulmonary embolism increase with training? *Acad Med* 2000; 75: 1199-205.
 45. Kabrhel C, Camargo CA Jr, Goldhaber SZ. Clinical gestalt and the diagnosis of pulmonary embolism: does experience matter? *Chest* 2005; 127: 1627-30.
 46. Sinner WN. Computed tomographic patterns of pulmonary thromboembolism and infarction. *Comput Assist Tomogr* 1978; 2: 395-9.
 47. Godwin JD, Webb WR, Gamsu G, Ovenfors CO. Computed tomography of pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol* 1980; 135: 691-5.
 48. Sinner WN. Computed tomography of pulmonary thromboembolism. *Eur J Radiol* 1982; 2: 8-13.
 49. DiCarlo LA, Schiller NB, Herfkens RL, Brundage BH, Lipton MJ. Noninvasive detection of proximal pulmonary artery thrombosis by two-dimensional echocardiography and computed tomography. *Am Heart J* 1982; 104: 879-81.
 50. Breatnach E, Stanley RJ. CT diagnosis of segmental pulmonary artery embolus. *Comput Assist Tomogr* 1984; 8: 762-4.
 51. Chintapelli K, Thorsen MK, Olson DL, Goodman LR, Gurney J. Computed tomography of pulmonary thromboembolism and infarction. *J Comput Assist Tomogr* 1988; 12: 553-9.
 52. Kalebo P, Wallin J. Computed tomography in massive pulmonary embolism. *Acta Radiol* 1989; 30: 105-7.
 53. Remy-Jardin M, Remy J, Watinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique - comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992; 185: 381-7.
 54. Safriel Y, Zinn H. CT pulmonary angiography in the detection of pulmonary emboli: a meta-analysis of sensitivities and specificities. *Clin Imaging* 2002; 26: 101-5.
 55. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurrolle B, et al. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology* 2000; 217: 447-55.
 56. Winer-Muram HT, Rydberg J, Johnson MS, et al. Suspected acute pulmonary embolism: evaluation with multi-detector row CT versus digital subtraction pulmonary arteriography. *Radiology* 2004; 233: 806-15.
 57. **Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-27. Lo studio PIOPED II, uno dei maggiori studi di riferimento per la tomografia computerizzata multidetettore.**
 58. Drucker EA, Rivitz SM, Shepard JA, et al. Acute pulmonary embolism: assessment of helical CT for diagnosis. *Radiology* 1998; 209: 235-41.
 59. Herold CJ, Hahne J, Ghaye B, Pattynama PM, Schnyder P, Vock P. Prospective evaluation of pulmonary embolism: diagnostic performance of spiral CT angiography in the ESTIPEP trial. [abstract] *Radiology* 1999; 213: 126.
 60. Bergin CJ, Sirlin CB, Hauschildt JP, et al. Chronic thromboembolism: diagnosis with helical CT and MR imaging with angiographic and surgical correlation. *Radiology* 1997; 204: 695-702.
 61. Sostman HD, Layish DT, Tapson VF, et al. Prospective comparison of helical CT and MR imaging in clinically suspected acute pulmonary embolism. *J Magn Reson Imaging* 1996; 6: 275-81.
 62. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs spiral CT. *Chest* 1997; 112: 722-8.
 63. Teigen CL, Maus TP, Sheedy PF, et al. Pulmonary embolism: diagnosis with contrast-enhanced electron-beam CT and comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1995; 194: 313-9.
 64. Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW, et al. Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: helical CT versus angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164: 1369-74.
 65. Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996; 200: 699-706.
 66. van Rossum AB, Treurniet FE, Kieft GJ, Smith SJ, Schepers-Bok R. Role of spiral volumetric computed tomographic scanning in the assessment of patients with clinical suspicion of pulmonary embolism and an abnormal ventilation/perfusion lung scan. *Thorax* 1996; 51: 23-8.
 67. Mayo JR, Remy-Jardin M, Muller NL, et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997; 205: 447-52.
 68. Ferretti GR, Bosson JL, Buffaz PD, et al. Acute pulmonary embolism: role of helical CT in 164 patients with intermediate probability at ventilation-perfusion scintigraphy and normal results at duplex US of the legs. *Radiology* 1997; 205: 453-8.
 69. Garg K, Welsh CH, Feyereabend AJ, et al. Pulmonary embolism: diagnosis with spiral CT and ventilation-perfusion

- scanning - correlation with pulmonary angiographic results or clinical outcome. *Radiology* 1998; 208: 201-8.
70. Garg K, Sieler H, Welsh CH, Johnston RJ, Russ PD. Clinical validity of helical CT being interpreted as negative for pulmonary embolism: implications for patient treatment. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 1627-31.
 71. Lomis NN, Yoon HC, Moran AG, Miller FJ. Clinical outcomes of patients after a negative spiral CT pulmonary arteriogram in the evaluation of acute pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10: 707-12.
 72. Goodman LR, Lipchik RJ, Kuzo RS, Liu Y, McAuliffe TL, O'Brien DJ. Subsequent pulmonary embolism: risk after a negative helical CT pulmonary angiogram - prospective comparison with scintigraphy. *Radiology* 2000; 215: 535-42.
 73. Ost D, Rozenshtein A, Saffran L, Snider A. The negative predictive value of spiral computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism in patients with nondiagnostic ventilation-perfusion scans. *Am J Med* 2001; 110: 16-21.
 74. Gottsater A, Berg A, Centergard J, Frennby B, Nirhov N, Nyman U. Clinically suspected pulmonary embolism: is it safe to withhold anticoagulation after a negative spiral CT? *Eur Radiol* 2001; 11: 65-72.
 75. van Strijen MJ, de Monye W, Schiereck J, et al. Single-detector helical computed tomography as the primary diagnostic test in suspected pulmonary embolism: a multicenter clinical management study of 510 patients. *Ann Intern Med* 2003; 138: 307-14.
 76. **Righini M, Le Gal G, Aujesky D, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371: 1343-52. Lo studio valuta l'efficacia e la sicurezza di due strategie diagnostiche che prevedono l'uso della tomografia computerizzata multidetettore da 16 a 64 detettori.**
 77. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, et al. Peripheral pulmonary arteries: how far does multidetector-row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001; 219: 629-36.
 78. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 109: 2160-7.
 79. Coche E, Verschuren F, Keyeux A, et al. Diagnosis of acute pulmonary embolism in outpatients: comparison of thin-collimation multi-detector row spiral CT and planar ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 2003; 229: 757-65.
 80. Raptopoulos V, Boiselle PM. Multi-detector row spiral CT pulmonary angiography: comparison with single-detector row spiral CT. *Radiology* 2001; 221: 606-13.
 81. Schoepf UJ, Holzknicht N, Helmlberger TK, et al. Subsegmental pulmonary emboli: improved detection with thin-collimation multi-detector row spiral CT. *Radiology* 2002; 222: 483-90.
 82. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* 2003; 227: 455-60.
 83. Brunot S, Corneloup O, Latrabe V, Montaudon M, Laurent F. Reproducibility of multidetector spiral computed tomography in detection of subsegmental acute pulmonary embolism. *Eur Radiol* 2005; 15: 2057-63.
 84. Schoellnast H, Deutschmann HA, Fritz GA, Stessel U, Schaffler GJ, Tillich M. MDCT angiography of the pulmonary arteries: influence of iodine flow concentration on vessel attenuation and visualization. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 1935-9.
 85. Revel MP, Petrover D, Hernigou A, Lefort C, Meyer G, Fria G. Diagnosing pulmonary embolism with four-detector row helical CT: prospective evaluation of 216 outpatients and inpatients. *Radiology* 2005; 234: 265-73.
 86. Kelly AM, Patel S, Carlos RC, Cronin P, Kazerooni EA. Multidetector-row CT pulmonary angiography and indirect venography for the diagnosis of venous thromboembolic disease in intensive care unit patients. *Acad Radiol* 2006; 13: 486-95.
 87. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 144: 390-6.
 88. Flohr T, Stierstorfer K, Raupach R, Ulzheimer S, Bruder H. Performance evaluation of a 64-slice CT-system with z-flying focal spot. *Rofo* 2004; 176: 1803-10.
 89. Flohr TG, Stierstorfer K, Ulzheimer S, Bruder H, Primak AN, McCollough CH. Image reconstruction and image quality evaluation for a 64-slice CT scanner with z-flying focal spot. *Med Phys* 2005; 32: 2536-47.
 90. Schardt P, Deuringer J, Freudenberger J, et al. New X-ray tube performance in computed tomography by introducing the rotating envelope tube technology. *Med Phys* 2004; 31: 2699-706.
 91. Flohr TG, McCollough CH, Bruder H, et al. First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. *Eur Radiol* 2006; 16: 256-68.
 92. Roberts WT, Bax JJ, Davies LC. Cardiac CT and CT coronary angiography: technology and application. *Heart* 2008; 94: 781-92.
 93. Rist C, Johnson TR, Becker CR, Reiser MF, Nikolaou K. New applications for noninvasive cardiac imaging: dual-source computed tomography. *Eur Radiol* 2007; 17 (Suppl 6): F16-F25.
 94. Wildberger JE, Schoepf UJ, Mahnken AH, et al. Approaches to CT perfusion imaging in pulmonary embolism. *Semin Roentgenol* 2005; 40: 64-73.
 95. Prokop M. Multislice CT: technical principles and future trends. *Eur Radiol* 2003; 13 (Suppl 5): M3-M13.
 96. Flohr TG, Schaller S, Stierstorfer K, Bruder H, Ohnesorge BM, Schoepf UJ. Multi-detector row CT systems and image-reconstruction techniques. *Radiology* 2005; 235: 756-73.
 97. Desjardins B, Kazerooni EA. ECG-gated cardiac CT. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 993-1010.
 98. Lu MT, Cai T, Ersoy H, et al. Comparison of ECG-gated versus non-gated CT ventricular measurements in thirty patients with acute pulmonary embolism. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008, in press.
 99. Dogan H, Kroft LJ, Huisman MV, van der Geest RJ, de Roos A. Right ventricular function in patients with acute pulmonary embolism: analysis with electrocardiography-synchronized multi-detector row CT. *Radiology* 2007; 242: 78-84.
 100. Johnson TR, Nikolaou K, Wintersperger BJ, et al. ECG-gated 64-MDCT angiography in the differential diagnosis of acute chest pain. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 76-82.
 101. Giannitsis E, Katus HA. Risk stratification in pulmonary embolism based on biomarkers and echocardiography. *Circulation* 2005; 112: 1520-1.
 102. Scridon T, Scridon C, Skali H, et al. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005; 96: 303-5.
 103. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002; 136: 691-700.
 104. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 110: 3276-80.
 105. Ten Wolde M, Sohne M, Quak E, et al. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1685-9.

106. Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, et al. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2151-6.
107. Gallagher MJ, Raff GL. Use of multislice CT for the evaluation of emergency room patients with chest pain: the so-called "triple rule-out". *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71: 92-9.
108. Takakuwa KM, Halpern EJ. Evaluation of a "triple rule-out" coronary CT angiography protocol: use of 64-Section CT in low-to-moderate risk emergency department patients suspected of having acute coronary syndrome. *Radiology* 2008; 248: 438-46.
109. Perrier A, Howarth N, Didier D, et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2001; 135: 88-97.
110. van Strijen MJ, de Monye W, Kieft GJ, et al. Accuracy of spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective multicenter cohort study of consecutive patients with abnormal perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 17-25.
111. Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, Philbrick JT. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 60: 293-8.
112. Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132: 227-32.
113. van Erkel AR, van Rossum AB, Bloem JL, Kievit J, Pattynama PM. Spiral CT angiography for suspected pulmonary embolism: a costeffectiveness analysis. *Radiology* 1996; 201: 29-36.
114. van Rossum AB, van Erkel AR, van Persijn van Meerten EL, Ton ER, Rebergen SA, Pattynama PM. Accuracy of helical CT for acute pulmonary embolism: ROC analysis of observer performance related to clinical experience. *Eur Radiol* 1998; 8: 1160-4.
115. Schuemichen C. Pulmonary embolism: is multislice CT the method of choice? Against. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005; 32: 107-12.
116. Land CE, Tokunaga M, Tokuoka S, Nakamura N. Early-onset breast cancer in A-bomb survivors. [letter] *Lancet* 1993; 342: 237.
117. Hurwitz LM, Yoshizumi T, Reiman RE, et al. Radiation dose to the fetus from body MDCT during early gestation. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 871-6.
118. Vigo M, Pesavento R, Bova C, et al, for the SCENIC Investigators Group. The value of four-detector row spiral computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 831-7.