

# L'ANGIOPLASTICA NELLE OCCLUSIONI CRONICHE: MOLTA ABILITÀ, PARECCHIE RADIAZIONI E QUALCHE PERPLESSITÀ SU TUTTE LE INDICAZIONI

*A.R. Galassi, S.D. Tomasello, L. Costanzo*

**Dipartimento di Medicina Interna e Malattie Sistemiche,  
Divisione Clinicizzata di Cardiologia,  
Ospedale Ferrarotto, Università degli Studi di Catania.**

Nonostante i progressi nel campo della cardiologia interventistica, la rivascolarizzazione percutanea delle occlusioni croniche coronariche (CTO) rimane tuttora un dilemma irrisolto. In virtù della complessità procedurale, la rivascolarizzazione percutanea delle CTO rappresenta ad oggi la maggiore sfida per il cardiologo interventista. Negli ultimi anni, il recente sviluppo di materiali dedicati, l'impiego di nuove tecniche e l'utilizzo degli stent medicati con la riduzione dei tassi di ristenoosi e riuclusione, hanno consentito di ottenere ottimi risultati in termini di successo procedurale e successo a medio termine.

I meccanismi del fallimento dell'angioplastica sono di solito dovuti all'impossibilità di attraversare la lesione con il filo guida, al subottimale allargamento del lume coronarico associato alla dissezione del vaso, al "recoil" elastico della parete nel tratto più distale, all'impossibilità di dilatare la lesione con un pallone dopo il passaggio in periferia del vaso del filo guida, al fenomeno del "no-reflow" (mancato ripristino del flusso sanguigno a valle della lesione nonostante la completa pervietà del vaso) e ad altri meccanismi più rari<sup>1,2</sup>.

Rispetto alle angioplastiche tradizionali, la ricanalizzazione delle CTO richiede operatori esperti dedicati, materiali specifici e di solito comporta una procedura con tempi più lunghi, con una maggiore esposizione alle radiazioni sia per il paziente che per l'operatore. La percentuale di successo dell'angioplastica nelle CTO varia da operatore a operatore e vi è una curva di apprendimento che porta ad un aumento del successo nel corso del tempo dopo aver eseguito centinaia di procedure<sup>3,4</sup>. In accordo con le ultime linee guida pubblicate nel 2005 dalla Società Europea di Cardiologia, il successo tecnico dell'angioplastica delle CTO è ancora più basso rispetto a quello ottenuto negli altri tipi di lesione ma buoni sono i risultati ottenibili con l'impianto di stent dopo che la guida è riuscita ad attraversare l'occlusione guadagnando il lume distale ed il vero lume del vaso è stato dilatato con palloni multipli<sup>5</sup>. Le linee guida della Società Europea di Cardiologia attestano l'angioplastica delle CTO

in classe IIa di raccomandazione (il peso delle evidenze è in favore dell'utilità/efficacia del trattamento) e livello di evidenza C (dati derivanti da un consensus di esperti e da piccoli trials retrospettivi o da registri). Sebbene sia difficile confrontare l'outcome a medio termine con quello a lungo termine, risultati incoraggianti provengono dalle più rappresentative casistiche degli operatori giapponesi. Negli ultimi 10 anni Tsuchikane, del Toyohashi Heart Center ha riportato la sua personale esperienza nel trattamento delle CTO con un successo medio cresciuto fino al 92.2% nel 2007 (Fig. 1). Di recente, Rathore et al hanno valutato l'outcome procedurale e intraospedaliero in una serie consecutiva di 904 angioplastiche di CTO effettuate nello stesso centro giapponese <sup>6</sup>. Il successo procedurale è stato ottenuto nell'86.2% dei casi, con una percentuale di eventi avversi cardiovascolari maggiori inferiore al 2% <sup>6</sup>. Per quanto riguarda l'esperienza americana, nel registro della Mayo Clinic sono stati valutati i risultati della rivascolarizzazione percutanea di una CTO in una popolazione di 1262 pazienti nell'arco di 25 anni <sup>7</sup>. Il totale dei pazienti sottoposti a trattamento percutaneo di CTO è stato suddiviso in quattro gruppi in accordo al periodo di intervento: il primo gruppo comprendeva 169 pazienti trattati con sola angioplastica con pallone (da Ottobre 1979 a Dicembre 1989); il secondo gruppo rappresentava una popolazione trattata da Gennaio 1990 a Dicembre 1996 (459 pazienti trattati con impianto di stent metallico); il terzo gruppo era composto da 482 pazienti trattati da Gennaio 1997 a Marzo 2003 con impianto di stent metallico seguito da doppia terapia antiaggregante; il quarto gruppo, infine, includeva 152 pazienti trattati con stent medicato da Aprile 2003 a Luglio 2005. Gli autori sono giunti alla conclusione che la percentuale di successo delle procedure CTO non migliorava nel tempo fino all'era degli stent; nonostante ciò, paragonando la popolazione stent con quella

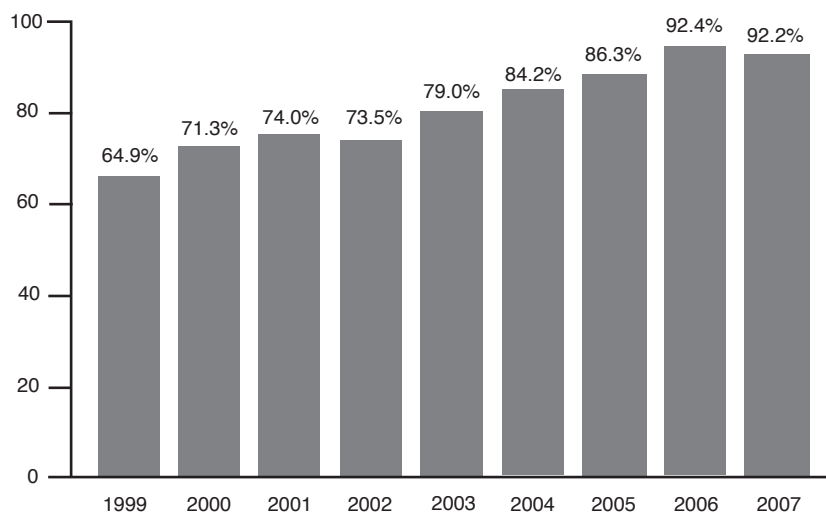


Fig. 1. Percentuale di successo negli anni dell'angioplastica delle occlusioni croniche totali al Toyohashi Heart Center (Giappone); modificato da Dr. Tsuchikane. (I dati sono stati presentati al 10th Seminary of Angioplasty of Chronic Total Occlusions nel 2008).

dell'era pre-stent, i maggiori eventi avversi cardiaci intraospedalieri ad un anno dalla rivascularizzazione si riducevano significativamente di circa il 50%<sup>7</sup>.

### **Definizione clinica ed angiografica di una CTO**

Il criterio temporale utilizzato per definire una CTO è variato ampiamente nel corso degli studi in un range compreso tra > 2 settimane<sup>8</sup> e > 3 mesi<sup>9</sup> e questo spiega parzialmente le differenze tra i vari studi in termini di caratteristiche delle lesioni e outcome procedurale. Per di più, ogni definizione di CTO deve includere elementi differenti, come il grado di restrizione del lume e l'eventuale presenza di flusso anterogrado.

In accordo con l'ultimo consensus dell'EuroCTO Club, una lesione può essere classificata come "occlusione cronica totale" quando è presente flusso TIMI 0 all'interno del segmento occluso in presenza di evidenza clinica o angiografica o di un periodo di occlusione  $\geq 3$  mesi<sup>10</sup>; il flusso TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) è ampiamente utilizzato come sistema di score, con valori da 0 a 3 riferiti ai livelli di flusso ematico coronarico valutato durante l'angioplastica coronarica. In presenza di angiogrammi seriati, la durata dell'occlusione può essere stabilita con precisione, mentre in loro assenza è difficile stabilire la durata dell'occlusione coronarica, che può essere però stimata attraverso informazioni cliniche relative agli eventi che possono aver causato l'occlusione, come un infarto acuto del miocardio o un improvviso peggioramento del grado di angina associato a significative variazioni ECG-grafiche relative alla localizzazione dell'occlusione.

### **Prevalenza ed incidenza delle CTO**

La prevalenza esatta delle occlusioni croniche coronariche è sconosciuta nella popolazione generale, dal momento che una determinata percentuale di pazienti con CTO è asintomatica o minimamente sintomatica e quindi non è mai stata sottoposta ad una coronarografia diagnostica. Nonostante ciò, tra i pazienti con malattia coronarica diagnosticata o sospettata che sono stati sottoposti ad una angiografia coronarica entro il periodo di un anno, Kahn et al<sup>11</sup> hanno documentato una o più CTO approssimativamente in 1/3 dei casi durante lo stesso periodo. In accordo con i dati del Dynamic Registry della National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) dal 1997 al 1999, le CTO sono maggiormente prevalenti nell'arteria coronaria destra e meno comuni nell'arteria circonflessa e aumentano con l'aumentare dell'età dei pazienti<sup>12</sup>. Nel NHLBI Dynamic Registry report dal 1997 al 1998 la proporzione dei pazienti sottoposti a PCI per CTO era del 15.6% rispetto al National Cardiovascular Registry of the American College of Cardiology, che riportava come le angioplastiche per CTO erano state tentate solo nel 12% di 100.292 pazienti sottoposti a PCI dal 1998 al 2000<sup>13</sup>. In una recente serie di pazienti consecutivi senza precedente by-pass o infarto miocardico, Christofferson et al hanno evidenziato come un vaso occluso fosse presente nel 25% dei casi<sup>14</sup>. Ancor più significativo è stato il dato che ha mostrato come l'occlusione cronica totale fosse riscontrata nel 52% dei pazienti con significativa patologia coronarica, come ciò fosse presente con una doppia occlusione nel 12% di questa sotto-

popolazione <sup>14</sup>, e come la coronaria destra fosse il vaso che si presentava maggiormente occluso.

In Europa sono disponibili solo informazioni limitate sull'incidenza e il trattamento delle CTO. L'Euro Heart Survey on PCI nel 2005 ha reclutato 13.152 pazienti in 134 centri ed in 39 paesi europei <sup>15</sup>. La presenza del 61% di strutture accademiche e il 65% di centri con chirurgia "on-site", con un carico di lavoro medio annuale di 600 PCI per centro, dimostra che i centri più importanti sono ben rappresentati. Dei 5.067 pazienti trattati per angina stabile/ischemia silente, una CTO è stata trattata in 1.606 pazienti, il 28.6% di questi come casi elettivi e il 12.2% di tutti i pazienti successivamente registrati nel periodo tra Giugno 2005 e Gennaio 2006.

Quindici membri dell'EuroCTO Club hanno tentato nei loro centri una CTO nel 12% dei 28.243 pazienti che erano stati sottoposti ad una PCI nel 2006 (range 7.8-17.5%). L'esperienza procedurale dei membri del club include 107 casi di CTO per anno (range 50-180) con un tasso di successo del 75.1% (range 62-85%) <sup>10</sup>.

In generale possiamo ricordare che una proporzione significativa dei pazienti dopo infarto miocardico sviluppa un'occlusione persistente dell'arteria relativa all'area infartuata. L'occlusione totale frequentemente dipende dal tipo di terapia ripercusiva e dal tempo in cui è stata effettuata, così come dall'intervallo di tempo per la valutazione della pervietà del vaso. Nei pazienti con infarto acuto del miocardio non trattato con terapia trombolitica, un'occlusione dell'arteria relativa all'area infartuale è stata riscontrata nell'87% dei pazienti entro quattro ore, nel 65% tra le 12 e le 24 ore, nel 53% a 15 giorni e nel 45% ad un mese <sup>16</sup>. Al contrario, in pazienti trattati con terapia trombolitica seguita da trattamento conservativo, si osserva un'arteria occlusa da tre a sei mesi dopo l'infarto miocardico in circa il 30% dei casi <sup>17</sup>.

### **Rivascolarizzazione delle CTO: quale impatto clinico sulla mortalità?**

Negli anni passati, si è potuto osservare come un'occlusione coronarica sia presente nel 30-40% circa dei pazienti con patologia coronarica ma anche come solo nel 7-15% di questi pazienti venga effettuato l'approccio percutaneo. La disparità tra l'incidenza delle CTO e il loro trattamento per via percutanea può essere spiegata considerando lo scarso tasso di successo procedurale rispetto alle altre lesioni coronariche, la complessità tecnica e procedurale di questo tipo di angioplastiche, e soprattutto le evidenze cliniche discordanti circa la rivascolarizzazione di questo sottogruppo di lesioni <sup>13,18-19</sup>.

Ciò nonostante, numerose sono le evidenze in favore della rivascolarizzazione percutanea di una CTO se associata a miocardio vitale. In questi casi è stata dimostrata un'aumentata sopravvivenza ed un miglioramento della qualità della vita, un significativo miglioramento morfo-funzionale del ventricolo sinistro, e la risoluzione della sintomatologia anginosa con normalizzazione dei test funzionali di ischemia <sup>4,20-21</sup>.

Sette studi retrospettivi hanno evidenziato l'impatto favorevole sulla sopravvivenza a lungo termine dopo la rivascolarizzazione percutanea con successo <sup>22-27</sup>. In una serie consecutiva di 2007 pazienti sottoposti ad angioplastica di CTO presso il Mid American Heart Institute tra il 1980 e il 1999, il suc-

cesso tecnico è stato raggiunto nel 74% dei casi <sup>22</sup>. Questo studio ha evidenziato una maggiore sopravvivenza a 10 anni nei pazienti sottoposti ad angioplastica di CTO con successo rispetto a quelli con fallimento (73.5% vs 65%,  $p=0.001$ ). Inoltre, l'analisi multivariata dei dati ha mostrato che il fallimento procedurale rappresentava il più importante predittore indipendente di ridotta sopravvivenza ( $p<0.0003$ ). In particolare, i pazienti che presentavano maggiore sopravvivenza erano quelli con una singola CTO rivascolarizzata con successo rispetto a quelli con singola CTO non rivascolarizzata. Inoltre, i pazienti con fallimento procedurale presentavano una più alta incidenza di by-pass aorto-coronarico a trenta giorni dalla procedura. Un risultato simile è stato osservato in uno studio condotto da Noguchi et al <sup>23</sup>, in cui è stata osservata un'aumentata sopravvivenza nei pazienti con CTO sottoposti con successo a rivascolarizzazione percutanea e un minor bisogno di rivascolarizzazione chirurgica. Nello studio Italiano prospettico Total Occlusion Angioplasty Study <sup>24</sup> la rivascolarizzazione con successo di occlusioni coronariche non acute è stata associata ad un miglior outcome a lungo termine, ridotta incidenza di by-pass ed un miglior status clinico, con miglioramento della sintomatologia anginoso e della tolleranza all'esercizio. Un'altra importante esperienza è stata riportata da Hoye e coll. che hanno descritto l'esperienza del Thoraxcenter di Rotterdam tra il 1992 e il 2002 <sup>25</sup>. Anche in questo studio la rivascolarizzazione determinava un aumento di sopravvivenza con riduzione degli eventi avversi cardiovascolari a 5 anni (Fig. 2). Un altro studio retrospettivo, di Aziz, ha evidenziato una percentuale di successo del 69.4% in una popolazione di 543 pazienti con CTO con una significativa riduzione al follow-up di 2 anni del rischio di morte e by-pass nei pazienti trattati con successo <sup>26</sup>. Nel già citato studio di Prasad e coll <sup>7</sup>, che ha mostrato la venticinquennale esperienza della Mayo Clinic, i pazienti sono stati suddivisi in base al periodo in cui erano stati sottoposti all'intervento in quattro gruppi: era pre-stent, introduzione degli stent, era degli stent metallici ed era degli stent medicati. Pur non mostrando un incremento del successo procedurale nel corso degli anni, questo studio ha messo in luce una riduzione del 50% degli eventi cardiovascolari del quarto gruppo rispetto agli altri. Inoltre, nei pazienti con rivascolarizzazione efficace, si osservava un miglioramento significativo della prognosi dopo sei anni dalla procedura (Fig. 3) <sup>7</sup>. Infine, in un recente studio retrospettivo condotto da Valenti et al, eseguito su 486 pazienti con almeno una CTO, sottoposti a tentativo di angioplastica e con miocardio vitale nel territorio irrorato dal vaso occluso, è stato evidenziato un aumento della sopravvivenza in caso di rivascolarizzazione efficace <sup>27</sup>. Inoltre, i pazienti con malattia multivasale e rivascolarizzazione completa traevano maggiore beneficio dalla procedura. La figura 4 sintetizza i risultati dei maggiori trials riguardanti la rivascolarizzazione percutanea delle CTO.

### *Una revisione critica degli studi retrospettivi*

Tutti i lavori precedentemente esaminati mostrano inconfutabilmente come i pazienti con CTO che eseguono una ricanalizzazione efficace con angioplastica abbiano una minore mortalità rispetto a coloro nei quali l'angioplastica della CTO risulta inefficace. Tuttavia bisogna notare come tutti questi lavori siano limitati dal fatto di essere studi retrospettivi: in questo caso, infatti, la possibilità di successo nella ricanalizzazione di una CTO potrebbe già di

per sè selezionare un gruppo di pazienti a prognosi migliore. Altro dato importante, è che in questi studi la mortalità è espressa spesso come mortalità totale e non cardiaca come invece sarebbe più corretto riportare. Un altro problema comune a molti di questi studi è che la maggior parte degli eventi avversi si è osservata nei pazienti con malattia coronarica multivasale, e non casualmente i pazienti con patologia multivascolare sono proprio quelli nei quali la ricanalizzazione con angioplastica è più frequentemente inefficace, sottolineando in questo gruppo di pazienti l'impatto della storia naturale della malattia sulla sopravvivenza a lungo termine. Proprio per ovviare a queste problematiche metodologiche, l'EuroCto Club ha recentemente proposto uno studio prospettico randomizzato, denominato EURO-CTO Trial, che confronterà i benefici della ricanalizzazione di una CTO nei confronti della terapia farmacologica (quindi della non effettuazione di una ricanalizzazione coronarica con angioplastica), piuttosto che nei confronti del fallimento di una ricanalizzazione, come spesso avvenuto nel passato negli studi retrospettivi citati. Altro da-

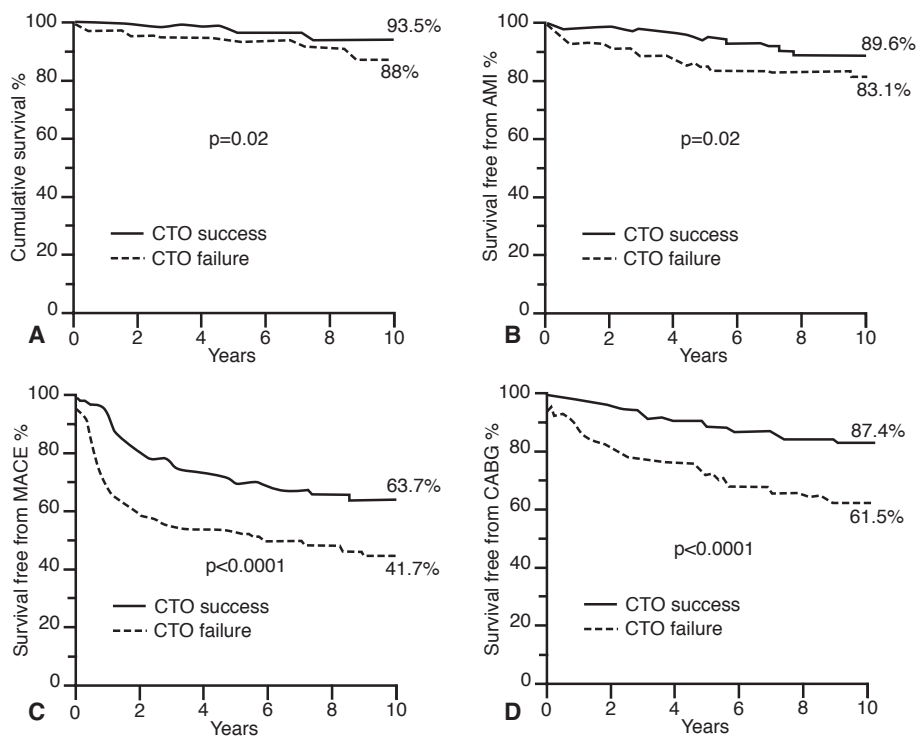


Fig. 2. Curve di sopravvivenza Kaplan-Meier; modificate da Hoye et al.<sup>10</sup>; A) Sopravvivenza globale a 5 anni nei pazienti con rivascolarizzazione efficace di CTO rispetto a rivascolarizzazione inefficace; B) Sopravvivenza libera da infarto miocardico acuto a 5 anni nei pazienti con rivascolarizzazione efficace di CTO rispetto a rivascolarizzazione inefficace; C) Sopravvivenza libera da MACE a 5 anni nei pazienti con rivascolarizzazione efficace di CTO rispetto a rivascolarizzazione inefficace; D) Sopravvivenza libera da by-pass a 5 anni nei pazienti con rivascolarizzazione efficace di CTO rispetto a rivascolarizzazione inefficace.

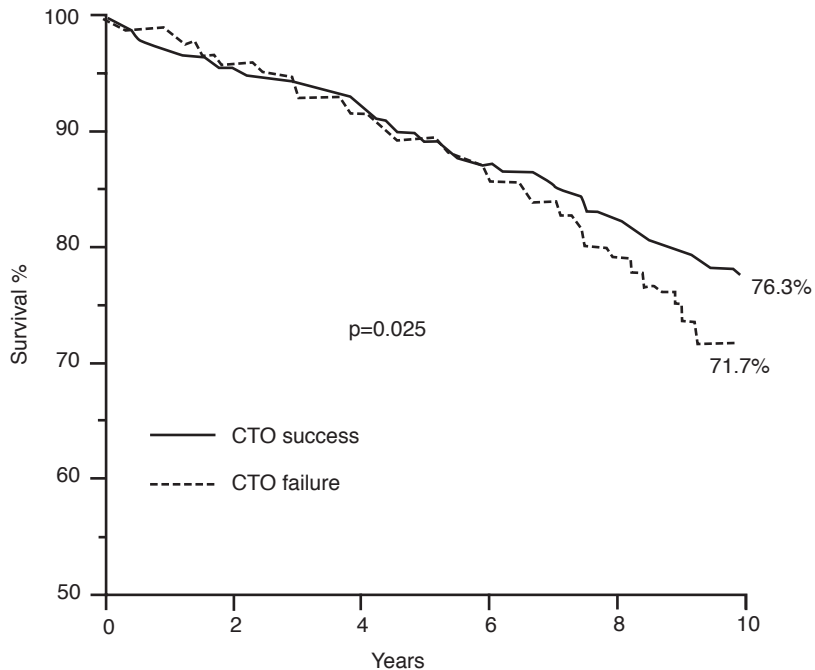


Fig. 3. Curve di sopravvivenza Kaplan-Meier; modificato da Prasad et al<sup>25</sup>: Sopravvivenza globale a 10 anni nei pazienti con rivascularizzazione efficace di CTO rispetto a rivascularizzazione inefficace; solo dopo 6 anni di follow-up la differenza tra i due gruppi diventa significativa.

to importante sarà quello di confrontare questi due gruppi di pazienti che possiederanno angina o evidenza di ischemia o vitalità nel caso in cui fosse presente una disfunzione ventricolare sinistra nel territorio tributario della CTO. A tal proposito, il recente substudio nucleare COURAGE conferma il fatto che la prognosi sia strettamente correlata all'estensione dell'ischemia residua e che l'angioplastica sia più efficace nel ridurre l'ischemia residua, della sola terapia farmacologica ottimale<sup>28</sup>. Questi dati confermano risultati retrospettivi del passato che mostrano come il beneficio dell'angioplastica sia maggiore nei pazienti con ischemia moderata (10-20%) o severa (>20%)<sup>29</sup>. Lo studio COURAGE, che ha confrontato l'efficacia dell'angioplastica con quella della terapia farmacologica in pazienti con coronaropatia stabile, è stato sottostimato per evidenziare differenze in mortalità, ma ha confermato la superiorità dell'angioplastica alla terapia farmacologica ottimale nel controllare i sintomi di angina<sup>30</sup>. Non è dato sapere, né mai è stato testato, in uno studio randomizzato e controllato, se l'angioplastica sia superiore alla terapia farmacologica nel ridurre gli eventi avversi: e questo è appunto l'obiettivo dell'EURO-CTO Trial.

### L'Occluded Artery Trial (OAT)

L'Occluded Artery Trial (OAT) è un trial randomizzato che ha valutato i

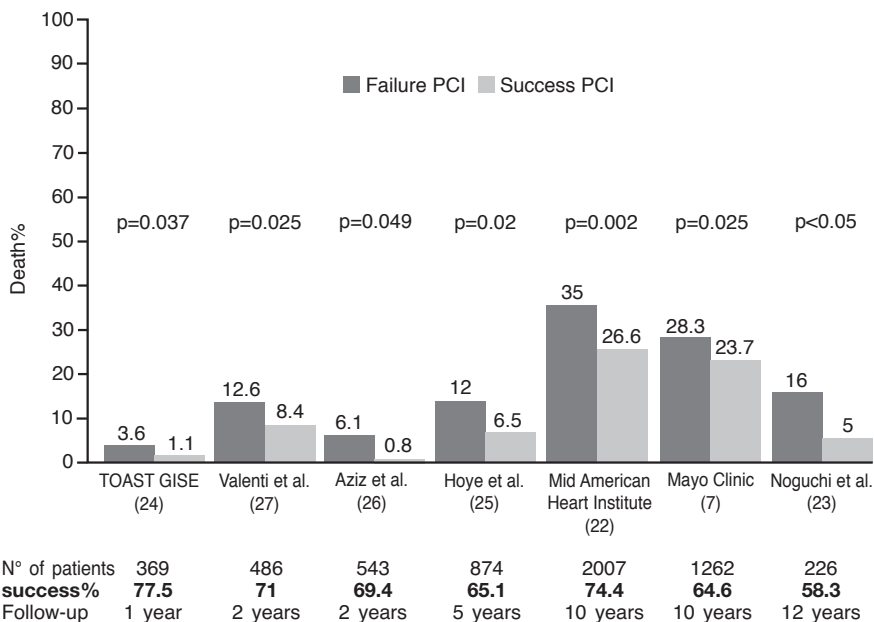


Fig. 4. Sopravvivenza dei pazienti in relazione al successo o all'insuccesso dell'angioplastica in 7 studi retrospettivi, ordinati secondo la lunghezza di follow-up.

benefici della rivascolarizzazione tardiva della lesione responsabile dell'infarto miocardico acuto (IMA) <sup>31</sup>. Questo studio è stato disegnato per valutare il reale impatto sulla prognosi della "late open artery hypotesis", cioè della riapertura tardiva del vaso, che si fonda sul beneficio ottenuto dal miocardio con il ripristino del flusso anterogrado verso l'area peri-infartuale dopo il limite stabilito per il salvataggio del miocardio dalla necrosi, attraverso piuttosto un meccanismo di salvataggio dalla morte e dall'apoptosi indotta dall'ischemia residua del miocardio a rischio (miocardio ibernato). Pertanto in un periodo di randomizzazione di 5 anni, 2.170 pazienti dopo l'IMA, trattati mediante fibrinolisi o senza ri-perfusione, sono stati sottoposti ad angioplastica tardiva programmata (da 3 a 28 giorni) o a terapia farmacologica. Questo studio ha mostrato che l'angioplastica non riduceva la percentuale di morte, re-infarto o scompenso cardiaco, anzi era gravata da un eccesso di re-infarti, come osservato durante il periodo di follow-up di 4 anni <sup>32</sup>. Un dato interessante era la mancanza di benefici dell'angioplastica in tutti i livelli di rischio del paziente come sottolineato da Kruk e coll in una recente pubblicazione <sup>33</sup>. Questi autori hanno diviso lo studio OAT in tre terzi, in base al profilo crescente di rischio, senza osservare differenze statisticamente significative nelle due strategie terapeutiche (angioplastica vs terapia farmacologica), sebbene vi fosse un trend di eventi avversi nei pazienti a più alto rischio trattati con angioplastica <sup>33</sup>.

### Una revisione critica dell'OAT

Le conclusioni derivanti dal trial OAT hanno messo in dubbio l'utilità del



trattamento di rivascolarizzazione percutanea delle arterie coronarie occluse. Tuttavia si definisce come cronica un'arteria occlusa da più di tre mesi e molto spesso rivascolarizzata da circolo collaterale<sup>10</sup>; questa tipologia di lesione era stata esclusa per definizione nel trial OAT in quanto questo studio era stato effettuato su occlusioni post-infartuali<sup>18</sup> recenti. Al di là di questa critica principale, è ancora dibattuto se l'OAT possa essere considerato come un trial "real world", come evidenziato da Werner e coll<sup>34</sup>, date le difficoltà di reclutamento di pazienti per tale studio e la sua precoce interruzione. Infatti, in media, solo due pazienti per cento per anno sono stati arruolati, pertanto si tratta di un piccolo gruppo altamente selezionato che non può essere rapportato alla popolazione generale dei pazienti coronaropatici nell'era della trombolisi e dell'angioplastica primaria. Un altro dato importante è che i pazienti inclusi presentavano un basso rischio clinico ed una frazione di eiezione ridotta (sotto il 40%) in appena il 20% dei casi, confermando una mortalità sorprendentemente bassa (9%) per i pazienti con IMA. Inoltre nel 90% dei casi non vi era alcuna ischemia o soltanto una modesta ischemia nel territorio tributario dalla coronaria occlusa, ed un'analisi di questo genere era stata effettuata solo in un quarto di questi pazienti. È da notare inoltre che nello studio è riportato un follow-up quinquennale, ma solo meno della metà (45%) dei pazienti hanno completato il follow-up a tre anni. Se il rischio individuale del paziente fosse così basso come descritto nell'OAT, un intervento significativo dal punto di vista prognostico dovrebbe richiedere un follow-up più lungo per evidenziarne gli effetti<sup>34</sup>.

Il concetto di vitalità e la durata del follow-up sono le principali differenze tra l'OAT e il più recente trial SWISSI II<sup>35</sup>. Quest'ultimo studio era stato disegnato per valutare il ruolo della rivascolarizzazione dell'arteria responsabile dell'infarto dopo tre mesi dallo stesso. Pertanto i pazienti con vitalità confermata attraverso un test di imaging e con malattia di uno o due vasi passibili di angioplastica venivano randomizzati ad effettuare rivascolarizzazione completa o terapia intensiva anti-ischemica. Dopo un follow-up medio di 10 anni, i pazienti trattati mediante angioplastica mostravano un rischio più basso di insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori rispetto a quelli trattati con terapia farmacologica<sup>35</sup>. La differente conclusione di questo trial rispetto all'OAT può essere spiegata con il diverso disegno dello studio e con la mancanza di un test di vitalità nello studio OAT.

Inoltre, in una recente metanalisi ottenuta su dieci studi randomizzati nei quali i pazienti venivano trattati con angioplastica tardiva dell'arteria responsabile dell'IMA, Abbate et al hanno evidenziato un vantaggio significativo dell'angioplastica, associato ad un rimodellamento post-infartuale più favorevole<sup>36</sup>. Una review sistematica dei principali studi retrospettivi sulle CTO e dei trial randomizzati sulle occlusioni dopo l'IMA è riportata nella tabella I.

Altre caratteristiche dei pazienti, oltre il differente tempo di occlusione e la presenza di circolo collaterale, potrebbero spiegare i dati contraddittori tra gli studi randomizzati e quelli retrospettivi. Infatti, negli studi randomizzati la valutazione della vitalità o dell'ischemia del territorio irrorato dal vaso occluso non era stata effettuata prima dell'angioplastica e solo un terzo dei pazienti presentava ischemia residua sintomatica o silente dopo IMA. Di contro, negli studi retrospettivi, la presenza di vitalità residua e/o ischemia rappresentava il fattore più determinante per pianificare la corretta strategia terapeutica.

Tabella I - Panoramica dei maggiori studi retrospettivi e randomizzati.

	<i>N° di pazienti</i>	<i>Successo PCI %</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Risultati maggiori</i>
<b>STUDI RETROSPETTIVI</b> (Chronic Total Occlusion, CTO)				
TOAST-GISE <sup>9</sup>	369	77.5	1 anno	PCI migliora la sopravv.
Valenti et al. <sup>13</sup>	486	74.3	2 anni	PCI migliora la sopravv.
Aziz et al. <sup>11</sup>	543	69.4	2 anni	PCI migliora la sopravv.
Hoye et al. <sup>10</sup>	874	65.1	5 anni	PCI migliora la sopravv.
Noguchi et al. <sup>7</sup>	226	59.3	4 anni	PCI migliora la sopravv.
Mid America registry <sup>8</sup>	2007	74.4	10 anni	PCI migliora la sopravv.
Mayo Clinic <sup>12</sup>	1262	64.6	10 anni	PCI migliora la sopravv.
<b>TRIALS RANDOMIZZATI</b> (Occlusione dopo IMA)				
TAMI-6 <sup>21</sup>	71	81	6 mesi	Nessuna diff. in prognosi
TOMIIS <sup>22</sup>	44	72	4 mesi	Nessuna diff. in prognosi
Horie et al. <sup>23</sup>	83	93.2	4 anni	La PCI riduce l'incidenza complessiva di morte, reinfarto e insufficienza cardiaca (p<0.0001)
TOAT <sup>24</sup>	66	94	1 anno	Nessuna diff. in prognosi. La PCI migliora il rimodellamento ventricolare e la qualità di vita
DECOPI <sup>25</sup>	212	96	3 anni	Nessuna diff. in prognosi
SWISSI II <sup>19</sup>	204	94.6	10 anni	La PCI riduce il rischio a lungo termine degli eventi cardiaci maggiori, MACE (p<0.001)
OAT <sup>14</sup>	2170	87	3 anni	Nessuna diff. in prognosi

Infine, una recente meta-analisi di cinque studi randomizzati nei quali i pazienti tre giorni dopo l'IMA, venivano randomizzati, ad angioplastica dell'arteria occlusa responsabile dell'infarto o a terapia farmacologica, ha evidenziato un significativo miglioramento della funzione cardiaca e una riduzione del rimodellamento sfavorevole nei pazienti trattati con angioplastica, ma ciò non si traslava in un rilevante beneficio clinico<sup>37</sup>.

### **Effetti della rivascolarizzazione delle CTO sulla funzionalità ventricolare regionale e globale, sul rimodellamento ventricolare, sul miglioramento del flusso miocardico e sulla stabilità elettrica**

L'angioplastica delle CTO potrebbe determinare un miglioramento globale o regionale della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (LVEF), ridurre il rimodellamento dannoso del ventricolo sinistro, migliorare il flusso sanguigno miocardico ed aumentare la stabilità elettrica. Molti studi hanno dimo-

to un significativo miglioramento della LVEF e del movimento di parete dopo la ricanalizzazione della CTO. Il miglioramento della LVEF sembra essere correlato al mantenimento della riapertura del vaso riscontrata al follow-up<sup>38</sup>. Chung e coll hanno dimostrato che 6 mesi dopo l'avvenuta ricanalizzazione vi è un significativo miglioramento della LVEF nei pazienti senza pregresso IMA (da  $59.5 \pm 13.7\%$  a  $67.3 \pm 14.6\%$ ,  $p < 0.001$ ), mentre nei pazienti con precedente infarto miocardico l'aumento della frazione di eiezione del ventricolo sinistro non varia significativamente (da  $48.9 \pm 16.2\%$  a  $50.5 \pm 16.9\%$ ,  $p = \text{NS}$ )<sup>39</sup>. Similmente, Nakamura e coll hanno dimostrato un significativo miglioramento della LVEF dopo la ricanalizzazione della CTO con impianto di stent medicati ad un follow-up semestrale<sup>40</sup>. È stato inoltre dimostrato da Werner che l'incremento maggiore della LVEF avviene nei pazienti con disfunzione miocardica regionale o globale associata ad un miglioramento dell'indice di severità del movimento di parete (wall motion severity index)<sup>41</sup>.

Recentemente, Baks e coll hanno studiato gli effetti della ricanalizzazione delle CTO sulla funzione ventricolare a lungo termine mediante la risonanza magnetica cardiaca (MRI). Questi autori hanno riscontrato un effetto positivo della rivascolarizzazione sia sul volume telesistolico che su quello telediastolico e sull'ispessimento segmentario di parete (segmental wall thickening) (SWT) cinque mesi dopo la procedura<sup>42</sup>. Il miglioramento del SWT era correlato all'estensione transmurale dell'infarto come predetto dalla MRI prima della procedura. Una recente pubblicazione di Kirschbaum ha mostrato che, sebbene non vi fosse un miglioramento della LVEF al terzo anno di follow-up, sei mesi dopo la procedura si osservava un effetto positivo sul rimodellamento ventricolare sinistro, che si manteneva a tre anni dalla rivascolarizzazione della CTO. Questo sottolinea l'importanza di ottenere una rivascolarizzazione funzionale completa per ridurre il rimodellamento ventricolare<sup>43</sup>.

Riguardo i cambiamenti del flusso sanguigno miocardico (MBF) e della contrattilità, Cheng e coll hanno dimostrato che, prima del trattamento, il MBF regionale è ridotto sia in caso di CTO che di lesione non occlusiva e che questo flusso tende a normalizzarsi entro 24 ore dalla rivascolarizzazione.

D'altra parte, in caso di CTO il miglioramento dell'ispessimento di parete comincia più tardivamente e si evidenzia al sesto mese di follow-up senza un associato miglioramento del MBF. Non è tuttavia chiaro se questi dati siano l'espressione di uno stordimento cronico del miocardio piuttosto che di una ibernazione<sup>44</sup>.

Infine, la maggiore stabilità elettrica miocardica susseguente alla rivascolarizzazione di CTO è stata dimostrata da Pristipino e coll, i quali hanno evidenziato una più alta prevalenza di potenziali tardivi ed una maggiore dispersione della durata del QTc nei pazienti con angioplastica di CTO fallita rispetto all'ottenuta rivascolarizzazione al controllo a tre e sei mesi<sup>45</sup>.

### **Miglioramento della tolleranza verso futuri eventi cardiaci e della qualità della vita**

Due studi indipendenti hanno dimostrato nei pazienti con una CTO e un successivo infarto acuto del miocardio un incremento della mortalità 3 volte superiore<sup>46,47</sup>. La recente analisi pubblicata dalla New York State Survey ha mostrato che l'incompleta rivascolarizzazione con una singola CTO non tratta-

ta o associata ad un altro vaso non rivascolarizzato era gravata da un'alta mortalità se paragonata alla rivascolarizzazione completa <sup>47</sup> durante un follow-up di 3 anni. Infatti un miglioramento della tolleranza verso futuri eventi cardiaci può essere spiegato con la progressione della malattia nelle altre coronarie.

Sin dall'era iniziale della PCI, molte pubblicazioni hanno riportato la risoluzione dei sintomi anginosi nel 70% dei pazienti dopo la ricanalizzazione della CTO attraverso la semplice angioplastica con pallone (POBA). In tabella II è riportata una revisione degli studi clinici che valutano la risoluzione dei sintomi dopo la ricanalizzazione della CTO mediante POBA. Dal momento dell'introduzione dei nuovi stent metallici, il follow-up clinico ha mostrato una riduzione dello stato di angina. Tale dato è stato evidenziato negli studi effettuati da SICCO e GISSOC dopo un tempo di follow-up compreso tra sei e nove mesi <sup>48,49</sup>. Nello studio TOAST, Olivari e coll hanno dimostrato che i pazienti con ottenuta ricanalizzazione della CTO erano maggiormente in grado di effettuare una prova da sforzo negativa rispetto a pazienti con fallimento procedurale <sup>24</sup>. Per queste ragioni, l'angioplastica delle CTO potrebbe chiaramente ridurre la severità dei sintomi dell'angina, determinando un miglioramento percettivo dello stato di salute e della capacità funzionale dei pazienti in cui la CTO è correlata ad una severa ischemia.

Tabella II - Panoramica degli studi che hanno valutato la risoluzione dei sintomi dopo angioplastica di una CTO.

<i>Autori e pubblicazione</i>	<i>N° di pazienti</i>	<i>Follow-up (mesi)</i>	<i>Risoluzione dei sintomi al FU n° (%)</i>
Holmes et al JACC 1984 <sup>37</sup>	13	7	10 (77)
Kereiakes et al JACC 1985 <sup>38</sup>	40	7	30 (75)
Serruys et al EHJ 1985 <sup>39</sup>	28	7	18 (64)
DiSciascio et al AHJ 1986 <sup>40</sup>	29	8	16 (55)
Melchior et al AJC 1987 <sup>41</sup>	49	8	40 (82)
Finci et al AJC 1990 <sup>42</sup>	100	24	57 (57)
Warren et al AHJ 1990 <sup>43</sup>	20	31	16 (80)
Bell et al Circulation 1992 <sup>44</sup>	234	32	178 (76)
Ruocco et al AJC 1992 <sup>45</sup>	160	24	110 (69)
Ivanhoe et al Circulation 1992 <sup>46</sup>	286	48	196 (69)
Stewart et al JACC 1993 <sup>47</sup>	45	14	31 (69)
<b>TOTALE</b>	<b>1004</b>		<b>702 (70)</b>

## Complicanze

La percentuale procedurale di eventi cardiaci avversi maggiori durante l'angioplastica delle CTO può superare il 5% <sup>22</sup>. Morte e infarto miocardico possono presentarsi durante angioplastica di una CTO per una perdita improvvisa di circolo collaterale, danneggiamento di ramificazioni prossimali all'occlusione, embolia gassosa o perforazioni coronariche che possono esitare in tamponamento cardiaco. Inoltre, in caso di approccio retrogrado, bisogna considerare la possibile drammatica occlusione di un vaso coronarico donatore

per una dissezione dell'ostio coronarico dovuta al catetere guida durante la procedura di angioplastica, o per una improvvisa formazione di trombo. Altre possibili complicanze delle procedure di ricanalizzazione delle CTO possono essere rappresentate da intrappolamento delle guide coronariche, nefropatia da abbondante uso di mezzo di contrasto, tossicità da radiazione e riucluzione subacuta del vaso con ischemia. Le variabili più importanti che influenzano la decisione di terminare una procedura senza complicanze, ma che non esita in successo, sono l'uso eccessivo di contrasto, eccessiva esposizione alle radiazioni, la creazione di un falso lume, la scomparsa del circolo collaterale con conseguente perdita della visualizzazione del vaso distale, un'eccessiva stanchezza del paziente e dell'operatore per la durata protratta della procedura.

## Conclusioni

Per ciò che è stato precedentemente esposto, si raccomanda di effettuare l'angioplastica delle CTO solo sulla base di un'attenta valutazione clinica del paziente, che comprenda soprattutto lo stato di vitalità e di ischemia nel territorio dell'arteria occlusa, il profilo di rischio del paziente, l'aspettativa di vita, la presenza di comorbidità e il possibile rischio tecnico-procedurale correlato alla complessità della lesione occlusiva<sup>50</sup>. I dati provenienti da trials randomizzati, studi retrospettivi e meta-analisi suggeriscono un beneficio in termini di sopravvivenza a lungo termine, ma la selezione dei pazienti potrebbe risultare essenziale nel determinare chi beneficia maggiormente della rivascolarizzazione. Per tale ragione, i pazienti sintomatici per angina o insufficienza cardiaca e che presentano ischemia residua o documentata vitalità sono quelli che con maggiore probabilità traggono più beneficio dalla rivascolarizzazione, se in mani esperte. Allo stesso modo, le indicazioni dovrebbero essere riviste accuratamente nei pazienti anziani o che comunque presentano una riduzione dell'aspettativa di vita. Infine, bisogna pur sempre considerare il rischio di complicanze legate alla procedura di rivascolarizzazione, soprattutto nel gruppo in cui la procedura risulta inefficace, rischio che deve essere ben soppesato nei confronti di un reale beneficio clinico del paziente. Proprio in un mondo ed in un'epoca che sono, non di rado, vittime di un'esagerazione operativa ed espressione di macroscopiche diversità di comportamento tra Paesi e comunità diverse, è ovvio che la prudenza debba rappresentare la base della nostra operatività. Il risultato favorevole della ricanalizzazione delle occlusioni croniche, da parte di operatori esperti e dedicati, non deve provocare un eccessivo entusiasmo nell'utilizzare la rivascolarizzazione percutanea oltre le reali ed attuali indicazioni: se così fosse, si determinerebbe un effetto boomerang che comporterebbe una sottostima dell'efficacia della stessa procedura anche in quei casi in cui sarebbe obiettivamente utile.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Mattichak SJ, Dixon SR, Shannon F, et al.* Failed percutaneous coronary intervention: a decade of experience in 21.000 patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71:131-7
- 2) *Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al.* Incremental cost-effectiveness

- of drug-eluting stents compared with a third-generation bare metal stent in a real world setting: randomised BASKET trial. *Lancet* 2005; 366:921-9
- 3) *Stone GW, Kandzari D, Mehran R, et al.* Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I. *Circulation* 2005; 112:2364-72
  - 4) *Stone GW, Rutherford BD, Mc Conahay DR, et al.* Procedural outcome of angioplasty for total coronary artery occlusion: an analysis of 971 lesions in 905 patients. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:849-56
  - 5) *Silber S, Albertsson P, Aviliev FF, et al.* Guidelines for percutaneous coronary interventions. The task force for percutaneous coronary interventions of the european society of cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:804-47
  - 6) *Rathore S, Matso H, Terashima M et al.* Procedural and in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions of coronary arteries 2002 to 2008 *J Am Coll Cardiol* 2009; 2:489-97
  - 7) *Prasad A, Rihal CS, Lennon R, et al.* Trends in outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: a 25 year-experience from the Mayo Clinic. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1611-8
  - 8) *Werner GS, Emig U, Mutschke O, et al.* Regression of collateral function after recanalization of chronic total coronary occlusion: a serial assessment by intracoronary pressure and doppler recordings. *Circulation* 2003; 108:2877-82
  - 9) *Zidar FJ, Kaplan BM, O'Neill WW, et al.* Prospective, randomized trial of prolonged intracoronary urokinase infusion for chronic total occlusions in native coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1406-12
  - 10) *Di Mario C, Werner S, Sianos G, et al.* European perspective in the recanalization of Chronic Total Occlusion (CTO): consensus document from the EuroCTO club. *Euro Interv* 2007; 3:30-43
  - 11) *Kahn JK.* Angiographic suitability for catheter revascularization of total coronary occlusion in patients from a community hospital setting. *Am Heart J* 1993; 126:561-4
  - 12) *Cohen HA, Williams DO, Holmes DR Jr. et al.* Impact of age on procedural and 1-year outcome in percutaneous transluminal coronary angioplasty: the NHLBI Dynamic Registry. *Am Heart J* 2003; 146:513-9
  - 13) *Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, et al.* A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1096-103
  - 14) *Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV, et al.* Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *Am J Cardiol* 2005; 95:1088-91
  - 15) *Marco J.* Current use of PCI in Europe. <http://webcasts.prous.com/esc> 2006
  - 16) *DeWood MA, Spores J, Notske R, et al.* Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303:897-902
  - 17) *Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al.* Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346:957-66
  - 18) *Williams DO, Holubkov R, Yeh W, et al.* Percutaneous coronary intervention in the current era compared with 1985-1986: the National Heart, Lung, and Blood Institute Registries. *Circulation* 2000; 102:2945-51
  - 19) *Bourassa MG, Roubin GS, Detre KM, et al.* Bypass Angioplasty Revascularization Investigation: patient screening, selection, and recruitment. *Am J Cardiol* 1995; 75:3C-8C.
  - 20) *Ivanhoe RJ, Weintraub WS, Douglas JS Jr, et al.* Percutaneous transluminal coronary angioplasty of chronic total occlusion. Primary success restenosis, and long term clinical follow-up. *Circulation* 1992; 85:106-15
  - 21) *Sirnes PA, Myreng Y, Molstad P, Bonarjee V, Golf S.* Improvement in left ventri-

- cular ejection fraction and wall motion after successful recanalization of chronic coronary occlusions. *Eur Heart J* 1998; 19:273-81
- 22) Suero JA, Marso SP, Jones PG, et al. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-years experience. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:409-14
  - 23) Noguchi T, Miyazaki S, Morii I, Daikoku S, Goto Y, Nonogi H. Percutaneous transluminal coronary angioplasty of chronic total occlusions. Determinants of primary success and long-term clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 49:258-64
  - 24) Olivari Z, Rubartelli P, Piscione F, et al. for the TOAST-GISE Investigators. Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: data from a multicenter, prospective, observational study (TOAST-GISE). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1672-8
  - 25) Hoyer A, Van Domburg RT, Sonnenschein K, Serruys PW. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: the Thorax center experience 1992-2002. *Eur Heart J* 2005; 26:2630-6
  - 26) Aziz S, Stables RH, Grayson AD, Perry RA, Ramsdale DR. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: improved survival for patients with successful revascularization compared to a failed procedure. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70:15-20
  - 27) Valenti R, Migliorini A, Signorini U, et al. Impact of complete revascularization with percutaneous coronary intervention on survival in patients with at least one chronic total occlusion. *Eur Heart J* 2008; 29:2336-42
  - 28) Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008; 117:1283-91
  - 29) Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003; 107:2900-7
  - 30) Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:1503-16
  - 31) Hochman JS, Lamas GA, Knatterud GL, et al. Design and methodology of the Occluded Artery Trial (OAT). *Am Heart J* 2005; 150:627-42
  - 32) Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. for the Occluded Artery Trial Investigators. Coronary Intervention for Persistent Occlusion after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006; 355:2395-407
  - 33) Kruk M, Kadziela J, Reynolds HR, et al. Predictors of outcome and lack of effect of percutaneous coronary intervention across the risk strata in patients with persistent total occlusion after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008; 1:511-20
  - 34) Werner G, Di Mario C, Galassi AR, et al. Chronic total coronary occlusions and the occluded artery trial: a critical appraisal. *Euro Interv* 2008; 4:23-7
  - 35) Erne P, Schoeneneberger AW, Burckhardt D, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297:1985-90
  - 36) Abbate A, Biondi-Zoccai G, Appleton DL, et al. Survival and cardiac remodeling benefits in patients undergoing late percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:956-64
  - 37) Appleton DL, Abbate A, Biondi-Zoccai G. Late percutaneous coronary intervention for the totally occluded infarct-related artery: a meta-analysis of the effects on cardiac function and remodeling. *Catheter Cardiovasc Intervent* 2008; 71:772-81
  - 38) Dzavik V, Carere RG, Mancini GB, et al. for the Total Occlusion Study of Cana-

- da Investigators*. Predictors of improvement in left ventricular function after percutaneous revascularization of occluded coronary arteries. *Am Heart J* 2001; 142:301-8
- 39) *Chung CM, Nakamura S, Tanaka K, et al*. Effect of recanalization of chronic total occlusions on global and regional left ventricular function in patients with or without previous myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Intervent* 2003; 60:368-4
  - 40) *Nakamura S, Muthusamy TS, Bae JH, Cahyadi YH, Udayachalerm W, Tresukosol D*. Impact of sirolimus-eluting stent on the outcome of patients with chronic total occlusions. *Am J Cardiol* 2005; 95:161-6
  - 41) *Werner GS, Surber R, Kueth F, et al*. Collaterals and the recovery of left ventricular function after recanalization of a chronic total coronary occlusion. *Am Heart J* 2005; 149:129-37
  - 42) *Baks T, van Geuns RJ, Duncker DJ, Cademartiri F, et al*. Prediction of left ventricular function after drug-eluting stent implantation for chronic total coronary occlusions. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:721-5
  - 43) *Kirschbaum SW, Baks T, Van Den Ent M, et al*. Evaluation of left ventricular function three years after percutaneous recanalization of chronic total coronary occlusions. *Am J Cardiol* 2008; 101:179-85
  - 44) *Cheng ASH, Selvanayagam JB, Jerosch-Herold M, et al*. Percutaneous treatment of chronic total coronary occlusions improves regional hyperaemic myocardial blood flow and contractility. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008; 1:44-53
  - 45) *Pristipino C, Granatelli A, Capasso M, et al*. Effects of reperfusion obtained two to six months after acute myocardial infarction on myocardial electrical stabilization in patients with an occluded infarct-related coronary artery. *Am J Cardiol* 2005; 96:769-72
  - 46) *Moreno R, Conde C, Perez-Vizcayno MJ, et al*. Prognostic impact of a chronic occlusion in a noninfarct vessel in patients with acute myocardial infarction and multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Invas Cardiol* 2006; 18:16-9
  - 47) *Hannan EL, Racz M, Holmes DR, et al*. Impact of completeness of percutaneous coronary intervention revascularization on long-term outcomes in the stent era. *Circulation* 2006; 113:2406-12
  - 48) *Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, et al*. Stenting in chronic coronary occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1444-51
  - 49) *Rubartelli P, Verna E, Piccoli L, et al*. Coronary stent implantation is superior to balloon angioplasty for chronic coronary occlusions six-year clinical follow-up of the GISSOC trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1488-92
  - 50) *Galassi AR*. Percutaneous coronary interventions for chronic total occlusions; Galassi's tips and tricks. 2nd Edition Alpha Ed; San Marino, San Marino Republic 2010