

## Il trattamento delle biforcazioni coronariche

Enrico Romagnoli<sup>1,2</sup>, Fabrizio Clementi<sup>3</sup>, Giuseppe G.L. Biondi-Zoccai<sup>4</sup>,  
Giuseppe M. Sangiorgi<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>Unità di Cardiologia Interventistica, Ospedale San Raffaele, Milano, <sup>2</sup>Unità di Cardiologia Interventistica, Policlinico Casilino, Roma, <sup>3</sup>Istituto di Cardiologia, Policlinico "Tor Vergata", Roma, <sup>4</sup>Istituto di Cardiologia, Ospedale San Giovanni Battista "Molinette", Torino, <sup>5</sup>EMO Centro Cuore Columbus, Milano

*Key words:*

Coronary angioplasty;  
Coronary bifurcation;  
Stents.

**Percutaneous treatment of coronary bifurcation lesions remains a challenge for interventional cardiology, both for technical aspects and long-term clinical results. Albeit coronary bifurcation encompasses 15-20% of all lesions treated in the cardiology laboratory, and their treatment has improved due to continuous progress in techniques and materials, such lesions are still related to a higher incidence of periprocedural complications, need for reinterventions, stent thrombosis, and adverse clinical events. In this context, drug-eluting stent introduction has reduced the incidence of restenosis compared to traditional bare-metal stents but it has not modified strategic modalities of treatment. Indeed, the incidence of restenosis at the ostium of the side branch still remains high regardless of the technique used (single or double stent strategy). Therefore, provisional stenting technique still remains the preferred treatment strategy in most cases. The introduction of dedicated stents, which have been designed to reduce most technical difficulties of treating such lesions, did not translate into an improvement in the long-term clinical results. In this review, we will summarize the anatomical characteristics of coronary bifurcations and the technical difficulties related to their treatment with the aim at discussing the best strategic approach.**

(G Ital Cardiol 2008; 9 (10): 690-705)

© 2008 AIM Publishing Srl

### Introduzione

*Per la corrispondenza:*

Dr. Giuseppe M. Sangiorgi

EMO Centro  
Cuore Columbus  
Via Buonarroti, 48  
20145 Milano  
E-mail: sangiorgi@  
emocolumbus.it

Nonostante i continui progressi nel campo della cardiologia interventistica, il trattamento percutaneo delle biforcazioni coronariche continua ad essere associato ad un ridotto tasso di successo procedurale e ad una maggior incidenza di complicanze e di restenosi. Per questo motivo, il trattamento delle biforcazioni rappresenta da sempre uno degli argomenti maggiormente dibattuti non solo per l'aspetto tecnico, ma soprattutto per la scelta della migliore strategia.

La questione più controversa in questo ambito riguarda sicuramente il trattamento del ramo secondario (RS) della biforcazione. Nell'epoca pre-stent il tasso di occlusione del RS con stenosi ostiale durante angioplastica convenzionale oscillava tra il 14% e il 27%<sup>1,2</sup> e il gonfiaggio simultaneo di due palloni in entrambi i rami di biforcazione (tecnica del *kissing balloon*) garantiva una più alta, sebbene spesso non ottimale, pervietà del RS<sup>3</sup>. Anche dopo l'introduzione degli stent, i risultati in termini di successo procedurale, incidenza di eventi cardiaci avversi e restenosi rimanevano inferiori rispetto agli altri tipi di lesione<sup>4,5</sup>. In particolare il tasso di complicanze era mag-

giore in caso di malattia dell'ostio del RS<sup>6-8</sup> e il trattamento di entrambi i rami con due stent non dava risultati migliori rispetto all'impianto di un singolo stent nel solo ramo principale (RP)<sup>9-14</sup>. Indipendentemente dalla tecnica usata, infatti, l'incidenza di restenosi dopo impianto di stent metallici raggiungeva il 40-50% all'ostio del RS e l'impianto di due stent era associato ad un' aumentata incidenza di eventi avversi intra-ospedalieri<sup>15-18</sup>.

In questo contesto, i principali vantaggi legati all'introduzione degli stent medicati riguardano la notevole riduzione dell'incidenza di restenosi a livello del RP e il verificarsi di una restenosi in genere focale e clinicamente silente a livello del RS<sup>19-24</sup>. Come conseguenza, negli ultimi anni i risultati del trattamento percutaneo delle biforcazioni sono sensibilmente migliorati tanto da essere paragonabili in alcuni studi a quello delle lesioni "non biforcate"<sup>25</sup>. Gli stent a rilascio di farmaco non hanno però modificato la strategia di trattamento del RS: infatti, nonostante l'utilizzo di nuove tecniche, pensate appositamente per gli stent medicati, l'utilizzo di stent su entrambi i rami di biforcazione continua a non dare risultati migliori rispetto al trattamento del solo RP<sup>19,22,25,26</sup>.

Negli ultimi anni, per facilitare il trattamento delle biforcazioni, sono stati inoltre sviluppati degli appositi stent dedicati, medicati e non, che prevedono un costante e più facile accesso al RS. I risultati, tuttavia, sono ad oggi limitati a studi preliminari o registri di piccole dimensioni<sup>14,27</sup>. Per questo motivo gli stent dedicati non possono essere raccomandati come trattamento di scelta per le lesioni di biforcazione.

## Definizione di lesione di biforcazione

La definizione di lesione di biforcazione dovrebbe essere riservata alle lesioni che coinvolgono l'origine di due rami coronarici, entrambi importanti: uno principale, in genere il più grande, e uno secondario. L'importanza di tali rami non è esclusivamente legata alle dimensioni, ma anche al loro significato funzionale o all'estensione del territorio che riforniscono. Nella pratica, si definisce angioplastica di biforcazione il trattamento di una lesione che coinvolge un RS che deve essere preservato.

## Caratteristiche delle lesioni di biforcazione: distribuzione della placca e rimodellamento del vaso

Lo sviluppo delle placche aterosclerotiche a carico dell'albero coronarico si localizza preferenzialmente a livello delle zone con flusso ematico non laminare o turbolento con una predilezione per le regioni con ridotto stress di parete<sup>28-30</sup>. In particolare, a livello delle biforcazioni le aree di alterato flusso e ridotto stress di parete sono localizzate nel segmento prossimale alla biforcazione stessa e lungo il lato miocardico della parete vasale del RP, mentre le aree di maggior stress sono a livello della parete da cui origina il RS<sup>31,32</sup>. Studi autotici e di ecografia intravascolare (IVUS) *in vivo* hanno confermato come le placche aterosclerotiche a livello delle biforcazioni coronariche si localizzino quasi esclusivamente a livello delle pareti non coinvolte nella divisione del flusso ematico<sup>33-35</sup>. L'importanza dello stress di parete nel predisporre queste zone allo sviluppo di una precoce malattia aterosclerotica è inoltre sottolineata dal riscontro in diversi studi istologici di un aumentato spessore intimale anche in assenza di evidenti manifestazioni aterosclerotiche<sup>30,36-38</sup>.

La distribuzione delle placche coronariche a livello delle biforcazioni è quindi complessa e influenzata da diversi fattori: 1) l'orientamento della biforcazione rispetto alla superficie epicardica; 2) la vicinanza e la posizione della placca rispetto alla biforcazione; 3) l'angolo di origine del RS rispetto al RP; 4) la differenza di calibro tra il segmento prossimale e distale alla biforcazione.

La parete vasale sul lato miocardico del vaso è quella che risente maggiormente degli effetti emodinamici

della curvatura del vaso e costituisce un punto critico per lo sviluppo della malattia aterosclerotica<sup>39,40</sup>. Studi *in vivo*, inoltre, hanno dimostrato come la placca aterosclerotica si sviluppi maggiormente e in maniera più omogenea a livello del segmento prossimale alla biforcazione<sup>32</sup>, mentre distalmente alla biforcazione assume una distribuzione più eccentrica. Allo stesso modo il tratto prossimale alla biforcazione, soggetto ad un basso stress di parete, mostra più frequentemente un rimodellamento positivo del vaso in seguito allo sviluppo della placca<sup>41,42</sup>, mentre a livello dell'ostio del RS e nel tratto a valle del RP la presenza di una stenosi significativa determina un aumentato stress di parete condizionante un rimodellamento per lo più negativo<sup>43</sup>. Nel complesso a livello delle biforcazioni il rimodellamento negativo del vaso è più frequente se confrontato con le lesioni non coinvolgenti rami di biforcazione<sup>44,45</sup>. A livello delle biforcazioni la distribuzione della placca è fortemente condizionata anche dall'angolo di emergenza del RS. Angoli  $>50^\circ$  sono sufficienti per determinare la comparsa di zone a elevato stress di parete, in grado di stimolare l'attivazione e l'aggregazione piastrinica, accanto a zone di basso stress di parete con flussi rallentati e predisposizione alla trombosi<sup>46</sup>. Nel RP distale tali turbolenze di flusso e lo stress di parete si normalizzano dopo un tratto uguale al diametro del vaso a livello della biforcazione<sup>47</sup>. In linea generale, nei RS che originano perpendicolarmente, la placca è prevalentemente localizzata nel RP a livello della parete opposta all'emergenza del RS ( $180^\circ$ ). Quando l'origine è invece non perpendicolare, la placca si distribuisce in maniera asimmetrica a livello della parete laterale (tra  $90^\circ$  e  $270^\circ$ ) rispetto all'origine del RS e prevalentemente a livello della parete con angolo più acuto<sup>32</sup>. Infine, anche la maggior differenza di calibro tra il segmento prossimale e distale del RP influenza in maniera negativa la laminarità del flusso coronarico a livello delle biforcazioni<sup>47</sup>.

La distribuzione della placca e il conseguente rimodellamento adattativo del vaso comportano una grossa variabilità della geometria delle biforcazioni<sup>5,31,48-50</sup>. Queste variazioni sono in grado di condizionare il risultato della procedura e il tasso di complicazioni associato<sup>51-53</sup>; di qui lo sforzo di realizzare un sistema di classificazione che potesse guidare l'operatore nella scelta del miglior trattamento.

## Classificazione delle lesioni di biforcazione

Esistono diverse classificazioni delle lesioni di biforcazione basate sia sulla localizzazione della placca<sup>5,54-57</sup> sia sull'angolo tra RP e RS. Sebbene l'obiettivo comune fosse quello di identificare la strategia più adatta a ogni tipo di biforcazione, queste classificazioni sono spesso difficili da memorizzare, soffrono del limite di essere basate su valutazioni esclusivamente angiografiche e non tengono conto degli effetti dell'angioplastica

sulla biforcazione stessa. Uno scivolamento di placca dopo predilatazione, infatti, può trasformare una lesione ostiale di un RS in una lesione di biforcazione con coinvolgimento anche del RP, così come il posizionamento delle guide può cambiare significativamente l'angolo tra i due rami di biforcazione.

Attualmente, la classificazione più usata è quella proposta da Medina et al.<sup>57</sup> che, sebbene non risolve molti dei limiti delle classificazioni precedenti, è invece estremamente semplice e sufficientemente accurata. In questa classificazione i tre elementi principali della biforcazione sono rappresentati nell'ordine come RP prossimale, RP distale e RS; a ogni elemento, separato da una virgola, è assegnato valore 0 in caso di assenza di malattia o 1 in presenza di stenosi >50% (Figura 1).

Oltre alla localizzazione della placca ateromassica a livello delle tre componenti della biforcazione, altri elementi importanti da considerare al fine della scelta del trattamento sono la lunghezza della malattia a carico del RS, la severità della stenosi e la presenza di calcificazioni/tortuosità nel segmento coronarico prossimale alla biforcazione. Tutti questi elementi possono, infatti, influenzare negativamente il risultato della procedura e devono essere adeguatamente valutati.

## Valutazione iniziale della lesione di biforcazione

### Approccio razionale al trattamento del ramo secondario

L'occlusione del RS durante il trattamento del RP costituisce il pericolo maggiore durante l'angioplastica di una biforcazione<sup>2,4,6,58,59</sup>. Un'attenta valutazione della strategia anche in funzione del RS è quindi di fondamentale importanza.

Nella valutazione del RS devono essere prese in considerazione non solo le sue dimensioni, ma anche il suo significato funzionale. Se il RS è piccolo (diametro

<2.0 mm) e rifornisce una piccola quota di miocardio, può essere ignorato o al più protetto con una guida per aumentarne la probabilità di rimanere aperto dopo il posizionamento dello stent nel RP (strategia del *keep it open*). Se al contrario il ramo è di buon calibro ( $\geq 2.5$  mm) e/o rifornisce un'estesa quota di miocardio, il suo trattamento è comunque giustificato e deve essere programmato.

La decisione se trattare o meno il RS dovrebbe comunque essere presa all'inizio della procedura, così come la scelta di posizionare uno stent nel RS deve essere più rapida possibile. Una decisione appropriata e tempestiva migliorerà il risultato della procedura, ridurrà i tempi e i rischi di complicanze.

### Identificazione dei predittori di occlusione del ramo secondario

Una volta definita l'importanza del RS, bisogna identificarne la probabilità di occlusione durante il trattamento del RP.

Diversi meccanismi sono stati chiamati in causa per spiegare l'occlusione del RS durante il trattamento di una biforcazione: lo scivolamento di placca, lo spasmo ostiale o la dissezione del RS legata al barotrauma indotto dal pallone, il posizionamento delle maglie dello stent a cavallo dell'ostio del RS e lo spostamento della carena verso il RS<sup>60-63</sup>. Studi IVUS hanno in realtà dimostrato come la principale causa di compromissione del RS durante angioplastica di una biforcazione sia la redistribuzione assiale della placca durante la dilatazione con pallone<sup>1,61,64</sup>. Questo fenomeno è stato definito "effetto palla di neve" ed è ovviamente più frequente nel caso di una preesistente malattia dell'ostio del RS. Tra i vari studi che hanno analizzato questo fenomeno, merita particolare attenzione quello condotto da Furukawa et al.<sup>65</sup> in cui gli autori hanno tentato di codificare l'impatto della distribuzione iniziale della placca a livello della biforcazione, sul rischio intraprocedurale di occlusione del RS (Figura 2). Sulla base dell'angiografia iniziale, gli autori hanno suddiviso le lesioni di biforcazione in due gruppi secondo la presenza o meno di una lesione >50% all'ostio del RS. All'interno di ciascun gruppo è stata poi fatta un'ulteriore distinzione in base alle analisi IVUS differenziando le lesioni in cui la compromissione angiografica del RS era legata solo alla presenza della placca nel RP e quelle in cui la malattia aterosclerotica coinvolgeva affettivamente il RS. In base a questa classificazione gli autori hanno evidenziato come il tasso di occlusione del RS risultasse maggiore nelle lesioni con preesistente stenosi dell'ostio all'angiografia (21 vs 6%), con un rischio notevolmente aumentato per le lesioni in cui vi era un effettivo coinvolgimento dell'ostio all'analisi IVUS (35 vs 8.2%) e quando la malattia a carico del ramo si presentava diffusa (100 vs 7%)<sup>65</sup>. Da questo studio emerge chiaro, quindi, come il rischio di compromissione del RS da scivolamento di placca sia strettamente correlato al grado di malattia aterosclero-

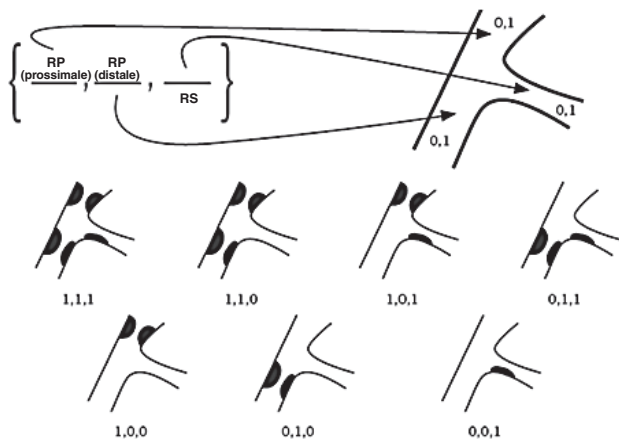
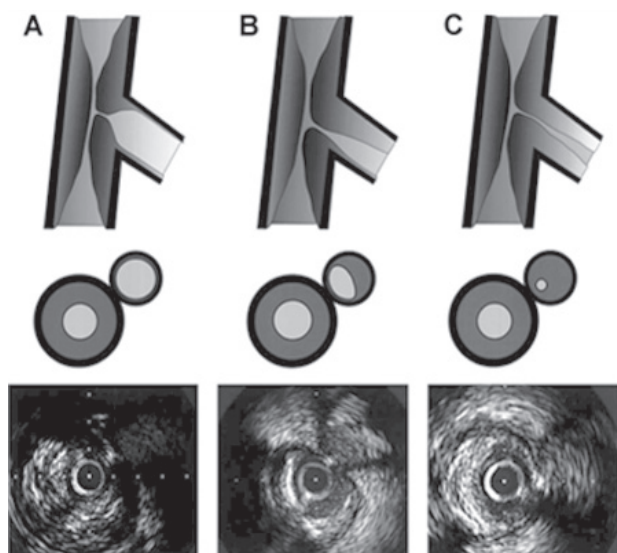


Figura 1. Classificazione delle biforcazioni proposta da Medina et al.<sup>57</sup>. RP = ramo principale; RS = ramo secondario.



**Figura 2.** Possibili riscontri all'ecografia intravascolare a livello di una stenosi di biforcazione coinvolgente l'ostio del ramo secondario. La stenosi rilevata angiograficamente all'ostio del ramo secondario è in realtà dovuta solo alla placca presente nel ramo principale (A); il coinvolgimento dell'ostio è legato a una malattia effettiva del tratto prossimale del ramo secondario (B); il ramo secondario è diffusamente malato (C). Da Furukawa et al.<sup>65</sup>, modificata.

tica del ramo stesso. Sfortunatamente però il solo dato angiografico non è sufficiente per identificare quale dei RS "a rischio" ha più probabilità di occludersi durante la procedura.

Altri predittori angiografici di occlusione del RS sono le ridotte dimensioni del vaso e uno stretto angolo di emergenza rispetto al RP<sup>61</sup>. Quando, infatti, la conformazione della biforcazione è a "Y", cioè con un'angolazione tra i due rami  $<70^\circ$ , lo scivolamento di placca può risultare maggiore; al contrario nelle biforcazioni a "T", cioè con un'angolazione  $>70^\circ$ , lo scivolamento di placca è in genere scarso.

Al contrario il tipo di stent utilizzato non sembra avere un significativo impatto sul risultato angiografico a carico del RS. Ad esempio, il tasso di occlusione procedurale del RS nei primi studi con lo stent Palmaz-Schatz era intorno al 19%<sup>66</sup>, paragonabile a quello degli attuali stent metallici e dei più moderni stent medicati<sup>67</sup>. Tuttavia, l'utilizzo di stent a celle aperte rispetto a quelli a celle chiuse può sicuramente facilitare il ri-atteveramento del RS per la postdilatazione finale con tecnica *kissing* o per l'impianto dello stent. In questo senso si spiegano gli sforzi delle varie compagnie produttrici di realizzare stent di nuova generazione con ridotto spessore delle maglie e maggiore dilatabilità delle celle laterali.

In conclusione, il rischio di occlusione è maggiore quando il diametro del RS è piccolo, l'angiografia mostra una lesione dell'ostio  $>50\%$ , il vaso nasce all'interno della placca coinvolgente il RP e quando l'angolo di origine del RS è  $<70^\circ$ . Al contrario in assenza di questi fattori negativi, il rischio di occlusione del RS durante l'angioplastica è relativamente infrequente ( $<10\%$ )<sup>1,58,61,66</sup>.

## Selezione del catetere guida e dell'accesso vascolare

La scelta della curva e del calibro del catetere guida dipende dal tipo di strategia che si è deciso di attuare per il trattamento della biforcazione. Questo tipo di lesioni, infatti, spesso richiede il contemporaneo utilizzo di due palloni e/o stent e non sempre il catetere guida standard è adeguato. Attualmente la maggior parte dei palloni in commercio ha un basso profilo e un catetere di supporto di dimensioni  $\leq 2.7F$  che rendono la tecnica del *kissing balloon* compatibile con un catetere guida 6F. Al contrario la maggior parte degli stent oggi disponibili non può essere posizionata in coppia all'interno di un catetere guida 6F; quindi in tutti i casi in cui si decida di trattare anche il RS, gli stent devono essere necessariamente utilizzati in successione. Tecniche quali *provisional T-stenting* con o senza protrusione, *inverted crush*, *step crush* e *culotte* possono essere effettuate con i più comuni cateteri guida 6F con un lume interno di 1.75 mm (0.071") di diametro. Le tecniche che prevedono, invece, l'utilizzo simultaneo dei due stent, quali *Y-stenting*, *standard crush*, *V-stenting* o *simultaneous kissing stent* (SKS) richiedono necessariamente l'utilizzo di un catetere guida almeno 7F con un lume interno di 2.06 mm (0.081") di diametro. Nel caso si decida poi di eseguire tecniche di aterectomia il diametro del catetere guida deve essere ancora più grande: almeno 8F per l'aterectomia direzionale e fino a 10F per l'aterectomia rotazionale con le frese di maggiori dimensioni.

Oltre al catetere guida, il tipo di strategia che si vuole attuare condiziona anche la scelta dell'accesso vascolare a scapito degli operatori che prediligono l'approccio radiale. Infatti il ridotto calibro del vaso rispetto all'arteria femorale fa sì che l'utilizzo dei cateteri guida  $\geq 7F$  per via radiale sia non solo più difficile (i.e. maggiore incidenza di spamo), ma anche associato ad un aumentato tasso di complicanze vascolari (i.e. occlusione o rottura della radiale)<sup>68</sup>. In linea di massima dovendo affrontare una biforcazione complessa, in cui il rischio di dover trattare con stent anche il RS è alto, è preferibile utilizzare l'approccio femorale e un catetere guida ampio (almeno 7F) più compatibili con eventuali cambi di strategia durante la procedura.

## Posizionamento della guida di protezione nel ramo secondario

In linea generale è sempre consigliabile mettere una guida su entrambi i rami di biforcazione iniziando con quello che sembra di più difficile accesso: se tale operazione può risultare difficile all'inizio della procedura potrebbe essere impossibile dopo il posizionamento dello stent nel RP.

Il posizionamento della guida nel RS oltre a prevenirne l'occlusione<sup>69</sup> può facilitarne il successivo trattamento<sup>70</sup>. La guida, infatti, determina spesso un cambia-

mento dell'angolo di origine del RS rispetto al RP facilitando successivi scambi di guide, l'inserimento di palloni e soprattutto dell'eventuale secondo stent. La guida intrappolata, inoltre, costituisce un punto di riferimento per indirizzare la nuova guida nella maglia dello stent più distale a livello dell'ostio (consigliata per una corretta copertura del RS con le maglie dello stent) e come punto di reperi del RS in caso di occlusione del vaso.

Tuttavia, ci sono condizioni in cui a causa della localizzazione della placca nel RP (i.e. subito a monte dell'origine del RS) o dell'angolo sfavorevole di origine del RS, il posizionamento delle guide risulta particolarmente indaginoso. In genere il problema può essere superato utilizzando differenti grammature e tipi di guide con angoli diversi da quelli pre-formati. In questi casi, è fondamentale il confezionamento della giusta punta che dovrebbe avere una curva con raggio maggiore del diametro del RP.

A volte però nonostante ripetuti tentativi non si riesce a inserire una guida nel RS. A questo punto strategie alternative consistono nell'utilizzo di speciali guide (Steer-IT, Cordis Corp.) o microcateteri (Venture, VWC-St. Jude Medical) orientabili<sup>71,72</sup>, nell'eseguire un'aterectomia direzionale nel RP con l'intenzione di rimuovere la placca che impedisce il posizionamento della guida nel RS o, *in extremis*, nella predilatazione del RP nella speranza che il rimodellamento di placca faciliti l'accesso della guida al RS. Se, infine, il RS è di grosse dimensioni ma non può essere protetto con una guida, l'operatore deve valutare se tale ramo è potenzialmente sacrificabile; in caso negativo dovrebbero essere considerati approcci al-

ternativi quali quello chirurgico (i.e. ramo circonflesso per le lesioni del tronco comune distale). L'algoritmo presentato nella Figura 3 riassume l'approccio ragionato al trattamento del RS descritto nel testo.

La guida di scelta per attraversare il RS è inizialmente una guida con punta morbida; in caso di difficoltà si dovrebbe optare per una guida più supportiva "intermedia" e solo in rari casi far ricadere la scelta su di una guida idrofilica a bassa grammatura. Nello scegliere la guida per il RS, infatti, si deve tener conto che durante la procedura essa rimarrà intrappolata sotto lo stent del RP, è quindi sconsigliabile usare guide fornite di un rivestimento idrofilico che potrebbe staccarsi durante la fase di rimozione.

### Preparazione della lesione

#### Predilatazione

In linea generale la predilatazione del RP è indicata in presenza di lesioni distali, segmenti coronarici tortuosi, calcificazioni vasali e lesioni lunghe: condizioni in cui vi è il rischio di non riuscire a posizionare ed espandere correttamente lo stent. Negli altri casi lo stenting diretto del RP può essere utile per evitare il formarsi di dissezioni che si estendano all'ostio del RS complicandone il trattamento. L'utilità della predilatazione del RS è invece controversa, anche se viene da alcuni considerata come parte integrante della tecnica di *provisional stenting*<sup>73</sup>. La predilatazione del RS, infatti, non sembra influire sul suo rischio di occlusione durante il tratta-

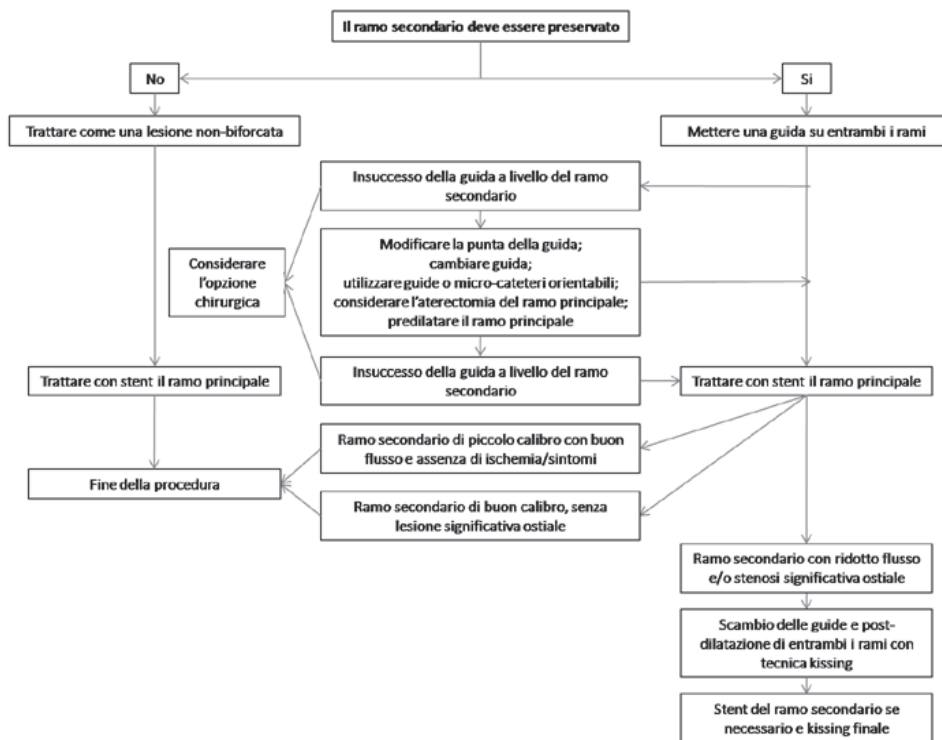


Figura 3. Algoritmo di valutazione per il trattamento del ramo secondario.

mento del RP, mentre nel caso di una sua dissezione l'operatore è costretto a cambiare strategia trattando il RS prima del RP. Al contrario, la predilatazione è ragionevole nel caso l'operatore abbia già deciso di trattare con stent entrambi i rami; soprattutto in presenza di una malattia diffusa con gran quantità di placca, infatti, un'adeguata predilatazione è in grado di agevolare il successivo posizionamento degli stent.

### **Cutting balloon**

L'impiego del *cutting balloon*, un pallone semi-compiante con delle microlame longitudinali sulla superficie esterna in grado di incidere la placca aterosclerotica, ha dato risultati positivi nel trattamento delle lesioni ostiali e/o calcifiche<sup>74-76</sup>. In particolare, lo studio REDUCE III (Restenosis Reduction by Cutting Balloon Evaluation)<sup>77</sup> ha dimostrato come il suo utilizzo per la predilatazione sia in grado di determinare una maggior espansione dello stent e un minor tasso di restenosi rispetto ai palloni convenzionali in diversi tipi di lesioni.

La disposizione delle lame del *cutting balloon* è in grado di organizzare in maniera più omogenea la ridistribuzione della placca aterosclerotica, potenzialmente riducendo il ritorno elastico del vaso e lo scivolamento massivo di placca<sup>78</sup>. Il suo impiego quindi sembra ragionevole nel contesto delle biforcazioni e ha dato buoni risultati, specie nel trattamento dell'ostio del RS che presenta in genere una placca fibrotica<sup>79,80</sup>. Una recente sottoanalisi delle biforcazioni trattate nel registro multicentrico NICECUT<sup>81</sup> ha confermato come l'impiego del *cutting balloon* sia sicuro ed efficace per il trattamento dell'ostio del ramo di biforcazione con un tasso di restenosi particolarmente basso anche nelle lesioni in cui non viene impiantato lo stent.

Nelle biforcazioni, quindi, il *cutting balloon* può essere utilizzato in alternativa all'aterectomia nelle lesioni moderatamente calcifiche o fibrotiche. Tuttavia la rigidità conferita al pallone dalle lame fa sì che il *cutting balloon* non possa essere sempre utilizzato con successo, specie nelle lesioni distali, tortuose o estremamente calcifiche<sup>81</sup>.

### **Angiosculpt**

L'Angiosculpt è un pallone semi-compiante rivestito con una spirale di nitinol disegnata per aumentarne la forza radiale. Il rationale e le indicazioni per l'impiego dell'Angiosculpt in questo tipo di lesioni sono le stesse del *cutting balloon*. Studi preliminari hanno confermato la sua sicurezza ed efficacia nel trattamento delle lesioni complesse<sup>82</sup>, ma non sono al momento disponibili dati riguardo al suo impiego sistematico nel trattamento delle biforcazioni.

### **Aterectomia**

La quantità di placca residua dopo un'angioplastica è sicuramente il più importante predittore di restenosi<sup>83,84</sup> e l'aterectomia si è dimostrata in grado di ridurre il tasso di recidiva in diversi tipi di lesione<sup>85-87</sup>. Per questo

motivo, la rimozione della placca prima del posizionamento dello stent è una strategia che deve essere considerata nel trattamento delle biforcazioni spesso caratterizzate da un'elevata quantità di placca.

Il rationale di queste metodiche consiste nell'aumentare la riduzione percentuale della stenosi residua e aumentare il guadagno angiografico acuto in termini di diametro vasale facilitando la corretta espansione dello stent. Allo stesso tempo, l'aterectomia a livello della biforcazione riduce la probabilità dello scivolamento di placca e quindi di occlusione del RS. In questa maniera ci si assicura un'apertura più simmetrica dello stent, evento che soprattutto quando si utilizzano gli stent medicati, garantisce una più omogenea distribuzione del farmaco a livello delle lesioni con ripercussioni positive sia sul tasso di restenosi sia sul rischio di trombosi dello stent stesso<sup>88,89</sup>.

Studi preliminari basati su piccole serie di pazienti hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia di tali tecniche per il trattamento delle biforcazioni coronariche, compreso il tronco comune<sup>90-92</sup>. Tuttavia nonostante i risultati dei primi studi siano stati incoraggianti, i successivi trial randomizzati non hanno confermato il beneficio di questo tipo di strategia nel trattamento di tutti i tipi di biforcazione<sup>86,93,94</sup>.

### **Aterectomia direzionale**

L'utilizzo dell'aterectomia direzionale è considerato da molti ideale per questo tipo di lesioni. Nello studio randomizzato CAVEAT-I (Analysis of the Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy)<sup>95</sup> l'impiego dell'aterectomia direzionale era associata ad un miglior risultato angiografico in termini di area nel RP, un uguale tasso di restenosi a 6 mesi, ma al prezzo di un aumentato rischio di occlusione del RS (15%) e di conseguenza di infarti periprocedurali (9%).

Il registro SOLD (Stenting after Optimal Lesion Debulking)<sup>85</sup> e diversi studi su piccole popolazioni<sup>90,96-99</sup> hanno ulteriormente avvalorato l'importanza della rimozione della placca per il trattamento delle biforcazioni nel ridurre il tasso di restenosi sebbene a rischio di un più alto tasso di complicanze periprocedurali. Tuttavia, i promettenti risultati non sono stati confermati nel successivo trial randomizzato AMIGO (Atherectomy and Multilink Stenting Improve Gain and Outcome)<sup>100</sup>.

Recentemente è stato pubblicato il registro multicentrico prospettico PERFECT (Pre Rapamycin-Eluting Stent Flexi-Cut)<sup>101</sup>, in cui è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di un aterotomo di nuova generazione (Flexi-cut, Fox Hollow Technologies) in lesioni di biforcazione con chiara indicazione all'aterectomia (i.e. grosso volume di placca). In questo studio prospettico multicentrico la combinazione di stent medicato e aterectomia direzionale ha mostrato eccellenti risultati con un tasso di complicanze periprocedurali e restenosi angiografica a 9 mesi molto bassi (2% e 4.5% rispettivamente). Questo studio lascia aperta, quindi, l'indicazione all'utilizzo dell'aterectomia direzionale in casi sele-

zionati con caratteristiche anatomiche appropriate, quali la presenza di grossi volumi di placca (i.e. lesioni del tronco comune), e suscettibili alla rimozione con i sistemi di aterectomia attualmente disponibili.

#### *Aterectomia rotazionale*

Sebbene venga utilizzata ormai solo in una minoranza dei casi, l'aterectomia rotazionale può rivelarsi indispensabile per il trattamento delle lesioni estremamente calcifiche. In questi casi, infatti, tale tecnica è in grado di garantire un più facile posizionamento ed espansione dello stent con un verosimile beneficio clinico a lungo termine<sup>102</sup>. Inoltre, a differenza dell'aterectomia direzionale il calibro del vaso non costituisce una limitazione al suo impiego.

Esistono solo tre studi, non randomizzati e condotti su piccole popolazioni, che hanno valutato l'efficacia dell'aterectomia rotazionale nel trattamento delle biforcazioni coronariche<sup>103-105</sup>. Tali studi hanno confrontato l'impiego dell'aterectomia rotazionale verso l'angioplastica convenzionale, dimostrando un miglior risultato angiografico, un basso rischio di complicanze periprocedurali e un miglior tasso di eventi a lungo termine nei pazienti trattati con aterectomia. Il più recente studio randomizzato SPORT (Stenting Post Rotational Atherectomy)<sup>94</sup>, condotto su una più ampia popolazione, non ha tuttavia mostrato un significativo vantaggio di questa metodica rispetto all'angioplastica con posizionamento di stent quando applicato a tutti i tipi di lesione.

Ad oggi, quindi, non esistono studi randomizzati che ne supportino un utilizzo sistematico nelle lesioni di biforcazione. L'impiego dell'aterectomia rotazionale è comunque raccomandabile, sia per il RP sia per il RS, in caso di lesioni di biforcazione marcatamente calcifiche.

In linea generale, le comuni tecniche di aterectomia richiedono una buona esperienza dell'operatore, un'accurata selezione delle lesioni suscettibili di trattamento, l'utilizzo di cateteri guida in grado di fornire un adeguato supporto, un'attenta manipolazione delle guide (non bisogna mai lasciare le guide su entrambi i rami per evitarne la frattura durante l'aterectomia) e infine un corretto utilizzo dell'aterotomo (i.e. corretto orientamento dell'aterotomo direzionale, tagli multipli, guida IVUS) per ottenere la massima riduzione di placca. Questo probabilmente spiega il perché di dati così contrastanti in letteratura riguardo all'utilizzo dell'aterectomia in questo tipo di lesioni.

La maggior limitazione all'impiego di queste tecniche resta comunque l'impossibilità di definire con sicurezza *a priori* le lesioni che non risponderanno in maniera adeguata alla predilatazione convenzionale.

### **Posizionamento dello/degli stent**

Riguardo all'impianto dello stent, le diverse tecniche con cui vengono oggi trattate le lesioni di biforcazione

possono essere raggruppate in due principali strategie: 1) il trattamento intenzionale con stent del RP ed eventualmente del RS (tecnica *provisional stenting*); 2) il trattamento intenzionale di entrambi i rami utilizzando due stent, distinguendo tra a) il posizionamento contemporaneo dei due stent, b) il posizionamento separato dei due stent.

Il primo rappresenta sicuramente il modo più semplice di affrontare una lesione di biforcazione in cui l'eventuale trattamento con stent del RS avviene dopo il RP e solo in caso di risultato subottimale (i.e. ridotto flusso, dissezione residua). In questo caso, per il trattamento del RS, può essere utilizzata con minime modifiche la maggior parte delle tecniche di posizionamento separato degli stent, tutte compatibili con un catetere guida 6F a lume ampio (1.75 mm, 0.071").

La seconda strategia contempla a sua volta diverse tecniche per il posizionamento dei due stent con diversi gradi di complessità e differenti indicazioni: *V-stenting*, *Y stenting*, *skirt stenting*, *SKS*, *T-stenting* e sue variazioni, tecnica *culotte*, tecnica *crush* e sue variazioni<sup>106-108</sup>. Per quanto riguarda il trattamento intenzionale di entrambi i rami un'ulteriore distinzione deve essere fatta tra il posizionamento contemporaneo (simultaneo o sequenziale) e separato dei due stent. Nel primo caso, infatti, proprio delle tecniche T classica, V, Y, SKS e *crush*, il posizionamento dei due stent richiede l'utilizzo di un catetere guida  $\geq 7F$  e un'adeguata predilatazione di entrambi i rami, preferibilmente con tecnica *kissing*; nel secondo caso, invece, un catetere guida 6F a lume ampio è in genere sufficiente. Nella Tabella 1 sono riassunte le principali caratteristiche delle varie tecniche con relativi vantaggi e limitazioni.

Come già specificato all'inizio, il processo di selezione della strategia più appropriata per il trattamento delle biforcazioni non può essere generalizzato, ma deve essere adattato di volta in volta alla situazione della specifica anatomia coronarica; infatti, non tutte le biforcazioni possono essere trattate con un solo stent nel RP e non sempre il posizionamento dello stent anche nel RS si associa a un miglior risultato a lungo termine.

Diversi sono gli aspetti condizionanti il tipo di strategia da adottare per il posizionamento dello/degli stent: localizzazione della biforcazione nell'ambito coronarico, geometria di distribuzione della placca aterosclerotica, eventuale interessamento dei segmenti coronarici a monte e a valle della biforcazione, importanza funzionale del RS e cambiamenti nel RS dopo predilatazione del RP. Un ultimo aspetto da considerare nella scelta della strategia è infine l'esperienza dell'operatore. In particolare, bisogna sottolineare come nell'ambito della strategia di trattamento con due stent, se da una parte il grado di complessità varia sensibilmente da tecnica a tecnica, dall'altra nessuna di queste è associata a risultati chiaramente migliori rispetto alle altre. Nella Figura 4 viene riassunto un possibile algoritmo per la selezione della strategia nel trattamento delle biforcazioni coronariche.

**Tabella 1.** Caratteristiche delle principali tecniche di posizionamento di stent per il trattamento delle lesioni di biforcazione.

Tecnica	Compatibilità French	Rilascio degli stent	Indicazioni	Controindicazioni	Vantaggi	Svantaggi
Provisional T-stenting	6	Separato non appaiato	Tutte le biforcazioni senza malattia diffusa del ramo secondario	Malattia diffusa e/o calcifica del ramo secondario	Tecnicamente semplice; compatibile con catetere guida 6F; compatibile con la maggior parte delle altre tecniche in caso di necessità di uno stent sul RS	Risultato spesso non ottimale a livello dell'ostio del RS
T-stenting classico	7	Sequenziale, non appaiato	Biforcazioni con angolo a 90° utile per le biforcazioni con malattia a carico del segmento coronarico prossimale	Biforcazioni con angoli molto acuti	Tecnicamente semplice	Non assicura una buona copertura dell'ostio del RS
T-stenting con protrusione (TAP)	6	Separato non appaiato	Biforcazioni con angolo <90°; biforcazioni in cui è prioritaria una buona copertura dell'ostio del RS	Controindicazione relativa è l'utilizzo di stent a celle chiuse con limitata apertura delle celle laterali nei rami di grosso calibro (>3 mm)	Tecnicamente semplice; ottima copertura dell'ostio del RS; compatibile con catetere guida 6F	Necessità di evitare l'eccessiva protrusione delle maglie dello stent nel RS in quello principale
V-stenting	7-8	Simultaneo, appaiato	Biforcazioni prossimali o con angolo <90°	Biforcazioni distali o con malattia a carico del segmento coronarico prossimale	Tecnicamente semplice; costante accesso ad entrambi i rami senza necessità di riattraversare le maglie dello stent	Problematica copertura del tratto prossimale alla biforcazione con ulteriore stent in caso di necessità. Problematica copertura del tratto
Simultaneous kissing stent (SKS)	7-8	Simultaneo, appaiato	Biforcazioni prossimali o con angolo <90°; biforcazioni in cui si vuole avere costante accesso ad entrambi i rami (i.e. tronco comune)	Biforcazioni distali o con malattia a carico del segmento coronarico prossimale	Tecnicamente semplice; costante accesso ad entrambi i rami senza necessità di riattraversare le maglie dello stent	Eccessiva quantità di metallo a livello della carena; problematica copertura del tratto prossimale alla biforcazione con ulteriore stent in caso di necessità; possibile non uniforme espansione dei due stent (richiesti più dilatazioni anche non simultanee)
Tecniche Y e skirt	7-8	Simultaneo, appaiato	Biforcazioni complesse prossimali o con angolo <90°; biforcazioni in cui si vuole avere costante accesso ad entrambi i rami; biforcazioni con malattia a carico del segmento coronarico prossimale	Biforcazioni distali	Costante accesso ad entrambi i rami senza necessità di riattraversare le maglie dello stent	Tecnica estremamente complessa; necessità di montare a mano lo stent prossimale su due palloni con il rischio di danneggiare il polimero in caso di stent medicati
Crush e inverted crush	7	Sequenziale, non appaiato	Biforcazioni con angolo <90°; biforcazioni in cui è prioritaria una buona copertura dell'ostio del RS; lesioni con malattia lunga del RP (inverted crush)	Controindicazione relativa è l'utilizzo di stent a celle chiuse con limitata apertura delle celle laterali nei rami di grosso calibro (>3 mm)	Teorica maggior probabilità di pervietà dei rami di biforcazione; ottima copertura dell'ostio del RS	Tecnicamente complessa; eccessiva quantità di metallo nel tratto prossimale della biforcazione; perdita dell'accesso al RS durante il crush; possibile difficoltà nel riattraversare sia con la guida sia con il pallone le maglie schiacciate degli stent per riguadagnare l'accesso al RS
Step crush e reverse crush	6	Separato non appaiato	Biforcazioni con angolo <90°; biforcazioni in cui è prioritaria una buona copertura dell'ostio del RS	Controindicazione relativa è l'utilizzo di stent a celle chiuse con limitata apertura delle celle laterali nei rami di grosso calibro (>3 mm)	Teorica maggior probabilità di pervietà dei rami di biforcazione; ottima copertura dell'ostio del RS; compatibilità con catetere guida 6F	Tecnicamente complessa; eccessiva quantità di metallo nel tratto prossimale della biforcazione; perdita dell'accesso al RS durante il crush; possibile difficoltà nel riattraversare sia con la guida sia con il pallone le maglie schiacciate degli stent per riguadagnare l'accesso al RS
Culotte e inverted culotte	6	Separato non appaiato	Utilizzabile con tutti i tipi di angolo di biforcazione	Controindicazione relativa è l'utilizzo di stent a celle chiuse con limitata apertura delle celle laterali nei rami di grosso calibro (>3 mm)	Ottima copertura dell'ostio del RS; compatibilità con catetere guida 6F	Tecnicamente complessa; eccessiva quantità di metallo nel tratto prossimale e a livello della carena

RP = ramo principale; RS = ramo secondario.

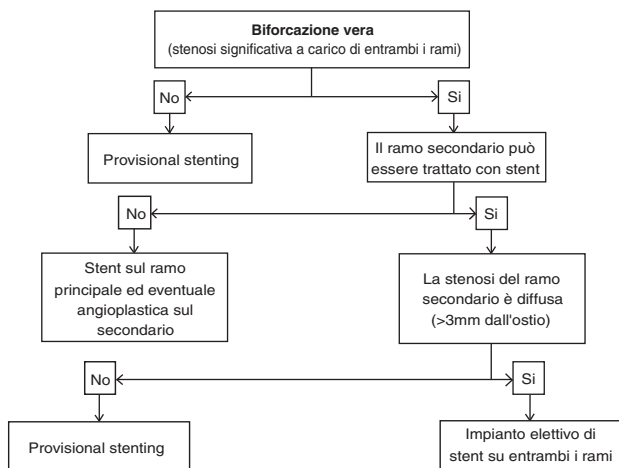


Figura 4. Algoritmo di valutazione per il trattamento delle biforcazioni con uno o due stent.

### Uno o due stent: quali sono le evidenze?

La maggior parte delle informazioni relative all'impiego di stent non medicati nelle biforcazioni deriva da registri o studi retrospettivi. Tutti questi studi hanno dimostrato come l'utilizzo di uno stent su entrambi i rami di biforcazione, a prescindere dalla tecnica usata, si associasse ad un aumentato tasso di eventi<sup>9,14,15,17,60,70,73,109-112</sup>. Al contrario, la tecnica del *provisional T-stenting* che prevede l'impianto di uno stent nel RP seguita da una dilatazione simultanea dei due rami e il posizionamento di un secondo stent nel RS solo in caso di risultato angiografico subottimale, si associava a un miglior risultato clinico e angiografico a distanza. Trattandosi di studi non randomizzati, è possibile ipotizzare che tali risultati siano stati almeno in parte condizionati da una maggior complessità delle lesioni trattate con due stent; di fatto, però, il *provisional T-stenting* è stato universalmente accettato come la strategia migliore per il trattamento delle biforcazioni con gli stent metallici.

In questo contesto, l'introduzione degli stent medicati, per quanto associati ad una minore incidenza di restenosi, non ha apportato, di fatto, significative modifiche in termini di strategia. Sa da una parte l'entusiasmo legato ai risultati di riduzione della restenosi con gli stent medicati ha contribuito allo sviluppo di nuove e più complesse tecniche che prevedono la ricostruzione dell'intera biforcazione con due o più stent, dall'altro i risultati a lungo termine sono stati controversi. Ad oggi sono stati condotti cinque studi randomizzati<sup>19,22,26</sup> e un registro multicentrico<sup>25</sup> che hanno confrontato la strategia di uno verso due stent medicati nel trattamento delle biforcazioni. Da questi studi è emerso chiaro come il *provisional T-stenting* debba essere ancora considerata la strategia di base per la maggior parte delle biforcazioni, in quanto l'utilizzo sistematico di due stent medicati non offre nessun vantaggio in termini di restenosi ed eventi<sup>19,22,25,26</sup> (Figura 5). Ad ulteriore conferma di questi risultati è da sottolineare, inoltre, come non sem-

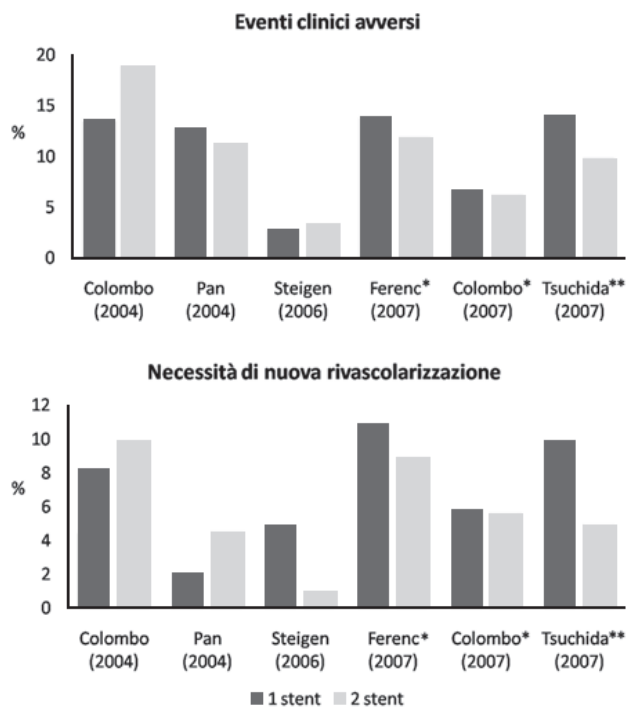


Figura 5. Risultati degli studi di confronto tra il trattamento delle biforcazioni con uno o due stent medicati. \*dati non pubblicati; \*\*studio prospettico non randomizzato.

pre un risultato subottimale a carico del RS si traduca in un maggior tasso di eventi clinici a lungo termine<sup>113</sup>.

La strategia di posizionamento di uno stent medicato su entrambi i rami di biforcazione dovrebbe, quindi, essere confinata ai casi in cui il RS è diffusamente malato e di grosse dimensioni o con vasto territorio di distribuzione.

In merito al supposto rischio trombotico legato al posizionamento di due stent medicati, non ci sono sufficienti dati a sostegno di una maggiore trombogenicità nelle condizioni in cui gli stent vengano adeguatamente impiantati e postdilatati e il paziente esegua correttamente la terapia antiaggregante<sup>25,26</sup>.

Volendo riassumere le evidenze oggi disponibili riguardo al trattamento con stent delle biforcazioni coronariche, possiamo dire che:

- il trattamento con un solo stent nel RP, quando possibile, da risultati migliori o comunque sovrapponibili all'impianto di uno stent in entrambi i rami di biforcazione;
- un risultato subottimale dopo angioplastica convenzionale a carico del RS, non si traduce necessariamente in un peggior risultato clinico;
- rispetto ai precedenti studi con impianto di stent metallici, gli stent medicati hanno contribuito a un significativo miglioramento del trattamento delle lesioni di biforcazione sia per quanto riguarda il trattamento del RP (uno stent) sia del RS (due stent);
- il RS resta il tallone di Achille delle varie tecniche di biforcazione in termini sia di aumentato rischio di restenosi (circa il 20%) sia di trombosi;

- una inadeguata copertura dell'ostio del RS con le maglie e/o il farmaco dello stent e un'ipoespansione e/o recoil dello stent in questo punto sembrano i principali determinanti dell'aumentato tasso di restenosi del RS.

## Stent dedicati

Nel tentativo di semplificare il trattamento delle biforcazioni coronariche, negli ultimi anni sono stati testati e introdotti nel mercato diversi stent dedicati, disegnati con il fine principale di migliorare l'accesso al RS. Sebbene, infatti, i risultati dell'angioplastica nelle biforcazioni siano molto migliorati negli ultimi anni a tal punto da essere paragonabili a quelli nelle lesioni non di biforcazione<sup>26</sup>, l'approccio con gli stent convenzionali presenta diverse problematiche quali il mantenimento dell'accesso al RS, l'intrappolamento dell'ostio del RS tra le maglie dello stent del RP; la deformazione dello stent durante il gonfiaggio delle maglie laterali; la non sempre completa copertura dell'ostio del RS con le maglie dello stent; la necessità di un'adeguata esperienza dell'operatore per le tecniche più complesse.

In linea generale gli stent dedicati per biforcazioni possono essere distinti in due categorie principali: quelli disegnati per il trattamento intenzionale di entrambi i rami e quelli disegnati per il posizionamento dello stent nel solo RP, mantenendo l'accesso al RS nel caso in cui il trattamento di quest'ultimo divenisse necessario (stent dedicati per il *provisional stenting*). La Tabella 2 mostra i vari tipi di stent dedicati, oggi disponibili in commercio<sup>114</sup>.

La prima generazione di stent dedicati ha deluso le aspettative e i dati ad oggi disponibili riguardo alla loro efficacia sono limitati a studi pilota o registri multicentrici<sup>27,115-120</sup>. La maggior parte degli stent dedicati, infatti, nonostante un elevato successo procedurale, presenta diversi problemi tecnici che ne limitano l'utilizzo su larga scala: sono stent più rigidi con un alto profilo difficilmente utilizzabili nelle biforcazioni più distali e nei vasi tortuosi; il corretto orientamento nei confronti del RS è in genere indaginoso e spesso non perfettamente controllabile; si tratta infine di stent non medicati con efficacia a lungo termine simile a quella dei tradizionali stent metallici<sup>14</sup>. In particolare il tasso di restenosi angiografica varia tra il 28% e il 54% a seconda del tipo di stent con un corrispondente alto tasso di reintervento e di eventi avversi maggiori. La seconda generazione, comprendente anche stent dedicati medicati, è tuttora in fase di studio e solo l'AxxessPlus ha ad oggi mostrato risultati promettenti in termini di restenosi sia sul RP sia sul RS<sup>27</sup>.

Dobbiamo attendere i risultati degli studi e dei registri attualmente in corso per sapere se i nuovi stent dedicati potranno essere una valida alternativa alla strategia convenzionale per il trattamento delle biforcazioni coronariche. Gli stent dedicati attualmente in commercio non hanno mostrato risultati superiori sia dal punto di vista tecnico sia in termini di efficacia.

## Postdilatazione: l'importanza fondamentale del *kissing balloon*

Un'adeguata espansione dello stent ha un ruolo cruciale sul risultato a breve e lungo termine dell'angioplastica coronarica. In particolare, un'incompleta o comunque sottodimensionata espansione dello stent si associa ad un aumentato rischio di restenosi e, soprattutto con gli stent medicati, può predisporre alla trombosi.

A livello delle biforcazioni coronariche vi è un aumentato rischio di "non ottimale" posizionamento dello stent legato a più fattori concomitanti. L'apertura delle maglie laterali verso l'ostio del RS determina, infatti, una significativa distorsione dello stent nel RP con possibile malapposizione delle maglie a livello della parete vasale controlaterale<sup>121</sup>. La malattia prevalentemente fibrotica a livello dell'ostio del RS e la presenza di un angolo tra i due rami favoriscono, inoltre, la non completa espansione dello stent eventualmente posizionato a questo livello. Studi IVUS hanno dimostrato come a livello delle biforcazioni vi sia un'aumentata incidenza di ipoespansione dello stent nel RS, con conseguente aumentato tasso di restenosi e necessità di reintervento<sup>19</sup>. Durante il rilascio degli stent, infine, la carena della biforcazione va incontro a significativi cambiamenti; l'introduzione di un elemento rigido come lo stent, infatti, determina una variazione dell'angolo di emergenza dei due rami e ne altera i rapporti anatomici. In particolare durante l'apertura dello stent nel RP la carena della biforcazione viene spostata verso l'ostio del RS con conseguente compressione e riduzione del diametro; lo stesso avviene nei confronti del RP distale quando si dilata lo stent nel RS<sup>63</sup>.

La maggior parte di questi fenomeni può essere adeguatamente prevenuta o corretta mediante una postdilatazione simultanea dei due rami di biforcazione con tecnica *kissing*, in grado di minimizzare la distorsione sia dello stent nel RP sia della carena della biforcazione.

Allo stesso tempo il gonfiaggio simultaneo dei palloni riduce il rischio di uno scivolamento massivo di placca e ottimizza l'apertura dello stent nel tratto prossimale del RP, spesso di dimensioni maggiori rispetto al tratto distale alla biforcazione in base al quale era stato scelto il diametro dello stent (Figura 6).

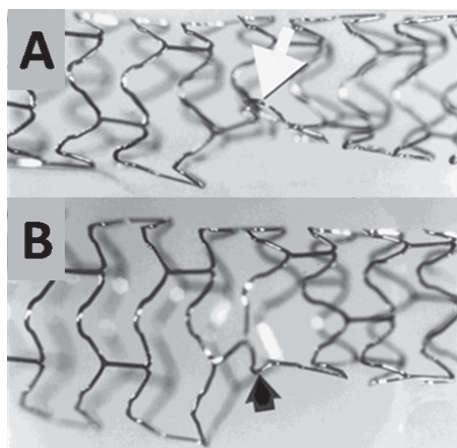
Diversi studi hanno evidenziato come nelle biforcazioni coronariche, soprattutto quando vengono stentati entrambi i rami, la postdilatazione finale con tecnica *kissing* migliori il risultato a lungo termine riducendo il tasso di restenosi del RS e la necessità di reintervento<sup>20,122,123</sup>. La postdilatazione simultanea di entrambi i rami alla fine della procedura deve quindi essere considerata obbligatoria per tutte le biforcazioni in cui si decida di trattare anche il RS.

In linea generale, nel caso di biforcazioni con RS piccoli (<2.0 mm) o comunque ritenuti trascurabili, la postdilatazione di entrambi i rami non è necessaria né indicata: l'operatore si dovrebbe concentrare solo sull'adeguata espansione dello stent del RP. Per RS di di-

**Tabella 2.** Principali caratteristiche e risultati degli stent dedicati per biforcazioni attualmente in commercio.

Stent	Produttore	Tipo di stent	CG	Tipologia	Medicato	Studio	Tipo di studio	Successo procedurale (%)	MACE (%)	IM (%)	Re-PTCA (%)	TS (%)
SideKick	Y-Med	Cromo-cobalto	6F	Rilascio a pallone	No	Solar et al.*	Studio pilota	80	5.8	5.8	0	5.8
Frontier	Guidant/Abbott	Acciaio	7F	Rilascio a pallone	No	Lefevre et al. <sup>115</sup>	Registro multicentrico	91	17.1	3.8	13.3	0
Invatec Twin-Rail	Invatec	Acciaio	6F	Rilascio a pallone	No	Lefevre et al.*	Studio pilota (DESIRE)	75	14.3	0	14.3	0
Nile CroCo	Minvasys	Cromo-cobalto	6F	Rilascio a pallone	No	Lefevre et al.*	Registro multicentrico	90.7	10.7	2.7	6.7	ND
SLK view	Advanced Stent Technology	Acciaio	8F	Rilascio a pallone	No	Ikeno et al. <sup>116</sup>	Registro multicentrico	97.6	31	2.5	21.3	1.3
Stentys	Stentys	Nitinol	7F	Auto-espandibile	Paclitaxel	Laborde et al. <sup>117</sup>	Studio pilota (in corso)	-	-	-	-	-
Petal	Boston Scientific	Platino-cromo	7F	Rilascio a pallone	Paclitaxel	Ormiston et al. <sup>118</sup> Ormiston et al.	Studio pilota Studio pilota (in corso)	92.3	33.3	33.3	16.7	ND
Antares	Trireme Medical Inc.	Acciaio	6F	Rilascio a pallone	No	Costa et al. <sup>119</sup>	Studio pilota	100	0	0	0	0
SideGuard	Capella	Nitinol	6F	Auto-espandibile	No	Grube et al.* Grube et al.	Studio pilota Registro multicentrico (in corso)	ND	12.5	6.3	12.5	0
Tryton	Tryton Medical	Cromo-cobalto	6F	Rilascio a pallone	No	Kaplan et al. <sup>120</sup>	Studio pilota	96.7	6.7	3.3	0	0
Axxess Plus	Devax	Nitinol	7F	Auto-espandibile	Biolumus	Grube et al. <sup>27</sup> DIVERGE	Registro multicentrico Registro multicentrico (in corso)	93.5	11.2	6.0	7.5	2.2

CG = catetere guida; IM = infarto miocardico; MACE = eventi cardiaci avversi maggiori; ND = non disponibile; PTCA = angioplastica coronarica; TS = trombosi dello stent. \*dati non pubblicati. Da Latib et al.<sup>114</sup>, modificata.



**Figura 6.** Esempio di deformazione dello stent nel ramo principale dopo apertura delle maglie laterali verso il ramo secondario (freccia in A) che viene corretta durante la postdilatazione simultanea (*kissing*) dei due rami (freccia in B). Da notare è anche il significativo aumento dopo la postdilatazione del calibro dello stent del ramo principale a monte del ramo secondario.

mensioni intermedie in cui comunque si vorrebbe evitare di mettere uno stent, la presenza di un flusso TIMI 3 dopo il posizionamento dello stent nel RP può essere considerata un buon risultato finale a prescindere dall'evidenza angiografica di malattia ostiale residua a carico del RS. Come sottolineato in precedenza, il rischio di una dissezione da pallone del RS con conseguente necessità di posizionamento di stent va bilanciato con il rischio di una stenosi che spesso è clinicamente silente. In tutti i casi in cui, invece, si decida di postdilatare il RS è consigliabile eseguire direttamente una dilatazione simultanea con tecnica *kissing* di entrambi i rami. In linea di principio è comunque consigliabile eseguire la postdilatazione del RS solo quando è possibile posizionare uno stent nel caso si verifichi una dissezione del ramo stesso.

La postdilatazione simultanea dei due rami pone però una difficoltà aggiuntiva alla procedura: il riposizionamento della guida nel RS e il suo trattamento attraverso le maglie laterali dello stent impiantato nel RP. La scelta della guida per questa operazione è simile a quella descritta in precedenza: si utilizza inizialmente una guida con punta morbida con una curva di raggio maggiore del diametro del RP e, in caso di difficoltà, si può optare per una guida più supportiva tenendo come ultima risorsa le guide con rivestimento idrofilico. Nel caso di difficoltà di attraversamento con il pallone, un passaggio intermedio con un pallone di calibro  $\leq 1.5$  mm risolve in genere il problema. Altra possibilità è il riposizionamento della guida nel RS: questo permette di risolvere eventuali intrecci con la guida del RP, scegliere una diversa maglia dello stent da attraversare ed escludere il passaggio della guida sotto e non dentro lo stent nel RP (eventualità rara ma possibile nel caso in cui lo stent fosse sottodimensionato per il tratto prossimale della biforcazione). In caso di insuccesso è infine possibile postdilatare lo stent nel RP in modo da cam-

biare la disposizione delle maglie dello stent a livello dell'ostio del RS.

La modalità con cui eseguire la postdilatazione, nella fattispecie il diametro e le pressioni di gonfiaggio finali dei palloni, non è ancora stata codificata. In linea generale, è consigliabile eseguire sempre prima il gonfiaggio del pallone nel RP per ridurne al minimo la distorsione durante il gonfiaggio di entrambi i rami. I palloni dovrebbero inoltre avere dimensioni pari alla lunghezza delle lesioni e al diametro dei vasi da trattare. Nei casi in cui si vuole evitare di mettere uno stent nel RS è consigliabile utilizzare un pallone leggermente sottodimensionato; mentre se è stato posizionato uno stent anche nel RS, i palloni per la postdilatazione dovrebbero avere le stesse dimensioni degli stent precedentemente impiantati. Per quanto riguarda le pressioni di gonfiaggio, il RS, che presenta in genere una malattia più fibrotica, richiede spesso pressioni maggiori rispetto al RP su cui è stato già impiantato lo stent. Comunque, le pressioni dovrebbero essere regolate in base al calibro dei vasi al fine di ridurre al minimo il rischio di dissezioni o rotture. Particolare attenzione deve essere posta durante la postdilatazione all'impatto barotraumatico sulle pareti del RP prossimali alla biforcazione derivante dal gonfiaggio di due palloni appaiati; per quanto il calibro del segmento prossimale sia in genere maggiore, infatti, difficilmente le sue dimensioni sono pari alla somma dei due rami di biforcazione. Durante il *kissing* è inoltre importante evitare di sporgere con i palloni al di fuori dello stent impiantato nel RP. A tal fine l'uso di palloni non compliant con rapporto 1:1 rispetto ai rami trattati permette l'uso di pressioni di gonfiaggio più elevate e rappresenta probabilmente il miglior compromesso tra sicurezza ed efficacia.

## Conclusioni

Il trattamento delle biforcazioni coronariche costituisce un settore della cardiologia interventistica in cui la tecnica è altrettanto importante, se non più importante, dei materiali impiegati.

L'estrema variabilità delle caratteristiche anatomiche e della distribuzione della malattia aterosclerotica a livello delle biforcazioni, rende impossibile l'individuazione di un unico trattamento o scelta strategica. Ogni biforcazione deve essere valutata singolarmente, tenendo conto del tipo di paziente, dei materiali disponibili e dell'esperienza dell'operatore.

Il perfezionamento delle tecniche attualmente disponibili e soprattutto l'impiego di ciascuna tecnica nelle situazioni più appropriate, possono garantire un ulteriore miglioramento del trattamento delle lesioni di biforcazione, sia per il risultato immediato sia a distanza.

In futuro, l'introduzione di stent a rilascio di farmaco dedicati e l'utilizzo di palloni medicati per il trattamento del RS, modificheranno probabilmente molti dei concetti attuali sul trattamento percutaneo delle bifor-

cazioni coronariche e potranno rappresentare un importante e valido strumento per ridurre l'incidenza della restenosi in questo gruppo di lesioni.

## Riassunto

Il trattamento percutaneo delle biforcazioni coronariche rimane una sfida aperta per i cardiologi interventisti, sia per quanto riguarda l'aspetto tecnico sia per i risultati clinici a lungo termine. Le biforcazioni costituiscono, infatti, il 15-20% di tutte le lesioni che sono trattate nel laboratorio di emodinamica e, nonostante i continui progressi nella tecnica e nei materiali, sono ancora gravate da un più alto tasso di complicazioni periprocedurali, necessità di reintervento, trombosi degli stent e di conseguenza di eventi clinici avversi.

In questo contesto, l'introduzione degli stent medicati se da una parte ha ridotto il tasso di restenosi e di eventi rispetto ai tradizionali stent metallici, non ha apportato di fatto significative modifiche in termini di strategia. L'incidenza di restenosi a carico dell'ostio del ramo secondario rimane, infatti, ancora alta a prescindere dalla tecnica di trattamento (stent singolo o doppio stent) e la tecnica definita *provisional stenting*, che consiste nell'impiantare lo stent nel ramo secondario solo quando realmente necessario, rimane ancora il trattamento di scelta. Anche gli stent dedicati, sviluppati per ovviare alle complessità tecniche legate a questo tipo di lesioni, non hanno dato finora i risultati sperati.

In questa rassegna sono riassunte le caratteristiche anatomiche delle biforcazioni coronariche e le difficoltà strategiche inerenti al loro trattamento. Vengono inoltre confrontate le varie tecniche di rivascularizzazione disponibili analizzandone pregi e difetti, nel tentativo di fornire un approccio razionale nei confronti di un tipo di lesioni per cui il miglior trattamento non è stato ancora identificato.

**Parole chiave:** Angioplastica coronarica; Biforcazione coronarica; Stent.

## Bibliografia

1. Vetrovec GW, Cowley MJ, Wolfgang TC, Ducey KC. Effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty in lesion-associated branches. *Am Heart J* 1985; 109 (5 Pt 1): 921-5.
2. Meier B, Gruentzig AR, King SB, et al. Risk of side branch occlusion during coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1984; 53: 10-4.
3. Weinstein JS, Baim DS, Sipperly ME, McCabe CH, Lorell BH. Salvage of branch vessels during bifurcation lesion angioplasty: acute and long-term follow-up. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 22: 1-6.
4. Al Suwaidi J, Yeh W, Cohen HA, Detre KM, Williams DO, Holmes DR Jr. Immediate and one-year outcome in patients with coronary bifurcation lesions in the modern era (NHLBI dynamic registry). *Am J Cardiol* 2001; 87: 1139-44.
5. Lefevre T, Louvard Y, Morice MC, et al. Stenting of bifurcation lesions: classification, treatments, and results. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 49: 274-83.
6. Fischman DL, Savage MP, Leon MB, et al. Fate of lesion-related side branches after coronary artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1641-6.
7. Pan M, Medina A, Suarez de Lezo J, et al. Follow-up patency of side branches covered by intracoronary Palmaz-Schatz stent. *Am Heart J* 1995; 129: 436-40.
8. Iniguez A, Macaya C, Alfonso F, Goicolea J, Hernandez R, Zarco P. Early angiographic changes of side branches arising from a Palmaz-Schatz stented coronary segment: results and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 911-5.
9. Chevalier B, Glatt B, Royer T, Guyon P. Placement of coronary stents in bifurcation lesions by the "culotte" technique. *Am J Cardiol* 1998; 82: 943-9.
10. Colombo A, Gaglione A, Nakamura S, Finci L. "Kissing" stents for bifurcational coronary lesion. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993; 30: 327-30.
11. Kobayashi Y, Colombo A, Akiyama T, Reimers B, Martini G, di Mario C. Modified "T" stenting: a technique for kissing stents in bifurcational coronary lesion. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 43: 323-6.
12. Lefevre T, Louvard Y, Morice MC, Loubeyre C, Piechaud JF, Dumas P. Stenting of bifurcation lesions: a rational approach. *J Interv Cardiol* 2001; 14: 573-85.
13. Schampaert E, Fort S, Adelman AG, Schwartz L. The V-stent: a novel technique for coronary bifurcation stenting. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 39: 320-6.
14. Yamashita T, Nishida T, Adamian MG, et al. Bifurcation lesions: two stents versus one stent-immediate and follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1145-51.
15. Al Suwaidi J, Berger PB, Rihal CS, et al. Immediate and long-term outcome of intracoronary stent implantation for true bifurcation lesions. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 929-36.
16. Cervinka P, Stasek J, Pleskot M, Maly J. Treatment of coronary bifurcation lesions by stent implantation only in parent vessel and angioplasty in sidebranch: immediate and long-term outcome. *J Invasive Cardiol* 2002; 14: 735-40.
17. Gobeil F, Lefevre T, Guyon P, et al. Stenting of bifurcation lesions using the Bestent: a prospective dual-center study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55: 427-33.
18. Sheiban I, Albiero R, Marsico F, et al. Immediate and long-term results of «T» stenting for bifurcation coronary lesions. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1141-4.
19. Colombo A, Moses JW, Morice MC, et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 2004; 109: 1244-9.
20. Ge L, Airolidi F, Iakovou I, et al. Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post-dilation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 613-20.
21. Ge L, Tsagalou E, Iakovou J, et al. In-hospital and nine-month outcome of treatment of coronary bifurcational lesions with sirolimus-eluting stent. *Am J Cardiol* 2005; 95: 757-60.
22. Pan M, de Lezo JS, Medina A, et al. Rapamycin-eluting stents for the treatment of bifurcated coronary lesions: a randomized comparison of a simple versus complex strategy. *Am Heart J* 2004; 148: 857-64.
23. Tanabe K, Hoye A, Lemos PA, et al. Restenosis rates following bifurcation stenting with sirolimus-eluting stents for de novo narrowings. *Am J Cardiol* 2004; 94: 115-8.
24. Thuesen L, Kelbaek H, Klovgaard L, et al. Comparison of sirolimus-eluting and bare metal stents in coronary bifurcation lesions: subgroup analysis of the Stenting Coronary Arteries in Non-Stress/Benestent Disease Trial (SCAND-STENT). *Am Heart J* 2006; 152: 1140-5.
25. Tsuchida K, Colombo A, Lefevre T, et al. The clinical outcome of percutaneous treatment of bifurcation lesions in multivessel coronary artery disease with the sirolimus-eluting stent: insights from the Arterial Revascularization Therapies Study part II (ARTS II). *Eur Heart J* 2007; 28: 433-42.
26. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, et al, for the Nordic PCI Study Group. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation* 2006; 114: 1955-61.

27. Grube E, Buellesfeld L, Neumann FJ, et al. Six-month clinical and angiographic results of a dedicated drug-eluting stent for the treatment of coronary bifurcation narrowings. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1691-7.
28. Nerem RM. Vascular fluid mechanics, the arterial wall, and atherosclerosis. *J Biomech Eng* 1992; 114: 274-82.
29. Glagov S, Zarin C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 1018-31.
30. Friedman MH, Deters OJ, Barger CB, Hutchins GM, Mark FF. Shear-dependent thickening of human arterial intima. *Atherosclerosis* 1986; 60: 161-71.
31. Weydahl ES, Moore JE. Dynamic curvature strongly affects wall shear rates in a coronary artery bifurcation model. *J Biomech* 2001; 34: 1189-96.
32. Badak O, Schoenhagen P, Tsunoda T, et al. Characteristics of atherosclerotic plaque distribution in coronary artery bifurcations: an intravascular ultrasound analysis. *Coron Artery Dis* 2003; 14: 309-16.
33. Svindland A. The localization of sudanophilic and fibrous plaques in the left main coronary bifurcation. *Atherosclerosis* 1983; 48: 139-45.
34. Ding Z, Biggs T, Seed WA, Friedman MH. Influence of the geometry of the left main coronary artery bifurcation on the distribution of sudanophilia in the daughter vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1356-60.
35. Kimura BJ, Russo RJ, Bhargava V, McDaniel MB, Peterson KL, DeMaria AN. Atheroma morphology and distribution in proximal left anterior descending coronary artery: in vivo observations. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 825-31.
36. Asakura T, Karino T. Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Circ Res* 1990; 66: 1045-66.
37. Seiler C, Kirkeeide RL, Gould KL. Basic structure-function relations of the epicardial coronary vascular tree. Basis of quantitative coronary arteriography for diffuse coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 1987-2003.
38. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 9 (Suppl I): I19-I32.
39. Tsutsui H, Yamagashi M, Uematsu M. Intravascular ultrasound evaluation of plaque distribution at curved coronary segments. *Am J Cardiol* 1998; 81: 977-81.
40. Jeremias A, Huegel H, Lee DP, et al. Spatial orientation of atherosclerotic plaque in non-branching coronary artery segments. *Atherosclerosis* 2000; 155: 209-15.
41. Grottm P, Svindland A, Walloe L. Localization of atherosclerotic lesions in the bifurcation of the main left coronary artery. *Atherosclerosis* 1983; 47: 55-62.
42. Fox B, James K, Morgan B, Seed A. Distribution of fatty and fibrous plaques in young human coronary arteries. *Atherosclerosis* 1982; 41: 337-47.
43. Shimada Y, Courtney BK, Nakamura M, et al. Intravascular ultrasonic analysis of atherosclerotic vessel remodeling and plaque distribution of stenotic left anterior descending coronary arterial bifurcation lesions upstream and downstream of the side branch. *Am J Cardiol* 2006; 98: 193-6.
44. Schoenhagen P, Vince G, Ziada KM, et al. Association of arterial expansion (expansive remodeling) of bifurcation lesions determined by intravascular ultrasonography with unstable clinical presentation. *Am J Cardiol* 2001; 88: 785-7.
45. Fujii K, Kobayashi Y, Mintz GS, et al. Dominant contribution of negative remodeling to development of significant coronary bifurcation narrowing. *Am J Cardiol* 2003; 92: 59-61.
46. Miyazaki Y, Nomura S, Miyake T, et al. High shear stress can initiate both platelet aggregation and shedding of pro-coagulant containing microparticles. *Blood* 1996; 88: 3456-64.
47. Gijzen FJ, Wentzel JJ, Thury A, et al. A new imaging technique to study 3-D plaque and shear stress distribution in human coronary artery bifurcations in vivo. *J Biomech* 2007; 40: 2349-57.
48. Shaaban AM, Duerinckx AJ. Wall shear stress and early atherosclerosis: a review. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 1657-65.
49. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999; 282: 2035-42.
50. Lim MJ, Kern MJ. Utility of coronary physiologic hemodynamics for bifurcation, aorto-ostial, and ostial branch stenoses to guide treatment decisions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65: 461-8.
51. Hoffmann R, Mintz GS, Mehran R, et al. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis in lesions treated with Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 43-9.
52. Endo A, Hirayama H, Yoshida O, et al. Arterial remodeling influences the development of intimal hyperplasia after stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 70-5.
53. Okura H, Morino Y, Oshima A, et al. Preintervention arterial remodeling affects clinical outcome following stenting: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1031-5.
54. Popma JJ, Leon MB, Topol EJ. Atlas of interventional cardiology. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1994.
55. Spokojny AM, Sanborn TM. The bifurcation lesion. In: Ellis SG, Holmes DR Jr, eds. Strategic approaches in coronary intervention. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1996: 288-302.
56. Safian RD. Bifurcation lesions. In: Safian RD, Freed MS, eds. The manual of interventional cardiology. Royal Oak, MI: Physician's Press, 2001: 221-35.
57. Medina A, Suárez de Lezo J, Pan M. A new classification of coronary bifurcation lesions. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 183.
58. Boxt LM, Meyerovitz MF, Taus RH, Ganz P, Friedman PL, Levin DC. Side branch occlusion complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Radiology* 1986; 161: 681-3.
59. Brueck M, Scheinert D, Flachskampf FA, Daniel WG, Ludwig J. Sequential vs. kissing balloon angioplasty for stenting of bifurcation coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55: 461-6.
60. Louvard Y, Lefevre T, Morice MC. Percutaneous coronary intervention for bifurcation coronary disease. *Heart* 2004; 90: 713-22.
61. Poerner TC, Kralev S, Voelker W, et al. Natural history of small and medium-sized side branches after coronary stent implantation. *Am Heart J* 2002; 143: 627-35.
62. Kralev S, Poerner TC, Basorth D, et al. Side branch occlusion after coronary stent implantation in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction: clinical impact and angiographic predictors. *Am Heart J* 2006; 151: 153-7.
63. Vassilev D, Gil RJ. Relative dependence of diameters of branches in coronary bifurcations after stent implantation in main vessel - importance of carina position. *Kardiol Pol* 2008; 66: 371-8.
64. The Stanford Stent Summit Faculty. The stent decade, 1987-1997. *Am Heart J* 1998; 136: 578-99.
65. Furukawa E, Hibi K, Kosuge M, et al. Intravascular ultrasound predictors of side branch occlusion in bifurcation lesions after percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2005; 69: 325-30.
66. Aliabadi D, Tilli FV, Bowers TR, et al. Incidence and angiographic predictors of side branch occlusion following high-pressure intracoronary stenting. *Am J Cardiol* 1997; 80: 994-7.
67. The RAVEL Study Group. Fate of side branches after coronary arterial sirolimus-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2002; 90: 937-41.

68. Nagai S, Abe S, Sato T, et al. Ultrasonic assessment of vascular complications in coronary angiography and angioplasty after transradial approach. *Am J Cardiol* 1999; 83: 180-6.
69. Louvard Y, Sashikand G, Lefevre T, Garot P, Darremont O, Brunel P. Angiographic predictors of side branch occlusion during the treatment of bifurcation lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 49: 274-83.
70. Brunel P, Lefevre T, Darremont O, Louvard Y. Provisional T-stenting and kissing balloon in the treatment of coronary bifurcation lesions: results of the French multicenter "TULIPE" study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 67-73.
71. Barlis P, Tanigawa J, Di Mario C. Successful crossing of an angulated lesion using a new deflectable-tip guidewire (Steer-IT). *J Invasive Cardiol* 2007; 19: E154-E155.
72. Aranzulla CT, Sangiorgi GM, Bartorelli A, et al. Use of the Venture™ wire control catheter to access complex coronary lesions: how to turn procedural failure into success. *EuroInterv* 2008, in press.
73. Pan M, Suárez de Lezo J, Medina A, et al. Simple and complex stent strategies for bifurcated coronary arterial stenosis involving the side branch origin. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1320-5.
74. Kurbaan AS, Kelly PA, Sigwart U. Cutting balloon angioplasty and stenting for aorto-ostial lesions. *Heart* 1997; 77: 350-2.
75. Furukawa Y, Asakura Y, Ishikawa S, et al. Use of the cutting balloon to facilitate predilatation for stenting of a heavily calcified coronary lesion: a case report. *Japanese Journal of Interventional Cardiology* 1996; 11: 351-5.
76. Rizik DG, Adem AM, Barman NC. Clinical images. Cutting balloon before stent: angiographic and IVUS correlation. *J Invasive Cardiol* 2003; 15: 234.
77. Ozaki Y, Suzuki T, Yamaguchi T, et al, for the REDUCE III Study Group. Can intravascular ultrasound guided cutting balloon angioplasty before stenting be a substitute for drug eluting stent? Final results of the prospective randomized multicenter trial comparing cutting balloon with balloon angioplasty before stenting (REDUCE III). [abstract] *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 82A.
78. Inoue T, Sakai Y, Hoshi K, Yaguchi I, Fujito T, Morooka S. Lower expression of neutrophil adhesion molecule indicates less vessel wall injury and might explain lower restenosis rate after cutting balloon angioplasty. *Circulation* 1998; 97: 2511-8.
79. Takebayashi H, Haruta S, Kohno H, et al. Immediate and 3-month follow-up outcome after cutting balloon angioplasty for bifurcation lesions. *J Interv Cardiol* 2004; 17: 1-7.
80. Wong CB, Hardin S. A novel technique for coronary bifurcation lesions: cutting balloons, drug-eluting stents and the kissing technique. *J Invasive Cardiol* 2005; 17: 108-10.
81. Dahm JB, Dörr M, Scholz E, et al; NICECUT Multicenter Registry. Cutting-balloon angioplasty effectively facilitates the interventional procedure and leads to a low rate of recurrent stenosis in ostial bifurcation coronary lesions: A subgroup analysis of the NICECUT multicenter registry. *Int J Cardiol* 2008; 124: 345-50.
82. Fonseca A, Costa Jde R Jr, Abizaid A, et al. Intravascular ultrasound assessment of the novel AngioSculpt scoring balloon catheter for the treatment of complex coronary lesions. *J Invasive Cardiol* 2008; 20: 21-7.
83. Mintz G, Popma J, Pichard A, et al. Intravascular ultrasound predictors of restenosis after percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1678-87.
84. Prati F, Di Mario C, Moussa I, et al. In-stent neointimal proliferation correlates with amount of residual plaque burden outside the stent: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 1999; 99: 1011-4.
85. Moussa I, Moses J, di Mario C, et al. Stenting after Optimal Lesion Debulking (SOLD) registry. *Circulation* 1998; 98: 1604-9.
86. Bramucci E, Angoli L, Merlini PA, et al. Adjunctive stent implantation following directional coronary atherectomy in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1855-60.
87. Kiesz RS, Rozek MM, Mego DM, Patel V, Ebersole DG, Chilton RJ. Acute directional coronary atherectomy prior to stenting in complex coronary lesions: ADAPTS study. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 45: 105-12.
88. Takebayashi H, Mintz GS, Carlier SG, et al. Non-uniform strut distribution correlates with more neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004; 110: 3430-4.
89. Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 995-8.
90. Karvouni E, Di Mario C, Nishida T, et al. Directional atherectomy prior to stenting in bifurcation lesions: a matched comparison study with stenting alone. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53: 12-20.
91. Hu FB, Tamai H, Kosuga K, et al. Intravascular ultrasound-guided directional coronary atherectomy for unprotected left main coronary stenoses with distal bifurcation involvement. *Am J Cardiol* 2003; 92: 936-40.
92. Park SJ, Hong MK, Lee CW, et al. Elective stenting of unprotected left main coronary artery stenosis. Effect of debulking before stenting and intravascular ultrasound guidance. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1054-60.
93. Lewis BE, Leya FS, Johnson SA, et al. Assessment of outcome of bifurcation lesions and non-bifurcation lesions treated in the CAVEAT trial. CAVEAT Investigator Group. *J Invasive Cardiol* 1995; 7: 251-8.
94. Moses JW, Carlier S, Moussa I. Lesion preparation prior to stenting. *Rev Cardiovasc Med* 2004; 5 (Suppl 2): S16-S21.
95. Brener SJ, Leya FS, Apperson-Hansen C, Cowley MJ, Califf RM, Topol EJ. A comparison of debulking versus dilatation of bifurcation coronary arterial narrowings (from the CAVEAT I Trial). *Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial-I. Am J Cardiol* 1996; 78: 1039-41.
96. Mathias DW, Mooney JF, Lange HW, Goldenberg IF, Gobel FL, Mooney MR. Frequency of success and complications of coronary angioplasty of a stenosis at the ostium of a branch vessel. *Am J Cardiol* 1991; 67: 491-5.
97. Di Mario C, DeGregorio J, Kobayashi Y, Colombo A. Atherectomy for ostial LAD stenosis: "a cut above". *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 43: 101-4.
98. Gambhir DS, Singh S, Sinha SC, et al. Treatment of true bifurcation stenosis by elective stent implantation in parent vessel and non-stent dilatation of side branch: Immediate and follow up results. *Indian Heart J* 2000; 52: 289-96.
99. Chieffo A, Stankovic G, Briguori C, et al. Acute and late outcome after directional atherectomy plus stenting versus stenting alone in true bifurcation lesions. [abstract] *Am J Cardiol* 2002; 90 (Suppl 6A): 44H.
100. Stankovic G, Colombo A, Bersin R, et al. Comparison of directional coronary atherectomy and stenting versus stenting alone for the treatment of de novo and restenotic coronary artery narrowing. *Am J Cardiol* 2004; 93: 953-8.
101. Tsuchikane E, Aizawa T, Tamai H, et al. Pre- drug-eluting stent debulking of bifurcated coronary lesions. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1941-5.
102. Moussa I, Di Mario C, Moses J, et al. Coronary stenting after rotational atherectomy in calcified and complex lesions.

- Angiographic and clinical follow-up results. *Circulation* 1997; 96: 128-36.
103. Nageh T, Kulkarni NM, Thomas MR. High-speed rotational atherectomy in the treatment of bifurcation-type coronary lesions. *Cardiology* 2001; 95: 198-205.
  104. Rihal CS, Garratt KN, Holmes DR Jr. Rotational atherectomy for bifurcation lesions of the coronary circulation: technique and initial experience. *Int J Cardiol* 1998; 65: 1-9.
  105. Dauerman HL, Higgins PJ, Sparano AM, et al. Mechanical debulking versus balloon angioplasty for the treatment of true bifurcation lesions. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1845-52.
  106. Iakovou I, Ge L, Colombo A. Contemporary stent treatment of coronary bifurcations. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1446-55.
  107. Burzotta F, Gwon HC, Hahn JY, et al. Modified T-stenting with intentional protrusion of the side-branch stent within the main vessel stent to ensure ostial coverage and facilitate final kissing balloon: the T-stenting and small protrusion technique (TAP-stenting). Report of bench testing and first clinical Italian-Korean two-centre experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70: 75-82.
  108. Galassi AR, Colombo A, Buchbinder M, et al. Long-term outcomes of bifurcation lesions after implantation of drug-eluting stents with the "mini-crush technique". *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 976-83.
  109. Anzuini A, Briguori C, Rosanio S, et al. Immediate and long-term clinical and angiographic results from Wiktor stent treatment for true bifurcation narrowings. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1246-50.
  110. Pan M, Suárez de Lezo J, Medina A, et al. A stepwise strategy for the stent treatment of bifurcated coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55: 50-7.
  111. Koning R, Huret B, Caussin C, et al. Coronary stenting in bifurcated lesions: clinical and angiographic results of a French multicenter study. *Am J Cardiol* 2002; 90 (Suppl 6A): 43H.
  112. Rux S, Sonntag S, Schulze R, et al, for the BISCOR Investigators. Acute and long-term results of bifurcation stenting (from the Coroflex Registry). *Am J Cardiol* 2006; 98: 1214-7.
  113. Koo BK, Kang HJ, Youn TJ, et al. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 633-7.
  114. Latib A, Colombo A, Sangiorgi GM. Dedicated bifurcation stent. *Heart* 2008, in press.
  115. Lefevre T, Ormiston J, Guagliumi G, et al. The Frontier stent registry: safety and feasibility of a novel dedicated stent for the treatment of bifurcation coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 592-8.
  116. Ikeno F, Kim YH, Luna J, et al. Acute and long-term outcomes of the novel side access (SLK-View) stent for bifurcation coronary lesions: a multicenter nonrandomized feasibility study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67: 198-206.
  117. Laborde JC, Borenstein N, Behr L, Ramcharitar S. Stentys coronary bifurcation stent. *EuroInterv* 2007; 3: 162-5.
  118. Ormiston J, Webster M, El-Jack S, McNab D, Plaumann SS. The AST petal dedicated bifurcation stent: first-in-human experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70: 335-40.
  119. Costa RA, Abizaid A, Abizaid AS, et al. Preliminary results of the Novel TMI (TriReme Medical Inc.) Antares Side Branch Adaptive System (Antares SAS™ Stent) for the treatment of de novo coronary bifurcation lesions - SCAI-ACCi2 Interventional E-Abstract 2900-123. [abstract] *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (Suppl B): B51.
  120. Kaplan AV, Ramcharitar S, Louvard Y, et al. Tryton I, first-in-man (FIM) study: acute and 30 day outcome. A preliminary report. *EuroInterv* 2007; 3: 54-9.
  121. Ormiston JA, Webster MW, Ruygrok PN, Stewart JT, White HD, Scott DS. Stent deformation following simulated side-branch dilatation: a comparison of five stent designs. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999; 47: 258-64.
  122. Costa RA, Mintz GS, Carlier SG, et al. Bifurcation coronary lesions treated with the "crush" technique: an intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 599-605.
  123. Di Mario C, Morici N, Godino C, et al. Predictors of restenosis after treatment of bifurcational lesions with paclitaxel eluting stents: a multicenter prospective registry of 150 consecutive patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 416-24.