



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

**Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie  
Nefrologiche, Anestesiologiche e Geriatriche  
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN CARDIOCHIRURGIA  
Anno accademico 2013/2014**

**Tesi Sperimentale**

**“Valutazione prognostica del residual SYNTAX  
Score nella rivascularizzazione chirurgica”**

**Relatore**

Chiar.mo Prof. Riccardo Sinatra

**Specializzanda**

Dott.ssa Maria Matteucci

**Correlatore**

Dott. Giovanni Melina

# Indice

<b>1. Introduzione.....</b>	<b>pag. 3</b>
1.1 La Cardiopatia Ischemica.....	pag. 3
1.2 Cenni di anatomia delle coronarie.....	pag. 4
1.3 La rivascolarizzazione miocardica.....	pag. 6
<b>2. SYNTAX Score (SS) e sistemi di punteggio....</b>	<b>pag. 9</b>
2.1 Ruolo del SS in varie condizioni cliniche.....	pag. 11
2.2 Punteggi di rischio derivati dal SS.....	pag. 13
<b>3. Residual SYNTAX Score e RI.....</b>	<b>pag. 17</b>
3.1 Scopo dello studio.....	pag. 19
3.2 Metodi.....	pag. 19
3.3 Analisi statistica.....	pag. 21
3.4 Risultati.....	pag. 22
<b>4. Discussione.....</b>	<b>pag. 25</b>
4.1 Limiti dello studio.....	pag. 29
<b>5. Tabelle e Figure.....</b>	<b>pag. 30</b>
<b>7. Bibliografia.....</b>	<b>pag. 37</b>
<b>Ringraziamenti.....</b>	<b>pag. 48</b>

# **1. Introduzione**

## **1.1 La Cardiopatia Ischemica**

Attualmente le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte in Europa e negli Stati Uniti [1]. In Italia, su circa 500.000 decessi l'anno, il 46.5% è di origine cardiovascolare; di questi, poco meno della metà possono essere attribuiti alle conseguenze della cardiopatia ischemica [2].

Studi sulla prevalenza della malattia indicano la presenza di cardiopatia ischemica accertata nel 2-3% della popolazione maschile, nella fascia di età compresa tra i 40 ed i 59 anni; inoltre, essa rappresenta la singola maggiore fonte di spesa sanitaria [2]. La stima di nuovi casi è di 250.000 per anno, di cui la metà evolve in infarto miocardico. Interessando circa il 40% di tutte le malattie cardiache, la cardiopatia ischemica registra un costante aumento di incidenza di nuovi casi nel mondo, soprattutto nei paesi in via di sviluppo [1]. Il substrato più frequente dell'ischemia miocardica è rappresentato dallo sviluppo di stenosi nei vasi arteriosi coronarici epicardici, causate dalla formazione di placche aterosclerotiche [3]. Perché una stenosi coronarica sia in grado di impedire, quando richiesto, un aumento massimale del flusso coronarico (di ridurre, cioè, la riserva coronarica) essa deve determinare già a riposo una resistenza al flusso stesso. Per tale motivo l'entità della stenosi nei vasi epicardici deve essere superiore al 50% del lume, poiché tale lesione determina a valle una caduta di pressione che è proporzionale alla riduzione del calibro vasale [3]. Se il cuore non sviluppa circoli collaterali ed adeguata capacità di vasodilatazione dei vasi di resistenza arteriolari, la placca diventa emodinamica e clinicamente sintomatica [3].

Nonostante gli ottimi risultati ottenuti attraverso la prevenzione, le proiezioni attuali mostrano che in meno di dieci anni la prevalenza della malattia coronarica aumenterà del 16,6% [1]. E' quindi ragionevole attendersi un parallelo incremento delle procedure di rivascolarizzazione miocardica (angioplastica coronarica percutanea e bypass aorto-coronarico) per il trattamento di questa patologia [1]. L'aumento dell'età media della popolazione ed il perfezionamento delle tecniche diagnostiche, associato al crescente numero di pazienti provenienti dai paesi in via di sviluppo, fanno sì che il trattamento della cardiopatia ischemica sia destinato a casi sempre più complessi. Pertanto la stratificazione del rischio è una componente importante ed essenziale per una corretta informazione dei pazienti ed è fondamentale nel guidare il clinico verso la corretta scelta terapeutica.

Nell'ambito della pratica cardiocirurgica, è ben consolidato l'uso di modelli di rischio per stratificare i pazienti. Tali modelli sono principalmente legati a variabili cliniche ed i più diffusi sono l'EuroSCORE [4,5] o lo score della Society of Thoracic Surgery (STS) [6]. In ambito di cardiologia interventistica, i modelli di rischio sono basati principalmente sull'analisi qualitativa e quantitativa delle lesioni coronariche [7]. Pertanto, questi sistemi di punteggio, molti dei quali sviluppati negli anni '70, si fondano tutti sull'anatomia coronarica.

## **1.2 Cenni di anatomia delle coronarie**

Le arterie coronarie destra e sinistra originano dalla radice aortica in corrispondenza dei rispettivi seni di Valsalva. La coronaria destra decorre lungo il solco atrioventricolare anteriore sino alla *crux cordis* (giunzione tra atrio sinistro, atrio destro e solco interventricolare posteriore) per poi biforcarsi nel *ramo*

*posterolaterale*, che si continua nel solco atrioventricolare posteriore e supplisce la parete posteriore del ventricolo sinistro, e nell'*arteria discendente posteriore*, che si dirige verso l'apice, decorre vicino al solco interventricolare posteriore e contribuisce alla vascolarizzazione di 1/3 del setto interventricolare.

I rami *marginali acuti*, che hanno origine prima della biforcazione, decorrono lungo il margine acuto del cuore e suppliscono la parete anteriore del ventricolo destro.

La coronaria sinistra origina con il *tronco comune*, di lunghezza variabile, che si biforca in due rami principali: *l'arteria discendente anteriore*, che decorre nello spessore dell'epicardio dell'omonimo solco verso l'apice cardiaco, e *l'arteria circonflessa*, che decorre lungo il solco atrioventricolare posteriore. Occasionalmente può originare dal tronco comune anche il *ramo intermedio*.

Dalla discendente anteriore hanno origine i *rami diagonali*, da 2 a 6, che decorrono lungo la parete antero-laterale del ventricolo sinistro, fornendo il circolo a questo territorio, ed i *rami settali*, da 3 a 5, che decorrono perpendicolari nel setto interventricolare, vascolarizzando i 2/3 del setto interventricolare.

Dall'arteria circonflessa hanno origine i *rami marginali ottusi* i quali suppliscono la parete laterale del ventricolo sinistro.

La prevalenza del circolo coronarico sinistro rispetto al destro, il calibro e la lunghezza dei suddetti vasi possono presentare innumerevoli variabili anatomiche individuali, come anche le dimensioni ed il numero dei rami secondari.

La circolazione coronarica si definisce a dominanza destra se la discendente posteriore origina dalla coronaria destra (85% circa dei casi) oppure a dominanza sinistra se origina dalla circonflessa [8].

### **1.3 La rivascularizzazione miocardica**

Come accennato sopra, le principali tecniche di rivascularizzazione miocardica sono rappresentate dall' angioplastica percutanea (Percutaneous Coronary Intervention – PCI) e dal bypass aorto-coronarico (BAC).

Nel BAC, i grafts sono anastomizzati sotto la lesione culprit della coronaria interessata, in modo tale da ripristinare il flusso ematico nella zona di miocardio ipoperfusa ed offrendo protezione contro le conseguenze di altre lesioni ostruttive prossimali.

Diversamente, gli stents coronarici mirano a ripristinare il normale passaggio di sangue attraverso la coronaria ostruita tramite un trattamento locale della lesione, senza però offrire protezione da eventuali nuove lesioni prossimali allo stent [9].

Quindi, per la differente modalità di rivascularizzazione, il confronto tra le due metodiche si può prestare a bias metodologici che non garantiscono un rigoroso confronto, in particolare nei sempre più diffusi casi di coronaropatia complessa [10]. Inoltre, in tutti i trial randomizzati del passato, che mettevano a confronto le metodiche di cardiologia interventistica con il by-pass chirurgico, la malattia trivasale era scarsamente rappresentata e la malattia del tronco comune era del tutto assente. Il vuoto di conoscenza poteva essere colmato da uno studio che mettesse a confronto rigoroso le metodiche più evolute di rivascularizzazione miocardica in una popolazione di pazienti coronaropatici non precedentemente indagata (malattia trivasale e/o del tronco comune).

Il SYNTAX trial è stato per disegno, metodologia e rigore il trial più importante che sia mai stato condotto in tema di confronto tra cardiologia interventistica e

chirurgia e possiede peculiarità che ne fanno una pietra miliare nell'ambito della ricerca scientifica.

In questo vasto trial, sono stati arruolati 1800 pazienti con malattia trivasale o del tronco comune, successivamente randomizzati a BAC o PCI.

L'end-point primario era costituito dall'incidenza degli eventi cardiaci o cerebrovascolari maggiori (morte per ogni causa, ictus, infarto miocardico o nuova rivascolarizzazione) a 12 mesi dalla randomizzazione.

Lo studio randomizzato non ha dimostrato la "non inferiorità" degli stents medicati rispetto al bypass chirurgico nel trattamento della malattia trivasale e/o del tronco comune.

Per quanto riguarda l'outcome composito primario di morte, infarto miocardico, ictus cerebrale e rivascolarizzazione ripetuta (eventi avversi maggiori) l'incidenza a 12 mesi è stata del 17.8% per gli stents medicati e del 12.4% per il bypass, raggiungendo la significatività statistica.

Scendendo nei dettagli, invece, se da un lato l'incidenza di morte, più elevata nel braccio degli stents medicati, quella dell'ictus cerebrale, più frequente dopo il bypass, e quella di infarto miocardico non avevano mostrato significatività statistica, d'altro canto la necessità di un'ulteriore procedura di rivascolarizzazione è stata di gran lunga inferiore nei pazienti sottoposti a bypass.

Nei 1077 pazienti necessariamente sottoposti a bypass, in quanto non candidabili all'impianto di stents per la complessità delle lesioni anatomiche delle coronarie, i risultati sono stati eccellenti, addirittura superiori a quelli ottenuti nei pazienti randomizzati (mortalità e infarto miocardico a 12 mesi entrambi pari al 2.5%).

Questo sottointendeva che la complessità delle lesioni non aveva influito affatto

sull'esito del bypass, in quanto l'ostruzione anatomica viene scavalcata e non aggredita direttamente, come invece succede nelle procedure percutanee [11].



## **2. SYNTAX Score e sistemi di punteggio**

Il SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) Score si basa sulla caratterizzazione qualitativa e quantitativa della malattia coronarica dall'inclusione di 16 variabili angiografiche che prendono in considerazione sia le lesioni locali che le loro caratteristiche.

Prima dello sviluppo del SYNTAX Score (SS) erano stati già elaborati altri sistemi di punteggio per la stratificazione del rischio dei pazienti con malattia coronarica [12].

Questi punteggi erano stati formulati attorno al concetto di quantificare il miocardio a rischio e la severità delle stenosi coronariche. In base dunque a tali criteri nel 1977 [12] è stato sviluppato il Duke Jeopardy Score, successivamente convalidato nel 1985 [13]; esso si è dimostrato essere un metodo semplice per quantificare l'entità di miocardio a rischio sulla base della particolare localizzazione delle stenosi coronariche rispetto solamente al numero delle arterie malate. Inoltre, includendo il grado di stenosi coronarica ed attribuendo un punteggio più alto alla malattia dell'arteria discendente anteriore rispetto alle altre coronarie, l'abilità prognostica di questo sistema di punteggio è stata significativamente migliorata.

Nel 1988, l'American College of Cardiology assieme all'American Heart Association Task Force ha proposto una classificazione lesione-specifica come guida per stimare la probabilità di un'angioplastica efficace ed il manifestarsi di complicazioni [14].

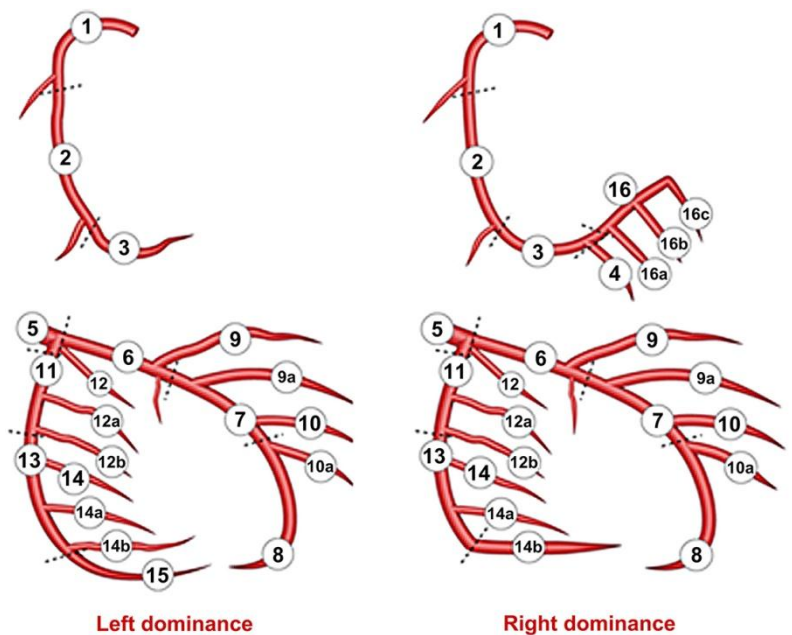
Le lesioni vennero classificate come di tipo A, B o C in base alla presenza o meno di caratteristiche angiografiche ad alto rischio (estensione delle lesioni, tortuosità,

calcificazioni, trombi, biforcazione, totale occlusione...). Ciascun tipo di lesione venne associato con una stima di successo post procedura definita come assenza di chiusura improvvisa del vaso dopo angioplastica (successo procedurale con lesione di tipo A  $\geq 85\%$ , tipo B: dal 60% all'85%, tipo C:  $\leq 60\%$  [14,15]. Quindi, tutti questi studi basati sulla quantità di miocardio compromesso ed il concetto delle lesioni ad alto rischio, così come determinati dall'angiografia coronarica, hanno posto le basi per l'elaborazione di sistemi di punteggio attuali incluso il SYNTAX Score.

Il SS è uno strumento basato sull'anatomia che caratterizza quantitativamente il grado di malattia coronarica in relazione al numero, alla localizzazione, alla complessità e all'impatto funzionale delle lesioni angiograficamente ostruttive.

La distribuzione in 16 segmenti delle arterie coronarie principali è stata inizialmente mappata dall'AHA e successivamente modificata dall'ARTS (Arterial Revascularization Therapies Study) [16].

Ciascun segmento coronarico è stimato in accordo alla frazione di sangue che irrorava il ventricolo sinistro e dunque all'ammontare del miocardio a rischio in questione, secondo l'idea sviluppata da Leaman et al. [17]. Ciascuna lesione



significativa (definita come una stenosi di diametro  $\geq 50\%$  in vasi con calibro  $\geq 1,5$  mm) è visivamente stimata ed analizzata in accordo al sistema di classificazione delle lesioni del ACC/AHA [18]. In base alle sue caratteristiche angiografiche, viene assegnato un determinato punteggio a ciascuna lesione ed infine viene fatta una sommatoria di tutti i punteggi assegnati per definire lo score finale. Nel SYNTAX trial, sebbene lo score così ottenuto sia una variabile semicontinua, esso viene categorizzato in maniera tripartita (basso:0-22 punti, intermedio: 23-32, alto +32) [11].

## **2.1 Ruolo del SS in varie condizioni cliniche**

Il valore prognostico del SS è stato studiato in varie condizioni cliniche tra cui: pazienti con malattia coronarica multivasale, pazienti con interessamento del tronco comune, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST ed infarto del miocardio acuto con sopraslivellamento del tratto ST.

**Coronaropatia multivasale.** Come già precedentemente accennato, il SS è stato inizialmente applicato nel SYNTAX trial. Per questo studio sono stati arruolati 1800 pazienti con malattia multivasale e/o malattia del tronco comune. I risultati a 5 anni del SYNTAX trial recentemente pubblicati hanno dimostrato che nella coorte di pazienti sottoposti a BAC, che avevano un SS stimato  $>32$  o compreso tra 23 e 32, l'incidenza di MACCE era inferiore rispetto al sottogruppo dei pazienti sottoposti a PCI [18,19].

La più grande analisi che ha investigato il valore prognostico del SS, includendo 7 studi (n=6508), ha dimostrato che il SYNTAX Score è un fattore predittivo indipendente di mortalità, trombosi dello stent ed eventi ischemici ad 1 anno, a

prescindere dalla presentazione clinica [20]. L'incidenza di tali eventi avversi è stata significativamente maggiore nel sottogruppo con SS più alto.

**Malattia del tronco comune.** Il valore prognostico del SS è stato ampiamente studiato nei pazienti con malattia del tronco comune da sottoporre a PCI [21-24]. In molti di questi studi l'incidenza degli endpoints di eventi ischemici compositi (morte, infarto del miocardio, nuova rivascolarizzazione...) è stata significativamente maggiore nel sottogruppo con SS più alto [21,22,25-28].

**Sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST.** Palmerini et al. [29] sono stati i primi a determinare il valore prognostico del SS in 2627 pazienti appartenenti a questa categoria nello studio ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy). E' stato dimostrato che i pazienti nel terzile di SS più alto avevano una incidenza di eventi ischemici maggiore rispetto a quelli con SS minore e, ad 1 anno, il SS era un fattore predittivo indipendente per morte ed infarto miocardico.

**Infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.** Due studi sono stati effettuati per valutare l'utilità prognostica del SS in questa categoria di pazienti [30,31]. In entrambi i casi il SS era un fattore predittivo indipendente di morte ad 1 anno, di MACCE e di trombosi dello stent, con una frequenza maggiore nei paziente appartenenti al terzile con SS più alto, rispetto agli altri due.

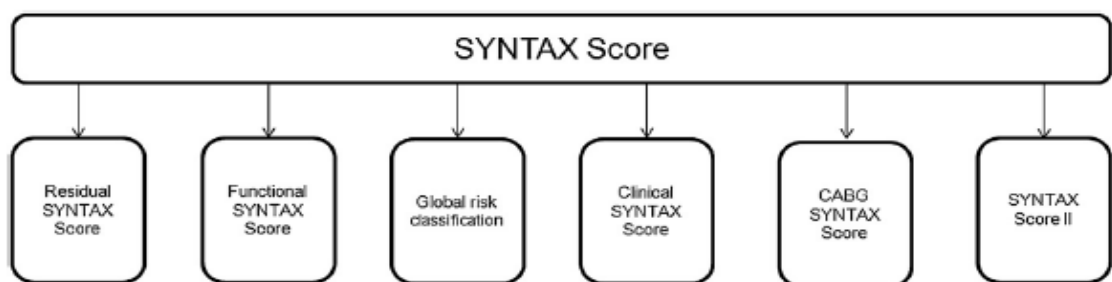
**Pazienti sottoposti a BAC.** A differenza dei pazienti candidati a PCI, il SS sembra non influenzare gli outcomes clinici dopo BAC; alcuni studi hanno dimostrato che sia la mortalità che gli outcome ischemici nei pazienti sottoposti a BAC sono indipendenti dal SS [11,32,33]. Recentemente, un'analisi statistica del registro BAC del SYNTAX trial ha confermato che non vi è associazione tra

eventi avversi e SS elevato dopo rivascolarizzazione chirurgica [34]. Una possibile spiegazione per questi risultati è che la rivascolarizzazione chirurgica, bypassando la lesione coronarica, non è influenzata dall'impatto negativo che la complessità della lesione nel sito prossimale dell'albero coronarico può avere in caso di PCI. Comunque, due studi hanno recentemente dimostrato che il SS può essere associato ad una prognosi avversa nei pazienti con malattia coronarica del tronco comune non protetto o in quelli candidati a by-pass o in quelli sottoposti a BAC off-pump [35,36]. Malgrado queste possibili eccezioni, fattori di rischio clinici e demografici sembrano avere un impatto maggiore rispetto alle variabili angiografiche nei pazienti sottoposti a BAC.

## 2.2 Punteggi di rischio derivati dal SYNTAX Score

Uno dei limiti maggiori del SS è quello di non integrare le variabili cliniche nell'algoritmo di calcolo.

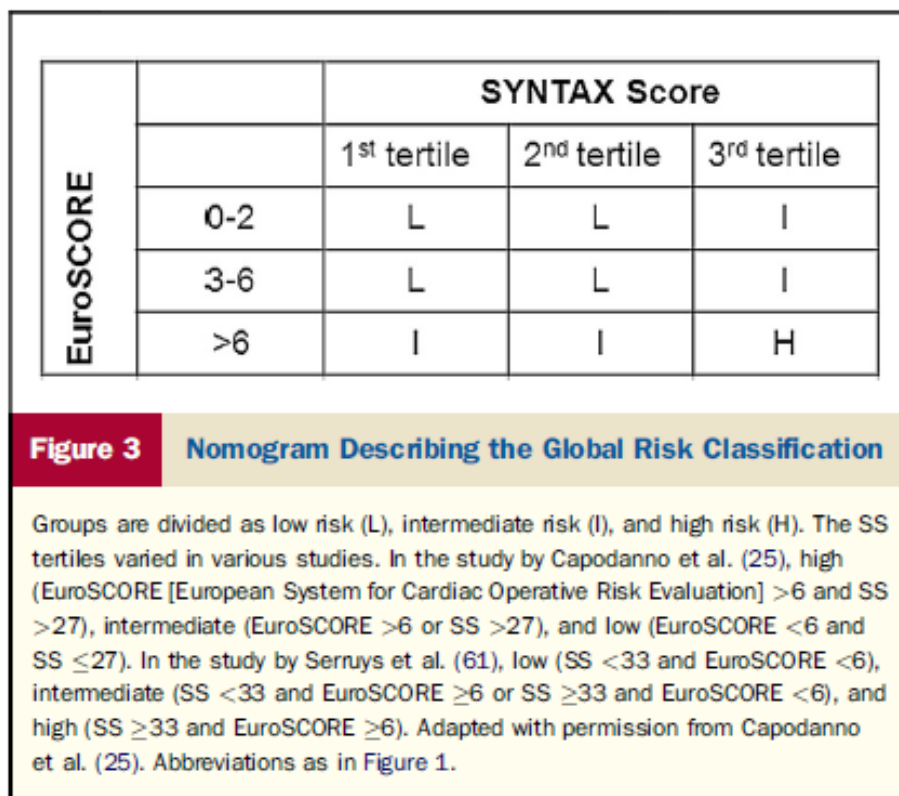
I pazienti con un punteggio equivalente possono avere una diversa prognosi a medio e lungo termine in base alle diverse comorbidità [37]. Per risolvere questo limite sono stati fatti dei tentativi per unire il punteggio calcolato sulle condizioni cliniche ed il SS.



## Global Risk Classification

La classificazione globale del rischio è una combinazione di SS ed EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) ed è stata sviluppata per migliorare l'abilità predittiva del SS [38]. Capodanno è stato il primo a dimostrare che il GRC ha avuto un potere discriminativo significativamente migliore nel predire il rischio di mortalità cardiaca rispetto al solo SS nei pazienti con coronaropatia multivasale, con malattia del tronco comune e pazienti con rischio intermedio di mortalità cardiaca.

Risultati simili sono stati riportati anche dal gruppo di studi di Serruys [39] ed è stato visto che il GRC ha identificato una coorte di pazienti a basso rischio che può essere trattata efficacemente con PCI.



### **Clinical SYNTAX Score**

Il CSS integra il SS con l'ACEF (Age, Creatinine clearance and Ejection Fraction) Score. Usando solo tre variabili cliniche, l'ACEF Score ha dimostrato di predire gli outcome dei pazienti candidati a by-pass con la stessa accuratezza dell'EuroSCORE [40]. Il CSS è determinato moltiplicando i punteggi ricavati dal SS e dall'ACEF; nello studio condotto da Garg si è rivelato un ottimo strumento nel predire sia la mortalità a 5 anni che l'incidenza dei MACCE [41]. I pazienti appartenenti al sottogruppo con CSS più alto avevano una maggior frequenza di mortalità, di MACCE e di ripetere una nuova rivascolarizzazione rispetto ai sottogruppi che avevano un punteggio intermedio o basso [41].

### **Functional SYNTAX Score**

Il rationale della necessità di integrare le misure del Fractional Flow Reserve (FFR) con il SS è basato sul fatto che 1) esiste una discrepanza significativa tra la severità della lesione stimata visivamente e gli aspetti funzionali determinati dalla FFR; 2) l'angioplastica FFR-guidata è associata ad eventi ischemici minori rispetto all'angioplastica angiograficamente guidata [42-44].

### **CABG (Coronary Artery Bypass Graft) SYNTAX Score**

Questo punteggio può essere calcolato misurando il SS di base sui vasi nativi e successivamente sottraendo punti sulla base della funzionalità dei grafts impiantati [45]. E' stato dimostrato un trend di mortalità maggiore nei pazienti con più alto CABG SS, sebbene una maggiore limitazione di questo studio risieda nel fatto che non prenda in considerazione il tipo di graft utilizzato ed in aggiunta

non sia stato ancora validato esternamente in studi con un maggior numero di pazienti [45].

### **SYNTAX Score II**

Il SS II combina il SS anatomico con le variabili anatomo-cliniche che si sono dimostrate alterare il limite di valutazione del SS anatomico, così da stabilire un equilibrio tra BAC e PCI per la mortalità a lungo termine [46]. Queste variabili includono: età, clearance della creatinina, frazione di eiezione del ventricolo sinistro, presenza di malattia del tronco comune, vasculopatie periferiche, sesso femminile e broncopneumopatie croniche ostruttive.



### **3. Residual SYNTAX Score e Rivascolarizzazione Incompleta**

Obiettivo delle procedure percutanee (PCI) o chirurgiche (BAC) è quello di ottenere una rivascolarizzazione miocardica completa [47,48]. In realtà, malgrado i miglioramenti introdotti in entrambi gli approcci in termini di materiali e procedure che hanno permesso un più esteso trattamento delle lesioni coronariche, rimane una quota di rivascolarizzazione incompleta che può incidere in termini di risultati a distanza sia dopo BAC che PCI [49-52].

Tuttavia, in uno studio più recente, Kim et al. hanno dimostrato che la rivascolarizzazione completa, documentata angiograficamente ed ottenuta con stents medicati oppure con chirurgia, non migliorava la prognosi clinica nei pazienti con malattia multivasale [48]. In aggiunta, il registro di Leipzig per i pazienti sottoposti a BAC ha dimostrato che una rivascolarizzazione incompleta ‘ragionevole’ non influiva sulla sopravvivenza [47].

Queste conclusioni controverse sull’impatto e la prognosi dell’incompletezza della rivascolarizzazione riguardo agli outcomes clinici sono dovute probabilmente alle diverse definizioni esistenti in letteratura [47].

Quindi, per quantificare in maniera il più possibile oggettiva la rivascolarizzazione incompleta dopo PCI, è stato recentemente elaborato il cosiddetto residual SYNTAX Score (rSS) [53]. Il metodo di calcolo è simile a quello per il SS in ogni aspetto tranne il fatto che viene effettuato dopo la procedura di rivascolarizzazione.

E’ stato dimostrato che, in pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a PCI, il rSS è un fattore predittivo indipendente di eventi avversi ad 1 anno [53,54]. Inoltre, si è visto che in una popolazione di pazienti con lesione del

tronco comune e sottoposti a PCI, il rSS si è dimostrato essere correlato alla mortalità ad 1 anno [54].

Recentemente, il rSS è stato ulteriormente convalidato nel SYNTAX trial originale dove si è dimostrato essere un forte fattore predittivo indipendente di mortalità a 5 anni, anche analizzando i diversi sottogruppi (malattia del tronco comune, diabete, bassa frazione di eiezione) [54]. Inoltre, in questa analisi, il residual SYNTAX Score si è dimostrato avere un valore predittivo per eventi avversi rispetto al SYNTAX Score di base (bSS).

Merita di essere menzionato lo studio condotto dal gruppo di Kyung Woo Park et al. in cui sono stati arruolati 5088 pazienti selezionati dal registro EXCELLENT [55]. Dopo aver calcolato il SYNTAX Score di base (pre-PCI) ed il rSS (post-PCI), i pazienti sono stati divisi in tre terzi. Il 42,7% aveva un rSS pari a 0 (rivascolarizzazione completa), il 29,9% aveva un rSS compreso tra 0 e 7, mentre il 27,4% dei pazienti presentava un rSS superiore a 7. Lo studio ha dimostrato che all'aumentare del valore del rSS aumentava il rischio di mortalità, di infarto del miocardio e di nuove procedure di rivascolarizzazione ad 1 anno, in maniera particolarmente significativa nel sottogruppo con rSS più alto rispetto agli altri due (12,4% vs. 8,1% e 5,2%). Inoltre, è stato documentato che il rSS clinico, ottenuto moltiplicando il rSS al punteggio ACEF, era comunque associato ad eventi cardiaci avversi con una predittività simile al rSS semplice [55].

Infine, un recente studio condotto dal gruppo di Garcia [56] ha analizzato i risultati di 35 precedenti pubblicazioni, per un totale di 89,883 pazienti, sottoposti a BAC o PCI; di questi, il 50,5% ha ricevuto una rivascolarizzazione completa, mentre il 49,5% incompleta. Questa vasta metanalisi, a prescindere dal tipo di

procedura (BAC o PCI) e dalla definizione utilizzata, ha dimostrato una maggiore sopravvivenza a lungo termine nei pazienti che avevano ricevuto una rivascolarizzazione miocardica completa (riduzione del 30% vs. incompleta), una minore incidenza di infarto miocardico (riduzione del 22% vs. incompleta) ed un minore numero di nuove procedure di rivascolarizzazione (riduzione del 26% vs. incompleta) [56].

Risulta pertanto evidente come l'utilizzo del residual SYNTAX Score rappresenti un valido strumento nel predire gli outcome clinici maggiori dopo procedura di rivascolarizzazione miocardica percutanea.

### **3.1 Scopo dello studio**

Considerata la mancanza dei dati relativi alla rivascolarizzazione miocardica chirurgica, scopo del presente studio è stato quello di determinare il residual SYNTAX Score dopo bypass aortocoronarico e la sua correlazione con gli outcome clinici.

### **3.2 Metodi**

**Pazienti.** Da Maggio 2004 fino a Maggio 2013, un totale di 1608 pazienti sono stati sottoposti a BAC per malattia coronarica multivasale e sono stati considerati per il presente studio. L'outcome primario è stata l'incidenza di MACCE (Major Adverse Cardiovascular and Cerebral Events), consistenti in mortalità, infarto del miocardio, ictus cerebrali e nuove procedure di rivascolarizzazione. La mortalità è stata definita come morte per qualunque causa, sia cardiaca che non. La diagnosi di infarto del miocardio è stata fatta sulla base di manifestazioni cliniche e sulla

presenza all'elettrocardiogramma di nuove onde Q, di sopraslivellamento persistente del tratto ST, su nuove modificazioni dell'onda T o elevati livelli di troponina I. La diagnosi di ictus cerebri è stata fatta in caso di comparsa di evidenze cliniche o di deficit focali o diffusi evidenziati da immagini TC o di RMN. La diagnosi di aritmie cardiache è stata fatta attraverso esami elettrocardiografici a 12 derivazioni effettuati durante il ricovero o il periodo di follow-up.

I dati clinici, angiografici ed operatori sono stati raccolti prospetticamente e registrati in un apposito database chirurgico. Il follow-up clinico dei pazienti è stato eseguito ad 1 mese e ad 1 anno dalla procedura chirurgica attraverso visite ambulatoriali di routine.

**Bypass Aortocoronarico.** In tutti i pazienti è stata effettuata una sternotomia mediana longitudinale ed è stata utilizzata l'arteria mammaria interna sinistra prelevata con tecnica pedunculata. L'arteria mammaria interna è stata sempre utilizzata per confezionare l'anastomosi sull'arteria discendente anteriore e la rivascularizzazione è stata poi completata usando tratti di vena safena autologa per la coronaria destra e per l'arteria circonflessa. In 192/1608 pazienti (12%) è stata effettuata una rivascularizzazione con doppia arteria mammaria interna per la circonflessa (191/192 pazienti) o per il territorio destro (1/192 pazienti) con l'aggiunta o meno di grafts venosi. Dopo la procedura chirurgica, è stata prescritta a tutti i pazienti terapia medica con acido acetilsalicilico.

**SYNTAX Score.** All'epoca dello studio, L'algoritmo del SYNTAX Score, descritto precedentemente, è stato usato per quantificare tutte le lesioni coronariche che avessero una stenosi  $\geq 50$  % in vasi di diametro  $\geq 1,5$  mm [57].

Tutte le variabili angiografiche pertinenti al calcolo del SYNTAX Score sono state computate da due cardiologi interventisti esperti sugli angiogrammi ottenuti prima della procedura. In caso di disaccordo, è stata richiesta l'opinione di un terzo analista e la decisione finale ottenuta concordemente.

In base al referto chirurgico, e dopo un dettagliato confronto con l'angiografia preoperatoria, il residual SYNTAX Score è stato calcolato sulla malattia coronarica residua e/o su ogni vaso non rivascolarizzato dopo il trattamento con BAC. In particolare, in caso di lesione significativa del tronco comune dopo AMIS su DA e rivascolarizzazione incompleta del territorio della coronaria sinistra, il rSS è stato calcolato sommando allo score della lesione del tronco comune lo score di ogni vaso non rivascolarizzato.

### **3.3 Analisi Statistica**

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando lo Statistical Package for the Social Sciences, versione 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) ed un valore di  $p < 0.05$  è stato considerato statisticamente significativo.

Le variabili continue sono state presentate come Media  $\pm$  DS e le variabili categoriche come percentuali. L'ipotesi di normalità è stata valutata dal test di Kolmogorov-Smirnov ed i confronti sono stati effettuati tramite il 2-sample t-test ed il  $\chi^2$  oppure il test di Fischer, quando necessario. La popolazione di studio è stata stratificata in 3 gruppi utilizzando la distribuzione in percentili del punteggio rSS. La stima cumulativa degli eventi durante il follow-up è stata effettuata tramite l'analisi di Kaplan-Meier ed i confronti tra i terzili di rSS sono stati effettuati secondo il metodo del log-rank test. I fattori predittivi indipendenti di

mortalità ad 1 anno sono stati valutati tra le variabili significative oltre il livello  $p=0.10$  all'analisi univariata. Tali fattori predittivi sono stati verificati per la collinearità prima di rientrare nell'analisi di regressione di COX.

Inoltre, il potere predittivo del rSS nei confronti delle rivascolarizzazioni ripetute è stato investigato mediante analisi della curva ROC (Receiver Operating Characteristics) e metodo di Hosmer-Lemeshow per calcolare discriminazione e calibrazione del modello.

### **3.4 Risultati**

La media del bSS è stata  $26.6 \pm 11.4$ . Dopo BAC, sebbene da un punto di vista funzionale la rivascolarizzazione completa sia stata raggiunta in tutti i casi, solo 22/1608 (1.4 %) dei pazienti ha mostrato un rSS=0. Dopo l'intervento chirurgico, la media del rSS è stata  $14.2 \pm 8.2$  (range 0-33, mediana 14) La tabella 1 mostra le caratteristiche della popolazione di studio, includendo la mortalità postoperatoria a 30 giorni che è stata del 2.2 % (36/1608). Complessivamente, la mortalità ad 1 anno è stata del 3.7 % (60/1608).

La distribuzione in terzili è risultata nella suddivisione della popolazione in tre gruppi: rSS basso (<10), medio (10-16), alto (>16).

L'incidenza di MACCE ad 1 anno (figura 1) è stata significativamente maggiore nei pazienti con rSS aumentato ( $p=0.002$ ), esprimendo di fatto l'incremento di uno solo dei suoi componenti ovvero il numero di procedure di rivascolarizzazione ripetute ( $p<0.0001$ ). Al contrario, l'incidenza di mortalità da ogni causa ad un anno (figura 1) è stata sovrapponibile fra i diversi gruppi di rSS ( $p=0.61$ ).

L'analisi di Kaplan-Meier ha mostrato una sopravvivenza ad 1 anno libera da MACCE significativamente ridotta nei pazienti che avevano un rSS aumentato (90.1±8.3% vs. 86.1±8.5 vs. 75.7±6.2% per i pazienti rispettivamente appartenenti ai gruppi con rSS basso, medio ed alto) e tale differenza è risultata statisticamente significativa ( $\chi^2$  43.9;  $p < 0.0001$ ; figura 2).

L'analisi COX è stata condotta inserendo la variabile continua "residual SYNTAX Score" insieme alle altre variabili cliniche rilevanti (testate precedentemente all'analisi univariata, come descritto sopra) quindi, mettendo insieme rSS e le variabili cliniche nell'analisi multivariata, la mortalità ad 1 anno è risultata correlata in maniera indipendente con età ( $\beta$  0.08, SE 0.004,  $p < 0.0001$ ), clearance della creatinina preoperatoria ( $\beta$  -0.15, SE 0.002,  $p = 0.04$ ), diabete ( $\beta$  -0.23, SE 0.08,  $p = 0.02$ ), frazione di eiezione del ventricolo sinistro preoperatoria ( $\beta$  -0.05, SE 0.02,  $p = 0.001$ ), ma non con il genere ( $\beta$  -0.09, SE 0.001,  $p = 0.18$ ), o con rSS ( $\beta$  0.07, SE 0.05,  $p = 0.12$ )

Alla stessa maniera, l'analisi di Kaplan-Meier ha mostrato una sopravvivenza ad 1 anno libera da rivascolarizzazione ripetute significativamente ridotta nei pazienti che avevano un rSS aumentato (97.2±1.7% vs. 96.3±1.5 vs. 97.2±1.7% per i pazienti rispettivamente appartenenti ai gruppi con rSS basso, medio ed alto) e tale differenza è risultata statisticamente significativa ( $\chi^2$  23.5;  $p < 0.0001$ ; figura 3). Anche l'analisi COX, condotta inserendo come variabile continua le procedure di rivascolarizzazione ripetute, ha dimostrato una correlazione indipendente con le seguenti variabili cliniche: età ( $\beta$  0.09, SE 0.0001,  $p < 0.0001$ ), clearance della creatinina preoperatoria ( $\beta$  -0.36, SE 0.014,  $p = 0.02$ ), diabete ( $\beta$  -0.28, SE 0.05,  $p = 0.002$ ), frazione di eiezione del ventricolo sinistro preoperatoria ( $\beta$  -0.09, SE

0.03,  $p=0.001$ ) e rSS ( $\beta$  -0.10, SE 0.04,  $p=0.0002$ ), ma non con il genere ( $\beta$  -0.008, SE 0.01,  $p=0.23$ ).

Inoltre, l'analisi ROC (Receiver Operating Characteristics) ha identificato un punteggio di  $rSS \geq 15$  associato ad un significativo aumento della probabilità di rivascolarizzazioni ripetute dopo l'intervento (sensibilità 82%, specificità 52%; AUC 0.69, 95% CI 0.66-0.71, significatività:  $p=0.0001$ , Hosmer-Lemeshow  $p=0.24$ ; figura 4).



## 4. Discussione

I risultati di questo studio retrospettivo hanno mostrato che la malattia aterosclerotica residua dopo intervento di bypass coronarico, misurata con il cosiddetto residual SYNTAX Score, ha avuto un impatto prognostico negativo in termini di maggiore incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACCE) ad 1 anno di follow-up. In particolare l'incidenza di nuove procedure di rivascolarizzazione effettuate durante il follow-up ha determinato questa maggiore incidenza di MACCE nei pazienti con un punteggio di rSS più elevato. Il tasso di mortalità postoperatoria ed al termine del follow-up non è stato statisticamente significativo all'interno dei tre terzili considerati.

L'impatto della rivascolarizzazione incompleta sugli eventi avversi dopo BAC è stata studiata fin dagli anni '80 [49-51]. Questi studi hanno dimostrato che gli outcome clinici erano negativamente correlati con la presenza di rivascolarizzazione incompleta. Inoltre anche diversi studi condotti su pazienti sottoposti a PCI hanno dimostrato che la rivascolarizzazione incompleta era associata ad una mortalità a lungo termine più elevata ed al rischio di ripetere una nuova procedura di rivascolarizzazione [52]. Bisogna comunque considerare che nell'ambito delle procedure di BAC una rivascolarizzazione incompleta "ragionevole" può non influenzare la mortalità a lungo termine [47]. Questo concetto è stato recentemente sviluppato per una larga serie di pazienti con malattia coronarica multivasale coinvolgente la coronaria discendente anteriore prossimale o il tronco comune della coronaria sinistra seguiti per un periodo di 7 anni [47].

In aggiunta, una recente pubblicazione ha dimostrato che la rivascolarizzazione completa interventistica con impianto di stents medicati o con BAC non migliora

gli outcome clinici a lungo termine nei pazienti con malattia coronarica multivasale [48].

In cardiocirurgia, non è sempre possibile realizzare una rivascolarizzazione incompleta ‘ragionevole’ e ciò è dovuto ai seguenti fattori: non-dominanza dell’arteria coronaria destra, presenza di miocardio non vitale, limitato numero dei grafts nonché ai reperti occasionali durante l’intervento come i vasi da rivascolarizzare molto piccoli e/o severamente calcifici, vasi che non sono reperibili o addirittura danneggiati [47].

E’ da sottolineare che una rivascolarizzazione incompleta chirurgica “ragionevole” è diversa da quella dopo PCI per malattia multivasale, dove frequentemente vengono lasciati non trattati dei buoni vasi rivascolarizzabili e con una buona area di miocardio vitale sottostante [58].

Negli studi chirurgici, l’IR varia tra il 9% ed il 39%, e questo è dovuto al fatto che la definizione di rivascolarizzazione incompleta in tali studi non è standardizzata [59-67]. Ciò è anche il risultato di studi sul BAC effettuati in periodi diversi, che includono l’utilizzo dell’arteria mammaria sinistra, diverse popolazioni di pazienti, pattern di malattia coronarica disomogenea e periodi diversi di follow-up [64].

Per superare queste differenze il SYNTAX Score recentemente sviluppato è stato applicato ad una serie di pazienti sottoposti a PCI per misurare in maniera il più possibile oggettiva l’incidenza di rivascolarizzazione incompleta [53]. Il cosiddetto Residual SYNTAX Score è stato quindi utilizzato in numerosi altri studi su procedure di PCI ma non in studi chirurgici [68-72,54].

Recentemente, Farooq et al. hanno sviluppato un metodo, sempre basato sul SYNTAX Score, su pazienti operati con malattia del tronco comune non protetto e successivamente sottoposti a controlli angiografici a 15 mesi. Il CABG SYNTAX Score risultante è stato calcolato applicando una metodologia complessa [45] dimostrando una minore incidenza di “all cause mortality” e degli outcome compositi di morte, nuova rivascolarizzazione, nuovo infarto del miocardio nel gruppo che aveva CABG SYNTAX Score basso rispetto al gruppo che invece lo aveva più elevato [45]. Questo studio prende in considerazione non solo gli effetti della rivascolarizzazione chirurgica ma anche tutte le complicanze che possono manifestarsi durante il follow-up, come la progressione della malattia aterosclerotica delle coronarie native e/o la chiusura dei grafts impiantati [45].

Il CABG SS deve essere considerato uno strumento differente rispetto al rSS calcolato nel nostro studio in cui rappresenta una quantificazione formale di malattia aterosclerotica residua nei pazienti sottoposti a BAC.

Con questo studio abbiamo stabilito per la prima volta la stima della malattia aterosclerotica residua utilizzando il residual SYNTAX Score e non solo ne abbiamo determinato l’impatto sugli outcome clinici dopo rivascolarizzazione miocardica chirurgica, ma abbiamo, inoltre, determinato un limite di residual SYNTAX Score oltre il quale aumenta la probabilità di procedure ripetute.

Nel nostro gruppo di 1608 pazienti, abbiamo calcolato in maniera retrospettiva i SYNTAX Score di base e cioè il SYNTAX Score sugli esami coronarografici effettuati prima dell’intervento chirurgico. Esso è risultato essere di  $26.6 \pm 11.4$ .

Sempre retrospettivamente, abbiamo successivamente calcolato il SYNTAX Score tenendo conto della rivascolarizzazione effettuata in base ai referti operatori

dei singoli pazienti ed abbiamo chiamato il punteggio ottenuto residual SYNTAX Score, volendo significare malattia aterosclerotica residua, ottenendo un valore di  $14.2 \pm 8.2$ . In base a tali calcoli, pertanto, la popolazione di studio è stata distribuita secondo tre terzili e cioè rSS basso (<10), medio (10-16), e alto (>16). Dall'analisi statistica l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACCE) ad 1 anno dall'intervento è risultata statisticamente più elevata nei pazienti che avevano un punteggio di SYNTAX Score residuo aumentato. Analizzando le varie componenti che costituiscono i MACCE, abbiamo osservato che uno solo di essi determinava questa differenza significativa, ovvero l'incidenza del numero di nuove procedure di rivascolarizzazione durante il periodo di osservazione. E' importante rilevare che la mortalità da ogni causa ad 1 anno è risultata sovrapponibile fra i diversi gruppi di rSS. L'analisi multivariata ha messo in evidenza la clearance della creatinina, il diabete, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro preoperatoria, ma non il sesso o il residual SYNTAX Score. E' quindi intuitivo come la mortalità sia correlata con le classiche variabili cliniche ma non con l'aspetto anatomico di malattia coronarica residua e pertanto si può ritenere che la rivascolarizzazione effettuata mediante bypass coronarico abbia un risultato clinico diverso rispetto a quella percutanea se non altro quando paragonata agli studi effettuati su rSS e PCI [53-56].

Diversamente l'analisi statistica condotta sui MACCE ha messo in evidenza come i fattori indipendenti di rivascolarizzazioni ripetute fossero l'età, il diabete, la clearance della creatinina preoperatoria, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro ed il residual SYNTAX Score. In quest'ultimo caso, pertanto, le lesioni coronariche non trattate (per diversi motivi quali: dimensione della coronaria,

malattia diffusa etc.) e/o residue, calcolate con il SYNTAX Score, determinano un'aumentata incidenza di procedure ripetute dopo intervento chirurgico di bypass coronarico.

E comunque importante notare che si tratta di risultati a breve termine (1 anno) che possono essere confermati o smentiti ad un follow-up più lungo o con un numero di pazienti più elevato.

#### **4.1 Limiti dello studio**

I limiti di questa analisi sono dovuti al disegno retrospettivo e non-randomizzato dello studio, in cui gli errori di selezione e i confounders non misurati possono influenzare le conclusioni. Inoltre questo studio rappresenta l'esperienza di un singolo centro ed è basato su una popolazione molto specifica. Tuttavia, il campione molto ampio di pazienti ed il follow-up forniscono probabilmente un utile punto di partenza per indagare la malattia coronarica residua nei pazienti sottoposti a BAC.

## 5. Tabelle e Figure

**Tabella 1.** Caratteristiche di base della popolazione oggetto di studio (N=1608)

Variabili	
Età, anni (media $\pm$ DS)	70 ( $\pm$ 7.1)
Sesso Maschile, n (%)	1367 (85)
Ipertensione, n (%)	1458 (91)
Diabete, n (%)	799 (49)
Dislipidemia, n (%)	1131 (70)
BPCO, n (%)	172 (11)
BMI, kg/m <sup>2</sup> (mean $\pm$ DS)	28 $\pm$ 4.2
Abitudine tabagica, n (%)	830 (52)
Infarto miocardico acuto, n (%)	1065 (66)
CreCL, mL/min (mean $\pm$ DS)	68 $\pm$ 27.1
Insufficienza renale cronica, n (%)	74 (5)
Malattie cerebrovascolari, n (%)	91 (6)
Fibrillazione Atriale, n (%)	65 (4)
FE del VS, % (mean $\pm$ DS)	54 $\pm$ 16
NYHA classe III-IV, % (mean $\pm$ DS)	2 $\pm$ 0.7
Malattia coronarica bivasale, n (%)	284 (15)
Malattia coronarica trivasale, n (%)	1324 (82)
Malattia del tronco comune, n (%)	337 (21)
Malattia coronarica con OC, n (%)	579 (36)
Intervento d'urgenza, n (%)	289 (18)
Logistic EuroSCORE II, % (mean $\pm$ DS)	8.8 $\pm$ 5.1

*BPCO, Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva; BMI, Body Mass Index; CreCL, Clearance della Creatinina; FE, Frazione di Eiezione; VS, Ventricolo Sinistro; NYHA, New York Heart Association*

**Tabella 2.** Caratteristiche di base stratificate in base ai terzili del rSS

Variabili di base	0 - < 10 (536 pz)	10 - 16 (538 pz)	> 16 (534 pz)	p Value
Età, anni (media ± DS)	70 (±9.2)	69 (±7.8)	72 (±8.6)	NS
Sesso Maschile, n (%)	472 (88)	457 (85)	438 (82)	NS
Ipertensione, n (%)	472 (88)	484 (90)	502 (94)	NS
Diabete, n (%)	252 (47)	264 (49)	283 (53)	NS
Dislipidemia, n (%)	370 (69)	387 (72)	374 (70)	NS
BPCO, n (%)	54 (10)	54 (10)	64 (12)	NS
BMI, kg/m <sup>2</sup> (mean ± DS)	27.8 ± 4.2	28.1 ± 4.9	27.9 ± 4.7	NS
Abitudine tabagica, n (%)	273 (51)	274 (51)	283 (53)	NS
Infarto miocardico acuto, n (%)	343 (64)	350 (65)	363 (68)	NS
CreCL, mL/min (mean ± DS)	88.5 ± 27.1	67.9 ± 20.5	47.9 ± 31.6	NS
Insufficienza renale cronica, n (%)	26 (4.8)	24 (4.5)	24 (4.5)	NS
Malattie cerebrovascolari, n (%)	28 (5.3)	30 (5.6)	33 (6.2)	NS
Fibrillazione Atriale, n (%)	20 (3.8)	21 (3.9)	24 (4.5)	NS
FE del VS, % (mean ± DS)	53 ± 16	54 ± 12	57 ± 10	NS
NYHA classe III-IV, % (mean ± DS)	1.9 ± 0.7	2 ± 0.9	2.1 ± 0.7	NS
Malattia coronarica bivasale, n (%)	166 (31)	86 (16)	32 (6)	<0.000 1
Malattia coronarica trivasale, n (%)	370 (69)	452 (84)	502 (94)	<0.000 1
Malattia del tronco comune, n (%)	160 (30)	102 (19)	75 (14)	<0.000 1
Malattia coronarica con OT, n (%)	118 (22)	135 (25)	326 (61)	<0.000 1
Intervento d'urgenza, n (%)	171 (32)	199 (37)	219 (41)	<0.000 1
Log EuroSCORE II, % (mean ± DS)	8.6 ± 6.1	8.8 ± 5.7	9.2 ± 5.3	0.03

rSS, Residual SYNTAX Score.; BPCO, Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva; BMI, Body Mass Index; CreCL, Clearance della Creatinina; FE, Frazione di Eiezione; VS, Ventricolo Sinistro; NYHA, New York Heart Association; OT, Occlusione Totale, Log, Logistic.

Le variabili continue sono presentate come medie e deviazione standard (DS), le variabili categoriche come numero e percentuale. Significatività calcolata con l'analisi della varianza Anova.

**Tabella 3.** Caratteristiche operatorie stratificate in base ai terzi del rSS

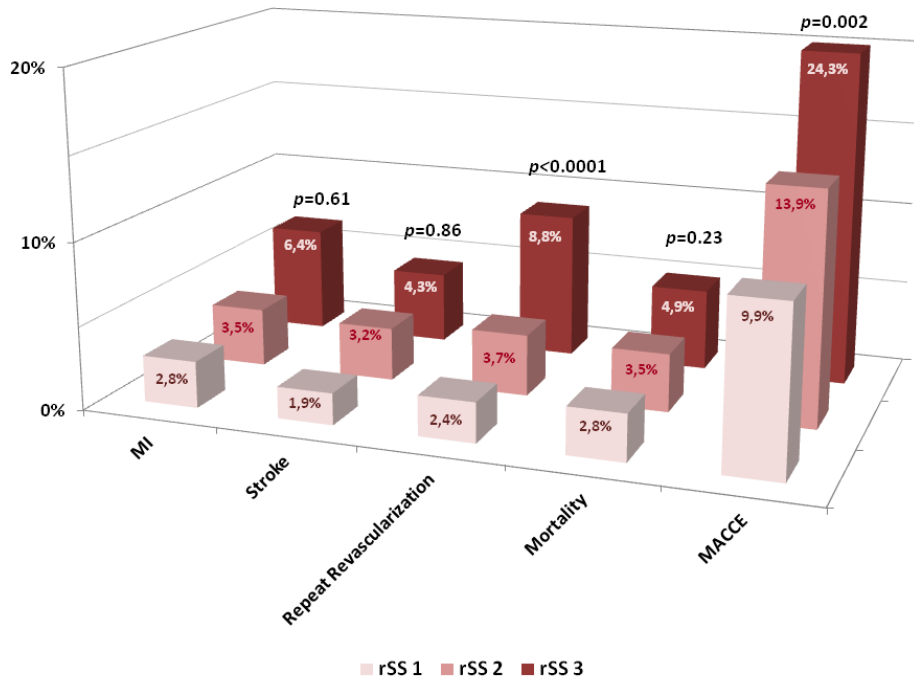
Variabili di base	0 - < 10 (536 pz)	10 - 16 (538 pz)	> 16 (534 pz)	p Value
Tempo CA, min (media $\pm$ DS)	59 $\pm$ 18	59 $\pm$ 22	62 $\pm$ 24	0.03
Tempo CEC, min (media $\pm$ DS)	88 $\pm$ 31	89 $\pm$ 29	91 $\pm$ 15	0.004
Anastomosi distali, n (media $\pm$ DS)	2.2 $\pm$ 0.8	1.7 $\pm$ 0.6	1.5 $\pm$ 0.5	0.002
AMIS su DA, n (%)	536 (100)	538 (100)	534 (100)	NS
Doppia Mammaria, n (%)	115 (21)	70 (13)	7 (1)	<0.0001
<b><i>Territori Rivascolarizzati</i></b>				
Territorio della DA , n (%)	536 (100)	538 (100)	534 (100)	NS
Territorio della Cx, n (%)	423 (79)	367 (74)	379 (71)	<0.0001
Territorio della CDx, n (%)	300 (56)	274 (51)	235 (44)	<0.0001

*rSS, Residual SYNTAX Score; CA, Clampaggio Aortico; CEC, Circolazione Extra Corporea; AMIS, Arteria Mammaria Interna Sinistra; DA, Discendente Anteriore; Cx, Arteria Circonflessa; CDx, Coronaria Destra.*

*Le variabili continue sono presentate come medie e deviazione standard (DS), le variabili categoriche come numero e percentuale. Significatività calcolata con l'analisi della varianza Anova.*

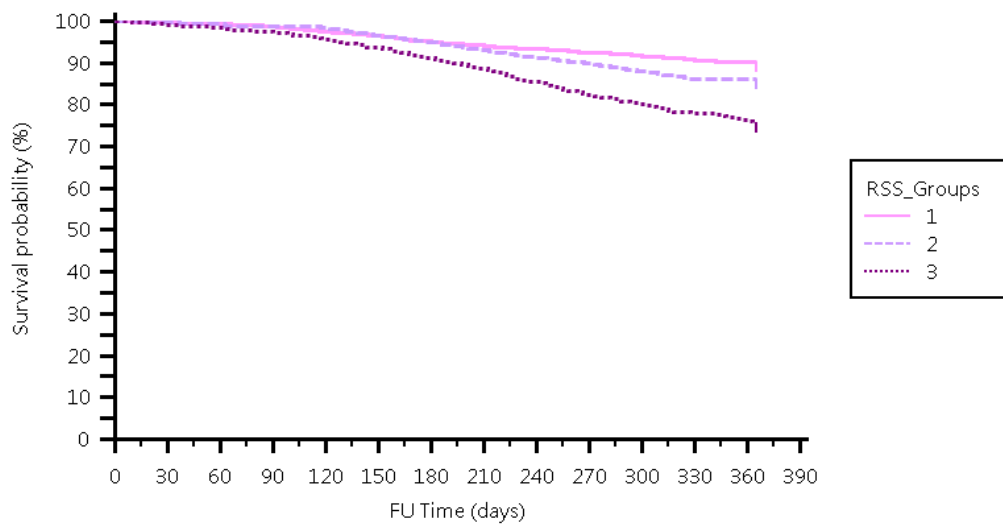


**Figura 1.** Incidenza di MACCE nel follow-up ad 1 anno



MI, Myocardial infarction; MACCE, Major Adverse Cardiovascular and Cerebral Events

**Figura 2.** Analisi di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza libera da MACCE ad 1 anno

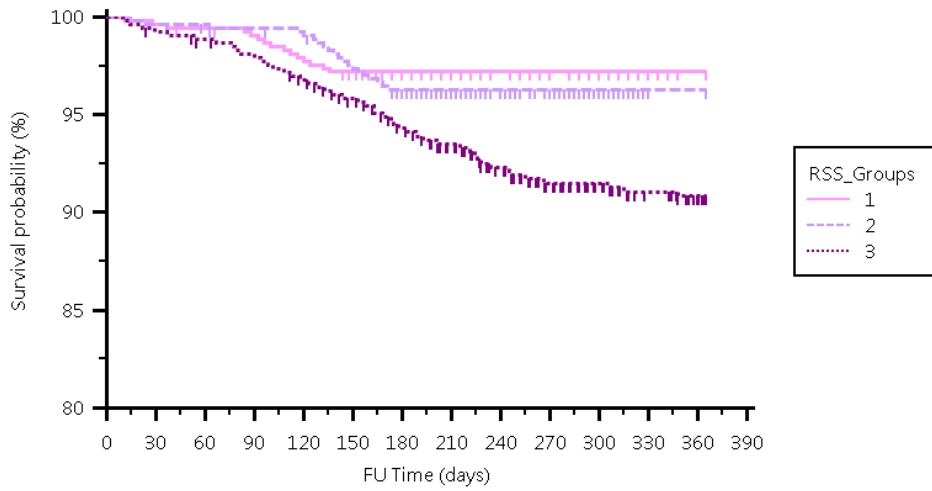


Number at risk

Group: 1	536	534	532	529	522	517	509	504	500	495	491	486	483	483
Group: 2	538	536	534	532	529	519	510	500	491	483	473	463	463	463
Group: 3	534	529	525	519	511	500	486	473	456	440	428	416	407	404

*MACCE, Major Adverse Cardiovascular and Cerebral Events , rSS, Residual SYNTAX Score, FU Time, Follow-up Time*

**Figura 3.** Analisi di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza libera da ulteriore procedura di rivascularizzazione ad 1 anno



Number at risk

Group: 1

536 534 532 529 522 517 509 504 500 495 491 486 483 483

Group: 2

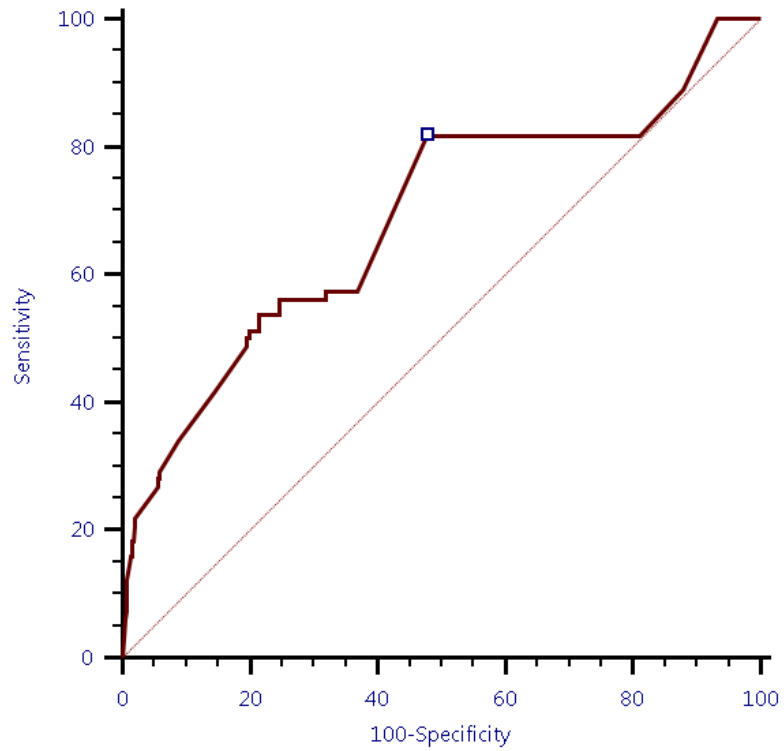
538 536 534 532 529 519 510 500 491 483 473 463 463 463

Group: 3

534 529 525 519 511 500 486 473 456 440 428 416 407 404

*rSS, Residual SYNTAX Score, FU Time, Follow-up time*

**Figura 4.** Curva ROC del potere predittivo del rSS riguardante una nuova procedura di rivascularizzazione



*ROC, Receiver Operating Characteristics, rSS, Residual SYNTAX Score*

## 7. Bibliografia

1. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States. A policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011
2. Federazione Italiana di Cardiologia. Documento di Consenso: Sindromi Coronariche Acute senza sopraslivellamento del tratto ST. *G Ital Cardiol* 2009
3. Braunwald E. Control of myocardial oxygen consumption: physiologic and clinical considerations. *Am J Cardiol* 1971
4. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999
5. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J.* 2003
6. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: Part 1- Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009
7. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: An angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005
8. Lawrence H. Cohn: Cardiac Surgery in the adult-Third Edition
9. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of

Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

10. Taggart DP. Surgery is the best intervention for severe coronary artery disease. *BMJ* 2005
11. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al., for the SYNTAX Investigators. PCI versus CABG for severe coronary artery disease. *NEJM* 2009
12. Dash H, Johnson RA, Dinsmore RE, Harthorne JW. Cardiomyopathic syndrome due to CAD: relation to angiographic extent of coronary disease and to remote myocardial infarction. *Br Heart J* 1977
13. Califf RM, Philips HR 3<sup>rd</sup>, Hindman MC, et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *J Am Coll Cardiol* 1985
14. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report of the ACC/AHA Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. *J Am Coll Cardiol* 1988
15. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, et al. Prognostic value of the modified ACC/AHA stenosis morphology classification for long-term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1999
16. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease: report of the Ad Hoc Committee for grading of CAD, Council on Cardiovascular Surgery, AHA, *Circulation* 1975

17. Leaman DM, Brower RW, Meester GT, Serruys P, Van den Brand M. Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation* 1981
18. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three vessel disease and left main coronary disease: 5 year follow-up of the randomized, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013
19. Farkou ME, Domanski M, Sleeper LA, et al., for the FREEDOM Trial investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *NEJM* 2012
20. Garg S, Sarno G, Girasis C, et al. A patients level pooled analysis assessing the impact of the SYNTAX Score on 1 –year clinical outcomes in 6508 patients enrolled in contemporary coronary stent trials. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2011
21. Capodanno D, Di Salvo ME, Cincotta G, Miano M, Tamburino C. Usefulness of the SYNTAX Score for predicting clinical outcome after PCI of unprotected LM coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009
22. Capodanno D, Capranzano P, Di Salvo ME, et al. Usefulness of SYNTAX Score to select patients with LM coronary artery disease to be treated with CABG. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2009
23. Shiomi H, Morimoto T, Hayano M, et al., for the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Comparison of long-term

- outcome after PCI versus CABG in patients with unprotected LM coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2012
24. Park DW, Kim YH, Yun SC, et al. Complexity of atherosclerotic coronary artery disease and long-term outcomes in patients with unprotected LM disease treated with drug-eluting stents or CABG. *J Am Coll Cardiol.* 2011
25. Capodanno D, Caggegi A, Capranzano P, et al. Validating the EXCEL Hypothesis: a propensity score matched 3-year comparison of PCI versus CABG in left main patients with SYNTAX Score  $\leq 32$ . *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011
26. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either PCI using paclitaxel-eluting stents or CABG treatment in the SYNTAX trial. *Circulation* 2010
27. Chakravarty T, Buch MH, Naik H, et al. Predictive accuracy of SYNTAX Score for predicting long-term outcomes of unprotected LM coronary artery revascularization. *Am J Cardiol.* 2011
28. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for PCI: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011
29. Palmerini T, Generèux P, Caiexta A, et al. Prognostic value of the SYNTAX Score in patients with acute coronary syndromes undergoing PCI: analysis from the ACUITY trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011



30. Magro M, Nauta S, Simsek C, et al. Value of the SYNTAX Score in patients treated by PCI for acute ST-elevation myocardial infarction: the MI SYNTAX Score study. *Am Heart J*. 2011
31. Garg S, Sarno G, Serruys PW, et al. for the STRATEGY and MULTISTRATEGY Investigators. Predictions of 1-year clinical outcomes using the SYNTAX Score in patients with STEMI undergoing PCI: a substudy of the STRATEGY and MULTISTRATEGY trials. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2011
32. Mohr FW, Rastan AJ, Serruys PW, et al. Complex coronary anatomy in CABG: impact of complex coronary anatomy in modern bypass surgery. Lessons learned from the SYNTAX trial after two years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011
33. Lemesle G, Bonello L, De Labriolle A, et al. Prognostic value of the SYNTAX Score in patients undergoing CABG for three vessel CAD. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009
34. Head SJ, Holmes DR Jr., Mack MJ, et al., for the SYNTAX Investigators. Risk profile and 3-year outcomes from the SYNTAX percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting nested registries. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2012
35. Birim O, van Gameren M, Bogers AJ, Serruys PW, Mohr FW, Kappetein AP. Complexity of coronary vasculature predicts outcome of surgery for left main disease. *Ann Thorac Surg*. 2009
36. Carnero-Alcàzar M, Maroto Castellanos LC, Silva Guisasola JA, et al. SYNTAX Score is associated with worse outcomes after off-pump

- coronary artery bypass grafting surgery for three vessel or left main complex coronary disease. *J Thoracic Cardiovasc Surg.* 2011
37. Romagnoli E, Burzotta F, Trani C, et al. EuroSCORE as predictor of in-hospital mortality after PCI. *Heart* 2009
38. Capodanno D, Miano M, Cincotta G, et al. EuroSCORE refines the predictive ability of SYNTAX Score in patients undergoing LM PCI. *Am Heart J.* 2010
39. Serruys PW, Farooq V, Vranckx P, et al. A global risk approach to identify patients with LM or three-vessel disease who could safely and efficaciously be treated with PCI: the SYNTAX trial at 3 years. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2012
40. Ranucci M, Castelvechio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G. Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction and the law of parsimony. *Circulation* 2009
41. Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, et al., for the ARTS-II Investigators. A new tool for the risk stratification of patients with complex CAD: the Clinical SYNTAX Score. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010
42. Pijls NH, Van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. PCI of functionally nonsignificant stenosis: 5-years follow-up of the DEFER study. *J Am Coll Cardiol.* 2007
43. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al., for the FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding PCI. *NEJM* 2009

44. Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R, et al., for the FAME Study Investigators. Functional SYNTAX Score for risk assessment in multivessel CAD. *J Am Coll Cardiol*. 2011
45. Farooq V, Girasis C, Magro M, et al. The CABG SYNTAX Score an angiographic tool to grade the complexity of CAD after CABG: from the SYNTAX Left Main Angiographic Substudy. *Eurointervention* 2013
46. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between CABG and PCI for individual patients: development and validation of SYNTAX Score II. *Lancet* 2013
47. Rastan AJ, Walther T, Falk V, et al. Does reasonable incomplete surgical revascularization affect early or long-term survival in patients with multivessel coronary disease receiving left internal mammary artery bypass to left anterior descending artery? *Circulation* 2009
48. Kim YH, Park DW, Lee JY, et al. Impact of angiographic complete revascularization after drug-eluting stent implantation or coronary artery bypass graft surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2011
49. Cukingham RA, Carey JS, Wittig JH, Brown BG. Influence of complete coronary revascularization on relief of angina. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980
50. Buda AJ, Macdonald IL, Anderson MJ, Strauss HD, David TE, Berman ND. Long-term results following coronary bypass operation. Importance

- of preoperative factors and complete revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981
51. Jones EL, Craver JM, Guyton RA, Bone DK, Hatcher CR Jr, Riechwald N. Importance of complete revascularization in performance of the coronary bypass operation. *Am J Cardiol.* 1983
52. Samson M, Meester HJ, De Feyter PJ, Strauss B, Serruys PW. Successful multiple segment coronary angioplasty: effect of completeness of revascularization in single-vessel multilesions and multivessels. *Am Heart J.* 1990
53. Generèux P, Palmerini T, Caixeta A, et al. Quantification and impact of untreated CAD after PCI: the residual SYNTAX Score. *J Am Coll Cardiol.* 2012
54. Vasim Farooq, Patrick W. Serruys, Christos V. Bourantas, et al. Quantification of IR and its association with 5-year mortality in the SYNTAX trial validation of the residual SYNTAX Score. *Circulation* 2013
55. Kyung Woo Park MD, Jeehoon Kang MD, et al. The impact of residual coronary lesions on clinical outcomes after PCI: Residual SYNTAX Score after PCI in patients from EXCELLENT Registry. *AHJ*
56. Santiago Garcia MD, Yader Sandoval MD et al. Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel CAD. *JACC* 2013
57. Melina G, Angeloni E, Benedetto U, et al. Complexity of coronary artery disease affects outcome of patients undergoing coronary artery bypass

- grafting with impaired left ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013
58. 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
59. Bell MR, Gersh BJ, Schaff HV, et al. Effect of completeness of revascularization on long-term outcome of patients with three-vessel disease undergoing coronary artery bypass surgery. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1992
60. Jones EL, Weintraub WS. The importance of completeness of revascularization during long-term follow-up after coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996
61. Scott R, Blackstone EH, McCarthy PM, et al. Isolated bypass grafting of the left internal thoracic artery to the left anterior descending coronary artery: late consequences of incomplete revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000
62. Osswald BR, Blackstone EH, Tochtermann U, et al. Does the completeness of revascularization affect early survival after coronary artery bypass grafting in elderly patients? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001
63. Kleisli T, Cheng W, Jacobs MJ, et al. In the current era, complete revascularization improves survival after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005
64. Moon MR, Sundt TM 3rd, Pasque MK, Barner HB, Gay WA Jr, Damiano RJ Jr. Influence of internal mammary artery grafting and completeness of

- revascularization on long-term outcome in octogenarians. *Ann Thorac Surg.* 2001
65. Caputo M, Reeves BC, Rajkaruna C, Awair H, Angelini GD. Incomplete revascularization during OPCAB surgery is associated with reduced mid-term event-free survival. *Ann Thorac Surg.* 2005
66. Kozower BD, Moon MR, Barner HB, et al. Impact of complete revascularization on long-term survival after coronary artery bypass grafting in octogenarians. *Ann Thorac Surg.* 2005
67. Van den Brand MJ, Rensing BJ, Morel MA, et al. The effect of completeness of revascularization on event-free survival at one year in the ARTS trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002
68. Schwietz T, Spyridopoulos I, Pfeiffer S, et al. Risk stratification following complex PCI: clinical versus anatomical risk stratification including "post PCI residual SYNTAX Score" as quantification of incomplete revascularization. *J Interv Cardiol.* 2013
69. Capodanno D, Chisari A, Giacoppo D, et al. Objectifying the impact of incomplete revascularization by repeat angiographic risk assessment with the residual SYNTAX score after left main coronary artery percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013
70. Malkin CJ, Ghobrial MS, Raina T, Siotia A, Morton AC, Gunn J. Impact of incomplete revascularization in patients undergoing PCI for unprotected left main stem stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013

71. Malkin CJ, George V, Ghobrial MS, et al. Residual SYNTAX score after PCI for triple vessel coronary artery disease: quantifying the adverse effect of incomplete revascularization. *EuroIntervention* 2013
72. Head SJ, Mack MJ, Holmes DR Jr, et al. Incidence, predictors and outcomes of incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting: a subgroup analysis of 3-year SYNTAX data. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012

## Ringraziamenti

Mi sia consentito ringraziare:

- *Dio Padre*, per avermi sempre aperto la strada ed avermi guidato durante tutta la mia vita.

- il *Prof. Riccardo Sinatra* ed il *Dott. Giovanni Melina* per la disponibilità e i preziosi consigli.

- il *Dott. Simone Refice* ed il *Dott. Emiliano Angeloni* per aver collaborato nella stesura della tesi.

- *i miei genitori, i miei fratelli, i miei zii e cugini* per essermi stati sempre vicini ed in particolar modo *mia nonna Bianca* per le sue preghiere e il suo sostegno da sempre.

- la mia amica *Rossella Galeone* per avermi supportata in questi 5 anni, per avermi aspettata sveglia quando rientravo tardi dopo una giornata in sala operatoria, per avermi sempre appoggiata, sostenuta ed incoraggiata in tutte le mie scelte, sia lavorative che di vita privata.

-il mio fidanzato e futuro marito *Jacopo Angelini* per avermi attesa con amore, per essere stato sempre paziente nei miei riguardi nonostante i mille dubbi e paure, per la sua comprensione e grande capacità di consiglio; a lui va tutto il mio amore e la mia stima.