

IL TRONCO COMUNE TORNA DI MODA: LASCIARE AL CHIRURGO LE LESIONI DISTALI?

P. Angioli, K. J. Ducci, G. Falsini, F. Liistro, L. Bolognese

U.O. Malattie Cardiovascolari, Ospedale S. Donato, Arezzo.

Il trattamento della patologia del tronco comune della coronaria sinistra (TC) rappresenta una delle ultime frontiere della cardiologia interventistica con molti aspetti controversi che alimentano l'attuale ampia e accesa discussione in merito. Le preoccupazioni iniziali riguardo la sicurezza di tale trattamento, potenzialmente gravato da instabilità emodinamica e complicazioni fatali, sono state superate nel tempo, di pari passo al lento e incoraggiante progresso delle tecniche di rivascularizzazione percutanea. Attualmente le maggiori preoccupazioni riguardano l'efficacia dei diversi approcci dal punto di vista tecnico e soprattutto la questione più incerta dei risultati a lungo termine.

Il principale limite del trattamento percutaneo è ancora l'alta incidenza di restenosi le cui manifestazioni cliniche sono variabili, dalla semplice recidiva di angina, al drammatico quadro della morte improvvisa¹⁻³.

Molteplici aspetti clinici del paziente con patologia del TC assumono un ruolo cruciale nel considerare le indicazioni e la scelta del trattamento ottimale quali l'anatomia coronarica (malattia dell'ostio, del corpo, della biforcazione del TC), le comorbilità associate (diabete, l'insufficienza renale, patologia ostruttiva respiratoria cronica, ecc). L'impatto di questi fattori non è solo prognostico a lungo termine, ma soprattutto a breve termine nella stratificazione complessiva del rischio operatorio; se infatti da una parte un paziente con malattia del TC, bassa comorbilità ed una buona funzione ventricolare sinistra, rappresenta un ottimo candidato ad intervento di rivascularizzazione miocardica chirurgica (CABG), la presenza di plurimi fattori di rischio, disfunzione ventricolare sinistra o presentazione acuta della patologia cardiaca (infarto o angina instabile) sono elementi che pongono anche l'intervento di CABG ad alto rischio, come considerato dagli score di rischio operatorio in uso (Euroscore, Parsonnet).

L'incidenza della patologia del TC è rilevante, infatti il 5-7% dei pazien-

ti sottoposti ad angiografia coronarica presentano una stenosi significativa del tronco comune ⁴ e la mortalità stimata in letteratura nei pazienti trattati con terapia conservativa del 50% a 3 anni ⁵.

Gli studi clinici randomizzati effettuati negli anni '70 e '80 hanno decretato alla cardiochirurgia il ruolo di "gold standard" nel trattamento del tronco comune, data la documentata riduzione di mortalità relativa con l'intervento cardiochirurgico rispetto alla terapia medica del 65% ^{6,7}, con un ulteriore miglioramento prognostico a lungo termine dopo l'introduzione nella tecnica chirurgica dell'impiego dell'arteria mammaria.

In era pre-stent l'esperienza acquisita nel trattamento percutaneo del tronco comune con angioplastica nei pazienti rifiutati dal cardiocirurgo (per l'elevato rischio operatorio) o nei pazienti già sottoposti a bypass aorto-coronario (con tronco comune cosiddetto "protetto" per la presenza di un graft pervio sull'arteria interventricolare anteriore o su arteria circonflessa) ha definitivamente dissolto le preoccupazioni relative alla stabilità emodinamica del paziente, confermando tuttavia come limite della metodica l'alta frequenza di restenosi con una mortalità stimata a 12 mesi del 30% ⁸.

L'avvento del Bare Metal Stent (BMS), ha apportato indubbi vantaggi in questo contesto clinico. Inizialmente i BMS venivano impiegati per bail-out e successivamente hanno rappresentato il trattamento sistematico elettivo, potendo controllare anche la drammatica complicazione della dissezione e dell'occlusione acuta del TC. Gli studi degli anni '90, hanno documentato un aumento del successo procedurale ed una riduzione della frequenza di restenosi rispetto all'angioplastica tradizionale ^{2,3,9,10}. La restenosi rimaneva però sempre elevata, come dimostrato dalla frequenza del 25-30% di nuova procedura di rivascularizzazione (2/3 percutanea con re-PTCA ed 1/3 chirurgica) con una mortalità a 12 mesi in alcune casistiche sempre del 30%.

Nel registro ULTIMA (Unprotected Left Main Trunk Intervention Multi-center Assessment), in cui sono stati arruolati 279 pazienti sottoposti a trattamento percutaneo del tronco comune con l'utilizzo nel 69% dei casi di BMS, la mortalità intraospedaliera e a 12 mesi è strettamente correlata alla selezione del paziente ed al suo profilo di rischio, variando dal 78% nei pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra o sindrome ischemica acuta, al 3.4% nei sottogruppi di pazienti a basso rischio ². In questo registro è inoltre per la prima volta documentato come la restenosi è fortemente influenzata dalla sede della lesione: più bassa incidenza di restenosi quando la coronaropatia è localizzata solo all'ostio od al corpo del tronco, più alta se la lesione interessa la biforcazione, e ancora più alta nel caso in cui si ricorra ad una strategia di rivascularizzazione della biforcazione (T, V, Culotte o crush) con stent (BMS) multipli.

Nell'era dei drug eluting stent (DES) con la drammatica riduzione della restenosi associata al loro uso nei primi trial clinici randomizzati, l'interesse nel trattamento percutaneo del TC si è improvvisamente ravvivato. La pubblicazione infatti dei risultati di piccoli registri e di studi monocentrici non randomizzati ¹¹⁻¹³ hanno dimostrato la fattibilità e la sicurezza intraprocedurale del trattamento percutaneo del tronco comune con DES, con incoraggianti risultati nel follow-up sia clinico che angiografico a 12 mesi, rispetto ai pazienti trattati con BMS.

L'uso del DES chiaramente dimostra una più bassa frequenza di reinter-

vento (perlopiù rappresentato solo da POBA) rispetto all'utilizzo da parte degli stessi operatori del BMS, con una mortalità a 6-12 mesi del 2-4%, escludendo naturalmente dalla casistica i pazienti con shock cardiogeno alla presentazione.

Come per i BMS precedentemente, è stato confermato anche con i DES che la restenosi risulta più bassa nel caso di trattamento dell'ostio o del corpo del tronco (<5%), e decisamente superiore (8-17%) nel caso del trattamento del tronco comune distale, soprattutto con tecniche in cui vengono utilizzati più stent. Nei registri pubblicati da Park, Chieffo, Valgimigli e coll., la restenosi nei pazienti trattati con DES è essenzialmente localizzata alla biforcazione ed in particolar modo a carico dell'ostio dell'arteria circonflessa, che è la sede della metà dei casi di restenosi in questi studi, in parte spiegabile anche dai numerosi casi di frattura dello stent, che comportano una severa restenosi focale.

Lee e coll., in uno studio monocentrico non randomizzato, hanno confrontato 50 pazienti consecutivi trattati con DES con 123 pazienti consecutivi trattati con CABG: il 60% delle lesioni erano localizzate a livello della biforcazione e sono state trattate con uno o più stent (con tecniche crush, kissing, T-stenting); nonostante il più elevato profilo di rischio chirurgico nei pazienti trattati con DES (rappresentato dallo score di Parsonnet), i MACCE risultavano più bassi nel gruppo di trattamento percutaneo rispetto a quello chirurgico (2% vs 17%: $p < 0.01$), tendenza non significativa ma peraltro presente anche nel follow-up a 6 mesi¹⁴. Simili risultano anche i dati pubblicati da Chieffo, in cui il gruppo trattato con DES presenta la mortalità ad 1 anno più bassa (2.8% vs 6.4%), a scapito di una maggior frequenza di reintervento (15.8% vs 3.6%)¹⁵.

Il registro di Price risulta particolarmente interessante per il metodico follow-up angiografico eseguito (a 3 e 9 mesi) nei 50 pazienti trattati con DES nel tronco comune che presentavano nel 94% dei casi interessamento patologico alla biforcazione trattata con la tecnica del kissing-stent. In questo studio si sono osservate 2 trombosi acute intrastent (entrambe in pazienti trattati con kissing-stent) e 5 morti ad 1 anno (sebbene solo 1 considerato cardiaco): il follow-up angiografico ha documentato una restenosi angiografica del 23% all'ostio dell'IVA e del 35% all'ostio della CX, con una frequenza di restenosi angiografica complessiva del 42%. La frequenza composita di morte, reinfarto, rivascolarizzazione e trombosi intrastent intraospedaliera è stata del 10% e del 44% a 9 mesi: dei 19 pazienti (38%) che sono stati sottoposti ad una nuova procedura di rivascolarizzazione della lesione colpevole (18 dei quali trattati con stenting della biforcazione), solo 7 (14%) però presentavano ischemia inducibile, mentre gli altri potrebbero essere secondari (a detta dell'autore stesso) al riflesso "oculostenotico"¹⁶.

Il limite del trattamento percutaneo è rappresentato dal fatto che la maggior parte della casistica presenta un interessamento patologico del tronco comune distale che, se non presenta sicuramente un problema tecnico nel paziente trattato chirurgicamente, rappresenta un punto critico nella prognosi sia a breve che a lungo termine nel paziente trattato per via percutanea: con i DES infatti, sia la trombosi che la restenosi si osservano soprattutto nei pazienti trattati alla biforcazione¹²⁻¹⁷. Al momento non vi è infatti ancora un trattamento di stenting ideale delle biforcazioni: è ben nota la difficoltà techni-

ca di ottenere un'adeguata copertura di entrambe le branche della biforcazione ed un uniforme rilascio di farmaco da parte del DES^{18,19}. L'impiego di due stent con tecnica convenzionale comporta sicuramente l'inadeguata copertura dell'ostio del ramo di biforcazione, generalmente nel lato controlaterale alla carena, e ciò spiega come questa zona sia la sede più frequente di restenosi^{18,19}. Proprio per consentire un'adeguata copertura dell'ostio del ramo di biforcazione si è ricorso alla tecnica della culotte, del crush o del kissing stent, che tuttavia comportano più strati di maglie di metallo ed alterata concentrazione del polimero, elementi associati ad un'aumentata incidenza di trombosi intrastent²⁰ ed ispessimento neointimale responsabile della restenosi^{21,22}. Le ultime tendenze tecniche, seppur in assenza di evidenze scientifiche, sono l'utilizzo quando possibile di un solo stent (provisional stenting) con recross delle maglie sull'ostio dell'arteria non "stentata", soprattutto nel caso in cui questa sia piccola o non presenti coinvolgimento patologico all'ostio.

Nel trattamento percutaneo risulta essenziale l'uso estensivo dell'IVUS, sia preprocedura per valutare la corretta dimensione del vaso, sia postprocedura per valutare la corretta espansione, simmetria ed apposizione del DES. Data l'attuale frequenza di restenosi, è necessario eseguire un estensivo programma di follow-up angiografico (peraltro indicato anche nelle linee guida americane in classe II con un livello di evidenza A), forse addirittura a 3 e 9 mesi come eseguito da Price¹⁶, non solo per documentare la restenosi ma anche per trattarla quando possibile con una nuova angioplastica. L'uso della contropulsazione aortica deve essere considerato solo nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (EF<35%) o con storia clinica di scompenso cardiaco.

Sicuramente un problema ancora aperto e fonte di discussione è quello della durata della duplice terapia antiaggregante: sono vari i lavori che hanno documentato la tendenza alla trombosi intrastent nelle biforcazioni trattate con DES^{23,24} o della trombosi intrastent tardiva (6-24 mesi) nei DES^{25,26}. Numerosi sono, infatti, gli studi che hanno documentato nei DES una ritardata od incompleta endotelizzazione del vaso, in particolar modo nel caso di impianto di più stent (overlap)^{27,28}: proprio per questo risulta ragionevole, in assenza di dati certi, che i pazienti sottoposti a trattamento percutaneo del tronco comune siano sottoposti a duplice terapia antiaggregante a tempo indefinito.

Attualmente sono in corso alcuni studi randomizzati di confronto tra DES e cardiocirurgia come il COMBAT (Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients With Left Main Coronary Artery Disease) ed il SYNTAX (Synergy Between PCI with Taxus Drug-Eluting Stent and Cardiac Surgery trial) che dovrebbero chiarire gli aspetti del trattamento del TC rimasti controversi anche con l'introduzione dei DES.

Conclusioni: in attesa dei risultati degli studi in corso e in aderenza alle linee guida internazionali (ACC/AHA/SCAI e ESC)^{29,30} è ragionevole considerare, nei pazienti a basso rischio chirurgico, il CABG come la metodica di rivascularizzazione ideale (indipendentemente dalla sede della patologia); nei pazienti ad alto rischio o che rifiutano l'intervento chirurgico il trattamento percutaneo può essere preso in considerazione anche nei pazienti con TC distale e ridotta EF.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Lopez JJ, Ho KK, Stoler RC, et al. Percutaneous treatment of protected and unprotected left main coronary stenoses with new devices: immediate angiographic results and intermediate-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:345-52
- 2) Black A, Cortina R, Bossi I, Choussat R, et al. Unprotected left main coronary artery stenting: correlates of midterm survival and impact of patient selection. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:832-8
- 3) Tan WA, Tamai H, Park SJ, et al. Long-term clinical outcomes after unprotected left main trunk percutaneous revascularization in 279 patients. *Circulation* 2001; 104:1609-14
- 4) Stone PH, Goldschlager N. Left main coronary artery disease: review and appraisal. *Cardiovasc Med* 1979; 4:165-77
- 5) Taylor HA, Deumite NJ, Chaitman BR, et al. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation* 1989; 79:1171-9
- 6) Takaro T, Hultgren HN, Lipton MJ, et al. The VA Cooperative Randomized Study of Surgery for Coronary Arterial Occlusive Disease II: subgroup with significant left main lesions. *Circulation* 1976; 54 (suppl III):III-107-III-117
- 7) Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344:563-570
- 8) O'Keefe JH Jr., Hartzler GO, Rutherford BD, et al. Left main coronary angioplasty: early and late results of 127 acute and elective procedures. *Am J Cardiol* 1989; 64:144-7
- 9) Takagi T, Stankovic G, Finci L, et al. Results and long-term predictors of adverse clinical events after elective percutaneous interventions on unprotected left main coronary artery. *Circulation* 2002; 106:698-702
- 10) Silvestri M, Barragan P, Sainsous J, et al. Unprotected left main coronary artery stenting: immediate and medium-term outcomes of 140 elective procedures. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1543-50
- 11) Valgimigli M, van Mieghem CA, Ong AT, et al. Short- and long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: insights from the Rapamycin-Eluting and Taxus Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital registries (RESEARCH and T-SEARCH). *Circulation* 2005; 111:1383-9
- 12) Park SJ, Kim YH, Lee BK, et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:351-6
- 13) Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E, et al. Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main. *Circulation* 2005; 111:791-5
- 14) Lee MS, Kapoor N, Jamal F, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery with percutaneous coronary intervention with drug eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:864-70
- 15) Chieffo A, Morici N, Maisano F, et al. Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation versus bypass surgery for unprotected left main stenosis: a single-center experience. *Circulation* 2006; 113:2542-2547
- 16) Price MJ, Cristea E, Sawhney N, et al. Serial angiographic follow-up of sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:871-7
- 17) Valgimigli M, Malagutti P, Aoki J, et al. Sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: a combined RESEARCH and T-SEARCH long-term analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:507-514

- 18) *Williams DO, Abbott JD*. Bifurcation intervention: is it crush time yet? *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:621-624
- 19) *Iakovou I, Ge L, Colombo A*. Contemporary stent treatment of coronary bifurcations. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1446-1455
- 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; 46:613-620
- 21) *Hwang CW, Wu D, Edelman ER*. Physiological transport forces govern drug distribution for stent-based delivery. *Circulation* 2001; 104:600-605
- 22) *Takebayashi H, Mintz GS, Carlier SG, et al*. Nonuniform strut distribution correlates with more neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004; 110:3430-3434
- 23) *Iakovou I, Schmidt T, Ge L, et al*. Incidence and predictors of thrombosis after implantation of drug eluting stents in unselected patients. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:35A Abstract
- 24) *Kucholakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al*. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113:1108-111334
- 25) *McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al*. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364:1519-1521
- 26) *Ong AT, McFadden EP, Regar E, et al*. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:2088-2092
- 27) *Joner M, Finn AV, Farb A, et al*. Pathology of drug eluting stents in man: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006 Jul 4; 48(1):193-202
- 28) *Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J, et al*. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2005; 112:270-278
- 29) *Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, et al*. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC-www.acc.org/AHA - www.americanheart.org/SCAI - www.scai.org
- 30) *Silber S, Albertsson P, Avilés FF, et al*. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. The Task Force of Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:804-847