

# SIAMO CERTI CHE LA RICOSTRUZIONE CHIRURGICA DEL VENTRICOLO SINISTRO SIA UTILE?

*L.A. Menicanti*

**IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Milano.**

La malattia coronarica è la causa più frequente di scompenso nelle società sviluppate e la dilatazione ventricolare post infartuale è l'entità anatomica che determina il malfunzionamento ventricolare<sup>1</sup>. La dilatazione del ventricolo sinistro è infatti conseguenza del processo di rimodellamento che fa seguito ad un evento ischemico acuto quale l'infarto miocardico<sup>2</sup>. Il rimodellamento ventricolare inizia nelle prime ore immediatamente successive all'evento acuto e può progredire nel tempo<sup>2</sup>. È stato dimostrato che anche nei pazienti trattati con successo per mezzo di un'angioplastica primaria la dilatazione del ventricolo sinistro si verifica nel 30% dei casi<sup>3</sup>.

Il valore prognostico negativo del volume telesistolico è noto sin dagli anni '80, allorché White e collaboratori dimostrarono che il volume telesistolico era fortemente predittivo di rischio di morte cardiaca, eliminando dal modello statistico sia la frazione d'eiezione che il volume telediastolico<sup>4</sup>. Questa osservazione ha peraltro mantenuto la sua valenza negli anni successivi, allorché diversi studi hanno dimostrato che, sia pur in presenza di miocardio vitale, un volume telesistolico > 130 ml, indice di importante rimodellamento ventricolare, non consentiva un adeguato recupero funzionale dopo intervento di bypass aorto-coronarico (BPAC), ponendo i presupposti per un intervento combinato di rivascularizzazione e ricostruzione chirurgica del ventricolo sinistro (SVR) finalizzato ad escludere il tessuto cicatriziale<sup>5</sup>.

## **Il razionale della ricostruzione chirurgica del ventricolo sinistro**

La ricostruzione del ventricolo sinistro, introdotta da Dor negli anni '80<sup>6</sup>, è una procedura ormai ampiamente standardizzata nei Centri ad alto volume di procedure chirurgiche ed è considerata una valida strategia terapeutica in pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa post-ischemica ed estensivo rimodel-

lamento ventricolare sinistro. La procedura ha lo scopo di escludere dalla cavità ventricolare sinistra la cicatrice infartuale (acinetica o discinetica), riducendo così il volume ventricolare e lo stress di parete, e migliorando conseguentemente la funzione di pompa <sup>7-8</sup>.

### Lo studio STICH

La possibilità di ottimizzare il risultato della rivascolarizzazione chirurgica con la ricostruzione del ventricolo sinistro in pazienti affetti da scompenso cardiaco di eziologia ischemica è stata una delle ipotesi che lo studio STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) (ClinicalTrials.gov number, NCT00023595) si era proposto di verificare.

In particolare, il trial, prospettico, randomizzato e multicentrico, era stato disegnato per verificare in pazienti con frazione d'eiezione (FE)  $\leq 35\%$  e malattia coronarica suscettibile di rivascolarizzazione chirurgica:

- a) la potenziale superiorità della rivascolarizzazione chirurgica (BPAC) sulla terapia farmacologica in termini di miglioramento della sopravvivenza (Ipotesi 1, definita anche "Ipotesi della rivascolarizzazione");
- b) il potenziale beneficio della ricostruzione chirurgica del ventricolo sinistro (SVR – Surgical Ventricular Reconstruction) associata a rivascolarizzazione chirurgica (BPAC) in termini di miglioramento della sopravvivenza libera da ospedalizzazioni per causa cardiaca (Ipotesi 2, definita anche "Ipotesi della ricostruzione"). L'endpoint primario per l'ipotesi della ricostruzione era un endpoint combinato di mortalità per tutte le cause o riospedalizzazione per causa cardiaca. Il follow-up mediano è stato di 48 mesi. I risultati dell'Ipotesi 2 (ottenuti dall'analisi di 1000 pazienti di cui 499 randomizzati a BPAC e 501 randomizzati a BPAC associato a SVR) non hanno mostrato alcuna differenza tra i due trattamenti in termini di endpoint primario <sup>9</sup>; hanno peraltro mostrato tra i due gruppi un beneficio sovrapponibile in termini di miglioramento dello stato anginoso, della classe funzionale e del test del cammino. Tuttavia, nel gruppo di pazienti randomizzato a BPAC associato a SVR si è osservata una maggiore riduzione del volume telesistolico indicizzato (ESVI) ( $16 \text{ ml/m}^2$ , pari al 19% dell'ESVI basale) rispetto alla riduzione del medesimo ottenuta con il solo intervento di BPAC ( $5 \text{ ml/m}^2$ , pari al 5% dell'ESVI basale,  $p > 0.001$ ), a parità di ESVI pre-operatorio (mediana  $82 \text{ ml/m}^2$  in entrambi i gruppi).

### Dubbi, perplessità ed aspettative

I risultati dello studio STICH di fatto sono meritevoli di numerose considerazioni per diversi motivi:

1. il volume telesistolico indicizzato (in condizioni di base ed a quattro mesi), è stato riportato soltanto in un totale di 373 pazienti (212 nel gruppo randomizzato a BPAC e 161 nel gruppo randomizzato a BPAC associato a SVR);
2. la percentuale di riduzione del volume telesistolico indicizzato ottenuta con SVR è stata pari al 19%, ovvero "inadeguata" sia per quel che concerne quanto stabilito dal Surgical Therapy Committee (riduzione dell'ESVI  $> 30\%$ ) sia

- per quanto riportato in letteratura da precedenti studi osservazionali (percentuale di riduzione compresa tra il 29 ed il 44%)<sup>10-12</sup>;
3. peraltro in entrambi i gruppi il volume telesistolico indicizzato a quattro mesi è risultato superiore a 60 ml/m<sup>2</sup> in entrambi i gruppi (77 ml/m<sup>2</sup> nel BPAC e 67 ml/m<sup>2</sup> nel BPAC associato a SVR) (Fig. 1), valore ugualmente sfavorevole dal punto di vista prognostico, che potrebbe aver "oscurato" l'ulteriore potenziale beneficio della ricostruzione chirurgica del ventricolo sinistro in termini di endpoint primario; è ragionevole ipotizzare che una riduzione del volume telesistolico al di sotto dei 60 ml/m<sup>2</sup>, come auspicabile da una corretta condotta chirurgica della ricostruzione ventricolare, avrebbe individuato quel gruppo di pazienti in grado di beneficiare dell'intervento combinato rispetto al BPAC non associato a SVR;
  4. i pazienti con FE < 35% e coronaropatia suscettibile di rivascolarizzazione chirurgica arruolati in entrambi i gruppi presentavano sintomi misti di angina e scompenso cardiaco; in particolare, soltanto il 49% dei pazienti randomizzati al trattamento combinato erano in classe funzionale avanzata (NYHA III-IV - considerevolmente inferiore al 66% riportata nel RESTORE<sup>11</sup>), e peraltro una percentuale identica (49%) era in classe di angina avanzata (CCS III-IV); sarà interessante l'analisi del sottogruppo non sintomatico o paucisintomatico per angina e sintomi prevalenti di scompenso cardiaco (NYHA III-IV);
  5. in entrambi i gruppi il 13% dei pazienti non presentava un pregresso infarto miocardico, il qual dato, se interpretato come assenza di cicatrice, peraltro non supportato da uno studio di vitalità o valutazione con risonanza magnetica con studio di perfusione (late enhancement) per una corretta valutazione della transmuralità e dell'estensione della cicatrice, suscita perplessità

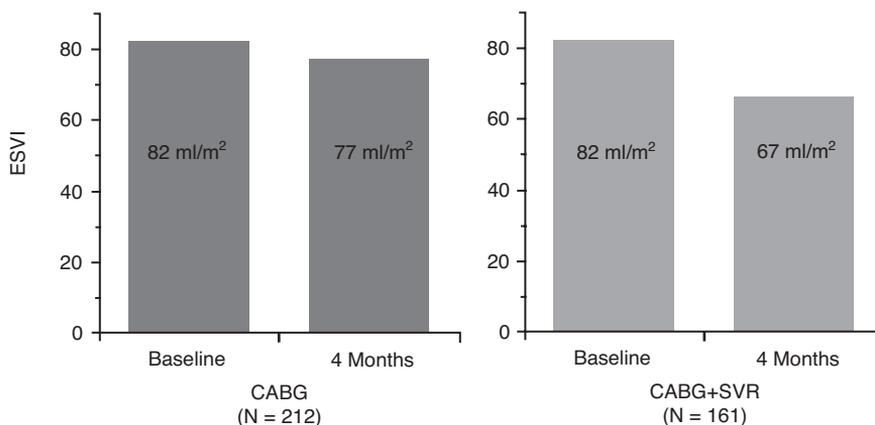


Fig. 1. Volume Telesistolico Indicizzato medio misurato con metodica ecocardiografica in 373 pazienti in condizione di base ed a quattro mesi nei due gruppi (BPAC = 212 e BPAC associato a SVR= 161); sebbene il valore iniziale sia identico nei due gruppi, la riduzione del medesimo a quattro mesi è significativamente maggiore nel gruppo sottoposto a CABG combinato con SVR rispetto al gruppo CABG isolato (19 % vs 6%, rispettivamente,  $p < 0.0001$ ).

sull'appropriatezza dell'indicazione ad effettuare l'intervento di ricostruzione che, per definizione, ha lo scopo di escludere il tessuto cicatriziale.

6. la mortalità operatoria (per tutte le cause), sorprendentemente non differente tra i due gruppi (5% se analizzati per randomizzazione, o 5% vs 6% se analizzati per trattamento ricevuto) è risultata peraltro relativamente bassa soprattutto nel gruppo randomizzato a BPAC in confronto a quanto riportato nei sottogruppi dello studio CASS<sup>13</sup>, evidentemente merito peraltro degli avanzamenti in fatto di tecniche chirurgiche; lascia perplessi il fatto che un intervento complesso come la ricostruzione chirurgica del ventricolo sinistro, che comporta tempi chirurgici di clampaggio aortico e di CEC significativamente più lunghi, come anche maggiori tempi di permanenza in terapia intensiva e di ospedalizzazione, non comporti alcun impatto sulla mortalità operatoria.

Lo studio STICH, al momento, sta “pagando il prezzo” di un grande trial randomizzato e multicentrico (elevato numero di Centri coinvolti nell'arruolamento – 26 Paesi per un totale di 127 Centri; differenze geografiche; diverso livello di esperienza in fatto di ricostruzione chirurgica del ventricolo sinistro) costretto peraltro a confrontarsi con una cospicua mole di dati sistematicamente riportati in letteratura nel corso dell'ultimo decennio da parte di gruppi autorevoli e di ineccepibile esperienza<sup>11,12-14,15</sup>; dati che (seppur puramente osservazionali) hanno comunque ragionevolmente supportato l'intervento di SVR in associazione al BPAC in pazienti con rimodellamento ventricolare post-ischemico e sintomi di scompenso cardiaco.

Gli studi osservazionali hanno il valore aggiunto di includere pazienti ad alto rischio spesso non adeguatamente rappresentati nei trials randomizzati e controllati. È stato riportato che studi osservazionali adeguatamente disegnati e condotti possono sortire risultati validi e non sovrastimare necessariamente l'efficacia di un trattamento rispetto ai risultati ottenuti da studi randomizzati e controllati<sup>16-17</sup>. Nonostante ciò, le limitazioni intrinseche a studi osservazionali restano pur sempre valide. Lo studio STICH ha dalla sua parte il fatto di essere uno studio randomizzato e comparativo, con la potenzialità di definire l'effettivo beneficio aggiunto dell'intervento di ricostruzione ventricolare al solo BPAC. L'analisi post-hoc dei sottogruppi, seppur carenti della potenza del campione, sarà necessaria e verosimilmente porterà il contributo di conoscenza atteso dalla comunità scientifica internazionale.

In conclusione, possiamo ritenere che la terapia chirurgica di riduzione volumetrica del ventricolo sinistro dopo infarto del miocardio sia ancora un potente strumento terapeutico per contrastare gli effetti negativi della dilatazione ventricolare sinistra post-infartuale, a condizione, ovviamente, che vengano rispettate le indicazioni che, principalmente, includono:

- la presenza di una cicatrice infartuale transmurale (acinetica o discinetica) in sede antero-setto-apicale;
- un volume del ventricolo sinistro aumentato (ESVI > 60 ml/m<sup>2</sup>);
- sintomi prevalenti di scompenso cardiaco.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Gheorghiade M, Bonow RO*. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97:282-289
- 2) *Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G*. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. *Circulation* 1993; 87:755-63
- 3) *Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM, Antoniucci D*. *Circulation* 2002; 106:2351-7
- 4) *White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ*. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76:44-51
- 5) *Bax JJ, Schinkel AF, Boersma E, Elhendy A, Rizzello V, Maat A, Roelandt JR, van der Wall EE, Poldermans D*. Extensive left ventricular remodeling does not allow viable myocardium to improve in left ventricular ejection fraction after revascularization and is associated with worse long-term prognosis. *Circulation* 2004; 110(11 Suppl 1):II18-22
- 6) *Dor V, Saab M, Coste P, Kornaszewska M, Montiglio F*. Left ventricular aneurysm: a new surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 37:11-19
- 7) *Di Donato M, Sabatier M, Toso A, et al*. Regional myocardial performance of non-ischaeamic zones remote from anterior wall left ventricular aneurysm. Effects of aneurysmectomy. *Eur Heart J* 1995; 16:1285-92
- 8) *Di Donato M, Barletta G, Maioli M, et al*. Early hemodynamic results of left ventricular reconstructive surgery for anterior wall left ventricular aneurysm. *Am J Cardiol* 1992; 69:886-90
- 9) *Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM, Hill JA, Menicanti L, Sadowski Z, Desvigne-Nickens P, Rouleau JL, Lee KL*. Coronary Bypass Surgery with or without Surgical Ventricular Reconstruction. *N Engl J Med* 2009; 360:1705-17
- 10) *Dor V*. Left ventricular reconstruction: the aim and the reality after twenty years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:17-20
- 11) *Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AW, Siler W, Dor V, Di Donato M, Menicanti L, Almeida de Oliveira S, Beyersdorf F, Kron IL, Suma H, Kouchoukos NT, Moore W, McCarthy PM, Oz MC, Fontan F, Scott ML, Accola KA, RESTORE group*. Surgical ventricular restoration in the treatment of congestive heart failure due to post-infarction ventricular dilation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1439-45
- 12) *Menicanti L, Castelvechio S, Ranucci M, Frigiola A, Santambrogio C, de Vincentiis C, Brankovic J, Di Donato M*. Surgical therapy for ischemic heart failure: Single-center experience with surgical anterior ventricular restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134:433-41
- 13) *Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C, Levine F, Schloss M*. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983; 68:785-95
- 14) *Mikleborough LL, Merchant N, Ivanov J, Rao V, Carson S*. Left ventricular reconstruction: early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128:27-37
- 15) *Sartipy U, Albage A, Lindblom D*. The Dor procedure for left ventricular reconstruction. Ten-year clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27:1005-10
- 16) *Benson K, Hartz AJ*. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342:1878-86
- 17) *Concato J, Shah N, Horwitz RI*. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342:1887-92