

LA RICOSTRUZIONE DEL VENTRICOLO SINISTRO DOPO INFARTO. ESISTONO CASI IN CUI CONSIGLIARLA? RIVISITIAMO LO STICH TRIAL

L.A. Menicanti

IRCCS Policlinico San Donato Milanese, Milano.

Lo STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) trial rappresenta il più grande trial chirurgico mai eseguito nella storia della medicina.

Il trial (ClinicalTrials.gov number, NCT00023595), prospettico, randomizzato e multicentrico, era stato disegnato per verificare in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (definita da una frazione d'eiezione - FE - $\leq 35\%$) e malattia coronarica suscettibile di rivascolarizzazione chirurgica:

- a) la potenziale superiorità della rivascolarizzazione chirurgica (BPAC) sulla terapia medica in termini di miglioramento della sopravvivenza (Ipotesi 1, anche definita Ipotesi della Rivascolarizzazione);
- b) il potenziale beneficio della ricostruzione chirurgica del ventricolo sinistro (SVR – Surgical Ventricular Reconstruction) associata a BPAC in termini di miglioramento della sopravvivenza libera da ospedalizzazioni per causa cardiaca, in confronto al BPAC non associato a SVR (Ipotesi 2, anche definita Ipotesi della Ricostruzione).

I risultati dell'Ipotesi 2 (estrapolati dall'analisi di un totale di 1.000 pazienti di cui 499 randomizzati a BPAC e 501 randomizzati a BPAC associato a SVR con un follow-up mediano pari a 48 mesi) sono stati pubblicati sul NEJM, seguiti a distanza di due anni dalla pubblicazione anche dei risultati dell'Ipotesi 1. L'endpoint primario per l'ipotesi della ricostruzione era un endpoint combinato di mortalità per tutte le cause o riospedalizzazione per causa cardiaca. I risultati non hanno mostrato alcuna differenza tra i due trattamenti in termini di endpoint primario; hanno peraltro mostrato un beneficio tra i due gruppi 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 ml/m^2 , pari al 19% dell'ESVI basale) rispetto alla riduzione del medesimo ottenuta con il solo intervento di BPAC (5 ml/m^2 , pari al 5% dell'ESVI basale, $p > 0.001$), a parità di ESVI pre-

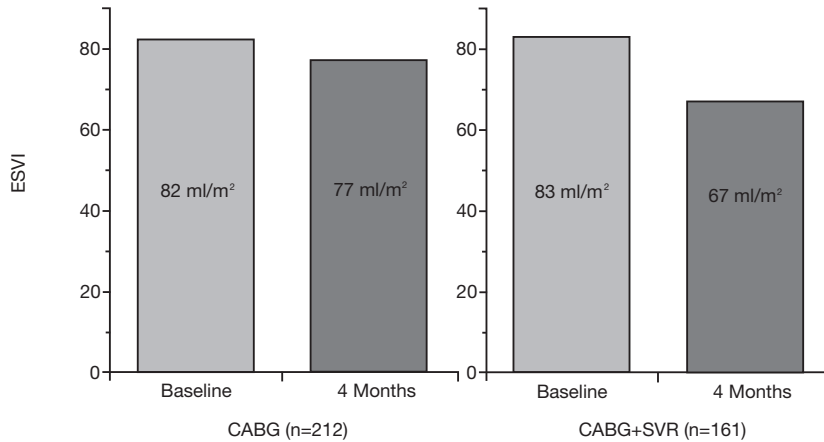


Fig. 1. Riduzione del volume telesistolico indicizzato (ESVI) nei due gruppi di trattamento.

operatorio (mediana 82 ml/m² in entrambi i gruppi) (fig. 1). I risultati di questo studio erano molto attesi non solo per verificare il potenziale beneficio aggiunto della ricostruzione chirurgica del ventricolo sinistro al BPAC nel primo ed unico studio randomizzato e comparativo (ovvero comprensivo di un gruppo di controllo – BPAC – non precedentemente riportato in alcuno studio osservazionale), ma anche per rispondere ad un quesito non soddisfatto dal precedente studio CASS, in cui la frazione d'eiezione <35% costituiva un criterio di esclusione e la popolazione oggetto dello studio era comunque, sia nel gruppo randomizzato che nel registro comprensivo di pazienti con FE <26%, una popolazione con prevalenti sintomi di angina e paucisintomatica per scompenso cardiaco². Di fatto, i risultati recentemente pubblicati, in assenza di un'ulteriore analisi di sottogruppi, non hanno corrisposto alle aspettative, aggiungendo relativamente poco al processo clinico decisionale del paziente affetto da scompenso cardiaco su base ischemica.

Volume telesistolico e prognosi

La dilatazione del ventricolo sinistro è conseguenza del processo di rimodellamento che fa seguito ad un evento ischemico acuto quale l'infarto miocardico. Il rimodellamento ventricolare inizia nelle prime ore immediatamente successive all'evento acuto e può progredire nel tempo³. È stato dimostrato che la dilatazione del ventricolo sinistro si verifica nel 30% dei pazienti con infarto miocardico acuto trattato con angioplastica primaria di successo⁴.

Il valore prognostico negativo del volume telesistolico è noto sin dagli anni '80, allorché White e coll. dimostrarono che il medesimo era fortemente predittivo di rischio di morte cardiaca, eliminando dal modello statistico sia la frazione d'eiezione che il volume telediastolico⁵. 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 BPAC, ponendo i

presupposti per un intervento combinato di rivascolarizzazione e ricostruzione chirurgica del ventricolo sinistro finalizzato ad escludere il tessuto cicatriziale ⁶.

Il razionale della ricostruzione chirurgica del ventricolo sinistro

La ricostruzione del ventricolo sinistro, introdotta da Dor negli anni '80 ⁷, 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 rimodellamento ventricolare sinistro. La procedura ha lo scopo di escludere la cicatrice infartuale (acinetica o discinetica), con riduzione del volume ventricolare e pertanto dello stress di parete con conseguente miglioramento della funzione di pompa ^{8,9}.

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%) ¹⁰⁻¹²;
3. peraltro, in entrambi i gruppi il volume telesistolico indicizzato a quattro mesi è risultato superiore a 60 ml/m² in entrambi i gruppi (77 ml/m² nel BPAC e 67 ml/m² 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/m², 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 (NHYA III-IV, considerevolmente inferiore al 66% riportata nel RESTORE), 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, peral-

tro non supportato da un 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 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, evidentemente merito 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 esperienza¹¹⁻¹⁴; 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 trial 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 controllati¹⁵. 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. La post-hoc analisi dei sottogruppi, seppur carenti della potenza del campione, sarà necessaria e verosimilmente porterà il contributo di conoscenza atteso dalla Comunità Scientifica internazionale. I lavori di post-hoc cominciano ora ad essere pubblicati, analizzando diversi aspetti del campione: tra questi è stata pubblicata un'analisi sull'importanza del volume del ventricolo sinistro dopo intervento di SVR; Mitchler¹⁶ dimostra chiaramente come l'aspettanza di vita sia influenzata dal volume, e per pazienti che presentino un End Systolic Volume Index minore di 70 ml, come la sopravvivenza sia nettamente migliore rispetto ai pazienti sottoposti a semplice intervento di by-pass aortico coronarico. Questo conferma i risultati pubblicati precedentemente da Di Donato¹⁷: in questo studio la mortalità a 5 anni per pazienti che presentavano un volume telesistolico indicizzato post-operatorio uguale o inferiore a 60 ml era circa la metà rispetto a coloro che presentavano volumi maggiori.

Sulla base di questi risultati, quindi, nel capitolo dedicato alla rivascola-

rizzazione del miocardico in pazienti scompensati, le linee guida della Task Force sulla Rivascolarizzazione del Miocardio della Società Europea di Cardiologia (ESC) e dell'Associazione Europea per la Chirurgia Cardio-Toracica (EACTS), riconoscono la Ricostruzione Chirurgica del Ventricolo Sinistro come una possibilità terapeutica in associazione al by-pass aortocoronarico in pazienti con segni di scompenso e cicatrice nel territorio della discendente anteriore con un volume telesistolico indicizzato superiore a 60 ml (Classe di raccomandazione IIb; livello di evidenza C) ¹⁸.

BIBLIOGRAFIA

- 1) 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* March 2009; 360:1705-17
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM, Antoniucci D. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation* 2002; 106:2351-57
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Di Donato M, Sabatier M, Toso A, et al. Regional myocardial performance of non-ischaemic zones remote from anterior wall left ventricular aneurysm. Effects of aneurysmectomy. *Eur Heart J* 1995; 16:1285-92
- 9) 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
- 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, Castelvechchio 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) *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
- 14) *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
- 15) *Benson K, Hartz AJ.* A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342:1878-86
- 16) *Michler R, Rouleau J, Al-Khalidi H.* Insights from the STICH trial: change in left ventricular size after coronary artery bypass grafting with and without surgical ventricular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146:1139-45
- 17) *Di Donato M, Castelvechio S, Menicanti L.* End-systolic volume following surgical ventricular reconstruction impacts survival in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010; 12:375-381
- 18) *Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al.* 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). *Eur Heart J* 2010; 31: 2501-55