

Lo studio STICH

Lorenzo Menicanti¹, Giovanni Casali², Francesco Musumeci²

¹Divisione di Cardiocirurgia, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI), ²U.O.C. di Cardiocirurgia e Centro Trapianti, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

(G Ital Cardiol 2009; 10 (10): 638-643)

Background. La chirurgia di ricostruzione ventricolare è una procedura specificamente deputata a ridurre il volume del ventricolo sinistro in pazienti con scompenso cardiaco causato da malattia coronarica. Scopo dello studio è stato valutare se la ricostruzione ventricolare chirurgica associata a bypass aortocoronarico (BPAC), rispetto al solo intervento di BPAC, riducesse l'incidenza di morte od ospedalizzazione per cause cardiache.

Metodi. Nel periodo compreso tra settembre 2002 e gennaio 2006, un totale di 1000 pazienti con frazione di eiezione $\leq 35\%$, malattia coronarica candidabile a BPAC, e disfunzione ventricolare sinistra a prevalente sede anteriore con indicazione a chirurgia di ricostruzione ventricolare, sono stati randomizzati a BPAC (499 pazienti) o BPAC associato a ricostruzione ventricolare chirurgica (501 pazienti). L'outcome primario era rappresentato da un composito di morte per tutte le cause e ospedalizzazione per cause cardiache. Il follow-up mediano è stato di 48 mesi.

Risultati. La ricostruzione ventricolare chirurgica ha comportato una riduzione del volume telesistolico indicizzato del 19%, contro il 6% ottenuto con il BPAC da solo. I sintomi cardiaci e la tolleranza all'esercizio sono migliorati rispetto al basale in una percentuale simile nei due gruppi di studio. Non sono state osservate, tuttavia, differenze significative nell'outcome primario, che si è verificato in 292 pazienti (59%) del gruppo BPAC e in 289 pazienti (58%) del gruppo BPAC associato a ricostruzione ventricolare chirurgica (hazard ratio per l'approccio combinato 0.99%; intervallo di confidenza 95% 0.84-1.17, $p = 0.90$).

Conclusioni. La ricostruzione ventricolare chirurgica associata a BPAC, rispetto al solo intervento di BPAC, ha determinato una riduzione del volume ventricolare sinistro. Tale variazione anatomica, tuttavia, non ha portato ad un significativo miglioramento della sintomatologia o della tolleranza all'esercizio, né ad una riduzione dell'incidenza di morte od ospedalizzazione per cause cardiache. [N Engl J Med 2009; 360: 1705-17]

© 2009 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Lorenzo Menicanti

Divisione
di Cardiocirurgia
IRCCS Policlinico
San Donato
Via Morandi, 30
20097 San Donato
Milanese (MI)
E-mail:
lorenzo.menicanti@
grupposandonato.it

Prof. Francesco Musumeci

U.O.C. di Cardiocirurgia
e Centro Trapianti
A.O. San Camillo-Forlanini
Circonvallazione
Gianicolense, 87
00152 Roma
E-mail:
fr.musumeci@libero.it

Il punto di vista di Lorenzo Menicanti

Lo studio STICH¹ rappresenta il più grande trial chirurgico mai eseguito nella storia della medicina. Il trial, prospettico, randomizzato e multicentrico, era stato disegnato per verificare in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra [definita da una frazione di eiezione (FE) $\leq 35\%$] e malattia coronarica suscettibile di rivascolarizzazione chirurgica: a) la potenziale superiorità della rivascolarizzazione chirurgica mediante bypass aortocoronarico (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 (*surgical ventricular reconstruction*, SVR) 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 1000 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 recentemente pubblicati sul *New England Journal of Medicine*¹. La pubblicazione dei risultati dell'ipotesi 1 è attesa per il 2011. 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 sovrapponibili 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 maggior riduzione del volume telesistolico indicizzato (ESVI) (16 ml/m², pari al 19% dell'ESVI basale) rispetto alla riduzione del medesimo ottenuta con il solo intervento di BPAC (5 ml/m², pari al 6% dell'ESVI basale, $p > 0.001$), a parità di ESVI preoperatorio (mediana 82 ml/m² in entrambi i gruppi) (Figura 1). I risultati di questo studio erano molto attesi non solo per verificare il potenziale beneficio aggiunto della SVR al BPAC nel primo ed unico studio randomizzato e comparativo (ov-

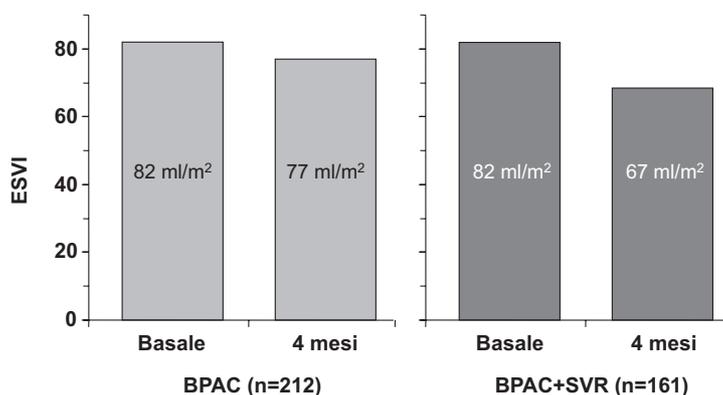


Figura 1. Volume telesistolico indicizzato (ESVI) preoperatorio e a 4 mesi dall'intervento nei due gruppi di randomizzazione dello studio STICH. BPAC = bypass aortocoronarico; SVR = ricostruzione ventricolare chirurgica.

vero 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 FE <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 et al.⁵ dimostrarono che il medesimo era fortemente predittivo di rischio di morte cardiaca, eliminando dal modello statistico sia la FE che il volume telediastolico. Questa osservazione ha peraltro mantenuto la sua validità 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 rivascularizzazione e SVR finalizzato ad escludere il tessuto cicatriziale⁶.

Il razionale della ricostruzione chirurgica del ventricolo sinistro

La SVR, introdotta da Dor et al.⁷ negli anni '80, 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 postischemica ed estensivo rimodella-

mento 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. l'ESVI (in condizioni di base ed a 4 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 dell'ESVI ottenuta con SVR è stata pari al 19%, ovvero "inadeguata" sia per quel che concerne quanto stabilito dal Surgical Therapy Committee (riduzione dell'ESVI $\geq 30\%$) sia per quanto riportato in letteratura da precedenti studi osservazionali (percentuale di riduzione compresa tra il 29% ed il 44%)¹⁰⁻¹²;
3. in entrambi i gruppi, peraltro, l'ESVI a 4 mesi è risultato >60 ml/m² (77 ml/m² nel BPAC e 67 ml/m² nel BPAC associato a SVR) (Figura 1), valore ugualmente sfavorevole dal punto di vista prognostico che potrebbe aver "oscurato" l'ulteriore potenziale beneficio della SVR 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 $\leq 35\%$ e coronaropatia suscettibile di rivascularizzazione 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 era in classe funzionale avanzata (NYHA III-IV – considerevolmente inferiore al 69% riportato nel RESTORE¹¹), e peraltro una percentuale identica 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 inter-

pretato come assenza di cicatrice, peraltro 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, peraltro, degli avanzamenti nelle tecniche chirurgiche; lascia perplessi il fatto che un intervento complesso come la SVR, che comporta tempi chirurgici di clampaggio aortico e di circuito extracorporeo significativamente più lunghi, come anche maggiori tempi di permanenza in terapia intensiva e di ospedalizzazione, non determini 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 SVR) 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 postischemico 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 controllati^{15,16}. 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.

Bibliografia

1. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, et al, for the STICH Hypothesis 2 Investigators. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med* 2009; 360: 1705-17.
2. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, et al. 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, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation* 2002; 106: 2351-7.
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. Bax JJ, Schinkel AF, Boersma E, et al. 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-II22.
7. Dor V, Saab M, Coste P, Kornaszewska M, Montiglio F. Left ventricular aneurysm: a new surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 37: 11-9.
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, et al, for the 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, Castelvécchio S, Ranucci M, et al. Surgical therapy for ischemic heart failure: single-center experience with surgical anterior ventricular restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 433-41.
13. Mickleborough 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. Concato J, Shah N, Horwitz RJ. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342: 1887-92.

Il punto di vista di Giovanni Casali e Francesco Musumeci

I trend in continua crescita dell'epidemiologia dello scompenso cardiaco, la disponibilità cronicamente insufficiente di organi per una risposta terapeutica trapiantologica e i progressivi avanzamenti della cardiocirurgia nella gestione di pazienti a elevata complessità clinica e con disfunzione ventricolare sinistra hanno portato, già a partire dagli anni '90, ad un'estensione delle indicazioni di interventi chirurgici convenzionali anche in condizioni di scompenso avanzato (rivascolarizzazione, ventricoloplastica e correzione dell'insufficienza mitralica funzionale)¹⁻⁹. Le evidenze di efficacia di tali approcci risultano alquanto incoraggianti provenendo però solo da studi osservazionali basati per lo più sull'esperienza di singoli centri. Il problema di un raffronto randomizzato sull'efficacia del trattamento chirurgico riveste particolare importanza anche in rapporto ai

recenti progressi del trattamento farmacologico (beta-bloccanti e inibitori dell'asse renina-angiotensina-aldosterone), alla terapia di resincronizzazione cardiaca e all'impiego di defibrillatori impiantabili. In questo contesto nasce lo studio STICH¹⁰ quale necessaria puntualizzazione del ruolo e dell'efficacia del trattamento chirurgico dell'insufficienza cardiaca cronica ischemica.

Questo studio multicentrico internazionale prevede schemi di randomizzazione tra terapia medica e due differenti modalità di trattamento chirurgico ed è mirato alla verifica di due ipotesi fondamentali:

1. la rivascularizzazione miocardica chirurgica associata al trattamento medico ottimizzato migliora la sopravvivenza rispetto al solo trattamento farmacologico;
2. in pazienti con estesa asinergia anteriore la chirurgia di ricostruzione ventricolare (*surgical ventricular restoration*, SVR) associata a rivascularizzazione migliora la sopravvivenza libera da riospedalizzazioni rispetto al solo trattamento mediante bypass aortocoronarico.

I risultati ad oggi disponibili¹¹ forniscono una risposta alla seconda ipotesi, risposta che risulta negativa.

Sebbene questi risultati non possano che attenuare gli entusiasmi forse eccessivi riposti nella tecnica, sarebbe a nostra opinione semplicistico nonché fuorviante leggersi una prova assoluta di inefficacia della SVR. Come ogni studio anche questo non può essere esente da limitazioni metodologiche che occorre sempre considerare quando dobbiamo estrapolare nella pratica clinica le indicazioni fornite dall'analisi di una serie sperimentale. Come vedremo più nel dettaglio la limitazione maggiore dello studio consiste nei criteri di arruolamento e selezione che hanno portato alla definizione della coorte di 1000 pazienti oggetto della seconda ipotesi dello studio. Le caratteristiche cliniche di questi pazienti sono tali (bassa frazione di eiezione, malattia coronarica particolarmente estesa, forte sintomaticità per angina, prevalenza relativamente contenuta di gradi estremi di dilatazione ventricolare) da configurare di fatto una coorte ideale per confermare i ben noti benefici della rivascularizzazione chirurgica già riportati dai trial storici del CASS¹²⁻¹⁴. È realistico attendersi in pazienti così selezionati un vantaggio aggiuntivo per effetto di una strategia di *re-shaping* ventricolare? Oltre a queste considerazioni che rappresentano il nostro taglio interpretativo prevalente avanza altre osservazioni che ci portano a considerare ancora aperta la problematica dell'efficacia della SVR nel trattamento dell'insufficienza cardiaca ischemica.

Razionale della chirurgia di ricostruzione ventricolare nel trattamento dell'insufficienza cardiaca ischemica

La moderna accezione della ventricoloplastica nel trattamento della cardiomiopatia dilatativa ischemica rappresenta un corollario tecnico e concettuale dei classici principi delle resezioni di aneurismi "veri" del ventricolo sinistro.

L'avanzamento sul piano tecnico-chirurgico consiste fondamentalmente nel superamento della resezione lineare. Tali progressi iniziarono con i contributi essenziali di Jatene¹⁵ e Dor et al.^{6,7} per poi completarsi negli sviluppi successivi elaborati dagli autori del gruppo SAVER^{8,9}. In sintesi tali tecniche si prefiggono il raggiungimento dei seguenti obiettivi: 1) riduzione del volume ventricolare nel rispetto di un'adeguata funzione diastolica; 2) massima esclusione dalla neo-cavità della cicatrice endocardica

(concetto in realtà massimizzato da Vincent Dor ma non condiviso in egual misura dal gruppo SAVER); 3) ricostruzione di una camera a morfologia ellissoidale (principio enfatizzato dal gruppo SAVER che accetta la conservazione di porzioni cicatriziali se necessarie al ripristino della geometria).

L'avanzamento concettuale consiste invece nell'estrapolazione dei classici principi del trattamento degli aneurismi (generati da necrosi e fibrosi transmurale con atteggiamento funzionale caratterizzato dalla discinesia) a estese aree acinetiche il cui substrato anatomico-patologico è la necrosi subendocardica. Tale estrapolazione sembrerebbe consentita dall'osservazione che oltre un certo grado di necrosi non transmurale (approssimativamente il 50% dello spessore) la rivascularizzazione non sortirebbe alcun effetto in termini di recupero funzionale^{16,17}.

Come vedremo poi più nel dettaglio sia la tecnica chirurgica che i criteri di indicazione alla SVR non risultano ancora del tutto univocamente condivisi e standardizzati. L'elevato tasso di eterogeneità che ne deriva deve essere necessariamente tenuto in considerazione nell'interpretazione dei risultati del trial.

Disegno dello studio, arruolamento e caratteristiche delle coorti di pazienti

Dei 1000 pazienti randomizzati per la verifica della seconda ipotesi di studio, 859 (86%) derivano dal braccio chirurgico del trial. I criteri indicati per un'opzione chirurgica obbligatoria sono alquanto restrittivi (lesione critica del tronco comune e/o classe CCS III e IV in trattamento medico massimale). È del tutto plausibile attendersi in una coorte così selezionata un enorme beneficio da parte del trattamento di rivascularizzazione proprio per la gravità delle lesioni coronariche e la rilevanza della sintomatologia anginosa. Tali benefici sono evidenti oltre che nelle buone curve di sopravvivenza di entrambi i gruppi di trattamento (con e senza SVR) anche nel notevole miglioramento sintomatologico. I sintomi anginosi si sono ridotti in entrambi i gruppi di 1.7 classi funzionali; i sintomi di scompenso sono migliorati di una classe funzionale. Sebbene non siano forniti ragguagli circa il trattamento medico precedente alla randomizzazione appare del tutto verosimile attribuire il guadagno sintomatologico principalmente alla rivascularizzazione e non ad ottimizzazioni del trattamento farmacologico, come sembrerebbe suggerire l'editoriale di Eisen¹⁸ pubblicato nello stesso numero del *New England Journal of Medicine*.

Sarebbe invece più logico attendersi un beneficio aggiuntivo da parte del trattamento con SVR in pazienti in fasi più avanzate di rimodellamento dilatativo (volumetria ventricolare telesistolica indicizzata >80-100 ml/m²) e a prevalente sintomatologia di scompenso. Questi dovrebbero provenire prevalentemente dal braccio di randomizzazione con la terapia medica che fornisce però solo il 14% dei pazienti successivamente randomizzati per SVR. I criteri di arruolamento sono per questo gruppo molto estensivi contemplando la possibilità di trattamento con sola terapia medica anche per pazienti trivasali (o comunque con interessamento del ramo DA prossimale) e sintomatici per angina con la sola esclusione della classe CCS III e IV in corso di trattamento medico massimale. Poiché tali criteri non rispecchiano di fatto la comune pratica clinica è ipotizzabile

che numerosi pazienti, molto impegnati sia per estensione della malattia coronarica che per dilatazione ventricolare secondaria a estesa asinerzia, non siano stati arruolati al fine di fornire comunque un'opzione chirurgica di fatto ritenuta efficace. Questo può ben spiegare il numero relativamente esiguo di pazienti ritenuti eleggibili per SVR nello strato b (n = 216) di cui solo 141 confluiscono nella coorte della seconda ipotesi di studio. Se tale interpretazione fosse corretta sarebbe ipotizzabile un *bias* di selezione anche nella coorte della prima ipotesi che andrebbe a sottostimare i vantaggi della rivascolarizzazione chirurgica rispetto al trattamento medico (mancato arruolamento di quei pazienti in cui, nella comune pratica clinica, l'opzione chirurgica è ritenuta altamente efficace). In sintesi i criteri di eleggibilità per la sola terapia medica utilizzati nello studio possono comportare per *bias* di selezione una concentrazione di pazienti a scarso vantaggio chirurgico nella coorte della prima ipotesi mentre tendono a selezionare nel gruppo della seconda ipotesi pazienti in cui sussistono tutti i presupposti per attendersi importanti benefici già dalla sola rivascolarizzazione. Il tutto può di fatto concorrere a fornire un riscontro negativo a entrambe le ipotesi di studio.

Altre importanti considerazioni vanno avanzate in rapporto ai criteri di eleggibilità per il trattamento mediante SVR. Nella descrizione del razionale dello studio¹⁰ si riscontra unicamente: "dominant left ventricular akinesia or dyskinesia amenable to SVR" lasciando di fatto aperta tutta una serie di opzioni a riguardo. Buckberg¹⁹ in un editoriale del 2005 sottolineava l'importanza di tre criteri fondamentali per porre indicazione per SVR: l'entità della dilatazione ventricolare, l'estensione perimetrale dell'asinerzia e la funzionalità nonché vitalità dei segmenti remoti. Nel report disponibile possediamo dati relativi unicamente alla volumetria ventricolare. L'indice telesistolico mediano è di 82 ml/m² con intervallo interquartile di 65-102. Solo il 25% dei pazienti presentava pertanto un volume predittivo di prognosi sfavorevole e persistenza di insufficienza cardiaca in risposta alla sola rivascolarizzazione secondo quanto descritto da Yamaguchi et al.²⁰. Gli stessi autori indicavano successivamente per questo sottogruppo un vantaggio prognostico con trattamento mediante SVR²¹. La distribuzione statistica dei volumi ventricolari sembra confermare l'ipotesi che molti pazienti con rimodellamento ventricolare avanzato non siano stati arruolati al fine di offrire loro un'opzione chirurgica certa.

Eterogeneità nel trattamento chirurgico

Sussistono elementi per ritenere che il trattamento chirurgico di ventricoloplastica condotto nello studio possa essere stato alquanto eterogeneo con variabilità legata a differenti scuole chirurgiche e alla diluizione dell'esperienza. Le 501 procedure sono state eseguite in oltre 90 istituzioni (in media solo 5 procedure per centro). Il criterio generale viene così indicato: "any acceptable reconstruction method that consistently increases left ventricular ejection fraction and decrease end-systolic volume", ma già sappiamo a quante differenti tecniche tale principio può essere applicato. Klein et al.²² in un'interessante metanalisi riportano cinque differenti tecniche di ventricoloplastica precedentemente descritte pur riconducibili a due approcci fondamentali: la resezione lineare e la plastica endoventricolare. Gli stessi autori evidenziano nell'analisi una ridotta

mortalità a breve e lungo termine per il secondo approccio. L'insufficienza cardiaca risultava tuttavia la principale causa di morte (50% dei decessi a breve termine e 35% dei decessi a distanza) suggerendo così l'esistenza di una problematica del tutto aperta circa la tecnica chirurgica "ideale". Subramanian et al.²³ affrontano il problema dell'applicabilità nel mondo reale delle esperienze dei gruppi leader nella SVR: dal registro STS degli anni 2002-2004 emerge che pochissimi centri statunitensi avevano raggiunto volumi significativi (solo 20 centri con più di 10 procedure); la mortalità nel registro risultava doppia rispetto a quella descritta dal gruppo RESTORE.

Poiché più della metà dei pazienti presentava un grado di insufficienza mitralica funzionale $\geq 2+$, anche l'eventuale correzione dell'insufficienza mitralica potrebbe rappresentare un elemento di eterogeneità di trattamento con possibile impatto sull'endpoint. Non è presente nel report l'informazione relativa alle percentuali di plastiche mitraliche effettuate nei due rami di randomizzazione. È tuttavia possibile che si sia verificato un maggior ricorso alla correzione dell'insufficienza mitralica nel gruppo non candidato a SVR (tale procedura presenta maggiore complessità tecnica con relativo prolungamento dei tempi chirurgici).

Altre limitazioni metodologiche

Altre limitazioni metodologiche si possono attribuire alla durata del follow-up e alla valutazione non in cieco dell'endpoint primario. Un follow-up mediano di 4 anni potrebbe non essere sufficiente per realizzare sul piano clinico i vantaggi della significativa riduzione del volume ventricolare ottenuta nello studio dalla chirurgia di *restoring* ventricolare (riduzione del 19% del volume telesistolico rispetto al 6% del solo trattamento di rivascolarizzazione). L'incidenza di nuove ospedalizzazioni per cause cardiache potrebbe essere influenzata da *bias* legati alla consapevolezza da parte degli operatori del trattamento eseguito.

In conclusione, l'aspetto meno convincente dello studio consiste proprio nei criteri di arruolamento e randomizzazione. Partendo da criteri molto ampi (coronaropatia chirurgica e bassa frazione di eiezione) si propone l'eleggibilità per il solo trattamento medico anche per condizioni cliniche che nel mondo reale vengono normalmente trattate con rivascolarizzazione: pazienti con coronaropatia chirurgica (con la sola esclusione delle lesioni del tronco comune) sintomatici per angina (con esclusione delle sole classi CCS III e IV). Questo comporta da un lato un mancato arruolamento nel ramo di randomizzazione con la terapia medica dei pazienti ritenuti più meritevoli di rivascolarizzazione e dall'altro la concentrazione nel ramo chirurgico dello studio di pazienti con caratteristiche tali da ottenere un beneficio massimo dalla rivascolarizzazione. Questo beneficio finisce col rendere di fatto irrilevante, almeno sul piano clinico investigato e per il follow-up disponibile, ogni ipotetico ulteriore vantaggio fornito da una riduzione chirurgica della volumetria ventricolare.

La risposta alla seconda ipotesi del trial non sembra pertanto essere di grande aiuto nel definire meglio il ruolo della SVR nel trattamento dell'insufficienza cardiaca ischemica. Temiamo, per analoghe motivazioni, che anche la risposta alla prima ipotesi potrebbe rivelarsi non particolarmente illuminante.

Bibliografia

1. Suma H, Isomura T, Horii T, et al. Nontransplant cardiac surgery for end-stage cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 1233-44.
2. Pocar M, Moneta A, Grossi A, Donatelli F. Coronary artery bypass for heart failure in ischemic cardiomyopathy: 17-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 468-74.
3. Bolling SF, Deeb GM, Brunsting LA, Bach DS. Early outcome of mitral valve reconstruction in patients with end-stage cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 676-83.
4. Bach DS, Bolling SF. Early improvement in congestive heart failure after correction of secondary mitral regurgitation in end-stage cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995; 129: 1165-70.
5. Isomura T, Suma H, Yamaguchi A, Kobashi T, Yuda A. Left ventricular restoration for ischemic cardiomyopathy -comparison of presence and absence of mitral valve procedure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 614-9.
6. Dor V, Sabatier M, Di Donato M, Montiglio F, Toso A, Maioli M. Efficacy of endoventricular patch plasty in large postinfarction akinetic scar and severe left ventricular dysfunction: comparison with a series of large dyskinetic scars. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 50-9.
7. Dor V. Reconstructive left ventricular surgery for post-ischemic akinetic dilatation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 9: 139-45.
8. Athanasuleas CL, Stanley AW Jr, Buckberg GD, Dor V, Di Donato M, Blackstone EH. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodeled ventricle after anterior myocardial infarction. RESTORE Group. Reconstructive Endoventricular Surgery, returning Torsion Original Radius Elliptical shape to the LV. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1199-209.
9. Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AW, for the 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.
10. Velazquez EJ, Lee KL, O'Connor CM, et al, for the STICH Investigators. The rationale and design of the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 1540-7.
11. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, et al, for the STICH Hypothesis II Investigators. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med* 2009; 360: 1705-17.
12. Alderman EL, Bourassa MG, Cohen LS, et al. Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1990; 82: 1629-46.
13. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983; 68: 785-95.
14. 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: 563-70.
15. Jatene AD. Left ventricular aneurysmectomy. Resection or reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 321-31.
16. Mahrholdt H, Wagner A, Parker M, et al. Relationship of contractile function to transmural extent of infarction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 505-12.
17. Lloyd SG, Buckberg GD, for the RESTORE Group. Use of cardiac magnetic resonance imaging in surgical ventricular restoration. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29 (Suppl 1): S216-S224.
18. Eisen HJ. Surgical ventricular reconstruction for heart failure. *N Engl J Med* 2009; 360: 1781-4.
19. Buckberg GD. Questions and answers about the STICH trial: a different perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 245-9.
20. Yamaguchi A, Ino T, Adachi H, et al. Left ventricular volume predicts postoperative course in patients with ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 434-8.
21. Yamaguchi A, Adachi H, Kawahito K, Murata S, Ino T. Left ventricular reconstruction benefits patients with dilated ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 456-61.
22. Klein P, Bax JJ, Shaw LJ, et al. Early and late outcome of left ventricular reconstruction surgery in ischemic heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 1149-57.
23. Subramanian H, Kunadian B, Dunning J. Is it worth performing surgical ventricular restoration in patients with ischemic cardiomyopathy and akinetic but non-aneurysmal segments in the left ventricle? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 702-7.