

L'ANGIOPLASTICA COMPLESSA AL POSTO DEL BY-PASS: RUOLO DEGLI SCORE DI RISCHIO

D. Capodanno, P. Capranzano, C. Tamburino

**Divisione Clinicizzata di Cardiologia, Ospedale Ferrarotto,
Università degli Studi di Catania.**

La stima del rischio associato ad una procedura invasiva è una questione molto importante in medicina. In questo contesto, i modelli di rischio diagnostici e prognostici aiutano a prendere decisioni consapevoli, poiché permettono di selezionare la strategia di trattamento più idonea sulla base delle caratteristiche individuali del paziente. In secondo luogo, gli algoritmi clinici aiutano i pazienti e i loro familiari a comprendere meglio le problematiche relative alle diverse strategie di trattamento ed ai rischi correlati, e quindi ad assisterli meglio quando prestano il loro consenso informato. Ancora, gli score di rischio facilitano il monitoraggio della qualità dell'assistenza e consentono un paragone equilibrato quando due trattamenti vengono confrontati in scenari clinici differenti. Infine, gli score di rischio sono presidi molto utili a differenziare i pazienti sulla base della severità della loro malattia nell'ambito di studi clinici randomizzati.

La ricerca di uno score utile nel contesto dell'angioplastica percutanea è recentemente culminata nell'introduzione del SYNTAX score, una sintesi di diverse precedenti classificazioni della complessità delle lesioni coronariche¹. Anche se originariamente sviluppato per caratterizzare l'anatomia coronarica di pazienti con malattia multivasale o del tronco comune destinati ad angioplastica o by-pass coronarico inclusi nello studio SYNTAX², il SYNTAX score è stato tuttavia testato in numerose altre popolazioni.

Come si calcola il SYNTAX score

Il SYNTAX score si basa su una modifica della classificazione dell'albero coronarico proposta dall'American Heart Association^{1,3,4}. Questo schema di classificazione divide l'albero coronarico in 16 segmenti che vengono rappresentati diversamente a seconda della dominanza destra o sinistra. A ciascu-

no di questi segmenti viene attribuito un peso sulla base della quota relativa di sangue fornita al ventricolo⁵. Un punteggio distinto viene calcolato per ciascuna lesione angiograficamente significativa ed i singoli punteggi parziali contribuiscono a definire il SYNTAX score complessivo. Poiché molti parametri contribuiscono a calcolare questo punteggio, l'operazione è relativamente laboriosa e richiede alcuni minuti, oltre all'ausilio di calcolatori specifici. Uno di questi è disponibile online all'indirizzo www.syntaxscore.com. All'utente viene chiesto sequenzialmente di specificare: 1) la dominanza coronarica, e per ciascuna lesione: 2) la sede; 3) se si tratta di un'occlusione totale e di che tipo; 4) se si tratta di una triforcazione e quanti segmenti sono interessati da malattia aterosclerotica; 5) se si tratta di una biforcazione ed eventualmente di che tipo; 6) se la lesione è aorto-ostiale, tortuosa, fortemente calcifica e/o trombotica. Infine, all'utente viene chiesto di specificare: 7) se è presente una malattia coronarica diffusa, e dove.

Il SYNTAX score nella malattia del tronco comune e nella malattia trivale

Nello studio SYNTAX gli eventi avversi a 24 mesi a carico dei pazienti con malattia del tronco comune trattati con angioplastica aumentavano proporzionalmente quando i pazienti appartenenti al primo terzile di SYNTAX score venivano confrontati con quelli dei terzili successivi^{6,7}. Questi risultati non sono stati però successivamente confortati da una sotto-analisi del registro coreano MAIN-COMPARE, che tuttavia prendeva in considerazione non solo pazienti trattati con stent medicati, ma anche pazienti trattati con stent metallici⁸. Altri studi hanno mostrato che il SYNTAX score distingue bene i pazienti ad alto rischio da quelli a basso rischio (identificati dal terzo e dal primo terzile, rispettivamente), ma non sempre distingue efficacemente i pazienti a rischio intermedio (ovvero i pazienti del secondo terzile)⁹⁻¹².

Se al di là di questi problemi di calibrazione possiamo dire che il SYNTAX score discrimina bene nell'ambito dell'angioplastica percutanea del tronco comune, le cose vanno decisamente peggio nei pazienti trattati con by-pass coronarico, se si eccettua un piccolo studio pubblicato da Birim e colleghi¹³. Nello studio SYNTAX, infatti, non c'erano differenze significative tra i pazienti sottoposti a by-pass appartenenti ai differenti terzili di SYNTAX score^{6,14}, e lo stesso è stato osservato tra i pazienti inclusi nei registri MAIN COMPARE e CUSTOMIZE^{8,15}.

Pochi studi hanno esplorato il ruolo del SYNTAX score nei pazienti con malattia multivasale. Nella coorte dei pazienti con malattia multivasale inclusi nello studio SYNTAX, il SYNTAX score non ha mostrato risultati particolarmente incoraggianti, diversamente da una sottoanalisi dello studio ARTS II¹⁶.

In sintesi, le evidenze attualmente disponibili sottolineano il fatto che nei pazienti con malattia del tronco comune, il SYNTAX score è capace di discriminare tra pazienti a basso e alto rischio di eventi cardiaci. È interessante notare che questa capacità discriminatoria è più efficace quando si considerano endpoint robusti (es. mortalità) rispetto ad endpoint più "leggeri" (es. rivascolarizzazione del vaso target ed endpoint combinati). Tuttavia, la calibrazione del SYNTAX score in questo contesto non è sempre eccellente, specialmente a carico dei pazienti a rischio intermedio. Il SYNTAX score sembra non fun-

zionare nei pazienti con malattia del tronco comune sottoposti a CABG, e più studi sono necessari per comprenderne il ruolo nei pazienti con malattia multivasale sottoposti a rivascolarizzazione percutanea o chirurgica.

Combinazione di SYNTAX score e variabili cliniche

Un limite del SYNTAX score riguarda il fatto che l'algoritmo di calcolo non comprende variabili cliniche, ma solo angiografiche. È risaputo che le comorbidità hanno un impatto importante sulla prognosi dei pazienti sottoposti a by-pass coronarico, ma non si può escludere che questo ruolo riguardi anche i pazienti sottoposti ad angioplastica^{17,18}. La classificazione di rischio globale (Global Risk Classification, GRC) è una combinazione di EuroSCORE >6 e SYNTAX score >26), intermedio (EuroSCORE >6 o SYNTAX score >26) e basso (EuroSCORE <6 e SYNTAX score <26)¹⁹. Il GRC migliora l'accuratezza predittiva e la capacità discriminatoria del SYNTAX score nei pazienti con malattia del tronco comune, mostrando inoltre una migliore calibrazione a carico del gruppo a rischio intermedio¹⁹. Questa capacità è stata confermata con ottimi risultati nella coorte di pazienti dello studio SYNTAX sottoposti ad angioplastica del tronco comune²⁰.

Un approccio alternativo per combinare il SYNTAX score con variabili cliniche è il SYNTAX score clinico (Clinical SYNTAX score, CSS). In questo caso il SYNTAX score viene moltiplicato per l'ACEF score, un modello parsimonioso che combina tre sole variabili cliniche fortemente associate con una peggiore prognosi (età, frazione di eiezione e funzionalità renale), secondo la formula $CSS = SYNTAX\ score * (età/frazione\ di\ eiezione) + 1$ (se creatinina >2 mg/dl)²¹. Il CSS è stato testato nei pazienti multivasali dello studio ARTS II, mostrando una migliore abilità discriminatoria rispetto al SYNTAX score e all'ACEF score considerati separatamente²². Una recente analisi di 400 angioplastiche ha esteso questi risultati ai pazienti con malattia del tronco comune, dimostrando che sia il GRC che il CSS migliorano la predittività del SYNTAX score, dell'EuroSCORE e dell'ACEF score in termini di mortalità cardiaca²³. Il CSS usa meno dati per raggiungere una simile discriminazione ma una peggiore calibrazione del GRC²³. Un ulteriore approccio combina 17 variabili cliniche, 3 procedurali e 22 angiografiche nel NERS score²⁴, che ancora una volta dimostra una migliore accuratezza rispetto al SYNTAX score. Nel complesso, questi dati dimostrano l'importanza dell'associazione tra fattori clinici e angiografici nel predire l'outcome dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione del tronco comune.

Utilità del SYNTAX nel decidere la migliore opzione di rivascolarizzazione

Abbiamo visto come l'angioplastica percutanea sia più suscettibile del by-pass coronarico rispetto alle variazioni di SYNTAX score. Questo non sorprende se pensiamo che il by-pass "oltrepassa" le lesioni coronariche, più che curarle direttamente, ed è per questo molto meno dipendente dalla complessità coronarica²⁵. Questa diversità di comportamento è di fatto la ragione per cui il SYNTAX score ha in sé il potenziale di guidare efficacemente la scelta del

metodo di rivascularizzazione più appropriato. Se il SYNTAX score fosse utile a stratificare i pazienti chirurgici allo stesso modo di come fa con quelli sottoposti ad angioplastica, infatti, non assisteremmo mai ad una separazione delle curve di sopravvivenza nei terzili più alti. Questo elemento è stato suggerito da una sottoanalisi dello studio SYNTAX, in cui mentre i pazienti con malattia del tronco comune e con basso e medio SYNTAX score non mostravano alcuna differenza significativa tra angioplastica e chirurgia a 2 anni (19.4% vs 17.4%, $p = 0.63$ e 22.8% vs 16.4%, $p = 0.06$), quelli con alto SYNTAX score (≥ 33) mostravano una differenza statisticamente significativa a favore della chirurgia (28.2% vs 15.4%, $p < 0.001$)⁶. Questo dato è stato confermato nel registro CUSTOMIZE, in cui un cut-off dicotomico di 34 è stato scelto per distinguere i pazienti ad alto e basso rischio di eventi¹⁵. Un cut-off più basso (≥ 23) è stato suggerito per i pazienti con malattia multivasale².

Gli score combinati, che contenendo alcune variabili cliniche mostrano una migliorata capacità di discriminare gli outcome dei pazienti trattati con chirurgia rispetto al SYNTAX score, non sembrano particolarmente adatti a prendere decisioni cliniche (ruolo demandato al SYNTAX score per le ragioni espresse precedentemente), ma sembrano più idonei come misure individuali di rischio associate ad una procedura.

Limiti del SYNTAX score nella pratica clinica

Malgrado la nostra comprensione delle peculiarità del SYNTAX score sia molto aumentata dai tempi della sua introduzione, la sua applicazione estensiva è al momento ostacolata da alcuni aspetti pratici cui probabilmente si porrà rimedio nelle versioni successive dell'algoritmo, per esempio proponendo modelli più semplici e leggeri.

L'algoritmo di calcolo attualmente non prende in considerazione alcune lesioni di non infrequente riscontro nella pratica, come i graft stenotici, le ristrenosi intrastent, le anomalie coronariche, i ponti muscolari e gli aneurismi. In secondo luogo, calcolare lo score richiede qualche minuto e non è chiaro come questa procedura possa essere implementata nella routine del laboratorio di emodinamica. Tuttavia occorrerebbe tenere presente che lo scopo essenziale del SYNTAX score è quello di costringere il cosiddetto "Heart team" (formato da varie professionalità coinvolte nella cura del paziente, dal chirurgo all'emodinamista, dall'anestesista al cardiologo clinico) a ragionare sull'anatomia coronarica e sulla possibilità di offrire al malato una rivascularizzazione completa. Questi problemi meritano certamente un'analisi attenta, anche se dispendiosa in termini di tempo²⁶. Un altro problema riguarda la variabilità tra gli osservatori, che nel caso del SYNTAX score è accettabile, ma non del tutto contenuta^{27,28}. Ancora, lo score non tiene conto di variabili importanti nel determinare la prognosi dei pazienti sottoposti ad angioplastica, ma come specificato precedentemente, gli score combinati possono avere un ruolo nel dare una risposta efficace a queste limitazioni.

Conclusioni

Utilizzare gli score di rischio per prendere decisioni in un contesto come

quello dell'angioplastica coronarica complessa denoterebbe un approccio semplicistico alla questione, se non prevedesse anche il ricorso ad un dibattito multidisciplinare relativo ai vantaggi e agli svantaggi di una procedura. Questi comprendono aspetti sociali, economici, culturali, clinici, angiografici e, non ultima, la preferenza del paziente. In questo contesto il SYNTAX score aiuta a caratterizzare l'anatomia delle coronarie e a guidare la decisione sulla migliore strategia di rivascularizzazione, identificando i pazienti per i quali la chirurgia rappresenta la migliore opzione terapeutica. Questo potenziale ad oggi è stato dimostrato soprattutto nei pazienti con malattia del tronco comune, e meno in quelli con malattia multivasale. Lo studio EXCEL, di prossima realizzazione, ci aiuterà a capire se esiste un'identità clinica tra angioplastica e chirurgia nei pazienti con SYNTAX score basso o intermedio. I risultati di questo studio potrebbero portare ad una revisione delle attuali linee guida e legittimare un più ampio uso del SYNTAX score nella pratica corrente. Altri studi sono poi necessari per comprendere l'utilità del SYNTAX score nella malattia multivasale e per validare e implementare nella pratica gli score combinati clinici e angiografici.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al.* The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005; 1:219-27
- 2) *Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al.* Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360:961-72
- 3) *American Heart Association Grading Committee.* Coronary Artery Disease Reporting System. *Circulation* 1975; 51:31-3
- 4) *Serruys PW, Unger F, van Hout BA, et al.* The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study). *Semin Interv Cardiol* 1999; 4:209-19
- 5) *Leaman DM, Brower RW, Meester GT, et al.* Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation* 1981; 63:285-99
- 6) *Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, et al.* Outcomes in Patients With De Novo Left Main Disease Treated With Either Percutaneous Coronary Intervention Using Paclitaxel-Eluting Stents or Coronary Artery Bypass Graft Treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) Trial. *Circulation* 2010; 121:2645-53
- 7) *Maurice MC.* Impact of 2-year SYNTAX LM study. Presented at: Transcatheter Therapeutics Asia Pacific; April 29, 2010; Seoul, South Korea
- 8) *Kim YK, Park DW, Kim WJ.* Validation of SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) Score for Prediction of Outcomes After Unprotected Left Main Coronary Revascularization. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010; 3:612-23
- 9) *Brito J, Teles R, Sousa P.* Predictive value of SYNTAX score in risk stratification of patients undergoing left main coronary artery angioplasty (abstr). *Eurointervention* 2010; 6:H69
- 10) *Capodanno D, Di Salvo ME, Cincotta G, et al.* Usefulness of the SYNTAX score for predicting clinical outcome after percutaneous coronary intervention of unprotected left main coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2:302-8
- 11) *Nadra I.* Does the Syntax score predict outcome following PCI to the left main

- coronary artery in the real world? Presented at: Transcatheter Therapeutics; September 24, 2009; Washington, DC
- 12) *Onuma Y, Girasis C, Piazza N.* Long-term clinical results following stenting of the left main stem. *J Am Coll Cardiol Interv* 2010; 3:584-94
 - 13) *Birim O, van Gameren M, Bogers AJ, et al.* Complexity of coronary vasculature predicts outcome of surgery for left main disease. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:1097-104
 - 14) *Mohr FW, Rastan AJ, Serruys PW, Kappetein AP, Holmes DR, Pomar JL, Westaby S, Leadley K, Dawkins KD, Mack MJ.* Complex coronary anatomy in coronary artery bypass graft surgery: Impact of complex coronary anatomy in modern bypass surgery? Lessons learned from the SYNTAX trial after two years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141:130-40
 - 15) *Capodanno D, Capranzano P, Di Salvo ME, et al.* Usefulness of SYNTAX score to select patients with left main coronary artery disease to be treated with coronary artery bypass graft. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:731-8
 - 16) *Valgimigli M, Serruys PW, Tsuchida K, et al.* Cyphering the complexity of coronary artery disease using the syntax score to predict clinical outcome in patients with three-vessel lumen obstruction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007; 99:1072-81
 - 17) *Romagnoli E, Burzotta F, Trani C, et al.* EuroSCORE as predictor of in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. *Heart* 2009; 95:43-8
 - 18) *Kim YH, Ahn JM, Park DW, et al.* EuroSCORE as a predictor of death and myocardial infarction after unprotected left main coronary stenting. *Am J Cardiol* 2006; 98:1567-70
 - 19) *Capodanno D, Miano M, Cincotta G, et al.* EuroSCORE refines the predictive ability of SYNTAX score in patients undergoing left main percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2010; 159:103-9
 - 20) *Serruys PW.* Integrating Lessons from recent clinical trials into practice: Beyond the Syntax Score. Presented at: Transcatheter Therapeutics Asia Pacific; April 29, 2010; Seoul, South Korea
 - 21) *Ranucci M, Castelvechio S, Menicanti L, et al.* Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. *Circulation* 2009; 119:3053-61
 - 22) *Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, Girasis C, et al.* A new tool for the risk stratification of patients with coronary artery disease: the Clinical Syntax Score. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3:317-326
 - 23) *Capodanno D, Caggegi A, Miano M, et al.* Clinical SYNTAX score and Global Risk Classification in Patients undergoing Percutaneous or Surgical Left Main Revascularization. *JACC Cardiovasc Interv* [ahead of print]
 - 24) *Chen SL, Chen JP, Mintz G, et al.* Comparison between the NERS (New Risk Stratification) score and the SYNTAX (Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and cardiac surgery) score in outcome prediction for unprotected left main stenting. *J Am Coll Cardiol Interv* 2010; 3:632-41
 - 25) *Feldman T.* The SYNTAX score in practice: an aid for patient selection for complex PCI. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73:618-9
 - 26) *Garg S.* Scores in multi-vessel disease patients: important tools for decision-making or just for trial purposes? Presented at EuroPCR; May 28, 2010; Paris, France
 - 27) *Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al.* Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *Euro Intervention* 2009; 5:50-6
 - 28) *Garg S, Girasis C, Sarno G, et al.* The SYNTAX score revisited: a reassessment of the SYNTAX score reproducibility. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75:946-52