

Brachyterapia — szansa na wyeliminowanie restenozy po przezskórnych interwencjach wieńcowych

Adam Witkowski

II Samodzielna Pracownia Hemodynamiki Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie

Wstęp

Zjawisko restenozy, czyli nawrotu zwężenia po zabiegach przezskórnego poszerzania naczyń wieńcowych (PTCR), towarzyszy kardiologii interwencyjnej od samych początków. Restenoza, która występuje z częstością równą około 40% [1], jest nadal najpoważniejszym problemem dotyczącym zabiegów PTCR. Wpływa ona na większą liczbę zgonów sercowych i zawałów serca oraz na konieczność wykonania powtórnych zabiegów rewaskularyzacji [2]. Stwarza to ryzyko dla pacjenta, ale przede wszystkim powoduje olbrzymi wzrost kosztów leczenia [3].

Mechanizmy restenozy

Restenoza może pojawić się po poszerzeniu światła naczynia, niezależnie od zastosowanego urządzenia, począwszy od klasycznej angioplastyki balonowej, poprzez różnego typu aterektomy i stenty, na laserach kończąc. Jest ona powodowana przez 3 główne mechanizmy, które są wynikiem odpowiedzi ściany tętnicy wieńcowej na uraz, jakim niewątpliwie jest zabieg wewnątrznacyniowego poszerzania [4]. Pierwszy z nich to odbicie sprężyste (*elastic recoil*), które pojawia się już w ciągu pierwszych kilku minut po zabiegu klasycznej angioplastyki balonowej jako odpowiedź ściany tętnicy wieńcowej na rozciągnięcie. Ocenia się, że odbicie sprężyste zmniejsza wyjściową średnicę już po-

szerzonego segmentu naczynia wieńcowego o 1/3. Drugim mechanizmem jest wzmożona proliferacja zmodyfikowanych komórek mięśni gładkich i komórek przydanki, które przechodząc do błony wewnętrznej tętnicy, powodują jej rozrost (tworzenie *neointimy*). Jest to klasyczna odpowiedź reparacyjna, podobna do tworzenia się blizny, wywołana urazem ściany tętnicy. Niekontrolowane podziały komórkowe prowadzą do nadmiernej proliferacji i powodują całkowite lub prawie całkowite zarośnięcie światła tętnicy wieńcowej. Ten proces prawdopodobnie zaczyna się w kilka dni po zabiegu PTCR i trwa przez tygodnie lub nawet miesiące. Trzecim mechanizmem restenozy jest negatywna przebudowa ściany tętnicy (*negative remodeling, chronic recoil*), która najpierw doprowadza do obkurczenia wszystkich warstw ściany naczyniowej, a potem — do zmniejszenia światła. Na podstawie wewnątrznacyniowych badań ultrasonograficznych (IVUS) oceniono, że ten mechanizm odpowiada w 60% za utratę światła poszerzonej tętnicy wieńcowej po zabiegach angioplastyki balonowej [5].

Próby kontrolowania restenozy

Przed wszystkim należy stwierdzić, że jedyną metodą, której skuteczność w zmniejszeniu częstości restenozy po zabiegach PTCR jednoznacznie udowodniono, jest implantacja stentów. Klasyczne już dzisiaj badania, takie jak BENESTENT I i STRESS [6, 7], oraz nowsze — BENESTENT II i AS [8, 9], potwierdziły przydatność stentów w ograniczaniu restenozy. Stenty zmniejszają częstość restenozy, ponieważ w mechaniczny sposób eliminują obkurczanie się ściany tętnicy wieńcowej, zapobiegając zmniejszeniu jej światła. Implantacja stentów nadal powoduje jednak uraz ściany naczyniowej,

Adres do korespondencji: Dr med. Adam Witkowski
II Samodzielna Pracownia Hemodynamiki
Instytut Kardiologii AM
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa

nawet większy niż podczas zabiegów klasycznej angioplastyki balonowej, dlatego po stentowaniu zauważono większą proliferację *neointimy* wypełniającej światło poszerzonego naczynia. Mechanizm proliferacyjny wynikający z nasilonych podziałów komórkowych jest, odmiennie niż po klasycznej angioplastyce balonowej, wyłączną przyczyną powstania restenozy po implantacji stentów [10].

Stosując w zabiegach PTCR inne tzw. „nowe urządzenia”, nie udokumentowano jednoznacznie (za wyjątkiem aterektomii kierunkowej [11, 12]), że zmniejszają one częstość restenozy. Również próby stosowania leków podawanych różnymi drogami do tej pory się nie sprawdziły. Prawdopodobnie zastosowanie przed zabiegiem implantacji stentu i po nim inhibitorów konwertazy angiotensyny spowoduje zmniejszenie częstości restenozy [13]; jednak wymaga to potwierdzenia w dalszych badaniach. Nie stwierdzono korzystnego wpływu inhibitorów płytkowych IIb/IIIa na restenozę [14, 15]. Ostateczne potwierdzenie skuteczności Tranilastu będzie można uzyskać po zakończeniu trwającego obecnie wieloośrodkowego, randomizowanego badania PRE-STO. Probukol i Cilostazol zmniejszały co prawda częstość restenozy, ale te korzystne wyniki uzyskano w małych grupach chorych [16]. W końcu należy wspomnieć o próbach zastosowania terapii genowej do modyfikowania przebiegu cyklu komórkowego i hamowania podziałów komórkowych [17].

Brachyterapia

Skoro stenty zmniejszyły częstość restenozy przez eliminację prowadzących do niej czynników mechanicznych, tj. odbicia sprężystego i negatywnej przebudowy, należałoby znaleźć metodę, która wyeliminuje jeszcze trzeci czynnik — wzmożone podziały komórkowe doprowadzające do zarostania światła poszerzonej tętnicy. Podstawowym czynnikiem jest tu zahamowanie cyklu podziału komórkowego, szczególnie komórek mięśniówki gładkiej zlokalizowanych w błonie środkowej ściany tętnicy wieńcowej. Od dawna wiadomo, że promieniowanie jonizujące może całkowicie przerwać lub na dłuższy czas zahamować ten proces, co stosuje się w terapii onkologicznej. Wykorzystuje się przy tym różną wrażliwość na promieniowanie jonizujące komórek intensywnie dzielących się, np. mięśniówki gładkiej i przydanki po zabiegach PTCR (duża wrażliwość) i komórek pozostających w fazie spoczynkowej cyklu (mało wrażliwe) [18]. Jednak dopiero w latach 90. (po wielu badaniach z udziałem zwierząt) podjęto próby kliniczne kontrolowania procesu rozwoju restenozy po zabiegach PTCR za

pomocą wewnątrznacyniowego zastosowania promieniowania jonizującego γ i β (czyli brachyterapii). Badania kliniczne dotyczą zarówno stosowania technik opartych na źródłach promieniowania czasowo wprowadzanych do światła naczynia, jak i radioaktywnych stentach. Promieniowanie γ pochodzące z jąder radioaktywnych pierwiastków ma naturę elektromagnetyczną i jest przenikliwe, w związku z tym używanie źródeł tego promieniowania oraz ich przechowywanie wymaga specjalnych warunków, trudnych do osiągnięcia w konwencjonalnej pracowni hemodynamicznej. Jedynym używanym w kardiologii interwencyjnej źródłem promieniowania γ jest iryd (^{192}Ir). Promieniowanie β jest strumieniem lekkich, ujemnie lub dodatnio naładowanych cząstek o słabej przenikliwości. Używanie i przechowywanie źródła tego promieniowania nie jest kłopotliwe w warunkach zwykłej pracowni cewnikowania serca. Należy jednak pamiętać, że z uwagi na krótką falę promieniowania β , w celu uzyskania homogennej rozkładu dawki w całym obwodzie ściany tętnicy wieńcowej, konieczne jest stosowanie baloników centrujących, których wypełnienie zatrzymuje przepływ krwi w naczyniu. Tego problemu nie stwarza natomiast promieniowanie jonizujące γ . Najczęściej stosowane obecnie radioizotopy emitujące promieniowanie β to: fosfor (^{32}P), itr (^{90}Y) i stront (^{90}Sr). Dawka promieniowania jonizującego potrzebna do osiągnięcia zamierzonego efektu jest mierzona w grejach (Gy).

W praktyce klinicznej po raz pierwszy wewnątrzwieńcowe zabiegi brachyterapii z użyciem promieniowania γ (dawka: 19–55 Gy) zostały przeprowadzone przez Condado, bezpośrednio po angioplastyce balonowej 22 zwężonych tętnic u 21 pacjentów [19]. Używano przewodnika o średnicy 0,0014/0,0018”, z przymocowanym izotopem ^{192}Ir . W kontrolnych badaniach angiograficznych wykonanych po średnio 8 miesiącach w 10 tętnicach wieńcowych obserwowano przyrost średnicy światła naczynia, a więc tak zwana dodatnia przebudowa. U jednego pacjenta stwierdzono tętniaka rzekomego ściany tętnicy wieńcowej w miejscu uprzednio napromienionym. Dotychczas największe znaczenie potwierdzające bezpieczeństwo i skuteczność wewnątrzwieńcowej brachyterapii γ mają prawdopodobnie wyniki badania SCRIPPS. To pierwsze badanie randomizowane [20] objęło 55 pacjentów z restenozą po uprzednich zabiegach PTCR, losowo włączonych do grupy napromienianej (8–30 Gy) lub placebo po implantacji stentu. W kontrolnej koronarografii wykonywanej po średnio 6 miesiącach kolejna restenoza wystąpiła u 53,6% pacjentów w grupie placebo i 16,7% pacjentów po napromienianiu.

Te korzystne wyniki uzyskane w angiografii zostały także jednoznacznie potwierdzone w pomiarach ultrasonograficznych (IVUS). Lepsze efekty kliniczne i angiograficzne utrzymywały się w ciągu 3 lat obserwacji w grupie poddanej brachyterapii [21].

Kliniczne zabiegi brachyterapii wykonywane przy użyciu promieniowania β zostały zapoczątkowane przez Verina i wsp. [22]. Napromieniowanie wewnętrznej ściany tętnicy wieńcowej dawką 18 Gy z izotopu ^{90}Y przymocowanego do przewodnika o średnicy 0,0014" po uprzednim poszerzeniu balonikiem u 15 pacjentów nie spowodowało wprawdzie istotnego zmniejszenia odsetka restenozy po 6 miesiącach, niemniej jednak nie obserwowano również powikłań związanych z wprowadzeniem materiału radioaktywnego do tętnic wieńcowych i napromieniowaniem jej ściany. Obecnie sądzi się, że dawka promieniowania użyta w tym eksperymencie klinicznym była zbyt mała, żeby zahamować proliferację komórek, szczególnie tych, które znajdują się w przydince. Z kolei inne badania kliniczne (np. BERT, a w szczególności ich część realizowana w Kanadzie [23]), w których używano mieszanego źródła promieniowania β $^{90}\text{Sr}/\text{Y}$ wykazały po 6 miesiącach angiograficzną częstość restenozy na poziomie 10%, z ujemnym wskaźnikiem utraty światła naczynia (*negative late loss*). W randomizowanym badaniu PREVENT (źródło promieniowania — ^{32}P , dawki: 16–20–24 Gy na odległość 1 mm od wewnętrznej powierzchni ściany tętnicy wieńcowej) stwierdzono istotnie mniejszą częstość restenozy (6% vs 33%; $p = 0,015$) u pacjentów napromienianych w porównaniu z grupą placebo [24].

Podane tu przykłady wydają się jednoznacznie przemawiać za stosowaniem brachyterapii po zabiegach PTCR. Jednak rzeczywistość nie jest aż tak optymistyczna. Brachyterapia niesie za sobą kilka problemów, które należałoby rozwiązać, zanim będzie ona używana powszechnie. Po pierwsze, jest to tzw. efekt „owiniętego cukierka” (*candy wrapped*), czyli restenozą lokalizującą się na końcach napromienianego zwiężenia, np. na obu końcach stentu [25]. To zjawisko może całkowicie niweczyć korzystne efekty brachyterapii. W badaniu PREVENT po uwzględnieniu powyższego efektu nie stwierdzano już istotnej różnicy w częstości restenozy między grupą napromienianą a placebo [24]. Ten efekt dotyczy także, chociaż prawdopodobnie w mniejszym stopniu, promieniowania γ [20]. Po drugie, brachyterapia wiąże się z niebezpieczeństwem wydłużenia okresu wystąpienia zakrzepicy z powodu opóźnienia procesu reendotelializacji (zarówno po klasycznej angioplastyce balonowej, jak i po implantacji stentu), nawet do 1,5 roku po zabiegu [26]. Dlatego

konieczne jest stosowanie przedłużonego stosowania leków przeciwplatek, co oczywiście naraża pacjenta na ich działania niepożądane. Istotne jest również, że prawdopodobnie w części przypadków brachyterapia tylko okresowo blokuje lub spowalnia procesy podziałów komórkowych, tak więc restenozy można się spodziewać, ale np. po kilku latach od zabiegu PTCR. Trzyletnia obserwacja angiograficzna w badaniu SCRIPPS wydaje się przemawiać za możliwością tzw. późnej restenozy [21].

Bierze się pod uwagę zastosowanie radioaktywnych (pokrywanych emiterym promieniowania β) stentów jako jednej z metod brachyterapii. Choć są one niewątpliwie wygodne w użyciu, wyniki badań klinicznych (ze względu na szczególnie nasilony efekt „owiniętego cukierka”) nie potwierdzają obecnie ich przydatności w zmniejszeniu częstości restenozy [27].

Podsumowanie

Brachyterapia stosowana po zabiegach PTCR częściowo osiągnęła zamierzony cel, tj. zmniejszenie częstości restenozy. Szczególnie na podkreślenie zasługuje fakt, że osiągnięto istotne zmniejszenie częstości restenozy w tych grupach pacjentów, które są na nią najbardziej narażone, np. chorzy po poszerzaniu restenozy w stencie [28, 29]. Jednak restenozą nie została całkowicie wyeliminowana. Wydaje się, że na obecnym etapie rozwoju brachyterapii jest to niemożliwe. Dopiero dalsze badania naukowe będą w stanie pokazać, czy zastosowanie promieniowania jonizującego po zabiegach PTCR umożliwi pełną eliminację restenozy, czy też, jak obecnie, brachyterapia będzie tylko pomocnym, lecz nie do końca skutecznym narzędziem używanym do ograniczenia tego procesu w wybranych grupach pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Zhao X.Q., Brown B.G., Hillger L.A. i wsp. One-year frequency of restenosis after PTCA in EAST. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 54A.
2. King S.B. III, Lembo N.J., Weintraub W.S. i wsp. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 1044–1050.
3. Mark D.B., Gardner L.G., Nelson C.L. i wsp. Long-term cost of therapy for CAD: A prospective comparison of coronary angioplasty, coronary surgery and medical therapy in 2,258 patients. *Circulation* 1993; 89 (supl. I): I-480.

4. King S.B. III. Restenosis following coronary angioplasty. Vascular brachytherapy. Waksman R. red. Wyd. II. Futura Publishing Co. Inc. 1999.
5. Mintz G.S., Popma J.J., Pichard A.D. i wsp. Mechanisms of later arterial responses to transcatheter therapy: A serial quantitative angiographic and intravascular ultrasound study. *Circulation* 1994; 90: I-124.
6. Serruys P.W., de Jaegere P., Kimeneij F. i wsp. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 489–495.
7. Fischman D.L., Leon M.B., Baim D.S. i wsp. A randomized comparison of stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 496–501.
8. Serruys P.W., van Hout B., Bonnier H. i wsp. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (BENESTENT II). *Lancet* 1998; 352: 673–681.
9. Witkowski A., Rużyłło W., Gil R. i wsp. A randomized comparison of elective stenting versus balloon angioplasty with two years follow-up. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 136.
10. Mintz G., Pichard A., Kent K. i wsp. Endovascular stents reduce restenosis by eliminating geometric arterial remodeling: A serial intravascular ultrasound study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 95: 701–705.
11. Baim D.S., Kuntz R.E., Sharma S.K. i wsp. Acute results of the randomized trial of the Balloon versus Optimal Atherectomy Trial (BOAT). *Circulation* 1995; 91: 1966–1974.
12. Tsuchikane E., Kobayashi T., Kirino M. i wsp. Which is better for STRESS and BENESTENT equivalent lesions, stenting or atherectomy? Results of Stent *vs* directional coronary Atherectomy Randomized Trial (START). *Circulation* 1999; 100: I-727.
13. Kondo J., Sone T., Tsuboi H. i wsp. Effect of quinapril on prevention of restenosis after coronary stenting. *Eur. Heart J.* 1998, 19: 568.
14. Gibson C.M., Goel M., Cohen D.J. i wsp. Six month angiographic and clinical follow-up of patients prospectively randomized to either tirofiban or placebo during angioplasty in the RESTORE Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 28–34.
15. The ERASER Investigators. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER study). *Circulation* 1999; 100: 799–806.
16. Sekiya M., Funada J., Watanabe K. i wsp. Effects of probucol and cilostazol alone and in combination on frequency of poststenting restenosis. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 144–147.
17. Ohno T., Gordon D., San H. i wsp. Gene therapy for vascular smooth muscle cell proliferation after arterial injury. *Science* 1994; 265: 781–784.
18. Mitchell J.B. Radiation biology concepts for the use of radiation to prevent restenosis. Vascular brachytherapy. Waksman R. red. Wyd. II. Futura Publishing Co. Inc. 1999.
19. Condado J.A., Waksman R., Gurdiel O. i wsp. Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 1997; 96: 727–732.
20. Teirstein P.S., Massullo V., Shirish J. i wsp. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1697–1703.
21. Teirstein P.S., Massullo V., Shirish J. i wsp. Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation. *Circulation* 2000; 101: 360–365.
22. Verin V., Urban P., Popowski Y. i wsp. Feasibility of intracoronary beta-radiation to reduce restenosis after balloon angioplasty. *Circulation* 1997; 95: 1138–1144.
23. Bonan R., Arsenault A., Tardif J.C. i wsp. Beta Energy Restenosis Trial, Canadian Arm. *Circulation* 1998; 96: I-219.
24. Raizner A.E., Waksman R., Chiu J.K.H. i wsp. Inhibition of restenosis with beta-emitting radiation (P32): the final report of the PREVENT Trial. *Circulation* 1999; 100: I-75.
25. King S.B. III: Radiation for restenosis. *Circulation* 1999; 99: 192–194.
26. Costa M.A., Sabat M., Van der Giessen W.J. i wsp. Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. *Circulation* 1999; 100: 789–792.
27. Albiero R., Adamian M., Kobayashi N. i wsp. Short- and intermediate-term results of P32 radioactive beta-emitting stent implantation in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101: 18–26.
28. Waksman R., White L.R., Chan R.C. i wsp. Intracoronary beta radiation therapy for patients with in-stent restenosis: the 6 months clinical and angiographic results. *Circulation* 1999; 100: I-75.
29. Leon M.B., Moses J.W., Lansky A.J. i wsp. Intracoronary gamma radiation for the prevention of recurrent in-stent restenosis: Final results from the Gamma-1 Trial. *Circulation* 1999; 100: I-75.