

Habemus brachytherapiam — i co dalej?

Grzegorz L. Kałuża

Jeśli mierzyć sukces technologii w kardiologii interwencyjnej jej zaakceptowaniem do użytku i dostępnością rynkową, to niewątpliwie rok 2000 należał do radioterapii śródnaczyniowej. W dniu 3 listopada 2000 roku *Federal Drug Administration* (FDA) zaaprobowała do sprzedaży i użytku klinicznego w Stanach Zjednoczonych dwa urządzenia do brachyterapii śródnaczyniowej: CheckMate™ (do promieniowania gamma, firmy Cordis) oraz Beta-Cath™ (do promieniowania beta, firmy Novoste). W najbliższej przyszłości zgodę FDA na dystrybucję w Stanach Zjednoczonych uzyska też system Galileo firmy Guidant. Wymienione urządzenia są także już od pewnego czasu dostępne w niektórych krajach Europy.

Ogromna liczba doświadczeń na zwierzętach poprzedzająca wprowadzenie radioterapii śródnaczyniowej do użytku klinicznego nie miała precedensu w historii kardio-

logii interwencyjnej. Podobnie bogata jest obecnie dokumentacja kliniczna, przynajmniej w skali tradycyjnie uznanej do oceny restenozy, tj. 6–12 miesięcy. Na jej podstawie można stwierdzić, że spośród kilkudziesięciu różnych interwencji mechanicznych i farmakologicznych wypróbowanych w walce z restenozą po interwencjach śródnaczyniowych, radioterapia śródnaczyniowa okazała się pierwszą, która w znaczący sposób zmieniła historię naturalną restenozy i daje nadzieję na niemal zupełną eliminację tego problemu w przeszłości.

Nic więc dziwnego, że po wielu latach frustracji i bezskutecznych prób metoda ta rozbudziła w środowisku kardiologów interwencyjnych wielkie nadzieje, zwłaszcza w Stanach Zjednoczonych, gdzie częstość restenozy w stencie jest bardzo wysoka. Warto przy tej okazji wspomnieć, jakie wymagania stawiano idealnemu systemowi do brachyte-

rapii i skonfrontować te życzenia z rzeczywistością. „System marzeń” miał posiadać następujące cechy:

- maksymalnie bezpieczny dla pacjenta i operatora — tutaj przodują systemy beta, a zwłaszcza Guidant, zapewniający minimum ekspozycji dzięki zautomatyzowanemu procesowi napromieniania, niemniej system gamma firmy Cordis jest również tak bezpieczny, jak to tylko możliwe;
- doskonale skuteczny w naczyniach wszystkich rozmiarów, także obwodowych — tutaj jak dotychczas systemy gamma mają przewagę nad beta;
- łatwy w obsłudze — mimo różnic w budowie (manualny lub automatyczny), wszystkie 3 systemy mają wady i zalety: Cordis oferuje różne długości źródła i nie wymaga centrowania, ale wymaga adaptacji pracowni, Novoste nie wymaga centrowa-

**ACS MULTI-LINK RX TRISTAR™
CORONARY STENT SYSTEM**

**TAKING PRECISION
ONE STEP AHEAD...**

CE Marked. Available now.

**...WITH THE NEXT GENERATION
ACS MULTI-LINK® CORONARY STENT SYSTEM**

nia, ale posługuje się dość grubym cewnikiem, Guidant jest całkowicie zautomatyzowany, ale użycie cewnika centrującego może utrudniać zabieg;

- być niewiele bardziej czasochłonny niż angioplastyka — tutaj na pewno mają przewagę oba systemy beta, zapewniając czas napromieniania ograniczony do kilku minut, w porównaniu z 20–30 min dla gamma;
- cena przystępna dla przeciętnej pracowni kardiologii interwencyjnej — tego niestety nie można powiedzieć o żadnym z systemów. W Europie Zachodniej jednak niektóre firmy ubezpieczeniowe zaczynają myśleć perspektywicznie i refundować zabiegi radioterapii, ponieważ koszt pierwszego epizodu restenozy ocenia się na 4000–7000 USD, a brachyterapii na około połowę tej sumy.

Jak wspomniano powyżej, istnieje dostateczna liczba danych z randomizowanych badań klinicznych potwierdzających, że radioterapia drastycznie zmniejsza częstość restenozy. Dla promieniowania gamma redukcja angiograficznej restenozy w porównaniu z placebo waha się od 41 do 69%, nie tylko w obszarze pierwotnego zwężenia, ale dla całej długości strefy napromienianej (grupy badań SCRIPPS, WRIST, GAMMA). Warto podkreślić, że wszystkie te badania obejmowały wyłącznie chorych z restenozą w stencie, z reguły opornych na tradycyjne metody leczenia i charakteryzujących się bardzo wysoką częstością nawrotów. Podobnie w trzech zakończonych randomizowanych badaniach z promieniowaniem beta (PREVENT, START i INHIBIT) zanotowano zmniejszenie częstości restenozy w granicach 36–56%.

Drugą istotną obserwacją przekonującą do radioterapii śródnaczyniowej jest spodziewana długotrwałość jej efektu w porównaniu z typowym okresem rozwoju restenozy oraz brak — jak dotychczas — odległych działań niepożądanych. Przemawiają za tym 5-letnia obserwacja pierwszej grupy chorych poddanej

radioterapii przez Condado i wsp. w Wenezueli oraz ponad 3-letnia obserwacja chorych z badania SCRIPPS (Teirstein, *Circulation* 2000; 101: 360). Pomimo znacznych błędów w dozimetrii i wywołanych tym miejscowo ektazji, w obserwacji 5-letniej 23 chorych odnotowano nieliczne przypadki restenozy powyżej 1 roku od zabiegu, a ektazje nie uległy istotnemu pogorszeniu angiograficznemu ani nie wywołały objawów klinicznych. Podobnie po 3 latach obserwacji pierwotnych pacjentów SCRIPPS wykazano częstość restenozy w dalszym ciągu o 68% niższą niż w grupie placebo.

Druga radioterapii śródnaczyniowej do zwycięstwa w walce z restenozą była stosunkowo prosta, niemniej jednak odnotowano kilka śmiertelnych wypadków. Euforię wywołaną redukcją nawrotów restenozy osłabiły dwa najpoważniejsze działania niepożądane radioterapii:

- późna (powyżej 30 dni od zabiegu) zakrzepica w miejscu angioplastyki, najczęściej w stencie implantowanym tuż przed brachyterapią, spowodowana zaburzeniem procesu gojenia i reendotelializacji;
- nowe zwężenia na brzegach strefy napromienianej (*edge effect*), przy szeroko otwartym segmencie naczynia poddanego pierwotnie angioplastyce, spowodowane prawdopodobnie negatywnym działaniem niskiej dawki promieniowania z końca źródła na uszkodzoną balonem lub stentem ścianę naczynia (tzw. *geographic miss*, pojęcie stosowane w radioterapii, oznaczające podanie żądanej dawki w niewłaściwy obszar).

Te dwa powikłania odległe spowodowały znaczne opóźnienie akceptacji klinicznej radioterapii i wymusiły drugą falę badań klinicznych, które miały odpowiedzieć na pytanie, czy powyższe komplikacje mogą zostać zminimalizowane lub wyeliminowane. Na wieść o wysokim odsetku późnej zakrzepicy i zawałów serca u chorych leczonych radioterapią w badaniach PREVENT (Raziner, *Circulation* 2000; 102: 951) i GAMMA-1 (Leon, *N. Engl. J.*

Med. 2001; 344: 250), jeszcze w trakcie trwania tych i równoległe prowadzonych badań natychmiast podjęto decyzję o wydłużeniu okresu pozabiegowego leczenia przeciwplatekowego (tiklopidyny lub klopidoogrelu) z tradycyjnych 2–4 tygodni do 3, a nawet 6 miesięcy. Początkowo stosowano tę regułę u chorych otrzymujących nowy stent równoległe z brachyterapią, a później objęto nią wszystkich pacjentów. W badaniach różnych 7 systemów (chronologicznie: START, WRIST PLUS, INHIBIT i SCRIPPS-III) ponad 1000 chorych zakończyło już przynajmniej 6–9 miesięczny okres obserwacji i można z ulgą powiedzieć, że ta zmiana okazała się skuteczna, tj. częstość późnej zakrzepicy została obniżona i nie różni się znamienne od grup otrzymujących placebo dawniej i obecnie.

W zakresie *edge effect* sytuacja jest nieco inna, ponieważ istnieje mniej danych. Jednak wyniki najnowszych prób (np. INHIBIT) pozwalają sądzić, że stosowanie długich źródeł (o wiele dłuższych niż strefa uszkodzenia) przez angioplastykę pozwala uniknąć błędów podania (*geographic miss*) i w ten sposób zminimalizować prawdopodobieństwo *edge effect*. Z tego powodu przyjęto, że powinno się dobierać źródło o długości znacznie przekraczającej długość segmentu naczyniowego poddanego interwencji.

Z powyższych danych wynika, że w rywalizacji różnych sposobów radiacji na zdecydowane prowadzenie wysunęły się systemy wykorzystujące izotopy konsystencji stałej umieszczone w różnego rodzaju cewnikach. Inne systemy nie wyszły poza fazę eksperymentu lub poniosły całkowitą klęskę w badaniach klinicznych. Do tych ostatnich na pewno należy stent radioaktywny. Z uwagi na permanentny *geographic miss* (krawędź stentu = koniec źródła) wszystkie badania kliniczne stentów radioaktywnych charakteryzowały się bardzo wysokim odsetkiem *edge effect*. Koncepcji tej nie uratowało ani zwiększenie dawki na końcach stentu (*hot ends*), ani brak radio-



Rok 2000 należał do radioterapii naczyniowej

aktywności na jego krawędziach (*cold ends*). We wszystkich przypadkach wyniki kliniczne przyniosły całkowite rozczarowanie (Albiero, *Circulation* 2000; 101, 18 oraz 2454).

Sceptycy mogą powiedzieć, że radioterapia śródnaczyniowa skończyła się, zanim się na dobre zaczęła. Niepohamowany entuzjazm i bezprecedensowe wstępne wyniki kliniczne ze stentami pokrywanymi lekami antyproliferacyjnymi niewątpliwie stawiają przyszłość radioterapii pod znakiem zapytania. Niemniej należy pamiętać, że podobnie niepohamowany i bezkrytyczny entuzjazm towarzyszył pierwszym doniesieniom klinicznym o radioterapii, a dopiero później rzeczywistość okazała się nieco mniej róż-

wa. W obronie brachyterapii na razie można przytoczyć jeden, ale bardzo ważki argument: że po prostu jest, zwłaszcza w porównaniu ze stentem pokrytym rapamycyną czy taksolem, o który trzeba się bić, aby ta, czy inna firma zgodziła się włączyć dany ośrodek do badania klinicznego.

Warto też pamiętać, że prace nad innymi alternatywnymi terapiami nie byłyby tak zaawansowane, gdyby nie doświadczenia z brachyterapią, które zainspirowały wiele prób z innymi rodzajami energii. Należy tu wymienić sonoterapię (hamowanie proliferacji przez wewnątrznaczyniową ekspozycję na ultradźwięki), która znajduje się w fazie wielośrodkowych badań klinicznych (próby SI-



Federal Drug Administration zaakceptował 2 urządzenia: do promieniowania gamma CheckMate™ firmy Cordis oraz BetaCath™ firmy Novoste (na zdjęciu) do promieniowania beta

LENT, SWING), krioterapię, energię cieplną, fototerapię, terapię promieniami rentgenowskimi itp. Chociaż wiadomo, że wiele tych prób nie wyjdzie poza stadium eksperymentu, przyczyniają się one do lepszego zrozumienia biologii restenozy. Powinno się też pamiętać, że radioterapia jest pierwszą interwencją, która w powtarzalny sposób powoduje zwiększenie średnicy miejsca poszerzonego po 6–9 miesiącach w porównaniu z momentem bezpośrednio po angioplastyce (tzw. *negative late lumen loss*, czyli *late lumen gain*). To z kolei przyczyniło się do diametralnych zmian w metodologii angiografii ilościowej, która pozostaje wzorcem w klinicznym badaniu restenozy (Sabate, *J. Am.*

Coll. Cardiol. 2000; 36: 1536). Te zmiany okazały się niezbędne do badania nowszych terapii przeciw restenozie, ze stentami wydzielającymi leki łącznie. Badacze skupiający swoją uwagę na opracowywaniu metod walki z restenozą mają obecnie ułatwione zadanie, wiedząc czego się wystrzegać i na co zwracać uwagę (*edge effect*, zaburzenie lub opóźnienie procesu gojenia ściany naczyniowej z następującą zakrzepicą miejscową). Właśnie doświadczenia z brachyterapią wskazały na ogromne znaczenie prawidłowego gojenia miejsca angioplastyki, co zainspirowało badania nad terapią, która jednocześnie hamowałaby proliferację neointymy i zmniejszała proces zapalny. Ten ostatni aspekt jest niezwykle istotny, ponieważ zapalenie i zakrzepica są ściśle związane ze stentowaniem, a przecież niemal wszystkie współczesne zabiegi kończą się implantacją stentu. Interesująco na tym tle brzmi wypowiedź P. Serruysa (znanego z ogromnego entuzjazmu dla stentu rapamycynowego) z niedawnej konferencji poświęconej restenozie (Waszyngton, 5–7.02.2001), że gdybyśmy wiedzieli w 1995 lub nawet 1997 roku, że brachyterapia może powodować pozytywny remodeling przy braku stentu, cała energia badaczy skierowałaby się ku zastosowaniu brachyterapii w angioplastyce balonowej zmian *de novo*. Zachęcające wyniki prób, jak sugerowało badanie PREVENT, a szczególnie tzw. *Dose Finding Study* (Verin, N. Engl. J. Med. 2001; 344, 243), wskazywały, że w wypadku zastosowania brachyterapii nie doszłoby w 2000 roku do tak dużego (80%) zastosowania stentów.

Wyważone opinie na temat obecnego miejsca i przyszłości radioterapii śródnaczyniowej (włącznie z opinią specjalistów z FDA, którzy firmowali zgodę na jej dopuszczenie do powszechnego użytku) znaleźć można w godnych polecenia, opublikowanych ostatnio artykułach redakcyjnych (Kuntz,

Circulation 2000; 101: 2130 oraz Sapirstein, N. Engl. J. Med. 2001; 344 i Sheppard w tym samym numerze).

Ostatnie lata przyniosły wiele informacji na temat biologicznej i klinicznej odpowiedzi na stentowanie. Wiadomo już, że budowa stentu ma znaczenie, i że stenty różnią się między sobą zarówno pod względem patologicznym (dzięki pionierskim pracom doświadczałnym, głównie E. Edelmana), jak i klinicznym, ze szczególnym uwzględnieniem restenozy. Wystarczy tu wspomnieć bezprecedensowe badania grupy z Monachium, która jako pierwsza, wbrew interesom przemysłu, odważyła się zaprezentować bezpośrednio porównanie różnych typów stentów (Kastrati, Catheter, Cardiovasc. Interv. 2000; 50: 290, Am. J. Cardiol. 2001; 87: 34). Już nawet dziś wiadomo, że stent pokryty lekiem antyproliferacyjnym, choć może się okazać wygodniejszy, skuteczniejszy i bezpieczniejszy w użyciu niż brachyterapia, nie będzie rozwiązaniem ani definitywnym, ani uniwersalnym. Z tego powodu nie ustają prace nad stentami biodegradowalnymi, w czym wiodą prym kardiologowie japońscy (Tamai, Circulation 2000; 102: 399). A przecież jeszcze oczekujemy na wyniki największego badania w kardiologii interwencyjnej — PRESTO (11 000 chorych), z doustnie podawanym tranilastem przeciw restenozie; być może zwiększy się jeszcze zainteresowanie probucolem.

Nie sposób jednak zakończyć inaczej niż informacjami o tym, co tak ekscytuje całe środowisko interwencyjne, czyli o stentach pokrywanych środkami antyproliferacyjnymi. Warto zauważyć, że podobne próby podejmowano od lat. Do niedawna problemem nie do rozwiązania był nie tyle brak stosownego leku, co odpowiedniego polimeru pokrywającego stent. Wcześniejsze polimery nie wytrzymały sterylizacji i naprężeń w czasie implantacji, pokrycie rwało się i zwiślało do światła naczynia,

zwiększając zagrożenie zakrzepowe. Obecnie trudności te zostały przezwyciężone. Najbardziej zaawansowane są badania firmy Cordis nad stentem pokrytym sirolimusem (licencyjna nazwa rapamycyny, antybiotyku o własnościach cytostaticznych i immunosupresyjnych). U 45 chorych prowadzona jest obserwacja 6–12 miesięczna i w tej populacji nie odnotowano dotąd restenozy ani incydentów sercowych (Sousa, Circulation Online (Rapid Track) 2001; 102: 54). Na początku lutego br. w Stanach Zjednoczonych rozpoczęto badanie wieloośrodkowe, w którym bierze udział ponad 1000 chorych. Trzy inne firmy pracują nad stentem pokrywanym paklitaksem (znanym jako lek przeciwnowotworowy Taxol). Cook prowadzi badanie w grupie kilkuset osób (rekrutacja w Europie i na Dalekim Wschodzie), najbardziej zaawansowane badania prowadzi firma Quanam w Europie, prace nad tą substancją prowadzi też Boston Scientific. W tyle nie pozostaje także Guidant, który pracuje nad zastosowaniem innej substancji (plotka głosi, że jest to aktynomycyna D).

Jeśli rzeczywiście ta metoda okaże się tak skuteczna, jak sugerują wczesne rezultaty, może dojść do rewolucji w kardiologii interwencyjnej i — według przewidywań liderów specjalności (Serruys, Poppa, O'Neill) — liczba angioplastyk podwoi się, a pomostowania aortalno-wieńcowego drastycznie spadnie. Póki co, na pewno lepiej byłoby zobaczyć więcej danych klinicznych, a nie reportaże w telewizji czy artykuły w gazetach codziennych, nawet jeśli jest to *The Wall Street Journal*. Czas jak zwykle pokaże, co z tego wyniknie — a nie należy zapominać o kosztach (mówi się o 2–3 tys. USD za stent, co obecnie równa się kosztom radioterapii), które znacznie opóźniają rozpowszechnianie nawet najlepszych nowości terapeutycznych. Wówczas — również jak zwykle — cała nadzieja w wolnej konkurencji.