

Системная химиотерапия сопутствующих раковых образований снижает частоту рестенозов после стентирования коронарных артерий

Спирос Коколис, Дайен Б. Тарко, Роксана Меран, Ив Д. Эймонг, Гэри С. Минц, Александра Дж. Лански, Николас Н. Кипшидзе, Иссам Мусса, Грегг У. Стоун, Мартин Б. Леон, Джеффри У. Мозес, Джордж Дэнгас

Научно-исследовательский институт сердечно-сосудистых заболеваний Ленокс, Фонд изучения сердечно-сосудистых заболеваний, Нью-Йорк¹

Краткое название: Системная химиотерапия снижает частоту рестенозов внутри стента.

Ключевые слова: Рестеноз, стент, рак.

Реферат

Введение. Местное лечение антипролиферативными препаратами, нанесенными на стент, достоверно уменьшает частоту коронарных рестенозов внутри стента (РВС). Мы исследовали частоту клинического РВС у больных раковыми заболеваниями, которым выполнялись чрескожные катетерные вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА).

Методы и результаты: Мы обследовали 78 больных, получавших лечение по поводу рака, которым выполнялись ЧВКА. Больные были разделены на две группы: группа, не получавшая химиотерапию (контрольная группа, 38 больных), и группа, получавшая химиотерапию (40 больных). Клинический РВС определялся как сужение просвета артерии более 50% по диаметру или наличие умеренной или выраженной ишемии миокарда в зоне стентирования при проведении нагрузочного теста с таллием. Частота клинического РВС в группе, получавшей химиотерапию, составила 5%, а в группе, не получавшей химиотерапию, – 26%, $p < 0,01$. Клинический РВС не встречался у больных, получавших полифункциональные алкилирующие препараты, антрациклиновые антибиотики или растительные алкалоиды.

Выводы: После ЧВКА с имплантацией стента больным раковыми заболеваниями, получавшим системную химиотерапию, частота клинического РВС у них оказалась существенно ниже по сравнению с аналогичным показателем в группе больных, не получавших химиотерапию.

Введение

Рестеноз внутри стента (РВС) остается важной проблемой и по-прежнему ухудшает отдаленные результаты стентирования простым металлическим стентом [1,2]. Главной причиной РВС является рост не-

оинтимы в ответ на высвобождение провоспалительных медиаторов при локальном повреждении сосуда [2]. Обнаружены сходства между процессами опухолевого роста и гиперплазией интимы [3]. Это привело к созданию биологических методик предотвращения РВС, включающих лучевую терапию и использование стентов с лекарственной пропиткой. Благодаря иммуносупрессивному и антипролиферативному эффектам, использование стента с нанесенным на него препаратом сиролимус достоверно уменьшает частоту гиперплазии неоинтимы и рестеноза по данным ангиографии, а также необходимость в повторной реваскуляризирующей операции [4, 5]. Использование стентов с паклитаксэлом (противоопухолевый препарат), который подавляет деление клеток, также дало перспективные клинические результаты [6]. В то же время роль системной химиотерапии в предотвращении рестеноза еще не изучалась. Наличие параллелей между патобиологией опухолевого роста и пролиферации интимы сосудистой стенки подтолкнул нас к изучению вопроса о том, обладает ли системная химиотерапия положительным эффектом и в отношении РВС. Мы проверили эту гипотезу в группе раковых больных, которые получали противоопухолевое лечение и у которых существовала необходимость в чрескожном вмешательстве на коронарных артериях (ЧВКА) с имплантацией стента.

Методы

Сведения о 78 больных, которым на фоне лечения опухолевых заболеваний выполнялись ЧВКА, были заимствованы из базы данных опухолевых заболеваний и интервенционной кардиологии больницы Ленокс Хилл. Изучение медицинской документации было санкционировано наблюдательным советом данного учреждения. Для проведения сравнения и анализа данных больные были разделены на две группы. Контрольная группа ($n=38$) включала в себя больных раковыми новообразованиями, которые не получали химиотерапию. Опытная группа ($n=40$) включала в себя больных раковыми новообразованиями, которые получали системную химиотерапию. Период наблюдения составлял от 6 месяцев до 3 лет.

Клинический РВС определялся как сужение просвета артерии более 50% по диаметру или наличие умеренной

¹ George Dangas, MD, PhD
Lenox Heart & Vascular Institute
Cardiovascular Research Foundation
55 East 59th Street, 6th Floor
New York, NY 10022
Тел. (212) 434-6303; Факс (212) 434-6399
E-mail gdangas@crf.org

или выраженной ишемии миокарда в зоне стентирования при проведении нагрузочного теста с таллием.

Выбор стента осуществлялся хирургом.

Непрерывные переменные представлены в форме среднего значения $\pm$ стандартное отклонение вместе с критерием Стьюдента. Категорические переменные представлены в форме соответствующих частот вместе со значениями точного критерия Фишера. Уровень значимости определялся как $p < 0,05$.

Результаты

В начале исследования больные, получавшие химиотерапию, и больные из контрольной группы достоверно не различались по своему состоянию (таблица 1). Средний возраст больных составил 64 ± 14 лет. У большей части больных (88%) имелось поражение одной или двух коронарных артерий. Диабет был обнаружен у 23% больных, участвовавших в исследовании. В анамнезе у больных, получавших химиотерапию, не было инфарктов миокар-

Таблица 1. Характеристика больных в начале исследования

	Группа химиотерапии (n = 40)	Группа, не получавшая химиотерапию (n = 38)	Значение p
Возраст, лет	66 ± 12	62 ± 16	NS
Пол, мужчины	50%	56%	NS
Гипертензия	60%	71%	0,35
Диабет	18%	29%	0,28
Курение на момент исследования	20%	8%	0,2
Дислипидемия	55%	45%	0,5
Индекс массы тела, кг/м ²	$30 \pm 5,8$	$29 \pm 6,0$	0,04
Систолическое АД, мм рт. ст.	135 ± 12	130 ± 10	0,4
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 ± 10	78 ± 10	0,45
Общий холестерин, мг/дл	201 ± 35	210 ± 45	0,2
Липопротеины высокой плотности, мг/дл	50 ± 16	52 ± 12	0,5
Липопротеины низкой плотности, мг/дл	115 ± 44	119 ± 35	0,66
Триглицериды, мг/дл	158 ± 115	148 ± 105	0,7
Инфаркт миокарда	0	5	
Операции коронарного шунтирования	0	8	
Однососудистое поражение	52%	32%	0,07
Поражение двух артерий	40%	52%	0,36
Поражение трех артерий	8%	16%	0,30

Таблица 2. Виды раковых опухолей

Группа химиотерапии (n = 40)	Группа, не получавшая химиотерапию (n = 38)
Рак молочной железы	8 (20%)
Рак легких:	
а) плоскоклеточный	5 (12,5%)
б) мелкоклеточный	5 (12,5%)
в) крупноклеточный	2 (5%)
Ходжкинская лимфома	2 (5%)
Неходжкинская лимфома	1 (2,5%)
Острый миелобластный лейкоз	3 (7,5%)
Хронический лимфобластный лейкоз	2 (5%)
Рак ободочной кишки	7 (17,5%)
Рак яичников	4 (10%)
Рак мочевого пузыря	1 (2,5%)
	Рак кожи:
	а) плоскоклеточный
	б) базальноклеточный
	в) меланома
	Рак предстательной железы
	Почечно-клеточный рак
	Рак ободочной кишки

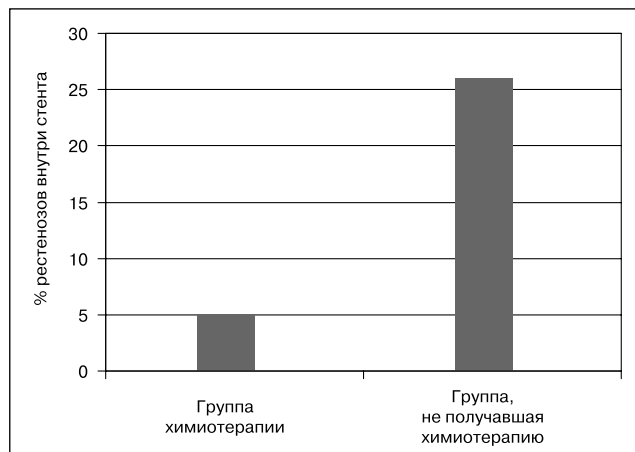


Рис. 1. Частота рестеноза внутри стента

да или операций коронарного шунтирования. Распределение больных в обеих группах по типу раковой опухоли представлено в таблице 2.

Частота клинического РВС в группе химиотерапии составила 5%, а в группе, не получавшей химиотерапию - 26%; соотношение риска = 0,15, 95% доверительный интервал 0,03-0,7, $p < 0,01$ (рис. 1).

В таблице 3 представлены данные о частоте клинического РВС для каждого типа химиотерапии. У больных, получавших полифункциональные алкилирующие пре-

Таблица 3. Частота рестеноза внутри стента при использовании различных химиопрепаратов*

	N	Частота рестеноза, %	Значение p по сравнению с контрольной группой
Группа, не получавшая химиотерапию (контрольная группа)	38	26	
Больные, получавшие химиотерапию (опытная группа)	40	5	0,01
Полифункциональные алкилирующие средства (например, циклофосфамид, цисплатин)	29	0	0,0001
Антрациклиновые антибиотики (например, доксорубицин, митоминин, блеомицин)	20	0	0,03
Растительные алкалоиды (например, винблестин, винкристин, паклитаксел)	25	0	0,0074
Антиметаболические средства (например, метотрексат, 5-фторурацил, цитарабин)	8	12,5	NS
Стероидные гормоны	4	25	NS

* Обычно больные получали более одного химиопрепарата. Однако ни одному из больных, получавших антиметаболические или стероидные препараты, не назначались полифункциональные алкилирующие средства, антрациклиновые антибиотики или растительные алкалоиды.

параты, антрациклиновые антибиотики или растительные алкалоиды, рестеноз не развивался, в то время как частота клинического РВС у больных, получавших антиметаболические средства или стероидные гормоны, составляла 12,5% и 25% соответственно.

Обсуждение

Клинический РВС возникает у 20-30% больных после ЧВКА [7-9]. Первой удачной попыткой уменьшить частоту РВС стало использование рентгеновского облучения [11-16]. Одним из осложнений брахитерапии было развитие позднего тромбоза, особенно у больных, имплантация стента у которых осуществлялась одновременно с интракоронарным облучением [13,14, 17,18]. Рестеноз возникал на границе зоны облучения [19, 20]. В конце концов методы брахитерапии исчерпали себя.

Недавно была продемонстрирована высокая эффективность использования стентов с нанесенными на них препаратами для подавления РВС; использование сиролимуса - препарата, подавляющего деление клеток [21] и обладающего иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами [22], а также паклитаксела [6] - антипролиферативного средства, применяемого для лечения рака женской половой сферы и других раковых опухолей, дало очень хорошие результаты [4-6].

Результаты использования стентов с цитостатиками и антипролиферативными препаратами, а также сходство патофизиологии опухолевого роста и пролиферации интимы [3] подтолкнули нас к изучению вопроса о том, может ли системная химиотерапия подавлять пролиферацию интимы и уменьшать частоту клинического РВС после стентирования коронарных артерий. Насколько нам известно, в данном исследовании этот вопрос поднимается впервые. Частота РВС у наших больных, получавших химиотерапию, была очень низкой – 5% (по сравнению с 26% в контрольной группе). Наиболее выраженное уменьшение частоты РВС было отмечено у больных, получавших полифункциональные алкилирующие препараты, антрациклиновые антибиотики и растительные алкалоиды (частота рестеноза 0%). Менее агрессивные химиопрепараты (стероидные гормоны) не оказывали существенного эффекта на РВС (25% по сравнению с 26% в контрольной группе).

В нашем исследовании эффект системной химиотерапии на РВС был таким же, как у стентов с нанесенными на них препаратами (по данным других исследований), механизм действия которых скорее всего включает в себя подавление пролиферации, миграции и воспаления. Системная химиотерапия обеспечивает более эффективную доставку препарата в коронарное русло, чем стенты с лекарственными средствами, что, в свою очередь, позволяет действовать на более широкий сегмент стентированного сосуда, в то время как современные стенты с лекарственными средствами действуют только на тот участок сосуда, в котором они установлены. Данный метод эффективен у больных с высоким риском развития РВС, к которым могут быть отнесены больные диабетом, больные с тотальным атеросклеротическим поражением коронарных артерий и заболеваниями мелких сосудов. Однако для подтверждения этих результатов и более точного определения различий в эффективности и ширине терапевтического окна между различными химиопрепаратами требуются дополнительные исследования. Более того, для предотвращения побочных эффектов необходимо установить адекватную дозу и кратность введения химиопрепаратов. Наконец, данный метод,

возможно, окажется более дешевым, чем использование новых стентов с лекарственными препаратами особенно в тех случаях, когда для полноценной реваскуляризации требуется несколько стентов.

Ограничения исследования

Это исследование является ретроспективным, поэтому его результаты подвержены уклону, характерному для данного типа исследований. Кроме того, число больных невелико. Поэтому связь между системной химиотерапией и низкой частотой РВС необходимо доказать на большем числе больных. Мы оценивали частоту клинического РВС, при этом в исследовании не учитывались показатели рестеноза по данным ангиографии, основные побочные проявления со стороны сердца и показатели смертности. Тем не менее в предыдущих исследованиях, касавшихся брахитерапии, частота клинического РВС тесно коррелировала с частотой рестеноза в зоне установки стента по данным ангиографии [23]. Наконец, структура исследования не позволяла определить точную дозировку и кратность введения препаратов для системной химиотерапии.

Выводы

В данном исследовании мы обнаружили взаимосвязь между системной химиотерапией (особенно с использованием полифункциональных алкилирующих средств, антрациклиновых антибиотиков и растительных алкалоидов) и выраженным уменьшением частоты РВС у больных с раковыми новообразованиями, которым выполняется стентирование. Для изучения вопросов выбора препарата и определения дозировки, а также возможности использования этого метода с простыми металлическими стентами и стентами, содержащими лекарственные средства, необходимы дальнейшие исследования.

Литература

1. Dussaillant GR, Mintz GS, Pichard AD, et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. J. Am. Coll. Cardiol., 1995, 26, 720-724.
2. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study. Circulation, 1996, 94, 1247-1254.
3. Foegh ML. Angiopeptin: a treatment for accelerated myointimal hyperplasia? J. Heart Lung Transplant., 1992, 11, S28-31.
4. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE et al. for the RAVEL study group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N. Engl. J. Med., 2002, 346(23), 1773-1780.
5. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Kuntz RE and Fitzgerald P for the SIRIUS investigators. A U.S. Multicenter, randomized, double-blind study of the sirolimus-eluting stent in the native coronary lesions. Preliminary results presented at the 2002 Scientific Sessions of the American Heart Association.
6. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a

- slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*, 2003, 107(1), 38-42.
7. Carrozza JP Jr, Kuntz RE, Levine MJ, et al. Angiographic and clinical outcome of intracoronary stenting: immediate and long-term results from a large single-center experience. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992, 20, 328-337.
 8. Van Belle E, Bauters C, Hubert E, et al. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation*, 1997, 96, 1454-1460.
 9. Finci L, Ferraro M, Nishida T, et al. Coronary stenting beyond standard indications. Immediate and follow-up results. *Ital. Heart J.*, 2000, 1, 739-748.
 10. Mintz GS, Popma JJ, Hong MK et al. Intravascular ultrasound to discern device-specific effects and mechanisms of restenosis. *Am. J. Cardiol.*, 1996, 78, 18-22.
 11. Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, et al. Use of localized intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomized controlled trial. *Lancet*, 359, (9306), 551-557.
 12. Waksman R, White RL, Chan RC, et al. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation*, 2000, 101(18), 2165-2171.
 13. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344(4), 250-256.
 14. Teirstein PS, Massullo V, Jani S et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336(24), 1697-1703.
 15. Raizner AE, Oesterle SN, Waksman R et al. Inhibition of restenosis with beta-emitting radiotherapy: Report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial (PREVENT). *Circulation*, 2000, 102(9), 951-958.
 16. Grise MA, Massullo V, Jani S, et al. Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation*, 2002, 105(23), 2737-2740.
 17. Waksman R, Bhargava B, Mintz GS et al. Late total occlusion after intracoronary brachytherapy for patients with in-stent restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36, 65-68.
 18. Costa MA, Sabat M, van der Giessen WJ, et al. Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. *Circulation*, 1999, 100, 789-792.
 19. Kim HS, Waksman R, Cottin Y et al. Edge stenosis and geographical miss following intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 37(4), 1026-1030.
 20. Ahmed JM, Mintz GS, Waksman R, et al. Serial intravascular ultrasound analysis of edge recurrence after intracoronary gamma radiation treatment of native artery in-stent restenosis lesions. *Am. J. Cardiol.*, 2001, 87(10), 1145-1149.
 21. Marx SO, Jayaraman T, Go LO, et al. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.*, 1995, 76, 412-417.
 22. Marx SO, Marks AR. The development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation*, 2001, 104, 852-855.
 23. Lansky AJ, Dangas G, Mehran R, et al. Quantitative angiographic methods for appropriate end-point analysis, edge-effect evaluation, and prediction of recurrent restenosis after coronary brachytherapy with gamma irradiation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 39(2), 274-280.