

In-stent restenosis in the drug eluting stent assayed by optical coherence tomography

V. Sirbu¹, *L. Ciobanu², G. Guagliumi¹, O. Valsecchi¹, I. Popovici², M. Popovici²

¹Hospital of Holy Pope Giovanni XXIII, Bergamo, Italy

²Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: cancelaria2004@mail.ru. Manuscripts received February 03, 2015; accepted April 02, 2015

Abstract

Background: In order to study the mechanisms and morphological aspects of the in-stent restenosis (ISR) have been evaluated restenosis lesions referred to drug eluting stent (DES) of the first generation using optical coherence tomography technique (OCT).

Material and methods: The study underwent 39 patients with ISR induced recurrent angina or acute coronary syndrome including 66 stents from which were: 44 stents (28 patients) of the first generation of DES (19 – Cypher™ and 23 – Taxus®), and 22 stents (11 patients) of the second DES generation (9 Xience™+2 Promus™), 10 ZES (Resolute™), and one stent Nobori™. Has been made quantitative and morphological analysis of tissue pattern of ISR using the following OCT criteria: 1) morphologically homogenous neointima; 2) morphologically heterogeneous neointima; and 3) neoatherosclerosis.

Results: It has been established that in the first generation of DES morphological homogenous pattern was present in both ISR developed after 1 year and later. However, the optical aspect with heterogeneous presentation had a prevalence decline in dynamics. The heterogeneous model had a higher prevalence in actual generation of DES in both incipient (< 1 year) and late presentation.

Conclusions: The phenomenon of neoatherosclerosis has presented a significantly less frequency in the late restenosis of actual generation of DES. Our results suggest that restenosis phenomenon in actual generation of DES has a different morphological and evolution pattern in time in comparison with ISR of the first generation of DES.

Key words: in-stent restenosis, drug eluting stent, optical coherence tomography

Restenoza intrastent medicat studiată cu tomografia în coerență optică

Introducere

Fenomenul de restenoză intrastent (*ISR-In Stent Restenosis*) ca răspuns patologic vascular la implantarea stentului coronarian prezintă substratul anatomic pentru revascularizare

repetată (*TLR-Target Vessel Revascularization*) și sindromul coronarian acut (*ACS-Acute Coronary Syndrome*) [1, 2, 3]. Deși stenturile coronariene medicate (*DES-Drug Eluting Stent*) s-au dovedit a fi mai eficiente în reducerea restenozei decât stenturile metalice (*BMS-Bare Metal Stent*), fenomenul

persistă chiar și în generațiile actuale de stenturi medicate [4]. ISR în stenturile metalice apare de obicei în faza postoperatorie precoce (până la 6 luni) sau, într-o măsură mai mică, în faza foarte tardivă (după 4 ani). Din punct de vedere morfologic, țesutul restenotic în BMS este considerat ca fiind stabil, având ca substrat aglomerarea de celule musculare netede (*SMC-Smooth Muscle Cell*) [5]. Cu toate acestea, studiile clinice și patologice au demonstrat că neointima unui BMS poate prezenta schimbări aterosclerotice (așa numita neoateroscleroză), ceea ce duce la restenoză sau tromboză tardivă a unui BMS (5-7 ani după implantare). Publicații recente au raportat că acest fenomen este constat și în DES, apărând mai devreme decât în BMS (neoateroscleroza accelerată). Restenoza unui DES prezintă un fenomen heterogen temporar, se poate produce > 1 an după implantarea DES-ului (ca exemplu, fenomenul de "catch-up" târziu) sau, ocazional, se poate prezenta până la un an de la implantare, prezentând diverse aspecte morfologice ale țesutului restenozat, care au influență asupra prezentării clinice ale pacientului (*Angina vs ACS*) [6, 7, 8]. Tomografia prin coerență optică (OCT) este o metodă inovativă, care permite analiza peretelui vasului la nivel de microstructură *in vivo*, în timp real. Această tehnologie folosește raze infraroșii (laser) cu o lungime de undă de 1300 nm, pentru a scana peretele vascular și a realiza imagini de o înaltă rezoluție axială (de domeniul de 10-20 microni) [9, 10]. Deoarece permite o analiză subtilă a morfologiei leziunilor și realizează măsurări precise, OCT creează condiții ideale pentru măsurarea proprietăților țesutului vascular. Rapoartele privind operativitatea OCT au arătat că diferite aspecte optice ale țesutului restenotic prezintă un grad înalt de corelație cu datele obținute din analiza morfologică a țesutului, obținute cu ajutorul metodelor histopatologice. Potrivit acestor rapoarte, aspectul morfologic, mecanismul și timpul necesar formării țesutului restenotic în DES ar putea fi diferite de cele observate în BMS [11, 12, 13]. Pentru a obține o perspectivă asupra mecanismelor, aspectelor morfologice, cât și a evoluției în timp a ISR, am evaluat caracteristicile leziunilor restenotice în DES de primă generație (Cypher™, Cordis Corp, Miami Lakes, FL, US; Taxus™, Boston Scientific, Natick, MA, USA) și DES de generația actuală (Resolute Integrity™, Medtronic, Minneapolis, MN, USA; PROMUS Element™, Boston Scientific, Natick, MA, USA; Xience Prime/Xpedition stent™, Abbott Vascular, IL) Nobori, utilizând tomografia de coerență optică OCT (C7 System/Dragonfly Catheter, St Jude Medical, Westford, MA).

Material și metode

Criterii de incluziune

Pentru includerea în protocolul nostru de studiu, pacienții trebuiau să îndeplinească următoarele criterii: 1) diagnosticul de angină pectorală stabilă definit conform criteriilor Asociației Canadiene Cardiovasculare (CCS clasa I, II, III, IV) sau instabilă (Braunwald I-II-III-IV); 2) pacienții candidați la o procedură de revascularizare percutană repetată; 3) pacienții care au fost tratați în antecedente (> 4 săptămâni) cu implant

de stent coronarian (DES de primă generație și generația actuală); 4) prezența la examenul coronarografic a unei leziuni în stent cu îngustarea lumenului vascular de > 50%.

Angiografia coronariană cantitativă (QCA)

Calculul QCA a fost realizat online de către un expert calificat, folosind software-ul de măsurare cardiovascular dedicat (QAngio XA 7,1 Medis Medical Imaging System, Leiden, The Netherlands), selectând imaginea coronarografică în faza end-diastolică. S-a avut grijă pentru a selecta proiecții și cadre cu minimă suprapunere a vaselor coronariene, analizând cel mai înalt grad de stenoză. După calibrare au fost calculate: lungimea leziunii coronariene, segmentele de referință proximale și distale, diametrul luminal minim (MLD) și procentul de stenoză coronariană (% DS). Pe baza rezultatelor QCA, leziunile au fost clasificate ca: 1-restenoza focală (< 10 mm în lungime), sau 2-restenoza difuză (> 10 mm în lungime) [19].

Analiza scansurilor de Tomografie prin Coerență Optică

Imaginile OCT au fost achiziționate, folosind tehnica non-ocluzivă, utilizând sonda specifică Dragonfly Imaging cateter (*LightLab Imaging Inc, Westford, MA, Statele Unite ale Americii*), iar coloana de sânge se evacua prin injectarea substanței de contrast nediluate (*Visipaque™; GE Healthcare, Amersham, UK*), folosind un injector MEDRAD (*MEDRAD Inc, Warrendale, PA, Statele Unite ale Americii*). Sonda a fost calibrată în mod adecvat înainte de achiziția imaginii, și introdusă distal de segmentul de restenoză intrastent. Analiza cantitativă și calitativă a imaginilor achiziționate a fost efectuată off-line de către doi medici cu experiență, folosind software-ul comercial (*LightLab; St. Jude, Minneapolis, MN, Statele Unite ale Americii*). Secțiunile OCT au fost analizate fiecare 1 mm de distanță intrastent, măsurând aria de secțiune transversală a stentului (*CSA-cross sectional area*), hiperplazia neointimală (*NIH-Neointimal Hyperplasia*) și aria de secțiune transversală a lumenului coronarian residual (MLA). Pentru analiza morfologică a țesutului restenozat am folosit următoarele criterii OCT, certificate din punct de vedere a analizei histopatologice: 1) neointima morfologic omogenă; 2) neointima morfologic heterogenă; și 3) neo-ateroscleroza. Neointima morfologic omogenă din punct de vedere optic, a fost definit țesutul care prezenta proprietăți optice uniforme și nicio variație în intensitatea semnalului luminos. Neointima morfologic heterogenă a fost definită ca țesut care se evidenția ca un semnal optic heterogen cu insule de semnal amplificat sau atenuat. Neointima morfologic heterogenă a fost ulterior sub-clasificată în: model optic stratificat (*layered*) – în straturi concentrice cu diferite graduri de atenuare a semnalului optic; model optic pătat (*patchy*) – regiuni neregulate și hiper-ecoluente; model optic pestriț (*speckled*) – regiuni neregulate punctiforme de semnal ecou-luculent uniform distribuite în țesut. Am definit neoateroscleroza țesutului restenotic cu proprietăți optice compatibile cu cel puțin una dintre următoarele caracteristici: prezența unui important conținut lipidic în țesutul restenotic (caracterizat prin semnal optic atenuat cu margini difuze); calciu (semnal optic atenuat cu margini

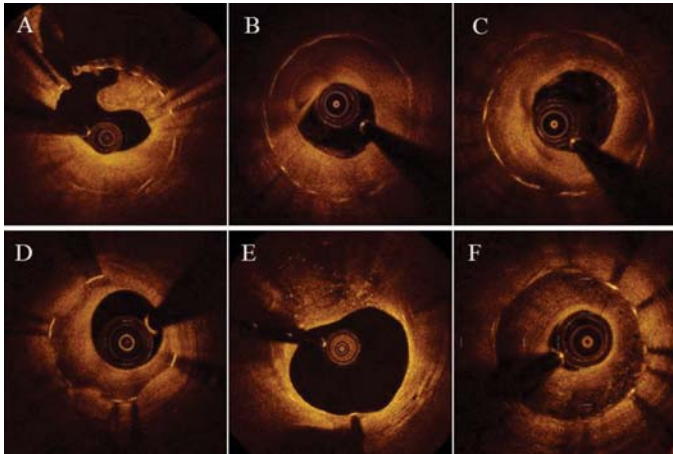


Fig. 1. Aspectele morfologice de restenoză intrastent identificate cu ajutorul OCT.

Legenda: A – aspect de hiperplazie intimală omogen; B – aspect de neoateroscleroză cu prezența plăcii aterosclerotice în țesutul de restenoză (orele 9-11); C – aspect de neointimă heterogenă tip pătat; D – aspect de neointimă heterogenă tip stratificat; E – aspect de neointimă heterogenă tip pestriț (orele 9-13); F – aspect de neointimă de tip combinat-stratificat și pătat.

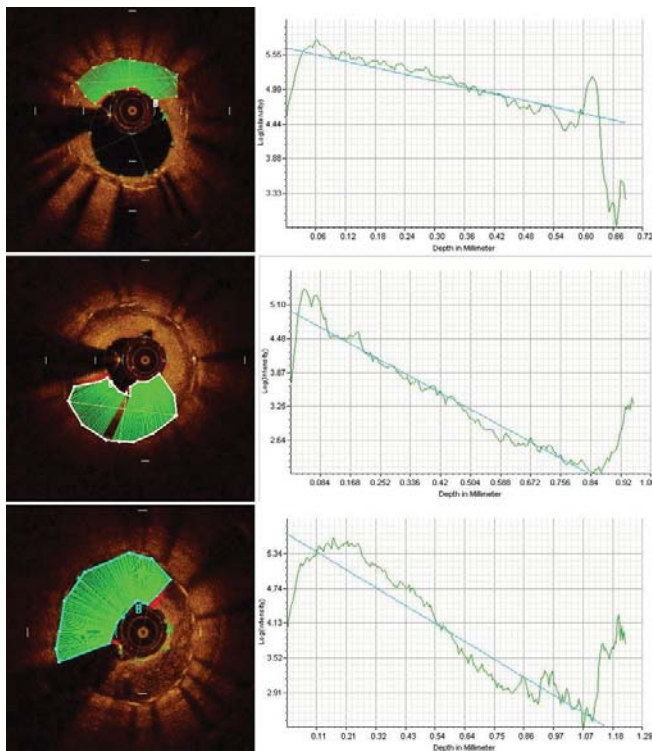


Fig. 2. Analiza semnalului optic în termen de atenuare, difuziune și absorbție cu ajutorul programului special.

Legenda: A – hiperplazia intimală de tip omogen prezintă pierderea graduală a semnalului optic în termen de absorbție și difuzie; B – hiperplazia intimală heterogenă de tip stratificat prezintă atenuarea semnalului optic din cauza absorbției semnalului optic de către acumulările de lipide în țesutul restenozat; C – hiperplazia intimală heterogenă de tip pestriț prezintă atenuarea semnalului luminos din cauza difuziei semnalului optic, cauzat de orientamentul dezorganizat al celulelor musculare netede.

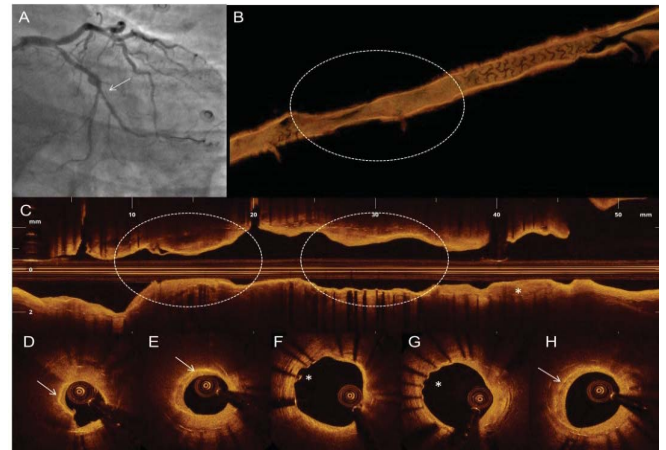


Fig. 3. Exemplu de un caz clinic de restenoză intrastent.

Legenda: A – examen coronarografic la pacienții cu sindrom coronarian acut din cauza restenozei tardive în stent de generație actuală, aplicat în artera circumflexă; B și C – reconstrucția tridimensională și longitudinală OCT evidențiază segmente de restenoză; D, E, H – analiza secțiunilor transversale evidențiază țesutul restenotic cu evidență de neoateroscleroză, acumulări de lipide (semnal atenuat) și macrofage (linii cu semnal intens).

bine delimitate); placa vulnerabilă (semnal optic atenuat cu margini difuze și evidența de ruptură a plăcii neoaterosclerotice) (fig. 1) [14, 15].

De asemenea, a fost analizat semnalul optic în termen de atenuare, difuzie și absorbție, folosind un program special (fig. 2).

Analiza statistică

Variabilele clinice și procedurale, precum și înregistrările angiografice și OCT au fost introduse în mod prospectiv într-o bază de date și, ulterior, analizate de către un Centru Special de Coordonare (Spitalul Papa Giovanni XXIII), care nu a avut cunoștința de tipul stentului, care a cauzat restenoza. Analiza statistică s-a efectuat cu ajutorul programului statistic SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, North Carolina). Variabilele categorice sunt exprimate ca numere (procente) și compararea între grupuri a fost efectuată cu testul χ^2 sau testul Fisher exact test. Variabilele continue sunt exprimate ca medie \pm standard de deviație și comparate, folosind T-test Independent. Caracteristicile ISR au fost comparate sub aspect temporar (grupul 1 cu ISR < 1 an, grupul 2 ISR > 1 an). Generațiile de DES au fost comparate între ele.

Rezultate

Pacienți și stenturi. În perioada august 2012 – iulie 2014, prin colaborarea între Spitalul Papa Giovanni XXIII di Bergamo (Bergamo, Italia) și Institutul de Cardiologie din Moldova (Chișinău, Republica Moldova) au fost identificați 39 de pacienți cu angină recurentă sau ACS, cauzată de restenoza intrastent, care îndeplineau criteriile de selecție. Studiul curent a încadrat 66 de stenturi, dintre care 44 de stenturi (28 de pacienți) prezentau prima generație DES: (19-Cypher™ și 23 – Taxus®). 22 de stenturi (11 pacienți) erau de a doua

Tabelul 1

Caracteristicile clinice ale pacienților

	DES primă generație		p	DES de generație actuală		p
	< 1 an	> 1 an		< 1 an	> 1 an	
Masculin	8 (88,9)	18 (85,7)	0,81	6 (85,7)	4(100)	0,43
Vârsta	63,9 ± 7,1	69,7 ± 8,7	0,09	67,9 ± 17,3	61,7 ± 7,4	0,52
Diabet zaharat	3 (33,3)	7 (33,3)	N/A	5(71,4)	1(25,0)	0,14
Hipertensiune	7 (77,8)	17 (81,0)	0,84	6 (85,7)	3 (75,0)	0,66
Hipercolesterolemie	9 (100,0)	18 (85,7)	0,23	7 (100,0)	N/A	N/A
CAD	3 (33,3)	8 (38,1)	0,80	4 (57,1)	2 (50,0)	0,82
Fumător	6 (66,7)	11 (52,4)	0,69	4 (57,1)	3 (75,0)	0,55
CABG	3 (33,3)	10(47,6)	0,69	5 (71,4)	1(50,0)	0,48
IM în anamneză	6 (75,0)	14 (73,7)	0,94	2 (33,3)	4(100,0)	0,04
Indicație la PCI						
Angină stabilă	3 (33,3)	11 (52,4)	0,34	4 (57,1)	2 (50,0)	0,82
Sindrom coronarian acut	0 (0,0)	4 (19,0)	0,16	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A
FU	6 (66,7)	6 (28,6)	0,10	3 (42,9)	2 (50,0)	0,82
Vasul ISR						
LM	3 (33,3)	8 (38,1)	0,80	2 (28,6)	2 (50,0)	0,48
LAD	4 (44,4)	7 (33,3)	0,69	3 (42,9)	1 (25,0)	0,17
LCX	2 (22,2)	2 (9,5)	0,35	2 (28,6)	1 (25,0)	0,89
RCA	2(22,2)	4 (19,0)	0,34	6 (85,8))	3 (0,0)	0,13
Terapie						
Statină	8 (88,9)	17 (85,0)	0,78	5 (71,4)	2 (66,7)	0,88
ACE inhibitor	1 (11,1)	12 (60,0)	0,01	5 (71,4)	0 (0,0)	0,04
Aspirină	9 (100,0)	20 (100,0)	N/A	7 (100,0)	3 (100,0)	N/A

generație (9 Xience™+2 Promus™), 10 ZES (Resolute™) și un stent Nobori™. Toți pacienții studiați s-au prezentat pentru recidiva sindromului anginos: 35 de pacienți cu angină stabilă (CF III-IV) și 4 pacienți cu angină instabilă (Braunwald cl. III sau infarct miocardic). Toți pacienții au fost tratați prin intervenție repetată: angioplastia cu balon medicat (DIOR coronary angioplasty balloon-Eurocor GmbH, Bonn, Germany) s-a folosit la 18 pacienți, implantarea de DES în stent restenozat – 20 de cazuri, iar 3 pacienți au fost tratați cu ajutorul *by-pass*-ului aorto-coronarian (CABG-Coronary Artery By-Pass Grafting). Caracteristicile clinice ale pacienților sunt prezentate în tabelul 1.

În dependență de caracteristicile clinice bazale la timpul implantului de stent nu au existat diferențe majore între cele două grupuri, cu excepția unei prevalențe mai mari de infarct miocardic anterior în interiorul grupului cu stent de generație actuală în ceea ce privește restenoza precoce și cea tardivă ($p = 0,04$). În termen de restenoza precoce artera circumflexă s-a prezentat mai des ca vas, care necesita tratament repetat în grupul cu stent de primă generație, comparativ cu grupul

de stent de generație actuală. ($p = 0,04$). Toți pacienții administrau tratament cu Aspirină.

Analiza datelor de coronarografie

Analiza QCA este prezentată în tabelul 2. Stenturile medicate de primă generație au prezentat mai frecvent restenoză focală, iar în grupul de stent de generație actuală aspectul difuz de restenoză era mai frecventă în cazurile de restenoză precoce ($p = 0,02$). Datele cantitative s-au prezentat similare în grupul de stent de primă generație, când au fost comparate în termen de restenoza precoce și tardivă. În grupul de stenturi de generație actuală, restenoza precoce avea un aspect difuz, comparativ cu restenoza tardivă, un diametru minim de arie (MLA) și un procent de stenoză (% stenoză) mai accentuate ($p < 0,01$). Tipurile de stent care au falimentat (ex Cypher vs Taxus) în interiorul unei generații nu au prezentat diferențe statistice. Perioada liberă de restenoza a fost comparabilă între generații în cazul restenozei precoce. În caz de restenoza tardivă, această perioadă a fost mai lungă pentru stenturile de primă generație (37 de luni DES de primă generație vs 15,8 luni DES de generație actuală, $p < 0,001$).

Tabelul 2

Datele de angiografie și calcule QCA

Variabile	Stent de primă generație		P	Stent de generație actuală		P
	< 1 an	1 an		< 1 an	1 an	
Patern de restenoză						
Focal	11 (84,6)	20 (64,5)	0,28	5 (35,7)	7 (87,5)	0,02
Difuz	2 (15,4)	11 (35,5)	0,28	9 (64,3)	1 (12,5)	0,02
QCA						
Lungimea leziunii	7,7 ± 4,5	12,2 ± 8,8	0,09	18,7 ± 14,4	7,5 ± 3,6	0,01
MLD	1,1 ± 0,6	1,0 ± 0,5	0,75	0,6 ± 0,5	1,6 ± 1,2	< 0,01
% stenoază	64,0 ± 16,2	67,0 ± 15,7	0,63	71,7 ± 17,2	54,4 ± 7,1	< 0,01
Tipul de stent						
Cypher™	5 (38,5)	16 (51,6)				N/A
Taxus™	8 (61,5)	15 (48,4)				N/A
Xience™				3 (21,4)	6 (75,0)	N/A
Promus™				2 (14,3)	0 (0,0)	N/A
Resolute™				8 (57,1)	2 (25,0)	N/A
Nobori™				1 (7,1)	0 (0,0)	N/A
Timpul de la implantare	10,0 ± 2,8	37,0 ± 18,3	< 0,01	8,1 ± 3,1	15,8 ± 4,0	< 0,01

Tabelul 3

Analiza cantitativă OCT

Variabile	Stent de primă generație		P	Stent de generație actuală		P
	< 1 an	> 1 an		< 1 an	> 1 an	
CSA media stent, mm ²	5,0 ± 2,1	5,1 ± 1,7	0,88	8,4 ± 3,2	4,3 ± 1,1	< 0,01
CSA media lumen, mm ²	1,6 ± 1,3	1,6 ± 1,2	0,86	3,2 ± 1,3	1,9 ± 0,5	< 0,01
NIH CSA, mm ²	3,5 ± 1,0	3,5 ± 0,9	0,91	5,2 ± 2,4	2,4 ± 0,7	< 0,01
NIH area %	72,1 ± 12,1	71,4 ± 14,9	0,79	61,1 ± 8,4	55,5 ± 5,2	< 0,01
Lungimea segm. de stenoază, mm	7,1 ± 11,9	5,3 ± 6,7	0,62	6,4 ± 6,4	4,7 ± 2,5	0,50

Analiza OCT

Analiza cantitativă (tab. 3) nu a găsit diferențe de lungime a leziunii restenotice între stenturile de prima și a doua generație. Valorile de arie de secțiune transversală a țesutului restenotic au fost mai joase în grupul de stent de generația actuală atât în cazul de restenoză precoce, cât și al celei tardive ($p < 0,01$).

Analiza calitativă a țesutului a decelat un aspect omogen, care era predominant atât în restenoza precoce cât și în cea tardivă a stenturilor de primă generație (tab. 4).

Aspectele de heterogenitate au fost mai puțin evidente în restenoza precoce și tot mai pregnante – în restenoza tardivă a stenturilor de primă generație. În stenturile de generație actuală aspectul de heterogenitate era prevalent atât în restenoza precoce, cât și în cea tardivă. Deoarece aspectul omogen tindea să dispară cu timpul, aspectele de neoateroscleroză au urmat o creștere importantă în faza de restenoză tardivă. Pe când aspectul omogen tindea să dispară cu timpul, aspectele

de neoateroscleroză au înregistrat o creștere importantă în faza de restenoză tardivă. Prevalența plăcilor vulnerabile în țesutul restenotic a fost similară între cele două generații de stent medicat. În timpul investigațiilor intravasculare și a tratamentului repetat nu s-au notificat complicații intraprocedurale și postprocedurale. Toți pacienții au fost externați vii din spital după o perioadă medie de spitalizare de $5,7 \pm 2,3$ zile cu ameliorarea simptomatologiei anginoase (CCS, CF II – 76%, CF I – 24%).

Discuții

ISR continuă să prezinte principalul motiv al eșecului de durată a implantării stentului și predictorii par a fi, în mare parte, comuni pentru întregul spectru de stenturi utilizate. În pofida factorilor declanșatori comuni, mai multe date sugerează o compoziție diferită a țesutului restenozat dintre stenturile metalice și cele medicate [7-9]. Studiul nostru, concentrându-se la evaluarea răspunsului vascular după implantarea

Tabelul 4

Analiza calitativă OCT

Variabile	Stent de primă generație		P	Stent de generație actuală		P
	< 1 an	> 1 an		< 1 an	> 1 an	
Omogenă	132 (42,7)	515 (70,8)	< 0,01	155 (31,2)	32 (22,1)	< 0,01
Heterogenă	117 (37,9)	161 (22,2)	< 0,01	283 (57,1)	85 (58,6)	< 0,01
Stratificat	9 (7,7)	69 (42,9)		40 (14,1)	26 (31,7)	
Pătat	87 (75)	74 (46,0)		211 (7,5)	50 (58,8)	
Pestriț	21 (18,1)	18 (11,2)	< 0,01	32 (11,3)	9 (10,6)	0,50
Neoateroscleroză	60 (19,4)	51 (7,0)	< 0,01	58 (11,7)	28 (19,3)	0,01
Lipide	59 (19,1)	34 (4,7)	< 0,01	49 (9,9)	26 (17,9)	0,01
Calciu	20 (6,5)	10 (1,4)	< 0,01	7 (1,4)	4 (2,8)	0,28
TCFA	3 (1,0)	7 (1,0)	0,99	2 (0,4)	0 (0,0)	0,98
Macrofage	3 (1,0)	6 (0,8)	0,73	3 (0,6)	0 (0,0)	0,35
Microvase	8 (2,6)	2 (0,3)	< 0,01	1 (0,2)	1(0,7)	0,35
Semnal atenuat	-700 ± 280	1100 ± 430	< 0,01	1780 ± 800	2100 ± 670	< 0,01
Semnal difuz	230 ± 75	730 ± 175	< 0,01	1100 ± 280	1400 ± 230	0,01

stentului, cu ajutorul tehnicii de vizualizare intracoronariană, descrie un model diferit de răspuns restenotic vascular între cele două generații de DES. Am comparat fenomenul de restenoză în două momente de timp diferite, înainte și după 1 an. Mai mult decât atât, am analizat răspunsul vascular în internul fiecărei generații de stent, în dependență de timpul liber de restenoză.

Comparație între prima și a doua generație de DES

În studiul actual, am demonstrat că ISR în DES de primă generație a avut ca principal model aspectul optic omogen înainte și după un an, în timp ce DES de generație actuală, caracteristicile optice sugestive pentru țesut de compoziție heterogenică au fost predominante. În ambele generații, procentul de secțiuni transversale care prezentau caracteristici de neoateroscleroză, au rămas sub 20% cu o prevalență absolută similară între generații. Prevalența plăcilor vulnerabile în țesutul restenotic s-a prezentat, de asemenea, similară între cele două generații de stent medicat. ISR este considerată a fi o manifestare a vindecării anormale a vasului ca răspuns la implantarea stentului coronarian [7, 23]. Deși există puține date, bazate pe examenul histopatologic sau OCT, răspunsul de tip omogen este considerat a fi mai frecvent expresia de proliferare necontrolată a celulelor SMC, tipic pentru stentul metalic. Modelul heterogen, uneori asemănător leziunii neoaterosclerotice, pare a fi mai des un răspuns vascular tardiv la implantarea DES [19]. Au fost observate diferite tipuri DES, raportate anterior [7-9]. Procesele care stau la bază, par să aibă o geneză multifactorială, deși mecanismele exacte rămân necunoscute. Dovezi experimentale sugerează

că neoateroscleroza este asociată de vindecarea întârziată a vasului, cauzată de leziunea celulelor musculare netede și celor endoteliale de către medicamentul citostatic prezent pe DES [22]. Astfel de variabile cum ar fi diferite platforme de stent, grosimea platformei/stentului, durabilitatea polimerului, cinetica de eliberare a medicamentului precum și tehnicile de optimizare a implantului cu dilatări de presiune înaltă post-implant, ar putea explica diferențele morfologice ISR, observate în diferite tipuri de DES. La momentul actual, nu există un consens în ceea ce privește interpretarea diferitor caracteristici optice ale ISR relative a substratului histopatologic respectiv. Studii anterioare au demonstrat că țesutul restenotic cu aspect optic pestriț corespunde țesutului neointimal cu component mixomatos, care conține matrice extracelulară bogată în proteoglicani. Stenturile medicate suprimă răspunsul imunologic al peretelui arterial tratat. Prin urmare, întârzierea vindecării arterei, incluzând înlocuirea matricei extracelulare cu celule musculare netede sau colagen, ar putea contribui la formarea aspectului pestriț. Aspectul optic stratificat poate fi generat de o diferență în orientarea cât și densitatea celulelor musculare netede în interiorul țesutului restenotic, cu strat mai compact și concentric în vecinătatea lumenului și o densitate redusă și orientare longitudinală înspre exteriorul vasului. Diverse studii clinice au arătat că DES-urile de generație actuală au eficacitate și profilul de siguranță superior DES-urilor de primă generație [13-15, 17]. Este important că relația dintre aspectul morfologic al ISR, determinat prin OCT și *outcome* clinic nu este încă bine stabilită. Susținem ipoteza că distincția dihotomică în aspectul

optic omogen și heterogen al țesutului restenotic la momentul actual nu are o corelație clinică *di per se*. Nu există date cu privire la riscul de evenimente clinice corelate cu un aspect optic particular, cum ar fi cel omogen, pestriț sau stratificat. În ceea ce privește neoateroscleroza, un aspect important prezent în analiza noastră, o corelație între instabilitatea plăcii și evenimentele clinice este descrisă în literatura de specialitate la nivel de ipoteză. De exemplu, Kang și coaut. indică faptul că fenomenul de neoateroscleroză a fost identificat frecvent la pacienții cu complicații de restenoză după implantarea DES, inclusiv prezentând aspecte de plăci vulnerabile în internul țesutului nou format. Pentru că ultima caracteristică a fost mult mai frecventă la pacienții cu angină pectorală instabilă, ei au susținut conceptul că aceste constatări au fost similare cu plăcile vulnerabile în arterele coronare native, asociate cu un aspect clinic de instabilitate a anginei [25]. Interesant, în studiul nostru, plăcile vulnerabile în internul țesutului restenozat au fost prezente rar, deși numeric într-o proporție mai mică în DES-urile de generație actuală, prevalența lor a fost similară în cele două generații DES, cât și în analiza grupurilor în dependență de prezentarea restenozei sub aspect temporar. Rolul prognostic al neoaterosclerozei în ISR are nevoie de investigații suplimentare. Analiza cantitativă efectuată atât prin QCA cât și prin OCT a leziunilor, a demonstrat caracteristici mai puțin severe în generația actuală de DES, conceptual în conformitate cu incidența mai mică de restenoză și numărul mai mic de revascularizări repetate, prezentate de studiile clinice postmarketing ale acestor stenturi.

Comparația restenozei în interiorul ambelor generații de DES sub aspect temporar

În acest studiu, lipsesc datele de analiză serială cu OCT al țesutului restenotic, prin urmare, interpretarea aspectelor optice ale țesutului restenozat în dependență de timpul de la implantare are un aspect de generare a ipotezei. Am constatat că, în DES de prima generație, aspectul omogen a fost prezent atât în restenozele ce s-au dezvoltat în primul an de la implantare cât și în cele tardive. De altfel, aspectele optice cu prezentare heterogenă păreau să scadă în prevalență pe parcursul timpului. Modelul heterogen a avut o prevalență mai mare în generația actuală de DES, atât în grupul cu prezentare precoce (< 1 an) cât și în cel cu prezentare tardivă. Pe când fenomenul de neoateroscleroză a prezentat o frecvență mai semnificativă în faza tardivă a restenozei DES de generația actuală. Mai multe studii de histopatologie au confirmat că caracteristicile neoaterosclerotice pot fi găsite în leziunile restenotice, având o corelație directă cu timpul trecut de la implantarea stentului. Habara și colab. au observat că schimbările neoaterosclerotice în restenoză sunt mai frecvente în cadrul DES decât BMS (31% vs 16%; $p < 0,001$). În grupul DES, neoateroscleroza se manifestă mai devreme (420 de zile față de 2160 de zile, respectiv, $p < 0,001$). Aspectul optic heterogen, precum și neoateroscleroza, ar putea reprezenta întârzierea vindecării în segmentul stentat, corelată cu răspunsul individual la fiecare platformă de stent utilizat. După cum s-a discutat mai sus, această inflamație aparent mai susținută în cadrul generațiilor

ilore actuale de DES nu se poate aplica, ca regulă generală de vindecare insuficientă, la toate DES-urile de generație actuală folosite, nici nu poate fi corelată direct cu un prognostic mai rău. Deși unii autori au arătat că în BMS, pe termen lung probabilitatea modificărilor neoaterosclerotice crește, aceeași ipoteză nu poate fi direct aplicată la DES. În DES fenomenul neoaterosclerotic pare să înceapă mai devreme, dar nu există date cu privire la evoluția lui în timp.

Limitări

Studiul nostru prezintă limitări corelate cu natura registrului, selecționarea pacienților, care prezentau doar restenoză angiografic semnificativă, și lipsa unei analize mari de serie. Mai mult decât atât, ținem să subliniem că OCT are limite intrinseci în analiza calitativă a țesutului restenotic și diferențierea unor aspecte optice a fost dificilă. Descoperirile OCT nu au fost confirmate prin analiza histopatologică (fig. 3).

Concluzii

Datele noastre sugerează că fenomenul de restenoză în generația actuală de DES are un aspect morforlogic și comportamental în timp diferit de restenoza, produsă în prima generație de DES. Viitoarele studii prospective ar trebui să evalueze relația dintre diferitele aspecte morfologice ale țesutului restenotic cu eventuale evenimente clinice.

Rezultatele studiului ce țin de utilizarea OCT și IVUS au fost obținute în cadrul proiectului de colaborare dintre Laboratorul de Cateterism Cardiac al IMSP Institutul de Cardiologie din Republica Moldova și Departamentul de Patologie Cardiovasculară al Spitalului "Ospedale Papa Giovanni XXIII" din or. Bergamo (Italia).

Referințe bibliografice

- Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, et al. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1897-907.
- Morice MC, Colombo A, Meier B, et al. Sirolimus – vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:895-904.
- Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation*. 2002;106:1640-5.
- Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, et al. Optical coherence tomography for optical biopsy. Properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation*. 1996;93:1206-13.
- Prati F, Regar E, Mintz GS, et al. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2010;31:401-15.
- Gonzalo N, Serruys PW, Okamura T, et al. Optical coherence tomography patterns of stent restenosis. *Am Heart J*. 2009;158:284-93.
- Bossi I, Klersy C, Black AJ, et al. In-stent restenosis: long-term outcome and predictors of subsequent target lesion revascularization after repeat balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1569-76.
- Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1314-22.
- Habara M, Terashima M, Nasu K, et al. Difference of tissue characteristics between early and very late restenosis lesions after bare-metal stent implantation: an optical coherence tomography study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:232-8.
- Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al. The thin-cap fibroatheroma: a

- type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2001;16:285-92.
11. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J*. 2013;34:719-28.
 12. Saia F, Schaar J, Regar E, et al. Clinical imaging of the vulnerable plaque in the coronary arteries: new intracoronary diagnostic methods. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006;7:21-8.
 13. Leon MB, Nikolsky E, Cutlip DE, et al. Improved late clinical safety with zotarolimus eluting stents compared with paclitaxel-eluting stents in patients with de novo coronary lesions: 3-year follow-up from the ENDEAVOR IV (Randomized Comparison of Zotarolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:1043-50.
 14. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378:1940-8.
 15. Serruys PW, Silber S, Garg S, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2010;363:136-46.
 16. Stefanini GG, Serruys PW, Silber S, et al. The impact of patient and lesion complexity on clinical and angiographic outcomes after revascularization with zotarolimus- and everolimus-eluting stents: a substudy of the RESOLUTE All Comers Trial (a randomized comparison of a zotarolimus-eluting stent with an everolimus-eluting stent for percutaneous coronary intervention). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2221-32.
 17. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999;100:1872-8.
 18. Goto K, Takebayashi H, Kihara Y, et al. Appearance of neointima according to stent type and restenotic phase: analysis by optical coherence tomography. *EuroIntervention*. 2013;9:601-7.
 19. Habara M, Terashima M, Nasu K, et al. Morphological differences of tissue characteristics between early, late, and very late restenosis lesions after first generation drug-eluting stent implantation: an optical coherence tomography study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:276-84.
 20. Takano M, Yamamoto M, Inami S, et al. Appearance of lipid-laden intima and neovascularization after implantation of bare-metal stents extended late-phase observation by intracoronary optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2009;55:26-32.
 21. Cassese S, Byrne RA, Tada T, et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart*. 2014;100:153-9.
 22. Chen MS, John JM, Chew DP, et al. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J*. 2006;151:1260-4.
 23. Kang SJ, Mintz GS, Akasaka T, et al. Optical coherence tomographic analysis of in-stent neointimal hyperplasia after drug-eluting stent implantation. *Circulation*. 2011;123:2954-63.
 24. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2054-61.
 25. Otsuka F, Nakano M, Ladich E, et al. Pathologic etiologies of late and very late stent thrombosis following first-generation drug-eluting stent placement. *Thrombosis*. 2012;60:8593.