

BÖLÜM 45



Stereotaktik Radyoterapi Ablasyonu

Burcu ALAN¹

GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF), Avrupa'da tahmini 8,8 milyon insanı etkileyen en yaygın kardiyak aritmilerden biridir(1,2). 1000 kişide 3,7 insidansı olan Atrial Fibrilasyonun, kanserli hastalarda onkolojik tedavilerine bağlı görülme sıklığı artmaktadır(3).

AF, doğası gereği iyi huylu olmasına rağmen inme için bilinen bağımsız bir risk faktörüdür. Kalp hastalığı ve kronik böbrek hastalığı dahil olmak üzere potansiyel olarak ciddi tıbbi durumlarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, hastaların önemli bir kısmı yetersiz tıbbi tedavi görmektedir. Hastaların %74,6'sı devam eden tıbbi tedaviye rağmen semptomatiktir. İlaçların kanama riskinde artış gibi önemli yan etkileri olabilir; tüm bu özellikler AF'li hastalarda yaşam kalitesini kötüleştirir(4-8). AF epizodlarının sunumuna, süresine ve spontan sonlanmasına bağlı olarak, beş tip AF ayırt edilebilir: İlk teşhis edilen AF, paroksizmal AF (çoğu durumda 48 saat içinde kendi kendine sonlanır), inatçı AF, uzun süreli inatçı AF (1 yıldan uzun süre AF devam eder)

ve kalıcı AF (9). AF sıklıkla pulmoner venlerde bulunan bir elektrik tetikleyicisinden kaynaklanır. Bu bölge "pulmoner ven izolasyonu" (PVI) olarak tanımlanan bir ablasyon prosedürünün ana terapötik hedefidir(10). Daha ileri ampirik kanıtlara dayanarak, bu hedefe sol-posterior atriyal duvar eklenmiştir(11). Nokta radyofrekans ablasyonu veya kriyobalon ablasyonu, dahil olmak üzere PVI için çok çeşitli yaklaşımlar tarif edilmiştir(9). Son zamanlarda, darbeli alan ablasyonu, AF ablasyonu için yenilikçi bir teknik olarak ortaya çıkmıştır. Elektroporasyon tarafından hücre ölümünün indüklenmesine dayanır. Güvenlik ve etkinlik açısından iyi ön sonuçlar göstermiştir(12, 13). Genel olarak, bu prosedürlerin etkinliği paroksizmal AF'si olan hastalarda %70'e ve kalıcı AF'si olan hastalarda %50'ye ulaşırken, ciddi ilişkili komplikasyonların yüzdesi yaklaşık %3,5'tir(14,15). Ayrıca hastaların önemli bir kısmında sinüs ritminin (SR) kalıcı olarak restorasyonunu sağlamak için birden fazla işleme ihtiyaç duyulmaktadır(16).

¹ Uzm. Dr., Antalya Eğitimve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği, drburcusaglam@hotmail.com

keti ile hedef ve risk altındaki organlara verilen dozlardır. AF'li hastalarda STAR kullanımından en fazla yarar sağlamak için uygun endikasyonları ve modaliteleri tanımlamak gereklidir.

AF'de STAR'ın etkinlik ve güvenliğinin değerlendirilmesinde, AF ve VT arasında karşılaştırmalar yapılmıştır. İlk olarak, farklı tedavi yaklaşımlarını yansıtan, çevreleyen sağlıklı yapıları koruma ihtiyacı olan VT için olduğu gibi AF için de anatomik ve yapısal substratı karakterize eden belirli özelliklerin altını çizmek gerekir. Bu nedenlerle, VT alanında önceden doğrulanmış bazı varsayımlar AF için doğru olmayabilir. STAR'ı hak edebilecek ventriküler aritmiler genellikle yaşamı tehdit eder; nükseden ve refrakter VT'leri olan ve geleneksel yaklaşımlar için uygun olmayan veya bunların etkisiz olduğu kanıtlanmış hastalardır. Bu klinik ortamda STAR umut verici bir seçeneği temsil eder. Bu nedenle bilinmeyenlere rağmen daha fazla riske izin verilir. Bildiğimiz kadarıyla, literatürde kesinlikle STAR ile ilişkili birkaç ciddi advers olay rapor edilmiştir. Özellikle, bir hasta STAR'dan 9 ay sonra özofagoperikardiyal fistül nedeni ile kaybedilmiştir(66).

Bununla birlikte, STAR'dan 2 yıl sonra radyasyona bağlı perikardit, perikardiyal efüzyon ve gastroperikardiyal fistül kaydedilmiştir(67). AF iyi huylu bir aritmi olduğundan, STAR'ın etkinliğinden çok güvenliğine daha fazla dikkat edilmesi zorunludur. Bu ortamda, klinik uygulamada STAR'ı AF'ye uygulamadan önce bu yeni yaklaşımın toksisite profili hakkında daha fazla bilgi zorunludur. Literatürde şimdiki kadar pek çok klinik makalenin bulunmamasının nedeni de budur.

Yukarıda bahsedilen tüm çalışmalar ve daha önce yayınlanmış incelemeler, AF'ye özel bir odaklanma olmaksızın her tür taşiaritmiyi tartışmaktadır. Stereotaktik radyo ablasyon, ventriküler kardiyak aritmiler için halihazırda kul-

lanılmakta olan yenilikçi, invazif olmayan bir prosedürdür. En az 25 Gy reçeteli dozla AF'nin radyo ablasyonu, özellikle girişimsel bir ablasyon prosedürünün kontrendike olduğu veya etkisiz olduğu kanıtlandığında, gelecekteki terapötik seçenekler arasında düşünülebilir.

Karbon iyonları, hedef hacim ve aynı zamanda risk altındaki organları koruma kapasiteleri nedeniyle son derece umut verici bir radyasyon tekniğidir; bu kalp için etkili ve daha güvenli bir alternatif uygulama elde etmek için güçlü bir nokta olabilir.

SONUÇ

Atriyal fibrilasyonda stereotaktik radyoterapi ablasyonu henüz bir tedavi seçeneği olarak görülmesine de ileri de gelişmiş teknolojinin bize sunduğu olanaklar sayesinde seçilmiş hastalar için uygulanması daha yaygın hale gelebilir. Bunun içinde daha çok çalışma ve inceleme yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J.* (2013) 34:2746–51. doi: 10.1093/eurheartj/eh280
2. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, et al. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol.* (2009) 104:1534–9. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.07.022
3. Jakobsen CB, Lamberts M, Carlson N, et al. Incidence of atrial fibrillation in different major cancer subtypes: a nationwide population-based 12 year follow up study. *BMC Cancer.* (2019) 19:1105. doi: 10.1186/s12885-019-6314-9
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Original contributions atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke.* (1991) 22:983–8. doi: 10.1161/01.str.22.8.983
5. Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, et al. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian survey of atrial fibrillation management [ISAF] study). *Am J Cardiol.* (2013) 111:705–11. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.11.026
6. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kid-

- ney disease. *Can J Cardiol.* (2013) 29(7 Suppl.):S71–8. doi: 10.1016/j.cjca.2013.04.005
7. Marzec LN, Wang J, Shah ND, et al. Influence of direct oral anticoagulants on rates of oral anticoagulation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* (2017) 69:2475–84. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.540
 8. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* (2001) 285:2370–5. doi: 10.1001/jama.285.18.2370
 9. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace.* (2016) 18:1609–78. doi: 10.1093/europace/euw295
 10. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* (1998) 339:659–66. doi: 10.1056/nejm199809033391003
 11. Abozguia K, Cutler MJ, Ziv O. The presence of left atrial posterior wall fibrillation despite restoration of sinus rhythm after posterior box ablation. *Hear Case Rep.* (2015) 1:416–8. doi: 10.1016/j.hrcr.2015.03.005
 12. Verma A, Boersma L, Haines DE, et al. First-in-human experience and acute procedural outcomes using a novel pulsed field ablation system: the PULSED AF pilot trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* (2022) 15:e010168. doi: 10.1161/CIRCEP.121.010168
 13. Reddy VY, Koruth J, Jais P, et al. Ablation of atrial fibrillation with pulsed electric fields: an ultra-rapid, tissue-selective modality for cardiac ablation. *JACC Clin Electrophysiol.* (2018) 4:987–95. doi: 10.1016/j.jacep.2018.04.005
 14. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* (2009) 2:349–61. doi: 10.1161/circep.108.824789
 15. Gupta A, Perera T, Ganesan A, et al. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* (2013) 6:1082–8.
 16. Takigawa M, Takahashi A, Kuwahara T, et al. Long-term follow-up after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation the incidence of recurrence and progression of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* (2014) 7:267–73. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000471
 17. Pou P, Biau J, Verrelle P, et al. Long-term outcomes after linac radiosurgery for benign meningiomas. *Clin Oncol.* (2020) 32:452–8. doi: 10.1016/j.clon.2020.02.006
 18. Zecchin M, Severgnini M, Fiorentino A, et al. Management of patients with cardiac implantable electronic devices (CIED) undergoing radiotherapy. *Int J Cardiol.* (2018) 255:175–83. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.061
 19. Riva G, Alessandro O, Spoto R, et al. Radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices: clinical and dosimetric aspects. *Med Oncol.* (2018) 35:73. doi: 10.1007/s12032-018-1126-3
 20. Cuculich PS, Schill MR, Kashani R, et al. Noninvasive cardiac radiation for ablation of ventricular tachycardia. *N Engl J Med.* (2017) 377:2325–36. doi: 10.1056/NEJMoa1613773
 21. Carbucicchio C, Andreini D, Piperno G, et al. Stereotactic radioablation for the treatment of ventricular tachycardia: preliminary data and insights from the STRA-MI-VT phase Ib/II study. *J Interv Card Electrophysiol.* (2021) 62:427–39. doi: 10.1007/s10840-021-01060-5
 22. Loo BW, Soltys SG, Wang L, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the treatment of refractory cardiac ventricular arrhythmia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* (2015) 8:748–50. doi: 10.1161/CIRCEP.115.002765
 23. Robinson CG, Samson PP, Moore KMS, et al. Phase I/II trial of electrophysiology-guided noninvasive cardiac radioablation for ventricular tachycardia. *Circulation.* (2019) 139:313–21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038261
 24. Gianni C, Rivera D, Burkhardt JD, et al. Stereotactic arrhythmia radioablation for refractory scar-related ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* (2020) 17:1241–8. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.02.036
 25. Lehmann HI, Richter D, Prokesch H, et al. Atrioventricular node ablation in langendorff-perfused porcine hearts using carbon ion particle therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* (2015) 8:429–38. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002436
 26. Amino M, Yoshioka K, Fujibayashi D, et al. Year-long upregulation of connexin43 in rabbit hearts by heavy ion irradiation animal handling followed the guide for the care and use of laboratory animals. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* (2010) 298:1014–21. doi: 10.1152/ajpheart.00160.2009.-A
 27. Martin AGR, Coltart DJ, Plowman PN. CyberKnife radiosurgery for an intracardiac metastasis. *BMJ Case Rep.* (2011):bcr0720103197. doi: 10.1136/bcr.07.2010.3197
 28. Soltys SG, Kalani MY, Cheshier SH, et al. Stereotactic radiosurgery for a cardiac sarcoma: a case report. *Technol Cancer Res Treat.* (2008) 7:363–8. doi: 10.1177/153303460800700502
 29. Bonomo P, Cipressi S, Desideri I, et al. Stereotactic body radiotherapy with CyberKnife for cardiac malignancies. *Tumori.* (2015) 101:294–7. doi: 10.5301/tj.5000280
 30. Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C, et al. Constine LS. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol.* (2003) 13:346–56. doi: 10.1016/S1053-4296(03)00026-2
 31. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2010) 76:S77–85. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.093
 32. Filippi AR, Meregalli S, Di Russo A, et al. Fondazione Italiana Linfomi (FIL) expert consensus on the use of intensity-modulated and image-guided radiotherapy for Hodgkin's lymphoma involving the mediastinum.

- Radiat Oncol. (2020) 15:62. doi: 10.1186/s13014-020-01504-8
33. Haasbeek CJA, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol.* (2011) 6:2036–43. doi: 10.1097/JTO.0b013e31822e71d8
 34. Graeff C, Bert C. Noninvasive cardiac arrhythmia ablation with particle beams. *Med Phys.* (2018) 45:e1024–35. doi: 10.1002/mp.12595
 35. Bert C, Engenhart-Cabillic R, Durante M. Particle therapy for noncancer diseases. *Med Phys.* (2012) 39:1716–27.
 36. Sharma A, Wong D, Weidlich G, et al. Noninvasive stereotactic radiosurgery (CyberHeart) for creation of ablation lesions in the atrium. *Heart Rhythm.* (2010) 7:802–10. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.02.010
 37. Gardner EA, Sumanaweera TS, Blanck O, et al. In vivo dose measurement using tlds and MOSFET dosimeters for cardiac radiosurgery. *J Appl Clin Med Phys.* (2012) 13:190–203. doi: 10.1120/jacmp.v13i3.3745
 38. Zei PC, Wong D, Gardner E, et al. Safety and efficacy of stereotactic radioablation targeting pulmonary vein tissues in an experimental model. *Heart Rhythm.* (2018) 15:1420–7. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.04.015
 39. Chang JH, Cha MJ, Seo JW, et al. Feasibility study on stereotactic radiotherapy for total pulmonary vein isolation in a canine model. *Sci Rep.* (2021) 11:12369. doi: 10.1038/s41598-021-91660-y
 40. Blanck O, Bode F, Gebhard M, et al. Dose-escalation study for cardiac radiosurgery in a porcine model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2014) 89:590–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.02.036
 41. Bode F, Blanck O, Gebhard M, et al. Pulmonary vein isolation by radiosurgery: implications for non-invasive treatment of atrial fibrillation. *Europace.* (2015) 17:1868–74. doi: 10.1093/europace/euu406
 42. Maguire PJ, Gardner E, Jack AB, et al. Cardiac radiosurgery (CyberHeart™) for treatment of arrhythmia: physiologic and histopathologic correlation in the porcine model. *Cureus.* (2011) 3:e32. doi: 10.7759/cureus.32
 43. Consorti R, Petrucci A, Fortunato F, et al. In vivo dosimetry with MOSFETs: dosimetric characterization and first clinical results in intraoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2005) 63:952–60. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.02.049
 44. Scalchi P, Righetto R, Cavedon C, et al. Direct tumor in vivo dosimetry in highly-conformal radiotherapy: a feasibility study of implantable MOSFETs for hypofractionated extracranial treatments using the Cyberknife system. *Med Phys.* (2010) 37:1413–23. doi: 10.1118/1.3315370
 45. Blanck O, Ipsen S, Chan MK, et al. Treatment planning considerations for robotic guided cardiac radiosurgery for atrial fibrillation. *Cureus.* (2016) 8:e705. doi: 10.7759/cureus.705
 46. Gardner EA, Weidlich GA. Analysis of dose distribution in the heart for radiosurgical ablation of atrial fibrillation. *Cureus.* (2016) 8:e703. doi: 10.7759/cureus.703
 47. Xia P, Kotecha R, Sharma N, et al. A treatment planning study of stereotactic body radiotherapy for atrial fibrillation. *Cureus.* (2016) 8:e678. doi: 10.7759/cureus.678
 48. Lydiard S, Caillet V, Ipsen S, et al. Investigating multi-leaf collimator tracking in stereotactic arrhythmic radioablation (STAR) treatments for atrial fibrillation. *Phys Med Biol.* (2018) 63:195008. doi: 10.1088/1361-6560/aadf7c
 49. Park C, Papiez L, Zhang S, et al. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2008) 70:847–52. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.059
 50. Ipsen S, Blanck O, Oborn B, et al. Radiotherapy beyond cancer: target localization in real-time MRI and treatment planning for cardiac radiosurgery. *Med Phys.* (2014) 41:120702. doi: 10.1118/1.4901414
 51. Armanious MA, Mohammadi H, Khodor S, et al. Cardiovascular effects of radiation therapy. *Curr Probl Cancer.* (2018) 42:433–42. doi: 10.1016/j.cupr.2018.05.008
 52. Constantinescu A, Lehmann HI, Packer DL, et al. Treatment planning studies in patient data with scanned carbon ion beams for catheter-free ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* (2016) 27:335–44. doi: 10.1111/jce.12888
 53. Lehmann HI, Graeff C, Simoniello P, et al. Feasibility study on cardiac arrhythmia ablation using high-energy heavy ion beams. *Sci Rep.* (2016) 6:38895. doi: 10.1038/srep38895
 54. Richter D, Lehmann HI, Eichhorn A, Constantinescu AM, et al. ECG-based 4D-dose reconstruction of cardiac arrhythmia ablation with carbon ion beams: application in a porcine model. *Phys Med Biol.* (2017) 62:6869–83. doi: 10.1088/1361-6560/aa7b67
 55. Ren XY, He PK, Gao XS, et al. Dosimetric feasibility of stereotactic ablative radiotherapy in pulmonary vein isolation for atrial fibrillation using intensity-modulated proton therapy. *J Appl Clin Med Phys.* (2021) 22:79–88. doi: 10.1002/acm2.13239
 56. Monroy E, Azpiri J, De La Peña C, et al. Late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance imaging post robotic radiosurgical pulmonary vein isolation (RRPVI). First case in the world. *Cureus.* (2016) 8:e738. doi: 10.7759/cureus.738
 57. Qian PC, Azpiri JR, Assad J, et al. Noninvasive stereotactic radioablation for the treatment of atrial fibrillation: first-in-man experience. *J Arrhythmia.* (2020) 36:67–74. doi: 10.1002/joa3.12283
 58. Shoji M, Inaba K, Itami J, et al. Advantages and challenges for noninvasive atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol.* (2021) 62:319–27. doi: 10.1007/s10840-020-00904-w/ Published
 59. Rahimian J, Torossian A, Shenasa MA. Feasibility and proof of concept dosimetric study of noninvasive radiosurgical ablation of pulmonary vein antra to treat atrial fibrillation. *Int J Radiat Oncol.* (2016) 96:E635–6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.2220

60. Nishida K, Michael G, Dobrev D, et al. Animal models for atrial fibrillation: clinical insights and scientific opportunities. *Europace*. (2010) 12:160–72. doi: 10.1093/europace/eup328
61. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol*. (1989) 62:679–94. doi: 10.1259/0007-1285-62-740-679
62. Grimm J, LaCouture T, Croce R, et al. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys*. (2011) 12:267–92. doi: 10.1120/jacmp.v12i2.3368
63. Abelson JA, Murphy JD, Loo BW, et al. Esophageal tolerance to high-dose stereotactic ablative radiotherapy. *Dis Esophagus*. (2012) 25:623–9. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01295.x
64. Lydiard S, Pontré B, Hindley N, et al. MRI-guided cardiac-induced target motion tracking for atrial fibrillation cardiac radioablation: MRIg tracking: AF CR targets. *Radiother Oncol*. (2021) 164:138–45. doi: 10.1016/j.radonc.2021.09.025
65. LaRiviere MJ, Santos PMG, Hill-Kayser CE, et al. Proton therapy. *Hematol Oncol Clin North Am*. (2019) 33:989–1009. doi: 10.1016/j.hoc.2019.08.006
66. Haskova J, Jedlickova K, Cvek J, et al. Oesophagocardial fistula as a late complication of stereotactic radiotherapy for recurrent ventricular tachycardia. *Europace*. (2022). euab326. doi: 10.1093/europace/euab326
67. Kovacs B, Mayinger M, Schindler M, et al. Stereotactic radioablation of ventricular arrhythmias in patients with structural heart disease – a systematic review. *Radiother Oncol*. (2021) 162:132–9. doi: 10.1016/j.radonc.2021.06.036