Tamara Jarm[1], Bor Antolič[2], Ivica Ratoša[3]

Stereotaktična radioterapija telesa za zdravljenje refraktarne prekatne tahikardije

Stereotactic Body Radiotherapy for the Treatment of Refractory Ventricular Tachycardia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: obsevanje, stereotaktična radioterapija telesa, stereotaktična radioablacija, stereotaktična radioterapija aritmij, aritmija, prekatna tahikardija

Stereotaktična radioterapija telesa je radioterapevtska metoda, ki omogoča natančno izsevanje visokega obsevalnega odmerka v nizkem številu frakcij na majhno prostornino tarčnega tkiva, ob čemer je prizadetost okolnega tkiva čim manjša. V zadnjih letih se stereotaktična radioterapija preizkuša kot metoda neinvazivnega zdravljenja življenjsko nevarnih aritmij, neodzivnih na uveljavljene načine zdravljenja (refraktarnih), kar imenujemo stereotaktična radioterapija aritmij (angl. *stereotactic arrythmia radioablation*, STAR). STAR predstavlja obetavno možnost zdravljenja bolnikov s prekatno tahikardijo, ki so že izčrpali vse običajne možnosti zdravljenja (antiaritmična zdravila in katetrska ablacija) in pri katerih zaradi ponavljajočih se prekatnih tahikardij prihaja do pogostega proženja vsaditvenega kardioverter defibrilatorja. STAR je bila do sedaj preizkušena le v določenih medicinskih ustanovah po svetu, med drugim tudi na Onkološkem inštitutu Ljubljana. V prispevku opisujemo postopek določanja aritmogenega tarčnega tkiva in same radioterapije ter učinek ionizacije na miokardno tkivo. Poleg tega so v članku povzeti podatki iz obstoječe literature o uporabi STAR, povzemamo prednosti in pomanjkljivosti metode ter usmeritve za prihodnje raziskovanje.

ABSTRACT

KEY WORDS: radiation therapy, stereotactic body radiation therapy, stereotactic radioablation, stereotactic arrhythmia radioablation, cardiac arrhythmia, ventricular tachycardia

Stereotactic body radiotherapy is a radiotherapeutic technique that allows for the precise delivery of a high dose of radiation to a small target volume in a limited number of fractions while causing minimal damage to the surrounding tissue. Stereotactic arrhythmia radioablation (STAR) has recently been examined as a possible non-invasive treatment option for the treatment of life-threatening cardiac arrhythmias. STAR is a promising

[1] Tamara Jarm, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; tamara.jarm@hotmail.com

[2] Dr. Bor Antolič, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

[3] Doc. dr. Ivica Ratoša, dr. med., Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

treatment option for patients with ventricular tachycardia (VT), who have exhausted all conventional treatment options (antiarrhythmic drugs and catheter ablation) and who suffer from repeated implantable cardioverter-defibrillator shocks due to recurrent VT. So far, STAR has only been tested in a few medical institutes around the world, including the Ljubljana Institute of Oncology. In this article, we describe the technique for determining the arrhythmogenic target and the radioablation procedure, as well as the effect of ionization on the myocardium. In addition, the paper summarizes the data from the existing literature regarding the application of STAR, we summarize the advantages and disadvantages of STAR and provide directions for future research.

UVOD

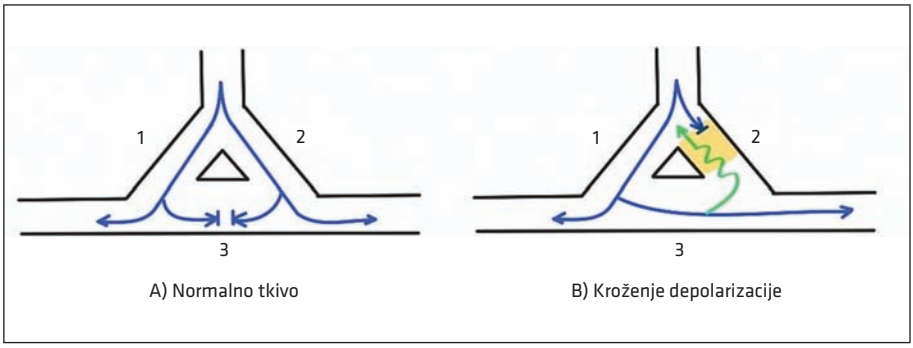
Opredelitev prekatne tahikardije in njen vpliv na bolnika

Prekatna tahikardija (angl. *ventricular tachycardia*, VT) je aritmija z vsaj tremi ali več zaporednimi utripi, ki izhajajo iz prekata, s frekvenco nad 100 utripov na minuto. Lahko se pojavi pri bolnikih brez očitne srčne bolezni (benigna idiopatska VT) ali pri bolnikih s strukturno srčno boleznijo. Lahko je obstojna (traja več kot 30 sekund ali manj, če povzroča hemodinamsko prizadetost) ali neobstojna (traja manj kot 30 sekund). Kompleks QRS na EKG je pri bolnikih z VT praviloma širok (večji od 120 ms), glede na morfologijo kompleksa QRS (obliko, amplitudo in trajanje) pa VT delimo na monomorfno in polimorfno. Monomorfna VT ima stabilno morfologijo QRS, izhaja iz enega predela ventrikla, je hemodinamsko stabilna in najpogostejša pri bolnikih s strukturno boleznijo srca – ta je največkrat ishemična (posledica miokardnih infarktov), neishemični razlogi so redkejši. Polimorfna VT pa ima ves čas spreminjajočo se morfologijo QRS, po navadi hitro povzroči hemodinamsko nestabilnost in degeneracijo v ventrikularno fibrilacijo; pojavi se predvsem pri kritično bolnih *(1–3)*.

Obstajajo trije mehanizmi, ki omogočajo nastanek in obstojnost VT: pojav ponovnega vstopa (angl. *re-entry*), prožena aktivnost in avtomatičnost. Pojav ponovnega vstopa je najpogostejši mehanizem VT in številnih drugih aritmij, za katerega je značilno neprestano prevajanje impulza v krožni poti z vračanjem nazaj v mesto izvora. Prožena aktivnost je posledica dodatne depolarizacije, ki sledi normalni depolarizaciji (mehanizem nastanka polimorfne VT, imenovane *Torsades de pointes*, pri sindromu podaljšane dobe QT). Pri avtomatičnosti pride do spontane diastolne depolarizacije v četrti fazi akcijskega potenciala (faza, ko je mirovni membranski potencial večine celic miokarda stabilen) *(2, 4)*.

Pojav ponovnega vstopa lahko izvira iz majhnega področja srca (lokalni *re-entry*) ali pa vključuje preddvore in prekate (globalni *re-entry*). Da se pojavi kroženje depolarizacije, morajo biti izpolnjeni trije pogoji: prisotnost enosmerne blokade prevodne poti, ustrezen čas potovanja impulza in ustrezna dolžina absolutne refraktarne dobe normalnega tkiva *(2, 4, 5)*. Mehanizem je razložen in prikazan na sliki 1.

VT je lahko smrtno nevarno stanje, saj lahko vodi v nenadno srčno smrt (angl. *sudden cardiac death*, SCD), ki se pojavi v eni uri po pojavu simptomov in je vzrok kar 25 % vseh nepričakovanih srčnih smrti *(6)*. VT pa lahko vodi tudi v druga urgentna stanja, kot je ventrikularna fibrilacija, ki brez takojšnje pomoči v nekaj minutah vodi v smrt, ali pa t. i. električni vihar (angl. *electrical storm*, ES), tj. tri epizode ali večobstojne VT, ventrikularne fibrilacije ali šokov vsaditvenega kardioverter defibrilatorja (angl. *implantable cardioverter defibrillator*, ICD) v 24 urah, ki prav tako vodi k slabemu izidu *(7)*.



Slika 1. Mehanizem pojava ponovnega vstopa. A. Normalno tkivo. Eno Purkynjevo vlakno se razdeli na dve veji (1 in 2), vsaka vodi naprej v stransko vejo. Veji 1 in 2 sta med seboj povezani s skupno vejo 3, akcijska potenciala v njej se bosta medsebojno izničila. B. Pojav ponovnega vstopa. Če ima npr. veja 2 enosmerno blokado prevodne poti (npr. brazgotina zaradi miokardnega infarkta), lahko impulz skozi to blokado potuje samo retrogradno, ne pa tudi ortogradno kot v normalnem tkivu. V takem primeru bo impulz potoval po veji 1 v skupno vejo 3, vstopil v vejo 2, kjer bo znotraj blokade prišlo do depolarizacije, impulz pa se bo nato retrogradno prevajal po veji 2. Če je to prevajanje dovolj počasno in je pot dovolj dolga, bo v tem času v veji 1 že minila absolutna refraktarna doba, zato bo lahko impulz ponovno vstopil v vejo 1 in se po njej prevajal. V primeru ustreznega časa potovanja impulza skozi vejo 2 in ustrezno dolge absolutne refraktarne dobe v veji 1 se bo vzpostavila krožna samoobstoječa pot, iz katere se bodo impulzi prevajali po celotnem prekatu in vodili v prekatno tahikardijo *(4)*.

Pregled trenutnih možnosti zdravljenja prekatne tahikardije in njihovih omejitev

Zdravljenje VT je lahko farmakološko, katetrsko ali (redkeje) kirurško. Prva možnost zdravljenja je uporaba antiaritmičnih zdravil razreda II in III po Vaughan-Williamsovi klasifikaciji, v specifičnih primerih uporabljamo tudi zdravila drugih razredov. Zdravila razreda II so zaviralci adrenergičnih receptorjev β, ki so široko uporabljeni, varni in zmanjšujejo smrtnost zaradi srčne odpovedi in SCD. Zdravila razreda III pa se uporabljajo v kombinaciji z zdravili razreda II *(8)*. Farmakološko zdravljenje VT je pogosto neuspešno, občasno povzroča hude stranske učinke in lahko celo poveča aritmogenost *(9)*.

Če farmakološko zdravljenje ni uspešno, pogosto opravimo katetrsko ablacijo. Pri tem načinu zdravljenja skozi žile do srca vstavimo enega ali več katetrov, s katerimi s pomočjo tridimenzionalne (3D) elektroanatomske mape opredelimo področja brazgotin, ki sodelujejo pri VT. Ta področja lahko nato z radiofrekvenčno energijo termično uničimo, s tem povzročimo koagulativno nekrozo celic miokarda in blokado prevodne poti *(10)*. Izvedba katetrske ablacije je precej varna metoda zdravljenja, možni pa so tudi zapleti in smrt *(5, 11)*. Pri bolnikih z napredovalo strukturno srčno boleznijo je pogostost večjih zapletov med postopkom med 8 in 10 %, smrtnost pa med 3 in 3,8 % *(12)*. Možni zapleti katetrske ablacije so poškodba žilja, trombembolija, zračna embolija, srčna tamponada, poškodba zaklopk, prevodnega sistema ali koronarnih arterij, miokardna ishemija in srčna odpoved *(5)*. Katetrska ablacija je pogosto neuspešna, možnost ponovitve VT po prvi ablaciji pa je kar 50-% *(13)*. Možni vzroki za neuspeh so nedosegljivost aritmogenega tkiva, nezmožnost zadostne dostave radiofrekvenčne energije skozi celotno debelino srčne stene (npr. če se brazgotina razteza tudi intramiokardno, kjer je z endo- in epikardialnim pristopom ne moremo doseči) ali nastanek novih brazgotin, ki predstavljajo tveganje za razvoj novih aritmij

(proaritmogene brazgotine) *(9, 11, 14)*. Bolniki, pri katerih se VT ponavljajo kljub izvedeni katetrski ablaciji, imajo od štiri- do šestkrat večjo verjetnost smrti zaradi napredovale srčne odpovedi ali VT kot bolniki, pri katerih je bila katetrska ablacija uspešna *(11)*. Pri nekaterih bolnikih je katetrska ablacija kontraindicirana zaradi slabega splošnega stanja *(14)*.

Bolnike, ki imajo povečano tveganje za razvoj SCD ali so SCD preživeli, pa v primeru ponovnega pojava življenjsko nevarnih prekatnih aritmij zaščitimo z vstavitvijo ICD *(8)*. ICD je zelo uspešen pri prekinitvi epizod VT, ker lahko prekine krožno depolariacijo z antitahikardnim spodbujanjem in šoki, a ne deluje preventivno *(9)*. Pogosti šoki pri bolnikih s ponavljajočimi se aritmijami močno zmanjšajo kakovost življenja in lahko povzročijo posttravmatsko stresno motnjo *(11)*.

Če nobena od ustaljenih metod zdravljenja VT ni uspešna, lahko poskusimo z uporabo novejših tehnik, kot so kirurška epikardialna ablacija, kardialna simpatična denervacija ali alkoholna ablacija *(13)*. Nekateri bolniki potrebujejo celo presaditev srca *(8)*.

Ustaljene metode zdravljenja VT torej niso vedno uspešne ali pa bolniku močno poslabšajo kakovost življenja, zato je razvoj novih alternativnih metod zdravljenja, kot je stereotaktična radioterapija aritmij, ključen.

STEREOTAKTIČNA RADIOTERAPIJA ARITMIJ

Razvoj stereotaktične radioterapije

Radioterapija uničuje tarčno tkivo z uporabo visokoenergijskih rentgenskih žarkov, ki jih izsevajo linearni pospeševalniki. Za zdravljenje raka z radioterapijo se v splošnem uporablja več zaporednih obsevalnih odmerkov (frakcij) 1,8–2 greja (Gy) v časovnem obdobju od treh do osmih tednov. Terapevtski učinek radioterapije je odvisen od odmerka v posamezni frakciji, števila zaporednih frakcij, skupnega obsevalnega odmerka in časa, v katerem je celokupen obsevalni odmerek izsevan. Omejujoč dejavnik izsevanega odmerka v telesu je vpliv ionizirajočega sevanja na zdravo tkivo, zato z različnimi slikovnimi metodami določimo območje tarčnega tkiva in zdravih organov ter s tem omogočimo povečanje dostavnega odmerka tarčnemu tkivu in hkrati zmanjšanje obsevalnega odmerka, ki ga prejmejo zdravi organi *(13)*. Radioterapija prizadene tumorske celice predvsem tako, da povzroči tvorbo dvojnih prelomov DNA *(9)*.

Stereotaktična radioterapija telesa (angl. *stereotactic body radiotherapy*, SBRT) je zelo natančna, neinvazivna in slikovno vodena oblika obsevanja, ki navadno obsega 1–5 visokih odmerkov obsevanja (6 ali več Gy v eni frakciji). Pravimo, da se sevanje dostavi s stereotaktično natančnostjo, kar pomeni, da je odmerek izsevan na natančno opredeljeno in imobilizirano tarčno tkivo s pomočjo računalniško vodenih slikovnih sistemov *(13)*. Razvoj stereotaktičnega obsevanja se je začel pred več kot 100 leti s stereotaktično radiokirurgijo, katere namen je bil omogočiti manj tvegane in krvave operacije znotrajlobanjskih struktur. Izumljen je bil stereotaktični okvir, pritrjen na lobanjo, ki je omogočil lokalizacijo znotrajlobanjskih struktur z uporabo kartezičnega koordinatnega sistema. Za dostavo obsevalnih odmerkov se je najprej uporabljal fotonski obsevalni snop, nato gama nož, šele razvoj CT, MR in linearnih pospeševalnikov pa je omočil natančnejše ciljano obsevanje. Izum vakuumske blazine in steoreotaktičnega okvirja za pritrditev aksialnega skeleta je omogočil nadomestitev stereotaktičnega okvirja in s tem začetek uporabe stereotaktičnega obsevanja tako za znotraj- kot zunajlobanjske strukture *(15, 16)*.

SBRT se razširjeno uporablja v onkologiji, saj lahko dostavlja visoke odmerke sevanja v majhnem številu frakcij s stereotaktično natančnostjo, s tem pa hkrati tudi zmanjšamo odmerek sevanja, ki bi lahko prizadel okolno zdravo tkivo *(16)*.

V zadnjih letih se SBRT uporablja tudi za zdravljenje oligometastatskega raka *(17)*. Izvedbo SBRT omogočajo številne kombinacije različnih tehnologij in strojne opreme. Izsevanje fotonskega obsevalnega snopa omogočajo novejši in primerno opremljeni linearni pospeševalniki, kot sta TrueBeam® STx (Varian Medical Systems, Palo Alto, Kalifornija, ZDA) in Versa HD™ (Elekta AB, Stockholm, Švedska), gama nož Cyberknife® (Accuray, Sunnyvale, Kalifornija, ZDA), hibridni MR- in linearni pospeševalnik npr. MRIdian Linac ViewRay® (ViewRay Technologies, Inc., Oakwood, ZDA) in tomoterapija oz. TomoTherapy® (Accuray, Sunnyvale, CA, ZDA) *(13, 14, 16)*. Stereotaktična radioterapija aritmij (angl. *stereotactic arrythmia radioablation*, STAR) je uporaba SBRT za zdravljenje srčnih aritmij in predstavlja obetavno neinvazivno možnost zdravljenja za bolnike z VT, neodzivno na uveljavljene načine zdravljenja (refraktarno) *(9, 11)*.

Pregled postopka stereotaktične radioterapije za zdravljenje prekatne tahikardije

Pred stereotaktično radioterapijo – določanje tarčnega tkiva in priprava na obsevanje

Določanje tarčnega tkiva

Pred STAR je ključno natančno določiti aritmogeno področje, iz katerega izhaja VT. To dosežemo s kombinacijo anatomskih slikovnih metod, 12-kanalnega EKG in elektrofiziološkega mapiranja srca *(8, 9, 11)*.

Za prikaz tarčnega tkiva v srčnem prekatu se uporabijo različne anatomske slikovne metode, predvsem MR in slikovne preiskave s pomočjo radioaktivnih izotopov. MR srca je zlati standard za neinvazivno ocenjevanje strukture in funkcije srčne mišice; po navadi pri slikanju uporabimo tudi kontrastno sredstvo. Slikanje srca s pomočjo radioaktivnih izotopov nam da podatke o prekrvavitvi in metabolizmu miokarda, poteka bodisi z enofotonsko emisijsko računalniško tomografijo (angl. *single-photon emission computed tomography*, SPECT) in/ali pozitronsko emisijsko tomografijo (angl. *positron emission tomography*, PET). Pri SPECT kot radioaktivna označevalca, ki ju injiciramo v telo, uporabimo (^{99m}Tc) tehnecij-sestamibi in (^{99m}Tc) tehnecij-tetrofosmin, ki se nabirata v tkivu glede na mitohondrijski membranski potencial, pri PET pa uporabimo 18-fluorodeoksiglukozo, ki se povečano nalaga v visoko metabolno aktivnih celicah. Za večjo natančnost lahko uporabimo tudi kombinacijo SPECT in PET *(8, 9)*.

Pomembne podatke o mehanizmu prekatne aritmije in o aritmogenem področju pridobimo predvsem z elektrofiziološkim mapiranjem, kjer z elektrodami zbiramo podatke o električnih potencialih iz srca oz. z električnimi impulzi sprožimo aritmije, da lahko določimo njihov izvor. Glede na položaj elektrod je mapiranje srca lahko površinsko, endokardialno ali epikardialno. Endokardialno in epikardialno mapiranje je invazivno, saj katetre vodimo v srce ali perikardni prostor, sledi jima lahko katetrska ablacija. Elektrofiziološko mapiranje srca pa je možno tudi na površini telesa s t. i. elektrokardiografskim slikanjem (angl. *electrocardiographic imaging*, ECGI). Z uporabo ECGI zmanjšamo tveganje za zaplete pri pripravi bolnika na STAR. Med ECGI je bolnik oblečen v plašč z elektrodami, ki merijo površinske električne potenciale, hkrati pa opravimo CT prsnega koša, s katerim pridobimo podatke o položaju srca in telesa. Bolniku s pomočjo ICD sprožimo in na koncu prekinemo VT. Pridobljeni podatki so matematično obdelani in združeni v elektrokardiografske slikovne mape, iz katerih lahko določimo mesto najzgodnejše električne aktivacije med samo VT (t. i. mesto izhoda) *(8, 9, 11)*.

Priprava na obsevanje

Priprava na obsevanje poteka na CT-simulatorju, bolnik prosto diha in leži na

hrbtu, za zmanjšanje zunanjih premikov je pri tem imobiliziran z vakuumsko blazino, prilagojeno njegovemu telesu, uporabimo pa lahko tudi trebušno kompresijo. Postopek nato ponovimo še na MR- in po potrebi še na PET CT-simulatorju *(16)*. Pri pripravi obsevalnega načrta moramo upoštevati gibanje srca, ki je posledica dihalnega gibanja in krčenja srčne mišice, ki pa je pri bolnikih z VT zmanjšano. Za simulacijo srčnega in pljučnega gibanja med STAR izvedemo načrtovalni, respiratorno koreliran štiridimenzionalni CT s kontrastom, ki da podatke o položaju tarčnega tkiva v različnih fazah dihalnega cikla. Če je na voljo, pa za dodatno oceno srčnega gibanja izvedemo še elektrokardiografski kardialni CT (s kontrastom ali brez), ki nam da podatke o položaju tarče v različnih fazah srčnega cikla *(8, 9)*.

Podatki iz elektrokardiografskih slikovnih map in standardnih slikovnih metod se na načrtovalnem CT združijo in vrišejo na posameznih rezinah CT kot skupni tarčni volumen (angl. *gross target volume*, GTV), ki predstavlja najverjetnejše aritmogeno področje in celotno debelino miokarda, ki mu pripada *(11)*. Notranji tarčni volumen (angl. *internal target volume*, ITV) dobimo tako, da GTV razširimo v vse smeri in pri tem upoštevamo najskrajnejše položaje tarčnega tkiva zaradi gibanja *(8, 9, 11)*. ITV še dodatno razširimo z enakomernim robom (do pet mm), ki izravna morebitne napake, ki nastanejo ob določitvi tarče zaradi negotovosti imobilizacije bolnika ali natančnosti načrtovalnih sistemov oz. same dostave obsevalne doze ter tako dobimo končni načrtovalni tarčni volumen (angl. *planning target volume*, PTV) *(9, 11)*. Določitev tarče poteka v sodelovanju med kardiologi, radiologi in specialisti onkologije z radioterapijo.

Po določitvi tarče medicinski fizik ali dozimetrist glede na predpisan odmerek 25 Gy v eni frakciji na PTV izdela obsevalni načrt. Ta odmerek je bil določen s predkliničnimi raziskavami, z njim naj bi dosegli primerljive učinke na miokard kot s katetrsko ablacijo, hkrati pa preprečili, da bi zdravi organi prejeli prevelik odmerek sevanja *(18, 19)*. V večini raziskav so uporabili omejitev za tarčni volumen, da vsaj 95 % PTV prejme 95 % predpisanega odmerka. Načrtovanje SBRT se od klasičnega načrtovanja radioterapije razlikuje v tem, da dovoljuje večjo nehomogenost pri porazdelitvi odmerka znotraj PTV, predeli PVT, kjer je odmerek sevanja višji kot v sosednjih predelih (t. i. vroče točke), so zaželeni, padec obsevalnega odmerka zunaj PTV pa je strm. Običajno izbrana radioterapevtska tehnika je ločno intenzitetna modulirana tehnika (angl. *volumetric modulated arc therapy*, VMAT), pri kateri se naprava vrti okoli bolnika, uporablja pa se več obsevalnih snopov. S tem VMAT omogoča zelo dobro porazdelitev obsevalnega odmerka na PTV in hkrati čim manj prizadene okolno tkivo. Obsevalni odmerek pri VMAT se dostavi v eni ali več rotacijah (lokih), pri SBRT se uporablja dva do štiri loke. Po potrditvi obsevalnega načrta sledi preverjanje kakovosti pospeševalnika in obsevalnega načrta *(16, 20)*.

Med stereotaktično radioterapijo – izvedba obsevanja

Obsevanje poteka na linearnem pospeševalniku v enakih pogojih (isti legi in z istimi podlagami) kot na CT-simulatorju pri pripravi na obsevanje. Uporabljamo slikovno vodeno obsevanje s konično-žarčnim CT, ki ga opravimo pred obsevanjem, po premiku bolnika in po zaključenem obsevanju. Postopek je neinvaziven, anestezija ni potrebna *(11, 16)*. Celoten postopek namestitve bolnika in izvedbe obsevanja običajno traja 30–60 minut *(9)*.

Po stereotaktični radioterapiji – sledenje bolnikom

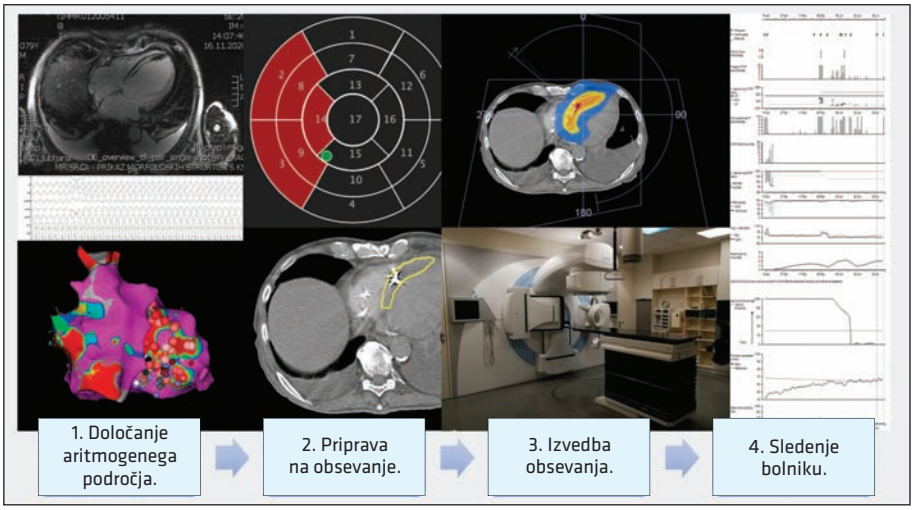
Antiaritmični učinek STAR se v večji meri vzpostavi že v prvem tednu, dokončen pa navadno v šestih tednih po terapiji. Učinek

se kaže kot manjše breme prekatnih aritmij, manjša potreba po uporabi antiaritmičnih zdravil in izboljšana kakovost življenja bolnika. Po izvedenem postopku STAR so bolniki dodatno spremljani z namenom določitve učinkovitosti in varnosti zdravljenja, postopek spremljanja pa se razlikuje med ustanovami in vključuje klinične preglede, spremljanje izsledkov ICD, izvajanje EKG in CT prsnega koša ter spremljanje z zdravjem povezane kakovosti življenja (9).

Celoten postopek pred in med stereotaktično radioterapijo in po njej je prikazan na sliki 2.

Učinek radioterapije na miokard

Radioterapija ima na tkivo različne učinke, ki jih izkoriščamo predvsem pri zdravljenju bolnikov z rakom, pri katerih povzročimo škodo rakavim celicam. Hkrati radioterapija prizadene tudi zdravo okolno tkivo in povzroča različne neželene učinke. Srce je veljalo za precej odporen organ na učinke sevanja, a so raziskave pokazale, da obstaja 4–16 % relativnega tveganja za razvoj krvno-žilnih bolezni ali večjih krvno-žilnih dogodkov za vsak Gy odmerka sevanja, ki doseže srce. Kljub nevarnostim radioterapije za srčno tkivo nam STAR omogoča



Slika 2. Postopek identifikacije aritmogenega področja prekatne tahikardije in izvedba stereotaktične radioterapije aritmij.

1. Določanje aritmogenega področja. Pri tem uporabljamo različne anatomske slikovne metode in elektrofiziološko mapiranje srca. Na sliki je (od zgoraj navzdol) prikazana MR srca, izsek iz EKG in elektrofiziološka mapa srca.
2. Priprava na obsevanje. Za določitev načrtovalnega tarčnega volumna moramo upoštevati gibanje srca, zato izvedemo respiratorno koreliran štiridimenzionalni CT in elektrokardiografski kardialni CT, če je na voljo. Nato se izdela obsevalni načrt, predpisana doza je enkrat 25 Gy. Na sliki je zgoraj prikazan 17-segmentni model srca Ameriškega združenja za srce, ki se uporablja za standardizirano združevanje informacij o položaju tarčnega tkiva, pridobljenih z različnimi metodami, na sliki spodaj pa je prikazana slika načrtovalnega CT.
3. Izvedba obsevanja. Obsevanje poteka na linearnem pospeševalniku, postopek je neinvaziven in običajno traja 30–60 min. Na sliki zgoraj je prikazana razporeditev odmerka v obsevalnem načrtu, na sliki spodaj pa je prikazan linearni pospeševalnik.
4. Sledenje bolniku. Po stereotaktični radioterapiji so bolniki dodatno spremljani klinično in z dodatnimi preiskavami, kot so spremljanje meritev vsaditvenega kardioverter defibrilatorja (angl. *implantable cardioverter-defibrillator*, ICD), izvaja se EKG in CT prsnega koša. Na sliki so vidni izsledki ICD-naprave o zaznanih epizodah prekatne tahikardije in dovedenih šokih.

izkoriščanje učinkov radioterapije na miokard za klinično korist *(21)*.

Vplivi radioterapije na celice

V onkologiji je bil široko raziskovan vpliv ionizirajočega sevanja na diferencirajoče rakave celice. Prepoznani so bili različni odzivi rakavih celic na radioterapijo, kot so apoptoza, nekroza, mitotska katastrofa, celična senescenca in avtofagija *(10)*. Mitotska katastrofa je mehanizem celične smrti ob nenormalni mitozi, lahko se pojavi ob izpostavitvi celic različnim stresorjem in je pogost mehanizem celične smrti v rakavih celicah pri onkološkem zdravljenju *(22)*. Celična senescenca pa je trajna zaustavitev celičnega cikla zaradi delovanja različnih stresorjev, te celice lahko začnejo izločati visoke količine citokinov, rastnih dejavnikov, proteaz in drugih molekul, kar imenujemo s senescenco povezan sekretorni fenotip. Obsevalni odmerki, ki se uporabljajo pri SBRT, uničijo tudi endotelijske celice, kar lahko vodi tudi v nezadostno prekrvitev, ishemijo in sekundarno celično smrt, posledično pa tudi v povečanje imunskega odziva *(10, 23)*.

Aritmogeno področje pri STAR so zrele diferencirane celice, kar bi lahko povzročilo drugačen odziv na sevanje kot pri rakavih celicah *(10)*.

Radioterapija in srčno-žilne bolezni

Pri bolnikih z rakom, zdravljenih s standardno frakcionirano radioterapijo, pri čemer so bile z radioterapijo hkrati prizadete tudi različne srčne strukture (predvsem pri obsevanju tumorjev prsnega koša, npr. raka dojk ali pljuč), so bili vidni različni zgodnji in pozni neželeni učinki delovanja radioterapije na miokard, ki jih s skupnim imenom imenujemo z radioterapijo povzročena srčno-žilna obolenja (angl. *radiation induced cardiovascular disease*, RICD) *(10, 21)*. RICD so posledica različnih mehanizmov, kot so poškodbe endotelija, oksidativni stres, okvarjena funkcija mitohondrijev in miokardna fibroza *(10)*. Na obsevanje so občutljive vse srčne strukture. Pojav RICD po obsevanju je povezan s povprečnim odmerkom sevanja, ki ga prejme srce v celoti, ter z absorbiranim odmerkom, ki ga prejmejo posamezne srčne strukture. Na verjetnost za pojav RICD vplivajo tudi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni, povezani z dednostjo ali z življenjskim slogom bolnika (npr. kajenje, povišan krvni tlak, sladkorna bolezen). Dober pokazatelj tveganja za razvoj RICD je ocena kalcifikacij koronarnih arterij, saj je povezana z aterosklerotično obremenjenostjo bolnika. Kot pri večini bolezni je ključno pravočasno prepoznati prizadetost srca, še pred pojavom kliničnih simptomov, kar nam omogočajo različne diagnostične metode (EKG, MR in CT srca) *(21)*.

Pri SBRT lahko za razliko od standardne radioterapije z izsevanim obsevalnim snopom zelo natančno dosežemo tarčno tkivo, hkrati pa odmerek sevanja v vse smeri zelo hitro upade, kar zmanjša prizadetost okolnih srčnih in drugih struktur v bližini tarčnega tkiva. To nam omogoča, da izkoristimo učinek STAR na srčno tkivo za ustavitev prevajanja depolarizacije, ki povzroča VT, a hkrati omejimo toksičen učinek na okolne srčne strukture *(13)*.

Vplivi stereotaktične radioterapije na miokard

Antiaritmični učinek STAR še ni dobro poznan. Za glavni mehanizem delovanja STAR velja nastanek fibroze, ki se pojavi več mesecev po zdravljenju in ustvari blokado prevajanja depolarizacije po miokardu *(13)*. Pojav blokade prevodne poti po radioterapiji so dokazale tudi različne predklinične raziskave *(18, 19, 24)*. K nastanku fibroze po radioterapiji prispeva lokalno izločanje transformirajočega rastnega dejavnika beta 1 (angl. *transforming growth factor beta 1*, TGF-β1), ki omogoči proliferacijo miofibroblastov, ki izločajo kolagen in ekstracelularni matriks. Poleg fibroze pa

k nastanku blokade prevodne poti prispevajo tudi vakuolarna degeneracija, jedrne atipije, nekroza, motnje v presledkovnih stikih, infiltracija imunskih celic in mikrovaskularne krvavitve *(25)*.

Nastanek fibroze pa ne pojasni akutnega zmanjšanja VT-epizod, ki se pojavi že nekaj dni po STAR *(13)*. Opaženi akutni učinki STAR na miokard v predkliničnih in kliničnih raziskavah so nekroza in apoptoza, poškodbe žilja, kapilarna tromboza in poškodbe mitohondrijev *(10, 13)*. Raziskave na živalih so dokazale tudi večje izražanje natrijevih kanalčkov $Na_V1.5$ in koneksina Cx34 ter aktivacijo signalne poti Notch, kar lahko pojasni takojšno elektrofiziološko spremembo v prevajanju *(26, 27)*.

Pri raziskovanju mehanizma učinkovanja radioterapije na srce so pomembne histološke preiskave miokardnega tkiva bolnikov, ki so prejeli STAR. Kiani in sodelavci so poročali o izsledkih prvega histopatološkega pregleda eksplantiranih src štirih bolnikov z neishemično kardiomiopatijo, ki so bili v preteklosti zdravljeni s STAR in so kasneje prejeli srčni presadek. Čas od prejema STAR do eksplantacije je bil 12–250 dni, izsledki proučevanj vseh štirih vzorcev pa so kazali na celične poškodbe, smrt in fibrozo. Makroskopski pregled tkiva je prikazal nepravilna porjavela področja endokarda z mehkim osrednjim območjem, obdana s krvavitvami in miokardno fibrozo. Pri histološkem pregledu obsevanih področij miokarda je bila vidna izguba celic miokarda, krvavitve, nekroza in intersticijski edem. V miokardu, ki je bil obsevan samo 12 dni pred eksplantacijo srca, je bila vidna samo subendokardna fibroza brez osrednjega utekočinjenja, v ostalih treh vzorcih pa je bila že prisotna gosta fibroza. V treh od štirih vzorcev je bila vidna fibroza žilja in reaktivne endotelijske celice. Preiskava obsevanega miokarda z elektronskim mikroskopom je razkrila degenerativne spremembe v celicah miokarda (izguba kontraktilnih elementov, edematozni mitohondriji in spremenjena področja interkalarnih diskov) *(28)*. Kautzner in sodelavci pa so poročali o rezultatih histološkega pregleda vzorcev miokarda treh bolnikov, ki so umrli tri, šest in devet mesecev po STAR. V vzorcu bolnika, ki je umrl po treh mesecih, je bila dokazana prisotnost kaspaze-3, ki deluje kot označevalec apoptoze. V vzorcu bolnika, ki je umrl po šestih mesecih, so bile vidne fibrozne regije, pri bolniku, ki je umrl po devetih mesecih, pa je bila vidna miokardna brazgotina *(29)*.

KLINIČNA POROČILA O UPORABI STEREOTAKTIČNE RADIOTERAPIJE ARITMIJ

Trenutno se STAR uporablja samo kot zadnja možnost zdravljenja pri bolnikih z napredovalo boleznijo srca, ki imajo ob nadaljevanju epizod VT zelo slabo prognozo. Do sedaj je bila STAR preizkušena le v določenih medicinskih ustanovah po svetu, med drugim tudi na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Pogoj za vključitev bolnikov v raziskave je večinoma neuspešno zdravljenje z antiaritmičnimi zdravili in vsaj ena katetrska ablacija (ali kontraindikacija za izvedbo katetrske ablacije).Vključeni bolniki so po navadi uvrščeni v razred III ali IV glede na klasifikacijo Newyorškega združenja za srce (New York Heart Association, NYHA), ki bolnike razvršča glede na stopnjo srčnega popuščanja; pri tem se upošteva omejitve med telesno dejavnostjo (težave z dihanjem, bolečina v prsih). V skoraj vseh kliničnih preizkusih STAR je na področje tarčnega tkiva dostavljen odmerek 25 Gy v eni frakciji. Uspešnost zdravljenja se spremlja glede na primerjavo števila ponovitev VT, ICD-šokov in ICD-spodbujanja pred zdravljenjem in po njem. Bolnike v raziskavah se je spremljalo 6–24 mesecev pred izvedbo STAR in 2–54 mesecev po zdravljenju. Po zdravljenju upoštevamo t. i. *blanking period* (6–12 tednov); tj. obdobje, ko dokončni učinki zdravljenja še

niso vidni, saj je glavni antiaritmični učinek STAR nastanek fibroze, ki pa se pojavi šele nekaj mesecev po zdravljenju. Neželeni učinki zdravljenja se spremljajo glede na Splošni terminološki kriterij za stranske učinke (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), z zdravjem povezana kakovost življenja pa se ocenjuje s kratko obliko vprašalnika s 36 vprašanji pri raziskavi zdravstvenih izidov (Medical Outcomes Study 23-item Short Form Health Survey, SF-36) *(9)*.

Leta 2015 je Loo s sodelavci poročal o prvem bolniku z refraktarno VT, ki je bil leta 2012 zdravljen s STAR. Bolnik je bil 71-letni moški s koronarno arterijsko boleznijo in VT, z zgodovino atrijske fibrilacije ter s kronično obstruktivno pljučno boleznijo. Kljub koronarnemu arterijskem obvodu, angioplastiki in vstavitvi ICD so se napadi VT nadaljevali. Tarčno tkivo se je nahajalo v miokardu levega ventrikla, s STAR je bilo dostavljenih 25 Gy v eni frakciji. Zdravljenje ni imelo akutnih ali poznih zapletov. Pri bolniku je bilo doseženo zmanjšanje števila epizod VT 2–9 mesecev po STAR ob stalnem prejemanju antiaritmičnih zdravil. Devet mesecev po STAR je bolnik umrl zaradi dihalne odpovedi, kongestivne srčne odpovedi in ponavljajočih se VT *(30)*.

Cuculich in sodelavci so leta 2017 poročali o prvi sistematsko preiskovani kohorti petih bolnikov z visoko rizično refraktarno VT, ki so bili zdravljeni s STAR. Vsi bolniki so jemali antiaritmična zdravila in bili že neuspešno zdravljeni s katetrsko ablacijo ali pa so imeli kontraindikacijo za tak način zdravljenja. Po klasifikaciji NYHA so bili uvrščeni v razred III ali IV. Bolniki so bili zdravljeni z enim samim obsevalnim odmerkom 25 Gy. Po šesttedenskem *blanking period* obdobju po zdravljenju se je pri njih število epizod VT zmanjšalo za 99,9 %, skupno število ICD-šokov je padlo s 55 pred STAR na 1 po STAR, skupno število epizod antitahikardnega spodbujanja pa s 6557 pred STAR na 3 po STAR. Učinki so bili opaženi pri vseh petih bolnikih. Trije bolniki so poročali o utrujenosti po terapiji. En bolnik je umrl zaradi kapi tri tedne po zdravljenju, a preiskava ni pokazala, ali je bila kap povezana s STAR ali s prej obstoječimi zdravstvenimi stanji, ki so povečala njegovo tveganje za kap *(11)*.

Cuculich in sodelavci so nato začeli s prospektivno raziskavo faze I in II ENCORE-VT. Vključenih je bilo 19 bolnikov, ki so bili prav tako kot v prejšnji raziskavi že neuspešno zdravljeni z antiaritmičnimi zdravili in s katetrsko ablacijo ali so imeli kontraindikacijo za katetrsko ablacijo, po klasifikaciji NYHA pa so bili uvrščeni v razred III ali IV. Med STAR je bilo dostavljenih 25 Gy sevanja v eni sami frakciji. Od 18 bolnikov jih je 17 preživelo prvih šest mesecev po zdravljenju. Pri 16 bolnikih, ki so imeli VT zdravljeno z ICD, se je število epizod VT v štirih in pol mesecih po vmesnem šesttedenskem *blanking period* obdobju zmanjšalo za 94 %, s skupno 1778 epizod VT pred STAR na 111 epizod VT po STAR. Skupno število ICD-šokov se je zmanjšalo z mediane vrednosti 4 na 0, število antitahikardnega spodbujanja pa z mediane vrednosti 81 na 3,5. Stranski učinki zdravljenja so bili glede na klasifikacijo CTCAE uvrščeni v razreda I in II; pogosti stranski učinki so bili utrujenost in hipotenzija, omedlevica, dispneja in slabost. Dva bolnika sta razvila pljučnico, pet bolnikov perikardno efuzijo. Šest bolnikov je bilo po zdravljenju vsaj enkrat sprejetih v bolnišnico zaradi srčne odpovedi *(31)*.

Lee in sodelavci so leta 2021 poročali o prvi izkušnji zdravljenja VT s STAR v Združenem kraljestvu. Vključenih je bilo sedem bolnikov z refraktarno VT, ki so se neuspešno zdravili z antiaritmičnimi zdravili in s katetrsko ablacijo ali pa so imeli kontraindikacijo za izvedbo ablacije. Bolniki so bili zdravljeni z enim odmerkom 25 Gy. Dva bolnika sta umrla v štirih tednih po zdravljenju zaradi napredovale srčne odpovedi, oba bolnika pa sta bila po klasifikaciji NYHA dodeljena v razred IV. Pri preostalih

petih bolnikih je bilo ugotovljeno 85-% zniževanje bremena VT (primerjava šest mesecev pred zdravljenjem in po njem), število skupnih ICD-šokov pa se je zmanjšalo s sedem na nič. Vseh pet bolnikov je lahko zmanjšalo odmerek ali prenehalo z uporabo antiaritmičnih zdravil. Dva bolnika sta po zdravljenju poročala o občutku utrujenosti razreda I glede na CTCAE, pri enem bolniku je prišlo do akutnega poslabšanja VT in potrebe po povečanju odmerka antiaritmičnih zdravil, pri drugem bolniku pa do nadaljevanja VT in potrebe po ponovni katetrski ablaciji po sedmih tednih. Še en bolnik je umrl devet mesecev po STAR, prav tako zaradi napredovale srčne odpovedi *(32)*.

Thosani in sodelavci so leta 2021 poročali o kliničnem primeru uporabe STAR pri 73-letnem bolniku z neishemično kardiomiopatijo in ponavljajočimi se VT z izvorom v bazalnem intramuralnem septumu. Zaradi verjetnosti, da ne bi uspeli doseči mesta izvora VT, in velike možnosti, da bi prišlo do atrioventrikularne blokade prevodne poti, katetrska ablacija za zdravljenje VT ni bila mogoča. Izvedena je bila STAR, dostavljen odmerek 25 Gy v eni frakciji, pred samo izvedbo postopka pa je bil bolniku vstavljen srčni spodbujevalnik za resinhronizacijsko zdravljenje zaradi nevarnosti pojava atrioventrikularne (AV) blokade prevodne poti zaradi samega postopka in zaradi nevarnosti ponavljajočih se VT. En dan po terapiji je EKG pokazal ohranjeno AV-prevajanje in nespremenjen interval PR. Štiri tedne po postopku je bilo AV-prevajanje še vedno nespremenjeno brez novih epizod obstojne VT. Nato je bolnik umrl zaradi nepričakovanega napredka multiplega mieloma. STAR torej ni povzročila očitnih sprememb na področju Hisovega snopa *(33)*.

Levis in sodelavci so leta 2022 poročali o primeru 73-letnega bolnika z napredujočo srčno odpovedjo, povečanim levim atrijem in refraktarno VT, ki je bil uspešno zdravljen s STAR kljub umetni mitralni zaklopki, ICD in kontrakcijski modulacijski napravi. Zdravljenje je potekalo z odmerkom 25 Gy, dostavljenim v eni frakciji. Po terapiji je bil bolnik pregledan po enem mesecu in nato na tri do štiri mesece naslednji dve leti. Kljub šibkemu zdravstvenemu stanju bolnika ni bilo zaznanih več nobenih epizod VT, prav tako je bolnik lahko prejemal znižan odmerek antiaritmičnih zdravil. Zaznanih ni bilo nobenih toksičnih učinkov na srčne strukture. K zelo dobri učinkovitosti zdravljenja naj bi prispevala natančna dozimetrična analiza obsevalnega načrta *(34)*.

Obvladovanje ES je zahtevno in ima pogosto slab izid. Ninni in sodelavci so leta 2022 izpeljali raziskavo s 17 bolniki z ES iz epizod VT. Pet bolnikov je imelo ES z nenehnimi VT, to so ponavljajoče se epizode obstojnih VT, ki trajajo več ur in se ponavljajo kljub ukrepanju. Pri teh bolnikih je prišlo do ponovitve epizod VT v enem do sedmih tednih po zdravljenju s STAR. Ostalih 12 bolnikov je imelo nižje breme VT, in sicer 4–17 epizod VT na dan sprejema zaradi ES. Pri sedmih od teh 12 bolnikov je prišlo do ponovitve VT v prvih šestih tednih po STAR. Breme VT pri vseh bolnikih se je v enem letu zmanjšalo za povprečno 91 % *(35)*.

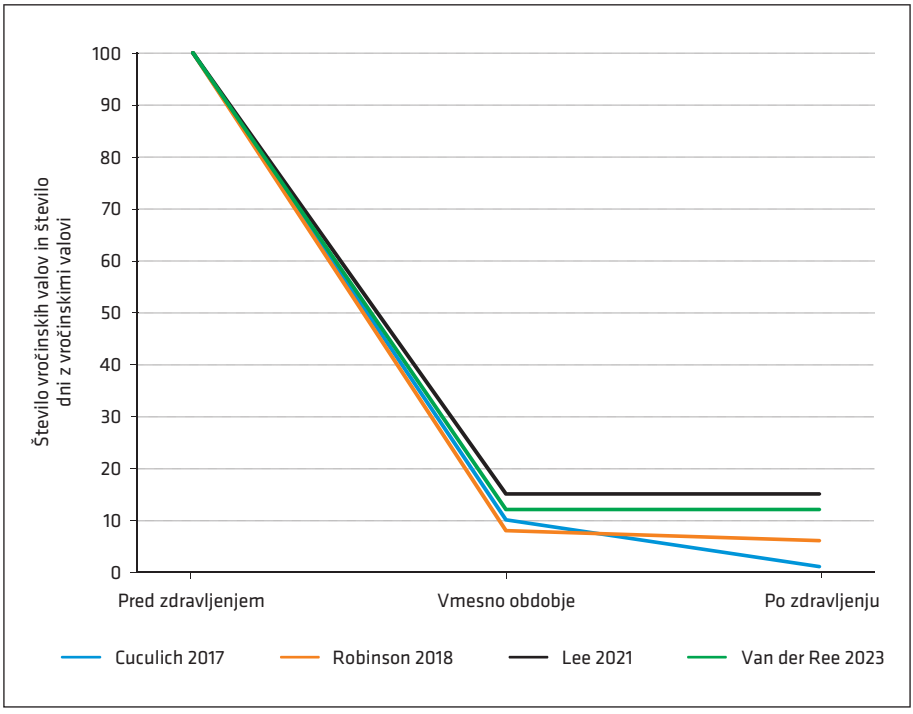
Van der Ree in sodelavci so v letu 2023 objavili poročilo o prvi zaključeni raziskavi uporabe STAR v Evropi. Vključenih je bilo šest bolnikov moškega spola z refraktarno VT, ki so bili, tako kot bolniki v drugih raziskavah, v preteklosti neuspešno zdravljeni z antiaritmičnimi zdravili in s katetrsko ablacijo ali pa so imeli kontraindikacijo za izvedbo ablacije. Trije bolniki so bili po klasifikaciji NYHA uvrščeni v razred II, trije pa v razred III. Med STAR je bilo dostavljenih 25 Gy sevanja v enem samem odmerku. Dva bolnika sta umrla sedem in 11 mesecev po zdravljenju zaradi vzrokov, ki niso bili povezani s srčnimi težavami, pri nobenem od teh bolnikov se epizode VT po STAR niso ponovile. Pri bolnikih je bilo ugotovljeno 88-% zmanjšanje vseh epizod VT, s povprečno 68 epizod pred zdravljenjem na

povprečno 9 epizod po zdravljenju (primerjava 12 mesecev pred zdravljenjem in po njem oz. prilagojeno za bolnika, ki sta med raziskavo umrla). Pri petih bolnikih so se epizode VT po zdravljenju ponovile. Pri treh od šestih bolnikov se je potreba po vsaj enem izmed antiaritmičnih zdravil zmanjšala za 50 % odmerka. Po zdravljenju so trije bolniki poročali o utrujenosti, en bolnik je imel epizodo asimptomatske prehodne miokardne okvare v nekaj urah po zdravljenju, pri drugem bolniku je prišlo do asimptomatskega perikardialnega izliva 24 ur po zdravljenju in do pljučnice 56 in 97 dni po zdravljenju. Še en bolnik je imel pljučnico 211 dni po zdravljenju, eden izmed bolnikov pa je imel nekaj dni pred smrtjo strdek v srcu *(36)*.

PREDNOSTI IN OMEJITVE STEREOTAKTIČNE RADIOTERAPIJE ARITMIJ

Povzetek učinkovitosti stereotaktične radioterapije pri zdravljenju prekatne tahikardije in primerjava z drugimi metodami zdravljenja

Katetrska ablacija je ključen način zdravljenja VT pri bolnikih s strukturno srčno boleznijo, navadno je kombinirana z uporabo antiaritmičnih zdravil in/ali z vstavitvijo ICD. Kot že omenjeno, lahko sama izvedba katetrske ablacije prinaša številna tveganja, v primeru slabe dostopnosti aritmogenega področja pa ni mogoča *(5, 12)*. V primerjavi s katetrsko ablacijo je STAR neinvazivna metoda, zato imamo manjšo



Slika 3. Relativno število epizod ventrikularne tahikardije (VT), izraženo v odstotkih pred zdravljenjem s stereotaktično radioterapijo prekatnih aritmij in po njem. Epizode je zaznal vsaditveni kardioverter defibrilator. Število VT je bilo spremljano v istem časovnem razmiku pred zdravljenjem in po njem (npr. pred 12 meseci in po 12 mesecih). Vmesno obdobje se navezuje na obdobje šestih tednov po zdravljenju (t. i. *blanking period*), podatki VT-epizod v tem času so bili navedeni samo v raziskavah Cuculicha in Robinsona, v drugih dveh raziskavah je privzeto enako število VT-epizod kot po zdravljenju.

verjetnost zapletov med postopkom, izvor aritmije pa lahko cilja tudi pri slabši dostopnosti področja *(9, 37)*. V raziskavah kaže dobro učinkovitost in nizko toksičnost, sam postopek bolniki kljub številnim pridruženim boleznim dobro prenašajo *(11, 31, 32, 36)*. Učinkovitost STAR, povzeta iz štirih raziskav, je prikazana na sliki 3.

Ponovitve prekatne tahikardije po stereotaktični radioterapiji

Čeprav je bila STAR v različnih raziskavah dokazana kot učinkovita metoda zdravljenja refraktarne VT, pri nekaterih bolnikih pride do ponovitve aritmij – te se lahko spontano razrešijo, izhajajo iz prvotno že abliranega aritmogenega področja ali pa so posledica drugega aritmogenega področja. Lahko se tudi uspešno zdravijo z uporabo antiaritmičnih zdravil, ki prvotno niso bila uspešna *(38)*.

Siklody in sodelavci poročajo o dveh primerih uspešne reablacije pri bolnikih, ki sta bila v preteklosti že neuspešno zdravljena s STAR z odmerkom 20 Gy. Pri prvem bolniku se je breme VT po prvem zdravljenju s STAR zmanjšalo za 60 %, VT pa je izhajala iz novega področja lateralno od prvotnega, na robu prejšnjega obsevanega tarčnega tkiva. Bolnik je bil ponovno zdravljen s STAR z odmerkom 20 Gy na novem področju izvora VT, kar je ponovno vodilo v zmanjšanje bremena VT. Pri drugem bolniku se je breme VT po prvi STAR najprej zmanjšalo za 95 %, po šestih mesecih pa je prišlo do ponovitve VT, ki je izhajala iz drugega področja kot prvotne VT; sledilo je 16 mesecev brez aritmij in nato ES, katerega VT so izhajale iz mesta, primerljivega izvoru prvotnih VT. Sekundarna radioterapija z 22,5 Gy je bila usmerjena na prvotno že obsevano področje in je spet vodila v odsotnost VT v prvih šestih mesecih. Pri nobenem bolniku ni bilo zaznane toksičnosti. Ponovitev VT po prvi STAR bi lahko bila posledica obsevanja premajhnega volumna aritmogenega področja VT ali uporabe nezadostnega odmerka sevanja *(39)*.

Razprava o omejitvah stereotaktične radioterapije pri zdravljenju prekatne tahikardije in usmeritve za prihodnje raziskave

Omejitve dosedanjih raziskav

Dosedanje raziskave, ki opisujejo uporabo STAR, so večinoma omejene na en sam medicinski center, imajo stroga vključitvena merila, posledično majhno število preiskovancev, bolnikov pa ne spremljajo dolgoročno *(36)*. Zaradi naštetih dejavnikov obstajajo še mnoga vprašanja o samem postopku zdravljenja ter dolgoročni učinkovitosti in varnosti.

Treba je oblikovati standardiziran protokol natančne določitve aritmogenega področja, pri tem pa so prisotne tehnične težave, saj vsi medicinski centri niso opremljeni z ustrezno opremo za pridobivanje slik, mapiranje srca in primerno dostavo predpisanega odmerka sevanja na linearnem pospeševalniku. Prav tako še vedno ne poznamo optimalnega odmerka sevanja – v večini dosedanjih raziskav so uporabili odmerek 25 Gy, izsevan v eni frakciji, čeprav ni znano, ali bi bili za večjo učinkovitost potrebni višji odmerki in kakšna bi bila njihova toksičnost. Dolgoročna učinkovitost in toksičnost STAR je prav tako še vedno neznanka. Izvedba STAR je, kot že omenjeno, omejena na ranljivo skupino bolnikov, ki imajo številne pridružene bolezni in slabo prognozo, kar lahko vpliva na učinkovitost in pojavnost neželenih učinkov zdravljenja. Npr. veliko bolnikov ima napredovalo srčno popuščanje, kar lahko vodi v oblikovanje novih aritmogenih področij in ponoven pojav VT. Pričakovano je smrtnost v taki skupini preiskovancev visoka (kar 20–50 %; ni znano, ali jo STAR izboljša), kar tudi onemogoča dolgoročno spremljanje izida zdravljenja *(9, 36, 40)*.

Usmeritve za prihodnje raziskave

Potrebna je izvedba nadaljnjih raziskav z večjim številom bolnikov in dolgotrajnim spremljanjem njihovega izida. Morda bi bilo smiselno uporabiti širša vključitvena merila. Zaželene bi bile tudi randomizirane raziskave, ki neposredno primerjajo uporabo STAR in katetrske ablacije *(9, 36)*.

Trenutno potekata dve klinični raziskavi na temo STAR. Leta 2021 se je začela klinična raziskava NCT04065802, ki je vključila 20 preiskovancev, ki se jim bo sledilo še šest mesecev po zdravljenju *(41)*. Leta 2022 pa se je začela klinična raziskava NCT05258422 faze II, ki predvideva vključitev devetih bolnikov in bo preizkušala uporabo odmerka 20 Gy v eni frakciji (za razliko od dosedanjih raziskav, ki so preizkušale uporabo odmerka 25 Gy), preiskovance pa se bo spremljalo pet let po izvedbi zdravljenja *(42)*.

Na evropski ravni se je leta 2021 začel projekt STOPSTORM, ki ga financira Evropska unija, njegov namen pa je klinično potrditi STAR za zdravljenje refraktarne VT. Med projektom se bodo podatki preteklih raziskav zbrali v potrditveno kohortno raziskavo, standardizirali se bodo postopki zbiranja podatkov pred samim postopkom in po njem, določili se bodo protokoli za določanje tarčnega tkiva zdravljenja in odmerki ter podale usmeritve za izbiro bolnikov. Na tak način bo lahko metoda STAR napredovala v pozno fazo kliničnega preskušanja *(43)*.

ZAKLJUČKI

STAR je obetavna metoda zdravljenja za bolnike z refraktarno VT, ki je za zdaj omejena na zdravljenje ranljivih bolnikov, ki so že izčrpali druge možnosti zdravljenja. Za zdaj obstaja še več neznank v povezavi z mehanizmom delovanja in dolgoročno učinkovitostjo ter varnostjo te metode.

LITERATURA

1. Harris P, Lysitsas D. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. BJA Educ. 2016 Jul; 16 (7): 221–9.
2. Buttner R, Burns E. Ventricular tachycardia – monomorphic VT [internet]. [place unknown] c2023 LITFL; 2023 [citirano 2023 Feb 16]. Dosegljivo na: https://litfl.com/ventricular-tachycardia-monomorphic-ecg-library/
3. Aldawoodi NN, Berman JM. Ventricular tachyarrhythmias [internet]. In: Fleisher LA, Roizen MF, eds. Essence of anesthesia practice. 3rd ed. Elsevier Inc.; 2010 [citirano 2023 May 2]. p. 379. Dosegljivo na: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437717204003320
4. Klabunde RE: Reentry [internet]. Indianapolis: Richard E. Klabunde; 2022 [citirano 2023 Feb 16]. Dosegljivo na: https://www.cvphysiology.com/Arrhythmias/A008c
5. Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, et al. EHRA/HRS expert consensus on catheter ablation of ventricular arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). Heart Rhythm. 2009 Jun; 6 (6): 886–933.
6. Srinivasan NT, Schilling RJ. Sudden cardiac death and arrhythmias. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2018 Jun; 7 (2): 111–7.
7. Eifling M, Razavi M, Massumi A. The evaluation and management of electrical storm. Tex Heart Inst J. 2011; 38 (2): 111–21.
8. Siedow M, Brownstein J, Prasad RN, et al. Cardiac radioablation in the treatment of ventricular tachycardia. Clin Transl Radiat Oncol. 2021 Feb; 31: 71–9.
9. Chalkia M, Kouloulias V, Tousoulis D, et al. Stereotactic arrhythmia radioablation as a novel treatment approach for cardiac arrhythmias: Facts and limitations. Biomedicines. 2021 Oct; 9 (10): 1461.
10. Whitaker J, Zei PC, Ahmad S, et al. The effect of ionizing radiation through cardiac stereotactic body radiation therapy on myocardial tissue for refractory ventricular arrhythmias: A review. Front Cardiovasc Med. 2022; 9: 989886.
11. Cuculich PS, Schill MR, Kashani R, et al. Noninvasive cardiac radiation for ablation of ventricular tachycardia. N Engl J Med. 2017 Dec; 377 (24): 2325–36.
12. Peichl P, Wichterle D, Pavlu L, et al. Complications of catheter ablation of ventricular tachycardia: A single-center experience. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014 Aug; 7 (4): 684–90.
13. Jumeau R, Ozsahin M, Schwitter J, et al. Stereotactic radiotherapy for the management of refractory ventricular tachycardia: Promise and future directions. Front Cardiovasc Med. 2020; 7: 108.
14. Volpato G, Compagnucci P, Cipolletta L, et al. Safety and efficacy of stereotactic arrhythmia radioablation for the treatment of ventricular tachycardia: A systematic review. Front Cardiovasc Med. 2022; 9: 870001.
15. Ratoša I. Uvod, zgodovina in prihodnost stereotaktičnega obsevanja. In: Stereotaktično obsevanje: novi izzivi zdravljenja v radioterapiji. Strokovno srečanje Združenja za radioterapijo in onkologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2020 Nov 27; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD; 2020. p. 1–3.
16. Ratoša I, Zobec Logar HB, But-Hadžić Jet al. Stereotaktično obsevanje: novi izzivi zdravljenja v radioterapiji. Strokovno srečanje Združenja za radioterapijo in onkologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2020 Nov 27; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD; 2020.
17. Ratoša I, Stanič K, Ovčariček T, et al. Oligometastatski rak. Onkologija. 2022 Dec. 26 (2): 22–8.
18. Sharma A, Wong D, Weidlich G, et al. Noninvasive stereotactic radiosurgery (CyberHeart) for creation of ablation lesions in the atrium. Heart Rhythm. 2010 Jun; 7 (6): 802–10.
19. Lehmann HI, Graeff C, Simoniello P, et al. Feasibility study on cardiac arrhythmia ablation using high-energy heavy ion beams. Sci Rep. 2016 Dec 20; 6: 38895.
20. But-Hadžić J. Obsevanje vretenc s stereotaktično radiokirurgijo. In: Stereotaktično obsevanje: novi izzivi zdravljenja v radioterapiji. Strokovno srečanje Združenja za radioterapijo in onkologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2020 Nov 27; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD; 2020. p. 23–6.
21. Bergom C, Bradley JA, Ng AK, et al. Past, present, and future of radiation-induced cardiotoxicity: Refinements in targeting, surveillance, and risk stratification. JACC CardioOncol. 2021 Sep; 3 (3): 343–59.
22. Galluzzi L, Vitale I, Michels J, et al. Systems biology of cisplatin resistance: Past, present and future. Cell Death Dis. 2014 May; 5 (5): e1257.
23. Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: When bad things happen to good cells. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007 Sep; 8 (9): 729–40.

24. Lehmann HI, Deisher AJ, Takami M, et al. External arrhythmia ablation using photon beams: Ablation of the atrioventricular junction in an intact animal model. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2017 Apr; 10 (4): e004304.
25. Zhang DM, Szymanski J, Bergom C, et al. Leveraging radiobiology for arrhythmia management: A new treatment paradigm? Clin Oncol (R Coll Radiol). 2021 Nov; 33 (11): 723–34.
26. Antolič B, Ratoša I. Stereotaktična radioterapija za zdravljenje refraktarnih prekatnih tahikardij. In: Slovenska aritmologija 2022. Združenje kardiologov Slovenije; 2022 Oct 21–22; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije; 2022. p. 87–88.
27. Zhang DM, Navara R, Yin T, et al. Cardiac radiotherapy induces electrical conduction reprogramming in the absence of transmural fibrosis. Nat Commun. 2021 Sep 24; 12 (1): 5558.
28. Kiani S, Kutob L, Schneider F, et al. Histopathologic and ultrastructural findings in human myocardium after stereotactic body radiation therapy for recalcitrant ventricular tachycardia. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2020 Nov; 13 (11): e008753.
29. Kautzner J, Jedlickova K, Sramko M, et al. Radiation-induced changes in ventricular myocardium after stereotactic body radiotherapy for recurrent ventricular tachycardia. JACC Clin Electrophysiol. 2021 Dec; 7 (12): 1487–92.
30. Loo BW, Soltys SG, Wang L, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the treatment of refractory cardiac ventricular arrhythmia. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015 Jun; 8 (3): 748–50.
31. Robinson CG, Samson PP, Moore KMS, et al. Phase I/II trial of electrophysiology-guided noninvasive cardiac radioablation for ventricular tachycardia. Circulation. 2019 Jan; 139 (3): 313–21.
32. Lee J, Bates M, Shepherd E, et al. Cardiac stereotactic ablative radiotherapy for control of refractory ventricular tachycardia: initial UK multicentre experience. Open Heart. 2021 Nov; 8 (2): e001770.
33. Thosani A, Trombetta M, Shaw G, et al. Stereotactic arrhythmia radioablation for intramural basal septal ventricular tachycardia originating near the His bundle. HearRhythm Case Rep. 2021 Jan; 7 (4): 246–50.
34. Levis M, Dusi V, Magnano M, et al. A case report of long-term successful stereotactic arrhythmia radioablation in a cardiac contractility modulation device carrier with giant left atrium, including a detailed dosimetric analysis. Front Cardiovasc Med. 2022; 9: 934686.
35. Ninni S, Gallot-Lavallée T, Klein C, et al. Stereotactic radioablation for ventricular tachycardia in the setting of electrical storm. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2022 Sep; 15 (9): e010955.
36. van der Ree MH, Dieleman EMT, Visser J, et al. Non-invasive stereotactic arrhythmia radiotherapy for ventricular tachycardia: results of the prospective STARNL-1 trial. Europace. 2023 Mar; 25 (3): 1015–24.
37. Molon G, Giaj-Levra N, Costa A, et al. Stereotactic ablative radiotherapy in patients with refractory ventricular tachyarrhythmia. Eur Heart J Suppl. 2022 May; 24 (C): C248–53.
38. Herrera Siklody C, Jumeau R, Ozsahin M, et al. Causes of recurrences after stereotactic radio-ablation for refractory ventricular tachycardia. Eur Heart J. 2020 Nov; 41 (2): ehaa946.0762.
39. Herrera Siklody C, Pruvot E, Pascale P, et al. Refractory ventricular tachycardia treated by a second session of stereotactic arrhythmia radioablation. Clin Transl Radiat Oncol. 2022 Aug; 37: 89–93.
40. Shangguan W, Xu G, Wang X, et al. Stereotactic radiotherapy: An alternative option for refractory ventricular tachycardia to drug and ablation therapy. J Clin Med. 2022 Jun; 11 (12): 3549.
41. ClinicalTrials.gov: Stereotactic arrhythmia radioablation for ventricular tachycardia management [internet]. U.S. National Library of Medicine; 2019 [citirano 2023 Mar 14]. Dosegljivo na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04065802
42. ClinicalTrials.gov: Stereotactic arrhythmia radioablation for ventricular tachycardia (StAR-VT) (StAR-VT) [internet]. U.S. National Library of Medicine; 2022 [citirano 2023 Mar 14]. Dosegljivo na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05258422
43. Cordis, European Commission: A prospective European validation cohort for stereotactic therapy of re-entrant tachycardia [internet]. Cordis, European Commission; 2021 [citirano 2023 Mar 14]. Dosegljivo na: https://cordis.europa.eu/project/id/945119

Prispelo 7. 4. 2023