

Stereotaktická radioterapie v léčbě komorových tachykardií – realita nebo fikce?

Stereotactic radiotherapy in treating ventricular tachycardias: reality or fiction?

Josef Kautzner, Marek Šramko

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Pacienti se strukturním onemocněním srdce různé etiologie, které je charakterizováno přítomností jizevnaté tkáně nebo fibrózy, mají zvýšené riziko komorových arytmií a náhlé srdeční smrti. V současnosti je nejlepším strategií k prevenci náhlé srdeční smrti implantace kardioverteru-defibrilátoru, a to jak u sekundární prevenci, tak i u nemocných, kteří jsou rizikováni, ale ještě žádnou komorovou arytmií neměli (primární prevence) (1, 2). Problémem je, že ICD sice dovede komorové arytmie účinně přerušit, ale nebrání jejich vzniku. Nejlepším řešením je zatím katetrizační ablace. Současné strategie katetrizační ablace umožňují extenzivní modifikaci substrátu v naprosté většině případů. Tato metoda dokáže vyřešit i elektrickou bouři a v některých případech může jít o život zachraňující výkon (3, 4, 5, 6, 7).

Selhání katetrizační ablace bývá většinou z důvodu nemožnosti dosažení kritické části substrátu z různých důvodů, jako je její hluboké uložení, přítomnost trombu a epikardiálních adhezí nebo nemožnost epikardiálního mapování po předchozím chirurgickém výkonu. Data z velkého centra ukazují, že takové případy mohou tvořit okolo 10 % všech ablací u strukturního postižení srdce (8).

V posledních letech se objevily první zprávy o možnosti použití stereotaktické radioterapie cílené na arytmogenní substrát v komorové svaluvině. První kazuistika dokumentovala úspěšné ozáření u 71letého nemocného s těžkou poinfarktovou dysfunkcí (LVEF 24%) v roce 2012, který měl v anamnéze revaskularizační operaci a vyskytovaly se u něj četné epizody komorových

tachykardií (9). Po ozáření dávkou 33 Gy došlo postupně k omezení terapií ICD a antiarytmika mohla být snížena. Nicméně pacient zemřel po devíti měsících na respirační selhání a vyskytovaly se u něj opět komorové arytmie.

Skupina z Třince a Ostravy publikovala první případ stereotaktické radioterapie již v roce 2014 (10). Šlo o 72letou nemocnou s recidivujícími komorovými tachykardiemi a rekurentní bouří, která trpěla dilatační kardiomyopatií a měla těžkou dysfunkci levé komory (LVEF 25%). Endo a epikardiální ablace selhala v modifikaci substrátu a pacientka byla indikována pro vyčerpání léčebných možností k radioterapii. Arytmogenní substrát byl uložen posterolaterálně a do této oblasti byla cílena dávka 25 Gy. Již za deset dní po výkonu došlo k významnému poklesu extrasystol z 9–10 % na 1–3 %. Nebyla zaznamenána žádná setrvalá komorová tachykardie ani žádná toxicita, vyjma mírného vzestupu vysoce senzitivního troponinu.

První sérii pěti nemocných s komorovou tachykardií léčených radioterapií publikovali Cuculich et al. (11). Pacienti byli po selhané katetrizační ablaci a měli provedeno neinvazivní EKG mapování na povrchu hrudníku, které mělo sloužit k lepší definici kritické komponenty arytmogenního substrátu. Tato informace v kombinaci se zobrazením jizvy pomocí zobrazovacích metod umožnila definovat objem tkáně k ozáření. K léčbě bylo použito lineárního akcelérátoru (TrueBeam, Varian Medical Systems, Palo Alto). Autoři pozorovali u 99,9 % během jednoho roku sledování významnou 99,9 % redukci epizod komorové tachykardie, nicméně u některých

pacientů s pomocí antiarytmik nebo opakované ablace. Později publikovala stejná skupina dosud největší prospektivní studii s 19 pacienty, kteří měli refrakterní komorovou tachykardii při strukturním onemocnění nebo kardiomyopatii navozenou předčasnými komorovými stahy (ENCORE VT study) (12). K cílení ozáření bylo opět použito CT, magnetické rezonance, pozitronové emisní tomografie a mapování na povrchu hrudníku. Opět byla pozorována významná redukce epizod komorových tachykardií nebo počtu ektopie (o 75 %, resp. 89 %) a došlo ke snížení antiarytmické medikace. Přežití po 12 měsících dosáhlo 72 % a tři úmrtí byla spojena s rekurencemi komorových tachykardií. Dva nemocní měli známky toxicity (třída III) a to srdeční selhání a perikarditidu. Dalších pět mělo asymptomatické perikardiální výpotky a dva radiační pneumonitis.

Recentně jsme publikovali první zkušenosti získané v průběhu radioterapie komorových arytmií u deseti nemocných z Kardiocentra Nemocnice Podlesí v Třinci (13). Šlo o pacienty po předchozí neúspěšné katetrizační modifikaci arytmogenního substrátu pro komorové arytmie při strukturním postižení srdce. Na rozdíl od předchozí série bylo použito jiného zdroje záření, jmenovitě robotického systému CyberKnife, který dovoluje cílenější aplikaci záření s kompenzací na respiraci. Lokalizace substrátu komorových arytmií byla založena na endo nebo epikardiálním elektroanatomickém mapování a mapy byly korelovány nepřímo se zobrazením levé komory pomocí CT. Výsledkem byl menší cílový objem v porovnání se studií ENCORE VT (22,2 ml, rozptyl

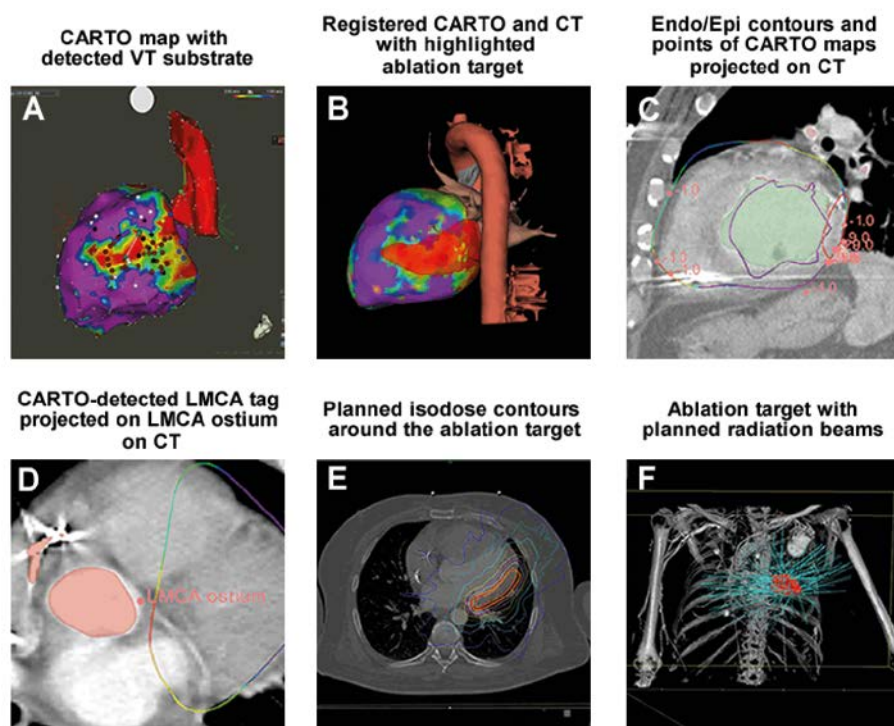
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc., FESC, joka@medicon.cz

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1 958/9, 140 21 Praha 4

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2019; 18(4): 189–191

Obr. 1. Ukázka registrace elektroanatomické mapy substrátu v laterální části levé komory v levé boční projekci (CARTO Biosense Webster) s CT angiografií ve stejné projekci; kontury substrátu se promítnou na CT obraz a slouží k plánování radioterapie



14,2 až 29,6 ml versus 98,9 ml, rozptyl 60,9 až 298,8 ml). Z hlediska účinnosti došlo v naší kohortě k signifikantnímu poklesu výskytu setrvalých komorových tachykardií z 212 na 26 ($p=0,012$). Bylo to o něco méně než ve studii ENCORE VT (ze 119 na 3). Důvodem může být podstatně větší objem ozáření tkáně a také nepřerušené podávání antiarytmik ve zmíněné studii v porovnání s našimi daty. U dvou našich nemocných nebyl efekt významný a u dvou byl velmi oddálený (3 a 6 měsíců). Podobně oddálený účinek jsme pozorovali u dalšího nemocného se srdečním fibromem, který provázal výskyt komorových arytmií. Po ozáření došlo k postupnému ústupu arytmií v průběhu šestiměsíčního sledování (14). Na druhou stranu byl popsán kazuisticky okamžitý efekt ozáření (15). Tři pacienti v našem souboru zemřeli, jeden na Alzheimerovu chorobu a dva na progresi srdečního selhání. Ve studii ENCORE VT zemřeli tři pacienti na komorové arytmie (12). Toxicita v našem souboru byla nízká, ve čtyřech případech šlo o nauzeu ustupující po antieme-

ticích. Ve dvou případech byla zaznamenána progresie postižení mitrální chlopně.

Jakkoliv je metoda radioterapie atraktivní a nabízí možnost budoucího ovlivnění substrátu komorových arytmií neinvazivní cestou bez předchozí katetrizační ablace, je potřeba zmínit řadu otázek, kterými je v současnosti obestřena. V první řadě není jasné, jaký je přesný mechanismus působení. Z experimentálních prací je evidentní, že čím vyšší dávka, tím více lze prokázat v ozáření tkáni fibrózy (16, 17, 18, 19). Účinky záření jsou však mnohočetné a zřejmě nejdůležitějším je apoptóza kardiomyocytů. Podobně nejasná je rychlost účinku radioterapie. Experimentální práce naznačují, že efekt se dostavuje až po řadě týdnů. Tomu odpovídá i většina klinických zkušeností. Hlavním otázkem je dlouhodobá bezpečnost radioterapie cílené na srdce. Onkologická literatura například prokázala kardiotoxicitu až u 23 % pacientů, kteří prodělali ozáření plicního tumoru s eskalovanou

dávkou, zasahující srdce (20). Medián manifestace postižení byl 26 měsíců. Výskyt toxicity byl závislý na dávce a nejvyšší při dávce 20 Gy. Vyskytly se případy výpotků, konstriktivní perikarditidy nebo infarktů myokardu. Rozbor 64 studií s ozařováním okolních orgánů ukázal, že vysoké dávky zasahující srdce (nad 40 Gy) byly spojeny se zvýšeným výskytem úmrtí nejasného původu (21). Tato dávka vedla také k výskytu perikardiálních výpotků. Otázkou je i to, jaký je nevhodnější zářič. Porovnání léčebných plánů od stejného pacienta pro technologii CyberKnife nebo TrueBeam ukázalo podobný efekt (22). Nicméně, porovnáme-li citované studie, cílový objem ozáření tkáně v naší studii s technologií CyberKnife byl prakticky 4x menší než při použití TrueBeam. Lepší kompenzace dýchání je u CyberKnife vykoupěna délkou ozařování (v průměru 68 min). Pro True Beam činila pouze 15,3 min. V současnosti jsme vypracovali co nejpřesnější určení cílového terapeutického objemu pomocí exportu dat z elektroanatomického systému do CT obrazu (obrázek 1). To by mělo zajistit jednoznačně kvalitnější definici cíle ozáření na rozdíl od nepřímého určení pomocí mapování na povrchu hrudníku, které bylo použito ve studii ENCORE VT. Mapování na povrchu hrudníku totiž může určit v nejlepším případě pouze exit arytmiie z arytmogenního substrátu. Kritická část okruhu může být lokalizována na jiném místě. Naše metoda bude použita při mapování v expertním centru u přesně definované skupiny nemocných, kteří nejsou v terminální fázi srdečního selhání. Všichni pacienti budou prospektivně sledováni i pro případné projevy pozdní toxicity.

Výše uvedený text ukazuje, že radioterapie komorových arytmií představuje na jedné straně zcela nový terapeutický směr, ale na druhé straně je aplikace této metody na úplném začátku. Stále převažuje řada nejasností o povaze působení a nevhodnějším způsobu aplikace záření. V této fázi by měla být metoda použita pouze k léčbě jinak nezvládnutelných komorových arytmií, a to v rámci výzkumného projektu.

LITERATURA

1. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000; 21: 2071–2078.
2. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, et al. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with

- left ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of 10 primary prevention trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2166–2172.
3. Mallidi J, Nadkarni GN, Berger RD, et al. Meta-analysis of catheter ablation as an adjunct to medical therapy for treatment of ventricular tachycardia in patients with structural

heart disease. *Heart Rhythm* 2011; 8: 503–510.

4. Marchlinski FE, Haffajee CI, Beshai JF, et al. Long-term success of irrigated radiofrequency catheter ablation of sustained ventricular tachycardia: post-approval THERMOCOOL VT trial. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 674–683.

5. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, et al. Ventricular tachycardia ablation versus escalation of antiarrhythmic drugs. *N Engl J Med* 2016; 375: 111–121.
6. Aldhoon B, Wichterle D, Peichl P, et al. Outcomes of ventricular tachycardia ablation in patients with structural heart disease: The impact of electrical storm. *PloS one* 2017; 12: e0171830.
7. Maskoun W, Saad M, Abualsuod A, et al. Outcome of catheter ablation for ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2018; 267: 107–113.
8. Tokuda M, Kojodjojo P, Tung S, et al. Acute failure of catheter ablation for ventricular tachycardia due to structural heart disease: causes and significance. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000072.
9. Loo Jr BW, Soltys SG, Wang L, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the treatment of refractory cardiac ventricular arrhythmia. *Circulation: Arrh & Electrophysiol* 2015; 8: 748–750.
10. Cvek J, Neuwirth R, Knybel L, et al. Cardiac radiosurgery for malignant ventricular tachycardia. *Cureus* 2014; 6(7).
11. Cuculich PS, Schill MR, Kashani R, et al. Noninvasive cardiac radiation for ablation of ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 2017; 377: 2325–2336.
12. Robinson CG, Samson PP, Moore KM, et al. Phase I/II Trial of Electrophysiology-Guided Noninvasive Cardiac Radioablation for Ventricular Tachycardia. *Circulation* 2019; 139: 313–321.
13. Neuwirth R, Cvek J, Knybel L, et al. Stereotactic radiosurgery for ablation of ventricular tachycardia. *Europace* 2019; 21: 1088–1195.
14. Haskova J, Peichl P, Pirk J, et al. Stereotactic radiosurgery as a treatment for recurrent ventricular tachycardia associated with cardiac fibroma. *HeartRhythm Case Reports* 2018; 5: 44–47.
15. Jumeau R, Ozsahin M, Schwitter J, et al. Rescue procedure for an electrical storm using robotic non-invasive cardiac radio-ablation. *Radiother Oncol* 2018; 128: 189–191.
16. Sharma A, Wong D, Weidlich G, et al. Noninvasive stereotactic radiosurgery (CyberHeart) for creation of ablation lesions in the atrium. *Heart Rhythm* 2010; 7: 802–810.
17. 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: 1420–1427.
18. 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.
19. Spetz J, Moslehi J, Sarosiek K, et al. Radiation-induced cardiovascular toxicity: Mechanisms, prevention and treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018; 20: 31.
20. Wang K, Eblan MJ, Deal AM, et al. Cardiac toxicity after radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer: Pooled analysis of dose escalation trials delivering 70 to 80 Gy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1387–1394.
21. Niska JR, Thorpe CS, Allen SM, et al. Radiation and the heart: systematic review of dosimetry and cardiac endpoints. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018; 16: 931–950.
22. Wang L, Fahimian B, Soltys SG, et al. Stereotactic arrhythmia radioablation (STAR) of ventricular tachycardia: a treatment planning study. *Cureus* 2016; 8(7): e694.