

## ·综述 General review·

## 心律失常无创立体定向放射消融治疗研究进展

石 伟, 包和婧

**【摘要】** 导管消融是治疗快速性心律失常的有效手段,但对部分患者难以达到理想的效果。立体定向放射治疗(SBRT)是一种无创精准治疗实体肿瘤的成熟技术。随着成像技术发展和追踪动态目标技术应用,SBRT 逐渐应用于心脏目标的无创消融,破坏心律失常的基质。有限的临床经验表明,无创放射消融治疗室性心动过速和心房颤动等心律失常是可行、早期有效和安全的,值得进一步临床评估。该文综述心律失常无创 SBRT 研究进展。

**【关键词】** 立体定向放射治疗; 心律失常; 室性心动过速; 心房颤动

中图分类号:R541 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2022)-11-1124-04

**Research progress in noninvasive stereotactic arrhythmia radioablation** SHI Wei, BAO Hejing.  
Department of Cardiology, Affiliated Three Gorges Hospital of Chongqing University, Chongqing 404000,  
China

Corresponding author: BAO Hejing, E-mail: 775402234@qq.com

**【Abstract】** Catheter ablation has become an effective treatment for rapid arrhythmia, but it is difficult to achieve ideal results in some patients. Stereotactic body radiotherapy(SBRT), or known as stereotactic arrhythmia radioablation(STAR), is a well-established technique for noninvasive precision treatment of solid tumors. With the development of imaging technology and the application of tracking the dynamic target technology, SBRT has been gradually applied to the noninvasive ablation treatment of cardiac targets, it destroys the matrix that causes arrhythmia. Limited clinical experience so far has indicated that noninvasive radiation ablation for arrhythmia disorders like ventricular tachycardia, atrial fibrillation (AF), etc. is clinically feasible, early effective and safe, therefore, it is worthy to make a further evaluation of this technique in clinical practice. This review summarizes the progress of noninvasive SBRT for arrhythmia. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 1124-1127)

**【Key words】** stereotactic body radiotherapy; arrhythmia; ventricular tachycardia; atrial fibrillation

导管消融已广泛应用于治疗各种快速性心律失常,这是对药物难治的巨大进步。其原理是消融导管直接接触心脏组织并传递能量,通过改变解剖学基质治疗心律失常。但其临床总治疗成功率和并发症发生率差异很大。对部分电生理机制复杂、起源部位较深或心外膜的心律失常,导管消融治疗常无效<sup>[1]</sup>。虽探索出一些替代技术消融深部组织,如冠状动脉乙醇消融或线圈栓塞、双极射频消融、外科消融等,但临床适应证很窄,总体效果亦不理想;导管消融治疗心房颤动(房颤)、心肌梗死后室性心动过速(室速)等存在较高的复发率和并发症发生率<sup>[2-4]</sup>;

还有部分患者存在导管消融禁忌。因此,需探索新的治疗技术。立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)利用靶标三维定位原理,将高剂量射线精准投送至靶标位置,可无创立体地消融病灶而不显著影响邻近组织,已广泛应用于全身多部位恶性实体肿瘤放射治疗<sup>[5-6]</sup>。随着成像技术和追踪动态目标技术的融合发展,SBRT 逐渐应用于心脏目标。多模式成像和不断进步的电生理标测技术提供了可视化的心律失常解剖学基质部位,SBRT 通过实时跟踪、无创消融基质目标治疗心律失常,被称为立体定向心律失常放射消融(stereotactic

arrhythmia radioablation, STAR)。本文旨在对 STAR 研究进展进行综述。

## 1 发展概况

20 世纪 50 年代, 最初的 SBRT 系统是治疗颅内病变的伽马刀系统, 来源于球面的多个钴源  $\gamma$  射线聚焦在大脑组织的目标容积上, 其不能应用于颅外目标。后来, 引入基于直线加速器的外科放射治疗, X 线替代了  $\gamma$  射线。90 年代, 开发出赛博刀 (CyberKnife), 其精度提高到亚毫米级, 且也可用于颅外全身目标。SBRT 是从多个角度发射多个低剂量电离辐射束汇聚成高剂量射线到靶组织, 导致细胞 DNA 双链断裂而凋亡和血管损伤而局部缺血, 引起局部组织破坏, 可能需数月才出现效果<sup>[7]</sup>。作为治疗实体肿瘤的成熟技术, SBRT 要实现对心脏病灶精准治疗, 必须要克服在呼吸和心脏周期性运动中定位病灶的挑战。随着成像技术的发展, 多模式成像可以区分健康组织及病灶目标; 利用呼吸门控技术及射线基准标记对运动位置进行校正, 补偿呼吸和心脏运动, 在心脏舒缩与呼吸运动中实时追踪病灶目标而确定心脏目标容积<sup>[6]</sup>。现代放射技术可将治疗剂量射线精准地投送到目标容积, 而邻近正常组织的射线剂量显著降低。多种技术的配合应用使 SBRT 无创消融心脏病灶成为可能。

2010 年, Sharma 等<sup>[8]</sup>在猪模型中进行 SBRT 心脏目标的可行性研究, 利用 SBRT 系统以不同剂量分别无创消融腔静脉窦峡部、房室结、肺静脉左心房交界区或左心耳, 结果显示 25 Gy 及以上射线剂量能产生电生理效应, SBRT 可导致腔静脉窦峡部、房室结传导阻滞和肺静脉左心房交界区的电压显著降低, 未观察到自发性心律失常, 病理检查显示靶点组织病理改变与放射效应一致, 靶点外组织无放射性损伤。证明 SBRT 在不损伤周围组织的情况下产生心脏靶向性损伤的可行性, 值得在心律失常治疗中进一步探索。2015 年, Bode 等<sup>[9]</sup>报道对猪左心房肺静脉交界区行无创电隔离研究, 先行靶区基线电生理标测, 再应用直线加速器, 在 22.5~40 Gy 剂量范围内, 以不同单一均匀剂量分别行环肺静脉放射消融, 6 个月后重复电生理标测并进行组织学检查, 结果显示靶肺静脉电位降低, 且与放射剂量相关; 40 Gy 消融后出现完全性心房肺静脉传导阻滞; 消融剂量 > 30 Gy 时, 靶肺静脉肌层见透壁瘢痕形成。该研究表明 SBRT 无创电隔离肺静脉治疗房颤是可能的。2016 年, Lehmann 等<sup>[10]</sup>报道对猪心脏

进行无创消融研究, 结果显示消融后靶区电位降低, 纤维化是消融效应的主要结果, 高剂量射线 (40~55 Gy) 导致心脏组织电脉冲传播减慢和中断; 随访 6 个月, 食管、气管或神经组织未见损伤, 冠状动脉未见反应; 各消融组与假手术组比较左心室射血分数差异无统计学意义; 在任何射线束入口处也未见皮肤反应。以上动物实验证实了 SBRT 应用于心脏目标治疗心律失常的可行性。近期, Chang 等<sup>[11]</sup>报道对犬全肺静脉无创放射治疗电隔离的可行性研究, 结果表明该放射治疗技术在进一步确认安全性后可应用于人类。

2016 年, Loo 等<sup>[12]</sup>报道首例接受 STAR 治疗的 71 岁冠心病患者 (有冠状动脉旁路移植史和单腔心脏复律除颤器植入史), 射血分数为 24%, 反复发作室速且药物难以控制, 导管消融有相对禁忌, 经 STAR 尝试治疗 (放射剂量在心肌中层中央广泛瘢痕区最大为 33 Gy, 在其边缘处降至 25 Gy) 后其室速发作明显减少, 随访显示总室速发作次数由术前 2 个月平均 562 次/月减少至术后 2~9 个月平均 52 次/月, 未出现相关并发症。表明临床 STAR 治疗可行。其后有学者进一步探索无创消融治疗心律失常, 4 例患者成功完成治疗, 其中 2 例为基于瘢痕的室速, 药物及导管消融治疗失败, 1 例为起源于左心室顶部的特发性室速, 心内/外膜消融导管均不能到达, 1 例为药物难治性房颤, 所有患者均接受 25 Gy 单次消融, 房颤患者接受环肺静脉大面积消融, 结果显示 4 例心律失常负荷均减轻, 房颤患者术后 6~12 个月间有复发, 未见任何并发症<sup>[13]</sup>。近期, 黄丽洪等<sup>[14]</sup>也报道了 SBRT 治疗难治性室性心律失常的早期有效性和安全性。临床研究表明, 对于当前疗法治疗失败或有禁忌证的心律失常患者, STAR 可能提供了一种可行的治疗选择。现临床探索阶段, STAR 主要应用于如下人群: 有心律失常起源的解剖学基础、导管消融失败或禁忌的室速患者及药物难治性房颤患者。

## 2 消融室速

难治性室速常发生在心肌瘢痕处。与导管消融标测低电压区不一样, STAR 主要应用无创技术识别室速解剖基质。应用影像技术如超声、CT、MRI、单光子发射 CT (SPECT) 及正电子发射断层成像 (PET) 等识别瘢痕区, 结合体表心电图、心电图成像、腔内电生理标测 (导管消融失败者), 可确定室速起源部位和深度, 通过消融瘢痕基质治疗室速。

临床上无创消融室速步骤大致如下:首先可通过 MRI 等解剖瘢痕成像及核素代谢成像,再加上电生理成像识别室速基质部位,构建临床目标容积;随后在放射治疗系统中追踪基准标记成像,创建具有呼吸和心脏运动补偿的心脏目标容积,制定消融计划;最后对患者定位、对准,设定 X 线剂量对目标容积消融,同时监测患者心电图<sup>[8]</sup>。

Cuculich 等<sup>[15]</sup>对 STAR 治疗室速进行临床研究,5 例植入心脏复律除颤器的难治性室速患者于清醒状态下接受 25 Gy 单次无创消融治疗,平均消融 14 min;在 6 周“空白期”后,46 例患者月中出现 4 次室速,比基线减少 99.9%;所有患者消融后室速发作均减少,平均左心室射血分数较前未降低,心脏复律除颤器电极阈值及阻抗未见不良效应;3 个月时邻近肺组织出现轻度炎症改变,1 年后消失。表明 STAR 可明显减轻室速负荷且相对安全。近期,Neuwirth 等<sup>[16]</sup>报道对 10 例结构性心脏病患者伴导管消融失败的难治性室速进行 SBRT 治疗,消融剂量为 25 Gy,治疗时间平均 68 min,过程中无任何并发症;结果显示术后 4 例出现恶心,1 例逐渐出现二尖瓣反流,随访期间(中位 28 个月)室速负荷较前减轻 87.5%。Robinson 等<sup>[17]</sup>报道电生理指导的无创 STAR 治疗室速的前瞻性临床试验结果,19 例患者以剂量 25 Gy 单次消融,平均治疗时间 15.3 min;随访 6 个月,室速发作中位数由 119 次减少至 3 次,89% 患者室速发作次数或室性早搏负荷减少了 75%,抗心律失常药物使用率由 59% 下降至 12%,生活质量问卷提示部分指标有所改善。提示无创 STAR 在短期风险适中情况下可显著降低室性心律失常负荷,减少抗心律失常药物使用,改善生活质量;术后 90 d 内,未观察到急性不良反应,少数患者出现延迟性心包炎/积液和肺炎,经治疗好转。Carbucicchio 等<sup>[18]</sup>设计前瞻性(I b/II 期)研究,评价多模式成像 STAR 治疗室速的安全性和有效性,拟纳入 15 例患结构性心脏病和顽固性室速患者,随访期限 12 个月。近期报道了该研究的初步结果,已有 7 例患者接受 SBRT 治疗,随访 8 个月(中位数)未发生与治疗相关的严重不良事件;6 个月时所有患者室速发作明显减少,未再发电风暴。初步证实 STAR 治疗室速的有效性和安全性<sup>[19]</sup>。

### 3 治疗房颤

房颤发病率高,常导致心力衰竭、脑卒中等不良后果。导管消融治疗可改善病情,提高生活质量,

但部分患者效果并不十分理想或存在导管消融禁忌。导管消融主要术式是肺静脉电隔离。有研究提示量化消融后的左心房、肺静脉瘢痕可评估房颤复发的风险<sup>[20]</sup>,而 SBRT 可致环肺静脉透壁瘢痕形成<sup>[10]</sup>。理论上 SBRT 可无创治疗房颤,其过程大致如下:先寻找或安置基准标记,然后行心脏增强 CT 扫描,三维重建左心房,识别并标记环肺静脉消融目标,同时应避免包围其他关键结构;接着导入放射治疗系统,制定消融计划;最后设定剂量,以基准标记为指导追踪目标部位完成环肺静脉消融<sup>[21]</sup>。

Monroy 等<sup>[22]</sup>报道首次 STAR 治疗房颤病例,患者为 59 岁男性,患阵发性房颤 7 年以上,伴呼吸困难及心悸症状,抗凝药及抗心律失常治疗出现不良反应,有缺血性脑卒中病史,希望避免在左心房进行导管操作,故决定通过赛博刀进行环肺静脉无创消融治疗房颤;术后患者保持窦性心律,6 个月后房颤复发,但无症状;随访期间无食道、呼吸道及心包症状;术后 1 年行增强 MRI 检查,在左心耳底部、左房顶部和冠状窦附近有延迟增强信号较前增加,可能是消融瘢痕形成。提示 STAR 可能为阵发性房颤提供了一种有前途的无创治疗选择。Shoji 等<sup>[23]</sup>报道对 3 例癌症患者的药物难治性房颤,以 25~30 Gy 剂量成功进行 STAR 治疗,随访期间未观察到并发症;其中 1 例术后死于癌症恶化,尸检揭示放射消融靶区的心房组织有成纤维细胞和纤维化发生的证据,另 1 例经比较 STAR 术前与术后 3 个月食道记录的左心房心电图,表明电隔离成功。提示 STAR 可有效电隔离肺静脉和左心房后壁,临床放射消融房颤是可行的。Qian 等<sup>[21]</sup>报道评估 STAR 治疗阵发性房颤的临床可行性,2 例阵发性药物难治性房颤患者完成治疗,以 25~35 Gy 连续线性消融肺静脉与左心房后壁。术后 1 例在无心律失常 6 个月后复发房颤;另 1 例随访 2 年仍未报告房颤,随访 48 个月中无明显不良反应。术后 12 个月 MRI 检查发现左心房纤维化灶与消融目标一致。表明 STAR 治疗药物难治性阵发性房颤在临床上是可行的。

### 4 问题与展望

STAR 作为前沿技术,从前期研究看,对部分难治性心律失常无创消融是可行、有效的,一般几个月后才有明确效果。有研究报道了一些并发症,包括心包炎、心包积液、放射性肺炎等<sup>[17]</sup>。STAR 尚缺乏远期疗效和安全性方面的证据,目前其主要应用于长期生存率较低的患者,也限制了远期随访观



察。不过靶区周围组织继发损伤并不常见,对心脏复律除颤器无显著影响。STAR 至少为部分导管消融失败或禁忌的室速提供了新的治疗手段,为难治性房颤提供了无创消融方式,值得进一步临床评估。同理,还可探索 SBRT 应用于心脏其他潜在目标。

#### [参考文献]

- [1] Gianni C, Mohanty S, Trivedi C, et al. Alternative approaches for ablation of resistant ventricular tachycardia[J]. Card Electrophysiol Clin, 2017, 9: 93-98.
- [2] Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation[J]. Circulation, 2005, 111: 1100-1105.
- [3] Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2010, 3: 32-38.
- [4] Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, et al. Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial[J]. Circulation, 2008, 118: 2773-2782.
- [5] Benedict SH, Yenice KM, Followill D, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101[J]. Med Phys, 2010, 37: 4078-4101.
- [6] Timmerman RD, Kavanagh BD, Cho LC, et al. Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites[J]. J Clin Oncol, 2007, 25: 947-952.
- [7] Refaat MM, Zakka P, Youssef B, et al. Noninvasive cardioablation[J]. Card Electrophysiol Clin, 2019, 11: 481-485.
- [8] Sharma A, Wong D, Weidlich G, et al. Noninvasive stereotactic radiosurgery(CyberHeart) for creation of ablation lesions in the atrium[J]. Heart Rhythm, 2010, 7: 802-810.
- [9] Bode F, Blanck O, Gebhard M, et al. Pulmonary vein isolation by radiosurgery: implications for non-invasive treatment of atrial fibrillation[J]. Europace, 2015, 17: 1868-1874.
- [10] Lehmann HI, Graeff C, Simoniello P, et al. Feasibility study on cardiac arrhythmia ablation using high-energy heavy ion beams[J]. Sci Rep, 2016, 6: 38895.
- [11] Chang JH, Cha MJ, Seo JW, et al. Feasibility study on stereotactic radiotherapy for total pulmonary vein isolation in a canine model[J]. Sci Rep, 2021: 12369.
- [12] Loo BJ, Soltys SG, Wang L, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the treatment of refractory cardiac ventricular arrhythmia[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2015, 8: 748-750.
- [13] Zei P, Gardner E, Fogarty T, et al. Noninvasive cardiac radiosurgery: current clinical experience for treatment of refractory arrhythmias[J]. EP Europace, 2017, 19: iii402.
- [14] 黄丽洪,高志章,张厚才,等. 立体定向放射治疗消融难治性室性心律失常[J]. 中华心律失常学杂志, 2020, 24: 155-159.
- [15] Cuculich PS, Schill MR, Kashani R, et al. Noninvasive cardiac radiation for ablation of ventricular tachycardia[J]. N Engl J Med, 2017, 377: 2325-2336.
- [16] Neuwirth R, Cvek J, Knybel L, et al. Stereotactic radiosurgery for ablation of ventricular tachycardia[J]. Europace, 2019, 21: 1088-1095.
- [17] Robinson CG, Samson PP, Moore KMS, et al. Phase I/II trial of electrophysiology-guided noninvasive cardiac radioablation for ventricular tachycardia[J]. Circulation, 2019, 139: 313-321.
- [18] Carbucicchio C, Jereczek-Fossa B, Andreini D, et al. STRA-MI-VT(Stereotactic RadioAblation by Multimodal Imaging for Ventricular Tachycardia): rationale and design of an Italian experimental prospective study[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2021, 61: 583-593.
- [19] 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]. J Interv Card Electrophysiol, 2021, 62: 427-439.
- [20] Peters DC, Wylie JV, Hauser TH, et al. Recurrence of atrial fibrillation correlates with the extent of post-procedural late gadolinium enhancement: a pilot study[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2009, 2: 308-316.
- [21] Qian PC, Azpiri JR, Assad J, et al. Noninvasive stereotactic radioablation for the treatment of atrial fibrillation: first-in-man experience[J]. J Arrhythm, 2020, 36: 67-74.
- [22] Monroy E, Azpiri J, De La Pena C, et al. Late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance imaging post-robotic radiosurgical pulmonary vein isolation(RRPVI): first case in the world[J]. Cureus, 2016, 8: e738.
- [23] Shoji M, Inaba K, Itami J, et al. Advantages and challenges for noninvasive atrial fibrillation ablation[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2021, 62: 319-327.

(收稿日期:2021-10-03)

(本文编辑:边 皓)