<https://doi.org/10.35336/VA-2020-2-40-44>

ПЕРСПЕКТИВЫ НЕИНВАЗИВНОЙ АБЛАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИКАРДИЙ У БОЛЬНЫХ
СО СТРУКТУРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЦА

С.В.Королев¹, А.В.Троицкий¹, Р.И.Хабазов¹, С.Э.Восканян², А.С.Зотов¹, С.А.Вачев¹

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, ²ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И.Бурназяна» ФМБА России

Описываются методы неинвазивной протонно-лучевой абляции аритмогенного субстрата желудочковых тахикардий у больных со структурной патологией сердца направленные на устранение триггеров и/или разрушение re-entry механизмов при помощи пучка протонов.

Ключевые слова: желудочковая тахикардия, протонная терапия, неинвазивная абляция

Конфликт интересов: не заявлен.

Рукопись получена: 19.03.2020 **Рецензии получены:** 28.04.2020 **Принята к публикации:** 11.06.2020

Ответственный за переписку: Королев Сергей Владимирович, E-mail: sergejkorolev@ya.ru.

Для цитирования: Королев СВ, Троицкий АВ, Хабазов РИ, Восканян СЭ, Зотов АС, Вачев СА. Перспективы неинвазивной абляции желудочковых тахикардий у больных со структурной патологией сердца. *Вестник аритмологии*. 2020;27(2): 40-44. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-2-40-44>.

PROSPECTS FOR NON-INVASIVE ABLATION OF VENTRICULAR TACHYCARDIA IN PATIENTS
WITH STRUCTURAL HEART DISEASE

S.V.Korolev¹, A.V.Troitskiy¹, R.I.Khabazov¹, S.E.Voskanyan², A.S.Zotov¹, S.A.Vachev¹

¹FSBI "Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies" FMBA of Russia, ²FSBI "State Scientific Center of the Russian Federation - Federal Medical Biophysical Center named after A.I.Burnazyan" FMBA of Russia

The method of non-invasive proton-beam ablation of an arrhythmogenic substrate of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease is aimed at eliminating triggers and/or destroying re-entry mechanisms using a proton beam described.

Key words: ventricular tachycardia, proton therapy, non-invasive ablation

Conflict of Interests: nothing to declare

Received: 19.03.2020 **Revision Received:** 28.04.2020 **Accepted:** 11.06.2020.

Corresponding author: Sergey Korolev, E-mail: sergejkorolev@ya.ru.

For citation: Korolev SV, Troitskiy AV, Khabazov RI, Voskanyan SE, Zotov AS, Vachev SA. Prospects for non-invasive ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease. *Journal of arrhythmology*. 2020. 2020;27(2):40-44. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-2-40-44>.

Проблема лечения желудочковых аритмий сегодня чрезвычайно актуальна, так как желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) являются основной причиной внезапной сердечной смерти (ВСС). На сегодняшний день точное число случаев ВСС в РФ неизвестно. По расчетным данным регистра ВСС ГЕРМИНА, в России внезапно умирает 200-250 тыс. чел., из них в трудоспособном возрасте около 21 тыс. В США желудочковые нарушения ритма являются причиной 300 тыс. смертей ежегодно [1].

Экспериментально было доказано, что применение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) по отношению к пациентам трудоспособного возраста снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и общую смертность

[2]. Однако ИКД-терапия при рецидивирующей ЖТ может ухудшить качество жизни и увеличивает связанную с этой патологией летальность [3]. Назначение антиаритмической терапии может снижать частоту возникновения ЖТ, но такая терапия не воздействует на субстрат аритмии и часто связана с появлением побочных эффектов при длительном применении. Катетерная абляция, воздействуя на аритмогенный субстрат, может предотвратить рецидив ЖТ без необходимости длительной антиаритмической терапии. Согласно консенсусу Американской кардиологической ассоциации, катетерная абляция рекомендуется «для симптоматической устойчивой мономорфной ЖТ, включая ЖТ, прерванную ИКД-терапией, которая рецидивирует, несмотря на антиаритмическую лекар-

ственную терапию или когда антиаритмические препараты противопоказаны» [4].

Однако, несмотря на технические и технологические достижения в области выполнения радиочастотной абляции (РЧА), в долгосрочной перспективе не удастся достичь оптимального показателя успешной операции, который бы зафиксировал свободу от любой рецидивирующей ЖТ. Об этом свидетельствует мета-анализ [5], объединивший в себе пять рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности РЧА ЖТ. Все эти исследования показали, что риск рецидива ЖТ через 12 мес. после РЧА приближается к 50%. Таким образом, поиск новых подходов и методов воздействия на аритмогенный субстрат является актуальным направлением в лечении больных с желудочковыми нарушениями ритма.

В 2017 году были опубликованы результаты пилотного исследования неинвазивной абляции ЖТ (ENCORE) [6], в котором принимали участие 5 больных с ЖТ, рефрактерными к лечению. Всем больным была сделана абляция с помощью системы стереотаксической лучевой терапии. Результаты этого исследования показали эффективность такого подхода к лечению ЖТ, что, в свою очередь, стало предпосылкой для запуска нового исследования ENCORE-VT (EP-guided Noninvasive Cardiac Radioablation for Treatment of Ventricular Tachycardia) [7]. По предварительным данным этого исследования, полученным в результате лечения 19 больных, наблюдалось снижение числа

шоковых разрядов ИКД и более редкое использование антитахикардической стимуляции. Частота эпизодов ЖТ и бремя желудочковых экстрасистол уменьшились у 17 из 18 оцениваемых пациентов (94%). Общая выживаемость составила 89% через 6 месяцев и 72% через 12 месяцев лечения. Использование антиаритмической терапии снизилось с 59% до 12% ($p=0,008$).

В настоящее время имеются данные о более чем 50 (табл. 1) успешных операциях с применением стереотаксической лучевой терапии (GammaKnife, CyberKnife) [8]. Данные операции характеризуются подведением к очагу высоких разовых доз ионизирующего излучения, при этом лучевая энергия создает гомогенную редукцию аритмогенного миокарда вне зависимости от ее локализации [9]. Стоит отметить, что в различных клиниках мира уже установлено достаточно большое количество систем, подходящих для неинвазивной абляции (табл. 2).

Еще более перспективным выглядит метод, основанный на применении направленного пучка протонов. Он имеет ряд предполагаемых клинических преимуществ как перед РЧА (снижаются хирургические риски из-за отсутствия инвазии; снижается вероятность возникновения аритмий, связанных с самой РЧА; возрастает эффективность операции из-за возможности воздействия в толще фиброзной ткани), так и перед методом стереотаксической лучевой терапии (снижается риск повреждения окружающих целевую зону тканей, которое могло бы вызвать побочные эффекты

Таблица 1.

Количество выполненных лучевых абляций желудочковых тахикардий и предварительные результаты по состоянию на июль 2019 года (Silberbauer J., 2019)

Место выполнения операции	Устройство для лучевой абляции	Количество операций	Снижение бремени ЖТ	Осложнения
Стенфорд, США	Accuray Cyberknife	1	1/1	0
Лондон (Harley Street Clinic), Великобритания	Accuray Cyberknife	1	0/1	0
Острава, Чехия	Accuray Cyberknife	12	12/12	0
Остин, США	Accuray Cyberknife	5	5/5	0
Сент-Луис (Wash. U), США	Varian, True Beam	24	23/24	1
Атланта (Emory University), США	Cyberknife	5	3/5	0
Женева, (CHUV), Швейцария	Cyberknife	1	1/1	0
Тайбэй, Тайвань	Cyberknife	3	?	?
Бостон, США	Varian, True Beam	5	5/5	0
Всего		54	48/53	1

Таблица 2.

Количество потенциальных установленных в мире устройств для неинвазивной абляции по состоянию на 2018 год

	Varian Linac	Accuray CyberKnife	Elekta Axesse (Gamma Knife)	Системы для протонной терапии	Всего систем
США	3671	150	55	27	3,903
Другие страны*	7344	151	147	48	7,690
Всего	11015	301	202	75	11,593

Примечание: * - всего. Источники: <http://www.oecd.org/health/health-data.htm>; <https://www.elekta.com/patients/gammaknife-treatment-process/#treatment-centers>; <http://www.proton-cancer-treatment.com>; <http://www accuray.com/treatment-centers>.

и значительно ухудшить качество жизни в долгосрочной перспективе) [10, 11]. Метод протонной терапии использует протонные лучи, получаемые в результате ускорения ядер водорода в циклотроне и придания им высокой энергии. При этом протонам можно задавать определенную глубину цели, где они будут выделять максимальную энергию (пик Брэгга), не повреждая окружающие ткани. Основная отличительная особенность этого метода, выделяющая его среди других видов лучевой терапии, заключается в следующем: за счет пика Брэгга протоны позволяют в разы уменьшить лучевую нагрузку на окружающие аритмогенный субстрат ткани и создать существенно более конформное дозное распределение протонного пучка в мишени, по сравнению с гамма-лучами и облучением фотонными пучками. При этом доза резко уменьшается за границами мишени, позволяя проводить облучение аритмогенного миокарда в глубине рубцовой ткани, что ранее было недоступно для РЧА.

Использование ускоренных протонов для лечения больных началось в 1946 году по инициативе Роберта Вильсона [12]. Сегодня протонная терапия успешно применяется для лечения злокачественных опухолей. Особое значение она имеет для лечения детской онкологии, так как не наносит вреда окружающим тканям и снижает риск возникновения вторичных опухолей. Благодаря физическим свойствам протонов данный метод может быть использован в лечении не только онкологических заболеваний, но и, например, ЖТ. На начальном этапе лечения данным методом выполняются электроанатомическое картирование сердца, и магниторезонансная томография (МРТ) сердца с кардиореспираторной компенсацией, маркируются зоны для системы наведения и точного позиционирования пациента, а также для коррекции положения больного, что вызвано подвижностью мишени. Далее проводят топометрическую подготовку пациента, выбирают и изготавливают индивидуальные средства иммобилизации (вакуумные матрасы), получают данные топометрической разметки и совмещают их с электроанатомической картой и МРТ сердца. Затем обобщенная информация переносится в систему дозиметрического планирования протонной терапии. На следующем этапе осуществляется выбор объемов облучения и критических структур, предписывается доза, которую планируется подвести к субстрату аблации. В соответствии с предписанными дозами в системе дозиметрического планирования рассчитывается программа аблации и производится фактическое облучение пациента на аппарате для протонной терапии.

Возможность планирования аблации ЖТ с помощью направленного пучка протонов в рамках системы Varian была описана в работе S.M.Goddu et al [13] и продемонстрирована в нескольких исследованиях на животных. Однако вопрос расчета адекватной дозы воздействия для редукции миокарда до конца не изучен, между тем от правильного расчета зависит исход таких операций. Так, при недостаточно высокой энергии планируемый эффект может быть не достигнут, в то же время слишком высокая доза способствует развитию дисфункции левого желудочка (ЛЖ) в дол-

госрочной перспективе. Данные негативные последствия были продемонстрированы в эксперименте над домашними свиньями [14]. В этом исследовании протонно-лучевому воздействию с различной энергией подвергался миокард ЛЖ у двадцати животных, после чего через 40 недель проводилась магнитно-резонансная томография сердца с 4-недельными интервалами. Исследованы были две группы животных - с низкой и высокой дозой воздействия, соответственно. В первой группе проводилось облучение одного участка миокарда ЛЖ ($n=8$) дозой в 40 Гр либо двух участков миокарда ЛЖ ($n=4$) дозой по 30 Гр; во второй группе доза в 40 Гр была направлена в 3 участка миокарда ЛЖ ($n=8$). Средние дозы облучения составили $13,2 \pm 1,8$ Гр против $4,6 \pm 1,8$ Гр. Объем поглощенной дозы ЛЖ составил не менее 20 Гр ($V_{20\text{Гр}}$), объем поглощенной энергии значительно различался между группами ($6,4 \pm 3,0\%$ против $24,7 \pm 4,8\%$). Дозозависимые эффекты облучения, воздействующего на фракцию выброса ЛЖ и конечный диастолический объем ЛЖ, стали проявляться примерно через 3 месяца после лечения. Снижение фракции выброса ЛЖ зависело от величины дозы облучения (коэффициент корреляции $\rho = -0,69$; $P = 0,008$) и $V_{20\text{Гр}}$ ($\rho = -0,66$; $P = 0,01$), так же, как и дилатация полости ЛЖ ($\rho = 0,72$; $P = 0,005$; и $\rho = 0,75$, $P = 0,003$ соответственно).

В исследовании H.I.Lehmann et al, которое также было проведено на свиньях, было показано влияние направленного протонного пучка на атриовентрикулярное (АВ) соединение [15]. Десять свиней были случайным образом поделены на несколько групп: группу, в которой облучение не проводилось совсем, и группы, в которых облучение АВ соединения выполнялось с различной энергией воздействия (55, 50, 40 и 25 Гр соответственно). Всем животным до операции была сделана электрофизиологическая оценка проводящей системы и мультиспиральная компьютерная томография с созданием плана воздействия на целевую зону сердца. Наблюдение за животными продолжалось 4 месяца после облучения. Средняя продолжительность наблюдения после операции составила $124,8 \pm 30,8$ дня. Из 7 облученных животных полная АВ блокада была достигнута у 6 особей из всех 4 групп, что составило 86%. При этом размер аблационных повреждений заметно увеличился с возрастанием дозы облучения. Средний макроскопически рассчитанный объем повреждения предсердия для всех 4 групп составил $3,8 \pm 1,1$ мл, повреждения распространялись от предсердия в направлении к межжелудочковой перегородке. Осложнений в раннем послеоперационном периоде не наблюдалось, также не описано никаких повреждений тканей пищевода, диафрагмального нерва или трахеи. Тем не менее гистологическое исследование выявило различные изменения, обусловленные протонно-лучевым воздействием, в прилегающих к облучаемой цели органах и тканях.

Помимо метода направленного протонного пучка, рассматривается возможность воздействия на аритмогенный миокард с помощью пучка ионов углерода. У данного метода наблюдается аналогичный протонному пик Брэгга, но, в отличие от протонного воздействия,

пучок ионов углерода почти не рассеивается, что дает ему преимущество с точки зрения баллистики. Кроме того, ионы углерода тяжелее протонов, это свойство увеличивает эффективность повреждения клеток. При этом доза облучения меньше, чем при протонном воздействии [16]. Метод терапии с использованием направленного пучка ионов углерода достаточно эффективно применяется в лечении радиорезистентных опухолей [17]. Возможность воздействия на миокард ионами углерода была продемонстрирована в еще одном эксперименте над свиньями [18]. В исследовании изучался эффект от абляции, выполненной с помощью направления пучков ионов углерода на различные отделы сердца. Животные были разделены на группы по участкам воздействия: группа с воздействием на область АВ соединения, группа с воздействием на область легочных вен и группа, в которой воздействие оказывалось на область свободной стенки ЛЖ.

Планируемый эффект был достигнут во второй группе (воздействие на область правой верхней легочной вены), в первой группе (воздействие на АВ соединение) эффект наблюдался как минимум у одного животного; трансмуральное повреждение ЛЖ с формированием фиброзной ткани было зафиксировано у всех животных. Однако отмечалось, что формирование макроскопического фиброза было неоднородным, а также различалась гистологическая картина повреждения. Так, помимо фиброза, было выявлено повреждение сосудов с кровоизлияниями и деполяризация миоцитов. Относительно невысокие результаты (показатель успешности операции 33%) при абляции АВ соединения и легочных вен, вероятно, являются следствием множества факторов. Три особи в группе абляции АВ соединения умерло от инфекционных осложнений, и, следовательно, результаты работы с этими животными не могли быть оценены соответствующим образом. У одного животного целевое облучение было смещено на 5 мм относительно планируемой зоны воздействия. Это могло быть вызвано изменением топографии целевой зоны во время облучения из-за движения сердца, что привело к неверно рассчитанному пику Брэгга.

На сегодняшний день отсутствуют исследования, посвященные применению протонной терапии в лечении аритмий, известно только об одной выполненной операции протонно-лучевой абляции у больного с ЖТ в клинике г. Павия (Италия) [19]. Однако подробного описания этой операции не представлено.

В описанных исследованиях отражена возможность применения стереотаксической протонно-лучевой абляции для лечения различных аритмий, в том числе ЖТ. Теоретически преимуществами протонной стереотаксической терапии перед лучевой стереотаксической терапией могут являться: подведение более высокой дозы в целевой объем лечения с минимальным воздействием на окружающие очаг ткани; обеспечение высокой комфортности излучения на большем объеме миокарда; более низкая вероятность отдаленных лучевых реакций со стороны критических органов (спинной мозг, печень, легкие); более безопасное и эффективное лечение, дозиметрические преимущества в контексте интегральной дозы и высоких доз воз-

действия на критические структуры, располагающиеся близко к мишени; эффективность лечения при локализации субстрата в толще рубцовой ткани миокарда (однако нет никаких клинических данных, подтверждающих это утверждение).

В то же время данные исследований показывают, что для достижения редукции миокарда с помощью направленного пучка протонов требуется доза облучения с достаточно большой энергией - более 25 Гр. В связи с тем, что эта энергия доставляется к сердцу, которое является динамическим органом, не всегда удастся точно доставить энергию к целевой точке без причинения вреда окружающим органам. Таким образом, существует риск повреждения протонным пучком прилегающих тканей. Так как ЖТ может считаться доброкачественным заболеванием с точки зрения онкологии (несмотря на резкое снижение качества жизни и высокую смертность), необходимо тщательно и с осторожностью отбирать для операции пациентов с данными аритмиями, чтобы риск был оправдан.

Определить показания к такой операции может только мультидисциплинарная команда, в которую должны входить специалисты различных клинических направлений, такие как аритмологи, кардиологи, радиационные онкологи, радиологи, радиологические технологи. В будущем, чтобы расширить показания к лечению аритмий методом протонной абляции, необходимо создать технологии для решения вопроса кардиореспираторной компенсации и расчета оптимальной дозы облучения.

Абляция ЖТ с помощью протонного пучка обладает определенными преимуществами, оправдывающими разработку таких технологий. Наиболее важным из них является неинвазивность данного метода лечения, при таких процедурах не требуется седация больного. Известно, что количество аритмий увеличивается с возрастом и часто у таких больных может наблюдаться коморбидная патология, которая, в свою очередь, может являться противопоказанием к катетерной абляции, но не к неинвазивной радиохирургии. Протонная абляция ЖТ может быть выполнена в разы быстрее, чем многочасовая катетерная абляция; кроме того, для обеспечения такой операции требуется меньше различного медицинского персонала, по сравнению с РЧА. И, как следствие, можно ожидать более эффективную работу клинического отделения в виде увеличения количества выполненных процедур.

Нет сомнений, что даже в случае успешного решения технологических задач, связанных со снижением риска лучевого повреждения прилегающих тканей и увеличением точности прицеливания, остаются определенные ограничения для применения этого метода у больных с ЖТ. Так, ряд исследований показывает, что электрофизиологическая конечная точка от облучения достигается только через несколько недель или месяцев. [20, 21]. Это может ограничить применение данного метода у больных с гемодинамически значимыми ЖТ, однако имплантация ИКД и назначение антиаритмической терапии на это время позволяет применять этот метод по отношению к указанной такой группе пациентов.

Дисфункция ЛЖ после протонной абляции требует дополнительного исследования. В этом отношении настораживают данные исследования, в котором был описан повышенный риск развития ишемической болезни сердца у пациентов с раком молочной железы, проходивших облучение [22]. Для правильной оценки этих рисков необходимы дополнительные исследования в области протонной абляции миокарда. Таким образом, очевидно, что первыми пациентами для такой операции должны быть больные с ЖТ, которым ника-

ким известным способом не удалось купировать или снизить бремя аритмии. В этом случае потенциальный риск появления лучевых осложнений в послеоперационном периоде может быть оправдан. Важным моментом остается и то, что в период начального развития такой технологии лечения увеличивается трудоемкость процедуры (требуется электроанатомическое картирование, совмещение его с МРТ-топометрией ЛЖ, трехмерное планирование и пр.), что сопровождается соответствующим ростом ее стоимости.

ЛИТЕРАТУРА

- McNally B, Robb R, Mehta M, et al. Out-of-hospital cardiac arrest surveillance Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES), United States, October 1, 2005 - December 31, 2010. CDC [Internet]. 2011 Jul. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6008a1.htm>.
- Tang P, Shenasa M, Boyle N. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Card Electrophysiol Clin*. 2017;9(4):693-708. DOI: 10.1016/j.ccep.2017.08.004.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Multicenter automatic defibrillator implantation trial II investigators prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2004; 346:877-883. DOI: 10.1056/NEJMoa013474
- Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, et al. EHRA/HRS expert consensus on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2009; 6:886-933. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.04.030.
- Mallidi J, Nadkarni G, Berger R, 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(4):503-10. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.12.015.
- Cuculich PS, Schill MR, Kashani R, et al. Noninvasive cardiac radiation for ablation of ventricular tachycardia. *N Engl J Med*. 2017; 377:2325-2336/ DOI: 10.1056/NEJMoa1613773.
- Robinson C, Samson P, Moore K, et al. Phase I/II trial of electrophysiology-guided noninvasive cardiac radioablation for ventricular tachycardia. *Circulation*. 2019; 139(3):313-321. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038261.
- Silberbauer J. Future now: new technologies for treatment of ventricular tachycardia. Conference report. The Moscow international VT summit. October 2019. Available from: <https://fnkc-fmba.ru/sobytiya/the-moscow-international-ventricular-tachycardia-summit>.
- Knutson NC, Samson PP, Hugo GD, et al. Radiation therapy workflow and dosimetric analysis from a phase 1/2 trial of noninvasive cardiac radioablation for ventricular tachycardia. *J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019; 104(5):1114-1123. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.04.005.
- Graeff C, Bert C. Noninvasive cardiac arrhythmia ablation with particle beams. *Med Phys*. 2018; 45(11):1024-1035. DOI:10.1002/mp.12595.
- Mondlane G, Gubanski M, Lind PA, et al. Comparative study of the calculated risk of radiation-induced cancer after photon- and proton-beam based radiosurgery of liver metastases. *Phys Med*. 2017; 42:263-270. DOI: 10.1016/j.ejmp.2017.03.019.
- Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology*. 1946; 47:487-491; DOI: 10.1148/47.5.487.
- Goddu SM, Hilliard J, Knutson N, et al. Feasibility of noninvasive cardiac ablation utilizing intensity modulated proton therapy to treat ventricular tachycardia. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2018; 102(3):58. DOI:10.1016/j.ijrobp.2018.06.166.
- Hohmann S, Deisher AJ, Suzuki A, et al. Left ventricular function after noninvasive cardiac ablation using proton beam therapy in a porcine model. *Heart Rhythm*. 2019; 16(11):1710-1719. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.04.030.
- 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;10(4). DOI:10.1161/CIRCEP.116.004304.
- Suit H, DeLaney T, Goldberg S, et al. Proton vs carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients. *Radiation Oncol*. 2010; 95(1):3-22. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.01.015.
- Bao C, Sun Y, Dong Y. et al. The relative biological effectiveness of proton and carbon ion beams in photon-sensitive and resistant nasopharyngeal cancer cells. *Translational Cancer Research*. 2018; 7(1):170-179. DOI: 10.21037/tcr.2018.01.25.
- Lehmann HI, Graeff C, Simoniello P, et al. Feasibility study on cardiac arrhythmia ablation using high-energy heavy ion beams. *Scientific Reports*. 2016; 6: Article number: 38895. DOI: 10.1038/srep3889515.
- Dixon-Altaber H. CERN congratulates CNAO on a world's first proton treatment of a cardiac pathology [Internet]. Available from: https://home.cern/news/news/knowledge-sharing/cern-congratulates-cnao-worlds-first-proton-treatment-cardiac-pathology?fbclid=IwAR0SuY5ybzTuHdjIS0EPLhjVgjnwlk_inadHz9EnY8EzzRZ0U5sApwc5vM.
- Sharma A, Wong D, Weidlich G, et al. Noninvasive stereotactic radiosurgery (CyberHeart) for creation of ablation lesions in the atrium. *Heart Rhythm*. 2010; 7(6):802-10. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.02.010.
- 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(3):590-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.02.036.
- Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368:987-998. DOI: 10.1056/NEJMoa1209825.