

Koroner Endovasküler Brakiterapi

Prof. Dr. Hasan Fehmi TÖRE, Y. Doç. Dr. Hürkan KURŞAKLIOĞLU, Prof. Dr. Ertan DEMİRTAŞ
GATA Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Günümüzde anjiyoplasti ve stent gibi revaskülarizasyon yöntemleri birçok merkezde uygulanmaktadır. Bu yöntemlerin erken dönemdeki başarılarına karşılık uzun dönemdeki başarıları sıklıkla restenoz nedeniyle gölgelenmektedir. Erken dönemdeki başarının uzun süre korunamaması araştırmacıları restenozun önlenmesi üzerinde çalışmaya yöneltmiştir.

Restenozun önlenmesi için yapılan farmakolojik girişimlerde çok başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Fakat bu konudaki çalışmalar halen devam etmektedir. Bu nedenle yeni araştırmalara yönelinmiş ve endovasküler brakiterapi çalışmaları ile iyonize radyasyonun restenoz üzerine etkileri araştırılmaya başlanmıştır.

Nispeten yeni bir teknik olan endovasküler brakiterapide halen birçok konu tartışmalı veya yeterince açık değildir. Bu yazıda endovasküler brakiterapinin genel ilkeleri, halen mevcut sistemler ve konuyla ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Endovasküler brakiterapi, restenoz

Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTCA) sonrasında oluşan restenozun sebepleri ve mekanizması oldukça komplekstir. Ancak damar zedelenmesine cevap olarak oluşan neointimal hiperplazinin restenoz sürecinde önem taşıdığı bilinmektedir. Restenoz gelişimi üzerinde çeşitli farmakolojik ajanların etkilerini araştırarak çalışmalarda ümit verici sonuçlar elde edilememiştir (1-3). Sadece stentlerin restenoz gelişmesini azalttığı gösterilmiştir (4,5). Fakat stent restenozu hemen her zaman neointimal hiperplaziye bağlıdır (6,7). Böylece, özellikle stent içindekiler olmak üzere, restenoz probleminin önlenmesi için neointimal formasyonun inhibisyonu gereklidir.

Hücre proliferasyonunu inhibe edici etkisi dolayısıyla iyonizan radyasyon neoplastik hastalıkların tedavisinde uzun bir süredir kullanılmaktadır. Düşük dozlardaki radyasyon hipertrofik skarların önlenmesi, keloid formasyonunun inhibisyonu ve total kalça artroplastisi sonrası heterotopik ossifikasyonun önlenmesinde kullanılmıştır. Tekrarlayıcı pterygium te-

davisinde pür beta yayıcısı olan S⁹⁰ ile iyi sonuçlar alınmıştır.

Radyasyonun bu etkilerinin ortaya konmasıyla, dilatasyona bağlı damar zedelenmesinden sonra düz kas hücrelerinde çoğalma ve aşırı ekstrasellüler matriks sentezine bağlı olarak ortaya çıkan neointimal formasyonun önlenmesinde radyasyonun etkileri araştırılmaya başlanmıştır.

Radyasyonun memeli hücrelerinde oluşturduğu en önemli etki hücre ölümüdür. Hücre ölümü genellikle DNA'nın pürin ve pirimidin bazlarında kırılmaya bağlı kromozomal hasardan kaynaklanmaktadır. Bu etki doza bağlı bir etkidir ve daha düşük dozlarda hücre proliferasyonu baskılanmaktadır. Radyasyona maruz kalan hücre tipi ve maruz kalma süresi hücre cevabının önemli belirleyicileridir. Süre uzadıkça hasar da artmaktadır. Radyasyon biyolojisindeki önemli gelişmelerden birisi de hücrelerin radyasyona verdikleri cevaba göre erken veya geç cevap veren hücreler olarak ikiye ayrılmaları olmuştur. Restenozdan sorumlu tutulan düz kas hücreleri erken cevap veren gruba girmektedir. Radyasyonun hücre üzerindeki etkisinde rol oynayan bir diğer parametre ise hücrenin kaynağa uzaklığıdır. Wiedermann ve arkadaşları (8) arter duvarı boyunca radyasyon dozunun %10 azaldığını öne sürmektedirler. Etki üzerinde rol oynayan son faktör ise kullanılan radyonüklid tipidir. Gamma yayıcılar beta yayıcılara göre daha yüksek derecede radyoaktifler ve gamma ışınlarının penetrasyon gücü daha fazladır. Sonuçta radyasyonun hücreye etkilerinde rol oynayan faktörleri şöyle özetleyebiliriz: 1-Radyasyon dozu, 2-Radyasyona maruz kalma süresi, 3-Hücre tipi, 4-Hücrelerin kaynağa uzaklığı, 5-Radyonüklid tipi

Radyasyonun damarlar üzerindeki etkileri

Radyasyonun normal dokularda en sık oluşturduğu etki damarlarda meydana getirdiği hasardır. Birçok memeli dokusunda kapiller ve arteriollerde oluşan değişiklikler geç hasarın en önemli patolojik delilidir. Atrofi ve fibrozis gibi radyasyonun diğer ge-

çikmiş etkilerinden de mikrovasküler hasar sorumlu tutulmaktadır. Yıllardır pekçok araştırmacı çeşitli parankimal organ ve derideki geç lezyonlardan sorumlu olarak başlangıçtaki kan damarı hasarlarını göstermektedirler (9,10). Vasküler değişikliklerin derecesi sıklıkla doza bağlıdır (11,12).

Radyasyonun kan damarları üzerinde dakikalar içinde görülen akut etkisi granülosit eksüstasyonu ile karakterli vaskülitir. Bu vaskülit yaklaşık 48 saat içinde herhangi bir kalıcı lezyon belirtisi bulunmadan geriler. Geç dönemde kapillerlerde en iyi elektron mikroskobu ile saptanan endotel hücre değişiklikleri ortaya çıkar. Bu değişiklikler içinde ilk dikkati çekenler fokal sitoplazmik dejenerasyon ve vakuolizasyondur. Kapiller permeabilite artışı görülür. Hücre içi ödem daha ciddi bir değişikliktir ve hücrelerin şişmesi ile damar tıkanmasına sebep olabilir. Bunu da fibrin ve trombosit birikimi izler. Endotel hücreleri bazal membrandan ayrılabilir. Endotel hücre nekrozu duvar rüptürüne sebep olabilir. Daha az ciddi hasarlar telenjektazilere neden olabilirler. Kompansatuar endotel hücre proliferasyonu minör lezyonları tamir edebilse de ciddi lezyonlarda yetersiz kalır (9).

Arteriollerdeki lezyon ise miyointimal proliferasyondur. Media tabakasından göç eden düz kas hücreleri intimada çoğalırlar. Konsantrik ya da ekzantrik olabilen bu lezyonlar damarlarda tıkanmaya yol açabilir. Bu lezyonlarda köpük hücreleri de bulunabilir, bu durumda lezyon aterosklerotik lezyonlardan ayırt edilemeyebilir. Küçük çaplı arteriollerde ise fibrinoid media nekrozu oluşabilir (11).

Yakın zamanlarda orta çaplı arterlerde geç dönemde media, intima ve adventisiayı etkileyen akut lenfositik vaskülit görülebildiği bildirilmiştir (11). Büyük arter lezyonları küçük arterlere göre daha az görülür. Lezyonlar lipid birikimi ve fibrozis ile oluşmaktadırlar, arteriosklerozdan ayırt edilemeyebilirler. Radyasyona maruz kalan bölgelerde, bazen genç hastalarda, alışılmamış lokalizasyonlarda oluşması ve keskin kenarları ayırırmda yardımcı olabilir. Zaman zaman damarlarda trombüs ve rüptür oluşabilir (13).

1980'lerin ortalarına kadar radyasyonun koroner arterlerde önemli bir hasar oluşturmadığı ve koroner arter hastalığı riskini arttırmadığı kabul edilmekteydi (14,15). Ancak 90'lı yıllarda Boivin ve arkadaşları (16) radyasyonun koroner arter hastalığı riskini arttırdığı-

nı ortaya koydular. Daha sonra Rutqvist ve arkadaşları (17) ile Hancock ve arkadaşları (18) bu kanıtı desteklediler. Günümüzde koroner arter hastalığının radyasyonun en ciddi risklerinden birisi olduğu kabul edilmektedir (19).

Radyasyonun kardiyolojide kullanımı

Ateroskleroz gelişimini azaltmak amacıyla intravas-küler radyoterapi kullanımı ilk defa 35 yıl önce Friedman ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (20). Daha sonra uzun bir süre konuya fazla ilgi gösterilmemiştir. Kardiyolojinin bütün ilgisi revaskülarizasyon çalışmalarına yönelmiş, ancak restenozun bu işlemlerin başarısını gölgelemesi üzerine restenozu önleyici yöntemler araştırılmaya başlanmıştır.

Anjiyoplasti veya stent uygulamasından sonra restenozu önlemede radyasyonun potansiyel rolü ilk defa Dawson tarafından irdelenmiştir (21). Schwartz ve arkadaşları (22) 1992 yılında hayvan deneylerinde radyasyonun stent restenozuna etkilerini göstermişlerdir. Daha sonra çeşitli araştırmacılar hayvanlarda endovasküler radyasyonun daha etkili olduğunu ortaya koymuşlardır (23-25). İlk araştırılan radyoizotop olan Ir¹⁹² ile yapılan bu deneylerde 14-25 Gy dozlar ile anjiyoplasti veya stent sonrası 2 hafta - 1 ay gibi kısa sürelerde neointimal hiperplazinin baskılandığı gösterilmiştir. Ayrıca bu yararın uzun süreli takipte de devam ettiği ortaya konmuştur (24-26). Daha sonra tavşan iliak restenoz modellerinde endovasküler Y⁹⁰ telin faydalı olduğu gösterilmiştir (27). Waksman ve arkadaşları (28-29) anjiyoplasti ve stent uygulamasından sonra Sr⁹⁰/Y⁹⁰ kaynağının restenozu azaltmada Ir¹⁹² kadar etkili olduğunu göstermişlerdir.

Hayvan deneylerinde PTCA'dan sonra arterlerde yaklaşık 2 haftalık bir süre içinde düz kas hücrelerinin çoğalarak neointimal doku oluşturduğu saptanmıştır (30). Radyasyon uygulanan arterlerde ise medial defekt bölgesinde neointimal oluşum minimal düzeyde olmaktadır (24,29). Yüksek doz (28-56 Gy) uygulanan hayvanlarda ise hiç neointima oluşumu görülmemiştir. PTCA ve radyasyon uygulanmasından 6 ay sonra yapılan koroner anjiyografilerde belirgin darlık veya anevrizma saptanmamıştır. Otopsi incelemelerinde ise media, perivasküler doku ve miyokardiyumda fibrozise rastlanmamıştır. Ancak 56 Gy gibi yüksek doz uygulanan bir koroner arterde

trombüs gelişmiştir (30). Bu durum muhtemelen radyasyonun doku plazminojen aktivatörünü deprese ederek fibrinolitik sistemi etkilemesine bağlı olabilir. Deneklerin incelenmesinde vaso vasorumlarda, komşu sinir ve ganglionlarda morfolojik değişiklik saptanmamıştır. Beta veya gamma radyasyonun aynı dozları uygulanan hayvan koroner arterleri benzer histolojik özellikler göstermektedir. Neointimal formasyon üzerindeki biyolojik etki absorbe edilen doza bağlı olup izotopun spesifik tipinden veya tedavi yaklaşımından etkilenmez (31). Radyasyonun restenoz nedenlerine etkileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Radyasyonun restenoz nedenlerine etkisi

Mekanizma	Radyasyonun etki derecesi
Neointimal hiperplazi	↑↑↑
Vasküler remodeling	↑
Tromboz	0
Vasküler recoil	0

Hayvan deneylerinden sonra endovasküler brakiterapi insanlarda araştırılmaya başlanmıştır. Önce periferik arterlerde balon anjiyoplasti veya stent uygulamasından sonra endovasküler brakiterapi'nin etkileri araştırılmıştır (32,33). Olumlu sonuçlar koroner arter uygulamaları için araştırmacıları cesaretlendirmiş ve insanda ilk koroner arter endovasküler brakiterapi sonuçları Condado ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (34). Bu çalışmada gamma yayıcı olan Ir¹⁹² ile 20-25 Gy dozlar uygulanmış, akut komplikasyon gözlenmemiştir. Daha sonra yayınlanan 2 yıllık anjiyografik takip sonuçlarına göre Condado ve arkadaşları oldukça düşük sayılabilecek % 28'lik restenoz oranı bildirmişlerdir. Ancak 4 olguda koroner psödoanevrizma geliştiği kaydedilmiştir (35). SCRIPPS çalışmasında Teirstein ve arkadaşları (36) stent sonrası insan koroner arterlerinde gamma radyasyonun faydalı olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada 26 olgu üzerinde balon anjiyoplasti sonrasında brakiterapinin etkisi çift kör, plasebo kontrollü olarak araştırılmıştır. Ortalama 6,7 ± 2,2 ay sonra yapılan kontrol anjiyografilerinde brakiterapi uygulanan grupta geç lümen kaybı ve restenoz gelişiminin belirgin derecede daha az olduğu saptanmıştır (Sırasıyla p=0,03 ve p=0,01). Bu olguların 2 yıllık takiplerinde ölüm, akut miyokard infarktüsü geçirme sıklığı, hedef lez-

yon ve hedef damar revaskülarizasyon ihtiyacı oranlarının plasebo grubuna göre daha az olduğu saptanmıştır (37).

İlk çalışmalarda sıvı halinde pür beta yayıcısı olan P32 ile şişirilmiş balonlar kullanılmış olmasına rağmen günümüzde endovasküler brakiterapi iki değişik şekilde uygulabilmektedir.

1-Katetere dayalı teknik

2-Radyoaktif stentler

Katetere dayalı teknikte bir kateter yardımıyla radyasyon yayan bir tel ya da şerit lezyon bölgesine getirilir, 4-40 dakika bekletilerek çıkarılır. Radyoaktif stentlerin ise kendileri radyasyon yayma özelliğine sahiptir. Katetere dayalı teknikte geri alınabilen beta ya da gamma kaynakları ile çok kısa sürede yüksek doz uygulanırken, radyoaktif stentler ile uzun sürede düşük doz uygulanır. Aynı dozdaki radyasyon katetere dayalı teknikte çok kısa sürede uygulanırken stentlerde çok uzun bir süreye yayılmaktadır. Stentler 0,1 mCi'den daha az aktiviteye sahiptirler, bu özellikleri ile hasta ve operatör için çok fazla tehlike yaratmazlar. Ancak yüksek doz ışın çıkaran katetere dayalı sistemler 100-1000 mCi aktiviteye sahiptirler. Özellikle gamma kaynakları mutlaka robotik kontrol sistemleri ile yerleştirilmelidir. Beta kaynakları ise gamma kaynaklarına göre daha basit yardımcı cihazlarla yerleştirilebilirler (38,39). (Tablo 2)

Tablo 2. Endovasküler brakiterapi uygulama şekilleri

1-Katetere dayalı teknik
Gamma yayıcılar (Ir ¹⁹²)
Beta yayıcılar (Y ⁹⁰ telleri, Sr ⁹⁰ /Y ⁹⁰ şeritleri)
2-Radyoaktif stentler
Beta yayıcılar (P ³² kaplı stentler)
Mixed gamma-beta yayıcılar (Palmaz-Schatz, Nitinol stentler)

Gamma ya da beta radyasyon

Endovasküler brakiterapide ilk önce gamma yayıcılar kullanılmıştır. Waksman ve arkadaşları ile Wiedman ve arkadaşları ilk hayvan deneylerinde gamma yayıcısı olan Ir¹⁹² kullanmışlardır. Gamma yayıcıların klinik uygulamaya geçişleri Teirstein (36) ile Condado ve arkadaşları (34) tarafından gerçekleştirilmiştir. Teirstein ve arkadaşları radyasyon kaynağını

20 dakika kadar uzun bir süre koroner arter içinde tutmuşlardır. Condado ve arkadaşları ise Ir¹⁹² telini nispeten kısa bir süre (4-12 dakika) kullanmışlardır. Hasta tarafından absorbe edilen total vücut dozu hem orta hem de yüksek dozda intravasküler gamma yayıcılar kullanıldığında beta yayıcılara göre daha fazla olmuştur. Gamma radyasyon kullanımının en önemli sakıncalarından birisi de işlemin konvansiyonel kateterizasyon laboratuvarında gerçekleştirilememesi, mutlaka özel radyasyon korunmalı ortam gerektirmesidir.

Beta yayan kaynaklar insan koroner arterlerinde ilk defa Verin ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (40). Beta yayıcılar gamma yayıcılara göre daha avantajlı gibi gözükmetedir. Çünkü hastaların normal dokularının ve tıbbi personelin aldığı doz daha düşük olmaktadır. Günümüzde kullanılan iki beta radyasyon kaynağı vardır. Bunlar Sr⁹⁰/Y⁹⁰ çekirdekleri ile Y⁹⁰ telleridir. Sr⁹⁰/Y⁹⁰ çekirdeğinde stronsiyum ve yttrium denge halinde beta partikülleri yayarlar. Stronsiyumdan kaynaklanan düşük enerjili beta partikülleri tamamen kateter lümeninde absorbe olur ve yttriumdan kaynaklanan beta partikülleri damar duvarının tedavisinde kullanılır. Yarı ömrünün 28 yıl olması sadece 64 saat olan Y⁹⁰ tellerine göre bir avantajdır (Tablo 3). Beta partiküllerinin penetrasyon gücünün nispeten az olması geniş arterlerde istenilen doza ulaşamamasına sebep olabilir. Bu durum gamma yayıcılara göre bir dezavantajdır. Ancak beta radyasyonun etkilerinin araştırıldığı BERT çalışmasında balon anjiyoplasti sonrası uygulanan beta kaynaklarının restenozu azaltmada etkili olduğu ve gamma radyasyona göre daha güvenli olarak uygulanabildiği gösterilmiştir (39).

Beta kaynaklarının gamma kaynaklara göre en belirgin üstünlükleri ise

- 1- Periarteriyel çevre dokuların daha az radyasyon almasını sağlayan daha dik bir doz azalması eğrisi
- 2- Daha az radyasyondan korunma problemlerinin yaşanması, işlemin konvansiyonel kateterizasyon laboratuvarında gerçekleştirilebilmesi
- 3- Nispeten daha düşük bir aktiviteyle daha kısa bir zaman diliminde daha yüksek doz salınabilmesidir. (41,42)

Endovasküler brakiterapide önceleri I¹²⁵ ve Pb¹⁰³ gi-

bi radyonüklidler kullanılmışsa da bunlar artık terk edilmiştir. Günümüzde kullanılan radyonüklidler ve özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Günümüzde kullanılan bellibaşlı radyonüklidler ve özellikleri

Radyonüklid	Yaydığı radyasyon	Yarı ömrü
P ³²	Beta	14,3 gün
Y ⁹⁰	Beta	64 saat
Sr ⁹⁰ /Y ⁹⁰	Beta	28 yıl
Ir ¹⁹²	Gamma	74 gün

Radyoaktif stentler

Radyoaktif stentler dokuyla direkt temas ettikleri için katetere dayalı sistemlere göre bir avantaja sahiptirler. Ancak radyoaktif stentler için major bir problem, radyasyonun stent yerleştirilmesinden sonra kısa bir dönemde, neointimal proliferasyonun oluşumu esnasında gerekli olmasıdır. Oysa stentten kaynaklanan radyasyon uzun süre devam edecektir. Önemli bir dezavantajları da stentin proksimal ve distal kenarlarında doz ve biyolojik etkinin az olmasıdır. Radyoaktif stentlerin en büyük avantajı ise restenozun bütün mekanizmalarına (elastik recoil, remodeling ve neointimal proliferasyon) karşı etkili olmasıdır. Katetere dayalı sistemlerde kateter damarın bir duvarına dayandığında diğer duvara ulaşan doz daha düşük olmaktadır. Candy wrap etkisi adı verilen bu durumda radyasyon kaynağına nispeten uzak bölgelerde lokal restenotik olaylar gelişebilmektedir. Stentler için böyle bir sorun sözkonusu değildir (43,44).

Konvansiyonel stentlerde restenoz gelişiminde temel problem neointimal proliferasyondur. Radyoaktif stentler kullanılan radyasyonun tipi ne olursa olsun bu proliferasyonu inhibe etmektedirler (45). In vivo ve in vitro çalışmalarda düz kas hücrelerinin endotel hücrelerine göre radyasyona daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bu durum stent yüzeyinin endotelizasyonuna izin verirken düz kas hücrelerinin çoğalmasını inhibe etmektedir. IRIS çalışmasında beta partikül yayan stentlerin yerleştirilmesinden sonra bir aylık takipte restenozu azaltmada etkili olabilecekleri öne sürülmektedir (46). Brakiterapinin endotelizasyonda oluşturacağı muhtemel gecikme

nedeniyle stent sonrası genellikle bir ay uygulanan tiklopidin bu olgularda en az iki ay uygulanarak subakut tromboz olasılığı azaltılmaya çalışılmaktadır.

Mevcut Sistemler

Beta-Cath™ System (Novoste™): Radyasyon kaynağı olarak beta yayıcı Sr⁹⁰/Y⁹⁰ kullanılmaktadır. Tedavi zamanı 5 dakikadan, toplam işlem süresi 8 dakikadan daha az ve maksimum penetrasyon 1 cm'nin altındadır.

Intracoronary Irradiation Therapy System (Schneider): Radyasyon kaynağı olarak beta yayıcı Y90 teli kullanılmaktadır. Monorail merkezleyici balon kateter yardımıyla telin arterin tam merkezinde kalması sağlanmaktadır. Beta yayıcılar için belirtilen özellikler bu sistem için de geçerlidir.

Radiance RDX™ (Radiance): Radyasyon kaynağı olarak beta yayıcı P³² kullanılmaktadır. Üzerinde membranlar bulunan bir balon içerisindeki kaynak-tan radyasyon verilmesi esasına göre çalışır.

Cordis Intravascular Radiation Therapy System (Cordis): Radyasyon kaynağı olarak gamma yayıcı Ir¹⁹² kullanılmaktadır.

Guidant's Coronary Source Wire System: Radyasyon kaynağı olarak beta yayıcı P³² kullanılmaktadır. Nitinol bir telin son 27 mm'si izotop içermekte ve merkezleyici balon kateter yardımıyla arterin tam merkezinde kalması sağlanmaktadır.

RadioCath™ System (Mallinckrodt): Beta yayıcı olan sıvı Re¹⁸⁶ ile balon kateterin şişirilmesi esasına göre çalışmaktadır.

Sonuç olarak endovasküler brakiterapi kardiyoloji dünyasında yeni araştırılan bir konudur. Elde edilen ilk sonuçlar ümit verici olmakla beraber, endovasküler brakiterapiyi yeterince yararlı bulmayanlar da vardır. Kullanılacak radyonüklid, uygulama şekli, uygulama süresi ve verilecek doz gibi konularda henüz bir fikir birliği yoktur. Periarteriyel dokunun ve laboratuvar personelinin korunması da henüz çözümlenememiş diğer konuları oluşturmaktadır. Bu konudaki çalışmalar arttıkça etkinliğin daha doğru ölçülebileceğine ve henüz çözümlenmiş problemlerin çözülebileceğine inanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gruentzig AR, King SB III, Schlumpf M, Siegenthaler W: Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med 1987; 316:1127-32
2. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H et al: Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. J Am Coll Cardiol 1988; 12:616-23
3. Urban P, Buller N, Fox K, Shapiro L, Bayliss J, Rickards A: Lack of effect of warfarin on the restenosis rate or on clinical outcome after balloon coronary angioplasty. Br Heart J 1988; 60: 485-8
4. Fischman DL, Leon MB, Baim DS et al: A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. N Engl J Med 1994; 331:496-501
5. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F et al: A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1994; 331:489-95
6. Mintz G, Pichard A, Kent K et al: Endovascular stents reduce restenosis by eliminating geometric arterial remodeling: A serial intravascular ultrasound study. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 701-5
7. Dussaillant GR, Mintz G, Pichard A et al: Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. J Am Coll Cardiol 1995; 26:720-4
8. Wiedermann JG, Marboe C, Amols H, Schwartz A, Weinberger J: Intracoronary irradiation markedly reduces restenosis after balloon angioplasty in porcine model. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1491-8
9. Fajardo LF, Steward JR: Pathogenesis of radiation-induced myocardial fibrosis. Lab Invest 1973; 29:244-57
10. Withers HR, Peters LJ, Kogelnik HS: The pathophysiology of late effects of irradiation. Meyn RE, Withers HR (eds) Radiation Biology in Cancer Research. New York, Raven Press, 1980.p439-48
11. Fajardo LF, Berthrong M: Vascular lesions following radiation. Pathol Ann 1988; 23:297-330
12. Fee WE, Goffinet DR, Fajardo LF, Guthaner D, Handen C: Safety of ¹²⁵iodine and ¹⁹²iridium implants to the canine carotid. Long term results. Acta Otolaryngologica 1987; 103:541-8
13. Fajardo LF, Lee A: Rupture of major vessels after radiation. Cancer 1975; 36:904-13
14. Fajardo LF: Radiation-induced coronary artery disease. Chest 1977; 71:563-4
15. Stewart JR, Fajardo LF: Radiation-induced heart disease. Clinical and experimental aspects. Radiol Clin North Am 1971; 9:511-31
16. Boivin JF, Hutchison GB, Lubin JH, Mauch P: Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease. Cancer 1992; 69:1241-47

17. Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johansson H: Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy vs surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 887-96
18. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT: Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993; 270:1949-55
19. Veeragandham RS, Goldin MD: Surgical management of radiation induced heart disease. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1014-9
20. Friedman M, Felton L, Byers S: The antiatherogenic effect of iridium 192 upon the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest* 1964; 43:185-92
21. Dawson JT: Theoretical considerations regarding low dose radiation therapy for prevention of restenosis after angioplasty. *Am Heart J* 1991; 18:4-7
22. Schwartz RS, Koval TM, Edwards WD, et al: Effect of external beam irradiation on neointimal hyperplasia after experimental coronary artery injury. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1106-13
23. Schaffer A, Eigler NL, Whiting JS, Litvack FI: Suppression of intimal proliferation after balloon angioplasty with local beta irradiation in rabbits. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:185-90
24. Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, Gravanis MB, Cipolla GD, King SB III: Endovascular low dose irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in swine: a possible role for radiation therapy in restenosis prevention. *Circulation* 1995; 91:1533-39
25. Mazur W, Ali MN, Dabaghi SF et al: High dose rate intracoronary radiation suppresses neointimal proliferation in the stented and ballooned model of porcine restenosis. *Circulation* 1994; 90: 1-652
26. Wiedermann JG, Marboe C, Amols H, Schwartz A, Weinberger J: Intracoronary irradiation markedly reduces neointimal proliferation after balloon angioplasty in swine: persistent benefit at 6-month follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1451-6
27. Verin V, Popowski Y, Urban P et al: Intra-arterial beta irradiation prevents neointimal hyperplasia in a hypercholesterolemic rabbit restenosis model. *Circulation* 1995; 92:2284-90
28. Waksman R, Robinson KA, Crocker IR et al: Intracoronary radiation prior the stent implantation inhibits neointima formation in stented porcine coronary arteries. *Circulation* 1995; 92:1383-86
29. Waksman R, Robinson KA, Crocker IR et al: Intracoronary low dose irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in the swine restenosis model. *Circulation* 1995; 92:3025-31
30. Califf RM, Fortin DF, Frid DJ et al: Restenosis after coronary angioplasty An overview. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:2B-13B
31. Shimotakahara S, Mayberg MR: Gamma irradiation inhibits neointimal hyperplasia in rats after arterial injury. *Stroke* 1994; 25:424-8
32. King SB III: Intravascular radiation for restenosis prevention: could it be the holy grail? *Heart* 1996; 76:99-100
33. Botcher HD, Schopohl B, Liermann D, Kollath TJ, Adamietz IA: Endovascular irradiation: a new method to avoid recurrent stenosis after stent implantation in peripheral arteries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:183-6
34. Condado JA, Guirdiel O, Espinoza R et al: Percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy: a possible new modality for the treatment of coronary restenosis: a preliminary report of the first 10 patients treated with intracoronary radiation therapy. *J Am Coll Cardiol* 1995; (Suppl) 288A
35. Condado JA, Saucedo JF, Caldera C, Proctor B, Fadoul M, Waksman R: Two year angiographic evaluation after intracoronary 192 iridium in humans. *Circulation* 1997; 96(Suppl I) I-220. Abstract.
36. Teirstein PS, Massullo V, Jani S et al: Catheter-based radiation therapy to inhibit restenosis following coronary stenting. *N Engl J Med* 1997; 336: 1697-703
37. Teirstein PS, Massullo V, Jani S et al: Two-year follow-up after catheter based radiotherapy to inhibit coronary restenosis. *Circulation* 1999; 99:243-7
38. Waksman R: Local catheter based intracoronary radiation therapy for restenosis. *Am J Cardiol* 1996; 78:23-8
39. King SB III, Williams DO, Chougule P, et al: Endovascular beta radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: results of the Beta Energy Restenosis Trial (BERT). *Circulation* 1998; 97:2025-2030
40. Verin V, Urban P, Popowski Y et al: Feasibility of intracoronary irradiation to reduce restenosis after balloon angioplasty. *Circulation* 1997; 95:1138-1144
41. Condado JA, Waksman R, Guirdiel O et al: Long term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 1997; 96:727-732
42. Verin V, Urban P, Popowski Y et al: Feasibility of intracoronary beta irradiation to reduce restenosis after balloon angioplasty. A clinical pilot study. *Circulation* 1997; 95:1138-44
43. Carter AJ, Laird JR, Bailey LR et al: Effects of endovascular radiation from a beta particle emitting stent in a porcine coronary restenosis model. *Circulation* 1996; 94:2364-8
44. Fischell TA, Carter AJ, Laird JR: The beta particle emitting radioisotope stent: animal studies and planned clinical trials. *Am J Cardiol* 1996; 78:45-50
45. Hehrlein C, Gollan C, Dönges K et al: Low-dose radioactive endovascular stents prevent smooth muscle proliferation and neointimal hyperplasia in rabbits. *Circulation* 1995; 92:1570-5
46. Baim DS, Fischell T, Weissman NJ, Laird JR, Marble SJ, Ho KK: Short-term (1 month) results of the IRIS feasibility study of a beta particle emitting radioisotope stent. *Circulation* 1997; 96(Suppl I) I-1206