

Sugárterápia hatása a beültethető szívritmus-szabályozók működésére

Kohári Mária¹, Kószó Renáta², Hideghéty Katalin², Vámos Máté¹,
Sághy László¹

¹Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, ¹II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológia Központ, ²Onkoterápiás Klinika, Szeged

Levelezési cím: Dr. Kohári Mária, e-mail: kohari.maria@med.u-szeged.hu

Az elmúlt néhány évtizedben a pacemaker-, defibrillátor- és reszinkronizációs eszközbeültetések száma emelkedő tendenciát mutat, mint ahogyan a daganatos megbetegedések előfordulása is. Ezáltal egyre több ritmusszabályozó eszközzel élő beteg szorul sugárkezelésre az onkológiai terápia részeként. A radioterápia alatt átmeneti vagy tartós készülékdyszfunkció jöhet létre, ezért kiemelten fontos a kezelés és az utánkövetés alapos megtervezése, mind a sugárterapeuta, mind az elektrofiziológus részéről. Jelen közlemény az evidenciaként rendelkezésre álló vizsgálatokon és nemzetközi ajánlásokon keresztül összegzi azokat a szempontokat, amelyek ismerete nélkülözhetetlen a ritmusszabályozóval élő, sugárterápiára kerülő betegeknél.

Kulcsszavak: ritmusszabályozó, CIED, sugárterápia, neutronkilépés

The effect of radiotherapy on the function of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs)

In the last decades, the number of pacemaker, defibrillator and resynchronization device implantations has been continuously increasing, just like the incidence of malignancies. Thus, more and more patients living with cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs) are receiving radiation therapy as part of cancer treatment. Considering that transient or permanent device dysfunction may occur during radiotherapy, careful radiation treatment planning and device follow-up has an important role throughout the oncologic treatment. The current review provides a summary of the available evidences and international recommendations, which should be considered in patients undergoing radiotherapy.

Keywords: cardiovascular implantable electronic device, CIED, radiotherapy, neutron production

Bevezetés

Az elmúlt néhány évtizedben a pacemaker- (PM), kardioverter-defibrillátor- (ICD) és reszinkronizációs eszköz- (CRT) implantációk száma világszerte megemelkedett. Európában több mint 500 000 ember él PM-mel, 85 000 felett van az ICD-vel és 51 000 fölött mérhető a CRT-vel rendelkező betegek száma (1). A populáció öregedésével további növekedés várható a beültetett elektromos kardiológiai eszközök (CIED) számában. Az egyre idősödő populációban a társbetegségek, többek között a daganatos megbetegedések száma is emelkedik, így egyre nagyobb arányban kerülnek rit-

musszabályozóval élő betegek sugárkezelésre. Ismert, hogy ezen onkológiai terápiák jelentős hatással lehetnek a beültetett eszközök működésére, ezért kiemelten fontos a megfelelő kommunikáció és a kezelés megtervezése e betegek ellátása kapcsán mind a sugárterapeuta, mind a kardiológus, elektrofiziológus részéről. A jelenlegi közlemény célja, hogy a rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok eredményeit, valamint az Amerikai Szívritmus Társaság (HRS) 2017-ben megjelent nemzetközi szakértői konszenzusnyilatkozatának (2), továbbá a Német Sugárterápiás Társaság és a Német Kardiológiai Társaság (DEGRO/DGK) 2020-ban validált

ajánlásának (3) legfontosabb elemeit foglalja össze a magyar nyelvű közönség számára, megteremtve ezzel egy esetleges későbbi magyar szakmai ajánlás megszületésének alapjait.

A sugárterápia biofizikai alapjai és módszerei

A sugárterápia a rosszindulatú daganatok és egyéb proliferatív betegségek kezelésének fontos részét képezi. Az ionizáló sugárzással végzett kezelés és az annak során bekövetkező hatások megértéséhez szükséges néhány definíciót tisztázni. A sugárkezelés során a szövetekben elnyelt dózis (energia/tömeg) mértékegysége a Gray (Gy = joule/kg). Az egész testtérfogaton belül, a daganatot magába foglaló céltérfogatban elnyelt energia, a dózisdózis befolyásolja a terápiás hatást. A sugárterápia során a leadandó teljes dózist (összdózist) kisebb részekre, frakciókra kell osztani (frakciódózis), hogy a környező, egészséges szövetek kevésbé károsodjanak. Ezen frakciók adagolása különböző sémák szerint történik, az alapbetegségtől és a daganattípustól függően. A sugárterápiának két alapvető módszere a teleterápia (távolbesugárzás) és a brachiterápia (közelbesugárzás). Az előbbinél nagy energiájú foton-sugárzás, elektron-, proton- és neutronsugárzás, valamint nehézionok, leggyakrabban szénionok alkalmazására kerül sor. Az utóbbi évtizedek technikai fejlődése lehetővé tette sokmezős vagy forgómezős besugárzás, illetve hadronok esetén raszter szkennelés formájában a céltérfogat szelektív besugárzását, az ezen kívüli ép szövetek, beültetett készülékek (így CIED-ek) védelmét, a direkt dózis minimalizálását. Nagyobb energiák alkalmazása során megnő a másodlagos neutronok mennyisége (különösen >15 MV energiájú, intenzitásmodulált sugárkezelés (IMRT), illetve passzív szkennelt nehézion-terápia esetén), amelyek jelentős szerepet játszanak a CIED-ek meghibásodásában (4). Brachiterápia során zárt sugárforrást vagy sugárforrásokat juttatunk a daganatba, vagy annak közelébe, ami a gyakorlatban testüregbe vagy szövetközi térbe történő forráselhelyezést jelent. A sugárzás intenzitása a távolság négyzetével arányosan csökken, a dózisgrádiens meredek, így biztosítható az egészséges szövetek védelme. A meredek dózisesés és az alkalmazott, 20-380 keV energiák révén a brachiterápia csekély hatással bír a CIED-ekre, amelyek dózisa általában alacsonyan tartható. Ezidáig nem észleltek brachiterápiával kapcsolatos, sugárindukálta CIED-komplikációt. A holland irányelvek szerint ezért a brachiterápia a teleterápiával ekvivalens módon kezelhető, amíg szélesebb körű irodalmi adat nem áll rendelkezésre (5).

A klinikai gyakorlatban az alábbi sugárminőségeket alkalmaznak:

- A lineáris gyorsítók által létrehozott foton-sugárzás a leggyakrabban alkalmazott sugárminőség. A fotonenergia jellemzésére a névleges gyorsítófe-

szültséget használjuk (MV), amely a sugárnyaláb energiájára utal. A lineáris gyorsítók jellemzően 4-23 MV-os foton-sugárzást képesek előállítani.

- Az elektronsugárzásra jellemző, hogy kisebb mélységben nyelődik el, mint a foton-sugárzás, így alkalmas felületes elváltozások kezelésére, ahol a mélyebben fekvő szövetek megkímélése szükséges.
- A protonterápia is egyre szélesebb körben hozzáférhető modalitás, amelynek során ciklotron vagy szinkrotron segítségével állítanak elő akár 250 MeV energiájú protonokat. A dózis leadása a protonok energiájától függő mélységben hirtelen történik (Bragg-csúcs), így kisebb a dózis a céltérfogat előtti ép szövetekben, mint foton-sugárnyaláb esetén. A céltérfogat tervezett dózisa mögött is nagy dózisesés következik be, így a célterület mögötti szöveteket alig éri dózisterhelés.
- Ugyanez az elnyelési tulajdonság jellemző nehézionnyaláb esetén is, azonban a kevés centrumban elérhető szénionsugárzás biológiai hatékonysága is nagyobb, két-háromszorosa a foton-sugárzásénak. A céltérfogat pontos dozírozását a tumor térfogategységei vastagságának megfelelő Bragg-csúcs-„kiszélesztéssel” lehet elérni, amely passzív szórással vagy aktív szkenneléssel történhet.
- Meg kell említeni még a ma már ritkán alkalmazott, gyors neutronokkal végzett sugárkezelést és a termikus, epitermikus neutronokkal végzett bőr neutronbefogás-terápiát (BNCT). Az atommagrészesecske-sugárzás e formáinál nagy mennyiségű direkt neutron érheti a ritmusszabályozó eszközöket.

Konformális sugárterápia esetén a besugárzási mező a céltérfogat alakját követi, így nagy dózisek ebben a volumenben jelennek meg. Bár a sugárkezelés célzottan történik, elkerülhetetlen, hogy a céltérfogaton kívül a páciens ne érje alacsony dózisi sugárterhelés. A másodlagos foton-sugárzás egyik forrása a direkt sugárzással besugárzott területekről szóródó sugárzás. A másodlagos sugárzáshoz azonban a „neutronszenyezés” is hozzájárul, amelynek mértéke a sugárterápia során alkalmazott sugárnyaláb energiájától, minőségétől és a moduláció technikájától függ. 10 MV-nál nagyobb energiájú fotonbesugárzás, 20 MeV energiát meghaladó elektronbesugárzás vagy passzív modulált nyalábú protonbesugárzás esetén a neutronkilépés többszörös (2).

A sugárterápia eszközökre kifejtett hatása

Az Amerikai Orvosi Fizikusok Szövetségének (AAPM) 1994-es ajánlása alapján 2 Gy az a sugárdózis, amely felett az eszközkárosodás esélye jelentősen emelkedik (6). Ez az érték a 1980-as évek vizsgálataiból származ-

zik, és számos ajánlásban a mai napig ez a 2 Gy küszöbérték szerepel. Jóllehet, újabb klinikai vizsgálatok eredményei egyre inkább azt mutatják, hogy még az 5 Gy-ig emelkedő, eszközt érő sugárdózis és az eszközdiszfunkció között sem egyértelmű az összefüggés (7–9).

A sugárterápia következtében kialakuló készülékmal-funkció mögött a következő közvetlen okok állhatnak:

1. Az eszközök fejlődése során a komplementer fém-oxid félvezető (CMOS) áramkörök alkalmazása került előtérbe, itt a sztochasztikus hatás a legnagyobb jelentőségű. E hatás következtében leginkább az eszköz memóriájában vagy a paraméterekben következhet be „átállítódás” (reset), amely többségében programozható és ritkán jár irreverzibilis következménnyel. Ez a diszfunkció a másodlagos neutronképződés következménye (7, 8).
2. A lineáris gyorsító működése során létrejövő elektromágneses interferencia miatt kialakuló „oversensing” következtében ingerlésgátlás (inhibíció) vagy nem megfelelő érzékelés (inappropriate detekció) is létrejöhet.

Evidenciák a ritmusszabályozóval élő betegek sugárkezelésével kapcsolatosan

A sugárterápia eszközökre kifejtett hatását dominálónan *in vitro* körülmények között vizsgálták, azonban több kis esetszámú és néhány nagyszámú klinikai vizsgálat eredménye is rendelkezésre áll.

Az *in vitro* vizsgálatok során fantomban elhelyezett ritmusszabályozók besugárzását követően elemezték a jelentkező hatásokat (1. táblázat). A vizsgálatok során direkt és szórt besugárzás hatásait vizsgálták alacsonyabb és magasabb energiáknál, különböző sugárminőségek esetén.

Az *in vivo* vizsgálatok obszervációs és kohorszvizsgálatokon alapulnak (2. táblázat), randomizált vizsgálatok nem elérhetőek. A legnagyobb esetszámú vizsgálatban Zaremba és munkatársai 462 PM, 54 ICD, 25 biventrikuláris-pacemaker (CRT-P) és 19 biventrikuláris ICD (CRT-D) utánkötését végezték el sugárterápia után. 24 beteg esetében helyezték át a készüléket a sugárterápia előtt. A készülékdiszfunkciók esetében a medián nyalábenergia 16,5 MV, a tumor kumulatív dózisének mediánértéke 46,5 Gy volt. Összesen 14 eszköznél jelentkezett diszfunkció (3,1%). 11 esetben részleges vagy teljes átállítódás, amely programozással megoldható volt, két esetben a gyártó segítségével történt átprogramozás, egy esetben pedig megemelkedett pitvari stimulációs küszöb. A sugárkezelés során a 15 MV-ot meghaladó nyalábenergia-érték volt a készülékdiszfunkció legerősebb prediktora (10). Grant retrospektív vizsgálatában összesen 123 PM-et és 92 ICD-t tanulmányozott 6-18 MV foton- és elektronterápia után, valamint gammakéssel végzett sugárkezelést követően,

különös tekintettel a nagyobb energia esetén keletkező neutronsugárzás károsító hatására. Az utánkötés során 18 esetben (8,4%) figyeltek meg diszfunkciót: öt esetben memóriátállítódást, nyolc esetben paraméterátállítódást, két esetben korai teleplemerülést, három esetben átmeneti „oversensinget”, egy ICD esetében pedig inadekvát készülékműködést (8). A vizsgálatban neutrontermelő sugárkezelés során jelentkezett az összes CIED-diszfunkció.

Az *in vivo* és *in vitro* vizsgálatok eredményeit is áttekintve kiemelendő, hogy az eszközök diszfunkciójában azok magasabb életkora, a nagy energiájú sugárnyalábokkal végzett terápia és a kezelés során keletkező neutronszenyezés játszik lényeges szerepet. A sugárkezelés során alacsony arányban átmeneti, az esetek egy részében készülékprogramozással megoldható problémák (programozott paraméterek változása, rögzített adatok elvesztése, inadekvát készülékműködés) jelentkeztek, elhanyagolható számban az eszköz interrogálhatatlansága, korai teleplemerülés fordult elő.

Kiemelendő még *Gauter-Fleckenstein és munkatársainak* prospektív vizsgálata, amelyben 160, CIED-et viselő beteg részesült sugárkezelésben konformális, IMRT- vagy sztereotaxiás technikával, 6 MV foton- (n=146) és elektronnyalábokkal (n=14) a 2019-es DEGRO/DGK-ajánlásnak (11) megfelelően, míg 40 betegnél az 1994-es AAPM-irányelvek (6) szerint jártak el, és konformális technikával 10-23 MV fotonnyalábokkal (n=39) és elektronnyalábokkal végezték a kezelést (3). Az AAPM-ajánlás szerint kezelt csoportban 39, fotonnal besugárzott beteg közül hétnél léptek fel komplikációk, egy páciensnél inadekvát defibrilláció jelentkezett. Az összes, 6-23 MV fotonenergiákkal kezelt betegre a CIED-probléma kialakulásának relatív kockázata 6 MV feletti energiáknál 9,03-nak (95% CI: 5,24–15,55) bizonyult. A DEGRO/DGK ajánlása alapján kezelt betegek közül 147, fotonalapú sugárkezelésben részesülő betegnél nem volt CIED-komplikáció, bár a CIED dózisa akár az 5,37 Gy-t is elérte. A tizenhárom, elektronnal kezelt beteg közül egy PM-készülék beteggel kapcsolatos adatokat veszített. A DEGRO/DGK-ajánlás alkalmazása így hatékonyan megelőzte a sugárkezeléssel kapcsolatos CIED-szövődményeket a fotonnal kezelt betegekénél. Javaslatuk alapján a fotonenergiák 6 MV-ben való korlátozása, az ICD-kben a defibrillációs kezelés felfüggesztése, a betegek kockázatalapú követése és a CIED-ek közvetlen besugárzásának kerülése szükséges a napi gyakorlatban.

A malfunkció betegre kifejtett hatása

A sugárterápia következtében létrejövő diszfunkció az eszköz típusától függően okozhat tüneteket. Pacemakeres esetében ilyen tünet lehet az ingerlés felfüggesztése miatt létrejövő bradycardia, aszisztólia és

1. TÁBLÁZAT. CIED-ek besugárzásával kapcsolatos *in vitro* vizsgálati eredmények

Szerző	Év	Eszköz (db)	Típus	Sugárminőség; kumulatív dózis	Energia	Észlelt nemkívánatos esemény
Mouton et al. (15)	2002	96	PM (különböző korú eszközök, 11 gyártó)	foton, direkt besugárzás; >140 Gy	18 MV	<ul style="list-style-type: none"> >10%-os érzékelésváltozás: 38 PM (2–130 Gy); >10 sec-os inhibíció: 35 PM (0,15–74 Gy); Tartós inhibíció: 12 PM (0,5–170 Gy)
Mollerus et al. (16)	2014	8	ICD (4 korszerű és 4 régi eszköz)	foton, direkt besugárzás; 131,11 Gy	6 MV	<ul style="list-style-type: none"> Nem volt meghibásodás: 4 korszerű ICD (130 Gy); Sokkterápia elmaradása: 4 régi ICD
Zaremba et al. (12)	2014	12	PM (10 új eszköz), ICD (2 explantált eszköz) (5 gyártó)	foton, szórt sugárzás; 150 Gy	6-18 MV	<ul style="list-style-type: none"> 6 MV Telemetria elvesztése: 1 PM (150 Gy); 18 MV Memóriaadatok elvesztése: 1 ICD (44 Gy), Idő előtti teleplemerülés: 1 PM, Nem programozható: 1 PM, Reset to back-up pacing mode: 3 PM
Kapa et al. (17)	2008	20	ICD (12), CRT-D (8) (3 gyártó)	foton, szórt sugárzás; 4 Gy	6 MV	Nem észleltek malfunkciót
Hashimoto et al. (18)	2012	4	ICD (új eszközök)	proton, passzív szórással; 107 Gy	200 MeV	<ul style="list-style-type: none"> Memória- vagy power-reset: 1/15 Gy; Power-on-reset (= safety back-up mode): 1/50 Gy; Nem volt irreverzibilis károsodás
Zecchin et al. (4)	2016	59	PM (34), ICD (25) (explantált eszközök)	foton, direkt besugárzás; 70 Gy	15 MV	<ul style="list-style-type: none"> Mágnesfunkció-deaktiváció: 1 ICD, Programozhatatlan eszköz: 3 ICD, Programozásváltozás: 1 ICD, Pulzusgenerátor-hiba: 4 ICD, Elektromos reset: 1 ICD; Elektromos reset: 4 PM, Back-up VVI mode: 2 PM
Koivunoro et al. (19)	2011	2	PM (2 korszerű típus, 1 gyártó)	epitermikus neutron; dózisérték: 150-400 μ Sv/h	Fluxus: $(0,5 \pm 0,2\%) \times 10^{12} \text{ n}^0/\text{cm}^2$, $(1,1 \pm 0,1\%) \times 10^{12} \text{ n}^0/\text{cm}^2$	<ul style="list-style-type: none"> Az eszköz interrogálhatatlan: 1 PM, Back-up VVI mode: 1 PM
Trigano et al. (20)	2012	14	PM (explantált eszközök, 4 gyártó)	neutron	30-50 MeV; Fluxus: $1 \times 10^9 \text{ n}^0/\text{cm}^2$, $5 \times 10^9 \text{ n}^0/\text{cm}^2$, $1 \times 10^{10} \text{ n}^0/\text{cm}^2$	<ul style="list-style-type: none"> „Elektronikai reset” (emelkedés, csökkenés a jobb kamrai ingerlési frekvenciában): 6 PM (magas fluxusszinteken)
Nakamura et al. (21)	2020	4	PM (2), CRT-P (2)	foton; dózisteljesítmény: 4-14 Gy/perc (6 MV), 4-24 Gy/perc (10 MV), FFF	6 MV, 10 MV	<ul style="list-style-type: none"> Ingerlés felfüggesztése a besugárzás időtartama alatt minden eszköznél

Rövidítések: CIED=beültethető elektromos kardiológiai eszköz, CRT-D= kardiális reszinkronizációs terápia defibrillátorral, ICD=implantálható kardioverter defibrillátor, FFF=Flattening Filter Free, PM=pacemaker

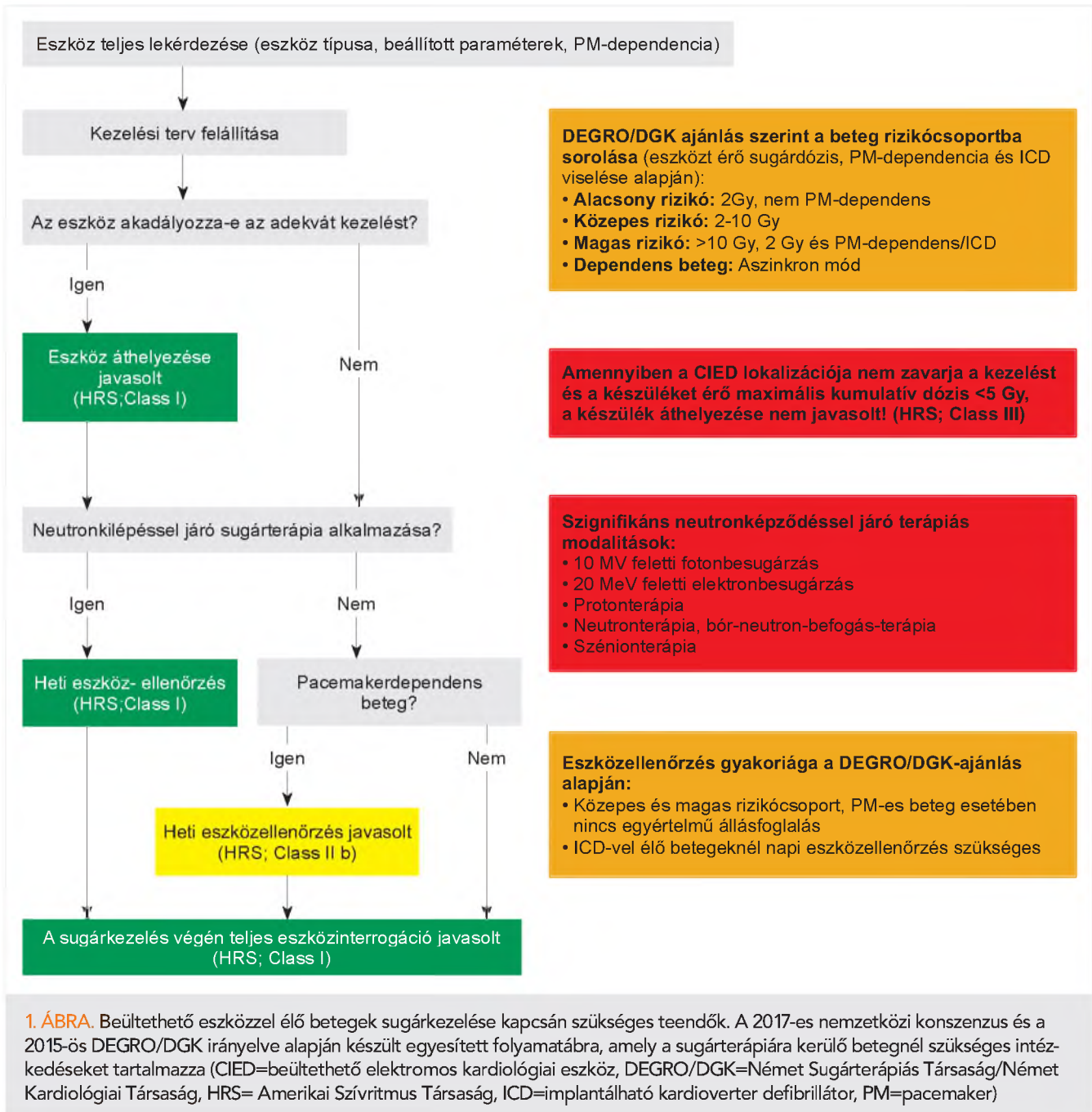
következményes eszméletvesztés. CRT-k esetében a szívelégtelenség tüneteinek fokozódása léphet fel. Magasabb ingerlési frekvenciára történő átállítódás következtében palpitáció, malignus ritmuszavarok, ICD-k esetében pedig „oversensing” kapcsán akár inappropriately sokkleadás is bekövetkezhet (7, 8, 12). A CIED-eket, PM-eket és ICD-eket gyártó cégek nem rendelkeznek egyértelmű ajánlásokkal a sugárterápiát ille-

tően, azonban egyhangúan javasolják, hogy a generátor ne essen a besugárzási mezőbe (2). A terápia során a besugárzási mezőbe eső eszközök akadályozzák az adekvát sugárkezelést, így ezekben az esetekben indokolt lehet a generátor áthelyezése. Ilyen döntés esetén azonban az eszköz áthelyezéséből származó következményekkel is számolnunk kell a beavatkozások kapcsán (13).

2. TÁBLÁZAT A CIED-del élő betegek sugárkezelésével kapcsolatos *in vivo* vizsgálati eredmények

Szerző	Év	Tumorlokali- záció	Eszköz (db)	Eszköztí- pus (be- tegszám)	Sugárminőség; technika	Besu- gárási energia	Összdó- zis/ frak- ciódózis	CIED-dó- zis (beteg- szám)	Észlelt nemkívánatos esemény
Gelblum et al. (22)	2009	fej-nyak, mellkas, has, medence, alsó végtag	33	ICD	foton; nincs adat	6 MV, 15 MV	6–86,4 Gy/1,8–2 Gy	0,01-2,99 Gy	Az eredeti paraméterekre átállítódás: 1 ICD (15 MV)
Ferrara et al. (23)	2010	fej, nyak, mellkas, has, medence	45	PM (37), ICD (8)	foton, Co-60; nincs adat	6 MV, 18 MV	8–79,2 Gy	<2 Gy (32), >2 Gy (5)	Nem volt malfunkció
Soejima et al. (24)	2011	fej-nyak, emlő, mellkas, medence	62	PM (60), ICD (2)	foton; 3D-CRT, SBRT, sztereotaxiás sugársebészet, IMRT	15 MV	20–74 Gy	<2 Gy (59), >2 Gy (1) (15 MV)	„Reset to back-up mode”: 1 PM
Makkar et al. (9)	2012	fej-nyak, emlő, tüdő, has, medence, végtag	69	PM (50), ICD (19)	foton± elektron; nincs adat	6-16 MV±6-16 MeV	45–50,4 Gy/1,8 Gy	0,9-505,7 cGy	Memóriavesztés: 2 ICD (4 és 123 cGy)
Brambatti et al. (7)	2015	fej-nyak, mellkas, has, medence, végtag	261	PM (207), ICD (54)	foton; nincs adat	6 MV, 10 MV, 18 MV	50,4 Gy/1,8 Gy	29-295 cGy	<ul style="list-style-type: none"> • Maximális érzékelési frekvenciával történő ingerlés: 3 PM, • Power-on-reset: 1 ICD (a betegek 3,4 %-ánál eszközáthelyezés történt a RT előtt.)
Zaremba et al. (10)	2015	fej-nyak, nyelőcső, mellkas, has, medence, végtag	560	PM (462), ICD (54), CRT-P (25), CRT-D (19)	foton, elektron; nincs adat	6 MV, 15 MV, 18 MV	20–70 Gy	max. 5 Gy	<ul style="list-style-type: none"> • Programozható elektromos reset: 11 CIED • A gyártó segítségét igénylő programozás: 1 CIED • Pitvari stimulációs küszöb emelkedése: 1 PM. (Az összes diszfunkció >15 MV RT esetén fordult elő.)
Grant et al. (8)	2015	koponya, fej-nyak, mellkas, has, medence, teljes test	215	PM (123), ICD (92)	foton, elektron, gamma; 3D-CRT, IMRT	6 MV, 15 MV, 18 MV	5–70 Gy	0,03-4,08 Gy	<ul style="list-style-type: none"> • Memóriavesztés: 5 ICD, • Paraméterátállítódás: 4 PM, 4 ICD, • Korai teleplemerülés: 2 ICD, • „Oversensing”: 2 PM, 1 ICD
Steger et al. (11)	2019	koponya, nyak, has, mellkas, medence, végtag	51	PM (42), ICD (9)	foton; 3D-CRT, IMRT, VMAT, sztereotaxia	6 MV, 15 MV	7,5–78 Gy	0-21,35 Gy	<ul style="list-style-type: none"> • Tartós stimulációs küszöb-emelkedés: 1 ICD (6 MV VMAT), • Átmeneti csökkenés a pitvari érzékelésben: 1 PM (6 MV IMRT), • Átmeneti stimulációs küszöb-emelkedés: 1 PM (6 MV VMAT)
Brouillard et al. (25)	2019	koponya, fej-nyak, mellkas, has, medence, alsó végtag	230	PM (199), ICD (31)	foton, elektron, ortovoltos besugárzás, Co-60; 3D-CRT, IMRT, VMAT, HDR-brachiterápia	6-23 MV; 6-15 MeV	<10 Gy–153 Gy	0,03-3,05 Gy	<ul style="list-style-type: none"> • Memóriavesztés: 2 CIED, • „Reset to back-up pacing mode”: 10 CIED, • Emelkedett pitvari stimulációs küszöb: 3 CIED, • „Pacing mode OFF”: 1 ICD
Oshiro et al. (26)	2008	máj, tüdő	8	PM	proton; nincs adat	155-250 MeV	33–77 GyE/2,2–6,6 GyE	generátor: 0 GyE, vezeték: 0-69 GyE	<ul style="list-style-type: none"> • „Safety to back-up mode”: 1 PM (46 GyE), • Ingerlési frekvencia csökkenése: 1 PM (23 GyE)
Gomez et al. (27)	2013	koponya, mellkas, máj, prosztata	42	PM (28), ICD (14)	proton; passzív modulált nyaláb, ceruzanyaláb	nincs adat	46,8–87,5 Gy	0,13-21 Gy	<ul style="list-style-type: none"> • Ingerlési és érzékelési paraméterekben változás: 2 PM, • Korai teleplemerülés: 3 ICD
Seidensaal et al. (28)	2019	koponya, fej-nyak, mellkas, has, medence	31	PM (28), ICD (3)	szénion, proton; raszter szkennelés	nincs adat	10–66 Gy	<2 Gy	• Nem volt malfunkció

Rövidítések: 3D-CRT=3-dimenziós konformális sugárterápia, CIED=beültethető elektromos kardiológiai eszköz, CRT-D=kardiális reszinkronizációs terápia defibrillátorral, CRT-P=kardiális reszinkronizációs terápia pacemakerrel, HDR=nagy dózisteljesítményű, ICD=implantálható kardioverter defibrillátor, IMRT=intenzitásmódulált sugárterápia, PM=pacemaker, RT=sugárterápia, SBRT=sztereotaxiás test sugárterápia, VMAT=térfogatmódulált itterápia



Ajánlás a CIED-del élő betegek sugárkezelésével kapcsolatos teendőkre

A ritmusszabályozóval élő személy sugárkezelésének megtervezésekor elengedhetetlen az aritmológus és a sugárterapeuta együttműködése. A 2017-es nemzetközi konszenzusközlöny (2) és a 2015-ös DEGRO/DGK-irányelv (14), valamint a 2020-as validált algoritmus (3) alapján a sugárterápiára kerülő betegnél szükséges intézkedések a következők (1. ábra).

A sugárterápia megkezdése előtt mindenképpen szükséges az aritmológus és sugárterapeuta közötti konzultáció, amely során a következő feladatokat kell elvégezni:

1. Szükséges minden eszköz lekérdezése, mert a kezelést végző munkacsoportnak ismernie kell az eszköz pontos típusát (PM vagy ICD). Ellenőrizni kell az elektródák mérhető paramétereit, az esetleges PM-dependenciát, valamint rögzíteni kell, hogy mennyi a beállított nyugalmi és maximális ingerlési frekvencia (maximal tracking és sensor rate).
2. A kezelés előtt mind a nemzetközi, mind a DEGRO/DGK-ajánlás alapján tisztázni kell, hogy mekkora az alkalmazott fotonnyaláb energiája, valamint várhatóan mekkora az eszközt érő sugárdózis. Ezen adatok alapján a DEGRO/DGK ajánlása szerint a betegek alacsony (2 Gy, nem PM-dependens) és primer profi-

- laktikus ICD), közepes (2-10 Gy vagy 2 Gy és PM-dependencia vagy korábbi malignus aritmia) és magas rizikójú (>10 Gy) csoportba sorolandók. A különböző rizikócsoportokban eltérő szintű monitorozás és szakorvosi felügyelet elrendelése lehet szükséges.
3. Tisztázandó, hogy a terápia során várható-e neutronszenyezés. A HRS-konszenzus alapján a kezelés során javasolt a kisebb neutronprodukciónal járó modalitás alkalmazása. A vizsgálatok alapján a ritmusszabályozók diszfunkciójának legerősebb prediktora a neutronkilépéssel járó sugárkezelés, amely 10 MV feletti energiák esetén szignifikáns. Direkt neutronbesugárzás esetén még nagyobb körülményekkel szükséges eljárni, epitermikus neutronnal végzett bórneutron-befogás terápia pedig nem alkalmazható CIED-del élő betegeknél.
 4. Az eszköz áthelyezése megfontolandó, figyelembe véve az ezzel járó esetleges következményeket, ha az eredeti CIED-lokalizáció zavarja a megfelelő kezelést.
 5. Amennyiben a CIED elhelyezkedése nem zavarja a kezelést és az azt érő maximális kumulatív dózis az 5 Gy-t nem éri el, akkor a készülék áthelyezése nem javasolt.

A sugárterápia alatt megfontolandó teendők

1. A betegek monitorizálására vonatkozóan is eltérő a német és nemzetközi javaslat. A nemzetközi ajánlás alapján elegendő folyamatos audiovizuális kontaktus fenntartása a sugárterápiában részesülő beteggel, azonban a német irányelv értelmében a közepes és magas rizikójú betegeknél szükséges folyamatos EKG-, noninvazív és oxigénszaturáció-monitorozás. A DEGRO/DGK-ajánlás alapján közepes rizikójú betegek esetében külső defibrillátor és pacemaker-készültség, valamint alapszintű újraélesztésben (BLS) jártas személy jelenléte is szükséges. Magas rizikójú betegek kezelése során kardiológus vagy aneszteziológus jelenléte javasolt.
2. Pacemakerrel élő betegnél dependencia és neutrontermelő sugárterápia esetén hetente egyszer teljes körű eszközellenőrzés javasolt a nemzetközi irányelvek szerint.
3. Ugyancsak különbség figyelhető meg a német és a nemzetközi ajánlásban a pacemakerek átprogramozására vonatkozóan. A német ajánlás PM-dependens betegek esetében az aszinkron üzemmódba állítást javasolja. ICD-t viselő betegnél az antitachycardia terápia felfüggesztése mérlegelendő, ebben az esetben viszont folyamatos monitorozás és defibrillátorkészültség lehet szükséges.

Sugárterápiát követően szükséges teendők

1. A DEGRO/DGK ajánlása alapján ICD-vel élő betegek esetében a sugárterápiát követően minden eset-

ben készülékellenőrzés szükséges, erről azonban a nemzetközi konszenzuskonferencia nem nyilatkozik.

2. A nemzetközi konszenzus szerint a sugárkezelés utolsó frakcióját követően teljes körű eszközellenőrzés szükséges.

Összefoglalás

A sugárterápia CIED-ekre kifejtett hatásáról szóló vizsgálatok száma összességében alacsony, a rendelkezésre álló adatok alapján azonban a káros következmények általában ritkák és jól előre jelezhetők. A nagyobb vizsgálatok eredményei alapján leginkább a másodlagos neutronképződés tehető felelőssé a CIED-ek meghibásodásáért. Az eszközök direkt expozíciója és kumulatív dózisa, továbbá a terápia során alkalmazott nyalábenergia is meghatározó az eszközdiszfunkció kockázatában. Mindezek figyelembevételével a beültetett eszköz típusa, valamint a beteg PM-dependenciája igényel különös figyelmet. A sugárterápiában részesülő és CIED-del élő betegek biztonságos kezeléséhez elengedhetetlen a sugárterápiás és az elektrofiziológiai munkacsoport folyamatos együttműködése valamint figyelembe véve a különböző ajánlások eltérő javaslatait, szükséges minden intézetben az erre vonatkozó közös protokoll kialakítása.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. Raatikainen MJ, et al. Statistics on the use of cardiac electronic devices and electrophysiological procedures in the European Society of Cardiology countries: 2014 report from the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2015; 17(Suppl 1): i1–75. DOI: 10.1093/europace/euu300
2. Indik JH, et al. 2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2017; 14(7): e97–e153. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.04.025
3. Gauter-Fleckenstein B, et al. Effectivity and applicability of the German DEGRO/DGK-guideline for radiotherapy in CIED-bearing patients. *Radiother Oncol* 2020. DOI:10.1016/j.radonc.2020.01.006
4. Zecchin M, et al. Malfunction of cardiac devices after radiotherapy without direct exposure to ionizing radiation: mechanisms and experimental data. *Europace* 2016; 18(2): 288–93. DOI:10.1093/europace/euv250
5. Coen W, Hurkmans JLK, Bing S Oei, Ad JJ Maas, GJ Uiterwaal, et al. Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: A new comprehensive practical guideline in The Netherlands. *Radiation Oncology* 2012; 7: 198.

6. Marbach JR SM, Van Dyk J, Wolbarst AB. Management of radiation oncology patients with implanted cardiac pacemakers: Reports of AAPM Task Group No. 34. *Med Phys* 1994; 21(1): 85–90. DOI: 10.1118/1.597259
7. Brambatti M, et al. Management of patients with implantable cardioverter-defibrillators and pacemakers who require radiation therapy. *Heart Rhythm* 2015; 12(10): 2148–54. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.06.003
8. Grant JD, et al. Radiotherapy-Induced Malfunction in Contemporary Cardiovascular Implantable Electronic Devices: Clinical Incidence and Predictors. *JAMA Oncol* 2015; 1(5): 624–32. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.1787
9. Makkar A, et al. Effect of radiation therapy on permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator function. *Heart Rhythm* 2012; 9(12): 1964–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.08.018
10. Zaremba T, et al. Risk of device malfunction in cancer patients with implantable cardiac device undergoing radiotherapy: a population-based cohort study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015; 38(3): 343–56. DOI: 10.1111/pace.12572
11. Steger F, et al. Radiotherapy of patients with cardiac implantable electronic devices according to the DEGRO/DGK guideline—is the risk of relevant errors overestimated? *Strahlenther Onkol* 2019; 195(12): 1086–1093. DOI: 10.1007/s00066-019-01502-0
12. Zaremba T, et al. The effect of radiotherapy beam energy on modern cardiac devices: an in vitro study. *Europace* 2014; 16(4): 612–6. DOI: 10.1093/europace/eut249
13. Poole JE, et al. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation* 2010; 122(16): 1553–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976076
14. Gauter-Fleckenstein B, et al. DEGRO/DGK guideline for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices. *Strahlenther Onkol* 2015; 191(5): 393–404. DOI: 10.1007/s00066-015-0817-3
15. Mouton J, et al. Influence of high energy photon beam irradiation on pacemaker operation. 2002; 47(16): 2879–93. DOI: 10.1088/0031-9155/47/16/304
16. Mollerus M, et al. Radiation tolerance of contemporary implantable cardioverter-defibrillators. *J Interv Card Electrophysiol* 2014; 39(2): 171–5. DOI: 10.1007/s10840-013-9861-z
17. Kapa, S., L.F., Charles R. Blackwell, Michael G. Herman, Paula J. Schomberg and David L. Hayes, Effects of Scatter Radiation on ICD and CRT Function. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31:727–732. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2008.01077.x
18. Hashimoto TIT, Hashii H, Kumada H, Tada H, Okumura T, Tsuboi K, Sakae T, Aonuma K, Sakurai H. Influence of secondary neutrons induced by proton radiotherapy for cancer patients with implantable cardioverter defibrillators. *Radiation Oncology* 2012; 7: 10. DOI: 10.1186/1748-717X-7-10
19. Koivunoro H, et al. Epithelial neutron beam interference with cardiac pacemakers. *Appl Radiat Isot* 2011; 69(12): 1904–6. DOI: 10.1016/j.apradiso.2011.03.028
20. Trigano A, et al. Experimental study of neutron-induced soft errors in modern cardiac pacemakers. *J Interv Card Electrophysiol* 2012; 33(1): 19–25. DOI: 10.1007/s10840-011-9609-6
21. Nakamura K, et al. Effect of X-ray dose rates higher than 8 Gy/min on the functioning of cardiac implantable electronic devices. *J Radiat Res* 2020; 61(3): 419–425. DOI: 10.1093/jrr/rraa016
22. Gelblum DY, Amols H. Implanted cardiac defibrillator care in radiation oncology patient population. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(5): 1525–31. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1903
23. Ferrara TBB, Giuseppe Malinverni, Nicola Caria, Elisabetta Garibaldi, et al. Irradiation of pacemakers and cardiodefibrillators in patients submitted to radiotherapy: a clinical experience. *Tumori* 2010; 96: 76–83, 2010.
24. Soejima T, et al. Radiation therapy in patients with implanted cardiac pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a prospective survey in Japan. *J Radiat Res* 2011; 52(4): 516–21. DOI: 10.1269/jrr.10143
25. Brouillard E, et al. Radiation Therapy-Induced Dysfunction in Cardiovascular Implantable Electronic Devices. *Pract Radiat Oncol* 2019; 9(4): 266–273. DOI: 10.1016/j.prro.2019.03.003
26. Oshiro Y, et al. Proton beam therapy interference with implanted cardiac pacemakers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(3): 723–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.01.062
27. Gomez DR, et al. Malfunctions of implantable cardiac devices in patients receiving proton beam therapy: incidence and predictors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87(3): 570–5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.07.010
28. Seidensaal K, et al. Active-Scanned Protons and Carbon Ions in Cancer Treatment of Patients With Cardiac Implantable Electronic Devices: Experience of a Single Institution. *Front Oncol* 2019; 9: 798. DOI: 10.3389/fonc.2019.00798