

Nežádoucí účinky platinových derivátů aplikovaných metodou HIPEC

Jednou z výhod intraperitoneálního podání je možnost využít vysokých dávek účinné látky za relativně nízké systémové absorpce. Maximální koncentrace platiny v plazmě je dosaženo na konci procedury a plazmatická koncentrace velice rychle klesá po odčerpání cytostatika z břišní dutiny. S rostoucí dávkou se zvyšuje také systémová expozice a tím i riziko nežádoucích účinků jako je trombocytopenie, neutropenie a další (14).

Akutní renální selhání se podle Tana vyskytuje u 36 % pacientů po intraperitoneální aplikaci cisplatiny. U 14 % se objevují respirační potíže, méně často může docházet k infekci ran. Chceme-li celkový pohled, tak komplikace vyžadující chirurgický zásah, endoskopii nebo radiologickou intervenci, případně ty, které pacienta ohrožují na životě, se vyskytují u 24 % lidí po HIPEC s cisplatinou. Pacientů, kteří měli problémy vyžadující medikaci nebo krevní transfuzi, případně se obešli bez léčby, je přibližně 49 % (15).

U oxaliplatinu se častěji vyskytují respirační komplikace. Podobně jako u cisplatiny i tady je riziko selhání ledvin a pooperačních infekcí ran. Čísla ze studie Tan a kol. ukazují, že 50 % pacientů postihují komplikace mírnějšího rázu a druhých 50 % trpí vážnějšími následky. Nicméně tato pesimistická čísla, která Tan uvádí, souvisí s velice malým počtem vzorků pacientů léčených oxaliplatinou v dané studii (15). Pozitivněji působí žebříček komplikací podle de Jonga, který uvádí, že nejčastější komplikací po HIPEC s oxaliplatinou je hemoperitoneum (23 % pacientů), neuropatie (19 %), trombocytopenie (13 %) a ascites (4 %) (14).

Jakkoli se mohou zdát tato čísla nepříznivá, metoda HIPEC pomohla prodloužit dobu dožití u pacientů s peritoneální karcinomatózou z měsíců na roky. Jaká ale bude prognóza, závisí na stavu nemocného, a proto je důležité, aby intraperitoneální chemoterapii podstoupili jen pečlivě vybraní pacienti v relativně dobré celkové kondici (1).

Rizika pro personál

Díky účinnosti této metody její popularita roste a čím dál více nemocnic nabízí HIPEC svým pacientům. Samotná příprava infuze probíhá na

specializovaných pracovištích, v podtlakových laminárních boxech. Je proto nasnadě zeptat se, jaká jsou rizika pro personál, který je při zákroku trvajícím až 90 minut v kontaktu s koncentrovanou cytostatickou látkou (16).

Při expozici antineoplastickým látkám patří mezi největší rizika karcinogenita. Také je dokázán dopad na reprodukční systém, je snížena fertilita a zvýšeno riziko předčasného porodu a nízké porodní váhy. Platinové deriváty se podle Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny řadí do skupiny 2 A – pravděpodobně karcinogenní (16).

Díky vysoké teplotě roztoku je navíc personál vystaven takzvanému „surgical smoke“, který se uvolňuje, pokud jsou buňky vystaveny tepelné energii. Jedná se o ultra jemné částice zahrnující benzen, toluen, formaldehyd a další organické sloučeniny, které mohou vyvolat bolest hlavy, nauseu nebo iritaci dýchacích cest či očí. Pokud jsou takové částice přítomné ve zvýšené koncentraci v prostředí, bývají příčinou plicní dysfunkce a kardiovaskulárních problémů (16).

Základem ochrany pracovníků je jejich dostatečná edukace. Všichni členové chirurgického týmu by měli být poučeni o rizicích, technice zákroku, ale také o tom jak minimalizovat možnost kontaminace. Při zákroku by neměli být přítomni lidé s imunodeficiencí, kongenitální malformací, ti kteří mají v anamnéze maligní onemocnění nebo prošli chemo- či radioterapií. Těhotné a kojící ženy, či ženy s historií potratů by také neměly být vystaveny riziku expozice cytotoxickým látkám (16).

Dalším pilířem ochrany pracovníků je užívání ochranných pomůcek. Rukavice, rouška a ochranná vrstva na oblečení a boty by měly být samozřejmostí. Doporučovány jsou také ochranné brýle. Rukavice by měly být z materiálu, který nepropustí agresivní cytostatickou látku, většinou jsou využívány rukavice nitrilové, či neoprenové rukavice spolu s latexovými, pro dvojitou ochranu. Rouška má chránit před aerosolovou kontaminací. Největší ochranu poskytují ty s Filtering Facepiece Particles (FFP) kategorie 3, ale také se přes ně nejhůře dýchá, proto se většinou volí kategorie 1, která poskytuje dostatečnou ochranu a zároveň přiměřeně pohodlí. Rouška se má měnit každé 2 hodiny (16, 17).

Jen ochranné chirurgické oblečení s polyethylenem nebo vinylovou vrstvou má

Tab. 2. Vybrané nežádoucí účinky cisplatiny a oxaliplatinu při HIPEC

Vybrané nežádoucí účinky platinových derivátů při HIPEC	
Cisplatina	Oxaliplatina
Renální selhání	Neuropatie
Respirační potíže	Respirační potíže
GIT potíže (emeze)	Infekce ran
Infekce ran	Hemoragie
Hemoragie	Trombocytopenie
Trombocytopenie	Ascites
Neutropenie	
Ascites	

prokázanou dostatečnou nepropustnost vůči antineoplastikům a ochrana je garantována po 4 hodiny. Boty by měly být uzavřené a snadno čistitelné, nejlépe by přes ně měla být přetažena protektivní vrstva (16, 17).

Nesmíme zapomínat i na ochranu pracovního prostředí. Podlahy z PVC jsou náchylné k absorpci agresivních cytostatik a je proto dobré je potáhnout ochrannou vrstvou. Kontaminaci vzduchu se snažíme zabránit fólií nad břišní dutinou při otevřené technice HIPEC, nebo uzavřením pacienta u druhé metody (17).

V neposlední řadě jsou součástí ochrany pracovníků pravidelné kontroly u lékaře, cytogenetická vyšetření, odběr vzorků moči a krve a následné testování na přítomnost platiny. Studie prováděné u personálu aplikujícího HIPEC ukazují, že ve vzorcích moči i v krevních vzorcích není patrná koncentrace cytostatik, nebo je množství tak malé, že je pod hranici detekovatelnosti. Nicméně studie, které by ukázaly působení látek na personál při HIPEC z dlouhodobého hlediska, zatím chybí (17).

Závěr

Hypertermická intraperitoneální chemoterapie spolu s cytoredukční chirurgií zvyšuje dobu přežití pacientů s peritoneální karcinomatózou z měsíců na roky. Mezi základní látky využívané při této terapii patří platinové deriváty. Díky lokálnímu účinku v abdominální dutině a ochrannému působení peritoneální bariéry můžeme při HIPEC využít vyšších koncentrací léčiv než při intravenózní léčbě. Jako všechna cytostatika i cisplatina s oxaliplatinou mají negativní působení na rychle proliferující buňky. S rostoucí koncentrací v roztoku, podávaném do břišní dutiny roste také riziko systémových nežádoucích účinků. Pro cisplatinu je typická nefrotoxicita, u oxaliplatinu se zase dá očekávat hepatotoxicita a neuropatie.