

# Potápět se nebo ne potápět se s bleomycinem

*(Poznámka redakce: Toto je zkrácená verze článku, který vyšel v Aviation, Space, and environmental Medicine - Vol. 82, No 8, August 2011)*

## Úvod

**Bleomycin je cytostatikum používán k léčbě varlatové a lymfomatózní rakoviny. Ovšem pokusy z 1960 odhalily jeho plicní toxicitu, nazývanou bleomycinova-indukovaná pneumonitida (BIP).**

Plicní toxicita je převážně fibrózní, a detekce plicní fibrózy může být dosažena se sériovým měřením kapacity difúze oxidu uhelnatého (DLCO) který může naznačit přítomnost okultních změn na plicích. Vystavení vysoké FiO<sub>2</sub> během perioperačního a pooperačního období u pacienta s předchozí expozicí bleomycinu může produkovat okultní plicní fibrózu. Rakovina varlat je nejčastější zhoubný nádor u mužů ve věku mezi 20-34 lety; jejich přežití dosahuje více než 90%. V této věkové kategorii, mnoho tech co přežili, provozují venkovní sporty, jako je například potápění, kde se využívá především stlačený vzduch ( 21% kyslíku, FiO<sub>2</sub> = 0,21 bar) pro dýchání.

Během ponoru parciální tlak kyslíku se zvyšuje v závislosti na zvýšení tlaku vody. Při hloubce ponoru 20 m, kde tlak vzduchu je 3 bar, inspirační frakce kyslíku (FiO<sub>2</sub>) bude 0,63 bar. Na základě tohoto výpočtu, po léčbě bleomycinem většina lékařů by vážala schvalovat potápění vzhledem k riziku plicní toxicity způsobené tímto vysoce FiO<sub>2</sub>. Ovšem u pacientů léčených bleomycinem, jedna studie ukázala, že zvýšení FiO<sub>2</sub> (0.40-0.87) během perioperačního období významně přispívá ke komplikacím pozdnímu nástupu BIP nebo fibrózy a byl učiněn závěr, že omezení perioperačního kyslíku nebylo nutné.

Někteří lékaři povolují pacientům léčených bleomycinem pokračovat potápění bez jakéhokoliv omezení; nekteri se odkazují na zkušenosti potápěčů v jejich klinické populaci, kteří pokračovali v potápění bez komplikací pozdního nástupu BIP, fibrózy nebo plicního barotrauma. Uvádím zde algoritmus, na základě nejlepších důkazů z literatury onkologie, anesteziologie a potápěčské medicíny, které mohou být použity k hodnocení pacientů léčených bleomycinem, kteří chtějí pokračovat s potápěním nebo teprve začít. Použili jsme algoritmus pro zkoumání vhodnosti 16 sportovních potápěčů (14 mužů, 2 žen ) léčených bleomycinem buď pro léčbu rakoviny varlat v zárodečných buňkách nebo pro Hodgkinovu nemoc.

## Methody

Algoritmus (Obr.1) byl rozdělen do dvou částí. První část obsahuje všeobecnou lékařskou historii, a specifickou anamnézu vztahu rakoviny a léčby bleomycinem, dokumentaci ponorů před a (případně) po rakovině, a rozsáhlé plicní funkční testy, včetně spirometrie, zbytkový objem a difúzní kapacita jedno dechu. Plicní funkční testy by měly vyloučit jakékoliv abnormality, které by mohly způsobit potápěči ohrožení při plicním barotraumu. Druhá zkouška se skládá z testu na kole s přímým měřením VO<sub>2</sub> max, měření krevních plynů a monitorování EKG. Vzhledem k tomu, že existují důkazy, že chemoterapie zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárních chorob u pacientů s rakovinou varlat náš algoritmus zahrnoval zkoušku na kole během kterého úroveň aerobního úsilí musí být alespoň 80% odhadované hodnoty. Jsou měřeny také krevní plyny na začátku zátěžového testu a při maximální zátěži k posouzení difúzní abnormality, které nemusí být nutně zřejmé v plicních difúzních testech v klidu.

Konečná, vysoká rozlišení (HR) CT vyšetření plic byla provedena. Hrudní HR-CT skenování, která má větší

citlivost než standardní rtg hrudníku ke zjištění abnormality plicního parenchymu, byla také zahrnuta do tohoto algoritmu. Plicní funkční testy byly provedeny pomocí přístroje V-max Encore. Spirometrie, zbytkové objemy, tělo box, single-dech rozptylná kapacita (DLCO) a součinitel prostupu (DLCO/VA) byly měřeny podle návodu výrobce. DLCO a DLCO / VA hodnoty byly korigovány hodnotami hemoglobinu (Hb). Zátěžový test byl proveden během trvalé přítomnosti lékaře z důvodu čtení EKG během cvičení a odebírání vzorku krevních plynů. Arteriální krevní plyny byly měřeny konvenčním analyzátozem.

## Diskuse

Všichni pacienti byli před onemocněním aktivními sportovními potápěči; někteří pokračovali s potápěním po léčbě, jiní se prestali na radu svého lékaře. Na základě našeho algoritmu, 12 z 16 pacientů obdrží kladné stanovisko k obnovení potápění. Nicméně, rozdíl v počtu (bývalých) pacientu naleze vhodné k potápění ve dvou skupinách (testikulární / rakoviny zárodečných buněk proti Hodgkin) naznačuje, že zejména je potřebná opatrnost u pacientu s Hodgkinsovou nemocí kombinovanou lečením bleomycinem a radiační terapií vzhledem ke zvýšenému riziku ozáření, která vyvolají plicní problémy.

Náš algoritmus pro potápěče je založen na riziku plicního barotraumatu. Omezující abnormality (jak je ukázáno ve spirometrickém testu) snižují plicní dodržování a narušují přenos plynu: potápění se proto nedoporučuje. Klinická a subklinická plicní fibróza má za následek menší roztažitelnost plic, která privádí potápěče k riziku pneumotoraxu, pneumomediastinu a arteriální plynové embolii. Air trapping kvůli plicnímu parenchymu abnormalit, místní fibrózní tkáně a tvorbe buly jsou také rizikovým faktorem. Proto, hrudní HR-CT skenování, s větší citlivostí než standardní rtg hrudníku k odhalování abnormality parenchymu plic, jsou nezbytným předpokladem tohoto algoritmu.

Potápění je namáhavá činnost. Potápěč musí být schopen splnit fyzické požadavky specifického prostředí pod vodou. Např. silný proud, (možná) záchrana buddyho, atd. Lékaři musí mít jistotu, že kandidát je tělesně vhodný s ohledem na aerobní zdatnosti. Konkrétně, většina mladých pacientů s rakovinou potřebují alespoň 6 měsíců až 1 rok před tím, než jsou vhodni k provozování sportu jako napr. potápění. Proto náš algoritmus obsahuje zátěžový test.

Diskuse o potápění po léčbě bleomycinem pokračuje. Konzervativní přístup je založen na klinických studiích a studiích na zvířatech, které silně podporují vztah mezi toxicitou bleomycinu a oxygenoterapií. Většina z těchto studií pochází z 1980 vyslovuje podle neoficiálních klinických nálezů, že plicní komplikace jsou připisovány vysoké frakci inspirovaného kyslíku. Studie na zvířatech přinesly rozporné výsledky: některé prověřování různých faktorů ovlivňujících plicní morbiditu spojené s expozicí bleomycinu ukázal, že nemá žádný podstatný vliv na plicní toxicity. Většina ostatních studií na zvířatech podpořily údaje s ohledem na kyslíkové toxicity.

Více liberální přístup v poradenství vztahující se k potápění se odvolává na studie z anesteziologie, která zjistila, že neexistuje žádný nárůst podílu plicních problémů (6.8%) u 835 pacientů léčených bleomycinem. Další skupina studovala 77 pacientů s průměrným FiO<sub>2</sub> 0,87 pro 56 min a intraoperační FiO<sub>2</sub> 0,4 při 8 h; Autoři uzavírají, že při mnohorozměrné analýze FiO<sub>2</sub> nebyl významným faktorem, který přispívá ke komplikacím. Ve výjimečných situacích, pokud se pacient léčený bleomycinem vrací k potápění a rozvíjí DCS, bude potřebovat okamžitou hyperbarickou léčbu. Tabulky standardní léčby obsahují FiO<sub>2</sub> o 2,0-2,8 bar pro 4-8 h, které by mohly případně vyvolat plicní poškození, fibrózu a BIP, takže je nutné aby potápěči byli dobře informováni o rizicích.

Nicméně, ve zprávě o 11 bleomycinem léčených pacientů podstupujících hyperbarickou oxygenoterapii pro radiační terapii, počet hyperbarických ošetření se pohybovala 8-44 s FiO<sub>2</sub> o 2,0 bar 2 h při každém ošetření. Pouze jeden pacient měl nepříjemný pocit na hrudi a objektivní pokles (50%) difuzní kapacity,

kteřá byla vyléčena s přestávkou v léčebného cyklu. Obecně rada mezinárodní hyperbarické společnosti je, že jednoleté období je pravděpodobně bezpečné pro hyperbarickou oxygenoterapii po podání bleomycinu. Naše studie má některá omezení. Za prvé, výběrové zkrselení o studované populace. Pouze pacienti, kteří jsou fyzicky zdatní po léčbě bleomycinem budou pokračovat se sportem, zejména potápěním, a podílet se na studii. Také odborné časopisy o potápění, ve kterém byly publikovány naše výsledky přispěly k výběrové zaujatosti.

Za druhé, studie se skládá z malé skupiny pacientů s varlatni / klíčkový karcinomu nebo Hodgkinovu nemoci, kteří se mohou lišit v obou typech a rozsahu / fázi jejich onemocnění. Tři z 16 pacientů (považovaní jako nevhodní pro sestup podle našich protokolu) mělo záření na hrudníku jako součást léčby Hodgkina; fibrotické zranění na plicích bylo přičítáno záření a ne bleomycině terapii. Plíce jsou velmi citlivé na záření, a abnormální RTG nálezy nebo omezující změny plicní funkce je uveden ve více než 30% u pacientů léčených přímo nebo nepřímo zářením plic.

Za třetí, poradenství potápět se do hloubky 25 m (FiO<sub>2</sub> 0.7 bar) bez použití nitroxu ještě stále není založená na důkazech a stanoviska současných autorů budou považovaná za mírně konzervativní z hlediska více zkušeného potápěče nebo instruktora.

Závěrem je třeba říci ze cílem algoritmu je pomoci mezinárodní potápěčské lékařské veřejnosti při zkoumání potápěčů léčených bleomycinem. Mezi miliony rekreačních potápěčů na světě, podstatná část mladých lidí bude léčena bleomycinem. Jsme přesvědčeni, že mnoho rozdílných názorů, které se týkají bleomycinu a potápění, ačkoli informace zatím nejsou založené na důkazech, že náš algoritmus bude cenným příspěvkem k tomuto sporu. Myslíme si, že je rozumné, aby pečlivě vybraní pacienti pokračovali s potápěním po bleomycinove terapii, ale s některými důležitými omezeními.

## **Výsledky**

Z 16 pacientů v naší studii, bylo 11 léčeno bleomycinem pro rakovinu varlat nebo zárodečných buněk rakoviny. 5 pro Hodgkinovu chorobu. Všichni pacienti kromě jednoho byli nekuřáci.

## **Spirometrie**

Spirometrické hodnoty (včetně průtokové-objemové křivky) byly normalni. S výjimkou jednoho pacienta (Hodgkinova skupina) který měl nejnižší hodnoty VC a FEV1 předpovídaného procenta. U tohoto druhého pacienta rozdělení reziduálního objemu/celková kapacita plic (RV/TLC) bylo přibližně 75% z předpokládané hodnoty, naznačující restriktivní abnormality. Proto byl nevhodný pro potápění již po spirometrii v algoritmu.

## **Difúzní kapacita**

Většina pacientů měla nízké hodnoty rozptylu a difúzní kapacity v klidu, byly v rozmezí referenčních hodnot.

## **Zátěžový test / arteriální krevní plyny**

Během zátěžového testu, všichni pacienti měli normální krevní plyny signalizující normální ventilaci a šíření, normální EKG a krevní tlak. U 9 pacientů hodnoty PaO<sub>2</sub> se zvyšovaly při maximálním výkonu, u 6 pacientů měly nevýrazný (<10%) pokles, ale normální toleranci cvičení, a u jednoho pacienta hodnoty krevních plynů nebyly k dispozici kvůli technickým problémům...

## **Vysoké rozlišení CT**

Z 16 pacientů, 4 měli abnormální CT s fibrotickým zraněním a/nebo zachyceny vzduch: pacient 9 z varlatove skupiny (kuřák) a 3 z těchto 4 pacientů bylo léčeno pro Hodgkinovo onemocnění s bleomycinem a dalším zářením na hrudníku a plicích.

Podle našeho algoritmu, 10 z 11 pacientů s varlatovým / zárodečných buněk karcinomu, byli vhodni k

potápění ve srovnání s 2 z 5 pacientů s Hodgkinovou nemocí.

**Korespondenční adresa:**

**Dr RA van Hulst**

[ravhulst@planet.nl](mailto:ravhulst@planet.nl)

[ra.v.hulst@mindef.nl](mailto:ra.v.hulst@mindef.nl)