

Sukeltaako vai ei? Bleomysiinin käytöstä

(Toimittajan huomautus: Alla oleva teksti on lyhennelmä. Alkuperäinen artikkeli: Aviation, Space, and Environmental Medicine - Vol. 82, No 8, August 2011)

Johdanto

Bleomysiini on kemoterapeuttinen aine, jota käytetään kivessyövän ja lymfomatoottisen syövän hoitoon. 1960-luvulla tehdyissä kokeissa kuitenkin paljastui, että se on keuhkoja vaurioittava aine, vauriota kutsutaan bleomysiinin aiheuttamaksi pneumoniitiksi (bleomycin-induced pneumonitis, BIP).

Keuhkovauriot ovat etupäässä fibroottisia, ja keuhkofibroosin varhaisimmat löydökset saadaan sarjoittaisilla hiilimonoksidin diffuusiokapasiteettimittauksilla (DLCO), jotka saattavat indikoida piileviä muutoksia keuhkoissa. Mikäli potilas, joka aiemmin on altistunut bleomysiinille, altistuu perioperatiivisen ja postoperatiivisen jakson aikana korkeille FiO₂-arvoille, seurauksena saattaa olla piilevä keuhkofibroosi.

Kivessyöpä on yleisin pahanlaatuisista 20-34-vuotiaitten miesten syövästä; selviytymisprosentti on yli 90 %. Tämän ikäryhmän eloonjääjistä useat harrastavat ulkoliikuntaa, kuten laitesukellusta, jonka aikana he käyttävät hengityskaasuna pääasiassa paineilmaa (21 % happea, FiO₂ = 0.21 bar). Sukelluksen aikana hapen osapaine kohoaa vedenpaineen kasvaessa. 20 metrin sukellussyvyudessa, missä paine on 3 bar, sisäänhengitysilman happipitoisuus (FiO₂) on 0.63 bar.

Tähän laskelmaan perustuen, näin korkean FiO₂-arvon aiheuttaman keuhkovaurioriskin vuoksi, useimmat klinikot olisivat haluttomia myöntämään lupaa laitesukellukselle bleomysiinihoitojen jälkeen. Eräs tutkimus on kuitenkin osoittanut, että potilaissa, joita on aiemmin hoidettu bleomysiinillä, kohonnut FiO₂ (0.40- 0.87) perioperatiivisen jakson aikana ei vaikuttanut merkittävästi myöhäisen BIPin tai fibroosin komplikaatioiden syntyyn, ja päätelmänä oli, että hapen rajoittaminen perioperatiivisen jakson aikana ei ollut tarpeen.

Jotkut lääkärit antavat bleomysiinillä hoidettujen potilaitensa jatkaa laitesukellusta rajoituksetta; he viittaavat niiden kliinisen populaationsa sukeltajien parissa saatuihin kokemuksiin, jotka jatkoivat laitesukellusta saamatta myöhäisen BIPin, fibroosin tai keuhkovaurion komplikaatioita.

Alla on esitetty algoritmi, joka perustuu parhaaseen onkologian, anestesiologian ja sukelluslääketieteen kirjallisuudesta saatuun todistusaineistoon, jota voidaan käyttää arvioitaessa niitä bleomysiinillä hoidettuja potilaita, jotka haluavat jatkaa laitesukellusta tai aloittaa sukelluksen. Olemme käyttäneet kyseistä algoritmia kuntotesteissä 16 urheilusukeltajalla (14 miestä, 2 naista), joita on hoidettu bleomysiinillä joko kives-/itusolusyövän tai Hodgkinin taudin vuoksi.

Metodit

Algoritmi (kaavio 1) jaettiin kaksiosaiseksi kokeeksi. Sen ensimmäinen osa kattoi yleisen hoitohistorian, syöpään ja bleomysiinihoitoihin liittyvät erikoishoitohistoriatiedot, ennen ja (mahdollisesti) jälkeen syövän tehtyjen sukellusten dokumentoinnin, laajoja keuhkojen toimintakokeita, mm. spirometrian, jäännöstilavuuden sekä kertahengitysdiffuusiokapasiteetin.

Keuhkojen toimintatestien pitäisi sulkea pois kaikki mahdolliset poikkeavuudet, joiden vuoksi sukeltajalle saattaisi aiheutua keuhkovaurion riski. Kokeen toinen osa piti sisällään polkupyörätestin

aksmirasituksessa suorine maksimihapenottokykymittauksineen (VO₂max), veren kaasujen mittauksineen ja EKGmonitorointineen.

Koska on olemassa joitakin todisteita siitä, että kemoterapia lisää sydän- ja verisuonitautien riskiä kivessyöpää sairastavilla potilailla, algoritmimme piti sisällään polkupyörätestin, jonka aikana aerobisen kunnan piti olla vähintään 80 % ennustearvosta.

Määritimme myös verikaasuarterit sekä rasiuskokeen alussa että maksimirasituksessa kyetäksemme arvioimaan diffuusiopoikkeamat, jotka eivät välttämättä näy levossa suoritettavissa keuhkodiffuusiotutkimuksissa. Lopuksi tehtiin keuhkojen ohutleiketietokonekuvaus (HR CT). Rintakehän ohutleiketietokonekuvaus, jossa havaitaan keuhkojen peruskudoksen poikkeamat herkemmin kuin rintakehän perusröntgenkuvauksessa, on osa tätä algoritmia. Keuhkojen toimintatellit tehtiin V-max Encore-laitetta käyttäen.

Spirometria, jäännöstilavuudet, body box -tutkimus, kertahengitys-diffuusiokapasiteetti (DLCO) sekä siirtokerroin (DLCO/VA) mitattiin valmistajan ohjeita noudattaen. DLCO ja DLCO/VA-arvot korjattiin hemoglobiiniarvojen osalta (Hb).

Kuntotesti tehtiin lääkärin läsnä ollessa; tämä luki yhtäjaksoisesti rasitus-EKG:tä ja otti verikaasunäytteitä. Valtimoveren kaasut mitattiin perinteisellä diagnoosilaitteella.

Pohdinnat

Kaikki potilaat olivat aktiivisia urheilusukeltajia ennen sairastumistaan. Osa heistä jatkoi laitesukellusta hoitojen jälkeen, toiset lopettivat lääkärinsä neuvosta. Algoritmimme mukaan 12 potilasta 16:sta saisi puoltavia neuvoja laitesukelluksen uudelleen aloitukseen liittyen. Kuitenkin erot niiden (entisten) potilaitten määrässä, joita pidettiin hyväkuntoisina sukeltamaan kahdessa ryhmässä (kivessyöpä/itusolusyöpä versus Hodgkinin tauti) indikoi, että niiden Hodgkin-potilaiden kohdalla, joita on hoidettu yhdistetyllä bleomysiini-/ sädehoidolla, tarvitaan erityistä varovaisuutta sädehoidon aiheuttaman kohonneen keuhkovaurioriskin vuoksi.

Sukeltajille tekemämme algoritmi ottaa huomioon keuhkovaurion riskin. Rajoittavat poikkeavuudet (havaittavissa spirometriatesteissä) pienentävät keuhkojen komplianssia ja heikentävät kaasujen siirtymistä: sukeltaminen on sen vuoksi kontraindisoitu. Kliinisestä ja subkliinisestä keuhkofibroosista on seurauksena vähemmän myötäävät keuhkot, mikä aiheuttaa sukeltajalle ilmarinnan, pneumomediastinumien sekä valtimopuolen kaasuembolian riskin.

Keuhkojen peruskudoksen poikkeavuuksista johtuva ilmasalpaus, paikallinen fibroottinen kudosis ja vesikkelien muodostuminen ovat niin ikään riskitekijöitä. Sen vuoksi tämän algoritmin perusedellytyksenä on rintakehän ohutleiketietokonekuvaus, joka havaitsee keuhkojen peruskudoksen poikkeavuudet herkemmin kuin rintakehän perusröntgenkuvaus. Laitesukellus on vaativa laji.

Sukeltajan täytyy pystyä täyttämään vedenalaisen ympäristön edellyttämät fyysiset vaatimukset, kuten voimakkaan virtauksen, (mahdollisesti) tarpeen pelastaa sukellusparin jne. Tarkastavan lääkärin pitää varmistua sukeltajakandidaatin riittävän hyvästä aerobisesta kunnosta. Useimmat vastikään syövän sairastaneet tarvitsevat vähintään 6 kuukautta - 1 vuoden ennen kuin he ovat riittävän hyvässä kunnossa urheilemaan ja sukeltamaan. Siispä algoritmiimme kuuluu kuntotesti.

Polemiikki laitesukelluksesta bleomysiinihoitojen jälkeen jatkuu. Perinteinen lähestymistapa perustuu kliinisiin tutkimuksiin ja eläinkokeisiin, jotka puoltavat vahvasti bleomysiinin haitallisuuden ja happihoidon

välistä suhdetta.

Useimmat kyseisistä tutkimuksista ovat peräisin 1980-luvulta, ja niissä on raportoitu likimääräisistä kliinisistä keuhkoihin

liittyvistä komplikaatiolöydöksistä, joiden katsotaan johtuvan suurista sisäänhengitetyn hapen määristä.

Eläinkokeista on saatu ristiriitaisia tuloksia: joissakin kokeissa, joissa tutkittiin eri tekijöiden vaikutusta bleomysiinille altistumisesta aiheutuneisiin keuhkosairauksiin, tultiin siihen päätelmään, että sillä ei ole merkittävää vaikutusta keuhkojen

vaurioitumiseen. Enemmistö muista eläinkokeista on puoltanut happimyrkytystä koskevaa tietoa.

Liberaalisemmissa laitesukellukseen liittyvissä neuvoissa viitataan anestesiologian alan tutkimuksiin, joissa ei havaittu keuhkovaurioiden osuuden kohoamista (6,8 %) bleomysiinillä hoidetuilla 835 potilaalla.

Eräs toinen ryhmä tutki 77:ää potilasta 56 minuutin ajan FiO_2 -keskiarvolla 0.87 ja 8 tunnin ajan intraoperatiivisella FiO_2 -arvolla 0.4; tutkijat tekivät sellaisen päätelmän, että monimuuttuja-analyyssissä FiO_2 ei ollut merkittävä komplikaatioihin vaikuttava tekijä.

Mikäli käy niin (mikä on harvinaista), että bleomysiinillä hoidettu potilas jatkaa laitesukellusharrastusta ja hänelle kehittyy dekompressiotauti, hän tarvitsee välitöntä hyperbaarista hoitoa.

Standardin mukaisissa hoitotaulukoissa FiO_2 on 2.0–2.8 bar 4–8 tunnin ajan, mikä saattaa aikaansaada keuhkovaurioita, fibroosia tai BIPiä, joten sukeltajille pitää kertoa riskeistä. Kuitenkin raportissa, joka koski 11:tä bleomysiinillä hoidettua potilasta, jotka saivat hyperbaarista happihoitoa sädehoidon sijaan, hyperbaaristen hoitojen määrä vaihteli 8:sta 44:ään – FiO_2 oli 2.0 bar 2 tunnin ajan kunkin hoitokerran aikana.

Vain yhdellä potilaista oli merkityksellistä rintakipua ja objektiivinen diffuusiokapasiteetin alenema (50 %), josta päästiin, kun hoito lopetettiin joksikin aikaa. Kansainvälisen hyperbaarisen tiedeyhteisön yleispätevänä ohjeena on, että vuoden kestävä jakso hyperbaarista happihoitoa on luultavasti turvallinen bleomysiinin annosjakelun jälkeen.

Omassa tutkimuksessamme on joitakin rajoitteita, ensinnäkin otannan vääristymä. Tutkimukseen osallistui vain bleomysiinihoitojen jälkeen fyysisesti hyväkuntoisia urheilua, etenkin laitesukellusta, jatkavia potilaita. Lisäksi (sukellus) lehdet, joissa ilmoituksiamme julkaistiin, ovat myötävaikuttaneet otannan vinoutumiseen.

Toiseksi, tutkimuksessa mukana olevien kivessyöpää/itusolusyöpää tai Hodgkinin tautia sairastavien potilaiden ryhmä on pieni, ja taudit voivat olla paitsi erityyppisiä myös eriasteisia ja eri vaiheissa. Kolme 16 potilaasta (heitä pidettiin protokollamme mukaan epäsovivina sukeltamaan) sai sädehoitoa rintakehän alueelle osana Hodgkinin taudin hoitoa; heidän keuhkoissaan havaitut fibroottiset vauriot voidaan katsoa sädehoidosta, ei bleomysiinihoidosta, johtuviksi.

Keuhkot ovat erityisen alttiita säteilylle, ja keuhkojen toimintakokeissa tavattuja poikkeavia radiografisia löydöksiä tai rajoittavia muutoksia raportoidaan yli 30 prosentilla niistä potilaista, jotka saavat sädehoitoa suoraan tai epäsuorasti keuhkojen alueelle.

Kolmanneksi, suositusta sukeltaa 25 metrin syvyyteen (FiO_2 0.7 bar) ilman nitroksia ei vielä ole todistettu, ja kokeneemmat sukeltajat tai sukelluskouluttajat pitävät nykytutkijoiden mielipiteitä kohtalaisen konservatiivisina.

Päätelmämme on, että algoritmille on tarvetta kansainvälisen sukelluslääketieteilijöiden yhteisön piirissä

heidän bleomysiinillä hoidettuja laitesukeltajia koskevissa tutkimuksissaan. Huomattava osuus maailman miljoonista nuorista harrastajasukeltajista parannetaan bleomysiinillä. Bleomysiinistä ja laitesukelluksesta on paljon mielipiteitä, ja vaikka tietoa ei toistaiseksi olekaan osoitettu todeksi, uskomme, että algoritmimme on varteenotettava lisä erimielisyyksien ratkomiseen. Mielestämme on järkeenkäypää antaa huolella valikoitujen potilaiden jatkaa laitesukellusta bleomysiinihoitojen jälkeen, joskin tärkeät rajoittavat tekijät huomioon ottaen.

Tulokset

Tutkimukseen osallistuneista 16 potilaasta 11 sai bleomysiinihoitoa kivessyöpään tai itusolusyöpään ja viisi Hodgkinin tautiin. Yhtä lukuun ottamatta kaikki potilaat olivat tupakoimattomia.

Spirometria

Spirometria-arvot (mukaan lukien virtaustilavuuskäyrät) olivat normaalit, lukuun ottamatta yhtä (Hodgkinin ryhmän) potilasta, jolla oli matalat VC- ja FEV1-arvot suhteessa ennusteprosenttiosuuteen. Tämän jälkimmäisen potilaan kohdalla keuhkojen jäännöstilavuuden / keuhkojen kokonaistilavuuden (RV/TLC) jakauma oli arviolta 75 % ennustearvosta, mikä viittasi rajoittaviin poikkeamiin. Hänet todettiin sen vuoksi kykenemättömäksi sukeltamaan heti algoritmin spirometria-vaiheen jälkeen.

Diffuusiokapasiteetti

Useimpien potilaiden diffuusioja diffuusiokapasiteettiarvot olivat matalat levossa, mutta ne mahtuivat viitearvoihin.

Rasituskoee / valtimoveren kaasut

Rasituskokeen aikana kaikkien potilaitten veren kaasut olivat normaalit, mikä indikoi viitearvojen mukaista ventilaatiota ja diffuusiota sekä normaalia EKG:tä ja verenpainetta. 9 potilaalla PaO₂-arvot kohosivat maksimirasituksen aikana, 6 potilaalla nousu ei ollut merkittävää (<10 %) vaan mahtui normaaleihin rasitustoleransseihin, ja 1 potilaan verikaasuaroja ei saatu teknisistä syistä johtuen.

Ohutleiketietokonekuvaus

Neljällä 16 potilaasta tietokonekerroskuviissa näkyi poikkeavuuksia, kuten fibroottisia vaurioita ja/tai ilmasalpaus: kivessyöpäryhmän potilasta 9 (tupakoitsija) sekä kyseisestä neljästä potilaasta kolmea Hodgkinin tautia sairastavaa potilasta hoidettiin bleomysiinillä sekä myös rintakehän ja keuhkojen alueen sädehoidolla.

Algoritmimme mukaan kymmenen 11:stä kivessyöpää/ itusolusyöpää sairastavasta potilaasta oli riittävän hyväkuntoisia sukeltamaan, Hodgkinin tautia sairastavien osalta suhde oli 2:5.

