

# Nurkowiec lub nie nurkowiec z bleomycyną

*(Uwaga wydawcy: poniższy materiał jest skróconą wersją artykułu opublikowanego w Aviation, Space, and Environmental Medicine – Vol. 82, No 8, August 2011)*

## Wprowadzenie

**Bleomycyna jest czynnikiem chemoterapeutycznym używanym do leczenia raka jąder i chłoniaków. Jednakże, badania z roku 1960 ujawniły jej toksyczność płucną, prowadzącą do wywołanego bleomycyną zapalenia płuc (bleomycin-induced pneumonitis - BIP).**

Toksyczność płucna dotyczy w głównej mierze tkanki łącznej a najwcześniejsze wykrycie idiopatycznego zwłóknienia płuc można uzyskać przez kolejne pomiary zdolności dyfuzji tlenu węgla (DLCO), które mogą wskazywać obecność utajonych zmian płucnych. Narażenie na wysokie stężenie tlenu  $FiO_2$  w okresie okołoperacyjnym i pooperacyjnym u pacjentów z uprzednią terapią bleomycyną może doprowadzić do utajonego idiopatycznego zwłóknienia płuc. Rak jądra jest najbardziej powszechną chorobą złośliwą u mężczyzn w wieku 20-34 lat; stopień przeżycia wynosi u nich ponad 90%. W tej grupie wiekowej, wielu ozdrowieńców praktykuje sporty plenerowe, takie jak nurkowanie, używając do oddychania głównie sprężonego powietrza (21% tlenu,  $FiO_2 = 0,21$  bara).

Podczas nurkowania cząstkowe ciśnienie tlenu zwiększa się w funkcji wzrostu ciśnienia wody. Podczas nurkowania na głębokość 20 m, gdzie ciśnienie powietrza wynosi 3 bary, stopień stężenia tlenu w powietrzu wdychanym ( $FiO_2$ ) wyniesie 0,63 Bara. Bazując na tym obliczeniu, po terapii bleomycyną, większość klinicystów będzie niechętnych do wyrażenia zgody na nurkowanie z akwalungiem ze względu na ryzyko toksyczności płucnej spowodowanej tym wysokim wskaźnikiem  $FiO_2$ . Jednakże, niektóre z badań u pacjentów leczonych uprzednio bleomycyną pokazały, że zwiększony  $FiO_2$  (0,40-0,87) w okresie okołoperacyjnym nie przyczynił się w znaczącym stopniu do powikłań późnych postaci BIP lub zwłóknienia płuc i kończyło się konkluzją, że okołoperacyjne ograniczenia dotyczące tlenu nie były konieczne.

Niektórzy lekarze pozwalają pacjentom leczonym bleomycyną kontynuować nurkowanie z akwalungiem bez żadnych ograniczeń; odwołują się oni do doświadczeń nurków w ich klinicznej populacji, którzy wznowili nurkowanie bez komplikacji późnej postaci BIP, zwłóknienia lub barotraumy płuc. Prezentujemy tutaj algorytm, oparty na najlepszych świadectwach z literatury onkologicznej, anestezjologii i medycyny nurkowej, który można użyć do oceny pacjentów leczonych bleomycyną, którzy chcą wznowić lub rozpocząć nurkowanie. Wykorzystaliśmy algorytm do przebadania zdatności 16 nurków sportowych (14 mężczyzn, 2 kobiet) leczonych bleomycyną z powodu raka komórek zarodkowych lub choroby Hodgkin'a.

## Methody

Algorytm (Rys. 1) podzielono na dwuczęściowe badanie. Pierwsza część obejmowała ogólną historię medyczną, specyficzną historię medyczną w odniesieniu do raka i leczenia bleomycyną, dokumentację nurkowań przed (i jeżeli stosowne) po ujawnieniu raka oraz obszerne testy funkcji płucnych, włączając spirometrię, objętość zalegającą i pojemność dyfuzyjną pojedynczego wdechu. Testy funkcji płucnych powinny wykluczyć wszelkie nieprawidłowości, które mogłyby spowodować zagrożenie nurka barotraumą płucną.

Drugie badanie składało się z testu maksymalnego wysiłku rowerowego z bezpośrednim pomiarem  $VO_2$ , gazometrią krwi i monitorowaniem ECG. Ponieważ istnieją pewne świadectwa, że chemioterapia zwiększa ryzyko wystąpienia chorób krążeniowo-naczyniowych u pacjentów z rakiem jądra, nasz algorytm obejmował wysiłkowy test na rowerze, podczas którego poziom zdatności aerobicznej nie mógł być niższy niż 80% przewidywanej wartości. Prowadziliśmy również pomiary gazometryczne na początku testu

wysiłkowego i przy maksymalnym obciążeniu, aby ocenić nieprawidłowości dyfuzji, które niekoniecznie są widoczne w spoczynkowych testach dyfuzji.

Na końcu wykonywany był wysokiej rozdzielczości (HR) scan tomografii komputerowej (CT) płuc. W algorytmie tym ujęte jest skanowanie HR-CT klatki piersiowej, mające większą czułość niż standardowa radiografia klatki piersiowej do wykrywania nieprawidłowości tkanki mięksisowej płuc. Testy funkcji płucnych przeprowadzono z użyciem aparatów V-max Encore. Spirometria, objętości zalegające, pletyzmografia, pojemność dyfuzyjna pojedynczego wdechu (DLCO) i współczynnik przenoszenia (DLCO/VA) były mierzone zgodnie z instrukcjami producenta. Wartości DLCO i DLCO/VA korygowano następnie dla wartości hemoglobiny (Hb).

Test wysiłkowy przeprowadzano przy stałej obecności lekarza odczytującego wysiłkowy ECG i pobierającego próbki gazometryczne. Gazometria tętnicza była mierzona z użyciem konwencjonalnego analizatora.

### **Omówienie**

Wszyscy pacjenci przed chorobą byli aktywnymi sportowcami; niektórzy z nich kontynuowali nurkowanie po terapii, inni, za radą swoich lekarzy, wstrzymali nurkowanie. Bazując na naszym algorytmie, 12 z 16 pacjentów mogłoby uzyskać pozytywną opinię dotyczącą wznowienia nurkowania. Jednakże różnica w ilości (ex-)pacjentów uznanych za zdalnych w dwóch grupach (rak jądra/komórek zarodnikowych versus choroba Hodgkina) wskazuje, że szczególna ostrożność jest wymagana u pacjentów Hodgkina leczonych połączoną terapią bleomycyną/radioterapią ze względu na zwiększone ryzyko problemów płucnych wywołanych promieniowaniem.

Nasz algorytm dla nurków bazuje na ryzyku wystąpienia barotraumy płucnej. Ograniczające nieprawidłowości (jak pokazują testy spirometryczne) zmniejszają podatność płuc i pogarszają transfer gazów: Nurkowanie jest więc przeciwwskazane.

Kliniczne i subkliniczne zwłóknienie płuc będzie skutkowało mniej elastycznymi płucami, umieszczając nurka w grupie ryzyka odmy opłucnowej, odmy śródpiersiowej oraz gazowego zatoru tętniczego (AGE). Uwięzienie powietrza z powodu nieprawidłowości tkanki mięksisowej, lokalnego zwłóknienia tkanki i tworzenia się pęcherzycy stanowią również czynnik ryzyka. Dlatego też, wymogiem wstępnym tego algorytmu jest skanowanie HR-CT klatki piersiowej, mające większą czułość niż standardowa radiografia klatki piersiowej do wykrywania nieprawidłowości tkanki mięksisowej płuc.

Nurkowanie jest forsowną aktywnością. Nurkowiec musi być zdolny sprostać wymaganiom fizycznym specyficznego środowiska podwodnego, np., silnemu prądowi, (ewentualnej) potrzebie ratowania partnera nurkowego, itp. Badacze medyczni muszą mieć pewność, że kandydat jest wystarczająco zdalny ze względu na sprawność aerobiczną.

Wyraźniej mówiąc, większość młodych pacjentów raka wymaga co najmniej 6 miesięcy do 1 roku zanim będą oni wystarczająco sprawni do podjęcia sportu i nurkowania. Dlatego, nasz algorytm zawiera test wysiłkowy.

Kontrowersje na temat nurkowania po terapii bleomycyną trwają. Podejście konserwatywne oparte jest na badaniach klinicznych i badaniach zwierząt, które silnie wspierają związki między toksycznością bleomycyny i terapią tlenową.

### **Większość**

tych badań datuje się na lata osiemdziesiąte i raportuje niepotwierdzone odkrycia kliniczne komplikacji płucnych przypisywanych wysokiemu stopniowi wzbogacenia tlenem wdychanego powietrza. Badania

zwierząt przyniosły sprzeczne wyniki: niektóre badania rozmaitych czynników wpływających na zachorowalność płucną po ekspozycją na bleomycynę konkludują, że nie ma ona znaczącego wpływu na toksyczność płucną. Większość innych badań na zwierzętach wspierała dane dotyczące toksyczności tlenowej.

Bardziej liberalne podejście poradnictwa związanego z nurkowaniem odnosi się do badań z anestezjologii, które nie znajdują zwiększonej procentowo ilości problemów płucnych (6,8%) u 835 pacjentów leczonych bleomycyną.

Inna grupa przebadła 77 pacjentów z przeciętnym FiO<sub>2</sub> wynoszącym 0,87 przez 56 min. i śródoperacyjnym FiO<sub>2</sub> 0,4 przez 8 godzin; autorzy wnioskują, że w wielorakich analizach FiO<sub>2</sub> nie był znaczącym czynnikiem przyczyniającym się do powikłań.

W rzadkich sytuacjach, gdy pacjent leczony bleomycyną wznawiał nurkowanie i rozwijała się u niego DCS, wymagał on natychmiastowej terapii hiperbarycznej. Standardowe tabele leczenia posiadają FiO<sub>2</sub> 2,0-2,8 bara przez 4-8 godz., który mógłby potencjalnie wywołać uszkodzenie płuc, zwłóknienie i BIP, więc nurkowie powinni być informowani o zagrożeniach. Jednakże w raporcie o 11 pacjentach z bleomycyną poddanych hiperbarycznej terapii tlenowej dla leczenia popromiennego, ilość kuracji hiperbarycznych mieściła się w zakresie 8 do 44, z FiO<sub>2</sub> 2,0 bary przez 2 godziny każdej terapii. Tylko jeden pacjent odczuwał znaczący dyskomfort w obrębie klatki piersiowej i obiektywny spadek (50%) zdolności dyfuzyjnej, który rozwiązano przerwą w cyklu kuracji. Ogólna rada dawana przez międzynarodową społeczność hiperbaryczną jest tak, że po podawaniu bleomycyny dla hiperbarycznej terapii tlenowej prawdopodobnie bezpieczny jest okres jednego roku.

Nasze badania mają pewne ograniczenia. Po pierwsze, stroniczość wyboru badanej populacji. Tylko pacjenci, którzy są sprawni fizycznie będą po leczeniu bleomycyną kontynuowali sporty, zwłaszcza nurkowanie, oraz uczestniczyli w badaniach. Również magazyny (nurkowe), w których były publikowane nasze ogłoszenia przyczyniły się do stroniczości wyboru.

Po drugie, nasze badania obejmują niewielką grupkę pacjentów z rakiem jądra/komórek zarodnikowych lub chorobą Hodgkina, którzy mogą różnić się zarówno w rodzaju, jak i rozmiarze/fazie ich choroby. Trzech z 16 pacjentów (uznanych, zgodnie z naszym protokołem, za niezdatnych do nurkowania) poddanych było napromieniowaniu klatki piersiowej w ramach leczenia Hodgkina; zmiany zwłóknieniowe w ich płucach można by przypisać napromieniowaniu, a nie terapii bleomycyną. Płuca są szczególnie wrażliwe na promieniowanie i nieprawidłowe wyniki radiograficzne lub ograniczające zmiany w testowanych funkcjach płucnych są zgłaszane u ponad 30% pacjentów przyjmujących bezpośrednio lub pośrednio napromieniowanie płuc.

Po trzecie, zgoda na nurkowanie do głębokości 25 m (FiO<sub>2</sub> 0,7 bara) bez użycia nitroxiu wciąż nie jest oparta na świadectwach i opinie przedstawiane przez autorów będą postrzegane jako umiarkowanie konserwatywne przez większość doświadczonych nurków lub instruktorów. Konkludując, istnieje potrzeba algorytmu wspomagającego międzynarodową społeczność lekarzy nurkowych przy badaniu nurków leczonych bleomycyną.

Wśród milionów nurków rekreacyjnych na świecie, znacząca procentowo ilość młodych ludzi była leczona bleomycyną. Istnieje wiele opinii dotyczących bleomycyny i nurkowania i, chociaż informacje nie są jeszcze poparte dowodami, wierzymy, że nasze algorytmy dadzą cenny przyczynek do tej dyskusji.

Myślimy, że jest rozsądnym zezwolenie starannie wybranym pacjentom na wznowienie nurkowania po terapii bleomycyną, lecz z pewnymi ważnymi ograniczeniami.

## **Wyniki**

Z 16 pacjentów z naszych badań, 11 było leczonych bleomycyną z powodu raka jądra lub komórek zarodkowych, a 5 z powodu choroby Hodgkina. Wszyscy pacjenci, z wyjątkiem jednego, byli niepalący.

## **Spirometria**

Wartości spirometryczne (włącznie z krzywymi przepływ-objętość) były w normie, z wyjątkiem jednego pacjenta (grupa Hodgkin), który miał niskie wartości VC i przewidywanej wartości FEV1. U tego ostatniego pacjenta dystrybucja objętości zalegającej/ całkowitej pojemności płuc (RV/TLC) wynosiła około 75 % wartości przewidywanej, sugerując nieprawidłowości ograniczające. Dlatego też, już po spirometrii w algorytmie był on uznany za niezdatnego do nurkowania.

## **Zdolność dyfuzyjna**

Większość pacjentów miała niskie wartości dyfuzji i zdolności dyfuzyjnej w spoczynku, lecz mieściły się one w zakresie wartości referencyjnych. Test wysiłkowy/gazometria tętnicza Podczas testu wysiłkowego, wszyscy pacjenci mieli normalną gazometrię krwi, wskazującą na normalną wentylację i dyfuzję oraz normalne ECG i ciśnienie krwi. U 9 pacjentów wartości PaO<sub>2</sub> (ciśnienie parcjalne tlenu w krwi tętniczej) ulegały zwiększeniu, 6 pacjentów wykazywało nieznaczący spadek (<10%) lecz normalną tolerancję wysiłkową, a u jednego pacjenta wartości gazometrii nie uzyskano ze względu na problemy techniczne.

## **Wysokiej rozdzielczości skan CT**

Z 16 pacjentów, 4 miało nieprawidłowe skany CT ze zmianami zwłóknieniowymi i/lub uwięzieniem powietrza: pacjent 9 w grupie z rakiem jądra (palący) oraz 3 z tych 4 pacjentów, którzy byli leczeni z powodu choroby Hodgkina bleomycyną i dodatkowym napromieniowaniem klatki piersiowej i płuc.

Zgodnie z naszym algorytmem, 10 z 11 pacjentów z rakiem jądra/komórek zarodkowych było zdalnych do nurkowania w porównaniu do 2 z 5 pacjentów z chorobą Hodgkina.

