

Úprava dávky chemoterapie u pacienta po amputaci horní a dolní končetiny

Jan Dvořák¹, Marie Bělehradová²

¹Ústavní lékárna, pracoviště klinické farmacie, Nemocnice České Budějovice, a. s.

²Onkologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.

Výpočet dávky cytostatik je nejčastěji odvozen od tělesného povrchu (Body Surface Area, BSA) či tělesné hmotnosti, pacienti po amputaci končetin však vykazují odchylky od běžných schémat pro výpočet BSA. Kazuistika prezentuje pacienta po amputaci horní a dolní končetiny, léčeného chemoradioterapií pro nádor tonzily. Podávána byla cisplatina v týdenních intervalech celkem 6 sérií, v kombinaci s radioterapií. V daném případě bylo s ohledem na nekompletní tělesnou schránku nutno upravit dávku cytostatika, resp. modifikovat výpočet BSA. Teoretický BSA byl korigován pomocí „pravidla devíti“, tedy dle obecně akceptovaného odhadu, že přední a zadní strana dolní končetiny a každá horní končetina představují vždy cca 9 % tělesného povrchu. Dále byly při úpravě dávky zavzaty do úvahy omezeně vypovídající ukazatele renálních funkcí (kreatinin i cystatin C mají vlivem absence končetin modifikovanou bazální produkci) a kinetika cisplatiny. V diskuzi je nadnesena myšlenka, zda takováto korekce dávky pomocí úpravy výpočtu BSA je univerzálně použitelná u všech cytostatik, či zda je nutno vzít v úvahu další faktory, jako míru vazby na plazmatické bílkoviny, metabolismus léčiva či distribuci do specifických tkání. Odpovědi na tyto otázky zůstávají nejasné.

Klíčová slova: cisplatina, výpočet dávky, amputace, tělesný povrch.

Chemotherapy dose adjustment in patient with amputated arm and leg

The dose of cytotoxic drugs is often calculated by the body surface area (BSA) or body weight. However, patients after limb amputation cannot be estimated by standard calculation of BSA. This case shows patient after amputation of the arm and leg, treated for tonsil cancer by chemoradiotherapy. Cisplatin was administered weekly, 6 series with concomitant radiotherapy. The dose was adjusted to incomplete body constitution, according to modified BSA calculation. BSA was modified by the „rule of nines“, known from burn medicine, where every side of leg and every arm takes 9 % of the BSA. There was also involved modified renal function parameters (creatinine and cystatine C have a smaller production), and cisplatin kinetics respectively. This correction and its use in other cytotoxic drugs, pharmacokinetics and other factors (protein binding, metabolism, specific distribution, etc.) is discussed. Many of these questions are without clear answer.

Key words: cisplatin, dose calculation, amputation, body surface area.

Úvod

Optimalizace dávkování cytotoxických léčiv prošla a prochází trvalým vývojem, přičemž hlavním cílem je individualizace pro maximální účinek při minimální toxicitě. Metody dávkování cytostatik zahrnují v ČR především 4 hlavní varianty:

- a) dávkování podle BSA,
- b) dávkování podle tělesné hmotnosti,
- c) fixní dávkování,

- d) dávkování podle clearance kreatininu a požadované plochy pod křivkou (AUC), jak je tomu u karboplatiny (1).

Možných přístupů je ovšem více; novější metody pracují s variabilitou eliminace a terapeutickým monitorováním léčiv (TDM) (2).

V denní praxi je dávkování dle BSA velmi široce rozšířeno, ačkoliv lze jistě namítnout některé nevýhody této modalit (3). Zohledňuje především velikost distribučního prostoru, méně

však již jeho kompozici (oběžní, třetí prostory); zároveň jde o metodu založenou na výpočtu, nikoliv na měření. Metody výpočtu BSA jsou např. dle Mostellera (4) či vzorec dle Haycocka (5), jenž je validován pro použití u dětí (tabulka 1).

Tento přístup ke stanovení dávky rovněž nepostihuje změny v tělesných proporcích v terénu prodělané amputace, kdy se významně mění pouze některé parametry (6), a výpočet BSA je tudíž zkreslen.

Kazuistika

Muž, 41 let, 51 kg, 164 cm, z interní osobní anamnézy pouze arteriální hypertenze. V roce 1991 měl autonehodu, v jejímž důsledku došlo ke ztrátovému poranění levé horní končetiny (amputováno v rameni) a pravé dolní končetiny (amputace bérce). Pacientovi byl v únoru 2017 diagnostikován karcinom tonzily, proběhl staging (klasifikace T2N2bM0) a resekce tonzily vlevo, laterální stěny faryngu a měkkého patra, exstirpace 13 lymfatických uzlin vpravo (z toho 3 s metastázami) a 3 vlevo (z toho 1 s metastázami), pooperační klasifikace pT3pN2cM0. Pacient byl přijat k zahájení adjuvantní kombinované onkologické léčby. Byla naplánována kurativní chemoradioterapie s cisplatinou podávanou 1x týdně v 6 sériích spolu se zářením IMRT technikou (intensity modulated radiotherapy, optimalizace distribuce dávky) a SIB (simultánní integrovaný boost, směřování vyšší dávky na konkrétní místo v ozařovaném poli). Ozařování zahrnovalo (a) oblast lůžka po tonsilektomii a horních levostranných krčních uzlin do celkové dávky 63 Gy, a (b) oblast pravostranných a dolních levostranných krčních uzlin do celkové dávky 60 Gy. Vstupní laboratorní i hematologické parametry byly v normě. V úvodní rozvaze bylo nutno vyřešit, jakým způsobem se přistoupí k výpočtu dávky cisplatin, která je v dané indikaci 30–50 mg/m² (1); naše pracoviště používá standardně dávku 40 mg/m².

Metodika

Pro metodiku úpravy dávky jsme zvolili na základě literárních dat (7, 8) odhad založený na přepočtu BSA, a to podle tzv. „pravidla devíti“ (9). Tento koncept, známý z popáleninové medicíny, přibližně vyčísľuje, kolik % BSA připadá na určité tělesné části (10, 11): přední/zadní strana horní končetiny vždy 4,5 % (celá 9 %), přední/zadní strana dolní končetiny vždy 9 % (celá 18 %). Zjednodušený odhad tedy zahrnoval redukci BSA o 18 % (celá horní končetina 9 % + zhruba polovina dolní končetiny 9 %). Dále bylo nutno správně odhadnout výchozí hodnotu, tedy teoretický BSA pacienta s kompletní tělesnou schránkou. Zde byl vzat v úvahu habitus pacienta, míra spolehlivosti měření výšky (zachovaná možnost vzpřímeného stoje s protézou dolní končetiny) a váhy (vážení bez protézy). Pro astenický habitus pacienta byla odhadnuta jeho teoretická hmotnost bez amputací na ideální

Tab. 1. Příklady metod výpočtu BSA

Metoda výpočtu BSA dle autora	Vzorec
Mosteller	$BSA (m^2) = (váha [kg] \times výška [cm] / 3600)^{1/2}$
Haycock	$BSA (m^2) = 0,024265 \times výška [cm]^{0,3964} \times váha [kg]^{0,5378}$

Tab. 2. Výpočet BSA dle různých vstupních parametrů (použitý způsob podbarven)

Parametry	Hmotnost (kg)	Výška (cm)*	BSA Mosteller (m ²)
BSA na základě reálných parametrů bez korekce	51**	164	1,52
BSA na základě reálných parametrů korigovaná dle „pravidla devíti“ o 18 %	51**	164	1,25
BSA dle teoretických parametrů kompletní tělesné schránky	60,6***	164	1,66
BSA na základě teoretických parametrů korigovaná dle „pravidla devíti“ o 18 %	60,6***	164	1,36

* výška skutečná s protézou (přímý stoj)

** hmotnost skutečná bez protézy

*** teoretická ideální tělesná hmotnost (IBW)

Tab. 3. Vývoj hodnot sérového kreatininu, cystatinu C a krevního obrazu pacienta v průběhu chemoradioterapie

Biochemické a hematologické analyty	před 1. sérií	před 3. sérií	před 6. sérií
S – Kreatinin [μmol/l]	53	50	52
S – Cystatin C [mg/l]	1,06	0,85	0,90
B – Leukocyty [WBC] [10 ⁹ /l]	6,9	3,7	2,6
B – Erytrocyty str. [RBC] [10 ¹² /l]	4,47	4,52	4,18
B – Hemoglobin [HGB] [g/l]	146	144	131
B – Hematokrit [HCT] [l/l]	0,43	0,43	0,39
B – Stř. obj. erytr. [MCV] [fl]	96,1	95,8	93,1
B – Barvivo erytr. [MCH] [pg]	32,7	31,8	31,3
B – Stř. barev. kon. [MCHC] [g/l]	340	332	336
B – Erytr. křivka [RDW] [%]	13,1	12,7	13
B – Trombocyty str. [PLT] [10 ⁹ /l]	349	218	146
B – Neutrofily abs. [APN] [10 ⁹ /l]	3,8	2,1	1,7

S – analyt ze séra; B – analyt z plné krve

tělesnou hmotnost (IBW). V tabulce 2 je vyjádřen výsledný BSA vypočtený dle různých způsobů.

Na základě uvedené úvahy byla stanovena dávka cisplatin 54,4 mg dle výpočtu BSA z IBW a reálné výšky, celkově snížena o 18 % dle pravidla devíti (BSA 1,36 m²). Konsenzuálně v rámci diskuze lékařů pak bylo rozhodnuto podávat dávku nižší (50 mg cisplatin) pro omezené možnosti rutinního sledování eventuální renální toxicity (falešně nízká vstupní produkce kreatininu i cystatinu C).

Vývoj terapeutické odpovědi pacienta

Pacient dávku cisplatin 50 mg výborně toleroval po celých 6 sériích. Podle laboratorních ukazatelů nedošlo k rozvoji renální toxicity (byla sledována spíše dynamika ukazatelů než jejich absolutní výše), hematologická toxicita byla mír-

ná, bez potřeby podávat růstové faktory a/nebo přerušovat léčbu. Vývoj koncentrací kreatininu, cystatinu C a krevního obrazu u pacienta v průběhu chemoterapie je uveden v tabulce 3. Na základě těchto ukazatelů lze tedy zpětně považovat zvolenou dávku za správně odhadnutou – byla dodržena dávková denzita, nebylo nutno léčbu přerušovat. Bohužel nebyla možnost laboratorního monitoringu koncentrací cisplatin.

Pacient byl po ukončení naší léčby v červenci 2017 předán k dispenzarizaci ve FN Motol, zde nemáme k dispozici dokumentaci. K nám přichází do ORL týmu v červnu 2018, tedy 11 měsíců po ukončení výše uvedené léčby. Krátce předtím 2x prodělal epileptický záchvat v důsledku generalizace onemocnění do mozku (CT vyšetření květen 2018 ve spádovém zdravotnickém zařízení). Byla nasazena symptomatická a antiedematózní léčba (valproát, levetiracetam, dexamethason); pacient

byl na našem onkologickém pracovišti ozářen paliativně na oblast mozku (10x3 Gy), v průběhu ozařování prodělal další epizáchvat. Onkologická léčba byla v červenci 2018 ukončena, nabídnuta symptomatická léčba v místě bydliště, případně ve spolupráci s mobilním hospicem.

Diskuze

K problematice metodiky přepočtu dávky chemoterapie u pacientů s nekompletní tělesnou schránkou (amputace, vývojová vada) existuje minimum literárních informací.

Publikované práce vesměs upozorňují, že relativně jednoduché pravidlo vycházející z přepočtu BSA, a to u léčiv, jejichž dávka se počítá pomocí BSA, nelze uplatňovat plošně (7, 11). V podstatě je možné přistoupit k problému s pomocí:

- a) redukce dávky cytostatika dle korigovaného BSA,
- b) redukce dle ztráty hmotnosti,
- c) neredukované dávky a vyčkat projevu toxicity.

Studie O'Marcaigh, et al. uvádí metodu pomocí redukce dle modifikovaného BSA u pacientů po amputaci či prostém váhovém úbytku jako nejčastěji vybranou mezi pediatrickými onkology (12). Tentýž autor pak uvádí srovnání přepočtu

dávky methotrexátu u pacientů s váhovým úbytkem (ovšem nikoliv v důsledku amputace) dle BSA, resp. dle proporcionální ztráty hmotnosti. Při srovnání AUC methotrexátu, před váhovým úbytkem a po něm, byly u metody přepočtu podle váhy zaznamenány stejné AUC, zatímco u přepočtu dle rekalkulace BSA byly AUC vyšší (13).

Běžně dostupná literatura neuvádí, zda u některých léčiv není nutno dávku po amputaci upravovat, ale lze očekávat, že taková existují. Pro léčiva, jejichž farmakokinetika by mohla k takovému úsudku směřovat (po zhodnocení míry vazby na plazmatické bílkoviny, metabolisme léčiva či distribuce do specifických tkání), lze zvolit odlišnou, výše uvedenou strategii ve formě redukce dávky až na základě manifestace toxicity.

V našem případě byla zvolena metoda přepočtu teoretického BSA dle „pravidla devíti“, což znamenalo redukci BSA o 18 %. Konsenzuálně bylo rozhodnuto o 25% redukci z hypotetické dávky, jakou by dostal tento pacient bez amputací.

Tato finální podávaná dávka, tedy 50 mg cisplatiny, shodou okolností odpovídá užití BSA vypočteného z reálné váhy a výšky korigovanému o 18 % (tedy 1,25 m² – viz tabulka 2). Dle našeho názoru by však postup redukce BSA

vypočteného z reálných parametrů pacienta s následnou aplikací „pravidla devíti“ neměl být uplatněn jako základní, protože se v danou chvíli příslušná redukce provádí v podstatě duplicitně (jednou menším vstupním BSA, podruhé jeho redukcí). Lze jistě uvažovat, zda pacient mohl být poddávkován (období disease free survival nepřesáhlo dobu 1 roku), nicméně s ohledem na známky hematologické toxicity se tak nedomníváme.

Závěr

Naše pracoviště se s takovouto rozsáhlou amputací u pacienta vyžadujícího cytostatickou léčbu setkává výjimečně, obdobnou situaci jsme řešili prozatím pouze v tomto případě, a jednou proběhla konzultace s jiným pracovištěm. Nabízí se samozřejmě otázka zpracování problematiky ve formě doporučeného postupu zaštitěného odbornou společností, ale výchozích dat je velmi málo, navíc většinou ve formě kazistik. Systematické review v současné době není k dispozici.

V konkrétních případech je tedy nutno postupovat individuálně, přičemž monitoring koncentrací cytostatika může být dalším vodítkem pro ověření správnosti úpravy dávky.

LITERATURA

1. Vyzula R a kol. Modrá kniha České onkologické společnosti. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2018: 260 s.
2. Gurney H. How to calculate the dose of chemotherapy. British Journal of Cancer. 2002; 86(8): 1297–1302.
3. Sacco JJ, et al. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. PLoS One. 2010; 5(1): e8933.
4. Mosteller RD. Simplified Calculation of Body-Surface Area. The New England Journal of Medicine. 1987; 317(17): 1098–1098.
5. Haycock GB, et al. Geometric method for measuring body surface area: A height-weight formula validated in infants, children, and adults. The Journal of Pediatrics. 1978; 93(1): 62–66.
6. Výpočet hmotností segmentů lidského těla. BIOMECH. FTVS.CUNI.CZ [online]. [cit. 2018-09-10] Dostupné z: http://biomech.ftvs.cuni.cz/pbpbk/kompendium/biomechanika/geometrie_hmotnost_vypocet.php.
7. Owen D, et al. Optimal chemotherapy dosing in a bilateral lower extremities amputee with metastatic pancreatic adenocarcinoma. Gastrointestinal Cancer Research: GCR. 2013; 6(3): 93.
8. Hutson PR. Using body surface area adjustments in amputees. American Journal of Hospital Pharmacy. 1985; 42(5): 1048.
9. Wallace AB. The exposure treatment of burns. The Lancet. 1951; 257(6653): 501–504.
10. Smith JJ, et al. A comparison of serial halving and the rule of nines as a pre-hospital assessment tool in burns. British Journal of Plastic Surgery. 2005; 58(7): 957–967.
11. Colangelo PM, et al. Two methods for estimating body surface area in adult amputees. American Journal of Hospital Pharmacy. 1984; 41(12): 2650.
12. O'Marcaigh, AS, et al. Variation in the practice of dose reduction of chemotherapeutic agents after weight loss or amputation. Journal of Pediatric hematology/oncology. 1995; 17(2): 172–175.
13. O'Marcaigh AS, et al. Dose reduction of chemotherapeutic agents after weight loss. American Journal of Clinical Oncology. 1997; 20(2): 193–195.