

# Nežádoucí účinky derivátů platiny podávaných metodou HIPEC

Šárka Sperottová<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

<sup>2</sup>Lékárna Fakultní nemocnice Olomouc

Hypertermická intraperitoneální chemoterapie (HIPEC) je metoda využívaná k léčbě pacientů s peritoneální karcinomatózou. Mezi cytostatika, která se k terapii využívají, patří, mimo jiné, platinové deriváty – cisplatina a oxaliplatin. Tato alkylační antineoplastika napadají DNA nádorových buněk a indukují apoptózu. Protože ale působí na všechny rychle proliferující buňky, mají také řadu nežádoucích účinků. Kromě typické trombocytopenie a neutropenie se můžeme setkat i s akutním renálním selháním u cisplatiny (36 % pacientů), nebo neuropatií u oxaliplatin (19 % pacientů). Dále se objevují respirační nemoci, infekce ran nebo hemoperitoneum. Jelikož při HIPEC přichází personál přímo do styku s cytostatikem, které je navíc většinou více koncentrované než při intravenózním podání, je potřeba se zaměřit i na bezpečnost pracovníků přítomných při zákroku. Základem je dodržení všech bezpečnostních zásad včetně pravidelné kontroly vzorků moči a krve. Studie ukazují, že koncentrace platinových derivátů ve zmiňovaných vzorcích jsou pod hranicí detekovatelnosti a že by tedy metoda HIPEC měla být bezpečná. Ovšem studie prokazující bezpečnost z dlouhodobého hlediska zatím chybí.

**Klíčová slova:** HIPEC, platinové deriváty, nežádoucí účinky, bezpečnost personálu.

## Adverse effects of platine derivatives administered by HIPEC method

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is a method used to treat patients with peritoneum carcinomatosis. Cytostatics used in therapy include platinum derivatives – cisplatin and oxaliplatin. These alkylating chemotherapeutics attack the tumor cell DNA and induce apoptosis. They have a lot of side effects because they affect all of the proliferating cells. Besides typical thrombocytopenia and neutropenia, acute renal failure in cisplatin (36% of patients) or neuropathy in oxaliplatin (19% of patients) may occur. Others include respiratory diseases, wound infections, or hemoperitoneum.

During HIPEC, the staff comes directly into contact with a cytostatic agent, which is usually more concentrated than when administered intravenously. It is essential to comply with the safety principles, including the control of sample of urine and blood. Studies show, that platinum derivatives in samples are below the detection limit and that the HIPEC method could be safe. However, studies showing safety in the long term are missing.

**Key words:** HIPEC, platinum derivatives, adverse effects, personel safety.

## Metoda HIPEC

Hypertermická peritoneální chemoterapie – HIPEC je spolu s cytoredukčním chirurgickým zákrokem základem léčby peritoneální karcinomatózy. Hlavními původci peritoneálních metastáz jsou nádory kolorekta a ovarií. Vzácněji se může vyvinout z primárního tumoru mucinózy appendixu, pleury, peritonea či perikardia (1).

Metoda HIPEC je výhodnou kombinací lokálního působení cytostatika přímo v abdominální dutině a zvýšené teploty. Hypertermie má sama o sobě cytotoxický efekt, navíc potencuje působení chemoterapie a zvyšuje prostupnost tkání, díky čemu se účinná látka snáze dostane do tumoru. Největšího synergismu je dosaženo při teplotách 41–43 °C, pod touto hranicí není za-

stavení růstu maligních buněk dostatečné a nad ní už je příliš vysoká toxicita vůči zdravé tkáni (2).

Pro intraperitoneální podání cytostatika se využívá především dvou metod, otevřená a uzavřená, případně jejich kombinací (polootvřená) či metody laparoskopické. Otevřená metoda, nebo také „Coliseum,“ je typická upevněním krajů kůže na rám retractoru umístěný asi 20 cm nad

tělem pacienta. Tím je vytvořen prostor v břišní dutině připomínající Koloseum, odtud název (1, 2).

Při otevřené technice je následně dutina překryta plastovou fólií s otvorem, který umožňuje chirurgovi promíchávat perfuzát s cytostatikem, aby bylo docíleno co největší homogenity (2).

Nejvíce využívaná je metoda uzavřená. Po makroskopické cytoredukci jsou pacienti do břišní dutiny umístěny katetry na přívod a odčerpávání perfuzátu. Následně je abdominální kůže sešita tak, aby nepropouštěla tekutiny a dutina břišní je naplněna horkým nosným roztokem. Po přidání cytostatika do roztoku chirurg jemně pohybuje naplněným břichem pro dosažení co nejvíce rovnoměrného rozptýlení perfuzátu s účinnou látkou (2).

Při uzavřené metodě nicméně nelze zcela zabránit akumulaci zahřátého perfuzátu s cytostatikem. Zadržování roztoku na jednom místě zvyšuje riziko systémové toxicity a komplikací způsobených teplem. Problematická jsou také místa v abdominální dutině, kam se perfuzát s účinnou látkou nedostane vůbec, to může později vést k recidivě (1, 2).

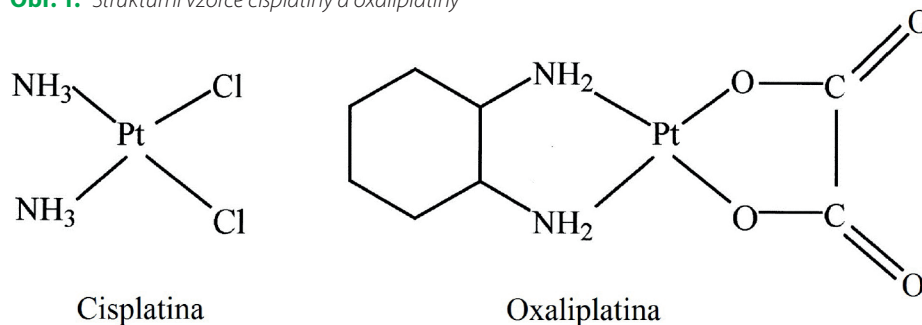
Efektivita HIPECu je závislá na několika důležitých parametrech. Ty Helderman řadí do osmi základních kritérií, určujících účinnost léčby. Jedná se o typ zvoleného léčiva, jeho koncentraci, nosný roztok, objem nosného roztoku, teplotu perfuzátu, dobu trvání, techniku provedení a v neposlední řadě výběr pacienta (1).

## Platinové deriváty

Z platinových derivátů jsou při metodě HIPEC používány cisplatina a oxaliplatina (3). Jejich cytostatická aktivita je závislá na schopnosti vytvořit kovalentní vazbu mezi purinovými bazemi DNA a tím zabránit replikaci. Takto poškozená DNA spouští v nádorové buňce apoptózu a vede ke smrti buňky (4). Navíc platinové deriváty po navázání na DNA aktivují stresové kinázy uvolněním reaktivní platiny. Díky tomu jsou na povrchu buňky exprimovány receptory způsobující aktivaci zevní apoptotické dráhy (5).

Cisplatina je využívána k léčbě několika typů nádorů. Jedná se například o karcinomy ovaríí, plic, močového měchýře, hlavy a krku, lymfomy a sarkomy (4). Tato světlocitlivá látka se před aplikací ředí do fyziologického roztoku. Po podání se váže na proteiny plazmy z více než 90 % a rychle se distribuuje do všech tkání. Nevyšších koncentrací dosahuje v játrech, ledvi-

**Obr. 1.** Strukturální vzorce cisplatiny a oxaliplatiny



**Tab. 1.** Dávkování cisplatiny a oxaliplatiny

Dávkování (při snížené funkci ledvin)	Standardní	Snížené
<b>Cisplatina</b>	30–50 mg/m <sup>2</sup> à týden	KI při snížené funkci ledvin
	75–100 mg/m <sup>2</sup> à 3 týdny	
	20 mg/m <sup>2</sup> po 5 dní à 3 týdny	
<b>Oxaliplatina</b>	85 mg/m <sup>2</sup> à 2 týdny	65 mg/m <sup>2</sup> à 2 týdny (lehce či středně snížená funkce ledvin) KI při těžké poruše ledvin

nách a prostatě. Eliminace pak probíhá převážně močí, proto je cisplatina u pacientů s poruchou ledvin kontraindikována (5).

Dávky cisplatiny se určují podle povrchu těla pacienta, jeho clearance a původu tumoru. Pohybují se od 30 mg/m<sup>2</sup> až do 50 mg/m<sup>2</sup> každý týden, nebo 75–100 mg/m<sup>2</sup> à 3 týdny. Dávky nad 100 mg/m<sup>2</sup> se používají vzácně (5). Při použití cisplatiny v kombinaci s dalšími antineoplastiky jsou často používány dávky 50–100 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny. Pro režim podávání cytostatika pět po sobě jdoucích dní à 3 týdny (např. u zhoubného novotvaru varlat) se užívá dávka 20 mg/m<sup>2</sup> (6).

Oxaliplatina, na rozdíl od cisplatiny, nemá významnou aktivitu při karcinomu plic či ovaríí. Její hlavní indikací je kolorektální karcinom, u něhož má spolu s fluorouracilem synergní účinek (8). Využití našla také u gastroesofageální rakoviny a rakoviny pankreatu (10). Po naředění do 5% roztoku glukózy a podání pacientovi se oxaliplatina rychle vstřebá, její distribuční objem je 440 l. Na plazmatické proteiny se váže ze 70–90 %. Vylučování probíhá převážně močí (až 54 % platiny) (9).

Nejčastěji se používá dávka oxaliplatiny 85 mg/m<sup>2</sup> každé dva týdny nebo 130 mg/m<sup>2</sup> à 3 týdny. U vážné dysfunkce ledvin (clearance pod 30 ml/min) je použití oxaliplatiny kontraindikováno, pouze u mírné či středně těžké poruše ledvin je dávka snižována na 65 mg/m<sup>2</sup>. Při přípravě a manipulaci s oběma platinovými deriváty nesmí být použity sety, jehly, či jiné nástroje obsahující hliník, kvůli tvorbě černých sraženin (9).

## Nežádoucí účinky derivátů platiny

Jelikož platinové deriváty napadají kromě DNA nádorových buněk i DNA zdravých rychle proliferujících buněk, plynou z toho všeobecně známé nežádoucí účinky cytostatik jako je hemoragie, gastrointestinální poruchy (cisplatina patří mezi nejsilnější emetogeny), ztráta vlasů a další (4).

Pro cisplatinu je typická nefrotoxicita. Ta je způsobena akumulací látky v renálních proximálních tubulech. Střední až závažná nefrotoxicita se objeví u 25–33 % pacientů po jediné intravenózní aplikaci dávky 50–75 mg/m<sup>2</sup>. U dávky snížené o víc jak polovinu (20 mg/m<sup>2</sup>) se stejně závažné poškození ledvin objeví během pěti dnů u 50–75 % pacientů. Negativní působení na ledviny se snižuje vyvoláním dostatečné diurézy hyperhydratací s forsírovou diurézou (11). U cisplatiny je také důležité zmínit ototoxicitu a reprodukční toxicitu. Vyvolává amenoreu a azospermii a může způsobit i trvalou infertilitu (12).

U oxaliplatiny je bezpečnostní profil příznivější, je snížená nefrotoxicita i gastrotoxicita. Naproti tomu je u ní vážným rizikem hepatotoxicita nebo anafylaktické reakce. Dále také neurotoxicita. Akutní chemoterapií indukovaná periferní polyneuropatie (CIPN) se projevuje až u 90 % pacientů již během podávání infuze nebo během několika hodin po aplikaci. Zajímavostí je, že spouštěčem či zesilovačem neuropatie je chlad. Při opakovaných cyklech dochází u 10–15 % pacientů k přechodu do chronické CIPN, která vede až k senzorické poruše a motorické dysfunkci (13).

## 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 hranicí 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.

Oba platinové deriváty také mohou vést k respiračním onemocněním.

Jelikož působení chemoterapeutické látky je při proceduře vystaven i personál, je důležité,

aby byli pracovníci co nejvíce chráněni. K tomu jsou využívány ochranné pomůcky, jako jsou rukavice, roušky a oblečení ze speciálních materiálů nepropouštějících cytosta-

tika. Zásadní je také výběr pracovníků a jejich dostatečná edukace.

*Dedikace: IGA\_LF\_2020\_009*

## LITERATURA

1. Helderman RFCPA, Löke DR, Kok HP, Oei AL, Tanis PJ, Franken NAPK, Crezee J. Variation in Clinical Application of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Review. *Cancers (Basel)*. 2019 Jan 11; 11(1).
2. González-Moreno S, Ortega-Pérez G, Alonso-Casado O, Galipienzo-García J, Linero Noguera MJ, Salvatierra-Díaz D. Techniques and Safety Issues for Intraperitoneal Chemotherapy. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018 Jul; 27(3): 495–506.
3. Klos D, Řiško J, Stašek M. Současné postavení cytoredukční chirurgie (CRS) a intraperitoneální hypertermické chemoterapie (HIPEC) v multimodální léčbě nádorů peritoneálního povrchu. *Čas. Lék. Čes*. 2018; 157(8): 419–428.
4. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 2014 Oct 5; 740: 364–378.
5. Cisplatin. Micromedex® (electronic version). 2019. IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert-DolntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>
6. Cisplatin. Medscape Drugs & Diseases. Copyright © 1994–2019 by WebMD LLC. Available at: <https://reference.medscape.com/drug/platinol-aq-cisplatin-342108#92>
7. Klener P, Klener jr. P. Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii. 1. vydání. Grada Publishing, a. s. 2010. Alkylační látky, str. 38–39.
8. Perego P, Robert J. Oxaliplatin in the era of personalized medicine: from mechanistic studies to clinical efficacy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Jan; 77(1): 5–18.
9. Oxaliplatin. Medscape Drugs & Diseases. Copyright © 1994–2019 by WebMD LLC. Available at: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert-DolntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>
10. Pulvers JN, Marx G. Factors associated with the development and severity of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a systematic review. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017 Dec; 13(6): 345–355.
11. Crona DJ, Faso A, Nishijima TF, McGraw KA, Galsky MD, Milowsky MI. A Systematic Review of Strategies to Prevent Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Oncologist*. 2017 May; 22(5): 609–619.
12. Cisplatin Ebewe 1 mg/ml. Souhrn údajů o přípravku. 16. 10. 2019 Available at: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0189992&tab=texts>
13. Nakagawa T, Kaneko S. Roles of Transient Receptor Potential Ankyrin 1 in Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy. *Biol Pharm Bull*. 2017; 40(7): 947–953.
14. de Jong LAW, Elekonawo FMK, de Reuver PR, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis: a clinical pharmacological perspective on a surgical procedure. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Jan; 85(1): 47–58.
15. Tan GHC, Shannon NB, Chia CS, Soo KC, Teo MCC. Platinum agents and mitomycin C-specific complications in cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Int J Hyperthermia*. 2018 Aug; 34(5): 595–600.
16. Kyriazanos I, Kalles V, Stefanopoulos A, Spiliotis J, Mohamed F. Operating personnel safety during the administration of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Surg Oncol*. 2016 Sep; 25(3): 308–314.
17. Rodier S, Saint-Lorant G, Guilloit JM, Palix A, Divanon F, Sichel F, Delépée R. Is hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) safe for healthcare workers? *Surg Oncol*. 2017 Sep; 26(3): 242–251.