

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 pacientovi 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).

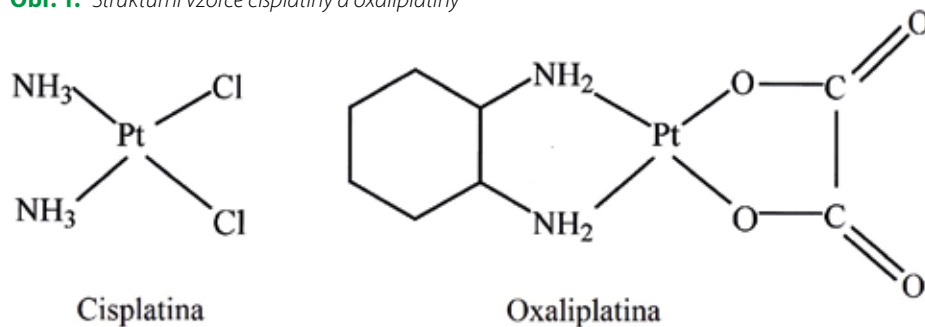
Efektivita HIPECu je závislá na několika důležitých parametrech. Ty Helderman řadí do osmi základních kritérií, určujících účinnost léčby. Jedná se o typ zvoleného léčiva, jeho koncentraci, nosný roztok, objem nosného roztoku, teplotu perfuzátu, dobu trvání, techniku provedení a v neposlední řadě výběr 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
Cisplatina	30–50 mg/m ² à týden	KI při snížené funkci ledvin
	75–100 mg/m ² à 3 týdny	
	20 mg/m ² po 5 dní à 3 týdny	
Oxaliplatina	85 mg/m ² à 2 týdny	65 mg/m ² 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/m² až do 50 mg/m² každý týden, nebo 75–100 mg/m² à 3 týdny. Dávky nad 100 mg/m² se používají vzácně (5). Při použití cisplatiny v kombinaci s dalšími antineoplastiky jsou často používány dávky 50–100 mg/m² 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/m² (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/m² každé dva týdny nebo 130 mg/m² 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/m². 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/m². U dávky snížené o víc jak polovinu (20 mg/m²) 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).