

Kortikosteroidi pri možganskih tumorjih

Nika Zorko in Tanja Roš

Izvleček

Kortikosteroidi (KS) se že desetletja uspešno uporabljajo za zmanjševanje obtumorskega edema pri bolnikih z možganskimi tumorji, tako primarnimi kot metastatskimi. Kljub dolgi uporabi niso povsem znani mehanizmi njihovega delovanja v smislu na biološko in klinično učinkovitost. Deksametazon je najbolj uporabljen KS v nevroonkologiji zaradi njegovih ugodnih farmakokinetičnih, farmakodinamičnih in drugih lastnosti. Zaradi številnih možnih neželenih učinkov KS, ki lahko močno okrnijo kakovost bolnikovega življenja, uporabljamo čim nižje še učinkovite odmerke čim krajši možni čas. Številna nova tarčna zdravila za zdravljenje raka, ki zavirajo poti v procesu angiogeneze, izkazujejo učinkovitost tudi v zmanjšanju obtumorskega edema pri bolnikih z možganskimi tumorji.

Uvod

Obtumorski edem se pojavi pri večini tumorjev centralnega živčnega sistema (CŽS) - tako primarnih kot tudi metastazah. Kljub temu, da nastanek tega vazogenega edema ni popolnoma pojasnjen, je dokazano, da pride preko različnih mehanizmov do povečanja prepustnosti kapilar in s tem povečanja izvenceličnega prostora zaradi pronicanja plazme skozi okrnjeno krvno-možgansko pregrado (KMP).

Trenutno so kortikosteroidi (KS) še vedno najučinkovitejše sredstvo za zmanjševanje obtumorskega edema, stranskih učinkov in tveganja za nastanek encefalopatije pri bolnikih, ki jih zdravimo z obsevanjem možganov. Njihovo učinkovitost je že pred več kot 50 leti dokazal Kofman pri bolnikih z metastazami. Običajno je pri bolnikih z rakom izborno zdravilo deksametazon, zaradi dolge razpolovne dobe, nizke mineralokortikoidne aktivnosti in redkega pojava s kortikosteroidi povzročene psihoze. Pred uvedbo in dokončno določitvijo odmerka KS je treba upoštevati tudi možnost razvoja stranskih učinkov ter toksičnosti zdravljenja, saj želimo bolnikom s tumorji CŽS poleg podaljšanega preživetja zagotoviti tudi primerno kakovost življenja.

Kljub redni klinični uporabi je v literaturi malo prospektivnih študij, ki bi določile najbolj optimalen odmerek deksametazona za zmanjšanje obtumorskega edema. V pričujočem prispevku skušamo na čim bolj jasn način povzeti dosedanja dognanja.

Farmakologija in mehanizem delovanja kortikosteroidov

V medicini se uporablja več sintetičnih KS. Njihove lastnosti se med seboj razlikujejo v farmakodinamiki, farmakokinetiki in relativni protivnetni ter mineralokortikoidni učinkovitosti. Dobro se absorbirajo v gastrointestinalnem traktu, glavna metabolizma poteka v jetrih, preko encima citokrom P450. Prosti delež se med bolniki močno razlikuje, saj je njihova

vezava manj ustaljena kakor pri fizioloških KS.

Mehanizem delovanja še ni popolnoma razjasnjen; pojavljajo se različne teorije o tem, kako KS vplivajo na KMP. Na zmanjšanje membranske prepustnosti naj bi vplivali preko zmanjšane ekspresije receptorjev za žilni endoteljski rastni faktor (VEGF), ki dokazano poveča membransko prepustnost v tkivih, na katerih je bolj izražen (npr. gliomih). Prav tako naj bi povečali ekspresijo genov za tesne stike, zmanjšali citokinsko inducirano razgradnjo KMP in ekspresijo celičnih adhezijskih molekul, imajo protivnetni učinek ter spreminjajo razgradnjo arahidonske kisline. V nekaterih in vitro študijah so pokazali, da imajo KS tudi neposredni učinek na tumorske celice, saj na nekatere tumorske linije delujejo stimilirajoče, na druge pa inhibitorno, odvisno od dedne zasnove posamezne celične linije. Vendar pa so zabeleženi le posamezni primeri (če izvzamemo limfome CŽS), pri katerih je ob terapiji le s KS prišlo do zmanjšanja tumorja - večina velikih študij učinka KS na tumorje CŽS ni dokazala. V eksperimentalnih raziskavah pa so ugotovili, da deksametazon lahko spremeni učinkovitost citostatikov, saj naj bi varoval celice glioma pred apoptozo. Zaradi navedenih lastnosti KS lahko ti povzročijo odpornost tumorja na kemoterapevtike.

Neželeni učinki kortikosteroidov

KS lahko povzročajo številne potencialno resne stranske učinke, ki so odvisni od dnevnega odmerka in trajanja terapije. Nekateri se po ukinitvi KS izboljšajo, nekateri so trajni, kot na primer osteoporoza in katarakta. Stranski učinki vključujejo še kušingoiden izgled, hirzutizem, akne, atrofijo okončin, adipoznost trupa, strije, fragilnost kapilar, GIT krvavitve, imunosupresijo, hipertenzijo, KS diabetes, elektrolitske motnje, retenco vode v telesu, periferne edeme, povečanje apetita, nespečnost, glavkom, motnje vida, epiduralno lipomatozo, miopatijo, Pneumocystis jereovecii (carinii) pneumonitis, psihozo in še nekatere druge.

Klinična uporaba kortikosteroidov

Običajno KS uporabljamo po operaciji, med radioterapijo in v sklopu kemoterapije. V teh primerih sta trajanje in intenzivnost zdravljenja s KS odvisna predvsem od odzivnosti tumorja na osnovno zdravljenje, zato se močno razlikuje med različnimi bolniki. V obdobju po zdravljenju, ko imamo opraviti z dobrim odzivom na zdravljenje, potrebe po KS naj ne bi bilo. Ob delni uspešnosti primarnega zdravljenja so KS potrebni predvsem za simptomatski nadzor obtumorskega edema.

Glavna vodila pri predpisovanju kortikosteroidne terapije v nevroonkologiji

Kljub temu, da ni primerjalnih študij, ki bi dokazale boljšo učinkovitost deksametazona v primerjavi z drugimi KS, se v klinični praksi pogosto uporablja zaradi njegove dolge raz-

polovne dobe in nizke mineralokortikoidne aktivnosti. Večt je leta 1994 dokazal enako klinično učinkovitost v odmerkih 4, 8 in 16 mg/dan. Dokazano je tudi, da so se pri kar 75 odstotkih bolnikov z možganskimi metastazami simptomi izboljšali po aplikaciji 4 do 8 mg deksametazona/dan, v 24 do 72 urah po uvedbi.

Pri bolnikih z blagimi simptomi zadostuje začetni odmerek deksametazona 4 do 8 mg dnevno. Višji odmerki običajno niso potrebni, razen pri bolnikih, ki imajo hude simptome v smislu motnje zavesti ali druge znake zvišanega intrakranialnega tlaka. Pri takšnih bolnikih lahko pričakujemo izboljšanje pri odmerkih 16 mg/dan ali več. Asimptomatski bolniki terapije s KS običajno ne potrebujejo. Deksametazon lahko zamenjamo s katerikoli drugim KS, na primer metilprednizolonom v enakovrednih odmerkih, predvsem, kadar se pojavi huda, z deksametazonom povezana proksimalna miopatija ali za lažje počasno ukinjanje KS pri nizkih, fizioloških odmerkih. Najpomembnejša je korelacija s klinično sliko, saj pride ob uporabi optimalnih odmerkov do največjih radioloških sprememb šele po 15. dneh od začetka zdravljenja. Začetni odmerek moramo, ko dosežemo simptomatski učinek zdravila, čim prej znižati na najnižjega še učinkovitega. Poskus zniževanja odmerka je potreben pri vseh bolnikih. Prvih deset dni lahko znižujemo hitreje (na primer na vsakih 1 do 3 dni znižanje odmerka za 50 odstotkov), po tem pa je zaradi supresije nadledvičnice potrebno počasnejše zniževanje (na 4 do 7 dni) ter še počasnejše, ko se približujemo fiziološkim vrednostim. V primeru slabo nadzorovanega tumorja ali velikega edema naj bo ukinjanje previdnejše (25 odstotkov odmerka na 8 dni). V kolikor je mogoče, naj bi se zdravljenje s KS ukinilo v dveh tednih od uvedbe. Bolnikom moramo podati natančna, najboljše pisna navodila glede ukinjanja zdravil ter navodila o tem, kaj storiti v primeru ponovnega pojava simptomov. Trajanje zdravljenja naj bo zmanjšano na najkrajši možen čas, saj nastane pomembna supresija skorje nadledvičnice že po dveh tednih zdravljenja s KS.

Posebne okoliščine uporabe KS v nevroonkologiji

Pred načrtovanim obsevanjem glave pri asimptomatskih bolnikih naj ne bi predpisali profilaktične terapije s KS. Pri simptomatskih je treba uporabljati višji odmerek v prvem in zadnjem tednu obsevanja. Pri bolnikih v terminalni fazi življenja, ki so že dlje časa zdravljeni s KS, lahko poskusimo na začetku faze umiranja (end of life period) pomembno povečati odmerek in oceniti reverzibilnost poslabšanja. V kolikor se bolnikovo stanje ne izboljša v 48. urah, dvig odmerka ni smisel in ga je potrebno postopno znižati na zadnjega še učinkovitega. Če pride do izboljšanja, s povečanim odmerkom nadaljujemo štiri dni in ga nato postopno ukinjamo do novega najnižjega še učinkovitega odmerka. Uporaba KS v zadnjih dneh življenja je še vedno v presoji lečečega zdravnika, ki naj se odloči individualno, na podlagi dotodanje učinkovitosti terapije in ob hkratnem zavedanju, da lahko z nenadnim ukinjanjem KS povzroči akutni odtegnitveni sindrom ter pospeši bolnikovo smrt. Pri zdravljenju možganskega obtumorskega edema lahko uporabljamo tudi hipertonične raztopine, vendar so te manj učinkovite.

Nova zdravila za zmanjševanje obtumorskega edema

V prihodnosti se nam obetajo nova zdravila za zmanjševanje obtumorskega edema, ki bi lahko bolnikom s tumorji v CZS prizanesla z dolgotrajnim zdravljenjem in številnimi zapleti po visokih odmerkih KS. V glavnem gre za tarčna zdravila, protitelesa oziroma inhibitorje za VEGF (npr. bevacuzimab (Avastin)) ali inhibitorje VEGF-receptorjev, kot so cediranib (Recentin), sorafenib (Nexavar), sunitinib (Sutent) in drugi. Kljub učinkovitosti je treba upoštevati številne pomembne, lahko tudi življenjsko ogrožajoče stranske učinke (znotrajmožganske krvavitve in trombembolije). Proučujejo tudi učinkovitost sintetičnega analoga humanega kortikotropin-sproščujočega dejavnika, vendar obsežnih in primerjalnih študij na tem področju še ni.

Zaključek

Kortikosteroidi ostajajo najučinkovitejše sredstvo za zmanjševanje obtumorskega edema v CZS. Trenutno učinkovite nadomestne terapije še nimamo, zato je potrebno predvsem poznavanje in zavedanje o možnih stranskih učinkih, kar lahko doprinese k boljšemu individualnemu odmerjanju ter marsikateremu bolniku prizanesi z onesposabljaljivimi stranskimi učinki.

Literatura

1. Dietrich J, Rao K, Pastorino S, Kesari S. Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. *Expert Rev Clin Farm* 2011; 4 (2): 233-242.
2. Ryan R, Booth S, Price S. Corticosteroid-use in primary and secondary brain tumor patients: a review. *J Neurooncol* 2012; 106: 449-459.
3. Roth P, Wick W, Weller M. Steroids in neurooncology: actions, indications, side-effects. *Curr Opin Neurol* 2010; 23(6): 597-602.
4. Soffietti R, Cornu P, Delattre JY et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 674-681.
5. Hildebrand J, Amoura Z, Baumert B et al. Management of peritumoral edema. *EANO Guideline-discussion*; 2003.
6. Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96(1): 103-114.
7. Marantidou A, Levy C, Duquesne A, et al. Steroids requirements during radiotherapy for malignant glioma. *J Neurooncol* 2010; 100(1): 89-94.
8. Gerstner ER, Duda DG, di Tomaso E, et al. VEGF inhibitors in the treatment of cerebral edema in patients with brain cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6(4): 229-236.