



Dr hab. n. med. Romuald Krajewski
Katedra i Klinika Nowotworów Głowy i Szyi,
Centrum Onkologii – Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Opieka nad chorymi z guzami mózgu

Jan Drappatz, MD,^{a,b} David Schiff, MD,^c Santosh Kesari, MD, PhD,^{a,b} Andrew D. Norden, MD,^{a,b} Patrick Y. Wen, MD^{a,b}

^aDivision of Neuro-Oncology,
Department of Neurology,
Brigham and Women's
Hospital, Boston, Stany
Zjednoczone

^bCenter for Neuro-Oncology,
Dana-Farber/Brigham and
Women's Cancer Center,
Boston, Stany Zjednoczone

^cNeuro-Oncology Center,
University of Virginia Health
Sciences Center, Box 800432,
Charlottesville, Stany
Zjednoczone

Adres do korespondencji
Jan Drappatz, MD
Center for Neuro-Oncology,
Dana-Farber Brigham and
Women's Cancer Center,
SW430D, 44 Binney Street,
Boston, MA 02115.

e-mail: jdrappatz@partners.org
(J. Drappatz)

Neurol Clin 25 (2007) 1035-1071

Neurologia po Dyplomie
2010; 5 (4): 61-82

Neurologi odgrywają istotną rolę w zapewnieniu skutecznej opieki nad pacjentami z guzami mózgu. Ważnymi wyzwaniami terapeutycznymi w tej grupie chorych są profilaktyka napadów padaczkowych, zwalczanie obrzęku wokół guza, zakrzepicy żyłnej, działań niepożądanych chemioterapii, leczenie męczliwości, zaburzeń poznawczych i depresji. Mimo dużego znaczenia tych kwestii nie poświęcano im jak dotąd w piśmiennictwie należytej uwagi. W niniejszym artykule przeglądowym dokonano podsumowania zagadnień dotyczących opieki medycznej nad chorymi z guzami mózgu.¹

Napady padaczkowe

EPIDEMIOLOGIA I PATOFIZJOLOGIA

Częstość występowania napadów padaczkowych zależy od rodzaju guza i wynosi 30-70%.^{2,3} Glejaki o niskim stopniu złośliwości częściej manifestują się napadami padaczkowymi (60-85%) niż pierwotne guzy o wysokim stopniu złośliwości (20-40%) lub przerzuty (15-20%).⁴⁻⁷ Guzy w korze mózgowej częściej powodują napady padaczkowe niż zmiany zlokalizowane podnamiotowo, głęboko w istocie szarej lub w istocie białej.⁵ Kilka mechanizmów odpowiada za powstanie napadów. Należą do nich brak równowagi pomiędzy ilością neuroprzekazników aktywujących (głównie kwasu glutaminowego) i hamujących,^{8,9} zmiany w tkance otaczającej guz i względne odcięcie dopływu bodźców czuciowych (deafferentacja) do obszarów kory, które może przyczyniać się do powstawania ognisk padaczkowych nawet w pewnej odległości od guza (epileptogeneza wtórna).^{7,9} Napady padaczkowe są główną przyczyną chorobowości związanej z guzami mózgu. Rzadko dochodzi do stanów padaczkowych, bywają one często pierwszym objawem obecności guza lub sygnałem progresji choroby nowotworowej. Stan padaczkowy wiąże się z dużą śmiertelnością podobnie jak stany padaczkowe o innych przyczynach. Istotny wpływ na jego ciężkość mają wiek pacjenta i rodzaj guza.¹⁰

PROFILAKTYKA NAPADÓW PADACZKOWYCH

Wybór leków przeciwpadaczkowych (antiepileptic drugs, AED) stosowanych w profilaktyce napadów padaczkowych u chorych z guzami mózgu opiera się częściej na indywidualnym doświadczeniu lekarza niż na wynikach badań klinicznych. W metaanalizie pięciu randomizowanych

badania z udziałem łącznie 403 pacjentów z glejakami, oponiakami i guzami przerzutowymi,¹¹⁻¹⁵ nie stwierdzono korzyści z profilaktycznego stosowania fenobarbitalu, fenytoiny lub kwasu walproinowego w profilaktyce napadów padaczkowych u chorych bez wywiadu napadów padaczkowych, niezależnie od rodzaju guza.¹⁶ W metaanalizie randomizowanych i kontrolowanych badań dotyczących profilaktyki przeciwnapadowej u chorych po usunięciu guzów nadnamiotowych, wykazano większą skuteczność fenytoiny w zapobieganiu wczesnym napadom padaczkowym. Brakuje natomiast dowodów na skuteczność długotrwałego leczenia fenytoiną lub karbamazepiną w zapobieganiu późnym napadom padaczkowym w porównaniu z placebo lub niepodjęciem leczenia.¹⁷ Podobne wyniki uzyskano w badaniach nad profilaktyką napadów padaczkowych po zabiegach neurochirurgicznych wykonywanych z innych przyczyn (np. malformacji naczyniowych, ropni mózgu).

Do znanych działań niepożądanych leczenia przeciwpadaczkowego należą zmiany skórne (łącznie z zespołem Stevensa Johnsona), mielosupresja, ataksja, hepatotoksyczność, osteomalacja, drżenie, zaburzenia poznawcze i interakcje lekowe. Częstość występowania i nasilenie tych działań niepożądanych jest większe u pacjentów z guzami mózgu w porównaniu do innych grup chorych.^{18,19} Ogólnie, 23,8% pacjentów z guzami mózgu, przyjmujących AED doświadcza działań niepożądanych, których nasilenie jest przyczyną zmian lub przerwania farmakoterapii.¹⁸

Ponieważ brakuje jak dotąd dowodów uzasadniających profilaktyczne stosowanie AED, Amerykańska Akademia Neurologii nie zaleca ich rutynowego podawania pacjentom z nowo rozpoznany guzem mózgu. Leki te stosowane w okresie okołozabiegowym powinny być odstawione w pierwszym tygodniu po operacji u chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe (wytyczne).¹⁸ Pomimo tych zaleceń, w jednym z niedawno opublikowanych opracowań dotyczących standardów praktyki klinicznej stwierdzono, że AED stosowane były u 89% pacjentów z glejakami, choć napady padaczkowe wystąpiły tylko u 32% chorych.²⁰

Długotrwałe leczenie przeciwpadaczkowe zalecane jest u chorych z guzami mózgu, u których wystąpił napad padaczkowy i u których ryzyko nawrotów napadów jest duże. Nawet jeśli nie jest możliwa pełna kontrola napadów, leczenie AED pozwala ograniczyć ich częstość i nasilenie. Wybór leku przeciwpadaczkowego wymaga uwzględnienia farmakoterapii już stosowanej przez pacjenta. Niektóre z powszechnie stosowanych leków (fenytoina, karbamazepina, oksykabazepina, fenobarbital) indukują enzymy kompleksu cytochromu P450 (CYP450), co może prowadzić do zmniejszenia stężenia wielu leków przeciwnowotworowych w osoczu. Kwas walproinowy jest inhibitorem CYP450 i może wpływać na wzrost stężenia innych leków metabolizowanych tą drogą w osoczu. Większość nowych preparatów (lewetiracetam, gabapentyna, pregabalina, lamotrygina, topiram, tiagabina i zonisamid) nie wpływa na cytochrom P450 i dlatego leki te coraz chętniej stosowane są u chorych z guzami mózgu. Induktory enzymów wątrobowych (enzyme-inducing AED, EIAED) wchodzić ponadto w interakcje z deksametazonem

stosowanym powszechnie w leczeniu obrzęku wokół guza. Deksametazon, indukując cytochrom P450, przyczynia się do zmniejszenia stężenia wielu AED. Z drugiej strony stosowanie EIAED może wiązać się z koniecznością zwiększenia dawek deksametazonu w celu uzyskania tego samego efektu przeciwoedemowego.²¹⁻²³

Ogólne zasady leczenia przeciwpadaczkowego mają zastosowanie także u chorych z guzami mózgu. Pacjenci powinni otrzymywać jeden lek w najmniejszej dawce zapewniającej kontrolę napadów. W tabeli 1 przedstawiono listę najczęściej stosowanych AED z ich dawkami, działaniami niepożądanymi i wskazaniami oficjalnie zaaprobowanymi przez FDA. Jeśli pierwszy wprowadzony lek nie jest skuteczny w największej tolerowanej dawce, pacjent powinien otrzymać inny lek, także w monoterapii. Politerapia powinna być ograniczona do przypadków lekoopornych, bowiem częstość działań niepożądanych jest ściśle związana z liczbą leków przeciwpadaczkowych przyjmowanych przez chorego. Mimo że FDA zaaprobowowała stosowanie niektórych leków wyłącznie w terapii wspomagającej, preparaty niebędące EIAED są coraz chętniej wykorzystywane w leczeniu podstawowym.²⁴ Opublikowano kilka badań porównujących skuteczność różnych AED. Przy wyborze leku należy uwzględnić profil działań niepożądanych, właściwości farmakokinetyczne, sposób podawania i mechanizm działania.

Niektóre dodatkowe działania AED mogą być korzystne dla pacjentów. Topiram i zonisamid zmniejszają masę ciała, topiram może łagodzić migrenowe bóle głowy u niektórych chorych. Lamotrygina i kwas walproinowy są stabilizatorami nastroju.

INTERAKCJE LEKÓW PRZECIWPADACZKOWYCH Z CYTOSTATYKAMI

Wiele chemioterapeutyków powszechnie stosowanych u chorych z guzami mózgu (cisplatyna, karboplatyna, karmustyna, i metotreksat) wchodzi w interakcje z AED (na przykład z fenytoiną), zmniejszając ich biodostępność.²⁵⁻²⁷ Przyczyną mogą być zaburzenia wchłaniania AED, indukcja enzymu CYP450 i zaburzenia wiązania się leków z białkami. Z drugiej strony, EIAED mogą przyspieszać metabolizm wielu chemioterapeutyków, takich jak tiotepa, taksany i irynotekan,²⁸⁻³⁰ oraz nowszych farmaceutyków, takich jak imatinib, gefitinib, temsirolimus, erlotinib i tipifarnib.³¹⁻³⁴ Glikokortykosteroidy, np. deksametazon także indukują cytochrom P450,³⁵ dlatego stężenie fenytoiny powinno być monitorowane, gdy jest ona podawana z deksametazonem, czasami konieczna jest bowiem korekta dawki.

Brakuje danych na temat interakcji temozolomidu z lekami przeciwpadaczkowymi. Kwas walproinowy hamuje sprzężanie z glukuronianami 7-hydroksy-10-etylo-kamptotecyny (SN-38), aktywnego metabolitu irynotekanu, prowadząc do 270% wzrostu pola powierzchni pod krzywą na wykresie zależności pomiędzy czasem a stężeniem SN-38 u szczurów.³⁶ Ponadto lek ten hamuje deacetylazę histonów, która jest celem terapeutycznym kilku badanych aktualnie leków przeciwnowotworowych, np. vorinostat. U chorych otrzymujących wspomniane cytostatyki należy unikać stosowania kwasu walproinowego.³⁷

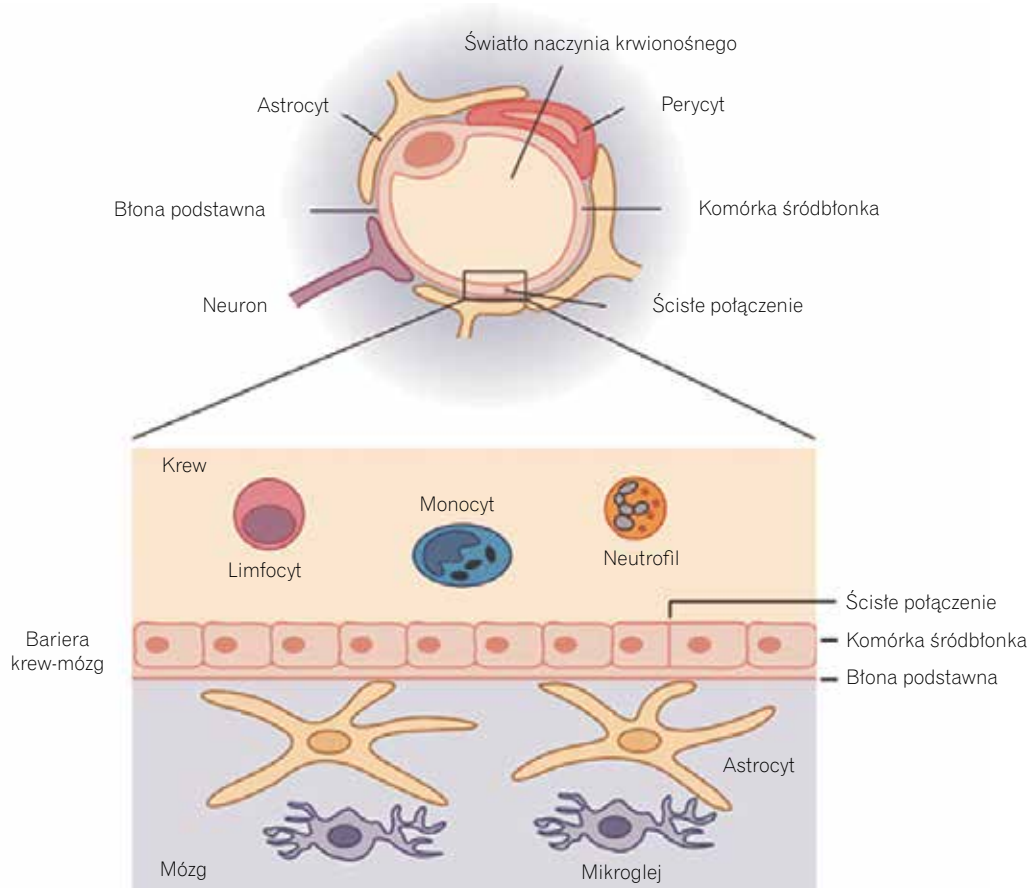
TABELA 1. LEKI PRZECIWPADACZKOWE STOSOWANE U PACJENTÓW Z GUZEM MÓZGU

Leiki indukujące enzymy wątrobowe	Dawka	Działania niepożądane	Zarejestrowane w monoterapii w Stanach Zjednoczonych
Karbamazepina (Tegretol, Tegretol XR, Carbatrol)	400-2400 mg/24 h (2-4 razy na dobę) (TPC: 8-12 µg/ml)	Senność, zawroty głowy, podwójne widzenie, supresja szpiku kostnego (głównie leukopenia), wysypka, hiponatremia, hepatotoksyczność, zaburzenia rytmu serca	Tak
Oksykarbazepina (Trileptal)	1200-2400 mg/24 h (2-4 razy na dobę) (TPC: 12-30 µg/ml)	Senność, zawroty głowy, podwójne widzenie, wysypka, nudności, hiponatremia, limfadenopatia, hepatotoksyczność	Tak
Fenytoina (Dilantin, Phenytek)	Dawka początkowa 10-20 mg/kg, następnie 3-5 mg/kg/24 h (1-2 razy na dobę) (TPC: 10-20 µg/ml)	Senność, zawroty głowy, wysypka, przerost dziąseł, hirsutyzm, supresja szpiku kostnego, hepatotoksyczność, neuropatia, zanik mózdzku, niedobór kwasu foliowego, osteomalacja, tocień, limfadenopatia	Tak
Fenobarbital	Dawka początkowa 15-20 mg/kg, następnie 1-3 mg/kg/24 h (codziennie) (TPC: 15-40 µg/ml)	Sedacja, zawroty głowy, pogorszenie funkcji poznawczych, nadpobudliwość, wysypka, supresja szpiku kostnego (rzadko), hepatotoksyczność (rzadko), sztywny bark (frozen shoulder), przykurcz Dupuytrene'a, spadek libido	
Prymidon (Mysoline)	750-2000 mg (3 razy na dobę) (TPC: prymidon: 5-12 µg/ml, fenobarbital: 15-40 µg/ml)	Podobne do fenobarbitalu	Tak
Klonazepam (Klonopin)	2-20 mg/24 h (1-4 razy na dobę)	Senność, ataksja, zaburzenia zachowania, nadpobudliwość, nadmierne ślinienie się, nasilenie napadów padaczkowych, hepatotoksyczność, zaburzenia obrazu morfologii krwi obwodowej	Nie
Felbamat (Felbatol)	1200-3600 mg/24 h (3-4 razy na dobę)	Podwyższone ryzyko niedokrwistości aplastycznej lub uszkodzenia wątroby, senność, bóle głowy, nudności, zatwardzenie	Tak (rzadko stosowany)
Gabapentyna (Neurontin)	900-4800 mg/24 h (3-4 razy na dobę) ^a	Senność, zawroty głowy, zmęczenie, ataksja	Nie
Lamotrygina (Lamictal)	300-500 mg/24 h, 100-150 mg/24 h przy równoległym przyjmowaniu kwasu walproinowego (1-2 razy na dobę) (TPC: 3-14 µg/ml)	Senność, zawroty głowy, zmęczenie, ataksja, wysypka, hepatotoksyczność	Konwersja do monoterapii
Lewetiracetam (Keppra)	1000-3000 mg/24 h (2 razy na dobę) ^a	Senność, męczliwość, nerwowość, bóle głowy	Nie
Pregabalina (Lyrica)	150-600 mg/24 h (2-4 razy dziennie)	Senność, zawroty głowy, obrzęki, zaburzenia koncentracji, zaburzenia widzenia, przyrost masy ciała, ataksja, możliwość rozwoju zależności lekowej	Nie
Tiagabina (Gabitril)	32-56 mg/24 h (2-4 razy na dobę) ^a	Senność, zawroty głowy, zmęczenie, nerwowość, drżenie, zaburzenia koncentracji	Nie
Topiramát (Topamax)	200-400 mg/24 h (2 razy na dobę) ^a	Senność, męczliwość, osłabienie koncentracji, parestezje, utrata wagi, kamica nerkowa	Tak
Leiki niebędące induktorami enzymów wątrobowych			
Kwas walproinowy (Depakote, Depakine)	15-60 mg/kg/24 h (2-4 razy na dobę) (TPC: 50-100 µg/ml)	Senność, nudności, drżenie, trombocytopenia, hepatotoksyczność, przyrost masy ciała, utrata włosów, zapalenie trzustki	Tak
Zonisamid (Zonegran)	200-600 mg/dobę (raz – dwa razy na dobę) (TPC: 10-30 µg/mL)	Senność, zawroty głowy, anoreksja, nudności, bóle głowy, problemy z koncentracją, utrata masy ciała, kamica nerkowa	Nie

TPC (target plasma concentration) – docelowe stężenie we krwi

^a Nie określono stężenia terapeutycznego

Na podstawie: Wen PY, Schiff D, Kesari S, et al. Medical management of patients with brain tumors. *J Neurooncol* 2006, 80: 313, za zgodą.



RYCINA 1. Bariera krew-mózg. Ściste połączenia pomiędzy komórkami śródbłonna (tight junctions) tworzą barierę pomiędzy układem krążenia a komórkami mózgu. Obrzęk wokół guza powstaje na skutek nieszczelności połączeń typu tight junction w nieprawidłowej barierze krew-mózg. (Z: Francis K, van Beek J, Canova C, et al. Innate immunity and brain inflammation: the key role of complement. *Expert Rev Mol Med* 2003, 5: 1-19, Za zgodą: Cambridge University Press, dostępne na; <http://www-ermm.cbcu.cam.ac.uk/03006264h.htm>)

LECZENIE CHIRURGICZNE NAPADÓW PADACZKOWYCH

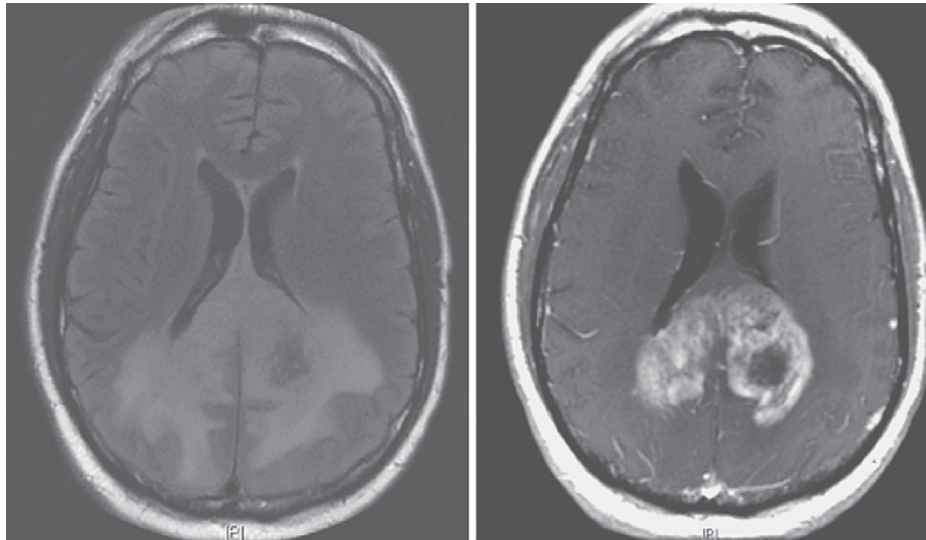
W niektórych przypadkach napady padaczkowe u chorych z guzami mózgu mogą być odporne na leczenie. Chirurgiczne leczenie padaczki objawowej może być rozważane tylko u chorych z guzami wolno rosnącymi, o dobrym rokowaniu. Najlepsze wyniki uzyskiwane są, gdy resekcji poddawany jest guz wraz ze zlokalizowanym w sąsiedztwie obszarem epileptogennym.³⁸

Obrzęk mózgu

PATOFIZJOLOGIA

Obrzęk mózgu można ogólnie zdefiniować jako patologiczny wzrost całkowitej ilości wody, czego rezultatem jest wzrost objętości tkanki.³⁹ Obrzęk powstaje, gdy płyn o składzie zbliżonym do osocza przenika do przestrzeni zewnątrzkomórkowej przez nieprawidłowe połączenia typu tight junction

pomiędzy komórkami śródbłonna naczyniowego (obrzęk naczyniopochodny)⁴⁰ i stanowi istotny czynnik zwiększający chorobowość i śmiertelność chorych z guzami mózgu. Molekularnymi częściami składowymi połączeń typu tight junction pomiędzy komórkami śródbłonna naczyń mózgowych są przezbłonowe białka: okcludyna, kładyna 1 i 5 oraz molekuly adhezyjne, które „sklejają” sąsiadujące komórki, tworząc barierę krew-mózg (blood-brain barrier, BBB).⁴⁰ Wewnątrz komórek okcludyny i kładyny łączą się z białkami tworzącymi obwódkę zamykającą (zonula occludens) ZO1, 2 i 3, które z kolei związane są z aktynowym cytoszkieletem.⁴⁰ Astrocyty wspomagają funkcjonowanie prawidłowej bariery krew-mózg,⁴¹ co przedstawiono na rycinie 1. W guzach o wysokim stopniu złośliwości niedobór prawidłowych astrocytów prowadzi do wadliwego funkcjonowania połączeń typu tight junction, czego skutkiem jest nieszczelność BBB.⁴⁰ Następstwem nieprawidłowości struktury BBB jest przenikanie płynu przez ściany naczyń do przestrzeni zewnątrzkomórkowej.⁴¹ Co



RYCINA 2. Badanie MR w płaszczyźnie poprzecznej w sekwencji FLAIR u chorego z glejakiem wielopostaciowym obejmującym ciało modzelowate. Obszar o zmienionym, hiperintensywnym sygnale obejmuje płat ciała modzelowatego i rozciąga się wzdłuż szlaków istoty białej w sposób typowy dla obrzęku naczyniopochodnego. Na obrazach w czasie T1 zależnym z podaniem środka cieniującego widoczny jest guz o heterogennym wzmocnieniu kontrastowym oraz otaczający go obszar o hipointensywnym sygnale.

więcej, komórki guza są źródłem związków, takich jak naczyniopochodny, śródbłonkowy czynnik wzrostu (vascular epithelial growth factor, VEGF)^{42,43} i czynnik wzrostu hepatocytów,^{44,45} które zwiększają przepuszczalność naczyń guza poprzez ograniczenie ekspresji okludyny i białka ZO1.^{40,44,46,47} W obrębie złośliwych guzów dochodzi do nadmiernej ekspresji cząsteczek błonowych kanałów wodnych – akwaporyny 4 (AQP-4).⁴⁰ Przebłonowy transport wody zależny od AQP-4 odgrywa istotną rolę w powstawaniu naczyniopochodnego obrzęku mózgu. Wskazuje to, że nadmierna aktywacja lub ekspresja kanałów wodnych może być potencjalnym celem terapeutycznym.⁴⁰⁻⁴⁸ Wysoką ekspresję VEGF wykazano w ludzkim gwiaździaku anaplastycznym i glejaku wielopostaciowym,^{49,50} oponiakach⁴⁴ i guzach przerzutowych.⁵¹ VEGF odgrywa szczególnie dużą rolę, gdy wielkość guza przerasta możliwości jego zaopatrzenia w krew. Hipoksja jest czynnikiem stymulującym produkcję VEGF w glejakiach wielopostaciowych, jest także głównym aktywatorem angiogenezy i przyczyną obrzęku mózgu.⁵²

DIAGNOSTYKA I LECZENIE OBRZĘKU MÓZGU

Obrzęk rozprzestrzenia się wzdłuż szlaków istoty białej. W ocenie rozległości obrzęku przydatne są badania TK i MR (ryc. 2). Leczenie obejmuje terapię ukierunkowaną na zmniejszenie masy guza (zabieg obarczający, radio-, chemioterapia) oraz zastosowanie glikokortykosteroidów. Ingraham i wsp. jako pierwsi zastosowali kortyzon w leczeniu pooperacyjnego obrzęku mózgu w 1952 roku. Celem podania steroidów była próba uniknięcia pooperacyjnej niewydolności nadnerczy u pacjentów poddanych kraniotomii z powodu czaszokardłaka. Zaobserwowano wówczas korzystny wpływ tej terapii

na zmniejszenie obrzęku mózgu.⁵³ Galicich i wsp.⁵⁴ oraz Galicich i French⁵⁵ włączyli deksametazon do rutynowej terapii obrzęku wokół guza. Mimo działań niepożądanych (tab. 2) kortykosteroidy pozostają najlepszą znaną metodą leczenia przeciwobrzękowego u chorych z guzami mózgu.

Mechanizm działania kortykosteroidów nie jest w pełni znany. Sugeruje się, że właściwości przeciwobrzękowe są wynikiem zmniejszenia przepuszczalności naczyń guza wskutek defosforylacji białek okludyny i ZO1, a więc elementów połączeń międzykomórkowych typu tight junction.^{40,56} Kortykosteroidy są zalecane u wszystkich chorych z guzem mózgu i współwystępującym objawowym obrzękiem. Najczęściej stosowany jest deksametazon, ponieważ wykazuje najmniejszą aktywność mineralokortykoidową i wiąże się z mniejszym ryzykiem infekcji i zaburzeń poznawczych w porównaniu do innych kortykosteroidów.⁵⁷ Wybór dawki jest arbitralny i zależy od stanu klinicznego pacjenta. Typowa dawka początkowa to 10 mg, a następnie 16 mg na dobę u chorych z objawowym obrzękiem mózgu. Mniejsze dawki mogą być również skuteczne, szczególnie w odniesieniu do mniej nasilonego obrzęku.⁵⁸ W razie potrzeby dawkę można zwiększać nawet do 100 mg na dobę.⁵⁹ Deksametazon może być podawany dwa razy dziennie, choć większość klinicystów stosuje go cztery razy na dobę. Ogólną zasadą jest stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy możliwy czas, aby uniknąć szkodliwych działań niepożądanych. Nie jest konieczne podawanie kortykosteroidów pacjentom bez objawów, u których obrzęk stwierdza się w badaniach obrazowych. Poprawa kliniczna po zastosowaniu deksametazonu następuje zwykle w ciągu 24-72 godzin. Objawy uogólnione, takie jak bóle głowy i senność, ustępują szybciej w porównaniu do objawów

TABELA 2. POWIKŁANIA STERYDOTERAPII

Układowe powikłania sterydoterapii	Neurologiczne powikłania sterydoterapii
<p>Ogólne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wzmożony apetyt • Przyrost wagi ciała • Cechy cushingoidalne (twarz księżycowata, otyłość centralna, byczy kark) • Wzrost podatności na infekcje • Kandydiaza <p>Kostne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osteoporoza • Martwica aseptyczna <p>Okulistyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaćma • Jaskra • Centralna surowicza chorioretinopatia <p>Żołądkowo-jelitowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wrzody żołądka • Krwawienie z przewodu pokarmowego <p>Związane z układem moczowo-płciowym i rozrodczym</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia miesiączkowania • Bezpłodność <p>Hematologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutrofilia • Limfopenia <p>Metaboliczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperglikemia • Hipokalemia • Hiperlipidemia • Retencja płynów <p>Skórne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hirsutyzm • Podatność na uszkodzenia • Plamica • Trądzik • Rozstępy 	<p>Częste</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miopatia • Zaburzenia zachowania • Zaburzenia widzenia • Drżenie • Bezsenna • Zaburzenia węchu i smaku • Zanik mózgu <p>Rzadkie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psychozy • Halucynacje • Czkawka • Ołędzenie • Napady padaczkowe • Zależność • Tłuszczakowatość nadtwardówkowa

Na podstawie: Wen PY, Schiff D, Kesari S, et al. Medical management of patients with brain tumors. *J Neurooncol* 2006, 80: 313, za zgodą.

ogniskowych. Zmiany w badaniach TK i MR widoczne są zwykle nieco później niż poprawa kliniczna. Zmniejszeniu ulega wzmocnienie kontrastowe guza, co sugeruje częściowe przywrócenie funkcji bariery krew-mózg.⁶⁰ Przepływ krwi w obrębie guza może natomiast wzrosnąć ze względu na spadek ilości wody w przestrzeni zewnątrzkomórkowej oraz mniejszy ucisk wywierany na drobne naczynia krwionośne.⁶¹ Badania tensora dyfuzji w MR wykazują, że kortykosteroidy zmniejszają ilość wody w obszarze obrzękowym otaczającym guz, nie wpływając jednocześnie na zawartość wody w tkance prawidłowej.⁶² Niekiedy, w wypadku dużego efektu masy wywieranego przez guz i zagrażającego wgłębienia, należy stosować także inne sposoby redukcji ciśnienia wewnątrzczaszkowego zanim kortykosteroidy zaczną działać lub zanim pacjent zostanie poddany odbarczeniu operacyjnemu. Należą do nich pozycja półsiedząca, ograniczenie podaży płynów,

mannitol, hipertoniczny roztwór soli, diuretyki i hiperwentylacja.^{63,64}

Po leczeniu chirurgicznym sterydy powinny zostać odstawione. Odstawianie należy rozpocząć w ciągu tygodnia po zabiegu. Czas podawania kortykosteroidów można wydłużyć u chorych poddawanych radioterapii. Ogólnie, pacjenci z guzami mózgu o istotnym efekcie masy powinni otrzymywać kortykosteroidy przez 24 godziny przed rozpoczęciem radioterapii, w celu zmniejszenia nadciśnienia wewnątrzczaszkowego i objawów neurologicznych.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE KORTYKOSTEROIDÓW

Kortykosteroidy są przyczyną uciążliwych działań niepożądanych oraz wchodzi w interakcje z innymi lekami. Częste i istotne interakcje dotyczą EIAED, które mogą zmniejszać skuteczność sterydoterapii.^{21,65} Deksametazon także indukuje

je niektóre izoenzymy grupy CYP450 wpływając tym samym na stężenie innych leków metabolizowanych przez ten układ.

Typowe działania niepożądane długotrwałej sterydoterapii to otyłość tułowiowa, twarz księżycowata, byczy kark, wysypka, plamica, rozstępny. Objawy te rzadko są przyczyną istotnej chorobowości. Do cięższych i bardziej destrukcyjnych działań niepożądanych należą proksymalna miopatia,⁶⁶ osteoporoza i aseptyczna martwica kości,^{67,68} cukrzyca,⁶⁹ zaburzenia poznawcze,⁷⁰ krwotok z przewodu pokarmowego,⁷¹ perforacja jelit,⁷² infekcje oportunistyczne, takie jak kandydiaza jamy ustnej i gardła oraz zapalenie płuc na tle infekcji *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis jirovecii pneumonia*, PJP).⁷⁴ Kortykosteroidy mogą niekiedy utrudniać rozpoznanie stanów zagrażających życiu, takich jak posocznica czy zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Dłuższy okres leczenia (powyżej trzech tygodni), większe dawki i hipoalbuminemia wiążą się z większym ryzykiem działań niepożądanych.⁷⁵

POWIKŁANIA ŻOŁĄDKOWO-JELITOWE

U wielu pacjentów z guzem mózgu przyjmujących kortykosteroidy z powodu obrzęku stosuje się antagonistów receptora H₂ lub inhibitory pompy protonowej w ramach prewencji choroby wrzodowej lub krwawienia z przewodu pokarmowego. Zależność pomiędzy sterydoterapią a powikłaniami żołądkowo-jelitowymi pozostaje jednak dyskusyjna.^{76,77} W badaniach klinicznych wykazano stosunkowo małą częstość choroby wrzodowej i krwawień z przewodu pokarmowego w przypadkach, gdy sterydy stosowane są w monoterapii. Prawdopodobieństwo tych chorób jest większe, gdy jednoczesne stosowane są niesterydowe leki przeciwzapalne. Stosowanie inhibitorów pompy protonowej lub antagonistów receptora H₂ powinno być więc ograniczone do chorych z dużym ryzykiem powikłań żołądkowo-jelitowych (na przykład w okresie okołoperacyjnym, w wypadku krwawienia z przewodu pokarmowego, choroby wrzodowej w wywiadzie, lub u chorych leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub lekami przeciwzakrzepowymi).

Rzadko kortykosteroidy mogą być przyczyną zapalenia trzustki lub stłuszczenia wątroby. Rzadkim powikłaniem jest perforacja jelit, należy jednak podkreślić, że kortykosteroidy mogą maskować objawy zapalenia otrzewnej spowodowanej perforacją. Dlatego rozpoznanie to należy brać pod uwagę w odniesieniu do każdego pacjenta z bólem brzucha, gorączką lub leukocytozą niejasnego pochodzenia.

POWIKŁANIA MIĘŚNIOWO-SZKIELETOWE

Miopatia sterydopochodna jest częstym i uciążliwym powikłaniem sterydoterapii u chorych z guzem mózgu.^{79,80} Częstość jej występowania wynosi od 7 do 60%.⁷⁹ Ryzyko rozwoju tego powikłania jest większe u chorych w zaawansowanym wieku i przy stosowaniu dużych dawek steroidów przez dłuższy czas. W największych opublikowanych dotąd badaniach miopatia posterydowa występowała u 10,6% pacjentów.⁸⁰ Do objawów należy osłabienie i zanik mięśni, najbardziej wyrażony w częściach proksymalnych kończyn dolnych. Występują dwie postaci miopatii posterydowej – ostra i przewlekła.

Postać przewlekła jest częstsza, a początek objawów jest trudny do uchwycenia. Postać ostra rozpoczyna się nagle rabdomiolizą w trakcie sterydoterapii.⁸¹ Pacjenci typowo zgłaszają trudności przy wstawaniu z pozycji siedzącej. Ocena siły mięśniowej zginaczy uda jest najczulszym testem diagnostycznym dla miopatii posterydowej. Należy pamiętać, że osłabienie może dotyczyć także kończyn górnych, karku, a nawet mięśni oddechowych.⁸² Stężenia enzymów mięśniowych, badanie elektromiograficzne oraz wyniki biopsji mięśniowej są zwykle prawidłowe. Niekiedy w badaniu EMG można wykazać zmiany miopatyczne. Do nieprawidłowości w badaniu biopsyjnym należy atrofia włókien typu IIb, zmiany wielkości włókien i centralizacja jąder komórkowych bez cech zapalenia.⁷⁹ Kortykosteroidy hamują syntezę białek głównie we włóknach mięśniowych typu II,⁸³ charakteryzujących się nasilonym metabolizmem beztlenowym. Przyczyną zaburzeń syntezy białek jest obniżona aktywność czynników regulujących procesy transkrypcji i translacji, wzmożony katabolizm białkowy i indukcja aktywności syntetazy glutaminy,^{83,84} czego skutkiem są zaburzenia metabolizmu aminokwasów i wodorowęglanów. Kortykosteroidy ograniczają również antyapoptotyczne właściwości insulinopochodnego czynnika wzrostu IGF-1,⁸⁵ co sprzyja nadmiernemu katabolizmowi białek i rozpadowi włókien mięśniowych – objawom obecnym w ostrej miopatii.⁸⁶ Miopatia posterydowa występuje rzadziej u chorych leczonych fenytoiną, być może ze względu na indukcję wątrobowego metabolizmu deksametazonu przez ten lek przeciwpadaczkowy, czego skutkiem może być mniejsza ekspozycja włókien mięśniowych na kortykosteroidy.^{80,87}

Ryzyko miopatii można ograniczyć stosując najmniejsze możliwe dawki kortykosteroidów. Jeśli jednak powikłanie to wystąpi, leczenie ogranicza się do fizykoterapii. W miarę możliwości należy odstawić lub zmniejszyć dawkę kortykosteroidów. Stopniowy powrót siły mięśniowej następuje w ciągu kilku miesięcy.

Stosowanie kortykosteroidów niefluorowanych, takich jak prednizon i metyloprednizolon zamiast deksametazonu może zmniejszyć ryzyko miopatii sterydowej. Regularne ćwiczenia pozwalają zmniejszyć nasilenie objawów.

U chorych przyjmujących kortykosteroidy przewlekłe (w dawce stanowiącej ekwiwalent co najmniej 2,5-5 mg prednizonu) ryzyko osteoporozy oraz złamań kości jest zwiększone.^{88,89} Wiek i niedobór estrogenów zwiększają ryzyko złamań. Mechanizm utraty masy kostnej jest wieloczynnikowy, ale jego kluczowymi elementami są zmniejszenie liczby osteoblastów i wzmożona apoptoza osteocytów i osteoblastów.⁹⁰ Postulowany jest także udział mechanizmów molekularnych, takich jak zmniejszenie stężenia IGF-1 i prostaglandyny E2 – czynników stymulujących wzrost kości.

Rozpoznanie osteoporozy można postawić na podstawie badania densytometrycznego. Przeprowadzono wiele badań klinicznych oceniających skuteczność suplementacji wapnia i witaminy D w leczeniu osteoporozy. W przeglądzie Cochrane z 2000 roku uwzględniono wyniki pięciu badań z udziałem 274 pacjentów i stwierdzono umiarkowaną poprawę gęstości kostnej kręgow, nie wykazując poprawy w zakresie

gęstości kości udowej czy redukcji ryzyka złamań.⁹¹ Mimo to Amerykańska Akademia Reumatologii zaleca podawanie witaminy D i wapnia wszystkim pacjentom przewlekle przyjmującym glikokortykoidy.⁹² Pacjenci przewlekle leczeni kortykosteroidami powinni przyjmować suplementy wapnia w dawce 1500 mg na dobę z witaminą D w dawce 800 IU na dobę, bądź aktywną formę witaminy D (na przykład alfacalcidol w dawce 1 µg na dobę bądź kalcytriol 0,5 µg na dobę).⁹² Bisfosfoniany, takie jak etydronian, alendronian, ibandronian, risedronian i zoledronian są intensywnie badane od połowy lat 90. XX wieku pod kątem przydatności w leczeniu złamań spowodowanych przyjmowaniem glikokortykosteroidów.⁹³ W przeglądzie Cochrane wykazano ich korzystny wpływ na gęstość kości, ale wyniki dotyczące redukcji częstości złamań były niejednoznaczne.⁹¹ W niedawnym przeglądzie systematycznym wykazano, że zastosowanie bisfosfonianów wiązało się z 1,4 do 11% redukcją ryzyka złamań.⁹³ Inne sposoby leczenia obejmują kalcytoninę, choć jej skuteczność jest mniejsza niż bisfosfonianów,⁹⁴ oraz teriparatyd – ludzki rekombinowany hormon przytarczyc.⁹⁵ Mimo braku wyraźnych dowodów wydaje się, że stosowanie bisfosfonianów może być korzystne u osób, u których ryzyko złamań kości z powodu osteoporozy jest duże (chorzy w wieku powyżej 65 lat, ze złamaniami kości w wywiadzie). U chorych z silnymi dolegliwościami bólowymi z powodu złamań kompresyjnych kręgów skuteczna może być kyfoplastyka.⁹⁶ Do innych powikłań steroidoterapii należy aseptyczna martwica kości biodrowej (lub innych kości).

POWIKŁANIA PSYCHIATRYCZNE

W dwóch dużych metaanalizach wykazano, że łagodne powikłania psychiatryczne mogą występować u 28%, a ciężkie zaburzenia psychotyczne u 6% pacjentów otrzymujących steroidy.^{97,98} Najczęściej w przebiegu sterydoterapii pojawiają się zaburzenia afektywne – mania i depresja. Często w trakcie krótkotrwałej sterydoterapii obserwowane są stany euforyczne lub hipomania, natomiast długotrwałe leczenie wiąże się na ogół z objawami depresyjnymi.^{98,99} Ciężkim epizodom depresji mogą towarzyszyć myśli samobójcze. Zaburzenia poznawcze z osłabieniem uwagi i zaburzeniami pamięci również są często opisywane¹⁰⁰ i prawdopodobnie wiążą się z dysfunkcją hipokampów.¹⁰¹ Wysokość dawki kortykosteroidów jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju objawów psychiatrycznych. Częstość zaburzeń psychicznych wynosi 1,3% u chorych otrzymujących 40 mg lub mniej prednizonu na dobę i 18,4% u chorych otrzymujących powyżej 80 mg prednizonu.¹⁰² Choroby psychiczne w wywiadzie prawdopodobnie nie wpływają na częstość posterooidowych zaburzeń psychiatrycznych.¹⁰³ Zaprzeszczenie sterydoterapii prowadzi zazwyczaj do całkowitego wycofania się objawów. Psychozy, agresja i pobudzenie mogą być leczone atypowymi neuroleptykami. Pacjenci z przewlekłymi zaburzeniami afektu, przyjmujący długotrwałe kortykosteroidy, powinni otrzymywać najmniejszą ich możliwą dawkę. Należy wówczas stosować leki przeciwdepresyjne lub stabilizujące nastrój. Należy zwracać szczególną uwagę na wywiad w kierunku myśli samobójczych.

WŁAŚCIWOŚCI IMMUNOSUPRESYJNE I POWIKŁANIA INFEKCYJNE STERIODOTERAPII

Kortykosteroidy są lekami immunosupresyjnymi. Umiarowane i duże dawki glikokortykosteroidów tłumią odpowiedź immunologiczną organizmu i zwiększają podatność na zakażenia oportunistyczne. *Pneumocystis jirovecii* jest grzybem, który może być przyczyną zagrażającego życiu zapalenia płuc u pacjentów w stanie immunosupresji.^{104,105} Patogen ten znany był wcześniej pod nazwą *Pneumocystis carinii*. Obecnie, gatunek, który powoduje infekcje u człowieka nazwany został *Pneumocystis jirovecii*, a nazwa *Pneumocystis carinii* odnosi się do gatunków, które są przyczyną zakażeń u szczurów. Zapalenie płuc na tle infekcji PJP występuje najczęściej u chorych z AIDS i u pacjentów z osłabieniem układu odpornościowego na tle innych przyczyn, takich jak leczenie immunosupresyjnie po przeszczepie narządów, czy nowotwory krwi.¹⁰⁶ Szczególnie zagrożeni są chorzy, u których liczba limfocytów T CD4+ wynosi poniżej 200 komórek na milimetr sześcienny. Mimo że PJP jest rzadkie u chorych z guzami mózgu, zwiększone ryzyko infekcji dotyczy pacjentów leczonych kortykosteroidami lub otrzymujących długotrwałe temozolomid.¹⁰⁷⁻¹¹¹ W niewielkich badaniach kohortowych częstość występowania PJP u chorych z nowotworami mózgu określono na 1,7%¹⁰⁷ i 6,2%.¹⁰⁹ Szczególnie podatne są osoby w trakcie zmniejszania dawek steroidów.

Podstawowym objawem PJP jest ostre zapalenie płuc, ale patogen ten należy brać pod uwagę u wszystkich chorych z grupy ryzyka i z nowymi objawami infekcji dróg oddechowych. Diagnostyka i leczenie PJP zostało omówione w innym opracowaniu.¹⁰⁶ Wszyscy pacjenci z guzem mózgu przyjmujący przewlekle kortykosteroidy lub przedłużoną terapię temozolomidem powinni otrzymać profilaktyczne leczenie przeciw PJP. Skutecznym lekiem w prewencji PJP jest trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMZ), podawany dwa razy na dobę (w dawce 160 mg TMP + 800 mg SMZ) przez trzy kolejne dni w tygodniu, lub jeden raz na dobę 3 razy w tygodniu. Leczenie to prowadzone jest w trakcie sterydoterapii oraz przez miesiąc po jej zakończeniu.^{105,106} W wypadku uczulenia na trimetoprim i sulfametoksazol w prewencji PJP stosowane mogą być pentamidyna w aerozolu, dapson lub atowakwon (tab. 3).

Kandydiaza jest najczęstszą infekcją oportunistyczną towarzyszącą sterydoterapii. Większość przypadków dotyczy infekcji skóry lub górnych dróg oddechowych. W leczeniu skuteczna jest nystatyna, klotrimazol lub miejscowe środki przeciwgrzybicze. Czasami zdarzają się infekcje przelyku lub uogólnione, które wymagają terapii dożylną takimi lekami, jak flukonazol czy itraconazol.

INNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE STERYDOTERAPII

Tłuszczakowatość nadtwardówkowa (epidural lipomatosis) jest rzadkim schorzeniem występującym u pacjentów otrzymujących długotrwałe kortykosteroidy. Polega na gromadzeniu się nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej w przestrzeni nadtwardówkowej i niekiedy występuje u chorych z guzami mózgu.¹¹² Do objawów należą bóle pleców, radiku-

TABELA 3. PROFILAKTYKA ZAPALENIA PŁUC NA TLE *PNEUMOCYSTIS JIROVECI*

Lek	Dawka
TMP-SMZ	Dawka podwójna (800 mg SMZ i 160 mg TMP) trzy razy w tygodniu lub dawka pojedyncza (400 mg SMZ i 80 mg TMP) raz dziennie
Pentamidyna w aerozolu	300 mg raz w miesiącu
Dapson	50 mg dwa razy na dobę lub 100 mg raz na dobę
Dapson + Pirymetamina + Leukoworyna	50 mg na dobę Dapson 50 lub 100 mg raz na dobę Pirymetamina 50 mg raz w tygodniu Leukoworyna 25 mg raz w tygodniu
Dapson + Pirymetamina + Leukoworyna	Dapson 200 mg raz w tygodniu Pirymetamina 75 mg raz w tygodniu Leukoworyna 25 mg raz w tygodniu
Atowakwon	1500 mg raz na dobę

Na podstawie: Wen PY, Schiff D, Kesari S, et al. Medical management of patients with brain tumors. *J Neurooncol* 2006, 80: 313, za zgodą.

lopatia i bezpośredni ucisk rdzenia kręgowego. Leczenie polega na zmniejszeniu dawek steroidów. W ciężkich przypadkach należy rozważyć wielopoziomą laminectomię dekompresyjną w celu zmniejszenia objawów związanych z uciskiem rdzenia kręgowego.¹¹³ Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów może przyczynić się do powstawania jaskry¹¹⁴ i zaćmy.¹¹⁵ Stopień nasilenia dolegliwości w tych schorzeniach wykazuje związek z wielkością dawek i czasem trwania sterydoterapii. Steroidy mogą niekiedy powodować czkawkę.^{75,118} Objaw ten bywa uciążliwy i wymaga leczenia metoklopramidem, chlorpromazyną lub baklofenem.¹¹⁹ Innym działaniem niepożądanym sterydoterapii jest hiperglikemia. Jeśli jej nasilenie nie jest znaczne, może być leczona doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Znaczna hiperglikemia, szczególnie u pacjentów z cukrzycą wymaga insulinoterapii.¹²⁰ Pseudoreumatyzm steroidowy wiąże się natomiast z odstawieniem kortykosteroidów.¹²¹ Objawia się rozlanymi bólami stawów. Ponowne włączenie do leczenia steroidów, a następnie ich powolne odstawianie lub podanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może złagodzić objawy.

NOWE METODY LECZENIA OBRZĘKU MÓZGU

Uciążliwe działania niepożądane sterydoterapii skłaniają do intensywnych poszukiwań alternatywnych terapii obrzęku mózgu. Czynnikiem uwalniającą kortykotropinę (corticotropin releasing factor, CRF) zmniejsza obrzęk wokół guza poprzez bezpośredni wpływ na receptory CRF-1 i -2 w naczyniach krwionośnych. Próby kliniczne I i II fazy z zastosowaniem tego leku wskazują na jego względnie dobrą tolerancję.^{122,123} Obecnie trwają już badania III fazy nad bezpieczeństwem i skutecznością CRF w terapii ostrego i przewlekłego obrzęku wokół guza.

Wstępne doniesienia wskazują, że inhibitory cyklooksygenazy 2 (COX-2) także mogą być skuteczne w leczeniu obrzęku mózgu.¹²⁴⁻¹²⁶ Dalsze badania nad tymi lekami ograniczone zostały ze względu na kardiologiczne działania niepożądane.

VEGF zwiększa przepuszczalność naczyń, i tym samym przyczynia się do powstawania obrzęku naczyniopochodnego.¹²⁷ Inhibitory VEGF, takie jak przeciwciała przeciwko VEGF (np. bevacizumab [Avastin])¹²⁸ lub antagoniści receptorów VEGF (np. AZD2171 [Recentin])¹²⁹ zmniejszają obrzęk związany z guzem. Leki z tej grupy mogą stać się skuteczną i bezpieczną alternatywą dla sterydoterapii.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe

EPIDEMIOLOGIA I PATOFIZJOLOGIA

Zatorowość żylna (venous thromboembolism, VTE) jest drugą najczęstszą przyczyną zgonu pacjentów z chorobą nowotworową.¹³⁰ Związek pomiędzy guzami mózgu a powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi jest dobrze znany i istotnie przyczynia się do zwiększenia śmiertelności i chorobowości. Częstość epizodów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej waha się od 3 do 60% w różnych próbach klinicznych.¹³¹⁻¹³⁴ U chorych z guzami o wysokim stopniu złośliwości poza okresem okołoperacyjnym, VTE występuje nawet w 20-30% przypadków.¹³⁴⁻¹³⁸ Ryzyko jest większe w okresie okołoperacyjnym u chorych z porażeniem połowicznym, w wieku powyżej 60 roku życia, z guzami wielopostaciowymi, w przypadku dużego guza, chemioterapii, terapii hormonalnej, długich zabiegów operacyjnych (powyżej 4 godzin) oraz u osób z grupą krwi typu A lub AB.¹³⁹ W przeciwieństwie do dorosłych, ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u dzieci jest mniejsze.¹⁴⁰ Skuteczność terapii zależy od szybkiego rozpoznania i wdrożenia leczenia. W grupie chorych nieleczonych z zakrzepicą żył głębokich w odcinku proksymalnym, w 50% przypadków dochodzi do zatorowości płucnej (pulmonary embolism, PE),¹⁴¹ w przebiegu której śmiertelność wynosi 10-34%.¹⁴²⁻¹⁴⁴ Zwiększone ryzyko zakrzepicy żyłnej utrzymuje się przez cały

okres trwania choroby. W prospektywnym badaniu przeprowadzonym z udziałem 77 pacjentów z glejakami o wysokiej złośliwości, ryzyko zakrzepicy żyłnej wynosiło 21% w ciągu 12 miesięcy i wzrastało do 32% w ciągu 24 miesięcy.¹³⁵

Patogeneza powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z guzami mózgu nie jest w pełni zrozumiała.^{145,146} Prawidłowa tkanka mózgowa jest bogatym źródłem czynnika tkankowego (tissue factor, TF), powierzchniowego receptora dla czynnika krzepnięcia VII/VIII, który odgrywa główną rolę w inicjacji kaskady krzepnięcia.¹⁴⁷ Nowotwory o wysokim stopniu złośliwości cechują się większą ekspresją TF, co nasila patologiczną aktywację kaskady krzepnięcia.¹⁴⁸ Uwalnianie przez guz TF oraz innych prokoagulantów i inhibitorów fibrynolizy może inicjować kaskadę krzepnięcia i prowadzić do przewlekłego rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Zwiększone stężenia d-dimerów, homocysteiny, lipoproteiny a, VEGF, tkankowego aktywatora plazminogenu i inhibitora aktywatora plazminogenu stwierdza się u chorych ze złośliwymi glejakami i prawdopodobnie odpowiadają za zwiększoną krzepliwość krwi.¹³⁹

DIAGNOSTYKA

Ultrasonografia dupleksowa w połączeniu z badaniem klinicznym pozwala skutecznie i nieinwazyjnie rozpoznawać zakrzepicę żylną.¹⁵¹ W zakrzepicy żył głębokich w odcinku proksymalnym badanie ultrasonograficzne charakteryzuje się czułością 89-96% i swoistością 94-99%.¹⁵² W wypadku objawowej zakrzepicy żył głębokich żyłki czułość jest mniejsza i wynosi 73-93%.^{152,153} W odniesieniu do pacjentów bez objawów czułość badania ultrasonograficznego wynosi jedynie 50%.¹⁵² Powtórzenie badania USG lub wenografia mogą być konieczne u chorych z podejrzeniem zakrzepicy żył żyłki, u których wynik badania dupleksowego jest ujemny lub niediagnostyczny. Wenografia z podaniem środka cieniującego wciąż jest uznawana za złoty standard w diagnostyce zakrzepicy żył głębokich, ale badanie to wykonywane jest obecnie rzadko.¹⁵⁴ U chorych z wątpliwym klinicznie podejrzeniem zakrzepicy, prawidłowe stężenie d-dimerów we krwi jest wystarczające dla wykluczenia tego rozpoznania. W takim wypadku nie jest konieczne wykonywanie badania dupleksowego.¹⁵⁵

Diagnostyka zatorowości płucnej wymaga połączenia oceny klinicznej i badań obrazowych. U chorych z umiarkowanym podejrzeniem zatorowości wykonanie badań obrazowych jest konieczne. Do standardowych technik zaliczane są badanie perfuzyjne, spiralna tomografia komputerowa i angiografia naczyń płucnych. Spiralne badanie TK, choć bardzo swoiste charakteryzuje się czułością w granicach od 66 do 93%. Nie zawsze pozwala więc wykluczyć to rozpoznanie u chorych, u których podejrzenie zatorowości płucnej jest duże.¹⁵⁶⁻¹⁵⁹ Badania angio-TK wykonane najnowocześniejszymi aparatami charakteryzują się dużą czułością.¹⁶⁰ U chorych z podejrzeniem zatorowości płucnej i ujemnym wynikiem badania TK klatki piersiowej, może być konieczne przeprowadzenie dalszych badań, takich jak USG naczyń żylnych kończyn dolnych lub angiografia naczyń płucnych. Wraz z po-

stępem technologicznym dokładność badania CT będzie jednak coraz większa.

PROFILAKTYKA PRZECIWZAKRZEPOWA

Ze względu na duże ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, pacjenci z guzem mózgu poddawani kraniotomii, wymagają leczenia profilaktycznego. Zastosowanie mają mechaniczne i farmakologiczne (np. heparyny niefrakcjonowane, heparyny drobnocząsteczkowe) formy profilaktyki lub połączenie obu metod. Optymalne postępowanie profilaktyczne nie zostało ustalone. Do metod mechanicznych zaliczane są wczesna fizykoterapia, pończochy uciskowe, stymulacja elektryczna mięśni łydki¹⁶¹ i urządzenia do wywierania przerywanego ucisku zewnętrznego na kończyny dolne. Każda z tych metod zmniejsza zastój krwi w naczyniach żylnych i stymuluje procesy fibrynolizy. Badania nad skutecznością profilaktyki mechanicznej prowadzone z udziałem pacjentów po zabiegach neurochirurgicznych wskazują na 50% redukcję incydentów zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do chorych z grup kontrolnych.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Największą skutecznością charakteryzują się urządzenia do przerywanego ucisku pneumatycznego, choć w niektórych badaniach częstość niepowodzeń związanych z stosowaniem tych metod osiąga nawet 9,5%.¹⁶⁵ W badaniach, w których porównywano skuteczność urządzeń mechanicznych z heparyną u chorych po zabiegach kraniotomii, stosowanie heparyny wiązało się z 40-50% zmniejszeniem częstości zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.^{166,167} Częstość poważnych pooperacyjnych krwotoków śródczaszkowych może wzrastać od 1-3,9% nawet do 10,9% po włączeniu do leczenia heparyny.^{131,168,169} Metaanaliza czterech badań nad tromboprofilaktyką u pacjentów z guzami mózgu wykazała, że heparyny drobnocząsteczkowe (low mass weight heparin, LMWH) i heparyna niefrakcjonowana (unfractionated heparin, UFH) zmniejszają ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych z 12,5 do 6,2% przy około 2% ryzyku poważnego krwotoku.¹⁷⁰ Mimo tych wyników, wielu neurochirurgów wiąże stosowanie LMWH z powikłaniami krwotocznymi i stosuje jedynie metody mechaniczne.^{171,172}

Wysoką częstość epizodów zatorowości żyłnej u chorych ze złośliwymi glejakami poza okresem okołoperacyjnym można ograniczyć stosując profilaktycznie leki przeciwzakrzepowe. Nie jest jasne jednak czy korzyści takiego leczenia przeważają nad ryzykiem jego stosowania. W jednej z najnowszych prób klinicznych (badanie PRODIGE), oceniającej korzyści z pierwotnej profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych, pacjentów ze złośliwymi glejakami randomizowano do dwóch grup: otrzymującej dalteparynę oraz placebo.¹⁷³ Badanie to zostało przerwane i chociaż u pacjentów otrzymujących dalteparynę częstość VTE była mniejsza, różnice pomiędzy obiema grupami nie osiągnęły istotności statystycznej.

LECZENIE OBJAWOWE

Główne cele leczenia zakrzepicy żyłnej to zapobieganie zatorowości płucnej, poprawa krążenia krwi w kończynach dolnych, zmniejszenie bólu i obrzęku kończyn. W leczeniu VTE

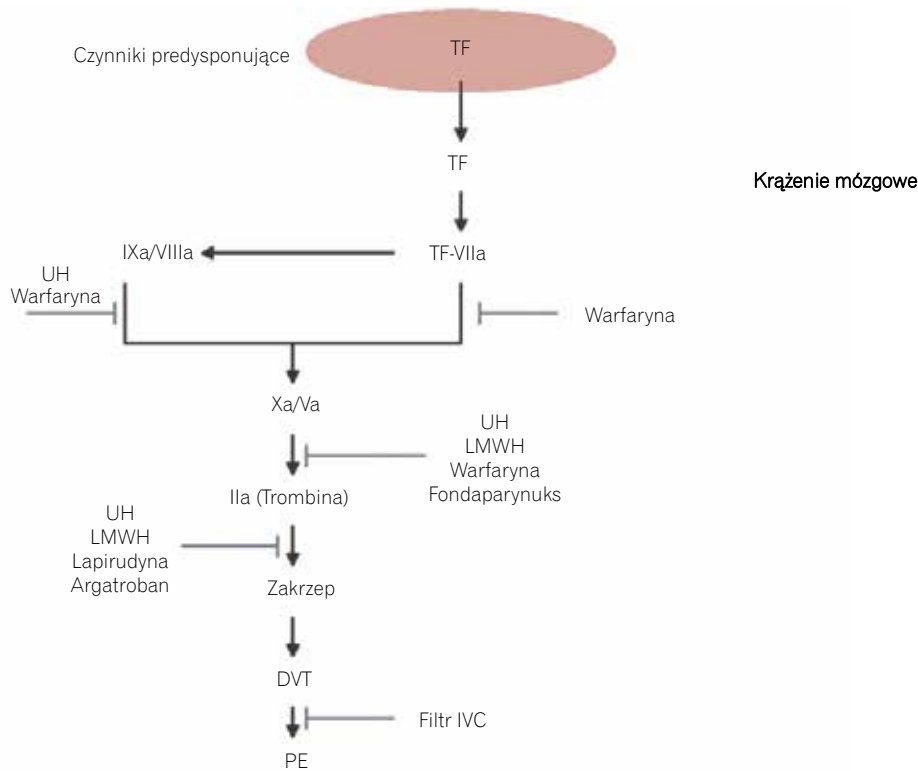
TABELA 4. FARMAKOTERAPIA POWIKŁAŃ ZAKRZEPOWO-ZATOROWYCH

Lek	Dawka	Monitorowanie	Neutralizacja działania przeciwzakrzepowego	Okres półtrwania	Komentarz
Heparyna niefrakcjonowana	Leczenie: bolus 40-80 U/kg i.v., a następnie wlew 18 U/kg/h, ^a profilaktyka: 5000 U s.c. co 12 h	Docelowa wartość aPTT 1,5-2,5 × ULN, kontrola 4 × dziennie, następnie co 24 h	Protamina 1 mg/100 U w powolnym wlewie dożylnym (> 10 min)	1 h	Częściej występuje HIT (u > 1% pacjentów)
Dalteparyna	Leczenie: 200 U/kg s.c. raz na dobę lub 100 U/kg s.c. co 12 h, profilaktyka: 2500-5000 U s.c. co 24 h	Ocena stężenia anty-Xa (rzadko stosowana)	Protamina 1 mg/100 U w powolnym wlewie dożylnym (> 10 min) (neutralizuje 74% aktywności anty-Xa) RhFVIIa (90 µg/kg i.v.)	3-5 h	HIT występuje rzadko (u < 1% pacjentów) stosować ostrożnie u chorych otyłych i z klirensem kreatyniny < 30 ml/min)
Enoksaparyna	Leczenie: 1 mg/kg s.c. (maksymalna dawka 100 mg co 12 h), profilaktyka: 40 mg s.c. raz na dobę	Ocena stężenia anty-Xa (rzadko stosowana)	Protamina 1 mg/100 U w powolnym wlewie dożylnym (> 10 min) (neutralizuje 54% aktywności anty-Xa) RhFVIIa (90 µg/kg i.v.)	4,5 h	HIT występuje rzadko (u < 1% pacjentów) unikać dawek 1,5 mg/kg na początku leczenia. Ostrożnie u chorych z klirensem kreatyniny < 30 ml/min
Tinzaparyna	Leczenie 175 U s.c. raz na dobę	Ocena stężenia anty-Xa (rzadko stosowana)	Protamina 1 mg/100 U w powolnym wlewie dożylnym (> 10 min) (neutralizuje 54% aktywności anty-Xa) RhFVIIa (90 µg/kg i.v.)	3-5 h	HIT występuje rzadko (u < 1% pacjentów) stosować ostrożnie u chorych otyłych i z klirensem kreatyniny < 30 ml/min)
Fondaparinux	Leczenie: 5-10 mg s.c. raz na dobę, 5 mg (< 50 kg), 7,5 mg (50-100 kg), 10 mg (> 100 kg); profilaktyka: 2,5 mg s.c. raz na dobę	Ocena poziomu anty-Xa (rzadko stosowana)	RhFVIIa (90 µg/kg IV)	17-21 h	Nie opisywano przypadków HIT
Warfaryna	Leczenie: 5 mg na dobę p.o., następnie dawkowanie wg poziomu INR	Docelowa wartość INR 2-3	Witamina K: 1-5 mg p.o. w celu obniżenia INR, 10 mg powoli i.v. w krwotokach zagrażających życiu, świeżo mrożone osocze (10-15 ml/kg i.v. lub rhFVIIa (30-90 µg/kg) w krwotokach zagrażających życiu	20-60 h	Wiele interakcji lekowych
Lepirudyna	Leczenie: bolus 0,4 mg/kg (do 44 mg) i.v., a następnie 0,15 mg/kg/h (do 16,5 mg/h) we wlewie dożylnym, redukcja dawki przy niewydolności nerek, nie stosować przy klirensie kreatyniny < 15 ml/min	Docelowa wartość aPTT 1,5-2,5 ULN, kontrolować aPTT w 4 godzinie po rozpoczęciu leczenia i przy każdej zmianie dawkowania	RhFVIIa (90 µg/kg i.v.)	0,8-2 h	Wskazania: leczenie HIT, ryzyko anafilaksji przy kolejnym podaniu w ciągu 3-4 miesięcy
Agratroban	Leczenie: 2 µg/kg/min i.v. przy prawidłowej czynności wątroby, przy zaburzeniach funkcji wątroby 0,5 µg/kg/min i.v.	Docelowa wartość aPTT 1,5-3 × ULN, kontrolować wartość aPTT 2-4 godziny po rozpoczęciu leczenia i przy każdej zmianie dawkowania	RhFVIIa (90 µg/kg i.v.)	30-50 min	Wskazania: leczenie HIT

aPTT – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, ULN (upper limit of norma) – górna granica zakresu prawidłowego, i.v. – dożylnie, s.c. – podskórnie, rhFVIIa – rekombinowany czynnik VIIa, HIT (heparin induced thrombocytopenia) – trombocytopenia indukowana przez heparynę.

^aHeparyna niefrakcjonowana w bolusie powinna być stosowana tylko u pacjentów z dużym ryzykiem ciężkiej zatorowości płucnej. Minibolus (40 U/kg) jest bardziej bezpieczny.

Na podstawie: Gerber DE, Grossman SA, Streiff MB. Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumors. *J Clin Oncol* 2006, 24: 1310, za zgodą.



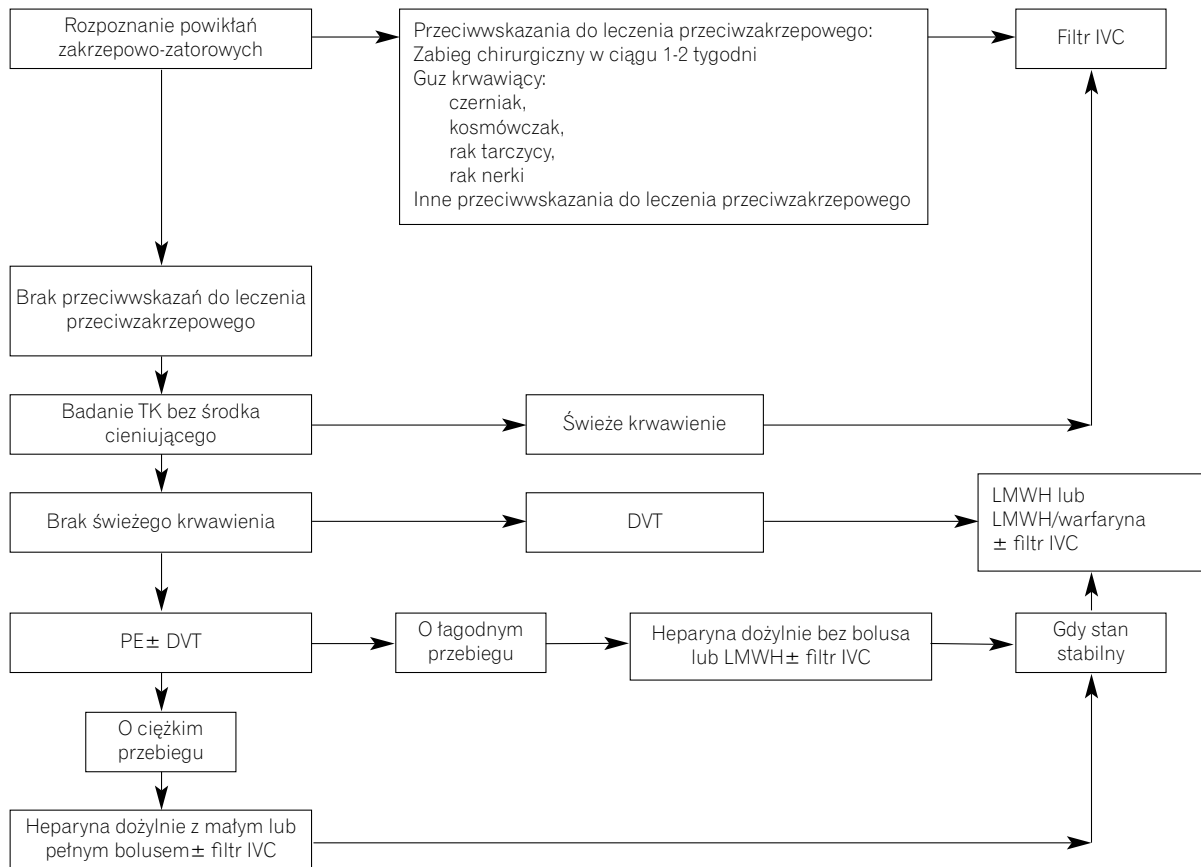
RYCINA 3. Mechanizm powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z guzem mózgu. Wskazano miejsce działania poszczególnych leków. Czynniki krzepnięcia oznaczono cyframi rzymskimi. UH – heparyna niefrakcjonowana, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, TF – czynnik tkankowy, DVT – zakrzepica żył głębokich, PE – zatorowość płucna. (Z: Gerber DE, Grossman SA, Streiff MB. Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumors. *J Clin Oncol* 2006, 24: 1310, za zgodą).

i zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym najczęściej stosowane są UFH i LMWH. Wyniki metaanaliz porównujących skuteczność UFH i LMWH w leczeniu zakrzepicy żył głębokich wskazują na mniejszą liczbę powikłań krwotocznych u chorych leczonych heparyną drobnocząsteczkową.^{174,175}

Tylko chorzy, u których istnieją bezwzględne przeciwwskazania do farmakoterapii przeciwzakrzepowej powinni być leczeni filtrami wszczepianymi do żyły głównej dolnej (inferior vena cava, IVC). Stosowanie filtrów IVC wiąże się z większym ryzykiem powikłań i jest nieco mniej skuteczne w prewencji zatorowości płucnej niż leczenie przeciwzakrzepowe. W retrospektywnej analizie przypadków pacjentów z guzami mózgu, powikłania wystąpiły u 62% chorych, u których wszczepiono filtry IVC. Powikłania te wiązały się zarówno z samą procedurą założenia filtra (odma opłucnowa, zakażenie, krwotok, uszkodzenie ściany IVC) jak i z zaburzeniami krzepliwości. Stwierdzono między innymi 12% ryzyko nawracającej zatorowości płucnej, w 26% wystąpiła zakrzepica filtra, a w 10% zespół pozakrzepowy.¹⁷⁶ W badaniu opisanym przez Schiffla i deAngelisa, u czterech z dziesięciu pacjentów z przerzutami do mózgu, u których wszczepiono filtr IVC, wystąpiły nawracające incydenty zakrzepowo-zatorowe.¹⁷⁷ Za-

stosowanie filtrów IVC powinno być więc ograniczone do chorych, u których niedawno przeprowadzono kraniotomię, lub wystąpił krwotok śródczaszkowy. Innymi wskazaniami są częste upadki, brak współpracy ze strony pacjenta lub długotrwała trombocytopenia związana z chemioterapią. U pacjentów z czasowymi przeciwwskazaniami do leczenia przeciwzakrzepowego, zastosowanie filtrów IVC, a następnie leków przeciwzakrzepowych może zmniejszać ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

W wielu badaniach wykazano względne bezpieczeństwo dobrze kontrolowanego leczenia przeciwzakrzepowego u chorych z pierwotnymi lub przerzutowymi guzami mózgu.¹⁷⁷⁻¹⁸¹ Temat ten omówiono szeroko w piśmiennictwie neurochirurgicznym i neuroonkologicznym.^{145,146,178,182-185} W badaniach tych częstość krwotoków śródmózgowych nie była istotnie większa u chorych otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe,^{178,180} natomiast częstość innych krwawień nie była duża i nie były one też poważne.^{177,186} Powikłania krwotoczne najczęściej wiążą się z stosowaniem większych niż terapeutyczne dawek leków przeciwzakrzepowych.^{187,188} W tabeli 4 wymieniono leki najczęściej stosowane w leczeniu przeciwzakrzepowym. Rycina 3 przedstawia ich mechanizm działania.



RYCINA 4. Algorytm leczenia powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z guzami mózgu. DVT – zakrzepica żył głębokich, PE – zatorowość płucna, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa. (Na podstawie: Wen PY, Schiff D, Kesari S, et al. Medical management of patients with brain tumors. *J Neurooncol* 2006, 80: 313, za zgodą)

Warfaryna jest lekiem najczęściej stosowanym w długotrwałym leczeniu przeciwzakrzepowym chorych z guzami mózgu. Do niedawna większość chorych początkowo otrzymywała heparynę niefrakcjonowaną lub drobnocząsteczkową, a następnie przestawiana byli na warfarynę. Ponieważ pacjenci z guzem mózgu najczęściej otrzymują leki, których metabolizm interferuje z warfaryną, istnieje konieczność stałego monitorowania wskaźnika INR. Stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych pozwala uniknąć wahań INR, ponieważ warfaryna wchodzi częściej w interakcje z innymi lekami. Wzrasta znaczenie heparyn drobnocząsteczkowych w leczeniu chorych z guzami mózgu. Mimo że brakuje dowodów na większe bezpieczeństwo i skuteczność heparyn drobnocząsteczkowych w porównaniu z doustnymi antykoagulantami u chorych z guzami mózgu, wydaje się, że leki te ogólnie są bardziej skuteczne u pacjentów z chorobą nowotworową. W randomizowanej próbie klinicznej dotyczącej wtórnej prewencji powikłań zakrzepowych u chorych z nowotworami układowymi, stosowanie warfaryny wiązało się z większym ryzykiem krwotoku w porównaniu z enoksaparyną (1,5 mg/kg na dobę). W grupie chorych leczonych warfaryną doszło do sześciu zgonów z powodu krwotoków. W grupie chorych

otrzymujących heparynę drobnocząsteczkową zgonów nie zarejestrowano.¹⁸⁹ W badaniu CLOT (Randomized Comparison of Low Molecular Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention Of Recurrent venous Thromboembolism In Patients with Cancer) stwierdzono większą skuteczność dalteparyny w porównaniu z warfaryną w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych, a częstość powikłań krwotocznych była porównywalna w obu grupach chorych.¹⁹⁰ Badanie przeprowadzono z udziałem 27 pacjentów z guzem mózgu. Stosowanie dalteparyny ponadto wiązało się z dłuższym czasem przeżycia chorych z guzami litymi i powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi w porównaniu do warfaryny. Podobnych różnic nie stwierdzono jednak w grupie chorych z guzami przerzutowymi.¹⁹¹ Co więcej, w badaniu przeprowadzonym z udziałem pacjentów z rozсіяną chorobą nowotworową i powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi, dalteparyna nie zwiększała ryzyka powikłań krwotocznych u chorych z przerzutami do mózgu.¹⁹² W ośrodku, w którym pracują autorzy niniejszej publikacji heparyna drobnocząsteczkowa jest chętniej stosowana niż doustne antykoagulanty, choć dowodów na jej wyższość jest jeszcze zbyt mało, aby podejście to stosować w odniesieniu

do wszystkich chorych. Przed rozpoczęciem leczenia przeciwzakrzepowego należy wykonać przesiewowe badanie TK lub MR głowy w celu wykluczenia krwawienia wewnątrzczaszkowego (na rycinie 4 przedstawiono algorytm leczenia). Obecność świeżego, samoistnego krwawienia wewnątrzczaszkowego jest uznawana za przeciwwskazanie do leczenia przeciwzakrzepowego. Terapii przeciwzakrzepowej należy prawdopodobnie unikać u chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego czerniaka, kosmówczaka oraz raka nerki lub tarczycy, bowiem te guzy wiążą się z zwiększoną częstością krwotoków.

Obecnie do heparyn drobnocząsteczkowych zaaprobowanych przez FDA do leczenia powikłań zakrzepowo-zatorowych należą enoksaparyna, dalteparyna, tinzaparyna i nadroparyna.¹⁵³ Do zalet heparyn drobnocząsteczkowych w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną należą lepsza biodostępność, dłuższy czas półtrwania, bardziej przewidywalna zależność odpowiedzi klinicznej od dawki, ograniczona konieczność kontroli laboratoryjnej, rzadsze występowanie trombocytopenii indukowanej heparyną i prawdopodobnie mniejsza częstość osteopenii związanej z przyjmowaniem heparyny.^{188,193} Ze względu na bezpieczeństwo i łatwość użycia, chorzy z zakrzepicą żył głębokich w dobrym stanie leczenia są heparynami drobnocząsteczkowymi, a następnie doustnymi antykoagulantami w trybie ambulatoryjnym.¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ Istnieją również dowody na większą skuteczność heparyn drobnocząsteczkowych w leczeniu zakrzepicy żył głębokich oraz na co najmniej równą skuteczność w leczeniu zatorowości płucnej w porównaniu do heparyny niefrakcjonowanej.¹⁵² Leczenie ambulatoryjne jest skuteczne i bezpieczne.^{152,197} Heparyna niefrakcjonowana jest zarezerwowana dla chorych z ciężką zatorowością płucną i pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych. W tym wypadku dłuższy czas półtrwania i mniejsza odwracalność efektu terapeutycznego pod wpływem protaminy sprawiają, że LMWH są gorszym wyborem. Heparynę niefrakcjonowaną w bolusie należy stosować u chorych z ciężką, objawową zatorowością płucną, w sytuacjach gdy uzyskanie szybkiego działania przeciwzakrzepowego jest ważniejsze od zwiększonego ryzyka krwotoku. Czas trwania leczenia przeciwzakrzepowego zależy od długości utrzymywania się stanu wzmoczonej krzepliwości krwi. Ponieważ większość pierwotnych i przerzutowych guzów mózgu jest nieuleczalna, terapia przeciwzakrzepowa musi być stosowana stale. Jeśli przyczyna nadkrzepliwości zostaje usunięta, leczenie przeciwzakrzepowe należy przerwać po około 6 miesiącach.

Trombocytopenia indukowana heparyną (heparin induced thrombocytopenia, HIT) jest przeciwwskazaniem do przyjmowania heparyny. Stosowane mogą być w tym wypadku bezpośrednie inhibitory trombiny, takie jak agratroban lub bivalirudyna oraz heparynoid danaparoid (niezatwierdzony do stosowania w Stanach Zjednoczonych). Niewiele jest jednak danych dotyczących podawania tych leków chorym z guzami mózgu. Fondaparynuks jest syntetycznym pentasacharydem, który wiążąc się z antytrombiną selektywnie hamuje czynnik Xa. W dużych randomizowanych badaniach klinicznych fondaparynuks wykazuje skuteczność w porów-

naniach z heparyną drobnocząsteczkową. Lek ten został zaaprobowany do leczenia i prewencji epizodów zakrzepowo-zatorowych. Ponieważ nie wiąże się z płytkami ani z czynnikiem płytkowym 4, teoretycznie nie powinien powodować trombocytopenii. Stąd zastosowanie tego leku można rozważać u chorych z HIT, choć brakuje dotąd akceptacji FDA w tej kwestii.

KRWOTOK ŚRÓDCZASZKOWY

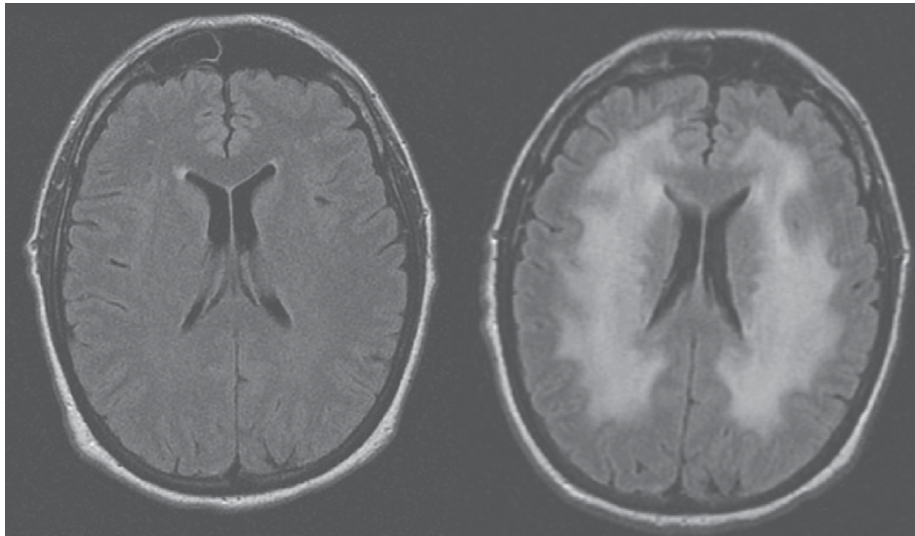
Najpoważniejszym powikłaniem leczenia przeciwzakrzepowego u chorych z guzem mózgu jest krwotok śródczaszkowy. Każdy nowy objaw neurologiczny lub nagłe wystąpienie silnych bólów głowy jest wskazaniem do natychmiastowego badania neuroobrazowego. Jeśli potwierdzone zostanie rozpoznanie krwotoku należy farmakologicznie zahamować działanie leków przeciwzakrzepowych i przeprowadzić konsultację neurochirurgiczną. Protamina odwraca całkowicie przeciwzakrzepowe działanie heparyny niefrakcjonowanej. Działanie heparyny drobnocząsteczkowej, fondaparynuksu i innych bezpośrednich inhibitorów trombiny jest odwracany przez protaminę w znacznie mniejszym stopniu.^{145,198} Witamina K odwraca wpływ warfaryny, ale jej działanie rozwija się w ciągu godzin lub dni.¹⁹⁹ Dlatego w pierwszym rzucie powinny być stosowane produkty krwiopochodne, takie jak świeżo mrożone osocze, rekombinowany ludzki czynnik VIIa, czy koncentraty kompleksu protrombiny.²⁰⁰⁻²⁰² Rekombinowany czynnik VIIa pozwala także odwrócić działanie heparyn drobnocząsteczkowych, bezpośrednich inhibitorów trombiny i fondaparynuksu.^{203,204}

Zaburzenia neuropsychiatryczne

U większości chorych z guzami mózgu obecne są zaburzenia neuropsychiatryczne, takie jak nadmierna męczliwość, depresja, zaburzenia funkcji poznawczych, które przyczyniają się do znacznego zmniejszenia jakości życia.²⁰⁵ Właściwa ocena tych objawów i ich wielowymiarowego charakteru mają szczególne znaczenie u wszystkich chorych z guzami mózgu we wczesnej ich identyfikacji i wdrożenia odpowiedniego leczenia. W diagnostyce należy uwzględnić wszystkie potencjalnie uleczalne stany, które mogą przyczyniać się do powstawania objawów neuropsychiatrycznych (np. niedokrwistość, stan odżywienia, zaburzenia hormonalne, depresja, lęk).

MĘCZLIWOŚĆ

Nadmierna męczliwość jest czynnikiem obniżającym jakość życia większości chorych z guzami mózgu.^{206,207} W jednym z badań z udziałem pacjentów z pierwotnymi guzami mózgu, 42% badanych zgłaszało niski lub bardzo niski poziom energii w ankiecie Functional Assessment of Cancer Therapy Brain Scale.²⁰⁵ Zwiększona męczliwość wykazywała ścisłą korelację z obniżeniem jakości życia. W kilku badaniach oceniających jakość życia chorych ze złośliwymi glejakami męczliwość była objawem najczęstszym i uznawanym za najbardziej uciążliwy.^{207,208} Męczliwość jest częstsza u chorych z glejakami o wy-



RYCINA 5. Obrazy MR w sekwencji FLAIR w projekcji poprzecznej u chorego z pierwotnym chłoniakiem ośrodkowego układu nerwowego. Obraz po stronie lewej przedstawia prawidłową istotę białą. Po stronie prawej przedstawiono badanie wykonane trzy miesiące później po 6-krotnym zastosowaniu wysokiej dawki metotreksatu. Widoczne są nieprawidłowe obszary wzmożonego sygnału w czasie T2 zależnym w obrębie podkorowej i okołokomorowej istoty białej obejmujące obustronnie rejon torebki wewnętrznej. Ciało modzelowate pozostało niezajęte. U chorego wystąpiły zaburzenia pamięci, uwagi i płynności mowy.

sokim niż o niskim stopniu złośliwości²⁰⁹ i jest bardziej nasiloną u chorych poddawanych radioterapii.^{210,211} Nasilenie męczliwości zwiększa się wraz z liczbą podanych frakcji napromieniania i jest największe na koniec radioterapii. Męczliwość odbierana jest na ogół jako nieodłączny element radioterapii i problem, z którym pacjent musi sobie sam poradzić. Objaw ten należy zwalczać w celu poprawy jakości życia chorego. Nasiloną męczliwość wiąże się również z gorszym rokowaniem.^{212,213}

Do nasilenia męczliwości przyczyniają się leki przeciwpadaczkowe, chemioterapia, niedokrwistość, zaburzenia metaboliczne, depresja, zaburzenia hormonalne i przyrost wagi powodowany długotrwałym przyjmowaniem steroidów. W diagnostyce i leczeniu istotne jest wykluczenie niedoczynności tarczycy i kory nadnerczy, oraz farmakoterapia niedokrwistości i zaburzeń depresyjnych. Pomocne w leczeniu męczliwości u chorych z guzem mogą być leki psychostymulujące. Do grupy tej należą metylfenidat, modafinil, pemolina, dekstroamfetamina. Są one dobrze tolerowane przez chorych z guzem mózgu, choć mogą potencjalnie obniżać próg drgawkowy. Wyjątek stanowi tutaj modafinil, który nie zwiększa prawdopodobieństwa napadów padaczkowych. Lek ten jest pomocny w leczeniu męczliwości powodowanej przez różne przyczyny i nasila działanie leków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza u chorych z rezydualną męczliwością.²²³⁻²²⁶ W badaniu pilotażowym, dotyczącym zastosowaniu modafinilu w leczeniu zaburzeń neurobehawioralnych i męczliwości u dorosłych chorych z guzami mózgu, wykazano redukcję zaburzeń poznawczych, męczliwości i poprawę nastroju. Lek

był dobrze tolerowany.²²⁷ Modafinil może być stosowany w leczeniu męczliwości po radioterapii.

ZABURZENIA POZNAWCZE

Zaburzenia poznawcze są częstymi objawami u chorych z guzami mózgu. Najczęściej występują zaburzenia pamięci krótkotrwałej, koncentracji uwagi, zmiany osobowości, chwiejność emocjonalna, zaburzenia funkcji wykonawczych i obniżony napęd psychoruchowy. Dolegliwości te bywają bezpośrednio związane z guzem, nasila je chemioterapia, radioterapia, leki przeciwpadaczkowe i kortykosteroidy.²²⁸ Napromienienie całego mózgu, szczególnie w połączeniu z dużymi dawkami leków cytostatycznych prowadzi do większego nasilenia zaburzeń poznawczych w porównaniu do częściowej radioterapii czy wyłącznie chemioterapii.²²⁹ W badaniu MR u tych chorych często stwierdza się okołokomorowe zmiany istoty białej (ryc. 5). U chorych poddawanych leczeniu należy ocenić wyjściowy poziom funkcji poznawczych, tak aby później możliwa była dokładna ocena zmian pojawiających się w wyniku terapii.²²⁸ Pogorszenie sprawności funkcji poznawczych może wiązać się z zaburzeniami zachowania, wymagać interwencji psychiatrycznej i pomocy socjalnej. Leki, takie jak metylfenidat pozwalają poprawić motywację, uwagę oraz zmniejszyć zaburzenia neurologiczne.²³⁰ Donepezil, inhibitor acetylocholinoesterazy zaakceptowany do leczenia choroby Alzheimera korzystnie wpływa na zaburzenia poznawcze, zwłaszcza na pamięć, nastrój oraz jakość życia chorych z guzem mózgu po radioterapii.²³¹ Inne inhibitory acetylocholinoesterazy i inhibitory receptorów glutaminergicznych, takie jak

memantyna także mogą być użyteczne w leczeniu zaburzeń pamięci. Atypowe leki antypsychotyczne – kwetiapina, risperidon i olanzapina – stosowane są w leczeniu objawów psychotycznych, złości, nadpobudliwości oraz obniżonej kontroli impulsywności.²³² Pacjenci z zaburzeniami poznawczymi, czółowymi zaburzeniami chodu i nietrzymaniem moczu powinni być poddani diagnostyce pod kątem wodogłowia komunikującego i mogą odnieść korzyść z założenia zastawki komorowo-otrzewnowej.²³³

DEPRESJA

Depresja jest częstym objawem u pacjentów z guzem mózgu. Może wiązać się z lokalizacją guza w obrębie płatów czółowych i stosowanymi lekami (deksametazon, lewetiracetam). Objawy depresyjne są także częstą reakcją na postawioną diagnozę. Częstość depresji jest różna w różnych badaniach klinicznych i zależy od przyjętego sposobu oceny. W badaniu Glioma Outcome Project występowały duże różnice pomiędzy częstością depresji zgłaszanej przez pacjentów i rozpoznawanej przez lekarzy.²³⁴ W grupie 598 pacjentów ze złośliwymi glejakami lekarze opierając się na kryteriach Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) rozpoznali depresję u 15% chorych we wczesnym okresie po operacji. W tym samym okresie objawy depresji

zgłaszało 93% chorych.²³⁴ Ponieważ czas przeżycia pacjentów z depresją jest krótszy nie należy lekceważyć znaczenia rozpoznawania i leczenia zaburzeń depresyjnych.²³⁴ Pacjenci z depresją wymagają dodatkowej pomocy psychologa oraz powinni być poddani leczeniu farmakologicznemu. Najczęściej stosowanymi lekami przeciwdepresyjnymi są inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, citalopram i escitalopram), inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny (duloksetyna, milnacipran i wenlafaksyna) oraz leki noradrenergiczne i serotoniner-giczne (mirtazepina). Środki te są na ogół dobrze tolerowane. Bupropion – inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy – może obniżyć próg drgawkowy i dlatego nie należy go stosować u osób z guzem mózgu.

Podsumowanie

Napady padaczkowe, obrzęk mózgu, powikłania zakrzepowozatorowe, zaburzenia poznawcze i depresja to częste dolegliwości u chorych z guzami mózgu, które istotnie wpływają na chorobowość i śmiertelność. Ich skuteczne leczenie może znacząco poprawić jakość życia. Aktualne dane wskazują, że leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z guzami mózgu

nie zwiększa istotnie ryzyka krwotoku śródczaszkowego, chyba że istnieją wyraźne przeciwwskazania. W celu ustalenia zasad optymalnej profilaktyki przeciwzakrzepowej konieczne są jednak dalsze badania. Leki przeciwpadaczkowe powinny być stosowane tylko u chorych z napadami drgawkowymi. Brakuje dowodów wspierających profilaktyczne stosowanie leków przeciwpadaczkowych u chorych z guzami mózgu, u których nie występują napady padaczkowe. W celu ograniczenia interakcji lekowych należy rozważyć użycie środków niebędących induktorami enzymów wątrobowych. Kortykosteroidy są bardzo skuteczne w leczeniu obrzęku wokół guza, ale powodują także wiele działań niepożądanych. Należy więc stosować je w najmniejszych możliwych dawkach i przez jak najkrótszy czas. Męczliwość i depresja często nie są rozpoznawane i leczone u pacjentów z pierwotnymi guzami mózgu. Skuteczna terapia tych dolegliwości istotnie poprawia jakość życia chorych.

This article from *Neurologic Clinics of North America* (Volume 25, Number 4, November 2007: 1035-1071, Jan Drappatz, MD, David Schiff, MD, Santosh Kesari, MD, PhD, Andrew D. Norden, MD, Patrick Y. Wen, MD) is published by arrangement with Elsevier Inc., New York, New York, USA.

Ani licencjonodawca, Elsevier Inc., ani wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

PIŚMIENICTWO

- Wen PY, Schiff D, Kesari S, et al. Medical management of patients with brain tumors. *J Neurooncol.* 2006; 80 (3): 313–332.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia.* 1993; 34 (3): 453–468.
- Morris HH, Estes ML, Gilmore R, et al. Chronic intractable epilepsy as the only symptom of primary brain tumor. *Epilepsia.* 1993; 34 (6): 1038–1043.
- Cascino GD. Epilepsy and brain tumors: implications for treatment. *Epilepsia.* 1990; 31 (Suppl 3): S37–S44.
- Herman ST. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. *Neurology.* 2002; 59 (9 Suppl. 5): S21–S26.
- Moots PL, Maciunas RJ, Eisert DR, et al. The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas. *Arch Neurol.* 1995; 52 (7): 717–724.
- Vecht CJ, van Breemen M. Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. *Neurology.* 2006; 67 (12 Suppl 4): S10–S13.
- Bateman DE, Hardy JA, McDermott JR, et al. Amino acid neurotransmitter levels in gliomas and their relationship to the incidence of epilepsy. *Neurol Res.* 1988; 10 (2): 112–114.
- Wolf HK, Roos D, Blumcke I, et al. Perilesional neurochemical changes in focal epilepsies. *Acta Neuropathol (Berl).* 1996; 91 (4): 376–384.
- Cavaliere R, Farace E, Schiff D. Clinical implications of status epilepticus in patients with neoplasms. *Arch Neurol.* 2006; 63 (12): 1746–1749.
- Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci.* 2003; 30 (2): 106–112.
- Franceschetti S, Binelli S, Casazza M, et al. Influence of surgery and antiepileptic drugs on seizures symptomatic of cerebral tumours. *Acta Neurochir (Wien).* 1990; 103 (1–2): 47–51.
- Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology.* 1996; 46 (4): 985–991.
- Lee ST, Lui TN, Chang CN, et al. Prophylactic anticonvulsants for prevention of immediate and early postcraniotomy seizures. *Surg Neurol.* 1989; 31 (5): 361–364.
- North JB, Penhall RK, Hanich A, et al. Phenytoin and postoperative epilepsy: A double-blind study. *J Neurosurg.* 1983; 58 (5): 672–677.
- Sirven JI, Wingerchuk DM, Dratzkowski JF, et al. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79 (12): 1489–1494.
- Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia.* 2001; 42 (4): 515–524.
- Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000; 54 (10): 1886–1893.
- Batchelor TT, Byrne TN. Supportive care of brain tumor patients. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2006; 20 (6): 1337–1361.
- Chang SM, Parney IF, Huang W, et al. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma. *JAMA.* 2005; 293 (5): 557–564.
- Chalk JB, Ridgeway K, Brophy T, et al. Phenytoin impairs the bioavailability of dexamethasone in neurological and neurosurgical patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1984; 47 (10): 1087–1090.
- Lawson LA, Blouin RA, Smith RB, et al. Phenytoin-dexamethasone interaction: a previously unreported observation. *Surg Neurol.* 1981; 16 (1): 23–24.
- Werk EE, Choi Y, Sholiton L, et al. Interference in the effect of dexamethasone by diphenylhydantoin. *N Engl J Med.* 1969; 281 (1): 32–34.
- Sperling MR, Ko J. Seizures and brain tumors. *Semin Oncol.* 2006; 33 (3): 333–341.
- Dofferhoff AS, Berendsen HH, vd Naalt J, et al. Decreased phenytoin level after carboplatin treatment. *Am J Med.* 1990; 89 (2): 247–248.
- Fincham RW, Schottelius DD. Decreased phenytoin levels in antineoplastic therapy. *Ther Drug Monit.* 1979; 1 (2): 277–283.
- Grossman SA, Sheidler VR, Gilbert MR. Decreased phenytoin levels in patients receiving chemotherapy. *Am J Med.* 1989; 87 (5): 505–510.
- Chang TK, Chen G, Waxman DJ. Modulation of thiotepa antitumor activity in vivo by alteration of liver cytochrome P450-catalyzed drug metabolism. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995; 274 (1): 270–275.
- Prados MD, Yung WK, Jaeckle KA, et al. Phase 1 trial of irinotecan (CPT-11) in patients with recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study. *Neuro-oncol.* 2004; 6 (1): 44–54.
- Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol.* 2003; 2 (7): 404–409.
- Cloughesy TF, Wen PY, Robins HI, et al. Phase II trial of tipifarnib in patients with recurrent malignant glioma either receiving or not receiving enzyme-inducing antiepileptic drugs: a North American Brain Tumor Consortium Study. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (22): 3651–3656.
- Prados MD, Lamborn K, Yung WK, et al. A phase 2 trial of irinotecan (CPT-11) in patients with recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study. *Neuro-oncol.* 2006; 8 (2): 189–193.
- Prados MD, Lamborn KR, Chang S, et al. Phase 1 study of erlotinib HCl alone and combined with temozolomide in patients with stable or recurrent malignant glioma. *Neuro-oncol.* 2006; 8 (1): 67–78.
- Wen PY, Yung WK, Lamborn KR, et al. Phase I/II study of imatinib mesylate for recurrent malignant gliomas: North American Brain Tumor Consortium Study 99-08. *Clin Cancer Res.* 2006; 12 (16): 4899–4907.
- McCune JS, Hawke RL, LeCluyse EL, et al. In vivo and in vitro induction of human cytochrome P450A4 by dexamethasone. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 68 (4): 356–366.
- Gupta E, Wang X, Ramirez J, et al. Modulation of glucuronidation of SN-38, the active metabolite of irinotecan, by valproic acid and phenobarbital. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997; 39 (5): 440–444.
- Camphausen K, Cerna D, Scott T, et al. Enhancement of in vitro and in vivo tumor cell radiosensitivity by valproic acid. *Int J Cancer.* 2005; 114 (3): 380–386.
- Cascino GD. Surgical treatment for epilepsy. *Epilepsy Res.* 2004; 60 (2–3): 179–186.
- Fishman RA. Brain edema. *N Engl J Med.* 1975; 293 (14): 706–711.
- Papadopoulos MC, Saadoun S, Binder DK, et al. Molecular mechanisms of brain tumor edema. *Neuroscience.* 2004; 129 (4): 1011–1020.
- Janzer RC, Raff MC. Astrocytes induce blood-brain barrier properties in endothelial cells. *Nature.* 1987; 325 (6101): 253–257.
- Bates DO, Lodwick D, Williams B. Vascular endothelial growth factor and microvascular permeability. *Microcirculation.* 1999; 6 (2): 83–96.
- Machein MR, Plate KH. VEGF in brain tumors. *J Neurooncol.* 2000; 50 (1–2): 109–120.
- Lamszus K, Lengler U, Schmidt NO, et al. Vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor/scatter factor, basic fibroblast growth factor, and placenta growth factor in human meningiomas and their relation to angiogenesis and malignancy. *Neurosurgery.* 2000; 46 (4): 938–947 [discussion: 938–47].
- Arrieta O, Garcia E, Guevara P, et al. Hepatocyte growth factor is associated with poor prognosis of malignant gliomas and is a predictor for recurrence of meningioma. *Cancer.* 2002; 94 (12): 3210–3218.
- Behzadian MA, Windsor IJ, Ghaly N, et al. VEGF-induced paracellular permeability in cultured endothelial cells involves urokinase and its receptor. *Faseb J.* 2003; 17 (6): 752–754.
- Wang W, Dentler WL, Borhardt RT. VEGF increases BMEC monolayer permeability by affecting occludin expression and tight junction assembly. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 280 (1): H434–H440.

48. Wang F, Feng XC, Li YM, et al. Aquaporins as potential drug targets. *Acta Pharmacol Sin.* 2006; 27 (4): 395–401.
49. Ludwig HC, Feiz-Erfan I, Bockermann V, et al. Expression of nitric oxide synthase isozymes (NOS I-III) by immunohistochemistry and DNA in situ hybridization. Correlation with macrophage presence, vascular endothelial growth factor (VEGF) and oedema volumetric data in 220 glioblastomas. *Anticancer Res.* 2000; 20 (1A): 299–304.
50. Lafuente JV, Adan B, Alkiza K, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and platelet-derived growth factor receptor-beta (PDGFR-beta) in human gliomas. *J Mol Neurosci.* 1999; 13 (1–2): 177–185.
51. Ludwig HC, Ahkavan-Shigari R, Rausch S, et al. Oedema extension in cerebral metastasis and correlation with the expression of nitric oxide synthase isozymes (NOS I-III). *Anticancer Res.* 2000; 20 (1A): 305–310.
52. Plate KH, Breier G, Risau W. Molecular mechanisms of developmental and tumor angiogenesis. *Brain Pathol.* 1994; 4 (3): 207–218.
53. Ingraham FD, Matson DD, Mc LR. Cortisone and ACTH as an adjunct to the surgery of craniopharyngiomas. *N Engl J Med.* 1952; 246 (15): 568–571.
54. Galicich JH, French LA, Melby JC. Use of dexamethasone in treatment of cerebral edema associated with brain tumors. *J Lancet.* 1961; 81: 46–53.
55. French LA, Galicich JH. The use of steroids for control of cerebral edema. *Clin Neurosurg.* 1964; 10: 212–223.
56. Romero IA, Radewicz K, Jubin E, et al. Changes in cytoskeletal and tight junctional proteins correlate with decreased permeability induced by dexamethasone in cultured rat brain endothelial cells. *Neurosci Lett.* 2003; 344 (2): 112–116.
57. Batchelor T, DeAngelis LM. Medical management of cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am.* 1996; 7 (3): 435–446.
58. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, et al. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology.* 1994; 44 (4): 675–680.
59. Vick NA, Wilson CB. Total care of the patient with a brain tumor with consideration of some ethical issues. *Neurol Clin.* 1985; 3 (4): 705–710.
60. Zaki HS, Jenkinson MD, Du Plessis DG, et al. Vanishing contrast enhancement in malignant glioma after corticosteroid treatment. *Acta Neurochir (Wien).* 2004; 146 (8): 841–845.
61. Bastin ME, Carpenter TK, Armitage PA, et al. Effects of dexamethasone on cerebral perfusion and water diffusion in patients with high-grade glioma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006; 27 (2): 402–408.
62. Lu S, Ahn D, Johnson G, et al. Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003; 24 (5): 937–941.
63. Rabinstein AA. Treatment of cerebral edema. *Neurologist.* 2006; 12 (2): 59–73.
64. Gomes JA, Stevens RD, Lewin JJ, et al. Glucocorticoid therapy in neurologic critical care. *Crit Care Med.* 2005; 33 (6): 1214–1224.
65. Gattis WA, May DB. Possible interaction involving phenytoin, dexamethasone, and antineoplastic agents: a case report and review. *Ann Pharmacother.* 1996; 30 (5): 520–526.
66. Afifi AK, Bergman RA, Harvey JC. Steroid myopathy. Clinical, histologic and cytologic observations. *Johns Hopkins Med J.* 1968; 123 (4): 158–173.
67. Adachi JD, Bensen WG, Cividino A. Corticosteroid-induced osteoporosis. *J Am Med Womens Assoc.* 1998; 53 (1): 25–3040.
68. Gebhard KL, Maibach HI. Relationship between systemic corticosteroids and osteonecrosis. *Am J Clin Dermatol.* 2001; 2 (6): 377–388.
69. Rizza RA, Mandarino IJ, Gerich JE. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 54 (1): 131–138.
70. Brunner R, Schaefer D, Hess K, et al. Effect of high-dose cortisol on memory functions. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1071: 434–437.
71. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med.* 1991; 114 (9): 735–740.
72. Warsaw AL, Welch JP, Ottinger IW. Acute perforation of the colon associated with chronic corticosteroid therapy. *Am J Surg.* 1976; 131 (4): 442–446.
73. Davies AN, Brailsford S, Beighton D. Corticosteroids and oral candidosis. *Palliat Med.* 2001; 15 (6): 521.
74. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis.* 1989; 11 (6): 954–963.
75. Weissman DE, Dufer D, Vogel V, et al. Corticosteroid toxicity in neuro-oncology patients. *J Neurooncol.* 1987; 5 (2): 125–128.
76. Marcus P, McCauley DL. Steroid therapy and H2-receptor antagonists: pharmacoeconomic implications. *Clin Pharmacol Ther.* 1997; 61 (5): 503–508.
77. Spiro HM. Is the steroid ulcer a myth?. *N Engl J Med.* 1983; 309 (1): 45–47.
78. Carson JL, Strom BL, Schinnar R, et al. The low risk of upper gastrointestinal bleeding in patients dispensed corticosteroids. *Am J Med.* 1991; 91 (3): 223–228. A
79. Batchelor TT, Taylor LP, Thaler HT, et al. Steroid myopathy in cancer patients. *Neurology.* 1997; 48 (5): 1234–1238.
80. Dropcho EJ, Soong SJ. Steroid-induced weakness in patients with primary brain tumors. *Neurology.* 1991; 41 (8): 1235–1239.
81. Hanson P, Dive A, Brucher JM, et al. Acute corticosteroid myopathy in intensive care patients. *Muscle Nerve.* 1997; 20 (11): 1371–1380.
82. van Balkom RH, van der Heijden HF, van Herwaarden CL, et al. Corticosteroid-induced myopathy of the respiratory muscles. *Neth J Med.* 1994; 45 (3): 114–122.
83. Owczarek J, Jasinska M, Orszulak-Michalak D. Drug-induced myopathies. An overview of the possible mechanisms. *Pharmacol Rep.* 2005; 57 (1): 23–34.
84. Hickson RC, Czerwinski SM, Wegrzyn LE. Glutamine prevents downregulation of myosin heavy chain synthesis and muscle atrophy from glucocorticoids. *Am J Physiol.* 1995; 268 (4 Pt 1): E730–E734.
85. Gayan-Ramirez G, Vanderhoydonc F, Verhoeven G, et al. Acute treatment with corticosteroids decreases IGF-1 and IGF-2 expression in the rat diaphragm and gastrocnemius. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159 (1): 283–289.
86. Singleton JR, Baker BL, Thorburn A. Dexamethasone inhibits insulin-like growth factor signaling and potentiates myoblast apoptosis. *Endocrinology.* 2000; 141 (8): 2945–2950.
87. Stern LZ, Gruener R, Amundsen P. Diphenylhydantoin for steroid-induced muscle weakness. *Jama.* 1973; 223 (11): 1287–1288.
88. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002; 13 (10): 777–787.
89. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000; 15 (6): 993–1000.
90. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest.* 1998; 102 (2): 274–282.
91. Homik J, Cranney A, Shea B, et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2): CD001347.
92. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 2001; 44 (7): 1496–1503.
93. Gourlay M, Franceschini N, Sheyn Y. Prevention and treatment strategies for glucocorticoid-induced osteoporotic fractures. *Clin Rheumatol.* 2007; 26 (2): 144–153.
94. Tascioglu F, Colak O, Armagan O, et al. The treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoids: a comparison of alendronate and intranasal salmon calcitonin. *Rheumatol Int.* 2005; 26 (1): 21–29.
95. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2000; 15 (5): 944–951.
96. Lavelle W, Carl A, Lavelle ED, et al. Vertebroplasty and kyphoplasty. *Med Clin North Am.* 2007; 91 (2): 299–314.
97. Lewis DA, Smith RE. Steroid-induced psychiatric syndromes. A report of 14 cases and a review of the literature. *J Affect Disord.* 1983; 5 (4): 319–332.
98. Warrington TP, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81 (10): 1361–1367.
99. Wada K, Yamada N, Sato T, et al. Corticosteroid-induced psychotic and mood disorders: diagnosis defined by DSM-IV and clinical pictures. *Psychosomatics.* 2001; 42 (6): 461–466.
100. Hall RC, Popkin MK, Stickney SK, et al. Presentation of the steroid psychoses. *J Nerv Ment Dis.* 1979; 167 (4): 229–236.
101. Lupien SJ, McEwen BS. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res Brain Res Rev.* 1997; 24 (1): 1–27.
102. Drug-induced convulsions. Report from Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Lancet.* 1972; 2 (7779): 677–679.
103. Stiefel FC, Breitbart WS, Holland JC. Corticosteroids in cancer: neuropsychiatric complications. *Cancer Invest.* 1989; 7 (5): 479–491.
104. Edman JC, Kovacs JA, Masur H, et al. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. *Nature.* 1988; 334 (6182): 519–522.
105. Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med.* 2004; 350 (24): 2487–2498.

106. Kovacs JA, Gill VJ, Meshnick S, et al. New insights into transmission, diagnosis, and drug treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Jama*. 2001; 286 (19): 2450–2460.
107. Henson JW, Jalaj JK, Walker RW, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with primary brain tumors. *Arch Neurol*. 1991; 48 (4): 406–409.
108. Schiff D. *Pneumocystis pneumonia* in brain tumor patients: risk factors and clinical features. *J Neurooncol*. 1996; 27 (3): 235–240.
109. Slivka A, Wen PY, Shea WM, et al. *Pneumocystis carinii pneumonia* during steroid taper in patients with primary brain tumors. *Am J Med*. 1993; 94 (2): 216–219.
110. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol*. 2002; 20 (5): 1375–1382.
111. Cohen MH, Johnson JR, Pazdur R. Food and Drug Administration Drug approval summary: temozolomide plus radiation therapy for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res*. 2005; 11 (19 Pt 1): 6767–6771.
112. Clancey JK. Spinal epidural lipomatosis: a case study. *J Neurosci Nurs*. 2004; 36 (4): 208–209213.
113. Zampella EJ, Duvall ER, Sekar BC, et al. Symptomatic spinal epidural lipomatosis as a complication of steroid immunosuppression in cardiac transplant patients. Report of two cases. *J Neurosurg*. 1987; 67 (5): 760–764.
114. Smith CL. „Corticosteroid glaucoma” a summary and review of the literature. *Am J Med Sci*. 1966; 252 (2): 239–244.
115. Sundmark E. The occurrence of posterior subcapsular cataracts in patients on long-term systemic corticosteroid therapy. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1963; 41: 515–523.
116. Black RL, Oglesby RB, Von Sallmann L, et al. Posterior subcapsular cataracts induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *Jama*. 1960; 174: 166–171.
117. Hadjikitou S, Morgan JE, Wild JM, et al. Ocular complications of neurological therapy. *Eur J Neurol*. 2005; 12 (7): 499–507.
118. Cersosimo RJ, Brophy MT. Hiccups with high dose dexamethasone administration: a case report. *Cancer*. 1998; 82 (2): 412–414.
119. Lewis JH. Hiccups: causes and cures. *J Clin Gastroenterol*. 1985; 7 (6): 539–552.
120. Braithwaite SS, Barr WG, Rahman A, et al. How to avoid metabolic emergencies. *Postgrad Med*. 1998; 104 (5): 163–166171, 175–66.
121. Rotstein J, Good RA. Steroid pseudorheumatism. *AMA Arch Intern Med*. 1957; 99 (4): 545–555.
122. Villalona-Calero MA, Eckardt J, Burtis H, et al. A phase I trial of human corticotropin-releasing factor (hCRF) in patients with peritumoral brain edema. *Ann Oncol*. 1998; 9 (1): 71–77.
123. Tjuvajev J, Uehara H, Desai R, et al. Corticotropin-releasing factor decreases vasogenic brain edema. *Cancer Res*. 1996; 56 (6): 1352–1360.
124. Badie B, Schartner JM, Hagar AR, et al. Microglia cyclooxygenase-2 activity in experimental gliomas: possible role in cerebral edema formation. *Clin Cancer Res*. 2003; 9 (2): 872–877.
125. Khan RB, Krasin MJ, Kasow K, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition to treat radiation-induced brain necrosis and edema. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004; 26 (4): 253–255.
126. Portnow J, Suleman S, Grossman SA, et al. A cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor compared with dexamethasone in a survival study of rats with intracerebral 9L gliosarcomas. *Neuro-oncol*. 2002; 4 (1): 22–25.
127. Josko J, Knefel K. The role of vascular endothelial growth factor in cerebral oedema formation. *Folia Neuropathol*. 2003; 41 (3): 161–166.
128. Gonzalez J, Kumar AJ, Conrad CA, et al. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 67 (2): 323–326.
129. Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cells*. 2007; 11 (1): 83–95.
130. Pruemmer J. Prevalence, causes, and impact of cancer-associated thrombosis. *Am J Health Syst Pharm*. 2005; 62 (22 Suppl 5): S4–S6.
131. Constantini S, Kornowski R, Pomeranz S, et al. Thromboembolic phenomena in neurosurgical patients operated upon for primary and metastatic brain tumors. *Acta Neurochir (Wien)*. 1991; 109 (3–4): 93–97.
132. Ruff RL, Posner JB. Incidence and treatment of peripheral venous thrombosis in patients with glioma. *Ann Neurol*. 1983; 13 (3): 334–336.
133. Sawaya R, Zuccarello M, Elkalliny M, et al. Postoperative venous thromboembolism gaganand brain tumors: Part I. Clinical profile. *J Neurooncol*. 1992; 14 (2): 119–125.
134. Simanek R, Vormittag R, Hassler M, et al. Venous thromboembolism and survival in patients with high-grade glioma. *Neuro-oncol*. 2007; 9 (2): 89–95.
135. Brandes AA, Scelzi E, Salmistraro G, et al. Incidence of risk of thromboembolism during treatment high-grade gliomas: a prospective study. *Eur J Cancer*. 1997; 33 (10): 1592–1596.
136. Cheruku R, Tapazoglou E, Ensley J, et al. The incidence and significance of thromboembolic complications in patients with high-grade gliomas. *Cancer*. 1991; 68 (12): 2621–2624.
137. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999; 78 (5): 285–291.
138. Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review. *Cancer*. 2000; 89 (3): 640–646.
139. Sciacca FL, Ciusani E, Silvani A, et al. Genetic and plasma markers of venous thromboembolism in patients with high grade glioma. *Clin Cancer Res*. 2004; 10 (4): 1312–1317.
140. Tabori U, Beni-Adani L, Dvir R, et al. Risk of venous thromboembolism in pediatric patients with brain tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 43 (6): 633–636.
141. Alpert JS, Dalen JE. Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis*. 1994; 36 (6): 417–422.
142. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979–1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med*. Jul 28 2003; 163 (14): 1711–1717.
143. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999; 353 (9162): 1386–1389.
144. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007; 5 (4): 692–699.
145. Gerber DE, Grossman SA, Streiff MB. Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumors. *J Clin Oncol*. 2006; 24 (8): 1310–1318.
146. Walsh DC, Kakkar AK. Thromboembolism in brain tumors. *Curr Opin Pulm Med*. 2001; 7 (5): 326–331.
147. Thoron L, Arbit E. Hemostatic changes in patients with brain tumors. *J Neurooncol*. 1994; 22 (2): 87–100.
148. Hamada K, Kuratsu J, Saitoh Y, et al. Expression of tissue factor correlates with grade of malignancy in human glioma. *Cancer*. 1996; 77 (9): 1877–1883.
149. Iberti TJ, Miller M, Abalos A, et al. Abnormal coagulation profile in brain tumor patients during surgery. *Neurosurgery*. 1994; 34 (3): 389–394 [discussion: 385–94].
150. Sawaya R, Highsmith RF. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part III. Biochemical profile. *J Neurooncol*. 1992; 14 (2): 113–118.
151. McRae SJ, Ginsberg JS. Update in the diagnosis of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006; 19 (1): 44–51.
152. Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, et al. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Fam Med*. 2007; 5 (1): 63–73.
153. Bates SM, Ginsberg JS. Clinical practice. Treatment of deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2004; 351 (3): 268–277.
154. Palareti G, Cosmi B, Legnani C. Diagnosis of deep vein thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2006; 32 (7): 659–672.
155. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003; 349 (13): 1227–1235.
156. Qaseem A, Snow V, Barry P, et al. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Fam Med*. 2007; 5 (1): 57–62.
157. Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2000; 132 (3): 227–232.
158. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review. *Jama*. 2005; 293 (16): 2012–2017.
159. Roy PM, Colombet I, Durieux P, et al. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Bmj*. 2005; 331 (7511): 259.
160. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006; 354 (22): 2317–2327.
161. Bostrom S, Holmgren E, Jonsson O, et al. Post-operative thromboembolism in neurosurgery. A study on the prophylactic effect of calf muscle stimulation plus dextran compared to low-dose heparin. *Acta Neurochir (Wien)*. 1986; 80 (3–4): 83–89.

162. Bucci MN, Papadopoulos SM, Chen JC, et al. Mechanical prophylaxis of venous thrombosis in patients undergoing craniotomy: a randomized trial. *Surg Neurol.* 1989; 32 (4): 285–288.
163. Skillman JJ, Collins RE, Coe NP, et al. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a controlled, randomized trial of external pneumatic compression boots. *Surgery.* 1978; 83 (3): 354–358.
164. Turpie AG, Hirsh J, Gent M, et al. Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients. A randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med.* 1989; 149 (3): 679–681.
165. Chan AT, Atiemo A, Diran LK, et al. Venous thromboembolism occurs frequently in patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. *J Thromb Thrombolysis.* 1999; 8 (2): 139–142.
166. Flinn WR, Sandager GP, Silva MB, et al. Prospective surveillance for perioperative venous thrombosis. Experience in 2643 patients. *Arch Surg.* May 1996; 131 (5): 472–480.
167. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med.* 1998; 339 (2): 80–85.
168. Cerrato D, Ariano C, Fiacchino F. Deep vein thrombosis and low-dose heparin prophylaxis in neurosurgical patients. *J Neurosurg.* 1978; 49 (3): 378–381.
169. Comerota AJ, Chouhan V, Harada RN, et al. The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis. *Ann Surg.* 1997; 226 (3): 306–313 [discussion: 304–13].
170. Iorio A, Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2000; 160 (15): 2327–2332.
171. Carman TL, Kanner AA, Barnett GH, et al. Prevention of thromboembolism after neurosurgery for brain and spinal tumors. *South Med J.* 2003; 96 (1): 17–22.
172. Stephens PH, Healy MT, Smith M, et al. Prophylaxis against thromboembolism in neurosurgical patients: a survey of current practice in the United Kingdom. *Br J Neurosurg.* 1995; 9 (2): 159–163.
173. Perry JR, Rogers L, Laperriere N, et al. PRODIGE: a phase III randomized placebo-controlled trial of thromboprophylaxis using dalteparin low molecular weight heparin (LMWH) in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (18S): 2011.
174. Rocha E, Martinez-Gonzalez MA, Montes R, et al. Do the low molecular weight heparins improve efficacy and safety of the treatment of deep venous thrombosis? A meta-analysis. *Haematologica.* 2000; 85 (9): 935–942.
175. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg.* 2001; 88 (7): 913–930.
176. Levin JM, Schiff D, Loeffler JS, et al. Complications of therapy for venous thromboembolic disease in patients with brain tumors. *Neurology.* 1993; 43 (6): 1111–1114.
177. Schiff D, DeAngelis LM. Therapy of venous thromboembolism in patients with brain metastases. *Cancer.* 1994; 73 (2): 493–498.
178. Olin JW, Young JR, Graor RA, et al. Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary emboli in patients with primary and metastatic brain tumors. Anticoagulants or inferior vena cava filter? *Arch Intern Med.* 1987; 147 (12): 2177–2179.
179. Choucair AK, Silver P, Levin VA. Risk of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *J Neurosurg.* 1987; 66 (3): 357–358.
180. Quevedo JF, Buckner JC, Schmidt JL, et al. Thromboembolism in patients with high-grade glioma. *Mayo Clin Proc.* 1994; 69 (4): 329–332.
181. Ruff RL, Posner JB. The incidence of systemic venous thrombosis and the risk of anticoagulation in patients with malignant gliomas. *Trans Am Neuro Assoc.* 1981; 106: 223–226.
182. Pruitt AA. Treatment of medical complications in patients with brain tumors. *Curr Treat Options Neurol.* 2005; 7 (4): 323–336.
183. Knovich MA, Lesser GJ. The management of thromboembolic disease in patients with central nervous system malignancies. *Curr Treat Options Oncol.* 2004; 5 (6): 511–517.
184. Norris LK, Grossman SA. Treatment of thromboembolic complications in patients with brain tumors. *J Neurooncol.* 1994; 22 (2): 127–137.
185. Wen PY, Marks PW. Medical management of patients with brain tumors. *Curr Opin Oncol.* 2002; 14 (3): 299–307.
186. Coon WW, Willis PW. Hemorrhagic complications of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med.* 1974; 133 (3): 386–392.
187. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126 (3 Suppl): 287S–310S.
188. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest.* 2001; 119 (1 Suppl): 64S–94S.
189. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2002; 162 (15): 1729–1735.
190. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349 (2): 146–153.
191. Wakelee HA, Siki BI. Activity of novel cytotoxic agents in lung cancer: epothilones and topoisomerase I inhibitors. *Clin Lung Cancer.* 2005; 7 (Suppl 1): S6–S12.
192. Monreal M, Zacharski L, Jimenez JA, et al. Fixed-dose low-molecular-weight heparin for secondary prevention of venous thromboembolism in patients with disseminated cancer: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2004; 2 (8): 1311–1315.
193. Linenberger ML, Wittkowsky AK. Thromboembolic complications of malignancy. Part 2: management. *Oncology (Williston Park).* 2005; 19 (8): 1077–1084 [discussion: 1084, 1078–87].
194. Dunn AS, Collier B. Outpatient treatment of deep vein thrombosis: translating clinical trials into practice. *Am J Med.* 1999; 106 (6): 660–669.
195. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334 (11): 682–687.
196. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1996; 334 (11): 677–681.
197. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, et al. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb Haemost.* 2000; 83 (2): 209–211.
198. Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, et al. Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol.* 2002; 116 (1): 178–186.
199. Warkentin TE, Crowther MA. Reversing anticoagulants both old and new. *Can J Anaesth.* 2002; 49 (6): S11–S25.
200. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82 (1): 82–92.
201. Dickneite G. Prothrombin complex concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of coumarin anticoagulation. *Thromb Res.* 2007; 119 (5): 643–651.
202. Ingerslev J, Vanek T, Culic S. Use of recombinant factor VIIa for emergency reversal of anticoagulation. *J Postgrad Med.* 2007; 53 (1): 17–22.
203. Firozvi K, Deveras RA, Kessler CM. Reversal of low-molecular-weight heparin-induced bleeding in patients with pre-existing hypercoagulable states with human recombinant activated factor VII concentrate. *Am J Hematol.* 2006; 81 (8): 582–589.
204. Gerotziakas GT, Depasse F, Chakroun T, et al. Recombinant factor VIIa partially reverses the inhibitory effect of fondaparinux on thrombin generation after tissue factor activation in platelet rich plasma and whole blood. *Thromb Haemost.* 2004; 91 (3): 531–537.
205. Heimans JJ, Taphoorn MJ. Impact of brain tumour treatment on quality of life. *J Neurol.* 2002; 249 (8): 955–960.
206. Pelletier G, Verhoef MJ, Khatri N, et al. Quality of life in brain tumor patients: the relative contributions of depression, fatigue, emotional distress, and existential issues. *J Neurooncol.* 2002; 57 (1): 41–49.
207. Osoba D, Aaronson NK, Muller M, et al. Effect of neurological dysfunction on health-related quality of life in patients with high-grade glioma. *J Neurooncol.* 1997; 34 (3): 263–278.
208. Osoba D, Brada M, Prados MD, et al. Effect of disease burden on health-related quality of life in patients with malignant gliomas. *Neuro-oncol.* 2000; 2 (4): 221–228.
209. Salo J, Niemela A, Joukamaa M, et al. Effect of brain tumour laterality on patients' perceived quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 72 (3): 373–377.
210. Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, et al. Frequency, severity, clinical course, and correlates of fatigue in 372 patients during 5 weeks of radiotherapy for cancer. *Cancer.* 2005; 104 (8): 1772–1778.
211. Lovely MP, Miskowski C, Dodd M. Relationship between fatigue and quality of life in patients with glioblastoma multiformae. *Oncol Nurs Forum.* 1999; 26 (5): 921–925.

212. Rogers MP, Orav J, Black PM. The use of a simple Likert scale to measure quality of life in brain tumor patients. *J Neurooncol.* 2001; 55 (2): 121–131.
213. Brown PD, Ballman KV, Rummans TA, et al. Prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2006; 76 (3): 283–291.
214. Carter GT, Weiss MD, Lou JS, et al. Modafinil to treat fatigue in amyotrophic lateral sclerosis: an open label pilot study. *Am J Hosp Palliat Care.* 2005; 22 (1): 55–59.
215. Fishbain DA, Cutler RB, Lewis J, et al. Modafinil for the treatment of pain-associated fatigue: review and case report. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2004; 18 (2): 39–47.
216. Kraft GH, Bowen J. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology.* 2005; 65 (12): 1995–1997 [author reply: 1995–7].
217. Rabkin JG, McElhiney MC, Rabkin R, et al. Modafinil treatment for fatigue in HIV+ patients: a pilot study. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65 (12): 1688–1695.
218. Rammohan KW, Lynn DJ. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology.* 2005; 65 (12): 1995–1997 [author reply: 1995–7].
219. Schwartz TL, Azhar N, Cole K, et al. An open-label study of adjunctive modafinil in patients with sedation related to serotonergic antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65 (9): 1223–1227.
220. Sevy S, Rosenthal MH, Alvir J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of modafinil for fatigue and cognition in schizophrenia patients treated with psychotropic medications. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66 (7): 839–843.
221. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, et al. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology.* 2005; 64 (7): 1139–1143.
222. Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, et al. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J Neurol.* 2002; 249 (8): 983–987.
223. Ashton AK. Modafinil augmentation of phenelzine for residual fatigue in dysthymia. *Am J Psychiatry.* 2004; 161 (9): 1716–1717.
224. DeBattista C, Lembke A, Solvason HB, et al. A prospective trial of modafinil as an adjunctive treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24 (1): 87–90.
225. Lundt L. Modafinil treatment in patients with seasonal affective disorder/winter depression: an open-label pilot study. *J Affect Disord.* 2004; 81 (2): 173–178.
226. Price CS, Taylor FB. A retrospective chart review of the effects of modafinil on depression as monotherapy and as adjunctive therapy. *Depress Anxiety.* 2005; 21 (4): 149–153.
227. Kaleita TA, Wellisch DK, Graham CA, et al. Pilot study of modafinil for treatment of neurobehavioral dysfunction and fatigue in adult patients with brain tumors. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (18S): 1503;[abstract].
228. Wefel JS, Kayl AE, Meyers CA. Neuropsychological dysfunction associated with cancer and cancer therapies: a conceptual review of an emerging target. *Br J Cancer.* 2004; 90 (9): 1691–1696.
229. Correa DD. Cognitive functions in brain tumor patients. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2006; 20 (6): 1363–1376.
230. Meyers CA, Weitzner MA, Valentine AD, et al. Methylphenidate therapy improves cognition, mood, and function of brain tumor patients. *J Clin Oncol.* 1998; 16 (7): 2522–2527.
231. Shaw EG, Rosdhal R, D'Agostino RB, et al. Phase II study of donepezil in irradiated brain tumor patients: effect on cognitive function, mood, and quality of life. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (9): 1415–1420.
232. Lee MA, Leng ME, Tiernan EJ. Risperidone: a useful adjunct for behavioural disturbance in primary cerebral tumours. *Palliat Med.* 2001; 15 (3): 255–256.
233. Thiessen B, DeAngelis LM. Hydrocephalus in radiation leukoencephalopathy: results of ventriculoperitoneal shunting. *Arch Neurol.* 1998; 55 (5): 705–710.
234. Litofsky NS, Farace E, Anderson F, et al. Depression in patients with high-grade glioma: results of the Glioma Outcomes Project. *Neurosurgery.* 2004; 54 (2): 358–366 [discussion: 357–66].

Komentarz

Dr hab. n. med. Romuald Krajewski
Katedra i Klinika Nowotworów Głowy i Szyi,
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie,
Warszawa

Artykuł omawiający różne aspekty współczesnego leczenia zachowawczego chorych z guzami mózgu jest bardzo przydatny, ponieważ większość chorych wymaga takiego leczenia po postawieniu rozpoznania, a ze względu na niekorzystne rokowanie w przypadku guzów złośliwych często konieczne jest przewlekłe leczenie objawowe, które jest częścią postępowania paliatywnego. Autorzy wskazują na możliwości leczenia chirurgicznego, ale do takiego leczenia kwalifikuje się tylko część chorych (na przykład najwyżej 20% chorych z przerzutami, około połowa z glejakami złośliwymi) i na ogół leczenie chirurgiczne w nowotworach złośliwych przedłuża tylko życie, co w praktyce oznacza, że po kilku miesiącach chorzy ponownie wymagają leczenia objawowego, które trzeba kontynuować do końca życia.

Odnosząc się do poszczególnych problemów klinicznych omówionych przez autorów można stwierdzić, że przedstawili oni dość powszechnie przyjęte zasady postępowania, wskazując przy tym na niemałą rolę tradycji, która sprawia, że nadal często stosuje się „profilaktycznie” leki przeciwpadaczkowe. Na pewno takie stosowanie tych leków nie przynosi korzyści chorym, którzy nie mieli wcześniej napadów. Bardziej dyskusyjne jest postępowanie w przypadku chorych, którzy mieli jeden napad i u których po napadzie wykonano badania obrazowe i rozpoznano guz mózgu. Jak wskazano w artykule, nawet jeżeli guz zostanie całkowicie usunięty, wpływ zabiegu na występowanie napadów jest trudny do przewidzenia i wdrożenie leczenia przeciwpadaczkowego wydaje się wskazane. Biorąc jednak pod uwagę działania niepożądane leków przeciwpadaczkowych oraz brak dobrych dowodów na skuteczność podawania leków w tej sytuacji, pozostaje indywidualnie ocenić, co oznacza wspomniane przez auto-

rów „duże ryzyko nawrotów napadów”. W mojej praktyce przedstawiam chorym ryzyko związane z leczeniem i brakiem leczenia i jeżeli chory nie ma preferencji, zalecam wstrzymanie się z rozpoczęciem leczenia do wystąpienia kolejnego napadu. Wskazówkę ułatwiającą podjęcie decyzji może stanowić tu badanie EEG.

Warto zwrócić uwagę na dobre omówienie problemu obrzęku mózgu. Dostępność diagnostyki obrazowej i badania patofizjologii tego zjawiska pozwoliły wreszcie odzielić zagadnienie obrzęku od podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Dlatego dużo miejsca poświęcono omówieniu różnych aspektów stosowania kortykosteroidów – jedynych powszechnie stosowanych leków, które wywierają wpływ na obrzęk mózgu. Pozostałe tzw. leki przeciwo-brzękowe (często jeszcze tak myląco nazywane) zmniejszają ciśnienie wewnątrzczaszkowe. Diagnostyka obrazowa w połączeniu z oceną kliniczną pozwala na stopniowane podejście terapeutyczne. Chorzy z obrzękiem widocznym w badaniach obrazowych bez dużego efektu masy oraz bez objawów podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego i deficytów na ogół nie wymagają leczenia. Obrzęk, który jest przyczyną wystąpienia objawów, ale bez dużego efektu masy, wymaga leczenia steroidami. Jeżeli efekt masy jest duży lub chory ma wyraźne objawy podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, potrzebne jest również leczenie zmniejszające ciśnienie wewnątrzczaszkowe. Taka gradacja postępowania jest ważna, ponieważ kortykosteroidy mają liczne działania niepożądane i powinny być – jak słusznie wskazują autorzy – stosowane jak najkrócej i w jak najmniejszej dawce.

Zwraca również uwagę podkreślana przez autorów częstość występowania zaburzeń neuropsychiatrycznych w tej grupie chorych. Znacznie częściej uwagę klinicystów opiekujących się chorymi z guzami mózgu zajmuje leczenie przeciwnowotworowe, obrzęku mózgu, rehabilitacja. Tymczasem leczenie zaburzeń nastroju, męczliwości, poprawa sprawności umysłowej mogą najbardziej poprawić jakość przeżycia, tym bardziej, że u wielu chorych leczenie guza mózgu względnie szybko przechodzi w leczenie paliatywne, w którym jakość życia jest podstawowym celem terapeutycznym.