

Leczenie wspomagające w neuroonkologii

Andrea Pace, Giulio Metro, Alessandra Fabi

Current Opinion in Oncology 2010, 22: 621–626.

CEL PRACY

Nowotwory złośliwe mózgu charakteryzuje bardzo złe rokowanie, a ich naturalny przebieg jest bardzo krótki i zwykle nie przekracza roku. U chorych na guzy mózgu często występują charakterystyczne objawy wymagające odpowiedniego leczenia wspomagającego. Zalicza się do nich obrzęk mózgu wokół ogniska nowotworu, żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, napady drgawkowe oraz zakażenia oportunistyczne. Przeprowadzono dotąd niewiele badań poświęconych tak ważnym zagadnieniom, jak rehabilitacja, depresja, wsparcie psychologiczne, wzajemne porozumienie oraz zagadnienia związane ze schyłkowym okresem życia i leczeniem w tym czasie.

OSTATNIE ODKRYCIA

Autorzy skupili się na najnowszych danych dotyczących łagodzenia najczęstszych objawów występujących u chorych na nowotwory mózgu. Omówiono też złożoność działań paliatywnych, jakie powinny być podejmowane u chorych w końcowej fazie życia.

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach nastąpił pewien postęp w leczeniu chorych na nowotwory mózgu. Niemniej jednak pozostaje jeszcze wiele do zrobienia, zwłaszcza w ramach szkolenia w zakresie postępowania wspomagającego i działań podejmowanych u schyłku życia chorych.

SŁOWA KLUCZOWE

nowotwory mózgu, schyłkowy okres życia, glejaki złośliwe, neuroonkologia, leczenie wspomagające

WPROWADZENIE

Mimo agresywnego leczenia kojarzącego chirurgię, radioterapię i chemioterapię rokowanie chorych na pierwotne lub wtórne nowotwory mózgu nadal jest złe. Mediana czasu przeżycia chorych na glejaki wielopostaciowe wynosi 12-15 miesięcy, a chorych na gwiaździaki anaplastyczne od 2 do 5 lat.¹ Niezależnie od trwających badań, dotyczących opracowania skuteczniejszych metod leczenia przyczynowego, ważną rolę w postępowaniu z chorymi na guzy mózgu odgrywa leczenie wspomagające, mające na celu zwalczanie objawów i działań niepożądanych bezpośrednio lub pośrednio powodowanych przez nowotwór. Działania wspomagające stosowane w tej grupie chorych dotyczą tak ważnych problemów, jak: obrzęk mózgu wokół ogniska nowotworu, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (venous thromboembolism, VTE),

Dr Pace,

Division of Neurology,
Regina Elena Cancer Institute,
Rzym, Włochy.

Dr Metro,

Division of Medical Oncology,
Regina Elena Cancer Institute,
Rzym, Włochy.

Dr Fabi,

Division of Medical Oncology,
Regina Elena Cancer Institute,
Rzym, Włochy.

Adres do korespondencji:

Andrea Pace, MD,
Division of Neurology,
Regina Elena Cancer Institute,
Via Elio Chianesi 53,
00144 Rome, Italy;
e-mail: pace@ifo.it

napady drgawkowe, rehabilitacja, depresja, zakażenia oportunistyczne, wsparcie psychologiczne, zasady porozumiewania się oraz zagadnienia związane ze schyłkowym okresem życia (end-of-life, EoL) w aspekcie podejmowania decyzji terapeutycznych. Niestety, dotychczas tego typu zagadnieniom dedykowano stosunkowo niewiele badań, zatem trudno określić ostateczne wytyczne co do postępowania. Autorzy niniejszego artykułu przedstawiają najnowsze dane, które w przyszłości mogą się stać podstawą opracowania zaleceń rekomendowanych w praktyce klinicznej.

OBRZĘK MÓZGU WOKÓŁ OGNISKA NOWOTWORU

U chorych na guzy mózgu mechanizm patogenetyczny powstawania obrzęku wokół ogniska nowotworowego ma głównie tło naczyniowe. Przyczyną obrzęku jest przenikanie płynu do przestrzeni pozakomórkowej w tkance mózgu przez uszkodzoną barierę krew-mózg (blood-brain barrier, BBB).² Zwiększoną przepuszczalność BBB próbowano wyjaśnić, uwzględniając kilka potencjalnych mechanizmów tego zjawiska, w tym zaburzenia czynności czynnika wzrostu śródbłonek naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF) w przebiegu nowotworu.² Obrzęk mózgu wokół ogniska nowotworu zawsze stwarza zagrożenie dla życia chorych, ponieważ skutkuje zwiększeniem efektu masy i ciśnienia wewnątrzczaszkowego, co stwarza ryzyko poważnych następstw. Obecnie standardową metodą leczenia chorych z obrzękiem pochodzenia naczyniowego w przebiegu guzów mózgu jest stosowanie kortykosteroidów.³ Ważne jest, by zawsze rozpoczynać podawanie leków od jak najmniejszych dawek w celu zapobiegania lub opóźniania występowania działań niepożądanych towarzyszących długotrwałemu leczeniu kortykosteroidami, takich jak: niekontrolowany przyrost masy ciała, zespół Cushinga, hiperglikemia lub cukrzyca, miopatia, zwiększona podatność na zakażenia (zwłaszcza zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* [*Pneumocystis jiroveci* pneumonitis, PJP]), osteoporoza, zaburzenia psychiczne oraz niewydolność nadnerczy wtórna do zahamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (hypothalamo-pituitary-adrenal, HPA). W zwalczaniu obrzęku mózgu rutynowo wykorzystuje się najczęściej deksametazon i metyloprednizolon. Leki te różnią się zasadniczo profilem bezpieczeństwa i właściwościami. Metyloprednizolon stwarza mniejsze ryzyko miopatii, natomiast deksametazon cechuje się słabszym oddziaływaniem na gospodarkę mineralokortykoidów i dłuższym okresem półtrwania. Deksametazon i metyloprednizolon w leczeniu przewlekłym są stosowane zazwyczaj w dawkach wynoszących odpowiednio 8 i 96 mg, podawanych raz lub dwa razy na dobę, przy czym należy pamiętać, że mniejsze dawki mogą się okazać równie skuteczne.² Niezależnie od niekwestionowanej skuteczności w redukowaniu obrzęku mózgu w badaniach przedklinicznych udowodniono, że kortykosteroidy mogą zaburzać przeciwnowotworowe

działanie leku alkilującego, temozolomidu (Temodar),⁴ często stosowanego u chorych na glejaki złośliwe. Również z tego powodu celowe jest pilne opracowanie nowych, bezpieczniejszych, a przy tym równie skutecznych jak kortykosteroidy metod zwalczania obrzęku pochodzenia naczyniowego u chorych na guzy mózgu.

Octan kortykoreliny (Xerecept, corticorelin acetate, CrA) jest syntetycznym związkem peptydowym endogenego czynnika uwalniającego neurohormon kortykotropinę. Trwają intensywne badania oceniające jego przydatność w leczeniu chorych z obrzękiem pochodzenia naczyniowego wtórnym do guzów mózgu.^{5•,6••,7•} Co istotne, mechanizm działania CrA wydaje się niezależny od funkcjonowania osi HPA,^{8,9} ponieważ lek wpływa bezpośrednio na śródbłonek naczyń BBB.⁸ Z tego powodu oraz dzięki korzystniejszemu profilowi działań niepożądanych w porównaniu do kortykosteroidów^{5•} stosowanie CrA staje się atrakcyjną metodą zwalczania obrzęku mózgu związanego z nowotworem. Niedawno przeprowadzono randomizowane badanie z udziałem 200 chorych na pierwotne lub wtórne guzy mózgu. Przydzielono ich losowo do grupy otrzymującej CrA w dawce 1,0 mg dwa razy na dobę podskórnie lub do grupy placebo. Stosowanie CrA pozwoliło na zmniejszenie dawki deksametazonu o co najmniej 50% u większego odsetka chorych w porównaniu do grupy placebo (57% w grupie CrA vs 46% w grupie placebo, $p=0,12$).^{6••} Ponadto w grupie otrzymującej CrA znamiennie większy okazał się odsetek chorych, u których było możliwe całkowite odstawienie deksametazonu (odpowiednio 15 vs 6%, $p=0,04$). Wśród chorych z grupy CrA obserwowano też wyraźne zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem deksametazonu, takich jak miopatia lub zespół Cushinga.^{6••} W innym randomizowanym badaniu porównywano skuteczność CrA i deksametazonu w leczeniu chorych na złośliwe glejaki, u których występowały objawy kliniczne wtórne do obrzęku mózgu.^{7•} Badanie to zakończono wprawdzie przedwcześnie z uwagi na powolny nabór chorych (randomizowano zaledwie 37 spośród zaplanowanych 120 chorych), stwierdzono jednak, że CrA jest co najmniej równie skuteczny jak deksametazon stosowany w dawkach zwiększających się stopniowo o 4 mg.^{7•} Mimo zachęcających wyników przedstawionych badań nie określono dotąd jednoznacznie rzeczywistej roli CrA w leczeniu chorych z obrzękiem mózgu wokół ogniska nowotworowego.

Leki antyangiogenne należą do grupy nowych leków potencjalnie zmniejszających zapotrzebowanie na kortykosteroidy u chorych z obrzękiem mózgu w przebiegu glejaków złośliwych.^{10••,11••,12} Ich działanie przeciwobrzękowe polega na przywracaniu do normy nieprawidłowej przepuszczalności ścian naczyń krwionośnych guza.¹³ Okazuje się, że leki o działaniu antyangiogenym mogą korzystnie wpływać na przeżycie chorych, nawet jeśli nie skutkują hamowaniem wzrostu samego nowotworu. Zjawisko to wykazano w badaniach przedklinicznych na modelach glejaka poddawanego działaniu

cedyranibu (Recentin, AstraZeneca Pharmaceuticals, Macclesfield, Wielka Brytania), inhibitora kinazy tyrozynowej wszystkich znanych receptorów VEGF.^{14••} Wpływ leków antyangiogennych umożliwiającą redukcję dawek kortykosteroidów znakomicie udokumentowano w badaniach dotyczących bewacyzumabu (Avastin), przeciwciała hamującego aktywność VEGF.^{10••,11••}

ŻYLNA CHOROBA ZAKRZEPOWO-ZATOROWA

Wydaje się, że w populacji wszystkich chorujących na nowotwory chorzy na glejaki złośliwe są obciążeni największym ryzykiem rozwoju VTE. W pierwszym roku po ustaleniu rozpoznania częstość występowania VTE waha się w granicach 16-28%.¹⁵ W patogenezie VTE w tej populacji najprawdopodobniej odgrywają rolę bezpośrednie wydzielanie przez nowotwór związków sprzyjających krzepnięciu oraz zaburzenia regulacji czynników krzepnięcia. W praktyce klinicznej udowodniono, że jednymi z najważniejszych czynników ryzyka VTE u chorych na guzy mózgu są rozległa operacja neurochirurgiczna, wiek powyżej 75 lat oraz histopatologiczne rozpoznanie glejaka.¹⁶ Korzyści wynikające z wczesnego zapobiegania rozwojowi VTE w ogólnej populacji chorych na nowotwory złośliwe budzą wątpliwości, jednak zaleca się stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych (low molecular weight heparin, LMWH) u chorych z objawami klinicznymi VTE, a także w ramach zapobiegania nawrotom VTE.¹⁷ Niemniej obecnie pojawiły się dowody świadczące przeciwko wykorzystywaniu LMWH w pierwotnym zapobieganiu VTE. Niedawno przeprowadzono zakończone przedwcześnie randomizowane badanie z grupą kontrolną przyjmującą placebo, w którym stwierdzono tendencję do zwiększonego ryzyka obfitych krwawień wewnątrzczaszkowych wśród chorych przydzielonych losowo do grupy LMWH (5,1% w grupie LMWH vs 1,2% w grupie placebo, $p=0,2$).¹⁸

Co ważne, leki przeciwiangiogenne, takie jak bewacyzumab, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia VTE. Stwierdzono związek między leczeniem bewacyzumabem z powodu przerzutów nowotworowych do mózgu a występowaniem VTE (ryzyko względne 1,33, przedział ufności [PU] 1,13-1,56, $p < 0,001$),¹⁹ nadal jednak nie wyjaśniono, czy stosowanie bewacyzumabu zwiększa ryzyko rozwoju VTE u chorych na pierwotne glejaki złośliwe.^{10••,11••} Nie wiadomo też, czy przyjmowanie bewacyzumabu zwiększa zagrożenie występowaniem krwotoków wewnątrzczaszkowych w populacji chorych na guzy mózgu.^{10••,11••,20••} Wyniki retrospektywnego badania oceniającego bezpieczeństwo stosowania terapeutycznych dawek zarówno warfaryny, jak i LMWH w celu zapobiegania nawrotom VTE u chorych na glejaka złośliwego wykazały, że chorym leczonym bewacyzumabem można bezpiecznie podawać leki przeciwkrzepliwne.²¹ Nieco później w większym badaniu stwierdzono, że chociaż bewacyzumab może nasilać ryzyko występowania układo-

wych krwotoków u chorych na glejaki złośliwe otrzymujących leki o działaniu przeciwkrzepliwym ($p=0,025$), odsetek poważnych krwawień wewnątrzczaszkowych jest stosunkowo niewielki (3,1%).²²

REHABILITACJA

U chorych na guzy mózgu w miarę progresji nowotworu pojawia się wiele ubytków neurologicznych wywołanych zarówno wzrostem miejscowym guza, jak i działaniami niepożądanymi leczenia przeciwnowotworowego. Celem rehabilitacji we wczesnym okresie choroby jest przywrócenie prawidłowych czynności w trakcie lub po leczeniu przeciwnowotworowym, a w stadiach zaawansowanych jak najdłuższe utrzymanie samodzielności chorych i poprawienie jakości ich życia.²³ Niestety, przeprowadzono dotąd niewiele badań oceniających znaczenie rehabilitacji u chorych na guzy mózgu. Wykazano jednak jej znaczący wpływ, zwłaszcza w fazie progresji, na codzienne funkcjonowanie chorych. Wpływ ten był porównywalny do obserwowanego u chorych na inne schorzenia neurologiczne, takie jak udar lub pourazowe uszkodzenie mózgu.²⁴ Mimo to wydaje się, że rehabilitacja chorych na guzy mózgu nadal jest stosowana zbyt rzadko.

W ostatnich latach coraz większą uwagę środowiska neurologów zwracają zaburzenia poznawcze obserwowane w przebiegu guzów mózgu. Opisywana częstość ich występowania jest bardzo zmienna, w zależności od badanej populacji i stosowanych metod oceny.²⁵ Zainteresowanie zaburzeniami poznawczymi wiąże się głównie z dążeniem do poprawy jakości życia chorych oraz opracowania strategii ukierunkowanej rehabilitacji.²⁵ W randomizowanym badaniu przeprowadzonym niedawno z udziałem chorych na glejaki złośliwe stwierdzono, że rehabilitacja chorych z zaburzeniami poznawczymi znacząco łagodzi zarówno wczesne, jak i późne objawy spowodowane przez te zaburzenia.²⁶

DEPRESJA

Nie poznano dokładnie rzeczywistej częstości występowania zaburzeń nastroju u chorych na nowotwory złośliwe, nie opracowano też obiektywnych metod ich badania. Główną trudność w badaniach oceniających zależność między zachorowaniem na nowotwór a depresją stanowi odróżnienie depresji dużej od łagodnej. Również objawy depresji i ich nasilenie zależą od wielu czynników, takich jak świadomość rokowania, zaburzenia neurologiczne upośledzające sprawność, zachowanie czynności poznawczych, jakość życia i uwarunkowania społeczno-ekonomiczne. Z tego powodu depresję należałoby traktować jako część procesu fizjologicznego przystosowywania się do choroby, przynajmniej w tych chorych, u których objawy nie spełniają kryteriów upoważniających do rozpoznania dużej depresji.²⁷

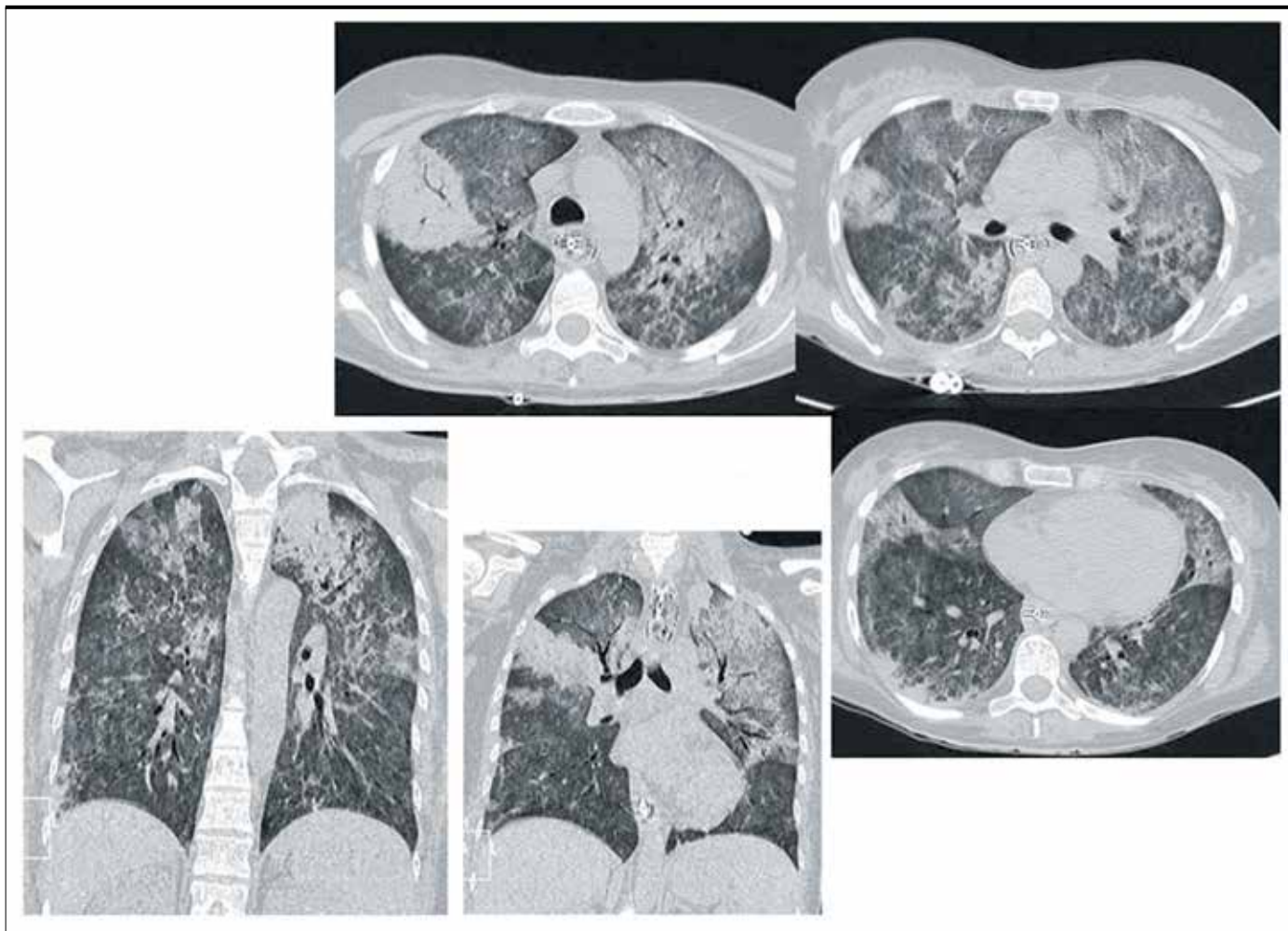
W przeprowadzonym niedawno badaniu Litofsky i Resnick²⁸ obserwowali spektakularną częstość występowania depresji (93%) wśród 598 chorych na glejaki. W badaniu tym depresję oceniano na podstawie wybranych parametrów skali określającej jakość życia (Short Form 36), której wiarygodności w ocenie zaburzeń nastroju chorych na nowotwory złośliwe wcześniej nie badano.²⁸ Konieczne jest ustalenie swoistych narzędzi diagnostycznych wykrywających depresję u chorych na guzy mózgu, umożliwiających wykluczenie wpływu objawów somatycznych choroby. Wiele pytań dotyczących zależności między depresją a nowotworami mózgu pozostaje jednak bez odpowiedzi. Na przykład nie wiadomo, czy wystąpienie objawów depresji jest bardziej prawdopodobne u chorych obciążonych złymi czynnikami rokowniczymi albo czy samą depresję można uznać za niekorzystny czynnik rokowniczy.

Również dlatego rutynowe stosowanie w tej grupie chorych leków przeciwdepresyjnych budzi kontrowersję, zaś leki stosowane przez psychiatrów powinny być zarezerwowane dla chorych, u których jednoznacznie udowodniono dużą depresję.

ZAKAŻENIA OPORTUNISTYCZNE I ZAPALENIE PŁUC WYWOŁANE PRZEZ *PNEUMOCYSTIS JIROVECI*

Powszechne stosowanie umiarkowanych lub dużych dawek kortykosteroidów u chorych z obrzękiem wtórnym do guza mózgu może poważnie wpływać na osłabienie układu odpornościowego, co sprawia, że chorzy są bardziej narażeni na zakażenia szczepami oportunistycznymi. Ponadto jednoczesne stosowania chemioterapii

RYCINA



Obrazy TK klatki piersiowej 35-letniej chorej na zapalenie płuc wywołane zakażeniem *Pneumocystis carinii*.

Obrazy TK klatki piersiowej 35-letniej chorej na zapalenie płuc wywołane zakażeniem *Pneumocystis carinii* (PJP), które wystąpiło po 5 tygodniach od rozpoczęcia radioterapii wraz z temozolomidem. Wcześniej chora przeżyła częściowe wycięcie pierwotnie rozpoznanego glejaka wielopostaciowego płata skroniowego lewego. W chwili wystąpienia PJP chora od około 6 tygodni otrzymywała deksametazon w dawce 8 mg/24 h, by zapobiec obrzękowi mózgu pod wpływem radioterapii.

uszkodzającej czynność szpiku kostnego i radioterapii może zwiększać ryzyko rozwoju tego typu zakażeń.²⁹ Zapalenie płuc wywołane przez należącego do drożdży pierwotnych grzyb *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) jest stanem zagrażającym życiu, rozpoznawanym najczęściej u osób zarażonych HIV lub obarczonych innymi zaburzeniami układu odpornościowego, np. biorców narządów.³⁰ Opisująca częstość występowania PJP wśród chorych na glejaki złośliwe waha się od 1,7 do 6,2%.³¹ Dobrze udokumentowano zależność występowania PJP od dawki i czasu podawania kortykosteroidów. Zwykle PJP rozwija się po okresie stosowania kortykosteroidów, którego mediana wynosi 2-3 miesiące, a objawy często pojawiają się w fazie redukcji dawek leków.³¹ Z tego powodu lekarze prowadzący chorych na glejaki złośliwe zawsze powinni uwzględniać rozpoznanie PJP w przypadku pojawienia się objawów ze strony układu oddechowego (rycina), zwłaszcza jeśli stosowane są kortykosteroidy. Trzeba też pamiętać o możliwości wystąpienia PJP i zakażeń innymi szczepami oportunistycznymi, zwłaszcza u chorych otrzymujących temozolomid w schematach tzw. gęstego dawkowania, mających na celu zapewnienie maksymalnej skuteczności leku.³²⁻³⁴ W rzeczywistości stosowanie takich schematów eskaluje wprawdzie przeciwnowotworowy wpływ temozolomidu dzięki optymalnemu zmniejszeniu aktywności enzymu naprawy DNA, metylotransferazy O⁶-metyloguaninowej (O⁶-methylguanine methyltransferase, MGMT), w komórkach glejaka,³⁵ ale również przyczynia się do istotnego upośledzenia czynności szpiku kostnego, z nasiloną limfopenią (<500/ μ l) obserwowaną u 24,2-100% chorych, w zależności od początkowej dawki leku.³²⁻³⁴ Obecnie brakuje danych jednoznacznie przemawiających za korzyściami wynikającymi z podejmowania działań zapobiegających rozwojowi PJP u chorych na glejaki. Biorąc jednak pod uwagę ciężkość przebiegu PJP oraz stosunkowo niewielki koszt leczenia profilaktycznego, warto rozważyć stosowanie trymetoprymu w połączeniu z sulfametoksazolem u chorych przewlekłe leczonych kortykosteroidami, zwłaszcza jeśli stwierdzono u nich zmniejszenie liczby limfocytów ogółem lub liczby komórek CD4, albo otrzymują oni działający mielosupresyjnie temozolomid. W badaniu oceniającym rolę jatrogennej immunosupresji, przeprowadzonym niedawno z udziałem 96 chorych na zaawansowane glejaki leczonych napromienianiem w skojarzeniu z temozolomidem, zmniejszenie liczby komórek CD4 poniżej 200/ μ l okazało się niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w zakresie przeżycia ($p=0,03$). Zjawisko to przypisywano raczej progresji nowotworu (u 88% chorych) niż zwiększonej częstości występowania zakażeń powodujących zgon (u 2,5% chorych).³⁶ Co ważne, 82% uczestników tego badania przyjmowało kortykosteroidy w chwili rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego. Uzyskane wyniki można tłumaczyć w różny sposób (zmniejszeniem immunologicznej odpowiedzi przeciwnowotworowej lub upośledzeniem skuteczności temozolomidu przez wpływ kortykosteroidów). Koniecz-

ność podejmowania badań mających na celu opracowanie nowych strategii leczenia, które nie będą powodowały poważnego upośledzenia czynności układu odpornościowego, wydaje się oczywista.

POMOC PSYCHOLOGICZNA, ZDOLNOŚĆ POROZUMIEWANIA SIĘ

Nie badano dotąd dokładnie psychospołecznych potrzeb chorych na guzy mózgu. Wiadomo jednak, że ustalenie takiego rozpoznania wzbudza w chorym i jego rodzinie reakcje emocjonalne, takie jak dyskomfort, niepewność dalszego losu i depresja.³⁷ Umiejętność przekazania informacji o rozpoznaniu choroby i rokowaniu oraz zdolność porozumiewania się jest uważana za ważny krok w postępowaniu paliatywnym, który może ułatwić choremu radzenie sobie z zaistniałą sytuacją. Niestety, lekarze bardzo często nie potrafią sprostać potrzebie osiągnięcia porozumienia i unikają przekazywania złych wiadomości. Wyniki badań wskazują, że nastawienie neurologów i neuroonkologów do postępowania paliatywnego jest niekorzystne, a wiedza o nim znikoma. Konieczne jest zatem szkolenie w działaniach paliatywnych i umiejętności porozumiewania się.³⁸ Porozumienie z chorym i jego rodziną utrudnia ponadto niejednokrotnie szybki postęp objawów neurologicznych, wpływający negatywnie na czynności poznawcze. Wyniki badań obserwacyjnych dowodzą, że chorzy w różnym stopniu zdają sobie sprawę z rokowania, a 40% z nich nie jest tego świadoma.³⁷ W badaniu oceniającym zdolność chorych na glejaki złośliwe do podejmowania decyzji dotyczących stanu zdrowia (medical decision-making capacity, MDC) stwierdzono, że u ponad 50% chorych zdolność w tym zakresie była mniejsza niż w grupie kontrolnej.³⁹ Podczas omawianego badania oceniano również zależność między zachowaniem czynności poznawczych a zdolnością do wyrażania zgody na podjęcie proponowanych działań medycznych. Stwierdzono, że upośledzenie MDC może być skutkiem zaburzenia czynności poznawczych.³⁹ Nie wszyscy chorzy chcą jednak być informowani o rokowaniu, dlatego przekazywanie złych wiadomości należy dostosowywać do sposobu, w jaki chory i jego krewni radzą sobie z zaistniałą sytuacją.

SCHYŁKOWY OKRES ŻYCIA I DECYZJE TERAPEUTYCZNE

Neuroonkolodzy podejmują wiele starań, by opracować schematy skutecznego leczenia przeciwnowotworowego, ale zdaniem niektórych autorów poświęcają zbyt mało uwagi losom chorych, u których następuje progresja nowotworu, a możliwości leczenia przyczynowego się wyczerpały. Niewiele wiadomo o objawach ani o potrzebach chorych na guzy mózgu będących u schyłku życia. W wielu przypadkach chorzy nie otrzymują właściwej opieki paliatywnej, a cały ciężar zajmowania się nimi spada

na członków ich rodzin.⁴⁰ Chorych i ich opiekunów powinien odpowiednio wspierać wyszkolony, wielospecjalistyczny zespół neuroonkologów zajmujących się opieką paliatywną, podejmujący działania łagodzące najczęstsze objawy, takie jak napady padaczkowe, obrzęk mózgu i nadciśnienie wewnątrzczaszkowe.⁴¹⁻⁴⁴ Głównymi celami opieki w EoL są zapewnienie łagodzenia objawów obiektywnych i subiektywnych, unikanie niepotrzebnego przedłużania umierania oraz psychologiczne wspieranie potrzeb duchowych chorych i ich rodzin. Brak kontroli objawów występujących u chorych, których nie włączono do programów paliatywnej opieki domowej, często staje się przyczyną ponownych hospitalizacji, a tym samym zwiększania kosztów ponoszonych przez system opieki zdrowotnej i pogorszenia jakości życia chorych. Ostatnio autorzy niniejszego artykułu przedstawili własne doświadczenie w realizacji programu paliatywnej opieki domowej nad chorymi na guzy mózgu. Wśród 231 chorych, którzy zmarli, 152 (66%) miało zapewnioną pomoc domową, trwającą do końca ich życia. Najczęstszymi obserwowanymi objawami były: napady padaczkowe (18%), ból głowy (36%), senność (85%), zaburzenia przełykania (85%), zaburzenia oddechowe (12%), pobudzenie oraz majaczenie (15%).⁴¹

Decyzje terapeutyczne podejmowane w okresie EoL uwzględniają niestosowanie leczenia (niepodejmowanie go lub zaprzestanie dotychczasowego leczenia) mającego na celu łagodzenie objawów. Niepodejmowanie leczenia to świadoma decyzja o niestosowaniu postępowania objawowego, które w innych warunkach byłoby wskazane. Zaprzestanie polega na przerwaniu rozpoczętego wcześniej leczenia objawowego. Mianem terminalnego wyciszenia określa się osiągnięte farmakologicznie ograniczenie stanu świadomości do chwili całkowitej utraty przytomności. Celem takiego postępowania jest osłabienie lub zniesienie odczuwania dolegliwości, które inaczej byłyby niemożliwe do zniesienia (tj. objawów niepoddających się leczeniu). Decyzje terapeutyczne u schyłku życia chorych na nowotwory mózgu mają charakter wyjątkowy i wymagają odpowiedniego podejścia. Dotyczą także żywienia i nawadniania chorych będących w stanie nieodwracalnej śpiączki. Niedawno w sześciu krajach Europy przeprowadzono badanie oceniające proces podejmowania decyzji terapeutycznych w okresie EoL. Okazało się, że do udziału

w podejmowaniu takich decyzji włączono zaledwie 40% chorych będących u schyłku życia, mniej niż 7% chorych wyraziło swe życzenia wcześniej, a ponad 50% decyzji podjęto bez udziału chorych i ich rodzin.⁴⁰ Biorąc jednak pod uwagę, że zdecydowana większość chorych na guzy mózgu nie jest w stanie uczestniczyć w decydowaniu o sposobie postępowania, należy zdawać sobie sprawę ze znaczenia takich decyzji i omawiać je z członkami rodziny chorego, gdy tylko to możliwe. Celem takich działań jest ustalenie wspólnego stanowiska dotyczącego niepodejmowania lub zaprzestania leczenia, uwzględniającego wartości cenne zarówno dla chorych, jak i dla ich rodzin.

PODSUMOWANIE

Leczenie objawowe stosowane w neuroonkologii wymaga usprawnienia tak, by w praktyce klinicznej mogło przynosić jak największą korzyść. Przykładem są nowe metody zwalczania obrzęku wtórnego do guza mózgu, takie jak stosowanie CrA i leków antyangiogennych, które pozwalają na ograniczenie lub nawet przerwanie podawania bardziej toksycznych kortykosteroidów. Chorzy na guzy mózgu przyjmujący leki przeciwkrzepliwie z powodu objawowej VTE lub w celu zapobiegania jej nawrotom wymagają starannego monitorowania w kierunku krwawienia wewnątrzczaszkowego i krwotoków układowych, zwłaszcza jeśli przyjmują jednocześnie lek ukierunkowany przeciw VEGF, bewacyzumab. Należy też podejmować dalsze wysiłki mające na celu określenie częstości występowania depresji i zaburzeń czynności poznawczych oraz skuteczne leczenie z ich powodu. Pamiętając o wszystkich tych czynnikach, zawsze trzeba ocenić i uwzględnić, jeśli to możliwe, życzenia chorych w schyłkowym okresie ich życia, a także ich rodzin oraz cały czas być świadomym, że zasadniczą rolę w podejmowaniu decyzji terapeutycznej odgrywa osoba zmagająca się ze swoją chorobą.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, November 2010, 22 (6): 621-626, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- 1 Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 2008;359:492-507.
- 2 Kaal EC, Vecht CJ. The management of brain edema in brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2004; 16:593-600.
- 3 Gomes JA, Stevens RD, Lewin JJ 3rd, et al. Glucocorticoid therapy in neurologic critical care. *Crit Care Med* 2005;33:1214-1224.

- 4 Sur P, Sribnick E, Patel S, et al. Dexamethasone decreases temozolomide-induced apoptosis in human glioblastoma T98G cells. *Glia* 2005;50:160-167.
- 5 Mechtler L, Wong ET, Hormigo A, et al. A long-term open-label extension study examining the steroid-sparing effects of corticorelin acetate in patients with cerebral tumors. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl):2079. (abstract).
- Wykazano bezpieczeństwo i dobrą tolerancję długotrwałego stosowania kortykoreliny u chorych z obrzękiem w przebiegu guzów mózgu.

- 6 Recht LD, Mechtler L, Phuphanich S, et al. A placebo-controlled study investigating the dexamethasone-sparing effects of corticorelin acetate in patients with primary or metastatic brain tumors and peritumoral edema. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl):2078. (abstract).
- Randomizowane badanie ujawniające korzystny wpływ kortykoreliny u chorych na guzy mózgu, umożliwiającą u znacznego odsetka z nich przerwanie leczenia deksametazonem lub zmniejszenie jego dawki, a dzięki temu ograniczenie częstości występowania działań niepożądanych zależnych od kortykosteroidów.

- 7 Shapiro WR, Mechtler L, Cher L, et al. A randomized, double-blind study comparing corticorelin acetate with dexamethasone in patients with primary malignant glioma who require increased dexamethasone doses to control symptoms of peritumoral brain edema. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl):2080. (abstract).
- Randomizowane badanie wykazujące, że u niektórych chorych podostre nasilenie obrzęku mózgu wokół ogniska glejaka złośliwego można zwalczać kortykoreliną, nie wymagając oni natomiast zwiększenia dawki deksametazonu.
- 8 Tjuvajev J, Uehara H, Desai R, et al. Corticotropin-releasing factor decreases vasogenic brain edema. *Cancer Res* 1996;56:1352–1360.
- 9 Villalona-Calero MA, Eckardt J, Burris H, et al. A phase I trial of human corticotropin-releasing factor (hCRF) in patients with peritumoral brain edema. *Ann Oncol* 1998;9:71–77.
- 10 Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:740–745.
- Badanie, którego wyniki przyczyniły się do zarejestrowania przez Food and Drug Administration (FDA) w Stanach Zjednoczonych bevacyzumabu do leczenia chorych z nawrotem glejaka, a także wykazania możliwości wpływu takiego postępowania na stabilizację lub zmniejszenie dawek deksametazonu stosowanych w celu ograniczenia obrzęku mózgu wokół ogniska nowotworu.
- 11 Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;28:4733–4740.
- Badanie, którego wyniki przyczyniły się do zarejestrowania przez FDA bevacyzumabu do leczenia chorych z nawrotem glejaka, a także wykazania możliwości wpływu takiego postępowania na stabilizację lub zmniejszenie dawek deksametazonu stosowanych w celu ograniczenia obrzęku mózgu wokół ogniska nowotworu.
- 12 Batchelor TT, Duda DG, di Tomaso E, et al. Phase II study of cediranib, an oral pan-vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010;28:2817–2823.
- Wykazano możliwość zmniejszenia uzależnienia od steroidów podczas leczenia z powodu obrzęku mózgu wokół ogniska nawrotu glejaka dzięki stosowaniu leków antyangiogennych.
- 13 van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Wen PY, et al. End point assessment in gliomas: novel treatments limit usefulness of classical Macdonald's criteria. *J Clin Oncol* 2009;27:2905–2908.
- 14 Kamoun WS, Ley CD, Farrar CT, et al. Edema control by cediranib, a vascular endothelial growth factor receptor-targeted kinase inhibitor, prolongs survival despite persistent brain tumor growth in mice. *J Clin Oncol* 2009;27:2542–2552.
- Przedkliniczne dane sugerujące, że zmniejszenie obrzęku mózgu wokół ogniska nowotworu dzięki zastosowaniu leków antyangiogennych może korzystnie wpłynąć na przeżycie chorych na glejaka złośliwego, nawet jeśli nie stwierdzono działania przeciwnowotworowego leków.
- 15 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;89:640–646.
- 16 Semrad TJ, O'Donnell R, Wun T, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. *J Neurosurg* 2007;106:601–608.
- 17 Lyman GH. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in medical patients with cancer. *Cancer* 2009;115:5637–5650.
- 18 Perry J, Rogers L, Laperrier 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(Suppl):2011. (abstract).
- 19 Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2277–2278.
- 20 Besse B, Lasserre SF, Compton P, et al. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. *Clin Cancer Res* 2010;28:527–1533.
- Stwierdzono, że stosowanie bevacyzumabu nie zwiększa ryzyka wystąpienia krwotoku wewnątrzczaszkowego u chorych na nowotwory złośliwe z przerzutami do mózgu.
- 21 Nghiemphu PL, Green RM, Pope WB, et al. Safety of anticoagulation use and bevacizumab in patients with glioma. *Neuro Oncol* 2008;10:355–360.
- U chorych na glejaka złośliwego wykazano, że stosowanie bevacyzumabu podczas leczenia przeciwzakrzepowego nie zwiększa znacząco ryzyka wystąpienia krwotoków wewnątrzczaszkowych.
- 22 Bartolomeo J, Norden AD, Drappatz J, et al. Safety of concurrent bevacizumab therapy and anticoagulation in high-grade glioma patients. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl):2010. (abstract).
- U chorych na glejaka złośliwego wykazano, że stosowanie bevacyzumabu podczas leczenia przeciwzakrzepowego nie zwiększa znacząco ryzyka wystąpienia krwotoków wewnątrzczaszkowych.
- 23 Santiago-Palma J, Payne R. Palliative care and rehabilitation. *Cancer* 2001;92:1049–1052.
- 24 Huang ME, Cifu DX, Keyser-Marcus L. Functional outcome after brain tumor and acute stroke: a comparative analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:1386–1390.
- 25 Gehring K, Sitskoorn MM, Aaronson NK, Taphoorn MJ. Interventions for cognitive deficits in adults with brain tumours. *Lancet Neurol* 2008;7:548–560.
- 26 Gehring K, Sitskoorn MM, Gundy CM, et al. Cognitive rehabilitation in patients with gliomas: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3712–3722.
- Randomizowane badanie wykazujące wyraźnie korzystny wpływ programu rehabilitacji poznawczej, mającej na celu zmniejszenie ubytków poznawczych u chorych na glejaka złośliwego.
- 27 Pace A, Pompili A. Depression in patients with high-grade glioma: results of the Glioma project. *Neurosurgery* 2005;56:E629.
- 28 Litofsky NS, Resnick AG. The relationships between depression and brain tumors. *J Neurooncol* 2009;95:449.
- 29 Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987–996.
- 30 Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009;58(RR-4):1–207.
- 31 Wen PY, Schiff D, Kesari S. Medical management of patients with brain tumors. *J Neurooncol* 2006;80:313–332.
- 32 Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, et al. Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from gruppo italiano cooperativo di neuro-oncologia (GICNO). *Br J Cancer* 2006;95:1155–1160.
- 33 Neyns B, Chaskis C, Joossens E, et al. A multicenter cohort study of dose-dense temozolomide (21 of 28 days) for the treatment of recurrent anaplastic astrocytoma or oligoastrocytoma. *Cancer Invest* 2008;26:269–277.
- 34 Berrocal A, Perez Segura P, Gil M, et al. Extended-schedule dose-dense temozolomide in refractory gliomas. *J Neurooncol* 2010;96:417–422.
- 35 Hegi ME, Liu L, Herman JG, et al. Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol* 2008;26:4189–4199.
- 36 Grossman SA, Ye X, Lesser G, et al. Iatrogenic immunosuppression in patients with high grade gliomas treated with radiation and temozolomide. *J Clin Oncol* 2013;28(Suppl). (abstract).
- 37 Davies E, Higginson IJ. Communication, information and support for adults with malignant cerebral glioma: a systematic literature review. *Support Care Cancer* 2003;11:21–29.
- 38 Carver AC, Vickrey BG, Bernat JL, et al. End-of-life care. A survey of US neurologists' attitudes, behavior and knowledge. *Neurology* 1999;53:284–293.
- 39 Triebel KL, Martin RC, Nabors LB, Marson DC. Medical decision-making capacity in patients with malignant glioma. *Neurology* 2009;73:2086–2092.
- Stwierdzono dużą częstość usprawienia MDC u chorych na glejaka złośliwego.
- 40 Bosshard G, Nilstun T, Bilsen J, et al. Forgoing treatment at the end of life in 6 European countries. *Arch Int Med* 2005;165:401–407.
- 41 Pace A, Di Lorenzo C, Guariglia L, et al. End of life issues in brain tumor patients. *J Neurooncol* 2009;91:39–43.
- 42 Radbruch L, Nauck F, Ostgathe C, et al. What are the problems in palliative care? Results from a representative survey. *Support Care Cancer* 2003;11:442–451.
- 43 Oberndorfer S, Lindeck-Pozza E, Lahrman H, et al. The end-of-life hospital setting in patients with glioblastoma. *J Palliat Med* 2008;11:26–30.
- 44 Catt S, Chalmers A, Fallowfield L. Psychosocial and supportive-care needs in high-grade glioma. *Lancet Oncol* 2008;9:884–891.