

Szteroidok szerepe az onkológiai gyakorlatban

Küronya Zsófia dr. ■ Géczy Lajos dr.
Gyergyay Fruzsina dr. ■ Bíró Krisztina dr.

Országos Onkológiai Intézet, „C” Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

A szerzők közleményükkel Rácz Károly professzor úr emléke előtt tisztelegnek.

A mellékvesekéreg-hormonok, kortikoszteroidok olyan szteroidszerkezetű molekulák, amelyek a mellékvesében termelődnek és onnan szabadulnak fel. Klasszikusan a természetes és szintetikus kortikoszteroidokat a mellékvesekéreg rendellenes működésének diagnosztizálására és gyógyítására, gyulladós betegségek és immunológiai kórképek kezelésére alkalmazzák. Az onkológiai gyakorlatban is széles körben terjedt el használatuk. A kortikoszteroidok nélkülözhetetlenek a palliatív ellátásban, bizonyos sürgősségi onkológiai állapotokban, egyes kemoterápiás kezelések előkészítésénél és nem utolsósorban a metasztatikus kasztrációrezisztens prostatadaganat másodlagos hormonmanipuláció részeként játszanak kulcsfontosságú szerepet. A közlemény célja az onkológiai gyakorlatban alkalmazott készítmények hatásmechanizmusának bemutatása és összehasonlítása, a fenti indikációk részletezése, valamint a hosszú távú szteroidkezelés következményeinek ismertetése.

Orv Hetil. 2017; 158(42): 1651–1657.

Kulcsszavak: kortikoszteroidok, palliatív ellátás, metasztatikus kasztrációrezisztens prostatadaganat, hormonmanipuláció

The role of steroids in oncological practice

Corticosteroids are a class of steroid hormones that are produced and disengage in the adrenal cortex. Traditionally natural and synthetic corticosteroids are used for diagnosing and treating dysfunctions of the adrenal cortex and treating inflammatory and immunological diseases. Their use is also widespread in oncological practice. Corticosteroids are indispensable in palliative care, in certain urgent oncological cases, as premedication of some chemotherapies and last but not least they have a key role in the secondary hormonal manipulations of metastatic castrate-resistant prostate cancer. The purpose of our review is to describe and compare the effects of different agents in oncological practice, to give a detailed account of the above mentioned indications and would also like to draw attention to the possible side effects of a long-term steroid treatment.

Keywords: corticosteroids, palliative care, metastatic castrate-resistant prostate cancer, secondary hormonal manipulations

Küronya Zs, Géczy L, Gyergyay F, Bíró K. [The role of steroids in oncological practice]. Orv Hetil. 2017; 158(42): 1651–1657.

(Beérkezett: 2017. augusztus 9; elfogadva: 2017. szeptember 7.)

Rövidítések

ACTH = adrenocorticotrop hormon; CHOP = cyclophosphamid-adriamycin-vincristin-prednisolon; CMF = cyclophosphamid, methotrexat, 5-fluorouracil; CRH = corticotrop releasing hormon; CT = computed tomography (komputertomográfia); CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen; DLCO = elvégzett szén-dioxid kilégzési teszt; DNS = dezoxiribonukleinsav; ESMO = European Society for Medical Oncology (Európai Klinikai Onkológiai Társaság); GR = glükokortikoidreceptor; irAEs = immune-related adverse events (immunmediált nemkívánatos események); MMM = mitomycin, mitoxantron, methotrexat; MR = magnetic resonance (mágneses rezonancia); mRNS = messenger RNA, hírvivő RNS; mTOR = mammalian target of rapamycin; NSAID = non steroidal anti-inflammatory drug (nem szteroid gyulladáscsökkentő); PD-1 programmed cell death-1 protein; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; VAC = vincristin, adriamycin, cyclophosphamid

A mellékvesekéreg számos szteroidmolekulát szintetizál és juttat a keringésbe. A hormonhatással rendelkező szteroidokat két csoportra osztjuk. Az intermedier (fehérje- és szénhidrát-) anyagcserére ható szteroidok a glükokortikoidok, amelyek legfontosabb *in vivo* képviselője a kortizol, míg a só-víz háztartás szabályozásában a mineralokortikoidok vesznek részt, a fő mineralokortikoidhormon az aldoszteron. Mindkét szteroidmolekula prekursora a koleszterin.

A mellékvesekéreg funkcionálisan két részre osztható, a glükokortikoidszintézis enzimeit elsősorban a zona fasciculata és a zona reticularis sejtjeiben találhatók, míg a mineralokortikoid-útvonal a zona glomerulosa sejtjeiben valósul meg.

A glükokortikoidok szintéziséért és felszabadulásáért a hypophysis elülső lebeny hormon (adrenocorticotrop hormon – ACTH) felelős. Az ACTH-szekréción a hypothalamicus corticotrop releasing hormon (CRH) és a vérben lévő glükokortikoidok szintje szabályozza. A CRH szekréción a központi idegrendszerből érkező impulzusoknak is szerepük van. A CRF központi szerepet játszik a különböző stresszhatásokra bekövetkező hypophysis-mellékvese tengely aktiválódásáért.

A természetben előforduló kortikoszteroidokra jellemző, hogy a glükokortikoid és mineralokortikoidaktivitás nem válik külön. A szintetikus előállított kortikoszteroidoknál az egyik fő cél a két hatás szétválasztása. A mellékvesekéregben androgén és ösztrogén hatással rendelkező szteroidhormonok is szintetizálódnak – közleményünkben kizárólag a glükokortikoidokkal foglalkozunk. A szintetikus előállított készítmények kortizolhoz viszonyított relatív mineralokortikoid- és glükokortikoidaktivitása alapján a fludrokortizon erős mineralokortikoid hatással rendelkezik, a prednisolonra erősebb glükokortikoid, enyhébb mineralokortikoid, míg a triamcinolonra, betamethasonra, dexamethasonra csak glükokortikoidaktivitás jellemző [1].

A kortikoszteroidok hatásukat a géntranszkripció szabályozó intracelluláris receptorokon fejtik ki. A glükokortikoidok, belépve a sejtekbe, a citoplazmában található specifikus receptorhoz kötődnek (glükokortikoidreceptor- α – GR- α és glükokortikoidreceptor- β – GR β).

A GR a citoplazmában helyezkedik el, hőshock- (heat shock) fehérjékhez kapcsolódva, amelyek megakadályozzák a receptor lebomlását, valamint a sejtbe való belépését. Amikor a glükokortikoid aktiválja a GR-t, konformációs változás jön létre a receptorban, amely foszforilációhoz, dimerizációhoz, nukleáris transzlokációhoz, a DNS megfelelő régiójához való kötődéshez vezet. A hatás akár bizonyos gének repressziója vagy más gének indukciója lehet, ez utóbbi során specifikus mRNS-ek képződnek, az átírt molekulák maguk is további folyamatokat aktiválhatnak vagy gátolhatnak [2].

Az intracellulárisan elindított folyamatok eredményeként erős gyulladásgátló és immunuszuppresszív hatás, intermedier anyagcsere-módosulások, a csontrendszerben és a Ca⁺⁺-homeosztázisban, a szív- és keringési rend-

szemben jelentős változások következnek be. Ezek a hatások egyrészt bizonyos betegségek lefolyását módosíthatják, megszüntethetik, másrészt mint mellékhatások jelentkezhetnek [3].

Az endogén és az exogén glükokortikoidok egyaránt negatív feedback-hatást gyakorolnak a CRF és az ACTH szekréción. A tartósan emelkedett glükokortikoidszint – például hosszabb glükokortikoidterápia miatt – csökkenti a CRF és az ACTH szekréción, amelynek következményeként mellékvesekéreg-atrophia, hormonális insufficiencia jön létre. Hosszan tartó terápia esetén akár hónapokba kerülhet, míg a kezelés abbahagyását követően a mellékvesekéreg normális funkciója visszatér [1].

Szteroidok szerepe a szupportív és palliatív kezelésben és az onkológiai sürgősségi állapotok ellátásában

Fájdalomcsillapítás

Az előrehaladott daganatos betegségek 70%-ában a fájdalom a rettegett vezető tünet. Az erős fájdalmak csillapításának sarokköve a morfin, amely változatos formában és kiszerezésben hozzáférhető. Egyre több a bizonyíték arra vonatkozóan, hogy az időben megkezdett fájdalomcsillapítás nemcsak a betegek életminőségét, hanem túlélésüket is javítja. Vannak morfinra kevésbé reagáló fájdalmak, például neuropathiás, gyulladásos vagy csontfájdalom. Ezeknél különböző adjuváns szereket alkalmazhatunk opiáttal vagy a nélkül. Gyulladásos fájdalomra NSAID vagy glükokortikoid, idegkompresszió vagy gyulladás esetén szintén glükokortikoid lehet hatékony. A csontfájdalom alapgyógyszere az NSAID, amelyet opiáttal, antidepresszánsal és antiepileptikummal egészíthetünk ki. Lokális csontfájdalomban helyileg alkalmazott sugárterápia és/vagy idegblokád segíthet. Diffúz csontfájdalom esetén biszfoszfonátok, kalcitonin vagy glükokortikoidok adhatók. Válogatott esetekben hormonterápia, kemoterápia vagy radioizotópok is segíthetnek. Ezenkívül a lágyrész-infiltráció, az idegkompresszió, az agynyomás fokozódása, a gerincvelő-kompresszió és a hepatomegalia okozta fájdalom csillapításában is sikeresen alkalmazható a szteroid [4].

Kemoterápia okozta hányinger, hányás

A hányinger és hányás elleni prevenciót az adott protokoll emetogén potenciálja szabja meg. Ahhoz, hogy kivédhessük az anticipátoros hányás kialakulását, már az első kezelési ciklus előtt gondoskodni kell a kemoterápiás szerek emetogén potenciáljának megfelelő hányáscsillapításról. A hányáscsillapítókat meghatározott időközönként, lehetőleg úgy kell alkalmazni, hogy mind az akut, mind a megkésztett hányást optimálisan kontrollálják. A metoclopramid, az 5-HT₃-antagonisták (ondansetron, granisetron, tropisetron) és a neurokinin-1-anta-

gonisták (aprepitant) az esetek többségében elegendőek. Randomizált vizsgálatok alapján a fenti hányáscsillapítókhoz adagolt dexamethason fokozza az antiemetikus hatást. A kemoterápiás kezelés napján 8–12 mg dexamethason, majd elhúzódó hányás kivédésére a kezelés befejezését követően két napig 2×4 mg adása ajánlott.

Hányáscsillapító algoritmus az emetogén potenciál alapján

Alacsony emetogén potenciálú kemoterápiás kezelés alatt (például: vincristin, vinblastin, chlorambucil, 5-FU, MTX, per os cyclophosphamid) rutinszerűen antiemetikumot ne alkalmazzunk, ha szükséges, 3×10 –20 mg metoclopramid adható.

Közepes potenciál esetén (például iv. cyclophosphamid vagy anthracyclin kombinációk, mint CHOP, CMF, VAC, MMM, carboplatin, etoposid, gemcitabin, docetaxel, paclitaxel, irinotecan, mitoxantron): 8–16 mg dexamethason iv. a kemoterápia előtt + 3×10 –20 mg metoclopramid vagy 2×8 mg ondansetron per os (első vonalbeli 5-HT₃-antagonista) adása javasolt. A kemoterápia után a megkésett hányás kivédésére 3×4 mg dexamethason + 3×10 –20 mg metoclopramid adható két-három napig.

Magas potenciál esetén (cisplatin, melphalan, dacarbazin, ifosfamid): A kemoterápia előtt 125 mg aprepitant + 8–16 mg dexamethason iv. + 1×8 mg ondansetron iv., vagy 2×8 mg per os ondansetron alkalmazandó. A kemoterápia után a megkésett hányás kivédésére 80 mg aprepitant + 2×4 mg dexamethason + 3×10 –20 mg metoclopramid adása javasolt per os három–négy napig [5].

Kemoterápia alatt fellépő allergiás reakció

A kemoterápia alatt nemritkán fellépő allergiás reakciót kortikoszteroid és antihisztamin adásával lehet kivédeni. Amennyiben ennek ellenére bőrviszketés, bronchospasmus, kiütés, hasi fájdalom, illetve vérnyomásesés lép fel, a kemoterápiát fel kell függeszteni, ismételten szteroidot, antihisztamint és 0,9%-os nátrium-klorid-infúziót kell adni. Ha az allergiás tünetek megszűnnek, egyéni mérlegelés alapján a kemoterápia lassú cseppszámmal újraindítható. Súlyos allergia, terápiarezisztens vérnyomásesés, fulladás esetén 0,5 mg epinephrint kell adni, amely ötpercenként ismételtető (maximum háromszor). Ebben az esetben is adunk a betegnek intravénásan szteroidot, illetve antihisztamint, valamint szükség szerint oxigént és bronchodilatátort. A kiváltó gyógyszert ilyenkor nem adjuk vissza [6].

Étvágyjavítás

A kortikoszteroidoknak erőteljes orexogonikus hatásuk van. A jelenség mögött álló hatásmechanizmus nem teljesen világos, de feltehetőleg összefügg azzal, hogy a szteroid erőteljesen csökkenti a gyulladást. Mellékhatásként izomvesztés léphet fel, amely miatt hosszú távon

nem alkalmazható, viszont egy-két hétig használva komoly életminőség-javulást érhetünk el. Ebben az esetben a választandó szteroid a prednisolon, mivel szemben a dexamethasonnal, itt kevésbé lép fel izomleépülés [7].

Nehézlégzés

A fájdalomhoz hasonlóan a nehézlégzés enyhítésében is szerepe lehet a szájon át vagy parenteralisan adagolt szteroidoknak. Első lépésben természetesen a fulladás okát kell tisztázni, majd oki terápia bevezetésére kerülhet sor. Több, dyspnoét okozó tünetegyüttes is jól reagál szteroidra (például vena cava superior szindróma, lymphangitis carcinomatosa), viszont a szer ronthatja a már amúgy is gyenge izmok működését, elsősorban a rekeszizomét, így adása mindig egyéni megfontolást igényel [7].

Légúti obstrukció

Kialakulhat endobronchialis folyamat (primer tüdőcarcinoma) vagy a környező szervek kompressziója következtében (például lymphoma, thymoma, pajzsmirigyrák, egyéb fej-nyaki tumorok). Ha a stenosis a légutakat legalább 75%-os mértékig elzárja, akkor dyspnoe, orthopnoe, köhögés, stridor, rekedtség, dysphagia, haemoptoe jelentkezik, a tünetek akután vagy szubakután lépnek fel. Kivizsgálásának része a mellkasi képalkotó vizsgálat, illetve az endoszkópos módszerrel (laryngo-, tracheo-, illetve bronchoszkópia) vett biopszia. Fenyegető elzáródás esetén intubációt vagy tracheotomiát végezhetünk. Kiegészítésként adjunk oxigént és kortikoszteroidot. A kortikoszteroid gyors enyhülést hozhat, ezt követően a szövettannak megfelelően adott szisztémás vagy lokális kezelés (radio-, illetve kemoterápia) hozhat hosszú távú javulást. Szubakut elzáródás palliatív megoldásként YAG-lézer, endobronchialis stent vagy brachytherápia jön szóba [8].

Toxikus tüdőkárosodás

A tüdő nagy felülete és jó vérellátása miatt különösen érzékeny a kemoterápia toxikus hatásaira. A tüdő kapillarisába jutnak el először a vénásan beadott gyógyszerek, így azok itt érik el maximális koncentrációjukat. Emellett a toxikus hatás létrejöttéhez szabad oxigéngyökökre van szükség. Mivel az oxigénkoncentráció a tüdő szöveteiben a legnagyobb, így a mitomycin, bleomycin, cyclophosphamid és a carmustin itt fejt ki a legnagyobb mértékű károsító hatását. A károsodás tüneteként fellépő hőemelkedés vagy láz, köhögés, fokozódó dyspnoe kialakulhat akután vagy fokozatosan. A toxikus tüdőkárosodás diagnózisát más kórok (fertőzés, tumor stb.) kizárása után mondhatjuk ki. Fizikális vizsgálattal cyanosist, tachypnoét, tachycardiát és a légzési segédizmok használatát állapíthatjuk meg. Műszeres vizsgálatok: vérgázanalízis, mellkasröntgen, tenyésztések, légzésfunkci-

ős vizsgálatok. Biztos diagnózist csak biopsziával kapunk. Terápiájának első lépéseként abbahagyjuk a toxikus szer adását. Szisztémás kortikoszteroid adása gyors javulást hoz a legtöbb esetben. Súlyosabb esetben diuretikumra és gépi lélegeztetésre is szükség lehet. Legfontosabb a megelőzés, bleomycin adásakor minimálisra kell csökkenteni az oxigén adását és el kell kerülni a mellkas radioterápiáját. A kezelés indítása előtt és a kezelés közben elvégzett szén-dioxid kilégzési teszttel (DLCO) korán felismerhetjük a toxikus károsodást [9].

Toxikus tüdőkárosodás célzott kezelése során is jelentkezhet. Az everolimus egy szelektív mTOR- (mammalian target of rapamycin) gátló per os készítmény, amely metasztatikus vese-, hormonreceptor-pozitív előrehaladott emlőrák és bizonyos neuroendokrin daganatok kezelésében került törzskönyvezésre. A kezelés nagyon gyakori ($\geq 10\%$) mellékhatásai közé tartozik a gyógyszer indukálta pneumonitis. Újonnan jelentkező dyspnoe, köhögés, hypoxia, pleurális folyadék esetén mindig ki kell zárni ennek lehetőségét. Mellkasröntgen, mellkas-CT-vizsgálat jellegzetes, a tüdő alsó lebenyében jelentkező tejüvegszerű homályt és fokális beszűrődéseket igazolhat. Nagyon fontos a betegek megfelelő oktatása, hogy minden új vagy súlyosbodó légúti tünetről azonnal számoljanak be. Azoknál a betegeknél, akiknél nem fertőzőes eredetű pneumonitisre gyanús radiológiai elváltozások alakulnak ki, és csak kevés tünete van vagy tünetmentesek, az everolimuskezelést dózismódosítás nélkül lehet folytatni. Amennyiben a tünetek közepesen súlyosak (második fokozat) vagy súlyosak (harmadik fokozat), a terápiát időszakosan fel kell függeszteni, illetve kortikoszteroidok alkalmazása válhat szükségessé, amíg a klinikai tünetek enyhülnek. A mellékhatás rendeződését követően megfelelő körültekintéssel a kezelés újraindítható [10].

Vena cava superior szindróma

A felső mediastinum tumorainak súlyos következménye a vena cava superior szindróma kialakulása. Leggyakoribb oka a tüdőrák (65%), más típusú primer daganat vagy áttét (10%), nem daganatos megbetegedés (12%), lymphoma (8%), ismeretlen primer tumor (5%). Tünetként dyspnoe, nyaki ödéma, köhögés, karödéma, mellkasi fájdalom és dysphagia észlelhető. Alapvető kezelése a radioterápia, azonban citosztatikumra jól reagáló disszeminált daganat (például lymphoma, kissejtes tüdőcarcinoma, csírasejt típusú heredaganat) esetén kemoterápiával kell kezdeni a kezelést. A kiegészítő kezelésként adagolt kortikoszteroidok csökkentik az ödémát és a gyulladást. Antikoaguláns adásával megelőzhető a thrombusképződés [7].

Gerincvelő-kompresszió

Számos tumor (emlő, tüdő, vese, hólyag, myeloma, prostata) metasztatízisa okozhat gerincvelő-kompressziót,

amely lokalizációja szerint 95%-ban extraduralis, 5%-ban epiduralis, 70%-ban a gerincvelő thoracalis, 20%-ban a lumbosacralis, 10%-ban cervicalis elhelyezkedésű.

Első tünetként a betegek több mint 90%-a centrális vagy gyöki hátfájalmat jelez. Az epiduralis metasztatízis kimutatásának standard módszere az MR. A prognózis elsősorban a kezelés megkezdése előtti állapottól függ. A kezelés előtt az ambuláns betegek 98%-a őrzi mozgásképességét, míg a kezelés előtt paraplegiás betegek mindössze 11%-a válik ambulánssá. A kezelés célja a normális neurológiai funkciók helyreállítása, majd fenntartása, lokálisan a további progresszió megelőzése és a fájdalom csillapítása. Ha az anamnézis és a neurológiai vizsgálat alapján gerincvelő-kompresszió merül fel, nagy dózisu iv. dexamethasonnal (10–100 mg) csökkenthetjük az ödémát, és ezzel javíthatjuk az idegműködést. A szteroid adását műtét, sugárterápia vagy a kettő kombinációja követi. A besugárzásnak az érintett csigolyán kívül az alatta és felette lévő két csigolyára kell kiterjednie. Azoknak a betegeknek, akik jól reagáltak a sugárterápiára, relapsus esetén újabb besugárzást lehet alkalmazni. A dekompresziós laminectomiát elsősorban azokban az esetekben kell elvégezni, amikor a neurológiai tünetek súlyosak (hólyag- és bélműködési zavar) vagy gyorsan romlanak, illetve ha progressziót észlelünk a szteroidkezelés és radioterápia ellenére (sugarrezisztens tumorok) [11].

Agyi áttét

A daganatos betegek 25–35%-ában, elsősorban tüdő-, vese- és emlőrákban, valamint melanoma malignumban lép fel. A centrális áttét gyanúját a fejfájás, agyidegsérülések, koordinációs zavar, izomgyengeség és a mentális állapot változásai kell, hogy felvessék. Előfordul, hogy görcsroham az első tünet. Papillaödéma ritkán jelentkezik, ha mégis, az a fokozott intracranialis nyomás jele. Ilyenkor hányinger, hányás is fellép. Neurológiai vizsgálat után CT-t vagy MR-t kell végezni, amelynek során ki kell zárni a cerebrovascularis történéseket (idős betegeknél) és a meningitist vagy az agytályogot (immunszupprimált betegek). A nagy dózisu kortikoszteroid, például dexamethason, az áttétek körüli ödéma csökkentésével a tüneteket néhány héten át nagyon eredményesen javítja. Intracranialis nyomásfokozódás esetén ezt mannitol vagy urea adásával egészíthetjük ki. Ezzel egy időben meg kell kezdeni az agy radioterápiáját. A sugárkezelés befejezése után fokozatosan csökkenthető a szteroid adagja, majd abbahagyható a kezelés. Ha a tünetek újra jelentkeznek, a szteroidok ismét jó hatással adhatók. Epilepsziás roham esetén („grand mal” vagy Jackson) a korábbi kezelést antiepileptikummal egészítjük ki. Ha kevés vagy szoliter az agyi áttét, sztereotaxiás besugárzás vagy – válogatott esetekben – műtéti eltávolítás is szóba jön [12].

Bélelzáródás

A malignus bélelzáródás a betegek 3–15%-ánál lép fel és rossz prognosztikai jel. Az elzáródás súlyos tüneteket okoz, és gyors életminőség-romlással jár. Gyanú esetén a diagnózist fizikális vizsgálatot követő képalkotókkal, natív hasi röntgen- és CT-vizsgálattal lehet megerősíteni. A kezelést a várható élettartam határozza meg. Jobb életkilátások esetén a műtét a választandó kezelés, rossz általános állapot és rövid várható élettartam esetén parenterális táplálás, opiátok, antikolinergikumok, somatostatin és szteroid kombinált adása enyhíthet a panaszokon. A kortikoszteroid a peritumorális ödéma és a só-víz kiválasztás csökkentésével javítja a bél átjárhatóságát, amivel enyhíti a tüneteket. Alacsony ára, könnyű használata miatt malignus bélelzáródásban a palliatív osztályokon gyakran alkalmaznak kortikoszteroidokat [13].

Immunterápiák mellékhatásainak kezelése

Az elmúlt években az immunterápia térhódításának lehetünk tanúi. Az immunterápia a sebészet, a sugárterápia és a hagyományos gyógyszeres kezelés mellett az onkológiai kezelés negyedik alappillérvé vált. Bizonyos szolid tumorok esetén az immunellenőrző pont (immune checkpoint) -gátló PD-1 (programmed cell death-1) és CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen) elleni monoklonális antitestek alkalmazása a mindennapi rutinellátás részévé vált hazánkban is. Az immunterápiák alkalmazása azonban új kihívást jelent az onkológusok számára, hiszen a kezelések során a hagyományos kemoterápiás, illetve célzott kezelésekre nem jellemző, új sajátos mellékhatásprofilal, az úgynevezett immunfüggő nemkívánatos eseményekkel kell szembenéznük (immune-related adverse events – irAEs). A leggyakoribb immunfüggő mellékhatások a bőrben, a gyomor-bél traktusban, a májban és az endokrin szervekben jelenhetnek meg. A mellékhatások különböző súlyosságúak lehetnek, ellátásuk minden esetben egyéni elbírálást igényel. Nagyon fontos a betegek oktatása, hogy időben jelentkezzenek a kezelőorvosnál, adekvát terápiával az életveszélyes állapotok elkerülhetőek. Súlyosabb mellékhatások esetén kortikoszteroid adása válhat szükségessé, illetve az alkalmazási előíratnak megfelelően a terápia végleges felfüggesztése is mérlegelendő. A téma aktualitását jelzi, hogy az ESMO (European Society for Medical Oncology) 2017 augusztusában adta ki azt a gyakorlati útmutatót, amelyben szervrendszerekre lebontva részletesen megadja a lehetséges mellékhatások kezelésének algoritmusát [14].

A fent részletezett indikációkban nincs arra nézve egységes ajánlás, hogy mikor melyik készítményt válasszuk, milyen dózist, beviteli formát alkalmazzunk, és meddig részesüljön a beteg az adott kezelésben. Minden esetben személyre szabottan kell eljárni. A 1. táblázatban az on-

1. táblázat | Glükokortikoidok dózisekvivalencia-rendszere

Glükokortikoid	Ekvivalens dózis (mg)	Felezési idő (óra)
Rövid hatású		
Cortison	20 mg	8–12
Hydrocortison (Cortef)	25 mg	8–12
Közepes hatású		
Methylprednisolon (Medrol, Metypred, Solu-Medrol)	4 mg	18–36
Prednisolon	5 mg	18–36
Hosszú hatású		
Dexamethason	0,75 mg	36–54

kológiai gyakorlatban leggyakrabban használt hatóanyagok dózisekvivalencia-rendszerét mutatjuk be, amely a különböző szteroidkészítmények azon egyszeri dózisévalentit jelenti, amely körülbelül megfelel a kortizol napi fiziológiai mennyiségének [15].

Metasztatikus kasztrációrezisztens prostatadaganat kezelése során alkalmazott szteroidok jelentősége

A metasztatikus kasztrációrezisztens prostatadaganat (mCRPC) kezelésében a prednisolon központi szerepet játszik, másodlagos hormonmanipulációként képes a progressziót lassítani, abirateronkezelésnél kötelező alkalmazni a gyógyszer okozta mineralokortikoid-túlsúly kivédésére.

A prednisolon fázis 2-es klinikai vizsgálata során azt tapasztalták, hogy a prednisolont önmagában alkalmazva mCRPC-ben szenvedő betegeknél 20–25%-kal csökkentette a PSA-szintet [16]. Hatékonysága miatt számos, az mCRPC kezelésére irányuló randomizált fázis 3-as klinikai vizsgálatban a prednisolont kontrollkarként alkalmazták. A kérdés az, hogy más kortikoszteroid is lehet-e hasonlóan hatékony.

A CRPC-ben alkalmazott kortikoszteroidok gátolják a hipofízis ACTH-termelését, amely az adrenalis androgének csökkent szintéziséhez vezet. A dexamethason prednisolonnál hosszabb felezési ideje az ACTH hatékonyabb szuppresszióját eredményezheti, amely magasabb antitumorális aktivitást válthat ki [17]. A dexamethason antiangiogén hatást fejt ki a prostatadaganatos sejtek falán, amelyet a glükokortikoidreceptor közvetít, amely a vascularis endothelialis növekedési faktor és az interleukin-8-expresszió csökkenését eredményezi [18].

Fenti klinikai adatok alapján feltételezhető, hogy a dexamethason a prednisolonnál hatékonyabb lehet az mCRPC kezelésében. A hipotézis megerősítésére *Venkitaraman és mtsai* randomizált fázis 2-es klinikai vizsgálat során hasonlították össze a dexamethasont és a predniso-

lont [19]. A vizsgálatban összesen 75 beteg vett részt, 39 beteg napi egyszeri 0,5 mg dexamethason-, 36 beteg naponta kétszer 5 mg prednisolonterápiában részesült.

A vizsgálat során azt tapasztalták, hogy a dexamethasonkar 39 betege közül 16-nál (41%) volt PSA-reakció, míg a prednisolonkaron ez 22% volt (36-ból nyolc beteg). Azoknál a betegeknél, akiknél a PSA-válasz értékelhető volt (rendelkeztek minimum két kezelés közben mért PSA-értékkel, minimum egyhetes különbséggel) a válaszreakció 47% volt a dexamethason- (16 a 34-ből), míg 24% a prednisoloncsoportban (nyolc a 33-ból).

A dexamethasonkaron a PSA-progresszióig eltelt idő átlagosan 9,7 hónap volt, míg a prednisolonkaron ez 5,1 hónap. A prednisoloncsoportba osztott 36 betegből 23-nál a biokémiai progressziót követően szintén dexamethasonot alkalmaztak. Közülük 19 volt alkalmas PSA-válasz értékelésére. Ebből a 19 betegből hétnél volt megfigyelhető PSA-válasz, miután a korábbi prednisolonnal történő kezelés során progressziót mutattak.

Összesen 43 betegnél volt mérhető a betegség a kiinduláskor. Az objektív válaszreakciók értéke RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) alapján 15% (három a 20-ból) volt a dexamethason- és 6% (egy a 18-ból) a prednisolonkaron.

Mindkét csoportban 13 beteg fájdalomcsillapító kezelésben részesült a kiinduláskor. A fájdalom mértéke, a fájdalomcsillapítók szedésének mennyisége, EQ-5D egészségi érték a vizsgálat során javult. Nem volt szignifikáns különbség a két csoport között, bár a dexamethasoncsoportban ebből a szempontból is kedvezőbb tendencia mutatkozott. Tolerálhatóság és biztonság szempontjából nem volt szignifikáns különbség a két hatóanyag között.

A vizsgálat azért fontos, mert ez az egyetlen tanulmány, amely során az mCRPC kezelésében alkalmazott különböző kortikoszteroidok összehasonlítására került sor.

Az eredmények igazolják azt a feltevést, amely szerint a napi 0,5 mg dexamethason hatékonyabb a CRPC kezelésében, mint a 10 mg prednisolon.

Jelen tanulmánynak azonban számos korlátja van. A kis betegszám miatt kellő statisztikai konzekvencia nem vonható le, másrészt bár a prednisolonnal kezelt betegeknél a dexamethasonra való áttérés pozitív eredményt hozott, nem lehet kizárni annak a lehetőségét, hogy ez egy megvonási reakció, amelyet a prednisolonkezelés abahagyása váltott ki.

Ennek ellenére a vizsgálat kulcsfontosságú, hiszen az mCRPC kezelésében eddig legmegfelelőbbnek gondolt kortikoszteroid, a prednisolon szerepe megkérdőjelezhető. A jövőben várható annak a vizsgálatnak az eredménye, amelyben a már törzskönyvezett abirateronkészítménynél kötelezően alkalmazandó prednisolont dexamethasonra cserélték.

Kortikoszteroidok mellékhatásai és azok kezelése

A kortikoszteroidok onkológia gyakorlatban történő alkalmazása során azt az általános elvet követjük, hogy mérlegeljük a kezelés előnyeit a lehetséges mellékhatásokkal szemben.

A lehetséges mellékhatások megelőzése érdekében hosszú távú kezelés esetén a lehető legalacsonyabb kortikoszteroiddózist kell alkalmazni. Ez azonban nem érvényes a rövid távú használatra, amikor a maximális hatékonyság és a tünetek mielőbbi csökkentése érdekében a magasabb dózis használata indokolt. A hosszú távú kezelés során immunszuppresszió, hyperglykaemia, hypertonia, dyslipidaemia, akut pszichés megbetegedés lehetőségével is számolni kell, gyakori jelenség a véraláfutás, hízás, különböző bőrelváltozások (striák, lokálisan alkalmazva atrophia). Nem szteroid gyulladásgátlókkal kombinálva a gyomornyálkahártya-károsodás, gyomorvérzés kockázata nő.

A kortikoszteroidkezelés gyakori mellékhatása továbbá a szájüregi candidiasis, amelyet általában hatékonyan meg lehet szüntetni lokális antifungális szerekkel. Mind a rövid, mind a hosszú távú kortikoszteroidkezelés izombántalmakat okozhat.

A kortikoszteroidok hosszú távú használata szteroidfüggőséghez vezethet. A kortikoszteroidok tartós adása utáni hirtelen megvonása akut mellékvese-elégtelenséget válthat ki. Az elvonási tünetek megelőzése érdekében a kortikoszteroiddózist fokozatosan kell csökkenteni. Nincs hivatalos ajánlás az adagolásra vonatkozóan, de a gyakorlat azt mutatja, hogy érdemes lépcsőzetesen csökkenteni az adagot a kezdő dózis függvényében [15].

Következtetések

Az onkológiai gyakorlatban a glükokortikoidokat az esetek többségében tüneti terápiaként alkalmazzuk. Egyes daganatok kezelésének elengedhetetlen feltétele a kortikoszteroidok adása. A beteg állapotának gondos felmérése, kísérő betegségek feltárása, az addig alkalmazott terápia dönti el, hogy milyen dózisban és időtartamban adjunk glükokortikoidokat. Különös figyelmet kell fordítani a lehetséges mellékhatásokra, amelyek közül több akár az alapbetegség progresszióját vetheti fel.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők egy-egy fejezet megírásával járultak hozzá az összefoglaló kézirat elkészítéséhez, felsorolásuk sorrendjével csökkenő jelentőségben. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Fonyó A. Textbook of medicinal physiology. [Az orvosi élettan tankönyve.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2014. [Hungarian]
- [2] Nicolaidis NC, Galata Z, Kino T, et al. The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function. *Steroids* 2010; 75: 1–12.
- [3] Zelena D, Makara BG. Steroids: The physiological and pharmacological effects of glucocorticoids. [Szteroidok: A glükokortikoidok élettani és gyógyszerterapeutikai hatásai.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 1415–1425. [Hungarian]
- [4] Leppert W, Buss T. The role of corticosteroids in the treatment of pain in cancer patients. *Curr Pain Headache Rep.* 2012; 16: 307–313.
- [5] Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol.* 2016; 27(Suppl 5): v119–v133.
- [6] Boulanger J, Boursicot JN, Cournoyer G, et al. Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: CEPO review and clinical recommendations. *Curr Oncol.* 2014; 21: e630–e641.
- [7] Wooldridge JE, Anderson CM, Perry MC. Corticosteroids in advanced cancer. *Oncology* 2001; 15: 225–236.
- [8] Kloke M, Cherny N, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Treatment of dyspnoea in advanced cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2015; 26(Suppl 5): v169–v173.
- [9] Simpson, AB, Paul J, Graham J, et al. Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west of Scotland 1991–95: a review of patients with germ cell tumours. *Br J Cancer* 1998; 78: 1061–1066.
- [10] Grünwald V, Weikert S, Pavel ME, et al. Practical management of everolimus-related toxicities in patients with advanced solid tumors. *Onkologie* 2013; 36: 295–302.
- [11] Yáñez ML, Miller JJ, Batchelor TT. Diagnosis and treatment of epidural metastases. *Cancer* 2017; 123: 1106–1114.
- [12] Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurol Clin N Am.* 2003; 21: 1–23.
- [13] Feuer DJ, Broadley K. Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2): CD001219.
- [14] Haanen JB, Carbone F, Robert C, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(Suppl 4): iv119–iv142.
- [15] Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013; 9: 30.
- [16] Fossá SD, Snee PH, Brausi M, et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 62–71.
- [17] Eichholz A, Ferraldeschi R, Attard G, et al. Putting the brakes on continued androgen receptor signaling in castration-resistant prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 360: 68–75.
- [18] Yano A, Fujii Y, Iwai A, et al. Glucocorticoids suppress tumor angiogenesis and in vivo growth of prostate cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 3003–3009.
- [19] Venkitaraman R, Lorente D, Murthy V. A randomised phase 2 trial of dexamethasone versus prednisolone in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2015; 67: 673–679.

(Küronya Zsófia dr.,
Budapest, Ráth Gy. u. 7–9., 1122
e-mail: kuronyaz@gmail.com)

„Fortuna vitrea est: tum cum splendet frangitur.” (Publilius Syrus)
(A szerencse üvegből van: mikor legszebben ragyog, akkor török el.)

Felhívás előfizetésre

Legyen Olvasónk a következő évben is!

Fizessen elő az *Orvosi Hetilap* 2018-as évfolyamára!

Egy füzet ára: 950 Ft.

Éves előfizetési díj: 39 900 Ft, nyugdíjasoknak: 29 925 Ft.

Az online változat éves előfizetési díja: 24 990 Ft.