

## KOMPLIKACE U PACIENTŮ S NÁDOROVÝM ONEMOCNĚNÍM

- \* Paraneoplastický syndrom
- \* Urgentní metabolické komplikace (Tumorolýza)
- \* Poškození orgánů
  - játra (hepatotoxicita)
  - ledviny (nefrotoxicita)
  - kostní dřeň
  - gastrointestinální trakt
  - CNS, srdce, gonády, plíce, cévy
- \* Infekce (sepsis)
- \* Rezistence na chemoterapii

## Paraneoplastický syndrom

- \* ektopická tvorba ACTH (ACTH-like substance; zvýšená tvorba prekursoru: proopiomelanokortin)
  - adrenální hyperplazie a hyperkortisolismus - Cushingův syndrom
  - (delece antionkogenu → nadprodukce C-fos onkogenu)

Výskyt: malobuněčný karcinom plic  
bronchiální karcinoid  
karcinom thymu, pankreatu  
feochromocytom, medulární ca-thyreoidey  
karcinoid GIT, adenokarcinomy, jiné

## \* Neadekvátní sekrece ADH (SIADH)

(arginin-vasopresin n. like substance)  
*Hyponatremie, zvýšení U-osmolalirity + U-Na<sup>+</sup>>20 mmol/l, euvolemie, normální renální funkce, normální funkce nadledvin a štítné žlázy (vyloučit jiné příčiny hyponatremie)*

Výskyt: karcinom plic (malobuněčný)

## \* Hypokalcemie

Nález častější u **ca-metastáz do kostí**, méně u tumorů secernujících kalcitonin (**medulární karcinom thyreoidey**); *Chvostkův příznak*

## \* Osteogenní osteomalacie

hypofosfatemie, hyperfosfaturie, snížení kalcitriolu, renální glykosurie, normokalcemie s normálním PTH, zvýšení ALP (inhibice konverze na 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> a sekrece „fosfaturické substance“ tumorem)

Výskyt: **benigní mesenchymální tumory** (hemangiomy, hemangiopericytomy vzácně u myeloma multiplex nebo karcinomu prostaty)

## \* Produkce kalcitoninu

Výskyt u medulárního karcinomu thyreoidey (z C-buněk)

*(Brání uvolnění Ca z kostí; zvýšení renální exkrece Ca, Na<sup>+</sup>, fosfátu)*

Monitorování kalcitoninu v séru též u MEN 2, feochromocytomu, adenomu parathyreoidey; ca-plic)

\* **Produkce chromograninu A**

68-kDa glykoprotein v neurosekrečních granulech a buňkách APUDomů (Amine Precursor Uptake a. Decarboxylation cells); váže se na intravezikulární Ca; účinek jako pankreostatin (inhibuje sekreci insulinu a somatostatinu)

**Výskyt:** karcinom plic malobuněčný, neuroendokrinní tumory

\* **Produkce gonadotropinů**

(FSH, LH, hCG; b-hCG)

*U mužů neobjasněná gynekomastie*

**Výskyt:** nádory hypofýzy, gestační trofoblastické, ze zárodečných buněk, hepatoblastom, bronchogenní karcinom, nádory GIT

\* **Produkce placentálního laktogenu, prolaktinu, GH-releasing hormonu a threotropní substance**

**hPL** někdy u **non-trofoblastických non-gonadálních TU**; u **netěhotných žen známka malignity (!)**;

**zvýšení GH** někdy u **ca-plic a žaludku** (akromegalie)

**prolaktin** někdy u **ca-plic, kolon, prsu, vaječníku, hrdla dělohy a hypernefromu**

**TSH (substance)**: asociace *hyperthyreoidismu s trofoblastovými TU*

• **Hypoglykemie**

Insulinom běžně; u nádorů neostrůvkových je hypoglykemie neobvyklým paraneoplastickým syndromem

**Výskyt:** **mensenchymové nádory** (sarkomy, mesotheliomy), vzácně: **adrenální tumory, GIT-nádory** (jde o velké nádory infiltrující do jater)

**Pacient má hypoglykemii a neurologické abnormality**

*Mechanismus vzniku: produkce nesupresibilního růstového faktoru podobného insulinu (IGF-1 a 2), hypermetabolismus glukosy, produkce substance stimující ektopické uvolnění insulinu, masivní infiltrace jater, produkce insulinového inhibitoru v játrech, proliferace insulinového receptoru; především produkce IGF tumorem (somatomediny)*

**Hematologické projevy**

\* **Erythrocytóza**

u nádoru ledviny (Gravitz; Wilms vzácněji)

**zvýšení erythropoetinu**;

u hepatomu, u mozečkových hemangioblastomů, dále: uterinní fibroidy, adrenální nádory (feochromocytom)

Odlišit od polycythemie rubra vera, od arteriální desaturace

\* **Anemie** (nejčastěji normocytová normochromní anemie u chronických nemocí)

Asociace s **autoimunitní hemolytickou anemií** (u chron. lymf. leukemie a lymfomů)

*Pozitivní antiglobulinový test, sníž. haptoglobin, zvýšení LD*

\* **Granulocytóza**

Zvýšení leuko nad  $15 \times 10^9/l$  u Tu obvyklé (bez infekce nebo leukemie)

**Monocytóza** u Hodgkinovy choroby, u lymfomů, též Tu plic, žaludku, mozku, pankreatu, melanomu

*Rozdíl od chron. myeloid. leukemie, kde jsou nezralé bb., pozitivní Philadelphia chromosom, zvýšená leuko-ALP; zvýšený  $B_{12}$  a  $B_{12}$ -binding capacity*

U granulocytózy sdružené s Tu je zvýšení růstových faktorů (GM-CSF), IL-3, IL-1 atd.

\* **Granulocytopenie**

Typická jako sekundární po chemoterapii (snad i nádor produkuje faktor inhibující granulopoezu)

\* **Thrombocytóza**

Relativně častá u pacientů s karcinomem, sdružená s Hodgkinem, lymfomy, leukemiemi

Ale též u nenádorových (záněty, hemorhagie, postsplenoektomická, u hemolyt. anemie

Primární u polycythemia rubra

\* **Thrombocytopenie**

Typicky jako sekundární po chemoterapii a radiaci

Syndrom podobný idiopatické trombocytopenické purpře bývá u lymfoidních malignit

\* **Eosinofilie**

častá u Hodgkina a mycosis fungoides

\* **Bazofilie**

u myeloproliferativních chorob (chron. myeloid. leukemie)

\* **Koagulopatie, diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC)**

velmi často u pacientů s rakovinou je zvýšení fibrinu, fibrinogen-degradačních produktů, trombocytóza, hyperfibrinogenemia reprezentující překompenzovanou DIC s fibrinolýzou

*(kombinace abnormálního prothrombinového času s trombocytopenií a hyperfibrinogenemií; průkaz fibrin-degradačních produktů)*

\* **Nonbakteriální thrombotická endokarditida**

s nebo bez DIC vede k hemorhagickým nebo thrombotickým komplikacím: embolie do mozku

**častá u adenokarcinomů plic**

## Gastrointestinální projevy

\* **Exudační enteropatie**

*Pro zvýšenou permeabilitu sliznice střeva, pro erozi nebo ulceraci, lymfatickou obstrukci (ztráta proteinů neodvisí od velikosti molekuly; ztrácí se však i látky transportované proteiny)*

*Obvykle není z počátku hypoproteinemie*

*(aminokyseliny se vstřebávají zpět - hyperkatabolismus aminokyselin)*

Diagnóza: clearance  $a_1$ - antitrypsinu ze stolice

\* **Anorexie, kachexie**

Ztráta hmotnosti o  $>10\%$ , asi u 50 % pacientů (multi-faktoriální příčina; zvýšení IL-1b, TNF-a, IL-6, IFN-g, serotoninu

Harris-Benedictova rovnice (stanovení potřeby bazální energie)

## Renální projevy non-renální malignity

### \* Glomerulopatie

Zvláště u starších projevů membránové nefropatie (idiopatický nefrotický syndrom)

Výskyt: až u 60 % nádorů žaludku, plic, tlustého střeva (granulární depozity Ig a komplementu) u Hodgina bývají glomerulopatie s minimálními změnami

### \* Mikrovaskulární léze

Po chemoterapii často hemolyticko-uremický syndrom

Výskyt: obrovské hemangiomy, hemangioendotheliomy, akutní promyelocytová leukemie, karcinomy prostaty, žaludku, pankreatu

Renální vaskulitida u kryoglobulinemie

## URGENTNÍ METABOLICKÉ KOMPLIKACE

### \* Hyperkalcemie

Nejčastější život ohrožující komplikace (15-20 případů na 100 000 osob)

Výskyt: **myelom, karcinom prsu**, dále nemalobuňný ca-plicé odlišit od primárního hyperparathyreoidismu (je obvykle asympt.)

Normální nebo nízký imunoreaktivní PTH, ale vysoký PTH-like protein (PTH-RP) prakticky vylučují primární hyperparathyreoidismus

Měřit nebo počítat ionizovaný Ca

Známky PTH-stimulace: zvýšená reabsorpce Ca v tubulech, hypofosfatemie s hyperfosfaturií, zvýšení nefrogenního cAMP

Primární hyperparathyreóza způsobená adenomem parathyreoidy je obvykle součástí MEN 1 n. 2.

Hyperkalcemii způsobje dále (pro osteoresorpci):

- zvýšení  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (u Hodgkina i non.Hodgkin lymfomů, myelomu) pro zvýšenou enzymovou konverzi (vitamin D-hydroxylasa)  $1\text{-OH}$  na  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$
- prostaglandiny ((PGE)
- zvýšení osteoklasty aktivujícího faktoru, TGF, IL-6, IL-1, TNFb ("alespoň *in vitro*)

### \* Hyperurikemie

**akutní urátová nefropatie** (sekundárně po chemoterapii:)

Výskyt: **myeloproliferativní choroby** (velké lymfomy, chronická i akutní leukemie)

Terapie: **Hyperhydratace a alkalinizace** (pH moče >7,0), nedávat salicyláty a thiazidy (!); aplikovat **allopurinolu**

### \* Syndrom tumorolýzy

Důsledek rychlého uvolnění intracelulárních substancí při rozpadu nádoru do krevního oběhu

Známky: **hyperurikemie, hyperkalcemie, hyperfosfatemie, hypokalcemie**

(důsledek: srdeční arytmie pro hyper- $\text{K}^+$ , renální selhání, křeče až tetanie)

**Při cytotoxické terapii (též po INF $\alpha$ , tamoxifenu, cladribinu, intrathek. methotrexátu):**

**lymfomy, leukemie**

### \* Laktacidóza, typ B

ne častá ale závažná komplikace (snížení pH, B-laktát > 2 mmol/l (nad 4 mmol/l: velmi špatná prognóza) **zvýšená produkce ale snížená utilizace**

Výskyt: hematologické malignity, rozsáhlé metastázy; též poškození jaterní funkce (azidothymidin, fialuridin)

### \* Hypoglykemie

Výskyt: insulinomy; někdy i neostrůvkové Tu (fibrosarkomy, leiomyomy, mesotheliomy)

Příčina: tvorba **insulin-like substancí**, zvýšená potřeba glukosy nádorem, selhání regulačních mechanismů (kupř. snížení růstového hormonu, játra) **Nesupresibilní insulin-like růstové faktory (somatomediny, IGF 1 a 2, IGF-binding proteiny)**

### \* Adrenokortikální insuficience

Destrukce kůry nadledvinek bývá (málo) u metastazujících karcinomů do kůry, ale častá pro chirurgické (adrenalektomie) nebo lékové poškození jako je mitotan a inhibitory steroidní syntézy

(aminoglutethimid, chronická aplikace glukokortikoidů)

Známky: mírná acidóza (bez anion-gap), hyponatremie, hypokalemie (*hyperpigmentace, posturální hypotenze, slabost, úbytek na váze*)

Stimulovat aplikací ACTH

### Poškození orgánových funkcí při protinádorové terapii

- \* Hepatotoxicita: GMT, AST (mAST, index), ALT, ALP, prothr.
- Nefrotoxicita: U-NAG, mikroalbuminurie, a<sub>1</sub> mikrog, cystatin C
- Kardiotoxicita: troponin T (I), CK-MB
- Poškození krvevotvorby: thrombo, leuko, ery
- Poškození imunitní obrany: (IgG, A, M)
- \* Neurotoxicita: S-100 B, index hemato-likv. bariery
- \* Poškození sliznic GIT: clearance a<sub>1</sub>-antitrypsinu
- Hypersenzitivní reakce: (eosinofilie, IgE ?)
- Vaskulární toxicita: endothelin 1
- \* Poškození gonád: FSH, LH, prolaktin, estradiol, progesteron  
testosteron, DHEA-S)

Transplantace kostní dřeně