

# Stany nagłe w onkologii: patofizjologia, objawy, rozpoznawanie i leczenie

Mark A. Lewis, MD, Andrea Wahner Hendrickson, MD, PhD, Timothy J. Moynihan, MD

CA Cancer J Clin 2011, 61: 287-314.

## STRESZCZENIE

Stan nagły może wystąpić w przebiegu nowotworu w każdej chwili, od czasu zgłoszenia się chorego z początkowymi objawami do schyłkowego stadium choroby. Chociaż niektóre ze stanów nagłych są związane z leczeniem przeciwnowotworowym, czas ich występowania nie ogranicza się do przedziału między ustaleniem wstępnego rozpoznania a zakończeniem leczenia przyczynowego. U chorych z nawrotem nowotworu stan nagły może wystąpić długo po tym, gdy onkolog przekazał dalszą opiekę nad chorym lekarzowi podstawowej opieki zdrowotnej. Ważne jest zatem, by lekarz miał świadomość przebytego przez chorego leczenia przeciwnowotworowego oraz znał potencjalne powikłania, na które jest on narażony. Szybkie ustalenie rozpoznania stanu nagłego i podjęcie właściwego postępowania może przedłużyć życie oraz poprawić jego jakość, nawet u chorych w schyłkowym okresie życia. W niniejszym artykule omówiono takie stany nagłe, jak hiperkalcemia, hiponatremia, hipoglikemia, zespół rozpadu guza, tamponada serca, zespół żyły głównej górnej, gorączka neutropeniczna, kompresja rdzenia kręgowego, zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, napady padaczkowe, zespół nadmiernej lepkości krwi, leukostaza oraz obturacja dróg oddechowych u chorych na nowotwory. Przedstawiono również stany nagłe związane z chemioterapią.

## WPROWADZENIE

Niniejszy artykuł dotyczy patofizjologii, objawów, rozpoznawania i leczenia stanów nagłych często spotykanych w hematologii i onkologii. Wyróżniono stany nagłe o podłożu metabolicznym, dotyczące układu krążenia, związane z zakażeniem, neurologiczne, hematologiczne lub związane z układem oddechowym, podkreślając brak ich swoistości zależnej od choroby podstawowej. Intencją autorów było ułatwienie rozpoznawania stanów nagłych w trakcie rutynowego badania chorego. Chorzy w takiej sytuacji klinicznej wymagają szybkiego ustalenia rozpoznania i wdrożenia leczenia. Omówiono również zagadnienia związane z wyznaczaniem leków i reakcjami anafilaktycznymi u chorych poddawanych chemioterapii.

**Dr Lewis,**  
Senior Hematology and Oncology  
Fellow, Division of Hematology,  
Department of Oncology,  
Mayo Clinic College of Medicine,  
Rochester, MN, Stany Zjednoczone.

**Dr Hendrickson,**  
Senior Medical Oncology Fellow,  
Division of Hematology, Department  
of Oncology, Mayo Clinic College of  
Medicine, Rochester, MN,  
Stany Zjednoczone.

**Dr Moynihan,**  
Associate Professor, Medical  
Oncology, Department of Oncology,  
Mayo Clinic College of Medicine,  
Rochester, MN, Stany Zjednoczone.

**Adres do korespondencji:**  
Timothy J. Moynihan, MD,  
Department of Oncology, Mayo  
Clinic, 200 First St SW, Rochester,  
MN 55905, USA; e-mail: Moynihan.  
Timothy@mayo.edu

**Oświadczenie**  
Autorzy nie zgłaszają żadnych  
konfliktów interesów związanych  
z tym artykułem.

## METABOLICZNE STANY NAGŁE

## Hiperkalcemia

*Patofizjologia*

Hiperkalcemia pojawia się w przebiegu nowotworu u jednej trzeciej chorych.<sup>1</sup> Wśród chorych hospitalizowanych z powodu hiperkalcemii najczęstszą jej przyczyną jest nowotwór złośliwy. W populacji niechorujących na nowotwory hiperkalcemia jest związana głównie z pierwotną nadczynnością przytarczyc.<sup>2</sup> Hiperkalcemia występuje zwykle w przebiegu raka piersi, raka płuca i raka nerkowokomórkowego, szpiczaka mnogiego, a także białaczki z komórek T i chłoniaków u dorosłych.<sup>1,3</sup> Stężenie wapnia w surowicy chorych na nowotwory zwiększa się w następstwie różnych mechanizmów. Należą do nich: systemowe uwalnianie peptydu związanego z parathormonem (parathyroid hormone-related peptide, PTHrP) przez guz niezależne od występowania lub braku przerzutów w kościach, miejscowa parakrynną stymulacja osteoklastów przez przerzuty do kości powodująca osteolizę oraz systemowe wydzielanie analogów witaminy D przez nowotwór, również niekoniecznie determinowane przerzutami w kościach.<sup>4</sup>

U 80% chorych przyczyną hiperkalcemii występującej w przebiegu nowotworu jest wydzielanie przez guz PTHrP do układu krążenia.<sup>4</sup> Z uwagi na podobieństwo do parathormonu (PTH) PTHrP może naśladować jego oddziaływanie na kości i nerki. W przeciwieństwie jednak do PTH, PTHrP nie wpływa na wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym.<sup>5</sup> Skutek działania PTHrP stanowi przykład rzeczywistego zespołu paranowotworowego (tj. zespołu objawów wywołanych przez nowotwór, które nie są ograniczone do jego bezpośredniego sąsiedztwa). Krążący PTHrP powoduje bowiem resorpcję kości i retencję wapnia w nerkach. Ta tzw. humoralna hiperkalcemia zwykle jest charakterystyczna dla raków płaskonabłonkowych wywodzących się z dróg oddechowych, przewodu pokarmowego lub układu moczowo-płciowego, choć bywa także obserwowana u chorych na raka piersi, nerki, szyjki i trzonu macicy oraz jajnika.

Przerzuty do kości mogą skutkować miejscowym działaniem parakrynnym przez wytwarzanie kilku czynników stymulujących osteoklasty, co przekłada się na resorpcję kości, której skutkiem jest hiperkalcemia i niszczenie kości.<sup>6</sup> Takie zjawiska najczęściej występują w przebiegu raka piersi z przerzutami lub szpiczaka mnogiego. Rak gruczołu krokowego często powoduje przerzuty do kości, ale rzadko są one przyczyną hiperkalcemii. Jest to przykład, który dowodzi, że hiperkalcemia jest następstwem swoistych interakcji między nowotworem a kością powodujących uwalnianie wapnia, a nie bezpośrednim skutkiem przerzutu do

kości. Za pomocą nowych leków, w tym zmieniających ligand aktywatora receptora dla czynnika jądrowego  $\kappa\text{B}$  (receptor activator of nuclear factor  $\kappa\text{B}$ , RANKL) (denozumab) lub hamujących osteoklastogenezę (osteoprotegeryna), można zmodyfikować mikrośrodowisko nowotworu, powstrzymując resorpcję kości i nie dopuszczając do powstania hiperkalcemii.

Bardzo rzadko zdarza się wytwarzanie PTH przez sam nowotwór.<sup>7</sup>

Rzadszą przyczyną hiperkalcemii w przebiegu nowotworów jest wytwarzanie przez guz analogów witaminy D. Chłoniaki niezziarnicze i chłoniak Hodgkina mogą powodować zwiększenie stężenia kalcytriolu.<sup>8</sup>

*Objawy*

Objawy hiperkalcemii są nieswoiste, a opóźnienie jej rozpoznania zwiększa chorobowość i umieralność.<sup>9</sup> W celu ułatwienia zapamiętania objawów występujących w przebiegu hiperkalcemii, takich jak ból kości, kamica nerkowa, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej oraz zaburzenia świadomości, w krajach anglojęzycznych wykorzystuje się określenie mnemotechniczne: kości, kamienie, jęki i zawrozczenie (ang. bones, stones, moans, groans). Przyczyną bólu kostnego jest częściej miejscowe oddziaływanie drobnych przerzutów niż masywne uwalnianie wapnia. Nawet nasilona hiperkalciuria nie zawsze powoduje powstawanie złożeń w układzie moczowym z uwagi na różnice w stężeniach soli mineralnych w moczu niezbędnych do wytrącania się kamieni.<sup>10</sup> Bóle jamy brzusznej powstają w następstwie zaburzenia motoryki jelit, rozwoju zapalenia trzustki lub nasilonego zapaarcia. Zaburzenia świadomości przyjmują postać od letargu do śpiączki. Hiperkalcemia powoduje również skrócenie odstępu QT i wystąpienie zaburzeń rytmu serca.

*Rozpoznawanie*

Najbardziej wiarygodnym badaniem diagnostycznym jest oznaczenie stężenia wapnia zjonizowanego. Uważa się je za zwiększone, gdy przekracza 1,29 mmol/l.<sup>11</sup> Ważne jest skorygowanie stężenia wapnia u chorych z hipoalbuminemią. Służy temu następujący wzór: wapń skorygowany w mg/dl = oznaczone stężenie wapnia całkowitego w mg/dl + 0,8(4 – oznaczone stężenie albumin w g/dl).<sup>12</sup> Wystąpienie objawów nie jest związane z określoną bezwzględną wartością stężenia wapnia, a szybkość narastania stężenia wapnia odgrywa prawdopodobnie większą rolę niż nasilenie hiperkalcemii w danej chwili. Stosunkowo duże stężenie może być tolerowane, jeśli narastało stopniowo.<sup>13</sup>

Nie udowodniono wpływu oznaczania stężenia PTHrP na wyniki leczenia i nie powinno ono wpływać na pierwotnie podejmowane postępowanie. Hiperkalcemii zależną od PTHrP należy podejrzewać,

TABELA 1

Leczenie chorych z hiperkalcemią		
Lek	Standardowa dawka	Uwagi
Sól fizjologiczna	Szybki wlew 300-500 ml/h do czasu osiągnięcia euwolemii	Należy zachować ostrożność u chorych z niewydolnością krążenia
Furosemid	20-40 mg iv co 12-24 h	Tylko po odpowiednim nawodnieniu
Pamidronian	60-90 mg iv	Należy dostosować czas wlewu do klirensu kreatyniny
Kwas zoledronowy	4 mg iv	Alternatywne leczenie chorych z niewydolnością nerek
Kalcytonina	4-8 j.m./kg sc lub iv co 12 h	Szybko dochodzi do tachyfilaksji
Steroidy	Hydrokortyzon 100 mg iv co 6 h lub prednizon 60 mg/24 h doustnie	Znaczenie zwykle u chorych na chłoniaki; można się spodziewać hiperglikemii
Mitramycyna lub gal		Znaczenie jedynie historyczne
Denozumab	W trakcie badań	Obecnie zarejestrowany jedynie do zapobiegania powikłaniom kostnym spowodowanym przerzutami

iv – dożylnie, sc – podskórnie.

uwzględniając typ nowotworu, zwłaszcza wówczas, gdy nie uwidoczono przerzutów w kościach. W przypadku chorych, u których stężenia PTHrP przekraczają 12 pmol/l, odpowiedź na leczenie bisfosfonianami może być gorsza i są oni bardziej narażeni na nawrót hiperkalcemii.<sup>14</sup> Najpowszechniej dostępnym testem jest oznaczenie stężenia chlorku sodu. Jego wartość mniejsza niż 100 mEq/l nasuwa podejrzenie hiperkalcemii humoralnej.<sup>15</sup> Oznaczenie stężenia PTH jest konieczne w celu rozpoznania lub wykluczenia pierwotnej nadczynności przytarczyc. Trzeba jednak dodać, że u chorych z hiperkalcemią humoralną stężenia te są często nieduże z powodu zahamowania uwalniania endogennego PTH przez ujemne sprzężenie zwrotne wywołane za pośrednictwem PTHrP.

#### Leczenie

Wśród chorych na nowotwory złośliwe leczonych w warunkach szpitalnych z powodu hiperkalcemii umieralność w ciągu 30 dni sięga 50%.<sup>16</sup> Nawet w przypadku chorych na zaawansowany nowotwór, u których działania zmierzające do redukcji stężenia wapnia nie wydłużają wyraźnie czasu przeżycia, obserwuje się paliatywne łagodzenie objawów zależnych od hiperkalcemii.<sup>16</sup> Wystąpienie objawowej hiperkalcemii wymaga pilnej interwencji (tab. 1).

Postępowanie terapeutyczne polega przede wszystkim na nawodnieniu, ponieważ u większości chorych z mającą znaczenie kliniczne hiperkalcemią niedobór wewnątrznaczyniowej objętości płynów jest znaczny. Wyrównanie niedoboru płynów ułatwia przywrócenie prawidłowej objętości diurezy. Chorym z zachowaną czynnością skurczową lewej komory serca

można bezpiecznie podawać fizjologiczny roztwór soli z prędkością 500 ml/h do czasu ustąpienia hipowolemii. Gdy to nastąpi, można rozpocząć podawanie leków moczopędnych, np. furosemidu w dawce 40 mg dożylnie (iv) co 12-24 h, w celu ułatwienia wydalania wapnia z moczem. Nie powinno się stosować tiazydowych leków moczopędnych, które nasilają wychwyty zwrotny wapnia z moczu. Konieczne jest też ograniczenie podaży wapnia i witaminy D ze źródeł egzogennych. Powinno się unikać dożylnego podawania fosforanów, jeśli bowiem wartość współczynnika wapniowo-fosforanowego przekroczy 70 mg/dl, może dojść do kalcyfilaksji. Dawniej podawano fosforany doustnie z intencją zmniejszenia hiperkalcemii przez wiązanie wapnia w jelitach, obecnie jednak metoda ta jest rzadko stosowana.

Bisfosfoniany hamują resorpcję kości przez osteoklasty, jednak nawet jeśli są podawane dożylnie, nie zmniejszają stężenia wapnia wystarczająco szybko, by zastąpić intensywne nawadnianie w początkowym okresie leczenia. Stężenie wapnia zmniejsza się zazwyczaj w ciągu 48-96 godzin od rozpoczęcia wlewu i osiąga najmniejszą wartość po tygodniu leczenia.<sup>4</sup> U chorych z ubytkami uzębienia podawanie bisfosfonianów może niekiedy być przyczyną martwicy zuchwy. Częstszymi działaniami niepożądanymi są silne bóle kości, zapalenie oka,<sup>17</sup> zaburzenia elektrolitowe z tzw. odbicia, w tym hipofosfatemia lub hipokalcemia,<sup>18</sup> a czasem przedślonkowe zaburzenia rytmu serca.<sup>19</sup> Kwas zoledronowy w dawce 4 mg można podawać we wlewie dożylnym szybciej niż pamidronian w dawce 60-90 mg (15 min vs 2 h). Stosowanie kwasu zoledronowego jest jednak względnie przeciwwskazane u chorych z na-

siloną niewydolnością nerek (wskaźnik przesączania kłębuszkowego <30 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy >3,0 mg/dl) z uwagi na zagrożenie wystąpieniem ostrej martwicy cewek nerkowych. Bezpieczniejsze jest podanie pamidronianu w trwającym dłużej wlewie kroplowym (4-6 h), przy czym jednak istnieje ryzyko uszkodzenia czynności nerek w następstwie ogniskowego segmentalnego zwapnienia kłębuszków nerkowych.<sup>20</sup> Szybszą i mniej ryzykowną metodą zwalczania hiperkalcemii u chorych z upośledzoną czynnością nerek jest hemodializa.<sup>21</sup> Jej zastosowanie pozwala również na zmniejszenie stężenia wapnia u chorych z zastoinową niewydolnością serca lub w innych warunkach, które wykluczają podanie dożylnie dużych objętości płynów.<sup>22</sup>

Kalcytonina zmniejsza stężenie wapnia szybciej niż bisfosfoniany, często powodując normokalcemię w ciągu 12-24 h, szybko jednak przestaje być skuteczna z powodu efektu tachyfilaksji.<sup>23</sup> Nie powinna być stosowana w monoterapii, ponieważ stwarza ryzyko wywołania hiperkalcemii w tzw. efekcie odbicia. Kalcytoninę podaje się domięśniowo (im) lub podskórnie w dawce 4-8 j.m./kg co 12 h. Postać donosowa leku jest nieskuteczna w zwalczaniu hiperkalcemii. Kalcytonina wytwarzana z łososia stwarza ryzyko wystąpienia nadwrażliwości, natomiast anafilaksja zdarza się rzadko. Nie zaleca się zatem podawania dawki próbnej leku.<sup>24</sup>

Glikokortykosteroidy, np. prednizon w dawce do 60 mg lub hydrokortyzon w dawce 100 mg iv, kontrolują uwalnianie cytokin i prostaglandyn pobudzających osteoklasty. Poza bezpośrednim działaniem limfocytycznym kortykosteroidy hamują wytwarzanie kalcytriolu przez makrofagi i znacząco zmniejszają stężenie wapnia w ciągu 3-5 dni ich podawania.<sup>8</sup> Czas podawania leków z tej grupy należy ograniczać w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Stosowanie galu i mitramycyny ma w coraz większym stopniu znaczenie historyczne. Gal podawano w ciągłym wlewie kroplowym trwającym 5 dni.<sup>25</sup> Postępowanie to było skuteczniejsze od leczenia bisfosfonianami, jednak stwarzało znacząco większe ryzyko uszkodzenia czynności nerek.<sup>26</sup> Mitramycyna (znana również jako plikamycyna) hamuje syntezę RNA w osteoklastach i zmniejsza stężenie wapnia w wyniku trwającego 4-6 h wlewu zawierającego pojedynczą dawkę leku,<sup>27</sup> ale wywołuje znacznie więcej działań niepożądanych niż bisfosfoniany, m.in. ze strony układu krwiotwórczego i wątroby.<sup>28</sup>

Aktywator receptora dla czynnika jądrowego  $\kappa$ B (RANK), znajdującego się na powierzchni prekursorów osteoklastów, a także jego ligand (RANKL) wydzielany przez limfocyty i znajdujący na powierzchni osteoblastów oraz komórek podścieliska szpiku kost-

nego, pobudzają prekursorów osteoklastów do pełnego różnicowania i rozpoczęcia resorpcji kości z uwalnianiem wapnia.<sup>3</sup> PTH oraz 1,25-dihydroksywitamina D<sub>3</sub> sprzyjają powstawaniu osteoklastów, nasilając ekspresję RANKL na osteoblastach i komórkach podścieliska szpiku kostnego.<sup>29</sup> Denosumab jest w pełni humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym o dużym powinowactwie i swoistości dla RANKL, zarejestrowanym do leczenia kobiet z osteoporozą po menopauzie,<sup>30</sup> a także do zapobiegania powikłaniom kostnym powodowanym przez przerzuty do kości.<sup>31</sup> Lek można również wykorzystywać u chorych z hiperkalcemią w przebiegu nowotworu.<sup>32</sup> Osteoprotegryna, fałszywy receptor dla RANKL i inhibitor dojrzewania osteoklastów, koryguje hiperkalcemię szybciej i skuteczniej niż bisfosfoniany.<sup>33</sup>

#### Hiponatremia

##### *Fizjologia*

Ocena hiponatremii u chorych na nowotwory wymaga uwzględnienia i dokładnego określenia stanu nawodnienia. Wyróżnia się kilka przedziałów zawierających płyny ustrojowe, w tym objętość krążącą (osocze), pozanaczyniową przestrzeń śródmiąższową oraz komórki. Gradienty osmotyczne powodują przemieszczanie się płynów między wymienionymi przedziałami w kierunku większego stężenia. Stężenie sodu przyczynia się najbardziej do osmolarności osocza i odzwierciedla aktualną objętość wody we krwi w stosunku do komórek, w których jest zgromadzona większość wody ustrojowej.<sup>34</sup> Pomiar stężenia sodu ujawnia zatem rozmieszczenie wody w przestrzeniach płynowych ciała, a hiponatremia oznacza nadmiar wody wewnątrznaczyniowej w stosunku do sodu w następstwie zatrzymywania płynów lub utraty sodu.

##### *Objawy*

Objętość płynu pozakomórkowego jest określona nie przez stężenie sodu w osoczu, lecz przez ilość sodu w organizmie. Nadmiar sodu łatwo określić na podstawie badania przedmiotowego. Duże całkowite stężenie sodu w organizmie zwiększa objętość płynu pozakomórkowego co sprawia, że chory ma obrzęki. Małe stężenie sodu skutkuje zmniejszeniem tej objętości (i objętości krążącej) w następstwie czego u chorego z czasem pojawiają się tachykardia oraz obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Zaburzeniom stężenia sodu w osoczu towarzyszą zatem kliniczne cechy przewodnienia, odwodnienia lub prawidłowego nawodnienia, w zależności od całkowitej ilości sodu w ustroju. Lekarz musi właściwie ocenić objętość płynów u chorego z hiponatremią w celu określenia równowagi sodowo-wodnej, a następnie wybrać odpowiednią metodę leczenia.<sup>35</sup>

Chorzy na nowotwory, u których występuje hiponatremia przy prawidłowej objętości płynu pozakomórkowego, mogą mieć prawidłową całkowitą zawartość sodu, ale jednocześnie nadmiar wody w przestrzeni wewnątrznaczyniowej, najczęściej w następstwie zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH). Hormon antydiuretyczny zwiększa wychwytywanie wolnej wody w cewkach dalszych dzięki wiązaniu z receptorem wazopresyny 2 (vasopressin 2,  $V_2$ ). Ponadto ciągle następuje zwiększona podaż wolnej wody z uwagi na niewystarczające hamowanie pragnienia.<sup>36</sup>

SIADH wykazuje korelację z umiejscowieniem pierwotnego ogniska nowotworu oraz jego przerzutów. Zespół występuje częściej u chorych ze zmianami wywodzącymi się lub zajmującymi płuca, opłucną, grasicę i mózg. Objawy SIADH pojawiają się u 10-45% chorych na drobnokomórkowego raka płuca.<sup>37</sup> Jatrogenną hiponatremię może wywołać leczenie cisplatyną,<sup>38</sup> cyklofosfamidem,<sup>39</sup> ifosfamidem,<sup>40</sup> alkaloidami barwinka<sup>41,42</sup> lub imatynibem.<sup>43</sup> Każdy z tych leków może powodować rozwój SIADH, ale też może przyczyniać się do powstania hiponatremii na drodze innych mechanizmów (np. pochodne platyny powodują nefropatię z utratą soli). Z tego powodu ustalenie przyczyny hiponatremii u chorych przyjmujących wymienione leki wymaga ich starannej obserwacji. Leki o wysokim potencjale emetogennym mogą pobudzać uwalnianie ADH w fizjologicznym mechanizmie nudności, który może zostać pomylony z SIADH.

#### Rozpoznanie

Wyróżnia się hiponatremię łagodną (stężenie sodu 131-135 mmol/l), umiarkowaną (126-130 mmol/l) lub ciężką (<125 mmol/l). W celu upewnienia się, że hiponatremia nie jest następstwem hiperglikemii, należy równolegle oznaczyć stężenie glukozy w surowicy. Stężenie sodu w surowicy można dostosować do zwiększonego stężenia glukozy za pomocą następującego wzoru: skorygowane stężenie sodu w mmol/l = wynik oznaczenia stężenia sodu w mmol/l + 0,016 (wynik oznaczenia stężenia glukozy w mg/dl - 100).

Rozpoznanie SIADH ustala się, gdy po wykluczeniu niewydolności nadnerczy i niewydolności naczyniowej efektywna osmolalność osocza (obliczona za pomocą odjęcia wartości stężenia azotu mocznika we krwi [blood urea nitrogen, BUN] podzielonej przez 2,8 od oznaczonej wartości osmolalności) jest mniejsza niż 275 miliosmoli (mOsm)/kg wody, a osmolalność moczu przekracza 100 mOsm/kg wody.<sup>45</sup> Za rozpoznaniem SIADH przemawia stężenie sodu w moczu przekraczające 40 mmol/l u chorych, których dieta nie zawiera nadmiaru sodu, hipourykemia poniżej 4 mg/dl<sup>46</sup> i wartość BUN mniejsza niż 10 mg/dl.<sup>47</sup>

#### Leczenie chorych z hiponatremią

Zwalczanie hiponatremii występującej w przebiegu nowotworu zależy od jej przyczyny. Bardzo znaczne obniżenie stężenia sodu, zwłaszcza poniżej 125 mmol/l, może powodować zagrażający życiu obrzęk mózgu. Obserwowane u chorych objawy zależą od szybkości narastania hiponatremii. Chory spełniający laboratoryjne kryteria ciężkiej hiponatremii, która jednak utrzymuje się przewlekłe, może lepiej tolerować zaburzenia elektrolitowe niż chory, u którego do umiarkowanej hiponatremii doszło w ciągu 48 godzin.<sup>37</sup> Najczęstszymi objawami niedoboru sodu są zaburzenia neurologiczne, w tym letarg, majaczenie, drgawki oraz śpiączka. Wystąpienie każdego z tych objawów wymaga pilnego wdrożenia leczenia.

U chorych z hiponatremią i cechami odwodnienia nastąpiła utrata sodu, zatem podstawowe postępowanie polega na przetaczaniu płynów zawierających sól. Wystąpienie objawów neurologicznych w przebiegu ciężkiej hiponatremii może wymagać bardzo ostrożnego podania hipertonicznego (3%) roztworu soli. U pozostałych chorych odpowiedni jest fizjologiczny roztwór soli (0,9%). Wyrównywanie stężenia sodu w surowicy nie powinno być szybsze niż podawanie 0,5 mEq/l/h, czego intencją jest uniknięcie ośrodkowej mielinolizy mostu, czyli zespołu, w którym gwałtowne obkurczenie komórek pnia mózgu wywołane zmianą osmolalności może powodować porażenie czterokończynowe, porażenie pseudoopuszkowe, zespół wklonowania, śpiączkę i zgon.<sup>18</sup> Wymaganą podaż sodu na litr przetaczanego płynu oblicza się na podstawie następującego wzoru: zmiana w stężeniu sodu w surowicy (Na) w mEq/l = [(stężenie Na w płynie infuzyjnym - stężenie Na w surowicy)/(całkowita woda ustrojowa w litrach + 1)] (wartości referencyjne: stężenie Na w płynie infuzyjnym = 513 mEq/l w 3% roztworze soli, stężenie Na w płynie infuzyjnym = 154 mEq/l w 0,9% roztworze soli, całkowita woda ciała w litrach = masa w kg × 0,6).<sup>48</sup>

U chorych z bezobjawową hiponatremią w przebiegu nowotworu, u których nie stwierdza się cech odwodnienia, postępowanie polega na wyeliminowaniu bodźca powodującego nadmierne wydzielanie ADH, tj. opanowaniu wymiotów i łagodzeniu bólu, a także na stosowaniu leczenia przeciwnowotworowego. Ograniczenie podaży płynów do 500-1000 ml/24 h zwiększa osmolalność osocza i przywraca prawidłowe stężenie sodu u wielu chorych z SIADH. Demeklocyklinę, antybiotyk z grupy tetracyklin, którego działaniem niepożądanym jest neurogenna moczówka prosta, można podawać w dawce 600-1200 mg/24 h,<sup>36</sup> przy czym chorzy wymagają jednak obserwacji z powodu nasilonego wielomoczu i możliwości rozwoju hipernatremii, jeśli nadal ogranicza się podaż płynów. Wątpany wiąże się kompetycyjnie z receptorem  $V_2$  w kanalikule zbior-

czym, w którym ADH wywiera swe działanie na nerki. W badaniach klinicznych wykazano, że dożylnie podanie coniwaptanu<sup>49</sup> (w dawce 20 mg we wlewie trwającym pół godziny, następnie w dawce 20 mg co 24 h) i doustne podanie tolvaptanu<sup>50</sup> (początkowo w dawce 15 mg/24 h) przyczyniało się do szybkiego wyrównania niedoboru sodu dzięki wydalaniu przez nerki niemal czystej wody. Szybkość wyrównywania stężenia sodu za pomocą waptanów wymaga ścisłego monitorowania, nie może być bowiem nadmierna.<sup>51</sup>

#### Hipoglikemia

##### Patofizjologia

Przyczyn rozwoju hipoglikemii u chorych na nowotwory jest wiele. Niektóre guzy ektopowo wydzielają związki wpływające na przemianę glukozy. Nadmiar insuliny może być następstwem wydzielania hormonu przez wyspiaki trzustki i przerost wysp trzustki (nesidioblastosis).<sup>52</sup> Nowotwory mezenchymalne, takie jak mięsaki, w tym guzy podścieliskowe przewodu pokarmowego<sup>53</sup> i złośliwe guzy włókniste płucnej (solitary fibrous tumor),<sup>54</sup> wytwarzają insulinopodobne czynniki wzrostu (insulin-like growth factor, IGF), takie jak IGF-2, które nasilają zużycie glukozy w tkankach i hamują wydzielanie hormonu wzrostu.<sup>55</sup> U nielicznych chorych na raka płuca opisywano zwiększone stężenie białka IGF-1.<sup>56,57</sup> Szybko proliferujące nowotwory mogą zużywać bardzo duże ilości glukozy. Nadmierna ekspresja enzymu mitochondrialnego heksokinazy II umożliwia niektórym komórkom nowotworowym podtrzymanie glikolizy nawet w obecności tlenu.<sup>58</sup> Ten nieproporcjonalny wychwyty w wyniku efektu Warburga wykorzystano w obrazowaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej z użyciem <sup>18</sup>F-fluorodeoksyglukozy w celu uwidocznienia ognisk nowotworu w otoczeniu prawidłowej tkanki. Biorąc pod uwagę anaboliczne i biosyntetyczne wymagania dzielących się komórek, nowotwory, w których mitozy są bardzo częste, mogą zużywać glukozę wystarczająco szybko, by końcowym skutkiem było wystąpienie hipoglikemii. Zjawisko to najczęściej obserwuje się w przebiegu agresywnych chłoniaków (np. chłoniaku Burkitta), ale opisywano je również w drobnokomórkowym raku płuca. Szybkiej proliferacji towarzyszy zwiększone stężenie kwasu mlekowego,<sup>59</sup> nawet wówczas, gdy nie występuje niedotlenienie. Nowotwory mogą również naciekać narządy odgrywające kluczową rolę w prawidłowej przemianie glukozy.<sup>60</sup> Na przykład nacieki raka wątrobowokomórkowego zmniejszają objętość prawidłowego mięszu wątroby, a guz chromochłonny nadnercza analogicznie redukuje objętość tkanek nadnercza.<sup>61</sup> Przerzuty do nadnerczy rzadko powodują ich niewydolność.<sup>62</sup>

##### Objawy

Objawy hipoglikemii pojawiają się w następstwie zarówno niedoboru glukozy w układzie nerwowym, jak i zaburzenia regulacji nadnerczowej.<sup>63</sup> Zakres objawów neurologicznych waha się od splątania i zaburzeń widzenia do napadów drgawek i śpiączki. Odpowiedź amin katecholowych na hipoglikemię wywołuje nadmierne pocenie się, kołatanie serca oraz poszerzenie źrenic.

##### Rozpoznawanie

Triadę Whipple'a opracowano w celu oceny możliwości kwalifikowania chorych na wyspiaki trzustki do leczenia operacyjnego. Uwzględniono w niej rozpoznanie hipoglikemii, występowanie objawów hipoglikemii i ustępowanie ich po przywróceniu prawidłowych wartości stężenia glukozy. Jeśli nie występuje działanie związków pobudzających wydzielanie insuliny, podczas głodzenia osoby zdrowej stężenie glukozy może się utrzymać na poziomie powyżej 50 mg/dl przez 72 godziny.<sup>64,65</sup> Duże stężenia insuliny i peptydu C przemawiają za rozpoznaniem guza z komórek wysepek trzustkowych, natomiast zwiększony stosunek IGF-2 do IGF-1 wskazuje na nowotwór pochodzenia mezenchymalnego.<sup>66</sup>

##### Leczenie

Leczenie chorych z hipoglikemią w przebiegu nowotworu polega na chirurgicznym wycięciu guza, który ją wywołuje lub chemioterapii i napromienianiu guzów niekwalifikujących się do resekcji. Doraźnie można podawać glukagon w dawce 1 mg dożylnie lub domięśniowo, wlew z dekstrozy, diazoksyd (początkowo 3 mg/kg/24 h), a także przerwać stosowanie niewybiórczych β-adrenolityków, które hamują odpowiedź adrenergiczną na zmniejszone stężenia cukru we krwi.<sup>68</sup> Proponowano również stosowanie egzogennych glikokortykoidów i regularne, częste podawanie węglowodanów.<sup>69</sup>

##### Zespół rozpadu guza

##### Patofizjologia

Zespół rozpadu guza występuje, gdy komórki nowotworowe uwalniają swą zawartość do krwiobiegu, zarówno spontanicznie, jak i w następstwie leczenia przeciwnowotworowego.<sup>70,71</sup> Do układu krążenia przedostają się wówczas elektrolity i kwasy nukleinowe. Nagłe wystąpienie hiperkaliemii, hiperurykemii i hiperfosfatemii może stwarzać zagrożenie życia przez spowodowanie sztyłkowej niewydolności mięśnia sercowego, nerek i ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Wyniki badań przeprowadzonych ostatnio na zwierzętach sugerują uszkodzenie mikrokrążenia przez zatary powstające z pozostałości jąder i cytoplazmy rozpadających się komórek nowotworowych.<sup>72</sup>

Hipokalcemia jest następstwem hiperfosfatemii i jednym z zaburzeń metabolicznych wchodzących w skład zespołu określanego mianem zespołu lizy guza (tumor lysis syndrome, TLS).

#### Objawy

Zaburzenia metaboliczne występujące w przebiegu TLS wywołują różnorodne objawy. W praktyce klinicznej zespół rozpoznaje się na podstawie występowania co najmniej jednego z następujących zaburzeń: ostrej niewydolności nerek (definiowanej jako zwiększenie stężenia kreatyniny co najmniej 1,5 razy ponad górną granicę normy, które nie zostało wywołane lekami), zaburzenia rytmu serca (w tym nagły zgon sercowy) oraz napady drgawek. Ostra niewydolność nerek może się ujawniać zmniejszeniem diurezy, zaburzeniami psychicznymi w następstwie mocznicy lub uropatią kryształkową. Przyczyną bólów stawów są napady dny moczanowej.

Zespół rozpadu guza częściej dotyczy gwałtownie proliferujących nowotworów układu krwiotwórczego, takich jak ostra białaczka limfoblastyczna (acute lymphoblastic leukemia, ALL), ostra białaczka szpikowa (acute myeloid leukemia, AML) i chłoniak Burkitta. Udokumentowano też występowanie TLS u chorych na nowotwory lite, zwłaszcza drobnokomórkowego raka płuca,<sup>73</sup> nowotwory z komórek zarodkowych,<sup>74</sup> zapalnego raka piersi<sup>75</sup> i czerniaka.<sup>76</sup> Występowanie przerzutów w wątrobie zwiększa ryzyko TLS.<sup>71</sup>

Wtórny do leczenia przeciwnowotworowego TLS może się rozwinąć po chemioterapii, monoterapii kortykosteroidami chorych na wrażliwe nowotwory,<sup>77,78</sup> a także po radioterapii,<sup>79</sup> operacji lub zabiegach ablacyjnych.<sup>71</sup> U chorych na nowotwory lite wystąpienie TLS może być opóźnione o dni lub tygodnie.<sup>71</sup>

#### Rozpoznawanie

Laboratoryjne rozpoznanie TLS ustalano dawniej na podstawie wystąpienia dwóch spośród następujących cech występujących w ciągu 4 dni po rozpoczęciu leczenia: zwiększenia o 25% wyjściowych stężeń kwasu moczowego, potasu, fosforu i BUN oraz zmniejszenia stężenia wapnia o 25%.<sup>80</sup> Późniejsze uaktualnienie definicji TLS polegało na pominięciu stężenia BUN i uwzględnieniu zwiększenia o 25% stężeń kwasu moczowego, potasu i fosforu oraz zmniejszenia o 25% stężenia wapnia w ciągu 3 dni przed i 7 dni po rozpoczęciu leczenia (tab. 2).<sup>81</sup> U dorosłych za istotne uznano wartości bezwzględne wynoszące co najmniej 8 mg/dl dla kwasu moczowego, 6 mEq/l dla potasu, 6,5 mg/dl dla fosforu lub 7 mg/dl bądź mniej dla wapnia.<sup>81</sup> Z uwagi na konieczność określenia zależności czasowej z leczeniem, kryteria rozpoznawania samoistnego TLS są inne. W zespole samoistnym wystąpienie hiperfosfatemii jest mniej prawdopodobne, być może z powodu wychwytu

TABELA 2

Laboratoryjna definicja zespołu rozpadu guza według klasyfikacji Cairo-Bishopa
<b>Laboratoryjne cechy zespołu rozpadu guza</b>
Kwas moczowy $\geq 8$ mg/dl ( $\geq 476$ $\mu$ mol/l) lub zwiększenie o 25% w porównaniu z wartością wyjściową
Potas $\geq 6$ mEq/l ( $\geq 6$ mmol/l) lub zwiększenie o 25% w porównaniu z wartością wyjściową
Fosfor $\geq 6,5$ mg/dl ( $\geq 2,1$ mmol/l) lub zwiększenie o 25% w porównaniu z wartością wyjściową
Wapń $\geq 7$ mg/dl ( $\geq 1,75$ mmol/l) lub zmniejszenie o 25% w porównaniu z wartością wyjściową
<b>Kliniczne cechy zespołu rozpadu guza</b>
Kreatynina $\geq 1,5 \times$ powyżej górnej granicy normy
Zaburzenia rytmu serca lub nagły zgon sercowy
Napady padaczkowe

Uwaga: rozpoznanie można ustalić, gdy dwa lub więcej odchylił w wynikach badań laboratoryjnych wystąpią w ciągu 3 dni przed lub 7 dni po leczeniu cytotoksycznym.

Zaadaptowano z: Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol 2004;127:3–11, za zgodą Blackwell Publishing Group. VC 2004. Wszystkie prawa zastrzeżone.

zwrotnego fosforu przez gwałtownie proliferujący nowotwór.<sup>82</sup>

#### Leczenie

Działania profilaktyczne są uzasadnione u chorych obciążonych dużym ryzykiem, tj. chorych na nowotwór gwałtownie proliferujący o dużej masie, u których ponadto można się spodziewać natychmiastowej odpowiedzi na leczenie przyczynowe. Ryzyko TLS rośnie u chorych z niewydolnością nerek, odwodnieniem i hiperurykemią. Oszacowaniu swoistego dla nowotworu ryzyka wystąpienia TLS służą złożone algorytmy.<sup>83</sup> Obfita diureza i alkalizacja moczu zmniejszają zagrożenie wytrącaniem się kryształów moczanów w układzie moczowo-płciowym, natomiast dwuwęglan sodu lub acetazolamid nasilają krystalizację fosforanów wapnia.<sup>71</sup>

Allopurynol hamuje oksydazę ksantynową, dzięki czemu zmniejsza się wytwarzanie kwasu moczowego. Lek można stosować zapobiegawczo, poczynając od 48 godzin poprzedzających leczenie, w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> co 8 godzin (maksymalnie 800 mg/24 h). Zaburzenie przez allopurynol metabolizmu puryn powoduje konieczność redukcji dawek 6-merkaptopuryny i azatiopryny. Allopurynol nie zmienia stężenia już wytworzonego kwasu moczowego i nie zaleca się profilaktycznego podawania go chorym, u których przed

TABELA 3

Leczenie zaburzeń metabolicznych w przebiegu TLS			
Problem	Postępowanie	Dawkowanie	Uwagi
Niewydolność nerek i odwodnienie	Płyny dożylnie	Fizjologiczny roztwór soli, 3 l/m <sup>2</sup> /24 h	Zachować ostrożność w przypadku upośledzenia kurczliwości lewej komory
	Dializa		W opornej na leczenie niewydolności nerek przebiegającej ze skąpomoczem lub u chorych z CHF
Hiperurykemia	Allopurynol	100 mg/m <sup>2</sup> na dawkę doustną co 8 godzin (maksymalnie 800 mg/24 h)	Interakcje międzylekowe z 6-MP i azatiopryną, skuteczny jedynie w profilaktyce
	Rasburykaza	0,15-0,2 mg/kg/24 h iv	Przeciwwskazana w ciąży i niedoborze G6PD, kosztowna
Hiperfosfatemia	Ograniczenie podaży fosforanów	Minimalne spożycie nabiału i pieczywa	
	Leki wiążące fosforany (wodorotlenek glinu lub węglan wapnia)	30 ml doustnie co 6 godzin	
	Dializa		Gdy leki doustne nieskuteczne
Hiperkaliemia	Insulina (neutralna)	10 j. iv	
	Dekstroza	50 ml 50% dekstrozy w bolusie, potem wlew 50-75 ml 10% dekstrozy w ciągu godziny	
	Albuterol	20 mg wziewnie	
	Dializa		Gdy inne metody leczenia nieskuteczne
	Glukonian wapnia	1000 mg iv	Gdy w EKG zmiany spowodowane hiperkaliemią
Hipokalcemia	Glukonian wapnia	1000 mg iv (nie szybciej niż 200 mg/min)	Ostrożnie w ciężkiej hiperfosfatemii

6-MP – 6-merkaptouryna, CHF- zastoinowa niewydolność krążenia, EKG – elektrokardiogram, G6PD – dehydrogenaza glukozy-6-fosforanu, iv – dożylnie, TLS – zespół rozpadu guza.

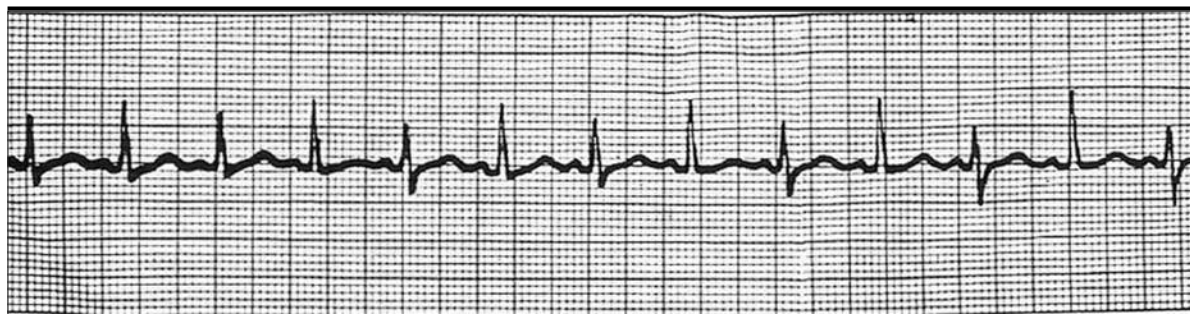
rozpoczęciem leczenia stężenie kwasu moczowego wynosi 7,5 mg/dl lub więcej. Tacy chorzy powinni otrzymać rasburykazę w dawce 0,15-0,2 mg/kg/24 h przez 5-7 dni.<sup>84</sup> Rasburykaza jest rekombinowaną oksydazą moczową, enzymem niespotykanym naturalnie u ludzi, który przekształca kwas moczowy do rozpuszczalnej w wodzie alantoiny. W przeciwieństwie do allopurynolu nie powoduje ona nagromadzenia się ksantyn ani hipoksantyn, słabo rozpuszczalnych w wodzie i mogących negatywnie wpływać na czynność nerek.<sup>13</sup> Leczenie rasburykazą jest przeciwwskazane u ciężarnych oraz u chorych z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu (glucose-6-phosphate deficiency, G6PD). Jest to lek drogi, dlatego jego stosowanie znajduje uzasadnienie jedynie w wybranej grupie chorych i nie może zastąpić konieczności odpowiedniego nawodnienia.

Allopurynol ani rasburykaza nie eliminują bezpośrednio powikłań zaburzeń elektrolitowych występujących w przebiegu TLS (tab. 3). Hiperkaliemię można

zwalczać za pomocą pętlowych leków moczopędnych. Natychmiastowemu zmniejszeniu stężenia potasu w surowicy dzięki przemieszczeniu go do komórek służy wstrzyknięcie 10 j. insuliny neutralnej, zaraz potem podanie 50 ml 50% roztworu dekstrozy, a następnie trwającego godzinę wlewu 50-75 ml 10% roztworu dekstrozy w celu zapobieżenia hipoglikemii.<sup>85</sup> Wziewne leki β-adrenergiczne, np. albuterol w dawce 20 mg, szybko i trwale redukują stężenie potasu.<sup>86</sup> Nie zaleca się rutynowego stosowania żywic jonowymiennych, takich jak sodowy siarczan polistyrenu, ponieważ zmniejszają one stężenie potasu w ciągu kilku dni i stwarzają ryzyko rozwoju martwicy przewodu pokarmowego, zwłaszcza w połączeniu z sorbitolem.<sup>87</sup> Wlew glukonianu wapnia w dawce 1000 mg może stabilizować błony komórek mięśniowych i odwrócić zmiany elektrokardiograficzne, takie jak blok przedsionkowo-komorowy I stopnia oraz poszerzenie QRS.<sup>88</sup> U chorych z hiperfosfatemią należy ograniczyć zawartość fosforanów w diecie lub wdoro-



RYCINA 1



Zmiany w zapisie EKG u chorego z płynem w osierdziu.

żyć na krótki czas doustne leki wiążące fosforany, np. wodorotlenek glinu (w dawce 300 mg przyjmowanej w trakcie posiłku), węglan glinu (30 ml co 6 godzin) lub octan wapnia (dwie kapsułki po 667 mg w trakcie każdego posiłku; przeciwwskazaniem jest hiperkalcemia).<sup>88</sup> Chorzy z zagrażającymi życiu i opornymi na leczenie zaburzeniami elektrolitowymi mogą ostatecznie wymagać zastosowania dializy, zwłaszcza jeśli współistnieje hiperwoleミア i niewydolność nerek.

#### STANY NAGŁE ZE STRONY UKŁADU KRAŻENIA

##### Płyn w osierdziu i tamponada serca

###### Patofizjologia

Worek osierdziowy może osiągnąć pojemność nawet 2 litrów, jeśli jego rozciąganie następuje powoli.<sup>89</sup> Narastające ciśnienie wewnątrzosierdziowe wpływa na czynność wszystkich czterech jam serca, przy czym ściana prawej komory jest dużo cieńsza i bardziej podatna na ucisk z zewnątrz. Ciśnienie rozkurczowe w jamach serca zaczyna się zatem wyrównywać i niekorzystnie wpływać na objętość wyrzutową serca z powodu upośledzenia ich wypełniania.<sup>90</sup> Dochodzi wówczas do tamponady serca.

W przebiegu nowotworu w osierdziu może się gromadzić wysięk w następstwie bezpośredniego naciekania worka osierdziowego lub powstania w nim przerzutów. Bezpośrednie naciekanie worka zdarza się najczęściej u chorych na nowotwory wywodzące się z narządów przylegających do serca, takich jak rak płuca, rak piersi lub chłoniak śródpiersia.<sup>91</sup> Przerzuty do osierdzia obserwuje się w przebiegu odległych od serca raków piersi lub płuca, a także w przebiegu czerniaka złośliwego.<sup>92</sup> Pierwotne nowotwory osierdzia występują niezwykle rzadko, zdarza się jednak w tej lokalizacji międzybłonak.<sup>93</sup> Leczenie przeciwnowotworowe, zwłaszcza napromienianie klatki piersiowej, może prowadzić do powstania przesię-

ków. Również leczenie immunosupresyjne bywa przyczyną rozwoju ropnych zakażeń w jamie osierdzia.

###### Objawy

Płyn zgromadzony w osierdziu nie zawsze wywołuje objawy, jednak wpływa niekorzystnie na rokowanie, zwłaszcza jeśli jego objętość przekracza 350 ml.<sup>94</sup> Tamponadę mogą poprzedzać objawy zapalenia osierdzia. Klasycznie tamponada ujawnia się triadą Becka, na którą składają się: gwałtowne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, wzrost ciśnienia w żyłce szyjnej oraz stłumienie tonów serca. Wszystkie trzy objawy jednocześnie występują jednak u niewielu chorych.<sup>95</sup> Większość skarży się na uczucie duszności i dyskomfortu w klatce piersiowej, które mogą pojawiać się nagle. Tamponadę wywołuje niekiedy zaledwie 100 ml płynu, jeśli jego gromadzenie było gwałtowne. Nawet jeśli objętość płynu narasta powoli i w długim czasie, to tzw. zjawisko ostatniej kropli określa moment krytycznej zapaści fizjologicznej, gdy ciśnienie wewnątrzosierdziowe w końcu przełamuje mechanizmy kompensacyjne serca i powoduje gwałtowne zmniejszenie jego objętości wyrzutowej.<sup>96</sup> Przewlekły wysięk w jamie osierdzia może wówczas powodować nagle, nasilone objawy.

###### Rozpoznawanie

Nie można nie doceniać przydatności diagnostycznej badania przedmiotowego, ale trzeba je jednak interpretować w połączeniu z wynikami badań dodatkowych. Niemal u wszystkich chorych występuje tachykardia, a pojawienie się tętna dziwaczego (paradoksalnego) ze spadkiem ciśnienia skurczowego w trakcie wdechu o ponad 10 mm Hg, powszechnie uznanym za nieprawidłowe, rokuje źle.<sup>97</sup>

Rentgenogramy klatki piersiowej pozwalają na uwidocznienie powiększenia sylwetki serca, które przyjmuje klasyczny dla tamponady zarys w kształcie butelki z wodą. W zapisie elektrokardiograficznym zwraca uwagę niski woltaż i zmienność elektryczna (ryc. 1),

RYCINA 2



**Poszerzenie żył ściany klatki piersiowej w zespole żyły głównej górnej.**

wynikające z przemieszczania się osi serca, poruszającego się w worku osierdziowym wypełnionym płynem. Badaniem rozstrzygającym jest echokardiografia, wykazująca zapadanie się prawej komory serca we wczesnej fazie rozkurczu.

#### Leczenie

Wykorzystanie kontroli ultrasonograficznej podczas punkcji worka osierdziowego zmniejszyło 4-krotnie odsetek powikłań w porównaniu z obserwowanym po wykonywaniu nakłucia na ślepo, pod wyrostkiem mieczykowatym mostka, które stosowane jest obecnie jedynie w sytuacjach wyjątkowych.<sup>98,99</sup> W worku osierdziowym można pozostawić cewnik odprowadzający resztkowy lub gromadzący się ponownie płyn. Nawroty wysięków w worku osierdziowym są częstsze u chorych na raki gruczołowe, dlatego wydaje się właściwe wykonywanie w tych przypadkach okienka w osierdziu lub perikardiektomii. U chorych na nowotwory o innym utkaniu patomorfologicznym można poprzestać na nakłuciu worka osierdziowego z pozostawieniem drenu.<sup>100</sup>

Chorzy często zgłaszają natychmiastową poprawę po nakłuciu i opróżnieniu worka osierdziowego, przy czym nadal jednak konieczne jest staranne monitorowanie ich stanu. Odbarczenie worka osierdziowego może wywołać paradoksalną niestabilność hemodynamiczną, wymagającą przyjęcia chorego na oddział intensywnej opieki i podania leków zwiększających ciśnienie tętnicze krwi. Ryzyko dekomensacji jest większe u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego, wzrasta też proporcjonalnie do wyjściowej objętości płynu w worku osierdziowym.<sup>101</sup>

W celu zmniejszenia częstości nawrotów wysięku w worku osierdziowym u chorych na nowotwory podejmowano próby doosierdziowego podawania leków cytotoksycznych.<sup>102</sup> W jednym z badań stwierdzono

jednak, że jedynym czynnikiem wpływającym na przeżycie chorych było uzyskanie systemowej, a nie miejscowej odpowiedzi terapeutycznej.<sup>103</sup> Przed podjęciem planowych zabiegów na worku osierdziowym należy starannie rozważyć związane z nimi ryzyko oraz oczekiwania dotyczące ogólnej skuteczności leczenia i spodzewanego czasu przeżycia.<sup>103</sup>

#### Zespół żyły głównej górnej

##### Patofizjologia

Cienkościenne żyła główna górna (superior vena cava, SVC) odprowadza krew z naczyń narządów głowy i szyi oraz kończyn górnych do prawego przedsionka serca. Guzy pierwotne lub przerzuty nowotworowe mogą powodować jej ucisk. Niezwiązanymi z chorobą nowotworową przyczynami upośledzenia drożności SVC mogą być tętniaki aorty powstałe w przebiegu kiły (od czasu wprowadzenia penicyliny niesłychanie rzadkie), włókniejące zapalenie śródpiersia (klasycznie związane z histoplazmozą), zamostkowe wołe tarczycy, choroby ziarniniakowe (np. gruźlica lub sarkoidoza) oraz zakrzepica, zwłaszcza powodowana nadkrzepliwością lub uszkodzeniem śródbłonna przez narzędzia wprowadzane do naczyń.

##### Objawy

Stopień zwężenia SVC i szybkość narastania zjawiska wpływają na objawy występujące u chorych. Upośledzenie przepływu jest lepiej tolerowane, jeśli był czas na rozwój krążenia obocznego w przylegających układach żylnych, takich jak układ żyły nieparzystej lub żyły piersiowej wewnętrznej. Proces ten trwa zwykle kilka tygodni. Żyły klatki piersiowej chorego są niekiedy wyraźnie poszerzone (ryc. 2). Wśród innych objawów wyróżnia się obrzęk kończyn górnych, zaczerwienienie twarzy (niekoniecznie jednostronne), obrzęk spojówek i obrzęk okolicy oczodołów. Pojawienie się świstu oddechowego jest niepokojącym objawem zwężenia światła krtani i gardła. Chrypka i zaburzenia przełykania są następstwem obrzęku wokół dróg oddechowych i górnego odcinka przewodu pokarmowego. Stan przedomdleniowy i omdlenie są częstsze we wczesnym okresie, gdy objętość wyrzutowa serca zmniejsza się i nie ulega wyrównaniu. Przyczyną bólów głowy jest poszerzenie naczyń mózgowych uciskanych przez oponę twardą, ale zespoły splątania mogą być objawem obrzęku mózgu. Wszystkie objawy są wyraźniej zaznaczone u chorych w pozycji leżącej.

Nowotworami klasycznie kojarzonymi z zespołem SVC są rak płuca (zwłaszcza prawego), rak piersi, pierwotny chłoniak śródpiersia, chłoniak limfoblastyczny, grasiczak oraz nowotwory z komórek zarodkowych (zarówno pierwotne, jak i przerzuty do śródpiersia).

*Rozpoznanie*

W ustalaniu rozpoznania i planowaniu leczenia zasadniczą rolę odgrywają radiologiczne badania obrazowe, zwłaszcza jeśli uwzględnia się możliwość wykorzystania napromieniania lub użycia stentów wewnątrznaczyniowych. Złotym standardem w uwidocznieniu miejsca zwężenia jest wybiórcza wenografia. Częściej jednak stosuje się wielorzędową tomografię komputerową (TK) lub rezonans magnetyczny (MR) z uwagi na nieinwazyjność, większą dostępność i mniejsze obciążenie środkiem cieniującym.<sup>104</sup>

*Leczenie*

Zespół żyły głównej górnej wymaga niezwłocznego rozpoznania i leczenia, ale jego przebieg kliniczny pozwala zwykle na przeprowadzenie odpowiednich badań diagnostycznych przed wdrożeniem właściwego postępowania.<sup>105</sup> Wśród 1986 analizowanych chorych z zespołem SVC tylko w pojedynczym przypadku dobrze udokumentowano, że upośledzenie drożności żyły głównej górnej było bezpośrednią przyczyną zgonu.<sup>106</sup> Jeśli zatem pojawienie się zespołu SVC jest pierwszym objawem nowotworu złośliwego, lekarz ma zwykle czas na wykonanie biopsji lub innych badań diagnostycznych, choć z drugiej strony nie należy nadmiernie odwlekać rozpoczęcia leczenia.<sup>106</sup>

Chorzy z objawami neurologicznymi lub objawami ucisku dróg oddechowych wymagają natychmiastowego leczenia. Wprowadzenie stentu wewnątrznaczyniowego zapewnia szybkie działanie paliatywne, które nie powinno zaburzać dalszych procedur diagnostycznych. Ustępowanie objawów po tego typu zabiegu jest szybsze w porównaniu do radio- lub chemioterapii.<sup>104</sup> Nie udowodniono niekorzystnego wpływu podawania kortykosteroidów na wyniki badań diagnostycznych, nawet u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego, przy czym jednak skuteczność tych leków jest kwestionowana. Przeprowadzenie badań randomizowanych oceniających przydatność różnych metod postępowania u chorych z zespołem SVC w przebiegu nowotworu jest oczywiście trudne,<sup>107</sup> ale nie ulega wątpliwości, że ustalenie patomorfologicznego rozpoznania nowotworu często ułatwia podejmowanie decyzji terapeutycznych. U chorych na drobnokomórkowego raka płuca, chłoniaka lub nowotwór z komórek zarodkowych, którzy nie wymagają pilnej interwencji, leczeniem z wyboru może się okazać jedynie chemioterapia. Zmiany średnicy światła SVC w następstwie napromieniania śródpiersia bywają nieproporcjonalnie małe w stosunku do stopnia złagodzenia objawów, a niektóre korzyści wcześniej przypisywane radioterapii mogą w rzeczywistości wynikać z dodatkowego czasu uzyskanego w trakcie leczenia, pozwalającego na rozwój efektywnego krążenia obocznego. W leczeniu zakrzepicy powstałej w następstwie utrzymania cewnika żylnego jest skuteczne podanie leków trom-

bolitycznych do światła cewnika.<sup>108</sup> U chorych, u których rozpoznano przerzuty do mózgu lub nie wykluczono ich, leczenie przeciwzakrzepowe należy stosować ostrożnie.

## STANY NAGŁE ZWIĄZANE Z ZAKAŻENIAMI

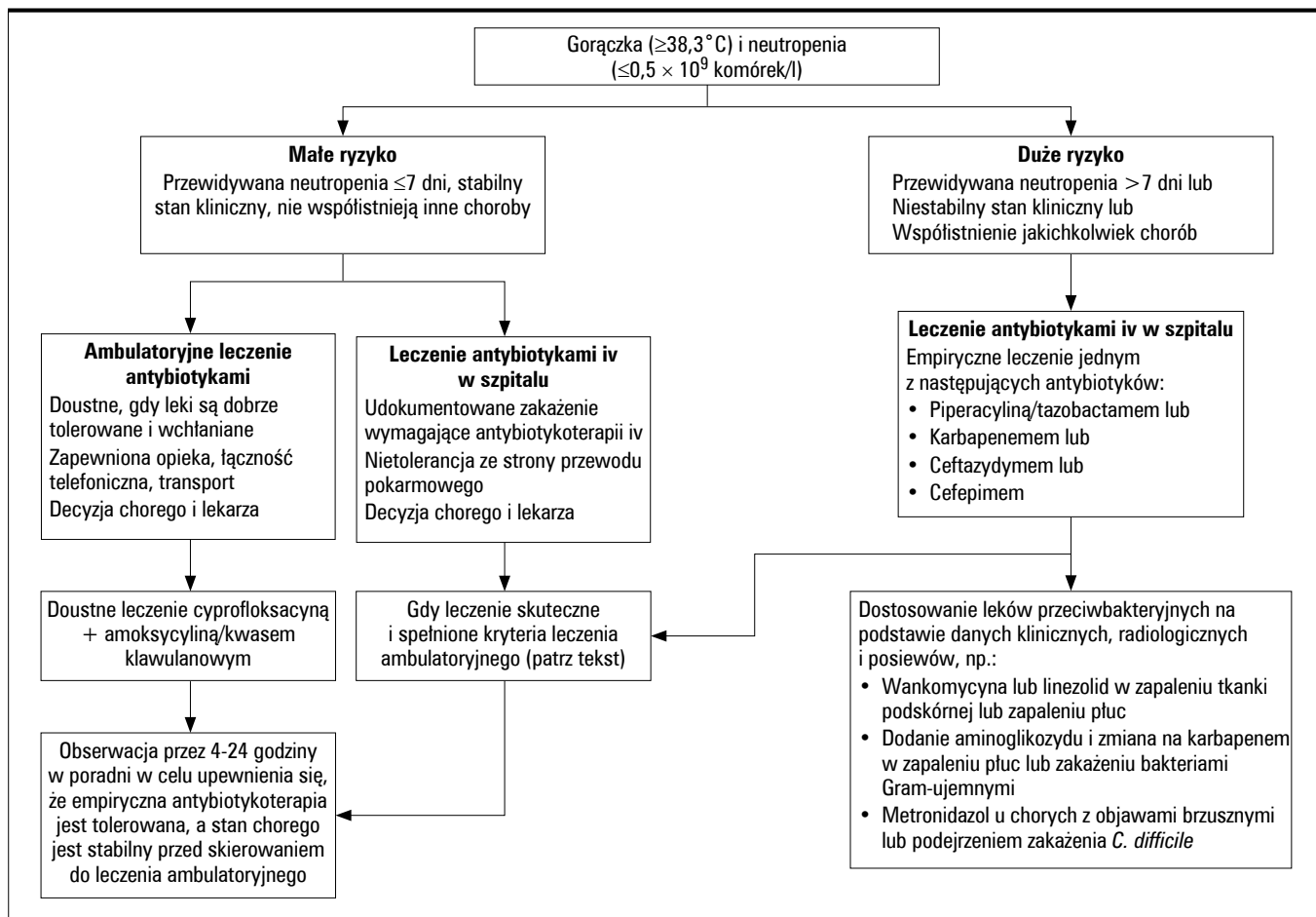
## Gorączka neutropeniczna

*Patofizjologia*

Bez względu na liczbę granulocytów obojętnochłonnych (absoluted neutrophil count, ANC) może się zmniejszać bezpośrednio z powodu naciekania przez nowotwór struktur układu krwiotwórczego, co często ma miejsce w przypadku chorych na białaczkę lub z przerzutami wypierającymi szpik kostny. Częściej jednak neutropenia jest następstwem leczenia cytotoksycznego. Większość schematów chemioterapii stosowanej w trybie ambulatoryjnym powoduje wystąpienie nadiru ANC po 5-10 dniach od podania ostatniej dawki leku. Schematy leczenia stosowanego w warunkach szpitalnych, zwłaszcza u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego, powodują głębszą i trwającą dłużej neutropenię. Długość i nasilenie neutropenii są czynnikami ryzyka związanego z leczeniem.<sup>109</sup> Pozostałymi czynnikami ryzyka są gwałtowne zmniejszenie ANC, wcześniejsza ekspozycja na chemioterapię lub obecna na leki immunosupresyjne, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej przed rozpoczęciem leczenia, zmniejszenie wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego oraz współistniejące choroby układu krążenia. Wśród klas leków cytotoksycznych najczęściej wywołujących neutropenię wymienia się antracykliny, taksoidy, inhibitory topoizomazy, pochodne platyny, gemcytabinę, winorelbina oraz niektóre leki alkilujące, np. cyklofosfamid i ifosfamid.<sup>110</sup>

U większości chorych z gorączką neutropeniczną nie udaje się ustalić drobnoustroju, który ją wywołał. Za rozwój rozpoznanego źródła zakażenia odpowiadają różne typy drobnoustrojów. Wyniki posiewów świadczą, że u większości chorych gorączkę neutropeniczną powodują zakażenia ziarniakami Gram-dodatnimi, w tym gronkowcem złocistym (*Staphylococcus aureus*), gronkowcem skóry (*S. epidermidis*) (zwłaszcza u chorych, którym wszczepiono ciała obce), paciorkowcem zapalenia płuc (*Streptococcus pneumoniae*), paciorkowcem ropnym (*S. pyogenes*), paciorkowcem zieleniejącym (*S. viridans*) oraz pałeczkami *Enterococcus faecalis* i *faecium*. Najczęstszą laseczką Gram-dodatnią odpowiedzialną za zakażenia jest maczugowiec (*Corynebacterium*). Wśród bakterii Gram-ujemnych dominują pałeczka okrężnicy (*Escherichia coli*), szczepy *Klebsiella* oraz pałeczka ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*).<sup>111</sup> Zakażenie grzybicze jest najczęściej

RYCINA 3



Wstępne postępowanie u chorych z gorączką neutropeniczną. Przedrukowano za zgodą z: Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA i wsp. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011;52:427–431, za pozwoleniem Oxford University Press w imieniu Infectious Diseases Society of America. © 2011.

wywoływane przez drożdżaki *Candida*,<sup>112</sup> ale należy się również obawiać zakażeń kropidlakiem *Aspergillus* i grzybami *Zygomycetes* z uwagi na ich skłonność do naciekania naczyń.

#### Objawy

U co najmniej połowy chorych z gorączką neutropeniczną jej przyczyną jest zakażenie.<sup>113</sup> Za gorączkę uznaje się wysokość temperatury w jamie ustnej wynoszącą w trakcie pojedynczego pomiaru 38,3°C lub wyższą albo temperaturę wynoszącą co najmniej 38,0°C w trakcie pomiarów przeprowadzonych w odstępie godziny.<sup>113</sup> Zmniejszenie zdolności chorego do reakcji na zapalenie może ograniczyć możliwość umiejscowienia objawów i gorączka bywa jedyną nieprawidłowością stwierdzaną przy przyjęciu. Zakażenia skóry i tkanek

miękkich nie zawsze przebiegają z rumieniem i stwardnieniem, a ropień nie powstaje, jeśli nie gromadzą się ropotwórcze granulocyty obojętnochłonne. Zmiany zapalne w płucach mogą nie powodować zmian osłuchowych ani uwidaczniać się w badaniach radiologicznych.

#### Rozpoznawanie

Za neutropenię uznaje się poziom ANC wynoszący mniej niż 500/mm<sup>3</sup> lub ANC mniejszy od 1000/mm<sup>3</sup>, jeśli w ciągu kolejnych 48 godzin przewiduje się dalsze zmniejszenie do poniżej 500/mm<sup>3</sup>. Redukcja ANC do poniżej 1000/mm<sup>3</sup> skutkuje istotnym zwiększeniem podatności na zakażenie<sup>114</sup> i ryzyko to narasta w miarę dalszego zmniejszania się poziomu ANC. Bakteriemia występuje u co najmniej 20% chorych z ANC wynoszącym poniżej 100/mm<sup>3</sup>.<sup>113</sup>

Staranne badanie przedmiotowe ma zasadnicze znaczenie. Szczególną uwagę należy zwrócić na wszelkie ogniska bólu lub uszkodzenia błon śluzowych, zwłaszcza w obrębie dziąseł, gardła, krocza i odbytu, przy czym celowe jest unikanie badania palcem przed odbytnicę. Badanie powinno poza tym uwzględniać ocenę dna oka, ocenę dotykiem zatok szczękowych i czołowych oraz ocenę miejsc, w których uzyskiwano dostęp naczyniowe.

U każdego chorego powinny być wykonane co najmniej 2 posiewy krwi. Chorzy z dostępem do żyły dodatkowo wymagają wykonania co najmniej jednego posiewu krwi pobranej z cewnika, a jeśli jest to cewnik wielokanałowy, najlepiej z każdego kanału cewnika. Trzeba dokładnie zapisać czas pobrania krwi z żył obwodowych i z cewników. Jeśli dodatni wynik posiewu krwi pobranej z cewnika uzyskano co najmniej 2 godziny przed wynikami posiewów krwi obwodowej, źródłem zakażenia jest najprawdopodobniej cewnik.<sup>115</sup> Konieczne jest również wykonanie badania ogólnego moczu i posiewu moczu, ale niedobór granulocytów obojętnochłonnych może sprawiać, że nie obserwuje się ropomoczu. Chorzy z objawami ze strony układu oddechowego wymagają wykonania rentgenogramów klatki piersiowej.

#### Leczenie

Przed erą antybiotykoterapii empirycznej zakażenia były przyczyną 50-70% zgonów związanych z chemioterapią.<sup>116</sup> Rozpoczęcie leczenia empirycznego jest uzasadnione z uwagi na gwałtowny przebieg powikłań neutropenii i szybką progresję od gorączki do posocznicy. W miarę uzyskiwania kolejnych danych mikrobiologicznych zawęża się zakres swoiście skutecznych leków przeciwbakteryjnych. Chociaż w początkowo wykonanych posiewach krwi rzadziej identyfikuje się drobnoustroj chorobotwórczy, zasadnicze znaczenie ma szybkie dostosowanie postępowania do wyniku posiewów zależnie od ustalonej wrażliwości bakterii na leki. Niedostosowanie leczenia w tym zakresie podwaja ryzyko zgonu chorego.<sup>117</sup>

Empiryczne leczenie antybiotykami może być prowadzone w szpitalu lub ambulatoryjnie, w zależności od wstępnej oceny ryzyka chorego (ryc. 3). Ostatnio Infectious Disease Society of America uaktualniło wytyczne dotyczące zwalczania gorączki neutropenicznej. Za obciążonych dużym ryzykiem uznano chorych, u których przewiduje się utrzymywanie przez co najmniej tydzień neutropenii z ANC wynoszącym  $100/\text{mm}^3$  lub mniej, a także chorych z niepokojącymi objawami wyjściowymi, takimi jak hipotensja, ostry ból brzucha, zmiany neurologiczne lub podejrzenie zapalenia płuc. Tacy chorzy wymagają przyjęcia do szpitala w celu ścisłego monitorowania ich stanu oraz podania antybiotyków dożylnie. Monoterapię można prowadzić jedynie z uży-

ciem leku o wystarczająco szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego, np. cefalosporyną czwartej generacji, cefepimem, karbapenemem lub piperacyliną z tazobaktamem. Wszystkie wymienione leki są aktywne w zwalczaniu pałeczek *Pseudomonas*. Wankomycynę można dołączyć do leczenia u chorych z zakażeniami skóry i tkanek miękkich, zapaleniem płuc lub podejrzeniem zakażenia cewnika, nie należy jej jednak stosować w monoterapii.<sup>118</sup>

U chorych obciążonych małym ryzykiem, bez współistniejących schorzeń, u których spodziewana neutropenia będzie trwała krócej niż tydzień i nie otrzymywali oni wcześniej profilaktycznie chinolonów, wskazane jest zastosowanie empirycznie doustnego leczenia cyprofloksacyną i amoksycyliną z kwasem klawulanowym (oba w dawce 500 mg co 8 godzin). Chorzy o takiej charakterystyce również wymagają codziennego monitorowania w ambulatorium w celu upewnienia się o właściwym przestrzeganiu zasad leczenia i poprawie stanu klinicznego. Utrzymywanie się gorączki przez 48 godzin wymaga przyjęcia chorego do szpitala.<sup>118</sup>

Leczenie antybiotykami powinno trwać co najmniej do czasu, gdy ANC przekroczy  $500/\text{mm}^3$ . Dołączenie leku przeciwwgrzybicznego powinno być rozważone u chorych obciążonych dużym ryzykiem, u których gorączka utrzymuje się po 4-7 dniach leczenia antybiotykami o szerokim spektrum działania i nie zidentyfikowano patogennego drobnoustroju.<sup>118</sup> Rozpoznanie zakażenia związanego z utrzymywaniem cewnika żylnego nie zawsze wymaga jego usunięcia, jeśli przyczyną jest zakażenie gronkowcem koagulazo ujemnym. Należy jednak pamiętać, że utrzymywanie cewnika zwiększa ryzyko nawrotu infekcji.<sup>119</sup> Zakażenie gronkowcem złocistym, pałeczką ropy błękitnej, grzybami lub prątkami koniecznie wymaga usunięcia cewnika i co najmniej dwutygodniowego leczenia ukierunkowanego przeciw drobnoustrojom.<sup>118</sup>

Najnowsze wytyczne American Society of Clinical Oncology dotyczące stosowania szpikowych czynników stymulujących wzrost kolonii (colony-stimulating factor, CSF) nie zalecają rutynowego ich podawania podczas aktywnego leczenia chorych z gorączką neutropeniczną.<sup>120</sup> Natomiast profilaktyczne podanie CSF jest uzasadnione u chorych obciążonych ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej wynoszącym co najmniej 20%.<sup>120</sup> Czynniki podawane powinny być w trakcie kolejnych kursów chemioterapii schematami, które wcześniej spowodowały wystąpienie gorączki neutropenicznej.<sup>121</sup>

Z powodu zagrożenia niewydolnością oddechową, zwłaszcza u chorych leczonych z powodu zapalenia płuc, dożylnie podanie granulocytów powinno być rozważane jedynie u chorych z przedłużającą się neutropenią, u których można się spodziewać przywrócenia czynności szpiku kostnego. Takie postępowanie jest

skuteczne zwłaszcza u chorych z opornymi na leczenie zakażeniami bakteriami Gram-ujemnymi lub grzybami, mniej skuteczne natomiast w zakażeniach bakteriami Gram-dodatnimi.<sup>122</sup>

#### NEUROLOGICZNE STANY NAGŁE

Ucisk rdzenia kręgowego w przebiegu nowotworów złośliwych

Kompresja rdzenia kręgowego w przebiegu nowotworu złośliwego (malignant spinal cord compression, MSCC) została opisana po raz pierwszy przez Stillera w 1925 r. Jest to często spotykany w onkologii stan nagły, wymagający natychmiastowej interwencji w celu złagodzenia bólu i zachowania czynności układu nerwowego.<sup>123,124</sup> Ucisk może być wywołany przez każdy rodzaj nowotworu, ale najczęstszymi przyczynami są rak piersi, rak gruczołu krokowego i rak płuca (każdy z nich odpowiada za około 15-20% przypadków kompresji rdzenia), a także chłoniaki niezłośliwe, rak nerwowokomórkowy i szpiczak (każdy odpowiada za 5-10% przypadków).<sup>109,125</sup> MSCC występuje zwykle u chorych, u których wcześniej rozpoznano nowotwór, ale u 5-25% może być pierwszym objawem choroby.<sup>126,127</sup>

#### Patofizjologia

Mianem MSCC określa się uciśnięcie, przemieszczenie lub otoczenie przez nowotwór worka oponowego otaczającego rdzeń kręgowy lub ogon koński rdzenia.<sup>128</sup> Przyczyną ucisku może być poszerzenie masy trzonu kręgu z uciskiem tylnej części rdzenia, poszerzenie masy wywodzących się z wyrostków grzbietowych z uciskiem przedniej części rdzenia lub wzrost masy naciekającej przez otwór międzykręgowy.<sup>128</sup> U większości chorych komórki tworzące przerzuty docierają do trzonów kręgowych drogą krwionośną i powodują zmiany penetrujące do przestrzeni nadtwardówkowej. U około 15% chorych przykręgosłupowe ognisko nowotworu wnika do kanału kręgowego przez otwory międzykręgowe i bezpośrednio uciska rdzeń kręgowy. Najczęściej zdarza się to w przebiegu nerwiaków płodowych (neuroblastoma) i chłoniaków.<sup>129</sup> Przerzuty do kręgów uszkadzają kości i powodują zapadanie się kręgów z przemieszczeniem fragmentów kostnych do przestrzeni nadtwardówkowej. Rzadko zdarza się bezpośrednie powstawanie przerzutów w rdzeniu kręgowym i oponach.<sup>129-131</sup>

Do MSCC dochodzi najczęściej na poziomie rdzenia kręgowego w odcinku piersiowym (60%), następnie w odcinku lędźwiowo-krzyżowym (30%) i w odcinku szyjnym (10%).<sup>125,130</sup> U niemal połowy chorych przerzuty są liczne i występują na wielu poziomach rdzenia kręgowego.

#### Objawy

Zasadnicze znaczenie ma wczesne rozpoznanie MSCC, ponieważ najważniejszym pojedynczym czynnikiem rokowniczym stwarzającym prawdopodobieństwo wyeliminowania zaburzeń czynnościowych po leczeniu jest wyjściowy stan neurologiczny.<sup>132-135</sup> Objawy MSCC mogą się znacznie różnić w zależności od stopnia kompresji rdzenia i umiejscowienia oraz czasu trwania ucisku. Najczęściej występuje ból kręgosłupa, zgłaszany przez niemal 90% chorych.<sup>128</sup> Ponieważ jest to częsty objaw wywołany różnymi przyczynami, w rozpoznaniu różnicowym zawsze trzeba uwzględnić MSCC. Należy też pamiętać, że MSCC może być pierwszym objawem nowotworu. W retrospektywnej analizie grupy 337 chorych leczonych w klinice Mayo z powodu MSCC kompresja rdzenia była pierwszym objawem nowotworu w 20% przypadków, przy czym u około 75% z nich przyczyną był przerzut raka płuca i progresja szpiczaka mnogiego lub chłoniaka niezłośliwego do opony twardej.<sup>127</sup>

Ból kręgosłupa występujący w przebiegu MSCC może się stopniowo nasilać z czasem i zwykle poprzedza pojawienie się objawów neurologicznych o kilka tygodni lub miesięcy. Często zdarza się ból przenoszony, różny w zależności od umiejscowienia jego przyczyny. Ucisk szyjnego odcinka rdzenia kręgowego powoduje niekiedy bóle pod łopatką, ucisk odcinka piersiowego – bóle okolicy lędźwiowo-krzyżowej lub biodra, zaś ucisk odcinka lędźwiowo-krzyżowego – bóle w klatce piersiowej.<sup>136</sup>

Pojawienie się objawów innych niż ból przemawia za szybką progresją choroby. Objawami tymi są osłabienie ruchowe, upośledzenie czucia i zaburzenia autonomiczne. Zespół ogona końskiego może powodować zatrzymanie moczu i nietrzymanie moczu z powodu przepełnienia pęcherza (czułość 90%, swoistość 95%). Inne objawy to osłabienie czucia powyżej pośladków, w tylnogórnej części ud oraz okolicy krocza.<sup>125,136</sup>

Nieprawidłowości stwierdzane podczas badania przedmiotowego zależą od umiejscowienia zmiany (zmian) oraz nasilenia i czasu trwania uszkodzenia. Większość chorych odczuwa tkliwość w trakcie opukiwania kręgosłupa nad zajęтым odcinkiem rdzenia kręgowego. Ból kręgosłupa nasila się niekiedy podczas próby Valsalvy. Wczesnymi objawami bywają hiperrefleksja, spastyczność oraz utrata czucia (położenia, temperatury, uklucia i wibracji). Głębokie odruchy ścięgniste mogą słabnąć lub zaniknąć. Późne objawy to osłabienie, objaw Babińskiego oraz osłabienie napięcia mięśnia zwieracza odbytu.

#### Rozpoznawanie

Ponieważ u chorych na nowotwór zgłaszających ból kręgosłupa nie można wykluczyć MSCC, zawsze należy niezwłocznie rozpocząć diagnostykę. Jeśli wystę-

puje jedynie ból kręgosłupa, a poza tym wynik badania neurologicznego jest prawidłowy, badania obrazowe osi rdzenia kręgowego można przeprowadzić w ciągu 48-72 godzin. Pojawienie się ubytków neurologicznych wymaga pilnej oceny, zanim dojdzie do trwałego uszkodzenia rdzenia.<sup>130</sup>

Złotym standardem w diagnostyce MSCC jest badanie MR, którego czułość sięga 93%, swoistość 97%, a całkowita dokładność 95% (ryc. 4).<sup>130,137,138</sup> Na zdjęciach rentgenowskich nie widać wnikaających do otworów międzykręgowych zmian w okolicy kręgosłupa, jeśli nie występują ubytki kości. Częstość fałszywie ujemnych wyników tych badań wynosi 10-17%. Z tego powodu na podstawie rentgenogramów nie można wykluczyć kompresji rdzenia kręgowego.<sup>126,130</sup> Ponieważ u 33% chorych z MSCC zmiany w przestrzeni nadtwardówkowej są liczne, w badaniach obrazowych należy uwidoczniać całą oś rdzenia.<sup>139</sup> Wśród 337 chorych z kliniki Mayo, leczonych z powodu MSCC, zmiany mnogie występowały u 30%. Jeśli badanie MR jest niedostępne lub są przeciwwskazania do jego wykonania, można wykonać mielografię TK.<sup>109,131</sup>

#### Leczenie

Postępowanie u chorych z MSCC polega na podaniu kortykosteroidów, przeprowadzeniu operacji odbarczającej oraz napromienianiu wiązkami zewnętrznymi (external beam radiation therapy, EBRT).<sup>13,127,128</sup> U chorych na nowotwory wrażliwe na chemioterapię jest wskazane zastosowanie leczenia systemowego.

Kortykosteroidy są nieodłącznym elementem leczenia początkowego, choć nie ustalono dotąd ich optymalnej dawki. Określeniu optymalnej dawki wstępnej kortykosteroidów dotyczyły 3 kluczowe badania,<sup>140-142</sup> których metaanaliza nie dostarczyła jednak dostatecznych dowodów umożliwiających rozwiązanie problemu. Podawanie większych dawek (96 vs 16 mg iv na wstępie) nie przynosiło poprawy wyników, natomiast częściej powodowało działania niepożądane, w tym owrzodzenia, psychozy i zakażenia.<sup>140,142</sup> Nie przyjęto dotąd wspólnego stanowiska dotyczącego optymalnej dawki. Deksametazon typowo podaje się w dawce 10-16 mg dożylnie, a następnie w dawce 4-6 mg co 4 godziny, która stopniowo jest zmniejszana w trakcie lub tuż po zakończeniu napromieniania.<sup>109,125,130</sup> U chorych z poważnymi ubytkami neurologicznymi, których nasilenie usprawiedliwia ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leczenia wysokodawkowego, w praktyce klinicznej często stosuje się deksametazon w wyjściowej dawce 96 mg iv, przez kolejne 3 dni w dawce 24 mg 4 razy na dobę, po czym w ciągu następnych 10 dni dawka jest stopniowo zmniejszana.<sup>130</sup>

Wybór definitywnego leczenia zależy w dużej mierze od stabilności kręgosłupa, stopnia kompresji rdzenia

RYCINA 4



Ucisk rdzenia kręgowego widoczny w badaniu MR.

kręgowego oraz wrażliwości nowotworu na napromienianie. Niestabilność kręgosłupa jest wskazaniem do rozważenia odbarczenia chirurgicznego.<sup>13,128</sup> Spine Oncology Study Group, wykorzystując 6 elementów stabilności kręgosłupa w końcowej punktacji Spine Instability Neoplastic Score, opracowała nową klasyfikację niestabilności kręgosłupa. Chorych, których oceniono na co najmniej 7 punktów, uważa się za obciążonych ryzykiem utraty stabilności kręgosłupa i wymagających interwencji chirurgicznej. Sześć składowych uwzględnionych w ocenie za pomocą skali SINS to umiejscowienie nowotworu w kręgosłupie, ból, rodzaj przerzutów do kości (zmiany osteolityczne/osteoblastyczne/mieszane), ustawienie kręgosłupa w osi, zapadnięcie się trzonów kręgów oraz zajęcie tylnych części kręgosłupa.<sup>143</sup> Należy też uwzględnić zasięg nowotworu i rokowanie ogólne.

W leczeniu chorych z MSCC, w tym chorych poddanych odbarczeniu chirurgicznemu, kluczową rolę odgrywa radioterapia. W 2005 r. Patchell i wsp. przedstawili wyniki pierwszego randomizowanego badania klinicznego III fazy, porównującego skuteczność operacji obarczającej połączonej z napromienianiem ze skutecznością wyłącznej radioterapii.<sup>144</sup> Chorzy otrzymywali deksametazon w dawce 100 mg, następnie w dawce 24 mg co 6 godzin, po czym poddawano ich wyłącznej radioterapii (dawka 30 Gy w 10 frakcjach) lub operacji (zwykle w ciągu 24 godzin) z uzupełniającym napromienianiem według analogicznego schematu, przeprowadzonym w ciągu 2 tygodni po zabiegu. Badanie przerwano po włączeniu 100 spośród zapla-

TABELA 4

Kryteria Patchella i wsp. <sup>143</sup>	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Wiek $\geq 18$ lat	Wiele dyskretnych zmian
Rozpoznanie nowotworu potwierdzone wynikiem biopsji <sup>a</sup>	Nowotwory wrażliwe na napromienianie
Ogólny stan zdrowia pozwalający na wykonanie operacji	Ucisk jedynie na ogon koński rdzenia lub korzenie nerwów rdzeniowych
Co najmniej 1 objaw neurologiczny	Wcześniejsze zaburzenia neurologiczne niezwiązane z MSCC
Niewystępowanie porażenia kończyn dolnych przez >48 h	Przebyta radioterapia, która uniemożliwiłaby podanie dawki napromieniania stosowanej w badaniu
MSCC ograniczony do 1 obszaru <sup>b</sup>	
Potwierdzenie MSCC w MR <sup>c</sup>	
Spodziewane przeżycie >3 miesiące	

MR – rezonans magnetyczny, MSCC – ucisk rdzenia spowodowany nowotworem złośliwym.

<sup>a</sup> Nowotwór wywodzący się spoza ośrodkowego układu nerwowego i rdzenia kręgowego.

<sup>b</sup> Możliwy ucisk kilku przylegających segmentów rdzenia lub kręgosłupa.

<sup>c</sup> Widoczne przemieszczenie rdzenia kręgowego przez masę położoną poza oponą twardą.

nowanych 200 chorych, ponieważ zostały spełnione ustalone wcześniej kryteria wstrzymania badania. Odsetek chorych zdolnych do samodzielnego poruszania się był znamienne większy w grupie leczonej metodą skojarzoną (operacja i napromienianie) i wynosił 84% w porównaniu z 57% u chorych poddanych wyłączonej radioterapii. Dłuższa była też mediana czasu trwania uruchomienia (mediana 122 *vs* 13 dni) i mediana czasu przeżycia (126 *vs* 100 dni).<sup>144</sup> Trudno transponować te dane na wszystkich chorych z MSCC z uwagi na bardzo surowe kryteria włączenia do omawianego badania. U chorych spełniających kryteria założone przez Patchella i wsp. (tab. 4) powinno się jednak rozważyć wykonanie operacji odbarczającej, polegającej na jak najbardziej doszczętnym wycięciu masy nowotworu i zapewnieniu stabilizacji kręgosłupa, a następnie zastosowanie radioterapii.<sup>131,144</sup>

Nie ustalono dotąd jednolitych schematów strategii i dawkowania radioterapii. Zwykle obszar napromieniany obejmuje trzony 1-2 kręgów ponad i poniżej miejsca ucisku, a stosowana dawka to najczęściej 30 Gy w 10 frakcjach. Nie wykazano, by eskalacja dawki powyżej 30 Gy poprawiała wyniki leczenia, przy czym stosowane schematy radioterapii cechował zmienny czas trwania leczenia, a także różne frakcjonowanie.<sup>13,125,145,146</sup> U chorych o złym rokowaniu i odczu-

wających silne bóle można rozważyć skróconą EBRT (1 lub 2 frakcje po 8 Gy), z intencją złagodzenia dolegliwości bez wydłużania leczenia.<sup>147</sup> Jeśli przerzuty w kręgosłupie są następstwem rozsiewu nowotworu stosunkowo opornego na napromienianie, np. raka nerkowokomórkowego lub czerniaka, w celu złagodzenia bólu i uzyskania kontroli miejscowej wykorzystuje się stereotaktyczne napromienianie pojedynczą dużą dawką frakcyjną.<sup>148-150</sup>

#### Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe

Zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe (intracranial pressure, ICP) powstałe w następstwie zmian nowotworowych w mózgu może być przyczyną poważnych uszkodzeń neurologicznych. Skuteczność postępowania zależy od szybkiego rozpoznania i wdrożenia leczenia. Znakomitą większość wewnątrzczaszkowych ognisk nowotworowych stanowią przerzuty, najczęściej raka płuca (20%), raka piersi (5%), czerniaka (7%), raka nerki (10%) i raka jelita grubego (1%).<sup>151-156</sup> Mediana czasu przeżycia chorych nieleczonych wynosi około 4 tygodni.<sup>13</sup> Rokowanie zależy od stopnia sprawności według Karnofsky'ego, uogólnienia procesu nowotworowego oraz cech guza pierwotnego.<sup>157</sup>

#### Patofizjologia

Większość przerzutów do mózgu powstaje drogą rozsiewu krwipochodnego. Mikroczynniki z komórek nowotworowych cechuje skłonność do gromadzenia się w tętnicach dalszych i drobnych naczyniach włosowatych na granicach ukrwienia, a także w miejscu połączenia istoty białej z szarą. Rozmieszczenie przerzutów zależy też od względnej objętości krwi przepływającej przez mózg. Najczęściej umiejscawiają się one w półkulach mózgu, następnie w móżdżku i pniu mózgu.<sup>153</sup>

Zwiększone ICP jest następstwem zarówno efektu masy, jak i obrzęku mózgu z powodu przerwania przez nowotwór bariery krew-mózg, wywołanej częściowo miejscowym wytwarzaniem czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF).<sup>158,159</sup>

#### Objawy

Objawy kliniczne przerzutów do mózgu różnią się w zależności od umiejscowienia, wielkości i szybkości progresji. W analizowanej grupie 111 chorych z przerzutami do mózgu najczęstszym objawem był ból głowy obserwowany w 48% przypadków, najczęściej odczuwany jako napięcie (77%).<sup>160</sup> W przeciwieństwie do bólów głowy o takim charakterze wywołanych zmianami łagodnymi, opisywane bóle nasilają się przy pochylaniu lub podczas próby Valsalvy, a często też towarzyszą im nudności lub wymioty. Tzw. klasyczny ból głowy występujący w przebiegu nowotworu, pojawiający się wcześniej rano i ustępujący w ciągu dnia,



stwierdza się zaledwie u 36% chorych.<sup>160</sup> Napady drgawkowe występują u 10-20% chorych, niemal wyłącznie ze zmianami zlokalizowanymi nadnamiotowo. Udar może wystąpić u chorych, u których nowotwór tworzy zatory z komórek, powoduje krwawienie lub uciska tętnicę. Udary krwotoczne występują najczęściej w przebiegu przerzutów czerniaka, kosmówczaka, raka tarczycy i raka nerkowokomórkowego.<sup>161</sup> Rodzaj zaburzeń neurologicznych zależy od umiejscowienia zmiany. Występowanie przerzutów do mózgu u chorych na nowotwór należy podejrzewać w przypadku pojawienia się lub zmiany charakteru wcześniejszych bólów głowy, pojawienia się ogniskowych zaburzeń neurologicznych lub zmian w zakresie funkcji poznawczych. Podczas badania przedmiotowego należy ocenić występowanie ubytków neurologicznych i obrzęku tarczy nerwu wzrokowego. Triada objawów zwana odpowiedzią Cushinga (nadcisnienie tętnicze z dużą amplitudą tętna, bradykardia i nieregularny oddech) to późne zmiany wskazujące na zagrożenie wystąpienia zespołu wklonowania.

#### Rozpoznawanie

Podejrzanie wewnątrzczaszkowego rozsiewu nowotworu jest wskazaniem do diagnostyki obrazowej, najlepiej badania MR z podaniem środka cieniującego. Jest ono bardziej czułe w różnicowaniu przerzutów i innych zmian w OUN od badania MR bez środka cieniującego lub od badania TK.<sup>162,163</sup> Badanie TK bez środka cieniującego jest natomiast preferowane w takich stanach nagłych, jak podejrzenie krwawienia wewnątrzczaszkowego lub wodogłowa.<sup>109,157,164</sup>

#### Leczenie

Lekami pierwszej linii z wyboru są kortykosteroidy, zmniejszające w ciągu kilku godzin obrzęk zależny od guza oraz miejscowy ucisk dzięki zmniejszeniu przepuszczalności ścian naczyń włosowatych.<sup>165,166</sup> Nie przyjęto wspólnego stanowiska określającego optymalny schemat leczenia, ale standardowo jest podawany deksametazon z uwagi na jego stosunkowo niewielką aktywność mineralokortykoidową oraz mniejsze w porównaniu z innymi kortykosteroidami ryzyko występowania takich działań niepożądanych, jak zakażenia i zaburzenia poznawcze.<sup>167,168</sup> Nie poznano w pełni mechanizmu działania deksametazonu, wykazano jednak, że hamuje on szlak przemian VEGF, wpływa na czynność angiopoetyny 1 i zwiększa klirens obrzęku w okolicy guza dzięki ułatwieniu transportu płynów do układu komorowego.<sup>169</sup> Deksametazon jest podawany dożylnie w początkowo w dawce 10-24 mg, a następnie w dawce 4 mg co 6 godzin lub 8 mg dwa razy na dobę.<sup>109,157</sup> U chorych w ciężkim stanie dodatkowo stosuje się mannitol i hiperwentylację. W celu zmniejszenia obrzęku mózgu mannitol należy podawać

we wstrzyknięciu dożylnym lub w ciągłym wlewie dożylnym. Szybkie zmniejszenie obrzęku mózgu można uzyskać po zaintrubowaniu chorego i prowadzeniu kontrolowanej hiperwentylacji. Skutki stosowania mannitolu i hiperwentylacji są przejściowe i metody te nie stanowią definitywnego leczenia. Powinny być wykorzystywane jedynie w sytuacjach krytycznych, gdy stan chorego ulega gwałtownemu pogorszeniu.<sup>170</sup>

Bardziej radykalnymi metodami leczenia są napromienianie całego mózgu (whole-brain radiation therapy, WBRT) oraz operacja lub radiochirurgia stereotaktyczna. WBRT wydłuża medianę czasu przeżycia o 3-6 miesięcy w porównaniu z wydłużeniem jej o 1-2 miesiące u chorych poddawanych jedynie leczeniu wspomagającemu. Napromienianie całego mózgu jest zwykle stosowane u chorych z licznymi przerzutami do mózgu oraz w przypadkach, gdy masa guza jest zbyt duża, by móc zastosować leczenie operacyjne lub radiochirurgię stereotaktyczną.<sup>157,170</sup> Możliwość interwencji chirurgicznej zależy również od umiejscowienia guza. Chirurgia jest metodą najszybciej skutkującą obniżeniem ICP. Chemioterapia jest wykorzystywana u chorych na nowotwory wrażliwe na cytostatyki, takie jak nowotwory z komórek zarodkowych, chłoniaki i raki drobnokomórkowe, a także wówczas, gdy nie można zastosować radioterapii.

#### Napady drgawkowe

Napady drgawkowe są objawem przerzutów wewnątrzczaszkowych u 10-20% chorych ze stwierdzoną progresją nowotworu w zakresie mózgu. Niekiedy towarzyszy im zwiększone ICP. Wystąpienie napadu padaczkowego wymaga natychmiastowej interwencji. Polega ona zwykle na podaniu lorazepamu, fenytoiny, kwasu walproinowego lub fosfenytoiny.<sup>13,109,157</sup> Choczyż u przerzutami do mózgu, u których nie występują napady padaczkowe, nie odnoszą korzyści dzięki profilaktycznemu podawaniu leków przeciwdrgawkowych. Metaanaliza 5 randomizowanych badań, podczas których stosowano fenobarbital, fenytoinę lub kwas walproinowy w celu zapobiegania napadom drgawkowym, nie dostarczyła dowodów o ich przydatności, niezależnie od rodzaju nowotworu.<sup>171</sup> Wyniki systematycznej analizy bazy Cochrane również nie wykazały znaczącej różnicy między działaniem placebo a działaniem fenobarbitalu, fenytoiny lub kwasu walproinowego w zapobieganiu wystąpieniu pierwszego napadu drgawkowego.<sup>172</sup> Leki te powodują natomiast poważne działania niepożądane, w tym zahamowanie czynności szpiku kostnego, a ponadto wchodzą w interakcje z chemioterapeutykami i lekami o ukierunkowanym działaniu, ponieważ wiele z nich jest metabolizowanych przez ten sam układ cytochromu P450.<sup>157</sup>

## STANY NAGŁE W HEMATOLOGII

## Zespół nadmiernej lepkości krwi

Zespół nadmiernej lepkości krwi (hyperviscosity syndrome, HVS) obejmuje kliniczne następstwa zwiększonej lepkości krwi. Zwiększona lepkość osocza (serum viscosity, SV) jest skutkiem nadmiaru białek, zwykle immunoglobulin (Ig), najczęściej w przebiegu makroglobulinemii Waldenströma (Waldenström macroglobulinemia, WM) (85%) i szpiczaka mnogiego (multiple myeloma, MM). Lepkość krwi wzrasta z powodu zwiększenia ilości składników komórkowych obserwowanych w stanach hiperprolifracji, takich jak białaczka, a także w chorobach mieloproliferacyjnych, np. w czerwienicy prawdziwej (polycythemia vera, PV). Stan, w którym przyczyną nadmiernej lepkości krwi jest zwiększenie liczby krwinek białych, określa się mianem hiperleukocytozy, a jeśli występują objawy – leukostazą.<sup>173,174</sup>

Również czerwienica może skutkować zwiększeniem lepkości krwi z powodu zwiększenia liczby krwinek czerwonych. W przebiegu PV pojawiają się niekiedy objawy i powikłania naczyniowe skutkiem trombocytozy z nadmierną agregacją krwinek płytkowych, leukocytozy lub zwiększonej wartości hematokrytu. Wszystkie te czynniki powodują nadmierną lepkość krwi. W tej grupie chorych obserwuje się osłabienie przepływu krwi przez mózg i częstsze powikłania zakrzepowe. Zmniejszeniu ryzyka upośledzenia drożności naczyń mikrokrążenia służy okresowe wykonywanie flebotomii, a także podanie leków cytotoredukcyjnych.<sup>175</sup>

W dalszej części artykułu autorzy skupią się na HVS wtórnym do zwiększenia stężenia białek lub leukocytozy. Ponieważ obrazy kliniczne tych stanów się różnią, a chorzy wymagają odmiennego postępowania, zagadnienia te omówiono odrębnie.

*Patofizjologia*

Chociaż białkami, w które krew obfituje najbardziej, są albuminy, u osób zdrowych głównym czynnikiem wpływającym na lepkość krwi jest hematokryt, a na lepkość osocza najsilniej wpływa fibrynogen z uwagi na połączenie znacznej wielkości z asymetrycznym kształtem i zdolnością koncentracji. W paraproteinemiach, takich jak WM i MM, są wytwarzane nadmierne ilości krążących immunoglobulin. Największą z nich jest IgM (masa cząsteczkowa 1 000 000), która najprawdopodobniej stanowi przyczynę nadmiernej lepkości krwi, ale występowanie HVS udokumentowano również przebiegu MM i chorobie łańcuchów lekkich kappa.<sup>13,174</sup>

W miarę wzrostu stężenia Ig tworzą one agregaty i wiążą wodę dzięki zawartości węglowodanów. Powoduje to wzrost ciśnienia onkotycznego osocza i zwiększenie oporu przepływu krwi. Z uwagi na swój ładunek

dodatni Ig zmniejszają odpychające siły między krwinkami czerwonymi o ładunkach ujemnych. Nadmiar tych białek powoduje ich elektrostatyczne łączenie się z krwinkami czerwonymi, powstawanie rulonów i zmniejszenie kowalencji krwinek czerwonych. Ostatecznie dochodzi do upośledzenia transportu komórek krwi, zastoju w mikrokrążeniu, zmniejszenia przepływu tkankowego i uszkodzenia tkanek.<sup>13,173,176</sup>

Co ciekawe, nie stwierdzono wyraźnej zależności między SV a występowaniem objawów klinicznych. Względna lepkość osocza powinna wynosić około 1,4-1,8 centy-pauzy (cP). Objawy na ogół nie występują, gdy SV jest mniejsza niż 3 cP.<sup>177</sup> Wśród chorych z wartością SV przekraczającą 4 cP w przebiegu WM u około jednej trzeciej objawy nie pojawiają się. Objawy obserwuje się natomiast u większości chorych ze stężeniem paraprotein wynoszącym 5-8 g/l i niemal u wszystkich chorych, u których stężenie to przekracza 8 g/l.<sup>109,173,178</sup>

*Objawy*

Klasyczną triadę objawów HVS tworzą zaburzenia neurologiczne, zaburzenia widzenia oraz krwawienia, ale ustalenie rozpoznania nie wymaga występowania wszystkich z nich.<sup>173</sup> Nadmierna lepkość krwi upośledza przepływ w mikrokrążeniu mózgowym, co powoduje bóle głowy, zmianę stanu psychicznego, oczopląs, zawroty głowy, ataksję, parestezje, napady drgawek, a nawet śpiączkę.<sup>174</sup> Nadmierną lepkość krwi można rozpoznać na podstawie uwidocznienia w badaniu okulistycznym poszerzonych przekrwionych żył przypominających połączenia między kielbaskami, objaw znany jako fundus paraproteinaemicus (zmiany na dnie oka w przebiegu paraproteinemii).<sup>13</sup> Brak wdrożenia leczenia w takiej sytuacji skutkuje postępowaniem choroby aż do całkowitego zamknięcia żył siatkówki i wystąpienia krwotoków o płomienistym kształcie. Objawy te można dostrzec wcześniej, gdy lepkość osocza jest mniejsza, na obrzeżach siatkówki, po czym zmiany pogłębiają się i w miarę narastania lepkości pojawiają się krwotoki oraz poszerzenie naczyń w środkowej części siatkówki.<sup>179,180</sup> Innymi częstymi objawami HVS są krwawienia błon śluzowych i plamica, gdy białka pokrywają krwinki płytkowe i zaburzają ich czynność.<sup>173</sup> Następstwami HVS są również zastoinowa niewydolność serca, ostra martwica cewek nerkowych spowodowana niedokrwiem oraz obrzęk płuc. U chorych, u których nie podjęto bezzwłocznego leczenia, zaburzenia te mogą się stać przyczyną niewydolności wielonarządowej i zgonu.<sup>109,173,178</sup>

*Rozpoznawanie*

Nie opracowano pojedynczego jednoznacznego testu potwierdzającego rozpoznanie HVS, które jest ustalane na podstawie obrazu klinicznego. Ważną rolę

odgrywa staranne przeprowadzenie wywiadu i badania przedmiotowego. Wykonywane badania laboratoryjne to ocena stężenia elektrolitów, SV, rozmaz krwi obwodowej, koagulogram oraz ilościowe oznaczenia Ig.<sup>178</sup> W rozmazie krwi obwodowej można się spodziewać uwidocznienia rulonów krwinek. Często występują też hiponatremia rzekoma, hiperkaliemia i hiperfosfatemia.<sup>174</sup> Każdy chory z wartością SV przekraczającą 4 cP wymaga oceny w kierunku HVS.

#### Leczenie

Najszybszą i najskuteczniejszą metodą zmniejszenia lepkości osocza jest plazmafereza,<sup>13,178</sup> zwłaszcza u chorych z nadmiarem IgM, występujących głównie w przestrzeniach międzynaczyniowych. Przeciwdziałanie zespołom wywołanym przez IgA lub IgG może wymagać bardziej złożonego i dłuższego leczenia. Zmniejszenie stężeń Ig w surowicy powoduje ich powrót z przestrzeni pozanaczyniowej do światła naczyń. Plazmaferezę należy przeprowadzać codziennie do czasu ustąpienia objawów i przywrócenia niemal prawidłowej lepkości osocza. W stanach nagłych plazmafereza nie zawsze jest dostępna i w celu łagodzenia objawów stosuje się upusty krwi. Wszystkie wymienione działania powodują jednak tylko przejściową poprawę. Zaniechanie zwalczania dysproteinemii powoduje ponowne zwiększenie stężenia białek w surowicy. Należy unikać przetaczania preparatów krwinek czerwonych, o ile to możliwe, ponieważ zwiększają one SV i pogarszają przebieg HVS.<sup>13</sup>

#### Leukostaza

Leukostaza jest stanem nagłym w hematologii, którego skutkiem może być niewydolność oddechowa, krwotok wewnątrzczaszkowy, a ostatecznie zgon.<sup>174,181</sup> Zbyt późne rozpoznanie i podjęcie leczenia powoduje, że umieralność sięga nawet 40%.<sup>181</sup> Ryzyko wystąpienia leukostazy zwiększa się, gdy liczba krwinek białych (white blood count, WBC) przekracza 100 000/mm<sup>3</sup>. Częstość rozpoznawania leukostazy wynosi 5-13% wśród chorych na AML i 10-30% wśród dorosłych chorych na ALL.<sup>181</sup> Innymi czynnikami ryzyka są młodszy wiek (leukostaza coraz częściej jest rozpoznawana u niemowląt), ALL z przemieszczeniem 11q23 lub chromosomem Filadelfia oraz podtypy M3, M4 i M5 ALL. Nadmiar krwinek białych świadczy o złym rokowaniu i zwiększa ryzyko wystąpienia wczesnego zgonu, zwłaszcza wśród chorych na ALL. Wartość WBC jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym u chorych na ALL. W sytuacji, gdy poziom WBC w przebiegu ALL przekracza 50 000/mm<sup>3</sup>, rokowanie jest wyjątkowo złe. Wśród dzieci chorych na ALL z hiperleukocytozą powyżej 50 000/mm<sup>3</sup> przeżycia odległe są rzadkie.<sup>174,181,182</sup>

#### Patofizjologia

Nie poznano w pełni patofizjologii leukostazy. Uważa się, że jednym z elementów jest osadzanie się nieodróżnicowanych komórek białaczkowych w mikrokrążeniu z powodu zwiększonej lepkości krwi. Przeciętą objętość mieloblastów białaczkowych odpowiada średniej objętości komórki, która jest niemal dwukrotnie większa od objętości limfoblastów białaczkowych. Z tego powodu objawy tego typu są częstsze u chorych na AML niż u chorych na ALL.<sup>174,183</sup> Udowodniono interakcję nieodróżnicowanych komórek białaczkowych z komórkami śródbłonna, która skutkuje uszkodzeniem ścian naczyń, a także występowaniem agregacji granulocytów zależnej od dopełniacza.<sup>174</sup>

Leukostaza nie powoduje na ogół bardzo znacznego zwiększenia lepkości pełnej krwi, ponieważ narastanie liczby krwinek białych jest równoważone przez zmniejszenie liczby krwinek czerwonych.<sup>174,184</sup> Trzeba o tym pamiętać, ponieważ przetaczanie preparatów krwinek czerwonych chorym z bezobjawową nadmierną leukocytozą może bardzo szybko doprowadzić do leukostazy.<sup>13,185</sup>

#### Objawy

Leukostaza może powodować skutki we wszystkich narządach, niemniej jednak pierwsze objawy wiążą się najczęściej z układem oddechowym i OUN.<sup>174</sup> Objawy ze strony płuc mogą przybierać formę od duszności wysiłkowej do ciężkiej niewydolności oddechowej z rozlanymi naciekami śródmiąższowymi lub pęcherzykowymi, często widocznymi na rentgenogramach klatki piersiowej, których wykonanie nie jest jednak obligatoryjne w celu ustalenia rozpoznania. Wynik gazometrii krwi tętnicznej należy interpretować ostrożnie, zwłaszcza jeśli próbki krwi nie umieszczono od razu w lodzie. Zdarza się bowiem niedotlenienie rzekome, cechujące się sztucznie zaniżonym ciśnieniem parcjalnym tlenu, wtórne do gwałtownego zużycia tlenu z surowicy przez liczne krwinki białe.<sup>174,181</sup> Zakres objawów neurologicznych waha się od łagodnego splątania do senności. Chorzy często zgłaszają bóle i zawroty głowy, dzwonienie w uszach, zaburzenia ostrości widzenia lub ubytki w polu widzenia. Badanie przedmiotowe może wykazać obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, poszerzenie żył siatkówki oraz wylewy do siatkówki. Objawami wylewów wewnątrzczaszkowych bywają ogniskowe ubytki neurologiczne. Inne potencjalnie mogące występować objawy to zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie kończyn, zakrzepica żyły nerkowej i zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Gorączka występuje niemal zawsze i może przekraczać 39°C. Zakażenie zdarza się wprawdzie bardzo rzadko, ale koniecznie trzeba je wykluczyć, ponieważ występujące objawy mogą imitować posocznice. Małopłytkowość jest niemal regułą, rzadko

jednak jest rozpoznawana, ponieważ w niektórych automatach liczących komórki fragmenty WBC są interpretowane jako krwinki płytkowe.<sup>109,174,181</sup> W przebiegu zespołu, zwłaszcza w przypadku chorych z podtypem M3 AML, często występuje rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, choć może ono współistnieć z każdym typem białaczki.<sup>181</sup>

#### Rozpoznawanie

Rozpoznanie leukostazy ustala się na podstawie objawów klinicznych i oznaczenia wartości WBC.

#### Leczenie

Leczenie pierwszej linii polega na szybkim zmniejszeniu liczby komórek morfotycznych krwi. Najlepiej osiągnąć ten cel dzięki chemioterapii indukcyjnej, która pozwala na bardzo znaczne zmniejszenie wartości WBC w ciągu doby. Chorzy w tej fazie leczenia są obciążeni bardzo dużym ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza i wymagają ścisłej kontroli elektrolitów oraz profilaktycznego podania allopurynolu lub rasbirykazy, w zależności od czynności nerek i resuscytacji płynami.<sup>13,174,181</sup> Powszechnie jest akceptowane wczesne stosowanie leukoferezy, uważa się bowiem, że postępowanie to zmniejsza wczesną umieralność. Tak korzystnego wpływu na przeżycie nie udowodniono jednak w randomizowanych badaniach z grupą kontrolną ani w badaniach retrospektywnych.<sup>174,186</sup> Leukofereza zwykle jest wdrażana, gdy liczba blastów przekracza 100 000/mm<sup>3</sup> lub jeśli pojawiają się objawy kliniczne. U chorych na ALL leukofereza nie jest zalecana do czasu wystąpienia objawów lub przekroczenia przez WBC wartości 200 000/mm<sup>3</sup>.<sup>3,187</sup> Osiągnięcie cytoredukcji umożliwia również podanie hydroksymocznika, postępowanie to jednak stosuje się zwykle u chorych z bezobjawową, nadmierną leukocytozą lub u chorych, którym nie można natychmiast podać chemioterapii indukcyjnej.<sup>188</sup> Hydroksymocznik podaje się w dawce 1-2 g co 6 godzin. Pozwala to na zmniejszenie WBC o 50-80% w ciągu 24-48 godzin.<sup>174,189</sup> Chemioterapię indukcyjną należy rozpocząć możliwie jak najszybciej, ponieważ leukofereza i podawanie hydroksymocznika są metodami skutkującymi jedynie przejściowym efektem terapeutycznym.<sup>174,181</sup> Leukoferezy zasadniczo nie stosuje się u chorych na ostrą białaczkę promielocytową, ponieważ może nasilać koagulopatię, nieodłącznie związaną z tym podtypem białaczki. Ponadto wprowadzenie szerokiego cewnika do żyły centralnej, niezbędne do przeprowadzenia zabiegu, stwarza duże ryzyko rozwoju zakrzepicy.<sup>181</sup> Ważne jest natomiast staranne monitorowanie liczby krwinek płytkowych z uwagi na możliwość wystąpienia małopłytkowości i zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Leukofereza może wówczas pogłębiać małopłytkowość, ponieważ

w jej trakcie jest usuwana pewna liczba krwinek płytkowych.<sup>174</sup>

Rola napromieniania czaszki jest nadal przedmiotem dyskusji, obecnie jednak tę metodę wykorzystuje się rzadziej, zwłaszcza u dorosłych. Podanie pojedynczej frakcji napromieniania na obszar czaszki z powodu pojawienia się poważnych objawów neurologicznych wywołanych leukostazą naczyń mózgowych lub na płuca w przypadku wystąpienia niedotlenienia w następstwie leukostazy płucnej jest działaniem tymczasowym w wybranej grupie chorych, głównie dzieci. Nie przeprowadzono jednak badań z grupą kontrolną potwierdzających korzystny wpływ tej metody.<sup>109,181,186</sup>

## STANY NAGŁE DOTYCZĄCE UKŁADU ODDECHOWEGO

### Zwężenie dróg oddechowych przez nowotwór

Przyczyną zwężenia dróg oddechowych może być praktycznie każdy nowotwór złośliwy, najczęściej jednak są to guzy języka, ustnej części gardła, tarczycy, tchawicy, oskrzeli i płuca. Nowotwory śródpiersia, np. chłoniaki i guzy z komórek zarodkowych, również mogą powodować obturację dróg oddechowych, zwłaszcza u dzieci.<sup>13</sup> Najczęstszą przyczyną stanowi pierwotny rak oskrzela i zwężenie dróg oddechowych obserwowane u 30% chorych na nowotwory płuca. Wydaje się, że wystąpienie obturacji dróg oddechowych nie wpływa niekorzystnie na przeżycie całkowite chorych na raka płuca. Mediana czasu przeżycia w tej grupie wynosi 8,2 miesiąca, w porównaniu z 8,4 miesiąca w przypadkach zachowania drożności dróg oddechowych.<sup>190</sup> Szybkie ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia może znacząco poprawić jakość życia i zmniejszyć duszność nawet u 95% chorych.<sup>191</sup>

### Patofizjologia

Przyczyną zwężenia dróg oddechowych może być uciśnięcie tchawicy lub oskrzela z zewnątrz przez guz albo powiększone węzły chłonne z przerzutami. Drugi mechanizm to naciekanie przez nowotwór błon śluzowych ustnej części gardła, tchawicy lub oskrzeli skutkujące zwężeniem utrudniającym przepływ powietrza.<sup>192</sup>

### Objawy

Objawy kliniczne obturacji dróg oddechowych w przebiegu nowotworów złośliwych zależą od stopnia i lokalizacji zwężenia. Objawy są nieswoiste i mogą być mylone z występującymi w przebiegu innych częstych chorób, takich jak zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, astma lub zapalenia oskrzeli. Najczęściej obserwuje się duszność. Dolegliwości nasilają się zwykle nocą i w pozycji leżącej. Często stwierdza się kaszel

z odkrztuszaniem wydzieliny, świsty podczas osłuchiwania pól płucnych, a niekiedy świst oddechowy (stridor), zwłaszcza jeśli zwężenie znajduje się w tchawicy lub okolicy klina jej podziału. W tej grupie chorych początkowe objawy mogą być bardzo dyskretne do czasu krytycznego zwężenia dróg oddechowych, kiedy to nasilają się gwałtownie i powodują stan zagrożenia życia.<sup>192</sup> Mianem zespołu stenozы tchawiczej określa się wystąpienie zespołu objawów, na który składają się duszność, kaszel, świsty i świst krtaniowy. Zespół ten pojawia się u około 85% chorych na pierwotne nowotwory tchawicy.<sup>191,193</sup> Krwiopłucie dotyczy ok. 45% chorych na nowotwory upośledzające drożność dróg oddechowych.<sup>194</sup>

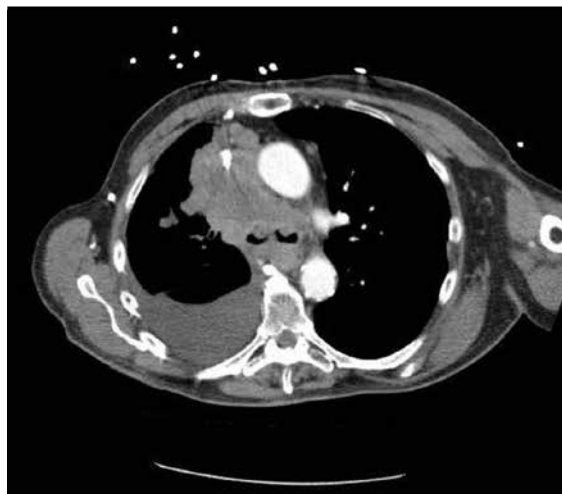
#### Rozpoznawanie

U chorych na nowotwór, u których pojawiają się nowe objawy ze strony układu oddechowego, należy uwzględnić w rozpoznaniu różnicowym upośledzenie drożności dróg oddechowych. Podczas badania przedmiotowego stwierdza się trzeszczenia i drżenie pierśsiowe, którym towarzyszy osłabienie rozprężalności płuc.<sup>194</sup> Konieczne jest pilne wykonanie radiologicznego zdjęć klatki piersiowej, pozwalających na uwidocznienie guza lub pośrednich cech upośledzenia drożności dróg oddechowych, takich jak przemieszczenie lub zwężenie tchawicy. Przydatniejszym badaniem jest jednak TK klatki piersiowej (ryc. 5 i 6). Pulsoksymetria umożliwia określenie stopnia niedotlenienia. U chorych niewymagających pilnej interwencji można wykonać spirometrię, ułatwiającą odpowiedź na pytanie, czy przyczyną duszności są zmiany zlokalizowane w klatce piersiowej, czy poza nią.<sup>192</sup> Badania spirometryczne tylko mają niewielkie znaczenie w aspekcie ustalenia rozpoznania, dlatego nie są rekomendowane w stanach nagłych. Bronchoskopia pozwala na bezpośrednie uwidocznienie zwężenia i pobranie wycinków tkankowych do dalszych badań, a także na natychmiastowe podjęcie leczenia.<sup>13,192,194</sup> Przeprowadzenie bronchoskopii wymaga ostrożności, ponieważ może ona nasilić niedrożność dróg oddechowych, a zastosowane znieczulenie osłabia wymianę gazową.

#### Leczenie

Podstawową metodą leczenia jest obecnie implantacja stentu w okolicę zwężenia w trakcie bronchoskopii. Chorzy z obturacją znacznego stopnia wymagają zastosowania sztywnego bronchoskopu, ponieważ giętki może doraźnie jeszcze bardziej ograniczyć światło dróg oddechowych. Sztywny instrument umożliwia wprowadzanie stentów samorozprężalnych, szczególnie przydatnych u chorych z uciskiem dróg oddechowych z zewnątrz lub chorych z krwawieniem. Stenty są wykorzystywane z wyboru w leczeniu chorych z ostrym zwężeniem dróg oddechowych przez guz uciskający z zewnątrz<sup>195</sup> lub w przypadku przetok tchawiczo-prze-

RYCINA 5



**Obustronne zwężenie oskrzela głównego widoczne w tomografii komputerowej w projekcji osiowej.**

RYCINA 6



**Obustronne zwężenie oskrzela głównego widoczne w tomografii komputerowej w projekcji czołowej.**

lykowych.<sup>196</sup> Postępowanie to nie wydłuża wprawdzie przeżycia, ale 95% chorych odczuwa natychmiastowe złagodzenie objawów po wprowadzeniu stentu.<sup>191</sup> Udrażnianiu dróg oddechowych służą również zabiegi wykonywane laserem neodymowo-ityrowym (Nd:YAG) lub CO<sub>2</sub>.<sup>13,197</sup> Ha i wsp. przeprowadzili retrospektywną analizę wyników leczenia laserem 110 chorych, stwierdzając złagodzenie duszności (odsetek odpowiedzi 76%) i opanowanie krwiopłucia (odsetek odpowiedzi 94%). Nie obserwowano natomiast umieralności spowodowanej zabiegiem.<sup>198</sup> Skuteczność zabiegów laserowych jest również przemijająca i wymagają one uzupełnienia inną formą leczenia, np. radioterapią lub

RYCINA 7



Wynacznienie antracyklin z miejsca podania do żyły prawej dłoni 18 listopada 2009 r. Zdjęcie wykonane 28 grudnia 2009 r. (zdjęcie dostępne dzięki uprzejmości i za pozwoleniem Herberta i Elaine Petersonów).

RYCINA 8



Zdjęcie miejsca wynacznienia widocznego na rycinie 7, wykonane 22 lutego 2010 r. (zdjęcie dostępne dzięki uprzejmości i za pozwoleniem Herberta i Elaine Petersonów).

RYCINA 9



Zdjęcie miejsca wynacznienia widocznego na rycinie 7, wykonane 7 marca 2010 r. (zdjęcie dostępne dzięki uprzejmości i za pozwoleniem Herberta i Elaine Petersonów).

chemioterapią.<sup>13,194,199-200</sup> Zapalenie płuc w przebiegu zwężenia dróg oddechowych jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.<sup>192</sup>

#### STANY NAGŁE ZWIĄZANE Z CHEMIOTERAPIĄ

##### Wynacznienie chemioterapeutyków

##### Patofizjologia

Wynacznienie, czyli niezamierzony wyciek leku do przestrzeni pozanaczyniowej, jest poważnym powikłaniem chemioterapii (ryc. 7-9). Leki powodujące powstawanie pęcherzy mogą wywołać martwicę tkanek, która przyczynia się do upośledzenia czynnościowego i tworzenia zniekształceń. Na świecie codziennie podaje się ponad milion wlewów cytostatyków, a częstość wynacznienia u dorosłych szacuje się na 0,1-6% w trakcie wlewów do żył obwodowych i nieco mniej w trakcie wlewów podawanych przez porty żyłne.<sup>202</sup> Leki powodujące powstawanie pęcherzy to antracykliny, alkaloidy barwinka i mitomycyna C. Do leków o działaniu drażniącym zalicza się pochodne platyny, taksoidy i inhibitory topoizomerazy I. Powodują one miejscową reakcję zapalną, ale nie martwicę tkanek. Klasyfikacja ta nie jest ostateczna, ponieważ stopień uszkodzenia tkanek zależy od stężenia i objętości leku. Na przykład pochodne platyny i taksoidy podane w dużych stężeniach lub dużej objętości mogą powodować skutki podobne do leków powodujących powstawanie pęcherzy i wywoływać owrzodzenia.<sup>203</sup> Wynacznienie leków o łagodnym działaniu rzadko jest przyczyną jakiegokolwiek reakcji.

##### Objawy

Wynacznienia różnią się objawami klinicznymi i stopniem nasilenia. Objawy mogą się pojawić natychmiast po zdarzeniu lub w kolejnych dniach i tygodniach. W większości przypadków początkowymi objawami są ból, powstawanie pęcherzy, stwardnienie i zmiana zabarwienia skóry. Owrzodzenie może nie pojawiać się przez kilka dni, a następnie narastać przez miesiące, w miarę jak lek dyfunduje do przylegających tkanek. W ciężkich przypadkach może dojść do martwicy skóry i tkanek położonych głębiej, zakażenia, powstawania blizn, opóźnienia leczenia, ubytków czynnościowych, amputacji i rzadko do śmierci.<sup>202,204-206</sup> Wynacznienia leków drażniących powodują zacerwienie, obrzęk i tkliwość. Później wzdłuż przebiegu żyły mogą powstać zapalenie żył, przebarwienia i stwardnienie. Objawy te zazwyczaj ustępują w ciągu tygodni i późne następstwa są niezwykle rzadkie. Większym ryzykiem są obciążeni chorzy z drobnymi, głęboko położonymi żyłami lub żyłami zniszczonymi przez wielokrotne na-

TABELA 5

Przykłady często stosowanych leków powodujących powstawanie pęcherzy i podrażnienia	
Leki powodujące powstawanie pęcherzy	Często stosowane metody
Antracykliny: daunorubicyna, doksorubicyna, epirubicyna, idarubicyna, mitomycyna C	Dekstrazoksan, DMSO miejscowo, chłodzenie miejscowo
Alkaloidy: barwinka winkrystyna, winblastyna, winorelbina	Ogrzewanie miejscowo, hialuronidaza podskórną
Mitomycyna C	Chłodzenie miejscowo, DMSO miejscowo
Leki drażniące	Często stosowane metody
Taksoidy <sup>a</sup> : docetaksel, paklitaksel	Chłodzenie miejscowo, hialuronidaza podskórną
Pochodne platyny <sup>a</sup> : karboplatyna, cisplatyna	Chłodzenie miejscowo, hialuronidaza podskórną
Epipodofilotoksyny: etopozyd, tenipozyd	Ogrzewanie miejscowo
Inhibitory topoizomerazy I: irynotekan, topotekan	Ogrzewanie miejscowo

DMSO – dimetylosulfotlenek.

<sup>a</sup> W dużych stężeniach i dużej objętości mogą przybierać właściwości leków sprzyjających powstawaniu pęcherzy, częściej jednak działają drażniąco.

klucia, a także chorzy z ubytkami neurologicznymi, którzy nie zawsze przestrzegają zaleceń lub występują u nich zaburzenia czucia. Otyłość i poruszanie się w trakcie podawania chemioterapii również zwiększają ryzyko wynacznienia.<sup>202,206</sup>

#### Rozpoznanie

Wynacznienie rozpoznaje się zwykle na podstawie objawów miejscowych, takich jak ból, zaczerwienienie i obrzęk lub na podstawie stwierdzenia wycieku płynu wokół miejsca wkłucia. Pierwszymi objawami mogą być też niezamierzona zmiana szybkości wlewu lub brak wpływu krwi z dostępu naczyniowego. Podejrzanie wynacznienia leku wymaga natychmiastowego przerwania wlewu i rozpoczęcia leczenia, nawet u chorych bez objawów.<sup>202,205,206</sup>

#### Leczenie

Najlepszą metodą jest zapobieganie uszkodzeniom spowodowanym wynacznieniem leku. Podejrzanie wynacznienia wymaga możliwie jak najszybszego rozpoczęcia leczenia. Oncology Nursing Society i European Oncology Nursing Society opublikowały wszechstronne wytyczne w tym zakresie.<sup>207,208</sup> Wlew należy przerwać, a kończynę chorego unieść. Dostępu naczyniowego nie trzeba usuwać, lecz raczej wykorzystać go do próby aspiracji płynu z obszaru wynacznienia. Następnym krokiem zależy od rodzaju leku (tab. 5) i często budzi kontrowersje. Po wynacznieniu leków powodujących powstawanie pęcherzy i leków drażniących, za wyjątkiem alkaloidów barwinka i epipodofilotoksyn, zaleca się obłożenie zmienionego obszaru lodem. Oziębienie powoduje skurcz naczyń i zmniejsza stopień miejscowego uszkodzenia, może również łagodzić

ból.<sup>206</sup> Metoda ta jest natomiast przeciwwskazana po wynacznieniu alkaloidów barwinka i epipodofilotoksyn, ponieważ skutkowałą pogłębieniem owrzodzenia w modelach zwierzęcych.<sup>206,209</sup> W tej grupie chorych zaleca się raczej działanie ciepłem, które zwiększa przepływ tkankowy i teoretycznie przyspiesza eliminowanie leku.<sup>202,209</sup>

Niechirurgiczne metody leczenia chorych po wynacznieniu leków powodujących powstawanie pęcherzy oceniano głównie na modelach zwierzęcych lub w badaniach bez grupy kontrolnej. Mimo prób stosowania dimetylosulfotlenku (DMSO) miejscowo lub we wstrzyknięciu, hialuronidazy i kortykosteroidów, amerykańska Food and Drug Administration zarejestrowała jedynie deksrazoksan do leczenia chorych po wynacznieniu antracyklin. Mechanizm ograniczania uszkodzenia tkanek przez ten lek pozostaje nieznaną.<sup>204</sup> Rejestrację oparto na wynikach dwóch prospektywnych, otwartych, wieloośrodkowych badań o jednym ramieniu, opublikowanych wspólnie przez Mouridsena i wsp.<sup>210</sup> Wynacznienie antracykliny potwierdzono biopsją u 57 chorych. Najczęściej były to epirubicyna (56%) i doksorubicyna (41%). U większości chorych pojawiły się ostry obrzęk (83%), zaczerwienienie (78%) i ból (43%). U 13 rozwinęły się późne następstwa, takie jak ból, włóknienie, zmiany zanikowe i miejscowe zaburzenia czucia. U wszystkich chorych zmiany uznano za łagodnie nasilone, z wyjątkiem pojedynczego przypadku, w którym konieczna była interwencja chirurgiczna, mimo podania deksrazoksanu w ciągu 6 godzin od zdarzenia. Dekstrazoksan podawany jest dożylnie w trwającym 1-2 godziny wlewie po uzyskaniu odrębnego dostępu żylnego, w ciągu 6 godzin po zdarzeniu, a następnie po 24 i 48 godzinach.<sup>203</sup>

## Reakcje anafilaktyczne na chemioterapię

Wlew każdego z leków może wywołać reakcje o różnym nasileniu. Często nazywane są one reakcjami nadwrażliwości, ponieważ jednak niektóre z nich nie są związane z nadwrażliwością, właściwsze wydaje się określenie ich mianem reakcji infuzyjnych. Anafilaksja jest poważną reakcją alergiczną o gwałtownym przebiegu, mogącą spowodować zgon.<sup>211</sup> Większość tradycyjnych leków cytotoksycznych rzadko jest przyczyną tego typu działań niepożądanych, choć opisywano je po podaniu pochodnych platyny i taksoidów. Inne leki mogące wywoływać reakcje infuzyjne to cyklofosfamid, iksabepilon, bleomycyna, L-asparginaza, a także przeciwciała monoklonalne, takie jak rytuksymab.

## Objawy

Reakcje anafilaktyczne powodowane przez chemioterapeutyki skutkują różnymi objawami. U większości chorych ich manifestacją są zmiany skórne, takie jak pokrzywka i obrzęk naczyniopochodny (do 90%) oraz objawy ze strony dróg oddechowych, w tym świsty i duszność (do 70%), a także objawy z przewodu pokarmowego i układu krążenia (do 35%).<sup>211-213</sup> Pochodne platyny (cisplatyna, karboplatyna i oksaliplatyna) zazwyczaj powodują klasyczną reakcję nadwrażliwości zależną od IgE. Reakcje te mogą się wyraźnie różnić nasileniem, aczkolwiek ogólnie występują rzadko. Tego typu działania niepożądane może wywołać wlew każdej z pochodnych platyny i mogą one osiągać nasilenie odpowiadające anafilaksji, zwłaszcza po kolejnym podaniu leku. Nadwrażliwość na karboplatynę występuje u około 2% chorych, a w przypadku nowotworów narządu rodno częstość reakcji sięga nawet 16%, ponieważ leczenie polega na wielokrotnym kolejnym podawaniu pochodnych platyny.<sup>214,215</sup>

Wiadomo również, że reakcję anafilaktyczną mogą powodować taksoidy. Ostre reakcje na paklitaksel i docetaksel zazwyczaj ujawniają się szybko po rozpoczęciu wlewu, a do niemal 95% zdarzeń dochodzi podczas pierwszych dwóch kursów leczenia.<sup>216,217</sup> Czas wystąpienia tych reakcji świadczy, że uwolnienie histaminy i związanych z nią cytokin nie zawsze odbywa się na drodze mechanizmów immunologicznych.<sup>217</sup> Udowodniono też możliwość wystąpienia reakcji anafilaktycznej pod wpływem nośnika leku, a nie substancji leczniczej. W skład paklitakselu wchodzi Cremophor (BASF SE, Ludwigshafen, Niemcy), polioksyetylowany olej rycynowy, wykorzystywany również jako nośnik iksabepilonu, diazepam i witaminy K.<sup>218</sup> Paklitakselu należy unikać u chorych, którzy przebyli ciężką reakcją na jeden z tych leków, a można rozważać zastosowanie abraxanu (cząsteczki paklitakselu związane z mikroalbuminami, Cellegene, Summit, NJ).<sup>219</sup>

W skład docetakselu i etopozydu również wchodzi nośniki mogące wywołać reakcje infuzyjne, niekiedy o dużym nasileniu. Leki te zawierają polisorbitol 80 i mogą powodować dyskomfort w klatce piersiowej, skurcz oskrzeli oraz obrzęk naczyniopochodny.<sup>220</sup>

## Rozpoznawanie

W latach 2005 i 2006 opublikowano opracowane przez wielospecjalistyczny zespół kryteria diagnostyczne mające ułatwić praktykującym lekarzom rozpoznawanie pełnego zakresu objawów anafilaksji.<sup>211,213</sup> Reakcję anafilaktyczną należy podejrzewać z dużym prawdopodobieństwem po stwierdzeniu występowania któregośkolwiek z wymienionych niżej kryteriów. Pierwszym z nich jest dynamiczny rozwój ostrych objawów pojawiających się w ciągu kilku minut lub godzin od ekspozycji w postaci zmian na skórze lub na błonach śluzowych, zajęcia układu oddechowego (świst krtaniowy lub duszność), a także obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Drugie kryterium uwzględnia pojawienie się po ekspozycji na domniemany alergen w gwałtownej formie dwóch lub więcej spośród takich objawów, jak: 1) zmiany na skórze/błonach śluzowych (np. pokrzywka lub obrzęk naczyniopochodny), 2) zajęcie układu oddechowego, 3) obniżenie ciśnienia tętniczego krwi lub związane z nim objawy (np. omdlenie) oraz 4) uporczywe dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (ból brzucha, biegunka lub wymioty). Trzecie kryterium to obniżenie ciśnienia tętniczego krwi po ekspozycji na znany alergen dla danego chorego.

## Leczenie

Reakcje infuzyjne mogą się różnić stopniem nasilenia. W łagodnych przypadkach, bez cech anafilaksji, wlew należy czasowo przerwać do chwili właściwej oceny chorego. Pomocne jest podanie difenhydraminy w dawce 50 mg dożylnie. Wlew można ponownie rozpocząć, ale powoli i pod kontrolą. Wystąpienie reakcji anafilaktycznej wymaga natychmiastowego wstrzymania wlewu i zastosowanie typowego leczenia przeciwanafilaktycznego. Konieczna jest staranna ocena drożności dróg oddechowych, kontrola oddechu oraz układu krążenia. Należy natychmiast podać epinefrynę (0,3-0,5 mg domięśniowo, 1:1000). W razie potrzeby dawki można powtarzać co 3-5 minut. Chorzy powinni również otrzymać tlen i płyny dożylnie. Można też podać leki przeciwhistaminowe i kortykosteroidy. Jeśli nie uzyskano odpowiedzi na wstępne leczenie, może być konieczne podanie wlewu epinefryny, amin katecholowych i glukagonu.

U chorych z reakcją infuzyjną, ale bez cech anafilaksji, można zastosować premedykację umożliwiającą kontynuowanie leczenia wywołującego reakcję.



Omówienie tej metody wykracza poza ramy niniejszego opracowania. Jeśli podawanie danego leku jest niezbędne w celu wyleczenia, wykorzystuje się odczulanie, nawet gdy wcześniej wystąpiła reakcja anafilaktyczna. Dodatni wynik testu skórniego po odczulaniu jest jednak przeciwwskazaniem do ponownego podania leku.<sup>216</sup>

#### PODSUMOWANIE

Stany nagłe w onkologii stanowiące zagrożenie zdrowia i życia mogą się pojawić u prawie każdego chorego na nowotwór złośliwy. Ponieważ zdarzenia tego typu mogą występować przez cały czas naturalnego przebiegu choroby, od pierwszych objawów do

schyłku życia, wszyscy praktykujący lekarze powinni znać mechanizmy powstawania tych zaburzeń, metody ich właściwej oceny i leczenia. Zamierzeniem autorów nie było wszechstronne, bardzo szczegółowe omówienie wszystkich zagadnień związanych ze stanami nagłymi, ale dostarczenie podstawowych informacji przydatnych dla lekarza, od fizjologii do leczenia, a także przekazanie wiedzy o nowych, ważnych osiągnięciach w dziedzinie diagnostyki i farmakologii, które powinny ułatwić postępowanie u chorych na nowotwory w chwili, gdy tego najbardziej potrzebują.

©Copyright 2011, 2012 American Cancer Society. This translation of the article from „CA: A Cancer Journal of Clinicians” 2011; 61: 287-314 is reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

#### PIŚMIENNICTWO

- 1 Vassilopoulou-Sellin R, Newman BM, Taylor SH, Guinee VF. Incidence of hypercalcemia in patients with malignancy referred to a comprehensive cancer center. *Cancer* 1993;71:1309-1312.
- 2 Grill V, Martin TJ. Hypercalcemia of malignancy. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1:253-263.
- 3 Sargent JT, Smith OP. Haematological emergencies managing hypercalcaemia in adults and children with haematological disorders. *Br J Haematol* 2010;149:465-477.
- 4 Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with Cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373-379.
- 5 Philbrick WM, Wysolmerski JJ, Galbraith S, et al. Defining the roles of parathyroid hormone-related protein in normal physiology. *Physiol Rev* 1996;76:127-173.
- 6 Defetos LJ. Hypercalcemia in malignant and inflammatory diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:141-158.
- 7 Nussbaum SR, Gaz RD, Arnold A. Hypercalcemia and ectopic secretion of parathyroid hormone by an ovarian carcinoma with rearrangement of the gene for parathyroid hormone. *N Engl J Med* 1990;323:1324-1328.
- 8 Brizendine K, Wells JM, Flanders SA, Saint S, Centor RM. Clinical problem-solving. In search of. . . *N Engl J Med* 2010;363:2249-2254.
- 9 Walji N, Chan AK, Peake DR. Common acute oncological emergencies: diagnosis, investigation and management. *Postgrad Med J* 2008;84:418-427.
- 10 Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, Worcester E. Insights on the pathology of kidney stone formation. *Urol Res* 2005;33:383-389.
- 11 Evenepoel B, Bammens B, Claes K, Kuypers D, Meijers BK, Vanrenterghem Y. Measuring total blood calcium displays a low sensitivity for the diagnosis of hypercalcemia in incident renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2085-2092.
- 12 Ladenson JH, Lewis JW, Boyd JC. Failure of total calcium corrected for protein, albumin, and pH to correctly assess free calcium status. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;46:986-993.
- 13 Behl D, Hendrickson AW, Moynihan TJ. Oncologic emergencies. *Crit Care Clin* 2010;26:181-205.

- 14 Gurney H, Grill V, Martin TJ. Parathyroid hormone-related protein and response to pamidronate in tumour-induced hypercalcaemia. *Lancet* 1993;341:1611-1613.
- 15 Mundy GR, Guise TA. Hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 1997;103:134-145.
- 16 Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 1990;112:499-504.
- 17 Tanvetyanov T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 2006;17:897-907.
- 18 Kacprowicz RF, Lloyd JD. Electrolyte complications of malignancy. *Emerg Med Clin North Am* 2009;27:257-269.
- 19 Gralow JR. Bisphosphonate risks and benefits: finding a balance. *J Clin Oncol* 2010;28:4873-4876.
- 20 Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007;25:2464-2472.
- 21 Wang CC, Chen YC, Shiang JC, Lin SH, Chu B, Wu CC. Hypercalcemic crisis successfully treated with prompt calcium-free hemodialysis. *Am J Emerg Med* 2009;27:1174.e1-1174.e.3.
- 22 Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proc* 2010;85:838-854.
- 23 Davidson TG. Conventional treatment of hypercalcemia of malignancy. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58(3 suppl):S8-S15.
- 24 Porcel SL, Cumplido JA, de la Hoz B, Cuevas M, Losada E. Anaphylaxis to calcitonin. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000;28:243-245.
- 25 Warrell RP Jr, Israel R, Frisone M, Snyder T, Gaynor JJ, Bockman RS. Gallium nitrate for acute treatment of cancer-related hypercalcemia. A randomized, double-blind comparison to calcitonin. *Ann Intern Med* 1988;108:669-674.
- 26 Spinazze S, Schrijvers D. Metabolic emergencies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;58:79-89.
- 27 Fillastre JB, Canonne MA, Jeanne C, et al. Letter: Renal function and electrolyte disturbances in normocal-

- caemic and hypercalcaemic patients treated with mithramycin. *Br J Cancer* 1974;29:490-491.
- 28 Green L, Donehower RC. Hepatic toxicity of low doses of mithramycin in hypercalcemia. *Cancer Treat Rep* 1984;68:1379-1381.
- 29 Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655-1664.
- 30 Lewiecki EM, Miller PD, Leib ES, Bilezikian JP. Response to “The Perspective of the International Osteoporosis Foundation on the Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry,” by John A. Kanis et al. *J Clin Densitom* 2005;8:143-144.
- 31 Lee RJ, Saylor PJ, Smith MR. Treatment and prevention of bone complications from prostate cancer. *Bone* 2011;48:88-95.
- 32 Lumachi F, Brunello A, Roma A, Basso U. Cancer-induced hypercalcemia. *Anticancer Res* 2009;29:1551-1555.
- 33 Morony S, Warmington K, Adamu S, et al. The inhibition of RANKL causes greater suppression of bone resorption and hypercalcemia compared with bisphosphonates in two models of humoral hypercalcemia of malignancy. *Endocrinology* 2005;146:3235-3243.
- 34 Freda BJ, Davidson MB, Hall PM. Evaluation of hyponatremia: a little physiology goes a long way. *Cleve Clin J Med* 2004;71:639-650.
- 35 Onitilo AA, Kio E, Doi SA. Tumor-related hyponatremia. *Clin Med Res* 2007;5:228-237.
- 36 Adrogue HJ. Consequences of inadequate management of hyponatremia. *Am J Nephrol* 2005;25:240-249.
- 37 Raftopoulos H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer* 2007;15:1341-1347.
- 38 Hamdi T, Latta S, Jallad B, Kheir F, Alhosaini MN, Patel A. Cisplatin-induced renal salt wasting syndrome. *Southern Med J* 2010;103:793-799.
- 39 Jayachandran NV, Chandrasekhara PK, Thomas J, Agrawal S, Narsimulu G. Cyclophosphamide-associated complications: we need to be aware of SIADH and central pontine myelinolysis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:89-90.
- 40 Kirch C, Gachot B, Germann N, Blot F, Nitenberg G. Recurrent ifosfamide-induced hyponatremia. *Eur J Cancer* 1997;33:2438-2439.

- 41 Ginsberg SJ, Comis RL, Fitzpatrick AV. Vinblastine and inappropriate ADH secretion. *N Engl J Med* 1977;296:941.
- 42 Stuart MJ, Cuaso C, Miller M, Oski FA. Syndrome of recurrent increased secretion of antidiuretic hormone following multiple doses of vincristine. *Blood* 1975;45:315-320.
- 43 Liapis K, Apostolidis J, Charitaki E, Panitsas F, Harhalakis N, Nikiforakis E. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with imatinib. *Ann Pharmacother* 2008;42:1882-1886.
- 44 Sherlock M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options. *Eur J Endocrinol* 2010;162 (1 suppl):S13-S18.
- 45 Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007;356:2064-2072.
- 46 Beck LH. Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 1979;301:528-530.
- 47 Reddy P, Mooradian AD. Diagnosis and management of hyponatremia in hospitalised patients. *Int J Clin Pract* 2009;63:1494-1508.
- 48 Adroge HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581-1589.
- 49 Ghali JK. Mechanisms, risks, and new treatment options for hyponatremia. *Cardiology* 2008;111:147-157.
- 50 Ghali JK, Hamad B, Yasothan U, Kirkpatrick P. Tolvaptan. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:611-612.
- 51 Velez JC, Dopson SJ, Sanders DS, Delay TA, Arthur JM. Intravenous conivaptan for the treatment of hyponatremia caused by the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in hospitalized patients: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1524-1531.
- 52 McElroy MK, Lowy AM, Weidner N. Case report: focal nesidioblastosis ("nesidioblastoma") in an adult. *Hum Pathol* 2010;41:447-451.
- 53 Rikhof B, de Jong S, Suurmeijer AJ, Meijer C, van der Graaf WT. The insulin-like growth factor system and sarcomas. *J Pathol* 2009;217:469-482.
- 54 Bruzzone A, Varaldo M, Ferrarazzo C, Tunesi G, Mencoboni M. Solitary fibrous tumor. *Rare Tumors* 2010;2:e64.
- 55 Ron D, Powers AC, Pandian MR, Godine JE, Axelrod L. Increased insulin-like growth factor II production and consequent suppression of growth hormone secretion: a dual mechanism for tumor-induced hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:701-706.
- 56 Nauck MA, Reinecke M, Perren A, et al. Hypoglycemia due to paraneoplastic secretion of insulin-like growth factor-I in a patient with metastasizing large-cell carcinoma of the lung. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1600-1605.
- 57 Daughaday WH. Hypoglycemia due to paraneoplastic secretion of insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1616.
- 58 Sillos EM, Shenep JL, Burghen GA, Pui CH, Behm FG, Sandlund JT. Lactic acidosis: a metabolic complication of hematologic malignancies: case report and review of the literature. *Cancer* 2001;92:2237-2246.
- 59 Diaz J, Antoine J, Azad N. A case of hypoglycemia, lactic acidosis, and hematologic malignancy. *Endocr Pract* 2010;16:241-243.
- 60 de Groot JW, Rikhof B, van Doorn J, et al. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:979-993.
- 61 Habra MA, Nunez R, Chuang H, et al. Fatal hypoglycemia in malignant pheochromocytoma: direct glucose consumption as suggested by (18)F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging. *Endocrine* 2010;37:209-212.
- 62 Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:95-101.
- 63 Tesfaye N, Seaquist ER. Neuroendocrine responses to hypoglycemia. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1212:12-28.
- 64 Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? *Diabetologia* 2009;52:35-37.
- 65 van Bon AC, Benhadi N, Endert E, Fliers E, Wiersinga WM. Evaluation of endocrine tests. D: the prolonged fasting test for insulinoma. *Neth J Med* 2009;67:274-278.
- 66 Teale JD, Wark G. The effectiveness of different treatment options for non-islet cell tumour hypoglycaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:457-460.
- 67 Arao T, Okada Y, Hirose A, Tanaka Y. A rare case of adult-onset nesidioblastosis treated successfully with diazoxide. *Endocr J* 2006;53:95-100.
- 68 Verschoor L, Wolffenbuttel BH, Weber RF. Beta-blockade and carbohydrate metabolism: theoretical aspects and clinical implications. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8(11 suppl):S92-S95.
- 69 Thipaporn T, Buppha P, Varaphon V. Hepatocellular carcinoma with persistent hypoglycemia: successful treatment with corticosteroid and frequent high carbohydrate intake. *J Med Assoc Thai* 2005;88:1941-1946.
- 70 Tiufan A, Unal N, Koca E, Onal I, Aksu S, Hazedaroglu I. Spontaneous tumor lysis syndrome in a patient with diffuse large B cell lymphoma and Richter syndrome. *Ann Hematol* 2006;85:183-184.
- 71 Gemici C. Tumor lysis syndrome in solid tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:773-780.
- 72 Vogel P, Pletcher JM, Liang Y. Spontaneous acute tumor lysis syndrome as a cause of early deaths in short-term carcinogenicity studies using p53 +/- mice. *Vet Pathol* 2010;47:719-724.
- 73 Kallab AM, Jillella AP. Tumor lysis syndrome in small cell lung Cancer. *Med Oncol* 2001;18:149-151.
- 74 Pentheroudakis G, O'Neill VJ, Vasey P, Kaye SB. Spontaneous acute tumor lysis syndrome in patients with metastatic germ cell tumours. Report of two cases. *Support Care Cancer* 2001;9:554-557.
- 75 Sklarin NT, Markham M. Spontaneous recurrent tumor lysis syndrome in breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1995;18:71-73.
- 76 Castro MP, VanAuken J, Spencer-Cisek P, Legha S, Sponzo RW. Acute tumor lysis syndrome associated with concurrent biochemotherapy of metastatic melanoma: a case report and review of the literature. *Cancer* 1999;85:1055-1059.
- 77 van de Kerkhof JJ, Peters WG, Visser J, Creemers GJ. Acute tumor lysis syndrome in a patient with multiple myeloma treated with dexamethasone monotherapy. *Neth J Med* 2001;59:83-85.
- 78 Malik IA, Abubakar S, Alam F, Khan A. Dexamethasone-induced tumor lysis syndrome in high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Southern Med J* 1994;87:409-411.
- 79 Noh GY, Choe DH, Kim CH, Lee JC. Fatal tumor lysis syndrome during radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:6005-6006.
- 80 Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993;94:133-139.
- 81 Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127:3-11.
- 82 Koduri PR. Hyperphosphatemia and tumor lysis syndrome. *Ann Hematol* 2005;84:696.
- 83 Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumor lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010;149:578-586.
- 84 Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone—results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol* 2010;28:4207-4213.
- 85 Ngugi NN, McLigeyo SO, Kayima JK. Treatment of hyperkalemia by altering the transcellular gradient in patients with renal failure: effect of various therapeutic approaches. *East Afr Med J* 1997;74:503-509.
- 86 Allon M, Dunlay R, Copkney C. Nebulized albuterol for acute hyperkalemia in patients on hemodialysis. *Ann Intern Med* 1989;110:426-429.
- 87 Rashid A, Hamilton SR. Necrosis of the gastrointestinal tract in uremic patients as a result of sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) in sorbitol: an under-recognized condition. *Am J Surg Pathol* 1997;21:60-69.
- 88 Rampello E, Fricia T, Malaguarna M. The management of tumor lysis syndrome. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:438-447.
- 89 Reddy PS, Curtiss EI, O'Toole JD, Shaver JA. Cardiac tamponade: hemodynamic observations in man. *Circulation* 1978;58:265-272.
- 90 Spodick DH. Acute cardiac tamponade. *N Engl J Med* 2003;349:684-690.
- 91 Maisch B, Ristic A, Pankuweit S. Evaluation and management of pericardial effusion in patients with neoplastic disease. *Progress Cardiovasc Dis* 2010;53:157-163.
- 92 Bussani R, De-Giorgio F, Abbate A, Silvestri F. Cardiac metastases. *J Clin Pathol* 2007;60:27-34.
- 93 Patel J, Sheppard MN. Primary malignant mesothelioma of the pericardium. *Cardiovasc Pathol* 2011;20:107-109.
- 94 Colombo A, Olson HG, Egan J, Gardin JM. Etiology and prognostic implications of a large pericardial effusion in men. *Clin Cardiol* 1988;11:389-394.
- 95 Sternbach G, Claude Beck: cardiac compression triads. *J Emerg Med* 1988;6:417-419.
- 96 Jacob S, Sebastian JC, Cherian PK, Abraham A, John SK. Pericardial effusion impending tamponade: a look beyond Beck's triad. *Am J Emerg Med* 2009;27:216-219.
- 97 Shabetai R, Fowler NO, Fenton JC, Masangkay M. Pulsus paradoxus. *J Clin Invest* 1965;44:1882-1898.
- 98 Tsang TS, Enriquez-Sarano M, Freeman WK, et al. Consecutive 1127 therapeutic echocardiographically guided pericardiocenteses: clinical profile, practice patterns, and outcomes spanning 21 years. *Mayo Clinic Proc* 2002;77:429-436.

- 99 Cooper JB, Oliver RM, Currie P, Walker JM, Swanton RH. How do the clinical findings in patients with pericardial effusions influence the success of aspiration? *Br Heart J* 1995;73:351-354.
- 100 Kim SH, Kwak MH, Park S, et al. Clinical characteristics of malignant pericardial effusion associated with recurrence and survival. *Cancer Res Treat* 2010;42:210-216.
- 101 Wagner PL, McAleer E, Stillwell E, et al. Pericardial effusions in the cancer population: prognostic factors after pericardial window and the impact of paradoxical hemodynamic instability. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2011;141:34-38.
- 102 Oida T, Mimatsu K, Kano H, et al. Pericardiocentesis with cisplatin for malignant pericardial effusion and tamponade. *World J Gastroenterol* 2010;16:740-744.
- 103 Dequanter D, Lothaire P, Berghmans T, Sculier JP. Severe pericardial effusion in patients with concurrent malignancy: a retrospective analysis of prognostic factors influencing survival. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3268-3271.
- 104 Ganeshan A, Hon LQ, Warakaulle DR, Morgan R, Uberoi R. Superior vena caval stenting for SVC obstruction: current status. *Eur J Radiol* 2009;71:343-349.
- 105 Schraufnagel DE, Hill R, Leech JA, Pare JA. Superior vena caval obstruction. Is it a medical emergency? *Am J Med* 1981;70:1169-1174.
- 106 Ahmann FR. A reassessment of the clinical implications of the superior vena caval syndrome. *J Clin Oncol* 1984;2:961-969.
- 107 Wilson P, Bezjak A, Asch M, et al. The difficulties of a randomized study in superior vena caval obstruction. *J Thorac Oncol* 2007;2:514-519.
- 108 Guijarro Escribano JF, Anton RF, Colmenarejo Rubio A, Saenz Cascos L, Sainz Gonzalez F, Alguacil Rodriguez R. Superior vena cava syndrome with central venous catheter for chemotherapy treated successfully with fibrinolysis. *Clin Transl Oncol* 2007;9:198-200.
- 109 Halfdanarson TR, Hogan WJ, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proc* 2006;81:835-848.
- 110 Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer* 2011;117:1917-1927.
- 111 Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999;29:490-494.
- 112 Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological data for patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004;39(1 suppl):S7-S10.
- 113 Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-751.
- 114 Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-340.
- 115 Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatzinikolaou I, Johnson MM, Tarrand J. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related blood-stream infections. *Ann Intern Med* 2004;140:18-25.
- 116 Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic patients. *Bull N Y Acad Med* 1982;58:750-756.
- 117 Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997;24:584-602.
- 118 Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52:427-431.
- 119 Raad I, Kassar R, Ghannam D, Chaftari AM, Hachem R, Jiang Y. Management of the catheter in documented catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia: remove or retain? *Clin Infect Dis* 2009;49:1187-1194.
- 120 Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187-3205.
- 121 Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47:8-32.
- 122 Lee JJ, Chung JJ, Park MR, et al. Clinical efficacy of granulocyte transfusion therapy in patients with neutropenia-related infections. *Leukemia* 2001;15:203-207.
- 123 Buchholz JD. Metastatic epidural spinal cord compression. *Semin Oncol Nurs* 1999;15:150-159.
- 124 Spiller WG. Rapidly developing paraplegia associated with carcinoma. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1925;13:471-478.
- 125 Abraham JL, Banffy MB, Harris MB. Spinal cord compression in patients with advanced metastatic cancer: "all I care about is walking and living my life." *JAMA* 2008;299:937-946.
- 126 Schiff D. Spinal cord compression. *Neurol Clin* 2003;21:67-86, viii.
- 127 Schiff D, O'Neill BP, Suman VJ. Spinal epidural metastasis as the initial manifestation of malignancy: clinical features and diagnostic approach. *Neurology* 1997;49:452-456.
- 128 Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* 2005;6:15-24.
- 129 Gilbert RW, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 1978;3:40-51.
- 130 Cole JS, Patchell RA. Metastatic epidural spinal cord compression. *Lancet Neurol* 2008;7:459-466.
- 131 Kwok Y, Tibbs PA, Patchell RA. Clinical approach to metastatic epidural spinal cord compression. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006;20:1297-1305.
- 132 Maranzano E, Latini P. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:959-967.
- 133 Bach F, Larsen BH, Rohde K, et al. Metastatic spinal cord compression. Occurrence, symptoms, clinical presentations and prognosis in 398 patients with spinal cord compression. *Acta Neurochir (Wien)* 1990;107:37-43.
- 134 Kim RY, Spencer SA, Meredith RF, et al. Extradural spinal cord compression: analysis of factors determining functional prognosis—prospective study. *Radiology* 1990;176:279-282.
- 135 Martenson JA Jr, Evans RG, Lie MR, et al. Treatment outcome and complications in patients treated for malignant epidural spinal cord compression (SCC). *J Neurooncol* 1985;3:77-84.
- 136 Deyo RA, Rainville J, Kent DL. What can the history and physical examination tell us about low back pain? *JAMA* 1992;268:760-765.
- 137 Li KC, Poon PY. Sensitivity and specificity of MRI in detecting malignant spinal cord compression and in distinguishing malignant from benign compression fractures of vertebrae. *Magn Reson Imaging* 1988;6:547-556.
- 138 Yuh WT, Zachar CK, Barloon TJ, Sato Y, Sickels WJ, Hawes DR. Vertebral compression fractures: distinction between benign and malignant causes with MR imaging. *Radiology* 1989;172:215-218.
- 139 van der Sande JJ, Kroger R, Boogerd W. Multiple spinal epidural metastases; an unexpectedly frequent finding. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:1001-1003.
- 140 Sorensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer* 1994;30A:22-27.
- 141 Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WL, de Visser M, Vries EP, Twijnstra A. Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989;39:1255-1257.
- 142 Graham PH, Capp A, Delaney G, et al. A pilot randomised comparison of dexamethasone 96 mg vs 16 mg per day for malignant spinal-cord compression treated by radiotherapy: TROG 01.05 Superdex study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:70-76.
- 143 Fisher CG, DiPaola CJ, Ryken TC, et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine* 2010;35:E1221-E1229.
- 144 Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:643-648.
- 145 Ushio Y, Posner R, Posner JB, Shapiro WR. Experimental spinal cord compression by epidural neoplasm. *Neurology* 1977;27:422-429.
- 146 Rades D, Karstens JH, Hoskin PJ, et al. Escalation of radiation dose beyond 30 Gy in 10 fractions for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:525-531.
- 147 Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2005;23:3366-3375.
- 148 Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32:193-199.
- 149 Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM, et al. High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:484-490.
- 150 Moulding HD, Elder JB, Lis E, et al. Local disease control after decompressive surgery and adjuvant high-dose single-fraction radiosurgery for spine metastases. *Neurosurg Spine* 2010;13:87-93.

- 151 Posner JB. Management of brain metastases. *Rev Neurol (Paris)* 1992;148:477-487.
- 152 Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneaun FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004;22:2865-2872.
- 153 Schouten LJ, Rutten J, Huvencers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002;94:2698-2705.
- 154 Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 2003;29:533-540.
- 155 Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol* 1978;19:579-592.
- 156 Wen PY, Black PM, Loeffler JS. Treatment of metastatic cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:2655-2670.
- 157 Tosoni A, Ermani M, Brandes AA. The pathogenesis and treatment of brain metastases: a comprehensive review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;52:199-215.
- 158 Ay I, Francis JW, Brown RH Jr. VEGF increases blood-brain barrier permeability to Evans blue dye and tetanus toxin fragment C but not adeno-associated virus in ALS mice. *Brain Res* 2008;1234:198-205.
- 159 Argaw AT, Gurfein BT, Zhang Y, Zameer A, John GR. VEGF-mediated disruption of endothelial CLN-5 promotes blood-brain barrier breakdown. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1977-1982.
- 160 Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology* 1993;43:1678-1683.
- 161 Nutt SH, Patchell RA. Intracranial hemorrhage associated with primary and secondary tumors. *Neurosurg Clin N Am* 1992;3:591-599.
- 162 Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB, Hoffman JC Jr. Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12:293-300.
- 163 Schaefer PW, Budzik RF Jr, Gonzalez RG. Imaging of cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am* 1996;7:393-423.
- 164 Lee EL, Armstrong TS. Increased intracranial pressure. *Clin J Oncol Nurs* 2008;12:37-41.
- 165 Alberti E, Hartmann A, Schutz HJ, Schreckenberger F. The effect of large doses of dexamethasone on the cerebrospinal fluid pressure in patients with supratentorial tumors. *J Neurol* 1978;217:173-181.
- 166 Jarden JO, Dhawan V, Moeller JR, Strother SC, Rottenberg DA. The time course of steroid action on blood-to-brain and blood-to-tumor transport of 82Rb: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 1989;25:239-245.
- 167 Galicich JH, French LA, Melby JC. Use of dexamethasone in treatment of cerebral edema associated with brain tumors. *J Lancet* 1961;81:46-53.
- 168 Batchelor T, DeAngelis LM. Medical management of cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am* 1996;7:435-446.
- 169 Kim H, Lee JM, Park JS, et al. Dexamethasone coordinately regulates angiopoietin-1 and VEGF: a mechanism of glucocorticoid-induced stabilization of blood-brain barrier. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;372:243-248.
- 170 Peacock KH, Lesser GJ. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7:479-489.
- 171 Sirven JI, Wingerchuk DM, Dratzkowski JF, Lyons MK, Zimmerman RS. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clinic Proc* 2004;79:1489-1494.
- 172 Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD004424.
- 173 Mullen EC, Wang M. Recognizing hyperviscosity syndrome in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Clin J Oncol Nurs* 2007;11:87-95.
- 174 Porcu P, Cripe LD, Ng EW, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma* 2000;39:1-18.
- 175 Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med* 1995;123:656-664.
- 176 Buxbaum J. Hyperviscosity syndrome in dysproteinemias. *Am J Med Sci* 1972;264:123-126.
- 177 Menke MN, Fekke GT, McMeel JW, Treon SP. Effect of plasmapheresis on hyperviscosity-related retinopathy and retinal hemodynamics in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1157-1160.
- 178 Gertz MA, Fonseca R, Rajkumar SV. Waldenström's macroglobulinemia. *Oncologist* 2000;5:63-67.
- 179 Menke MN, Fekke GT, McMeel JW, Branagan A, Hunter Z, Treon SP. Hyperviscosity-related retinopathy in Waldenström macroglobulinemia. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1601-1606.
- 180 Vitolo U, Ferreri AJ, Montoto S. Lymphoplasmacytic lymphoma—Waldenström's macroglobulinemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;67:172-185.
- 181 Majhail NS, Lichtin AE. Acute leukemia with a very high leukocyte count: confronting a medical emergency. *Cleve Clin J Med* 2004;71:633-637.
- 182 Inaba H, Fan Y, Pounds S, et al. Clinical and biologic features and treatment outcome of children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis. *Cancer* 2008;113:522-529.
- 183 Porcu P, Farag S, Marcucci G, Cataland SR, Kennedy MS, Bissell M. Leukocytoreduction for acute leukemia. *Ther Apher* 2002;6:15-23.
- 184 Steinberg MH, Charm SE. Effect of high concentrations of leukocytes on whole blood viscosity. *Blood* 1971;38:299-301.
- 185 Harris AL. Leukostasis associated with blood transfusion in acute myeloid leukaemia. *Br Med J* 1978;1:1169-1171.
- 186 Chang MC, Chen TY, Tang JL, et al. Leukapheresis and cranial irradiation in patients with hyperleukocytic acute myeloid leukemia: no impact on early mortality and intracranial hemorrhage. *Am J Hematol* 2007;82:976-980.
- 187 McLeod BC, Strauss RG, Ciavarella D, et al. Management of hematological disorders and cancer. *J Clin Apher* 1993;8:211-230.
- 188 Grund FM, Armitage JO, Burns P. Hydroxyurea in the prevention of the effects of leukostasis in acute leukemia. *Arch Intern Med* 1977;137:1246-1247.
- 189 Tryka AF, Godleski JJ, Fanta CH. Leukemic cell lysis pneumonopathy. A complication of treated myeloblastic leukemia. *Cancer* 1982;50:2763-2770.
- 190 Chhajed PN, Baty F, Pless M, Somandin S, Tamm M, Brutsche MH. Outcome of treated advanced non-small cell lung cancer with and without central airway obstruction. *Chest* 2006;130:1803-1807.
- 191 Wood DE, Liu YH, Vallieres E, Karmy-Jones R, Mulligan MS. Airway stenting for malignant and benign tracheobronchial stenosis. *Ann Thorac Surg* 2003;76:167-172; discussion 173-174.
- 192 Chen K, Varon J, Wenker OC. Malignant airway obstruction: recognition and management. *J Emerg Med* 1998;16:83-92.
- 193 Chen TF, Braidley PC, Shneerson JM, Wells FC. Obstructing tracheal lipoma: management of a rare tumor. *Ann Thorac Surg* 1990;49:37-139.
- 194 Mathisen DJ, Grillo HC. Endoscopic relief of malignant airway obstruction. *Ann Thorac Surg* 1989;48:469-473; discussion 473-475.
- 195 Wood D. Airway stenting. *Chest Surg Clin North Am* 2003;13:211-229.
- 196 Freitag I, Tekolf E, Steveling H, Donovan TJ, Stamatias G. Management of malignant esophagotracheal fistulas with airway stenting and double stenting. *Chest* 1996;110:1155-1160.
- 197 Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, Toninelli C, La Face B. Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients. *Chest* 1996;110:1536-1542.
- 198 Han CC, Prasetyo D, Wright GM. Endobronchial palliation using Nd:YAG laser is associated with improved survival when combined with multimodal adjuvant treatments. *J Thorac Oncol* 2007;2:59-64.
- 199 Lemaire A, Burfeind WR, Toloza E, et al. Outcomes of tracheobronchial stents in patients with malignant airway disease. *Ann Thorac Surg* 2005;80:434-437; discussion 437-438.
- 200 Chella A, Ambrogio MC, Ribecchini A, et al. Combined Nd:YAG laser/HDR brachytherapy versus Nd:YAG laser only in malignant central airway involvement: a prospective randomized study. *Lung Cancer* 2000;27:169-175.
- 201 Suh JH, Dass KK, Pagliaccio L, et al. Endobronchial radiation therapy with or without neodymium yttrium aluminum garnet laser resection for managing malignant airway obstruction. *Cancer* 1994;73:2583-2588.
- 202 Langer SW. Extravasation of chemotherapy. *Curr Oncol Rep* 2010;12:242-246.
- 203 Berghammer P, Pohnl R, Baur M, Dittrich C. Docetaxel extravasation. *Support Care Cancer* 2001;9:131-134.
- 204 Langer SW, Sehested M, Jensen PB. Treatment of anthracycline extravasation with dexrazoxane. *Clin Cancer Res* 2000;6:3680-3686.
- 205 Schulmeister L. Preventing and managing vesicant chemotherapy extravasations. *J Support Oncol* 2010;8:212-215.
- 206 Bertelli G. Prevention and management of extravasation of cytotoxic drugs. *Drug Saf* 1995;12:245-255.
- 207 Jacobson JO, Polowich M, McNiff KK, et al. American Society of Clinical Oncology/ Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards. *Oncol Nurs Forum* 2009;36:651-658.
- 208 Wengstrom Y, Margulies A. European Oncology Nursing Society extravasation guidelines. *Eur J Oncol Nurs* 2008;12:357-361.

## KOMENTARZ



Prof. dr hab. n. med.  
Maciej Krzakowski  
Klinika Nowotworów Płuca  
i Klatki Piersiowej,  
Centrum Onkologii – Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie,  
Warszawa

Sukces w leczeniu chorych na złośliwe nowotwory jest wypadkową wielu czynników, zależy bowiem od wczesnego rozpoznania choroby, precyzyjnego określenia charakterystyki patomorfologicznej i molekularnej oraz zaawansowania nowotworu, zastosowania właściwej metody leczenia (optimalne jest skojarzenie leczenia miejscowego z systemowym), a także przeciwdziałania lub łagodzenia działań niepożądanych leczenia oraz powikłań nowotworu (tzw. postępowania wspomagającego). Metody leczenia wspomagającego odgrywają szczególną rolę w sytuacjach, w których zasadnicze postępowanie przeciwnowotworowe ma założenie radykalne. Przykładami są wszelkie formy uzupełniającego leczenia chorych po doszczętnym wycięciu nowotworu lub radykalnej radioterapii oraz niektóre zastosowania chemioterapii u chorych na nowotwory o dużej chemiowrażliwości. W takich sytuacjach powodzenie całego procesu leczenia zależy w równym stopniu od zastosowanego postępowania przeciwnowotworowego, jak i od właściwego i podejmowanego w odpowiednim momencie leczenia wspomagającego. Dla każdego onkologa bardzo istotna jest znajomość ryzyka i charakterystyki klinicznej (objawów klinicznych i laboratoryjnych) działań niepożądanych leczenia przeciwnowotworowego oraz objawów powikłań nowotworu. Większość takich stanów przebiega gwałtownie i stwarza zagrożenie dla życia chorego (są to tzw. stany nagłego zagrożenia).

Omawiany artykuł jest szczegółowym przeglądem najważniejszych stanów nagłego zagrożenia. To ważne źródło wiedzy, którego czytelnikami powinni być zwłaszcza lekarze w okresie szkolenia specjalizacyjnego. Autorzy przedstawiają zarys patofizjologii i symptomatologii każdego z omawianych stanów nagłego zagrożenia, a także postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. Uwzględniają przy tym obecny stan wiedzy (przede wszystkim wyniki badań prospektywnych) i opierają się na właściwie dobranym piśmiennictwie.

Przedstawiono nagłe stany metaboliczne, sercowo-naczyniowe, związane z zakażeniami oraz sytuacje nagłego zagrożenia związane z układem nerwowym, oddechowym i krwiotwórczym. Ważnym uzupełnieniem są stany zagrożenia w następstwie działania leków cytotoksycznych (wynaczynienia i reakcje nadwrażliwości). Omówiono również możliwości zapobiegania wystąpieniu każdego z tych powikłań.

Należy podkreślić, że autorzy artykułu, z uwagi na wymogi redakcyjne, wybrali stany nagłego zagrożenia najważniejsze pod względem epidemiologicznym i w praktyce klinicznej. Przykładami takich stanów, częstych i mogących spowodować zgon lub poważne upośledzenie jakości życia, są hiperkalcemia (najczęstsze powikłanie metaboliczne u chorych na nowotwory, występujące u około 20 na 100 000 takich chorych) lub wzmożenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego w przebiegu zajęcia ośrodkowego układu nerwowego przez nowotwór (przerzuty do OUN występują u niemal 30% wszystkich chorych na nowotwory).

Umiejętność rozpoznawania stanów nagłego zagrożenia i leczenia takich chorych wymaga stałego pogłębiania wiedzy. Stosowanie nowych leków o odmiennych mechanizmach działania lub nowych skojarzeń metod leczenia może spowodować wystąpienie nieznanych dotąd powikłań. Na przykład coraz częstsze wykorzystywanie leków o działaniu ukierunkowanym na wewnątrzkomórkowe szlaki przekazywania sygnałów przyczyniło się do zwiększenia częstości występowania powikłań ze strony układu krążenia.

Ograniczenia redakcyjne nie pozwoliły autorom artykułu na przedstawienie kilku zagadnień, czytelnicy powinni zatem pogłębić wiedzę w zakresie ostrych powikłań zakrzepowozatorowych (występują u około 15-20% wszystkich chorych na nowotwory i są drugą wśród najczęstszych przyczyn zgonu) lub niewydolności nerek i innych stanów nagłego zagrożenia w następstwie uszkodzeń układu moczowego (takich jak ostre zapalenie pęcherza moczowego i krwotoki). Jest to bardzo istotne, zwłaszcza z uwagi na często bardzo złożoną patogenezę takich stanów (np. powikłań zakrzepowozatorowych). Przydatną lekturą poświęconą temu zagadnieniu może być *European Society for Medical Oncology Handbook of Oncological Emergencies* (Taylor & Francis Group, London 2005).

Polecam lekturę tego artykułu, którego treść odnosi się do problemów występujących u niemal wszystkich chorych na nowotwory.