

Maciej Krzakowski

Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Zespoły paranowotworowe

Paraneoplastic syndromes

Streszczenie

Zespoły paranowotworowe stanowią grupę stanów klinicznych związanych z nowotworami, ale niebędących bezpośrednim następstwem miejscowego naciekania nowotworowego lub przerzutów. Występują u około 5–10% chorych na nowotwory, a ich częstość zależy od rodzaju nowotworu i stopnia zaawansowania. Zespoły paranowotworowe są klinicznie istotne, ponieważ mogą stanowić pierwszy objaw choroby, powodują często możliwe do leczenia dolegliwości (prowadząc do poprawy jakości życia), stanowią wskaźnik odpowiedzi na stosowane leczenie przeciwnowotworowe. Poza tym mogą dostarczać znaczących informacji na temat rokowania. Przyczyny zespołów paranowotworowych nie zostały w pełni poznane. Zidentyfikowano dwa główne mechanizmy: pierwszy, zależny od nieprawidłowego wydzielania hormonów lub cytokin, i drugi, związany z wytwarzaniem przeciwciał skierowanych przeciw nowotworowi, oddziałujących dodatkowo na składniki prawidłowych tkanek. Najczęstszymi i klinicznie najważniejszymi zespołami paranowotworowymi są: objawy systemowe (wyniszczenie nowotworowe, zespół wyczerpania, gorączka), liczne zespoły neurologiczne (np. zespół rzekomomiastyczny Lamberta-Eatona, zwyrodnienie mózdkowe, retinopatia, encefalopatie), zaburzenia hematologiczne (np. niedokrwistość typu choroby przewlekłej, neutrofilia, nadpłytkowość), zaburzenia układu krzepnięcia (np. zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego), zaburzenia reumatologiczne (np. przerostowa osteoartropatia) i liczne zespoły skórne (np. zaburzenia pigmentacji, zmiany rumieniowate). Szczególnie ważne jest paranowotworowe pochodzenie kilku zespołów metabolicznych (np. hiperkalcemii i hiponatremii). W artykule przedstawiono mechanizmy przyczynowe, obraz kliniczny i postępowanie w najważniejszych zespołach paranowotworowych.

Słowa kluczowe: nowotwory złośliwe, zespoły paranowotworowe

Abstract

Paraneoplastic syndromes are group of conditions that are related to cancer, but not caused directly either by local invasion or metastatic spread. They occur in 5–10% of patients with cancer and their incidence varies depending on the tumour type and tumour stage. Paraneoplastic syndromes are important, because they may be the presenting feature of a disease, can produce treatable symptoms (leading to better life quality), may act as a marker of the therapeutic response. Finally, they may provide meaningful prognostic information. The causes of paraneoplastic syndromes are not fully understood. However, two main mechanisms have been identified: the first one is due to inappropriate hormonal or cytokine secretion, while the second is related to the antitumour antibodies production that additionally react with normal tissue elements. Clinically most frequent and important are the following paraneoplastic syndromes: constitutional symptoms (cancer cachexia, fatigue and fever), numerous neurological syndromes (eg. Lambert-Eaton myasthenic syndrome, cerebellar degeneration, retinopathy, encephalomyelitis), haematological disorders (eg. anaemia of chronic disease, neutrophilia, thrombocytosis), disorders of haemostasis (eg. disseminated intravascular coagulation), rheumatic conditions (eg. hypertrophic osteoarthropathy) and multiple skin syndromes (eg. disorders of pigmentation, erythematous conditions). Of particular importance is paraneoplastic origin of several metabolic syndromes (eg. hypercalcaemia and hyponatremia). The underlying mechanisms, clinical picture and management of most important paraneoplastic syndromes are presented in this overview.

Key words: malignant tumours, paraneoplastic syndromes

Adres do korespondencji: dr hab. med. Maciej Krzakowski
Klinika Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel./faks: +48 (0 prefiks 22) 644 76 25
e-mail: maciekk@coi.waw.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2002, 1, 2, 57–66
Copyright © 2002 Via Medica, ISSN 1644-115X

Charakterystyka ogólna

Zespoły paranowotworowe są zaburzeniami czynności narządów i układów, które nie stanowią pierwotnego umiejscowienia nowotworu lub jego przerzutów. Są to zatem zespoły objawów związanych z okolicami niezajętymi bezpośrednio przez nowotwór złośliwy. Na ogół określone zespoły paranowotworowe wiążą się przyczynowo ze specyficznym typem nowotworu złośliwego, natomiast sporadycznie zdarza się występowanie tego samego zespołu paranowotworowego w różnych rodzajach nowotworu złośliwego. Kryteriami, które uzasadniają rozpoznanie zespołów paranowotworowych, są:

- występowanie zespołów paranowotworowych w obecności aktywnie wzrastającego nowotworu złośliwego,
- stwierdzenie nadmiaru czynnika przyczynowego (mediatora) zespołów paranowotworowych w krążeniu i jego ewentualne obniżenie w przypadku usunięcia nowotworu złośliwego,
- stwierdzenie mediatora w obrębie tkanek samego nowotworu złośliwego,
- istnienie gradientu tętniczo-żylnego mediatora w obrębie łożyska naczyniowego nowotworu złośliwego,
- wytwarzanie mediatora przez komórki nowotworu złośliwego w warunkach *in vitro*,
- identyfikacja w komórkach nowotworu złośliwego mRNA specyficznego dla syntezy mediatora,
- sklonowanie genu odpowiedzialnego za syntezę mediatora lub potwierdzenie istnienia innego mechanizmu przyczynowego zespołu paranowotworowego (np. immunologiczny) [1, 2].

Zespoły paranowotworowe występują u 5–10% wszystkich chorych w chwili rozpoznania nowotworu złośliwego (choć dane na temat ich częstości są niepełne) [1]. Ocenia się, że w przebiegu choroby częstość objawów zespołów paranowotworowych wzrasta. Gdyby doliczyć tak zwane manifestacje ogólne lub metaboliczne nowotworu złośliwego (brak łąknienia, wyniszczenie, gorączka, niedokrwistość typu choroby przewlekłej), to zespoły paranowotworowe dotyczą jeszcze większej liczby chorych. Do nowotworów złośliwych, w których najczęściej występują zespoły paranowotworowe, należą: rak płaskonabłonkowy o różnym umiejscowieniu (hiperkalcemia), drobnokomórkowy rak płuca lub układu moczowo-płciowego (zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego, zespół Lamberta-Eatona, zespół Cushinga, encefalopatia, obwodowa polineuropatia, retinopatia), chłoniaki (pęcherzyca, hiperkalcemia, zapalenie skórnomięśniowe), czerniak (retinopatia, hiperkalcemia), rak piersi

(hiperkalcemia, retinopatia, zwyrodnienia mózdzkowe), rak gruczołowy płuca (osteopropatia przestowa), inwazyjne grasiczaki (miastenia, zespół Cushinga, aplazja czerwonokrwickowa), nowotwory mezenchymalne (hipoglikemia, osteomalacja).

Zespoły paranowotworowe stanowią klinicznie ważne zagrożenie, ponieważ:

- mogą wyprzedzać inne objawy nowotworu złośliwego i pomagać w ustaleniu rozpoznania lub jego korekcie,
- z punktu widzenia chorego mogą być niekiedy źródłem poważnych dolegliwości, zmniejszenie nasilenia zespołów paranowotworowych może przyczynić się do istotnej poprawy jakości życia lub czasem nawet do uratowania życia chorego,
- mogą niekiedy utrudniać rozpoznanie potencjalnie wyleczalnego nowotworu złośliwego,
- w trakcie leczenia mogą stanowić użyteczny wyznacznik odpowiedzi na leczenie,
- mogą dostarczać informacji na temat rokowania (zwykle objawy zespołów paranowotworowych łączą się z gorszym rokowaniem),
- mogą być pomocne w zrozumieniu biologii nowotworu [3].

Najczęściej przyczyną zespołów paranowotworowych jest nieprawidłowe wydzielanie mediatorów (hormony, peptydy, cytokiny) przez komórki nowotworowe. Mediatory są wydzielane przez tkanki, które nie stanowią naturalnego źródła ich powstawania (sekrecja ektopowa). Niekiedy można mówić o zespołach paranowotworowych w sytuacji niekontrolowanego (nadmiernego) wydzielania przez tkanki, wytwarzające substancje w warunkach prawidłowych (sekrecja eutopowa). Przykładami zespołów paranowotworowych powstałych w wyniku nieprawidłowości sekrecji są między innymi hiperkalcemia w przebiegu nowotworu złośliwego, zespół nieprawidłowej sekrecji hormonu antydiuretycznego, a także szereg nieprawidłowości hematologicznych i dermatologicznych. Rzadziej w patogenezie zespołów paranowotworowych odgrywają rolę przeciwciała skierowane przeciw antygenom komórek nowotworu, które mogą również reagować z epitopami niektórych tkanek prawidłowych. Mechanizm autoimmunologiczny jest przyczyną większości neurologicznych zespołów paranowotworowych oraz niektórych zespołów hematologicznych [2–5]. Warunkiem ujawnienia tego mechanizmu jest dotarcie przeciwciał do prawidłowych tkanek układu nerwowego, co w przypadku mózgowia wymaga przeniknięcia bariery krew-mózg lub krew-siatkówka. Wykazanie obecności przeciwciał antyneuronalnych nie w każdym przypadku wiąże się z wystąpieniem zespołów paranowotworowych [6].

Poniżej przedstawiono najczęściej występujące zespoły paranowotworowe oraz zespoły, których znajomość może przyczynić się do wczesnego rozpoznania nowotworu złośliwego i wcześniejszego rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego. Ograniczona objętość artykułu nie pozwoliła na szczegółowe omówienie wszystkich zespołów paranowotworowych. Nie uwzględniono rakowiaków i nowotworów wydzielniczych, ponieważ wydzielanie mediatorów nie ma w ich przypadku charakteru ekotopowego.

Zespół wyniszczenia nowotworowego

Zespół zaburzeń stanu odżywienia obejmuje szeroki zakres nieprawidłowości metabolicznych, hormonalnych oraz związanych z działaniem cytokin i prowadzi do wyniszczenia. Kryteria rozpoznania zespołu nie są precyzyjne, ale kliniczne objawy obejmują: brak łaknienia, zmęczenie podczas wykonywania codziennych czynności, utratę masy ciała, osłabienie, upośledzenie odporności i zły stan sprawności. Zespół wyniszczenia może pojawiać się we wczesnym stadium nowotworu złośliwego, ale najczęściej towarzyszy stadium zaawansowanemu. Zwiększony dowóz kaloryczny nie wpływa na poprawę [7]. Niemożność utrzymania masy ciała mimo prawidłowego dostarczania kalorii zależy przede wszystkim od upośledzenia mechanizmów adaptacyjnych efektywnego zużycia środków odżywczych dla zaspokojenia większych wydatków energetycznych u chorych na nowotwór złośliwy. U takich osób obserwuje się tendencję do obniżenia stężenia glukozy w krwi (wynik hipermetabolizmu, mniejszego dowozu w wyniku gorszego łaknienia lub zmian anatomicznych). W celu utrzymania prawidłowego stężenia glukozy u chorych na nowotwór złośliwy zwiększa się rozpad białek oraz tłuszczów z częstą towarzyszącą insulinoopornością. Dochodzi do glukoneogenezy w wątrobie, niewydolności procesów gromadzenia glukozy w mięśniach, zwiększonej proteolizy. Towarzyszy temu wzrost gromadzenia glukozy w komórkach nowotworowych z wtórną kwasimą mleczanową. Potrzeby energetyczne nowotworu mają pierwszeństwo przed potrzebami komórek prawidłowych. Wskaźnik wydatków energetycznych spoczynkowych oraz podstawowych jest u około 60% chorych z nowotworem złośliwym wyższy niż u ludzi zdrowych. Nie wydaje się, że wzrost zapotrzebowania wskutek potrzeb metabolicznych samego nowotworu złośliwego ma istotne znaczenie u ludzi ze względu na niższy wskaźnik masy guza do masy ciała niż u zwierząt doświadczalnych [7, 8].

Niepowodzenie hiperalimentacji w przeciwdziałaniu zespołowi wyniszczenia dowodzi, że brak łaknienia i zmniejszenie podaży nie są głównymi przyczynami zespołu. Najważniejsze w patogenezie jest działanie różnych neuropeptydowych cytokin wytwarzanych w nadmiarze przez nowotwór złośliwy. Należą do nich: czynnik martwicy guza α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) i interleukina-1 (IL-1, *interleukin 1*), hormony — insulina, hormon adrenokortykotropowy (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), epinefryna i hormon wzrostu, a także peptydy obecne w samym guzie [8–10].

Utrata masy ciała jest jednym z najważniejszych negatywnych czynników mających wpływ na rokowanie w nowotworze złośliwym, a także negatywnym czynnikiem predykcijnym. U chorych na nowotwór złośliwy o złym rokowaniu (chłoniaki o niepomysłnym rokowaniu, rak płuca, rak jelita grubego i rak prostaty) stwierdza się częściej zmniejszenie masy ciała (45–60% chorych) niż u chorych z białaczką, chłoniakami o dobrym rokowaniu, białaczką szpikową i rakiem piersi (30–40%). Najczęściej ubytek masy ciała dotyczy chorych na raka trzustki i żołądka (80–90%). Wyniszczenie ma zasadniczy wpływ na jakość życia chorych na nowotwór złośliwy. Zaniki mięśni prowadzą do zmniejszenia aktywności i pogorszenia stanu sprawności, co powoduje stany depresji i pogłębia społeczną izolację [8].

Obecnie postępowanie obejmuje wspomaganie odżywiania, leczenie farmakologiczne lub obie te metody [11]. Jest ono w pełni skuteczne, jeśli istnieje możliwość kontroli nowotworu złośliwego. W innych sytuacjach przynosi gorsze efekty. Wskazania do wspomaganie odżywiania są kontrowersyjne między innymi z powodu stwierdzenia częstszego występowania zakażeń u chorych poddawanych chemioterapii z jednoczesnym odżywianiem pozajelitowym. Hiperalimentacja w większości badań randomizowanych nie prowadziła do poprawy wyników leczenia i rokowania. Metaanaliza tych badań wykazała nawet pogorszenie wyników u chorych poddawanych żywieniu pozajelitowemu. Żywnienie pozajelitowe powinno się zatem stosować u starannie dobranych chorych z objawami możliwej do leczenia niedrożności, powikłaniami po leczeniu i u chorych w okresie przedoperacyjnym (zmniejsza częstość powikłań okołoperacyjnych). Jest ono również uzasadnione w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe chemo- lub promieniowrażliwe z szansami wyleczenia oraz u dzieci (wyniszczenie może opóźnić wzrost i rozwój w sytuacji wysokiego prawdopodobieństwa wyleczenia). Ryzyko związane z żywieniem pozajelitowym stanowią powikłania po wprowadzeniu cewników (zakażenia, zatorowość,

odma) oraz zaburzenia wodno-elektrolitowe. Alternatywą dla żywienia pozajelitowego może być żywienie dojelitowe — mniej kosztowne, bezpieczniejsze, bardziej fizjologiczne.

W farmakologicznym leczeniu zespołu wyniszczenia możliwe jest stosowanie progestagenów (octan megestrolu lub octan medroksyprogesteronu), kortykosteroidów, metoklopramid, pochodnych marijany i ciproheptadyny [11]. Efekty działania progestagenów zauważono w trakcie ich stosowania w leczeniu raka piersi (przyrost masy ciała). Następnie wykazano efekt wzmożenia łaknienia i zwiększenia masy ciała u chorych na inne (hormononiezależne) nowotwory złośliwe. Wśród progestagenów lepsze wyniki daje octan megestrolu (jest też mniej toksyczny — rzadziej występują krwawienia z dróg płciowych u kobiet, a także powikłania zakrzepowe). Kortykosteroidy dają efekty krótkotrwałe, a ponadto stosowane dłużej niż kilka tygodni prowadzą do występowania posteroïdowych niepożądanych objawów. Metoklopramid jest wskazany u chorych z współistniejącymi zaburzeniami motoryki przewodu pokarmowego. Dodatkowo działa przeciwwymiotnie i poprawia łaknienie. Dronabinol jest czynną substancją w marijanie — podczas prób stosowania w zapobieganiu wymiotom zauważono dodatkowy efekt poprawy łaknienia, lepszego samopoczucia i przyrostu masy ciała. Ciproheptadyna, antagonist serotoniny, prowadzi do zwiększenia masy ciała u chorych z wyniszczeniem w przebiegu nowotworu złośliwego. Ostatnio w niewielkim badaniu obserwowano mniejszy odsetek chorych z większym niż 10-procentowe ubytkiem masy ciała w przypadku podawania melatoniny. Efekt działania melatoniny wiąże się z hamowaniem czynników martwicy nowotworu (TNF).

Reasumując, największe znaczenie w przeciwdziałaniu wyniszczeniu ma wczesne rozpoznanie i leczenie przeciwnowotworowe (o ile jest możliwe). Nie udowodniono korzyści ze stosowania hiperalimentacji pozajelitowej poza szczególnymi wskazaniami. Udokumentowane znaczenie ma stosowanie progestagenów oraz w mniejszym stopniu kortykosteroidów, których efekt jest jednak krótkotrwały.

Gorączka

Gorączka u chorych na nowotwór złośliwy najczęściej ma pochodzenie zakaźne. Niekiedy występuje hipertermia w wyniku rozregulowania mechanizmów termoregulacji (np. w przebiegu niektórych zaburzeń metabolicznych lub po lekach neuroleptycznych). Spotyka się też gorączkę polekową. U części chorych gorączka ma charakter paranowo-

tworowy w wyniku działania polipeptydowych cytokin pirogennych (IL-1, IL-6, TNF, interferony — INF- α , - β lub - γ). Cytokiny mogą być wydzielane w wyniku pobudzenia przez komórki odczynu zapalnego (monocyty, limfocyty, neutrofile) lub wytwarzane samoistnie przez niektóre złośliwe nowotwory bez udziału dodatkowego bodźca (tzw. pirogeny endogenne). Cytokiny pirogenne dostają się do podwzgórza i powodują uwalnianie prostaglandyny E₂, która oddziałuje z ośrodkiem naczynioruchowym. Pirogenne cytokiny są szczególnie często wytwarzane w przebiegu ostrych i przewlekłych białaczek szpikowych, limfatycznych białaczek przewlekłych, szpiczaka plazmocytozowego i chłoniaków (rzadziej w nowotworach złośliwych litych — czerniaku, raku z komórek wątrobowych, mięsakach, raku jajnika) [12].

Gorączka paranowotworowa na ogół ustępuje w następstwie skutecznego leczenia nowotworu złośliwego. W pierwszej kolejności należy wykluczyć tło zakaźne gorączki (inne przyczyny niż zakażenie stanowią około 5%). Poza leczeniem przeciwnowotworowym podstawą postępowania jest stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Niektórzy autorzy uważają za celowe wykonanie testu różnicującego pochodzenie zakaźne od paranowotworowego (tzw. test „naprosynowy”). W gorączce o nieustalonym pochodzeniu możliwe jest stosowanie naprosynu, diklofenaku lub indometacyny. Mechanizm działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych opiera się na hamowaniu prostaglandyn, które odpowiadają za tworzenie cytokin pirogennych [13].

Zespół wyczerpania

Wyczerpanie jest jedną z najczęściej zgłaszanych dolegliwości przez chorych na nowotwór złośliwy — nawet do 80% chorych skarży się na utratę energii lub uczucie stałego zmęczenia. Pomimo to zastanawia ograniczone zainteresowanie tym problemem (np. niewielka liczba doniesień w piśmiennictwie), co powoduje znaczne różnice w postępowaniu. Niewątpliwie u części chorych zespół wyczerpania ma związek z wyniszczeniem, a także z zaburzeniami metabolicznymi, zakażeniami, niedokrwistością lub miopatią występującymi w przebiegu nowotworu złośliwego. U niektórych chorych nie występują wymienione przyczyny i można podejrzewać paranowotworowe tło zespołu wyczerpania (uwalnianie cytokin, np. TNF). Postępowanie powinno być poprzedzone kompleksową oceną ewentualnych czynników przyczynowych z próbą ich wyrównania. Duże znaczenie może mieć wsparcie psychologiczne.

Zespoły endokrynne i metaboliczne

Zespoły endokrynno-metaboliczne w przebiegu nowotworów złośliwych najczęściej wynikają z ektopowego wytwarzania hormonów lub ich prekursorów w komórkach nowotworów złośliwych, rzadziej wiążą się z wytwarzaniem cytokin lub przemianą prekursorów steroidów do ich postaci aktywnych biologicznie. W prawidłowych warunkach niewielkie ilości hormonów peptydowych są wytwarzane w wielu komórkach ustroju. Nowotwory złośliwe z tych komórek mogą wytwarzać peptydy w znacznie większych ilościach. Do peptydów o działaniu endokrynnym lub prekursorów hormonalnych wytwarzanych przez nowotwory złośliwe zalicza się: hormon uwalniający kortykotropinę (ACTH), gonadotropinę kosmówkową, wazopresynę, preteinę parathormonopodobną, parathormon, erytropoetynę, hormon wzrostu, prolaktynę, gastrynę, peptyd uwalniający gastrynę, sekretynę, glukagon, reninę, somatostatynę i inne. Klinicznie najważniejszymi zespołami endokrynno-metabolicznymi są: zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ADH, *antidiuretic hormone*), zespół Cushinga w wyniku nadmiaru ACTH oraz hiperkalcemia [14].

Hormon antydiuretyczny jest peptydem wydzielanym przez podwzgórze w celu utrzymania osmolarności osocza. Zmiany osmolarności pobudzają receptory w naczyniach, co wpływa na zmianę wydzielania ADH. Wskaźnikiem nieprawidłowego wydzielania ADH jest hiponatremia, najczęściej obserwowana w drobnokomórkowym raku płuca (rzadziej w rakowiaku i innych nowotworach płuca). Wzrost stężenia ADH w surowicy prowadzi do przewodnienia ze spadkiem stężenia sodu. Hiponatremia u chorych na nowotwór złośliwy może mieć również inne przyczyny i mechanizmy (intensywne wymioty i biegunki, sekwestracja płynów, wzmożenie potliwości, niewydolność nadnerczy, stosowanie leków moczopędnych, alkaloza metaboliczna, niewydolność nerek, marskość wątroby, zastoinowa niewydolność serca, uszkodzenie nerek przez cisplatinę, cyklofosfamid, alkaloidy roślinne). Rozpoznanie hiponatremii paranowotworowej ustala się przez wykluczenie wymienionych sytuacji klinicznych i opiera się na stwierdzeniu niskiego stężenia sodu i obniżonej osmolarności osocza, podwyższonej osmolarności moczu i nieobecności nadmiernego wydzielania sodu w moczu. Leczenie zależy od nasilenia objawów i czasu trwania hiponatremii oraz stanu klinicznego. W przypadku powolnego narastania hiponatremii i przy stężeniu sodu powyżej 120 mEq/l wskazane jest ograniczenie płynów (< 1000 ml/d).

W razie głębszej i gwałtowniejszej hiponatremii należy podawać hipertoniczny (3%) roztwór chlorku sodu z monitorowaniem stężenia sodu. Do roztworu można dodać furosemid [15].

Zespół Cushinga w wyniku nadmiaru ACTH charakteryzuje się występowaniem nadciśnienia tętniczego, hiperpigmentacji skóry, zaburzeń psychicznych, obrzęków, nietolerancji glukozy, nieprawidłowego rozkładu tkanki tłuszczowej, rozstępów, osłabienia mięśni oraz alkalozy hipokaliemicznej. Zespół może być przysadkowo-zależny (gruczolaki wytwarzające ACTH) lub przysadkowo-niezależny (ektopowe wydzielanie ACTH lub pierwotne wydzielanie kory nadnerczy). Ektopowy zespół Cushinga opisywano praktycznie we wszystkich rodzajach nowotworów złośliwych — najczęściej w drobnokomórkowym raku płuca, guzach grasicy, guzie chromochłonny nadnerczy i raku rdzeniastym tarczycy. W rozpoznaniu najważniejsze jest ustalenie związku z ewentualnym wydzielaniem przysadkowym na podstawie stężenia kortyzolu i ACTH w surowicy, odpowiedzi na test prowokacji deksametazonem i odpowiedzi na oktreotyd. Metaboliczne następstwa zespołu są głębsze w postaciach zależnych od wydzielania przysadkowego. Ektopowe postaci zespołu Cushinga nie są wrażliwe na zmiany stężenia kortyzolu w krążeniu wskutek stałej produkcji ACTH. Postępowanie polega na kontroli powikłań metabolicznych oraz na próbach skutecznego leczenia przeciwnowotworowego. Rokowanie jest zwykle poważne ze względu na ryzyko występowania ciężkich zakażeń. Przed rozpoczęciem chemioterapii u chorych z towarzyszącym zespołem Cushinga należy wcześniej podjąć próbę kontroli hiperkortyzolizmu (metapyron, ketokonazol, aminoglutetymid, oktreotyd, bromokryptyna, mitotan). W czasie stosowania tych leków konieczne jest monitorowanie stężenia kortyzolu w celu uniknięcia niewydolności nadnerczy (badania kortyzolu w moczu) [16].

Hiperkalcemia jest najczęściej obserwowanym powikłaniem metabolicznym u chorych na nowotwór złośliwy (10–20%) [17]. Do wzrostu stężenia wapnia w surowicy dochodzi przede wszystkim u chorych na raka piersi ze zmianami osteolitycznymi oraz u chorych ze zmianami kostnymi w przebiegu szpiczaka. U niektórych chorych hiperkalcemia jest objawem zespołu paranowotworowego w następstwie nadmiernego wydzielania proteiny parathormonopodobnej i innych czynników humoralnych, które wpływają na reabsorpcję wapnia w kościach oraz kanalikach nerek. Należy pamiętać, że wiele chorób nienowotworowych może przebiegać z podwyższonym stężeniem wapnia (np. pierwotna nadczynność przytarczyc, osteoporoza, niektóre za-

każenia, sarkoidoza, niewydolność nerek, zatrucie witaminą D). Hiperkalcemię charakteryzuje bogaty obraz kliniczny — występują objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, układu krążenia, przewodu pokarmowego. Stwierdzenie stężenia wapnia w surowicy powyżej 12,0 mg/dl przesądza o rozpoznaniu. Zwykle hiperkalcemia ma przebieg łagodny lub podostry, a ostra faza, wymagająca intensywnego leczenia, występuje rzadko (10–20% wszystkich chorych z podwyższonym stężeniem wapnia). Współczesne leczenie hiperkalcemii opiera się na wyrównaniu zaburzeń wodno-elektrolitowych oraz stosowaniu bisfosfonianów [17, 18].

Zespoły neurologiczne

Zespoły paranowotworowe dotyczące układu nerwowego spotyka się rzadko. Ocenia się, że występują u około 1% wszystkich chorych na nowotwór złośliwy (najczęściej jest to zespół Lamberta-Eatona). Dlatego nawet lekarze-onkolodzy nie przywiązują wagi do problemu tych zespołów paranowotworowych w odniesieniu do ich wartości diagnostycznej. Niekiedy zespoły neurologiczne wyprzedzają inne objawy nowotworu złośliwego, ale o wiele częściej występują w dalszym przebiegu choroby. Stwarza to problemy w diagnostyce różnicowej powikłań neurologicznych leczenia przeciwnowotworowego oraz przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego [19, 20].

Zespoły paranowotworowe neurologiczne mogą dotyczyć niemal każdej części układu nerwowego. Często są ogniskowe, ograniczone do jednego typu komórek (np. zwyrodnienie mózdkowe związane jest z uszkodzeniem komórek Purkinjego lub retinopatia w wyniku uszkodzenia fotoreceptorów siatkówki). Niekiedy mają charakter zmian bardziej rozległych (np. encefalopatie) i prowadzą do występowania objawów wielogniskowych. Wreszcie, należy pamiętać, że niektóre nieneurologiczne zespoły paranowotworowe wywołują objawy ze strony układu nerwowego (np. encefalopatia w zespole Cushinga, hiponatremii i hiperkalcemii lub osłabienie mięśni w zespole Cushinga). Najczęściej spotykany zespółami paranowotworowymi neurologicznymi są: zwyrodnienie mózdkowe, encefalopatie, retinopatia, zespół Lamberta-Eatona, miastenia, zapalenie skórno-mięśniowe, obwodowa polineuropatia [19, 20]. Tło autoimmunologiczne większości (być może wszystkich) zespołów paranowotworowych neurologicznych jest takie, jak wcześniej omawiano [4, 5].

W leczeniu największe znaczenie ma próba uzyskania kontroli nowotworu złośliwego. Ponadto war-

tościowe może być stosowanie kortykosteroidów w celu blokowania reakcji autoimmunologicznych. Opisywano poprawę po podaniu dożylnie globuliny gamma w dużych dawkach oraz po zastosowaniu plazmaferezy. Leczenie immunosupresyjne może wiązać się z ryzykiem wywołania progresji nowotworów złośliwych i powinno być ostrożnie stosowane w przypadku wyleczalnych nowotworów złośliwych z towarzyszącymi neurologicznymi zespołami paranowotworowymi, pojawiającymi się we wczesnych stadiach choroby [6, 19, 20].

Patogeneza zespołu Lamberta-Eatona wiąże się z zaburzeniami cholinergicznego przekazu bodźców (uwalnianie acetylocholino) w obrębie obwodowych nerwów ruchowych. Wynika z tego charakter objawów — osłabienie siły mięśni i odruchów oraz zaburzenia ze strony układu autonomicznego. Najczęściej występuje u chorych na drobnokomórkowego raka płuca. W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić miastenię (często związana z nowotworem złośliwym grasicy). U chorych na inwazyjne grasiczaki miastonii często towarzyszą zaburzenia obrazu krwi (cytopenia), obniżenie stężenia immunoglobulin, zapalenia wielomięśniowe i nadwrażliwość na zakażenia oportunistyczne. U chorych z zespołem Lamberta-Eatona mogą niekiedy pojawić się objawy uszkodzenia mózdku. U części osób można uzyskać wartościową odpowiedź po podaniu immunoglobulin. Niekiedy wskazane jest wykonanie plazmaferezy. Zwyrodnienie mózdkowe najczęściej rozpoznaje się u kobiet w przebiegu raka piersi i jajnika, a u mężczyzn w przebiegu drobnokomórkowego raka płuca. Objawami są zaburzenia widzenia, zawroty głowy, ataksja. Encefalopatie mogą mieć postać paranowotworowej neuropatii czuciowej lub zaburzeń o typie *encephalomyelitis*. Najczęściej spotyka się zespoły zaburzeń czucia (ok. 50%). Objawy mogą mieć charakter ogniskowy (mózgowe lub mózdkowe) lub zaburzeń rozlanych (*panencephalitis*). Ocenia się, że występuje w 3 przypadkach na 1000 zachorowań na nowotwór złośliwy, ale rzeczywistą wartość niełatwo ustalić ze względu na trudności w różnicowaniu z zaburzeniami polekowymi (encefalopatie po metotreksacie, cisplatynie, cyklofosfamidzie, ifosfamidzie, arabinozydzie cytozyny, interferonach i interleukinach) oraz objawami naciekania nowotworowego w układzie nerwowym. Retinopatia najczęściej występuje w przebiegu raka piersi i drobnokomórkowego raka płuca. Objawami są nadwrażliwość na światło, zaburzenia widzenia w postaci upośledzenia ostrości wzroku lub ograniczenia pola widzenia. Bardzo pomocne w rozpoznaniu różnicowym jest badanie dna oka. U chorych na nowotwór złośliwy neuropatia

obwodowa może być pochodzenia paranowotworowego lub może być wynikiem działania neurotoksycznego leków (alkaloidy roślinne, pochodne platyny, taksony), a także zaburzeń odżywiania (deficyt witamin B₁ i B₁₂), zaburzeń metabolicznych (mocznica, niedoczynność tarczycy), naciekania nowotworowego nerwów lub opon mózgowo-rdzeniowych. Z tego względu zawsze konieczne jest staranne zebranie wywiadu i przeprowadzenie badania przedmiotowego. Neuropatia paranowotworowa może mieć postać zaburzeń czuciowych, ruchowych, mieszanych lub autonomicznych. Warto zwrócić uwagę, że neuropatia czuciowa może być w 20% przypadków pierwszym sygnałem nowotworu złośliwego. Najczęściej występuje w drobnokomórkowym raku płuca [21].

Zespoły hematologiczne

Nowotwory złośliwe często współistnieją z zaburzeniami morfotycznych elementów krwi lub z koagulopatiami o charakterze paranowotworowym. Mogą to być niedokrwistości (np. niedokrwistość w przebiegu choroby przewlekłej lub autoimmunologiczna anemia hemolityczna), stany erytrocytozy, leukocytoza (np. reakcja białaczkowa, eozynofilia lub bazofilia), neutropenia autoimmunologiczna, zaburzenia płytek (autoimmunologiczna małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek), zaburzenia krzepnięcia (zakrzepowe — np. zespół Budda-Chiariego lub zakrzepica żyły wrotnej i krwotoczne — np. zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego lub nabyta choroba von Willebranda). Zaburzenia krwinek białych i płytek występują dosyć często, ale zwykle nie prowadzą do pojawienia się objawów klinicznych. Z kolei niedokrwistość poddaje się stosunkowo łatwo leczeniu (przetoczenia, erytropoetyna). Największy problem stanowią powikłania zakrzepowe i krwotoczne, ponieważ ich wczesne rozpoznanie niewiele wnosi ze względu na trudności w opanowaniu choroby podstawowej, w wyniku której się pojawiły [22–24].

Etiologia niedokrwistości w przebiegu nowotworu złośliwego jest złożona i obejmuje niedobór żelaza (krwawienia z guzów śluzówkowych, brak żelaza w diecie), naciekanie szpiku. Dodatkowo leczenie przeciwnowotworowe powoduje często supresję szpiku. Te przyczyny należy odróżniać od tak zwanej niedokrwistości typu choroby przewlekłej (*anaemia of chronic disease*), która ma charakter paranowotworowy. Cechuje się ona obecnością erytrocytów normo- lub hipochromicznych, niskim stężeniem żelaza, prawidłowym stężeniem ferrytyny, niskim wskaźnikiem retikulocytów, prawidłowym

obrazem szpiku. Stężenie endogennej erytropoetyny jest niskie. Ten rodzaj niedokrwistości wynika z hamowania przez cytokiny (IL-1, TNF) odpowiedzi na erytropoetynę [25]. Niedokrwistości hemolityczne mają zwykle dość gwałtowny przebieg. Towarzyszy temu wysoka retikulocytoza, wzrost aktywności LDH oraz spadek stężenia haptoglobin. Niedokrwistość tego typu jest zaburzeniem autoimmunologicznym. Hemolityczna niedokrwistość mikroangiopatyczna w większości przypadków występuje u chorych na raka żołądka lub inne nowotwory złośliwe układu pokarmowego, a niekiedy w czasie leczenia mitomycyną [26]. Leczenie niedokrwistości paranowotworowych musi być indywidualizowane. Najważniejsze jest leczenie przeciwnowotworowe, które mimo przejściowego pogorszenia parametrów układu czerwono-krwinkowego prowadzi w dalszym przebiegu do odwrócenia nieprawidłowości. W anemii hemolitycznej warto stosować kortykosteroidy (szybka kontrola hemolizy). W razie oporności niekiedy zaleca się splenektomię. Wreszcie, podanie erytropoetyny może czasem korzystnie wpływać na niedokrwistość typu choroby przewlekłej. Problemem związanym ze stosowaniem erytropoetyny jest dobór chorych (stężenie endogennej erytropoetyny nie zawsze jest wskaźnikiem możliwości uzyskania poprawy) w przypadku metody, która jest niewątpliwie postępowaniem bardzo kosztownym [25].

Leukocytoza stanowi u wielu chorych trudny problem diagnostyczny — różnicowanie między zakażeniami a pochodzeniem paranowotworowym. Pomimo starannego badania często konieczne jest empiryczne leczenie antybiotykami jako test przyczyny leukocytozy. Leukocytoza niezwiązana z zakażeniami ma przewagę w hiperstymulacji endogennymi cytokinami (zwłaszcza IL-1) [24]. Wyjątkowo częstym objawem związanym z nowotworem złośliwym jest wzrost liczby płytek. Przyczyną może być krwawienie z przewodu pokarmowego, współistnienie procesu zapalnego oraz wzmożenie odnowy po chemioterapii. W wielu przypadkach przyczyny wystąpienia trombocytozy są niewytłumaczalne — prawdopodobnie mają związek z uwalnianiem cytokin przez guz. Stan ten nie wymaga leczenia [24].

Patofizjologia zaburzenia krzepnięcia o charakterze paranowotworowym jest bardzo złożona (aktywacja płytek, interakcja między śródbłonkiem naczyń i komórkami nowotworów złośliwych, aktywacja kaskady krzepnięcia). Komórki nowotworów złośliwych mogą ulegać agregacji na powierzchni zarówno uszkodzonego, jak i nieuszkodzonego śródbłonka, a także same uszkodzać śródbłonek oraz wytwarzać wiele czynników stymulujących procesy krzepnięcia. Dodatkowo komórki te zakłócają regu-

lację mechanizmów przeciwdziałania zakrzepicy (np. obniżenie stężenia antytrombiny III) oraz mechanizmów fibrylizy. W efekcie niemal u każdego chorego na nowotwór złośliwy można wykazać różnego stopnia klinicznie bezobjawowe pobudzenie układu krzepnięcia, ale jedynie u około 15–20% chorych występują krwawienia, objawy zakrzepicy lub zatorowości. Do najważniejszych zaburzeń układu krzepnięcia, które mogą mieć tło paranowotworowe, zalicza się chorobę zakrzepowo-zatorową i zespół rozsialego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego [27].

Zespoły dermatologiczne

W przebiegu nowotworu złośliwego występuje szerokie spektrum zespołów dermatologicznych. O ich paranowotworowej patogenezie świadczy występowanie względnie częstsze niż w innych chorobach, równoległość przebiegu klinicznego dermatoz i nowotworów złośliwych oraz ich specyficzny związek z pewnymi typami nowotworów złośliwych. W etiologii dermatologicznych zespołów paranowotworowych zwykle rolę odgrywają zaburzenia autoimmunologiczne (przeciwciała deponowane w naskórku, warstwie naskórkowo-skórnej, naczyniach). Prowadzi to do występowania wysypki (często zlewnej), nadżerek, owrzodzeń, pęcherzy. Jednym z częstszych problemów dermatologicznych jest zespół pęcherzycowopodobny — nadżerki śluzówek, owrzodzenia skóry w obrębie pęcherzy (skóra tułowia i kończyn), które imitują *erythema multiforme*. Najczęściej wiąże się on z chłoniakami, grasiczakami inwazyjnymi, przewlekłą białaczką limfatyczną. Leczeniem z wyboru jest stosowanie kortykosteroidów. Innymi dość częstymi skórными zespołami paranowotworowymi są: hiperkeratozy (rak płuca, ziarnica złośliwa, raki układu pokarmowego i układu moczowo-płciowego) i akera toza w zepole Bazexa (rak płaskonabłonkowy płuca oraz regionu głowy i szyi) oraz różnorodne zaburzenia pigmentacji (rak płuca, nowotwory układu pokarmowego, nowotwory układu krwiotwórczego). Wielość wymienionych zaburzeń sprawia, że szczegółowe omówienie ich obrazu klinicznego i leczenia wykracza poza ramy niniejszego artykułu. Odpowiednie pozycje piśmiennictwa odsyłają zainteresowanych czytelników do artykułów, w których można znaleźć wyczerpujące informacje [28, 29].

Zespoły reumatyczne i łącznotkankowe

Wiele danych epidemiologicznych wskazuje na związek nowotworów złośliwych z autoimmunologicznymi chorobami tkanki łącznej (np. zapalenie

reumatoidalne stawów, systemowy toczeń, skleroderma, *vasculitis*, dna) [30, 31]. Na przykład nie ma wątpliwości co do większej częstości reumatoidalnego zapalenia stawów u chorych na nowotwór złośliwy (przede wszystkim dotyczy to nowotworów układu krwiotwórczego) [32]. W etiologii podejrzewa się dysregulację układu immunologicznego. Istnieje również zależność odwrotna — częstsze nowotwory złośliwe u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, co wiązane jest z immunomodulującym lub wręcz karcinogennym działaniem niektórych leków stosowanych w reumatologii (np. związek metotreksatu i chłoniaków) [30, 31]. Paranowotworowe zespoły reumatyczne mogą być pierwszym objawem nowotworu złośliwego nawet u około 20% chorych [30]. Do najczęściej spotykanych kostno-stawowych i łącznotkankowych zespołów paranowotworowych u chorych na nowotwór złośliwy należą: zapalenie stawów (raki płuca, białaczki, chłoniaki), osteoartropatia przerostowa (nie-drobnokomórkowy rak płuca, nowotwory grasicy, rak przełyku), systemowy toczeń (chłoniaki, nowotwory układu pokarmowego, rak wątroby), zespół Sjögrena (chłoniaki), skleroderma (raki płuca), zespół Raynauda (rak nerki, rak jajnika, nowotwory układu pokarmowego, raki płuca) i różne postaci zapaleń naczyń (chłoniaki, ziarnica złośliwa, raki płuca, rak nerki, nowotwory przewodu pokarmowego). Postępowanie w wymienionych zespołach nie odbiega od ogólnie przyjętych zasad stosowanych w reumatologii z uwzględnieniem ewentualnych interakcji z leczeniem przeciwnowotworowym.

Zespoły nerkowe

Nerki u chorych na nowotwór złośliwy mogą być zajęte przez pierwotne nowotwory, przerzuty innych guzów litych lub nacieki białaczkowe. Może dochodzić do ich jatrogennego uszkodzenia (np. nefropatia po cisplatynie) lub zaburzeń wtórnych w przebiegu niektórych metabolicznych zespołów paranowotworowych. Niekiedy występują pierwotne zespoły paranowotworowe nerek, które można podzielić na zaburzenia kłębków oraz zaburzenia kanalików nerkowych. W pierwszej grupie najczęściej występuje tak zwana choroba kłębków nerkowych, która dotyczy około 5–10% osób z nowotworem złośliwym (najczęściej chorych z rakiem płuca, piersi, przewodu pokarmowego) i polega na powstawaniu nefropatii błoniastej. Najprawdopodobniej stan ten wiąże się z obecnością krążących kompleksów immunologicznych, które odkładają się w błonie podstawnej kłębków nerek. Objawami zespołu jest zwykle nadciśnienie tętnicze, krwiomocz mikroskopowy, białko-

mocz, obrzęki i hiperlipidemia. W takich przypadkach oprócz leczenia podstawowego nowotworów złośliwych należy stosować leki moczopędne. Trzeba podkreślić, że wystąpienie zespołu może być pierwszym objawem niejawnego klinicznie nowotworu złośliwego (dzieje się tak w 5–20% przypadków zespołu). Innymi zaburzeniami kłębkowymi są rzadziej występujące nefropatie typu IgA. Typowym przykładem zaburzeń typu kanalikowego jest uszkodzenie kanalików bliższych nerek przez złogi łańcuchów lekkich immunoglobulin w przebiegu szpiczaka plazmocytozy, a także uszkodzenia w następstwie odkładania w kanalikach złogów amyloidu (najczęściej w szpiczaku, ale również w ziarnicy złośliwej, raku płuca, czerniaku, nowotworach układu pokarmowego, białaczce włochatokomórkowej). Leczenie stosowane w celu obniżenia stężenia paraprotein krążących w wyniku próby uzyskania stanu kontroli nowotworu złośliwego jest niestety rzadko skuteczne i stąd rokowanie w tych sytuacjach jest złe [33].

Podsumowanie

Świadomość istnienia wielu zespołów paranowotworowych jest niezwykle ważna dla prowadzenia prawidłowej diagnostyki wstępnej nowotworu złośliwego, jak również dla właściwego leczenia przeciwnowotworowego, obserwacji po zakończeniu leczenia (różnicowanie objawów nawrotu i powikłań po leczeniu) i ustalania rokowania. W przypadku wystąpienia objawów, które mogą sugerować obecność zespołów paranowotworowych, należy przeprowadzić badania w celu potwierdzenia lub wykluczenia tego stanu. Trzeba uwzględnić znane związki poszczególnych nowotworów złośliwych z występowaniem zespołów paranowotworowych. W każdym przypadku potwierdzonego zespołu nowotworowego wskazane jest podjęcie swobodnego dla zespołu leczenia, które optymalnie powinno się prowadzić równoległe z zasadniczym leczeniem przeciwnowotworowym.

Piśmiennictwo

1. Arnold S.M., Patchell R., Lowy A.M. i Foon K.A. Paraneoplastic syndromes. W: DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. red. *Cancer — Principles & Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia 2001: 2511–2536.
2. Hall T.C. Paraneoplastic syndromes: Mechanisms. *Semin. Oncol.* 1997; 24: 269–276.
3. Abeloff M.D. Paraneoplastic syndromes: a window on the biology of Cancer. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 1598–1600.
4. Jaeckle K.A. Autoimmune mechanisms in the pathogenesis of paraneoplastic nervous system disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1995; 97: 82–88.
5. Jaeckle K.A. Paraneoplastic nervous system syndromes. *Curr. Opin. Oncol.* 1996; 8: 204–208.
6. Dropcho E.J. Autoimmune central nervous system paraneoplastic disorders: mechanisms, diagnosis, and therapeutic options. *Ann. Neurol.* 1995; 37 (supl. 1): 102–113.
7. Albrecht J.T., Canada T.W. Cachexia and anorexia in malignancy. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 1996; 10: 791–800.
8. Cangiano C., Laviano A., Muscaritoli M., Megiud M.M., Cascino A., Fanelli F.R. Cancer anorexia: a new pathogenic and therapeutic insights. *Nutrition* 1996; 12 (supl.): 48–51.
9. Todorov P., Cariuk P., Mecdevitt T., Coles B., Fearon K., Tisdale M. Characterisation of a cancer cachectic factor. *Nature* 1996; 13: 739–742.
10. Staal van den Brekel A.J., Dentener M.A., Schols A.M.W.J., Buurman W.A., Wouters E.F.M. Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 2600–2605.
11. Puccio M., Nathanson L. The cancer cachexia syndrome. *Semin. Oncol.* 1997; 24: 277–287.
12. Dinarell C.A., Bunn P.A. Fever. *Semin Oncol.* 1997; 24: 288–298.
13. Tsavaris N., Zinelis A., Karabelis A., Beldecos D., Bacojanis C., Milonacis N., Karvounis N., Kosmidis P. A randomized trial of the effect of three non-steroid anti-inflammatory agents in ameliorating cancer-induced fever. *J. Intern. Med.* 1990; 228: 451–455.
14. Odell W.D. Endocrine/Metabolic Syndromes of Cancer. *Semin. Oncol.* 1997; 24: 299–317.
15. Adrogue H.J., Madias N.E. Hyponatremia. *Semin. N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1581–1589.
16. Howlett T.A., Drury P.L., Perry L., Doniach I., Rees L.H., Besser G.M. Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production. *Clin. Endocrinol.* 1986; 24: 699–713.
17. Mundy G.R., Guise A.T. Hypercalcemia of malignancy. *Am. J. Med.* 1997; 103: 134–145.
18. Guise A.T., Mundy G.R. Cancer and bone. *Endocr. Rev.* 1998; 19: 18–54.
19. Nath U., Grant R. Neurological paraneoplastic syndromes. *J. Clin. Pathol.* 1997; 50: 975–980.
20. Dalmau J., Posner J.B. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Semin. Oncol.* 1997; 24: 318–328.
21. Hughes R.A.C., Shraack B., Rubens R.D. Carcinoma and the peripheral nervous system. *J. Neurol.* 1996; 243: 371–376.
22. Glassman A.B. Hemostatic abnormalities associated with cancer and its therapy. *Ann. Clin. Lab. Sc.* 1997; 27: 391–395.
23. Carey M.J., Rodgers G.M. Disseminated intravascular coagulation: clinical and laboratory aspects. *Am. J. Hematol.* 1998; 59: 65–73.
24. Staszewski H. Hematological Paraneoplastic Syndromes. *Semin. Oncol.* 1997; 24: 329–333.
25. Robak T. Zastosowanie czynników wzrostowych układu krwiotwórczego. W: Krzakowski M. red. *Onkologia kliniczna*. Borgis Wyd. Med., Warszawa 2001: 343–355.
26. Gorden-Smith E.G., Contreras M. Acquired haemolytic anaemia. W: Weatherall D.J., Ledingham J.G.G., Warrell D.A. red. *Oxford Textbook of Medicine*. Oxford University Press, Oksford 1996: 3547–3548.
27. Wojtukiewicz M., Sierko E. Zaburzenia hemostazy u chorych na nowotwory. W: Krzakowski M. red. *Onkologia kliniczna*. Borgis Wyd. Med., Warszawa 2001: 379–406.
28. Cohen P.R., Kurzrock R. Mucocutaneous Paraneoplastic Syndromes. *Semin. Oncol.* 1997; 24: 334–359.

29. Cohen P.R., Kurzrock R. red. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Clin. Dermatol.* 1993; 11: 1–188.
30. Naschitz J.E., Yeshurun D., Rosner I. Rheumatic manifestations of occult cancer. *Cancer* 1995; 75: 2954–2958.
31. Carsons S. The association of malignancy with rheumatic and connective tissue diseases. *Semin. Oncol.* 1997; 24: 360–372.
32. Mellemkjaer L., Linnet M.S., Gridley G., Frisch M., Moller H., Olsen J.H. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur. J. Cancer* 1991; 32: 1753–1757.
33. Maesaka J.K., Mittal S.K., Fishbane S. Paraneoplastic syndromes of the kidney. *Semin. Oncol.* 1997; 24: 373–381.