

Magdalena Potempa¹, Paweł Jonczyk¹, Marzena Zalewska-Ziob²

¹Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biologii Medycznej i Molekularnej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

²Katedra i Zakład Biologii Medycznej i Molekularnej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

Endokrynologiczne oblicze raka płuca

Endocrinological view on lung cancer

Adres do korespondencji:

Magdalena Potempa

Katedra i Zakład Biologii Medycznej i Molekularnej

Śląski Uniwersytet Medyczny

Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

ul. Jordana 19, 41-808 Zabrze Rokitnica

e-mail: magdalenapotempa@o2.pl

STRESZCZENIE

Objawy pojawiające się w przebiegu nowotworu złośliwego bądź przed jego wystąpieniem, niezwiązane z miejscowymi objawami masy guza określa się mianem paranowotworowych. Rak płuca jest nowotworem, w którego przebiegu z dużą częstością pojawiają się tego rodzaju objawy, głównie endokrynologiczne, neurologiczne, reumatologiczne, dermatologiczne oraz hepatologiczne. W pracy dokonano przeglądu endokrynopatii występujących u pacjentów z rakiem płuca.

Słowa kluczowe: objawy paranowotworowe, rak płuca, endokrynopatie

ABSTRACT

Symptoms, which appear in the course of cancer or before its performance and aren't related to local signs of tumor growth are called paraneoplastic syndromes. Lung cancer is rich in these syndromes, in majority endocrinological, neurological, rheumatological, dermatological and hepatological ones. This paper presents some endocrinopathies that may occur in patients suffering from lung cancer.

Key words: paraneoplastic syndromes, lung cancer, endocrinopathy

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2015, tom 11, nr 3, 121–128
Copyright © 2015 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, 3: 121–128

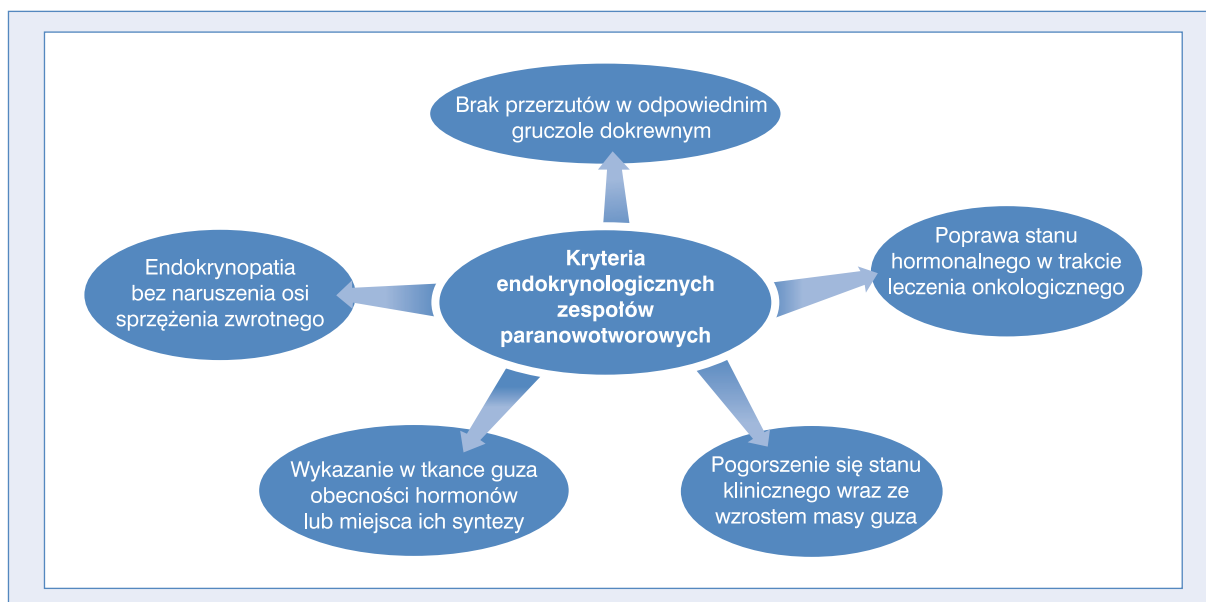
Wstęp

Zaburzenia czynności narządów i układów, które mogą wystąpić w przebiegu choroby nowotworowej, niebędące konsekwencją pierwotnej lokalizacji nowotworu lub jego przerzutów, określa się mianem zespołów paranowotworowych [1, 2]. Wśród chorych z rakiem płuca objawy te występują u około 10% i odsetek ten nie różni się znacząco od częstości występowania objawów paranowotworowych w innych nowotworach złośliwych (choć niektóre dane wskazują na częstość równą 25%) [2–6].

Opisano dwa mechanizmy powstawania objawów paranowotworowych (OP). Pierwszy z nich polega na nieadekwatnym do potrzeb organizmu, najczęściej ektopowym, wydzielaniu przez komórki nowotworowe różnego rodzaju hormonów, peptydów czy cytokin, co powoduje powstanie konkretnych objawów u chorego. Uważa się, że mechanizm ten jest odpowiedzialny za większość OP w raku płuca [5, 7, 8].

W powstawaniu neurologicznych OP kluczowe znaczenie ma mechanizm immunologiczny, polegający na syntezie przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom komórek nowotworowych zdolnych do krzyżowej interakcji z komórkami układu nerwowego [9–11]. Znajomość spektrum OP jest niezwykle istotna z klinicznego punktu widzenia i może skłonić do właściwego ukierunkowania procesu diagnostycznego u pacjentów nieonkologicznych, gdy OP pojawiają się przed klinicznie jawnym procesem rozrostowym [1]. W części przypadków OP mogą wystąpić powtórnie przy wznowie procesu nowotworowego [12]. W badaniach nie dowiedziono korelacji pomiędzy rozmiarem guza a nasileniem OP [2, 12].

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) stanowi typ histologiczny raka płuca, w którym znamiennej częściej niż w niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP) pojawiają się objawy paranowotworowe.



Rycina 1. Kryteria endokrynologicznych objawów paranowotworowych [13]

Zespoły endokrynne

Paranowotworowe endokrynopatie w raku płuca są konsekwencją głównie ektopowego wydzielania hormonów przez komórki nowotworowe. Wytwarzanie tych substancji odbywa się w znacznie większych ilościach niż ich fizjologiczna produkcja przez poszczególne gruczoły wydzielania wewnętrznego. Aby można było mówić o paranowotworowym pochodzeniu tego rodzaju zaburzeń, musi być spełnionych kilka kryteriów przedstawionych na rycinie 1. W przebiegu paranowotworowych endokrynopatii do krwioobiegu mogą być wydzielane różnego rodzaju hormony i ich prekursorzy, tj. hormon adrenokortykotropowy (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*), wazopresyna, peptyd parathormonopodobny (PTHrP, *parathyroid hormone-related protein*), parathormon (PTH), gonadotropina kosmówkowa (HCG, *human chorionic gonadotropin*), hormon wzrostu (GH, *growth hormone*) i inne, co przedstawiono w tabeli 1 [13].

Humoralna hiperkalcemia nowotworowa

Stan podwyższonego stężenia wapnia we krwi u chorych na raka płuca występuje z częstością około 2–12%, zależnie od klinicznego stopnia zaawansowania nowotworu [2]. Hiperkalcemia jest najbardziej charakterystyczna dla płaskonabłonkowego raka płuca, w którym może występować nawet w 23% przypadków [7, 13]. Hiperkalcemia towarzysząca procesowi złośliwemu polega na zależnej od osteoklastów wzmoczonej resor-

pcji kości odbywającej się na drodze dwóch odrębnych mechanizmów:

- ogólnoustrojowego humoralnego efektu wywołanego przez zwiększone stężenie czynników pochodzenia nowotworowego;
- lokalnego efektu autokrynych lub parakrynych czynników [transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β , *transforming growth factor beta*), czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*), interleukin — IL-1, IL-6] rekrutujących osteoklasty i powodujących miejscową osteolizę, wytworzonych przez komórki nowotworowe dające przerzuty do kości.

Objawy paranowotworowe w postaci tzw. humoralnej hiperkalcemii nowotworowej (HHM, *humoral hypercalcemia of malignancy*) powstają w wyniku pierwszego z opisanych mechanizmów. W raku płuca występuje ona z częstością około 46–76% [14] i wiąże się z wydzielaniem przez guz konkretnych czynników humoralnych — przede wszystkim PTHrP, jak również PTH lub czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*), które przez wpływ na reabsorpcję wapnia w kościach i w kanalikach nerkowych podwyższają stężenie wapnia we krwi [15–19].

Opisane zaburzenie jest nieco częściej spotykane w zaawansowanym stadium raka płuca, głównie o typie płaskonabłonkowym. Dowiedziono, że istnieje pozytywna korelacja między częstotliwością występowania HHM a wzrostem stopnia klinicznego zaawansowania choroby [13].

Peptyd parathormonopodobny (PTHrP) jest peptydem wykrytym po raz pierwszy w ludzkich liniach komór-

Tabela 1. Endokrynologiczne objawy paranowotworowe

Endokrynologiczne zespoły paranowotworopodobne	Ektopowe wydzielanie
Humoralna hiperkalcemia	PTHrP
SIADH	ADH
Zespół Cushinga	ACTH
Hipoglikemia	IGF-II
Akromegalia	GHRH (rzadziej GH)
Zespół rakowiaka	Serotonina
Ginekomastia	HCG
Hipertyreoza	TSH

PTHrP (*parathyroid hormone-related protein*) — peptyd parathormonopodobny; SIADH (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion*) — zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny; ADH (*antidiuretic hormone*) — hormon antydiuretyczny; ACTH (*adrenocorticotrophic hormone*) — hormon adrenokortykotropowy; IGF-II (*insulin-like growth factor II*) — insulinopodobny czynnik wzrostu II; GHRH (*growth hormone-releasing hormone*) — hormon uwalniający hormon wzrostu (somatoliberyna); GH (*growth hormone*) — hormon wzrostu; HCG (*human chorionic gonadotropin*) — gonadotropina kosmówkowa; TSH (*thyroid-stimulating hormone*) — tyreotropina

kowych raka płaskonabłonkowego płuca w 1987 r. [20]. N-końcowa część cząsteczki PTHrP cechuje się silną homologią do PTH i dzięki temu wiąże się równie silnie jak PTH z jego receptorami w kościach i nerkach [14, 21]. Klinicznie oraz na podstawie niektórych wyników badań laboratoryjnych HHM może przypominać pierwotną nadczynność przytarczyc (PNP). Jednak różnica polega na odmiennym stężeniu we krwi PTH, które w HHM jest z reguły prawidłowe. Dodatkowo w tym schorzeniu proces resorpcji i tworzenia kości przebiega w sposób niezależny ze sobą, czego skutkiem jest niczym niekontrolowana utrata masy kostnej [14]. W warunkach fizjologicznych PTHrP jest produkowany miejscowo przez prawidłowe tkanki. Wpływa zwłaszcza na regulację procesów związanych z różnicowaniem komórek podczas rozwoju embrionalnego. Istnieją również dane na temat udziału PTHrP w takich procesach fizjologicznych, jak laktacja, regulacja kurczliwości mięśni gładkich naczyń krwionośnych, tworzenie komórek β w trzustce czy różnicowanie keratynocytów. Uczestniczy też w regulacji wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia i w tym zakresie jego działanie nie różni się od funkcji pełnionej przez PTH. Jednak w krwi obwodowej stężenie PTHrP jest jedynie śladowe, co może być potwierdzeniem jego głównie parakrynnego działania [22, 23].

Dowiedziano, że terapia anty-EGFR (gefitynib, 200 mg/kg przez 3 dni *p.o.*), która została przeprowadzona na dwóch modelach ksenograftów mysich z płaskonabłonkowym rakiem płuca, zmniejszyła stężenie PTHrP w każdym punkcie pomiarowym w badaniu (po 6, 24, 52 i 78 h) [24]. Sytuacja jest odwrotna przy zastosowaniu ligandu EGFR, amfireguliny, kiedy dochodzi do wzrostu ekspresji genu kodującego PTHrP [25].

Kliniczne objawy hiperkalcemii są różnorodne, a jej przebieg ma charakter łagodny lub podostry [1]. Do objawów ogólnych hiperkalcemii należy m.in. zwiększone pragnienie, wielomocz lub/i odwodnienie. Ze strony

układu pokarmowego może pojawić się jadłowstręt, nudności, ból brzucha czy zaparcie. W przebiegu hiperkalcemii mogą również pojawić się objawy neurologiczne i psychiczne w postaci zmęczenia, obniżonej siły mięśniowej, splątania, letargu, aż do śpiączki włącznie, czy też objawy depresyjne lub zaburzenia poznawcze. Ostre zapalenie trzustki mogące się także pojawić jako skutek podwyższonego stężenia wapnia we krwi nie należy do częstych zdarzeń, lecz w razie wystąpienia stanowi poważne zagrożenie dla życia chorego [26, 27].

Podczas wyliczania całkowitego stężenia wapnia we krwi (wapń związany z białkami i zjonizowany) wydaje się uzasadnione skorygowanie go o wartość albumin zawartą w osoczu. Dokonuje się jednoczesnego pomiaru stężenia tych dwóch parametrów w surowicy krwi, gdyż stężenie albumin u pacjentów z rakiem płuca nierzadko wynosi poniżej 4,0 mg/dl. Uważa się, że stężenie wapnia powyżej 12 mg/dl przesądza o rozpoznaniu [1, 7].

Leczenie hiperkalcemii, oprócz leczenia przyczynowego raka płuca, polega na nawadnianiu chorego roztworem soli fizjologicznej. Bisfosfoniany znalazły szerokie zastosowanie w leczeniu hiperkalcemii pochodzenia nowotworowego. Ich działanie polega w głównej mierze na zahamowaniu uwalniania cytokin pobudzających resorpcję kostną [1, 13, 28, 29]. W tym schorzeniu uważa się je za złoty standard terapeutyczny [30]. Kwas zoledronowy jest jednym z nowszych bisfosfonianów, który może być zastosowany na drodze parenteralnej [31]. Kalcitonina, hormon powodujący zmniejszanie hiperkalcemii, ma szybkie, lecz przejściowe działanie [32, 33]. Denosumab, jako przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B (RANKL, *receptor activator for nuclear factor κ B ligand*), znajduje się obecnie w drugiej fazie badań klinicznych nad jego skutecznością w HHM [14, 34, 35]. Dzięki wiązaniu się do receptora RANKL tworzenie osteoklastu zostaje zablokowane.



Rycina 2. Kryteria diagnostyczne zespołu SIADH

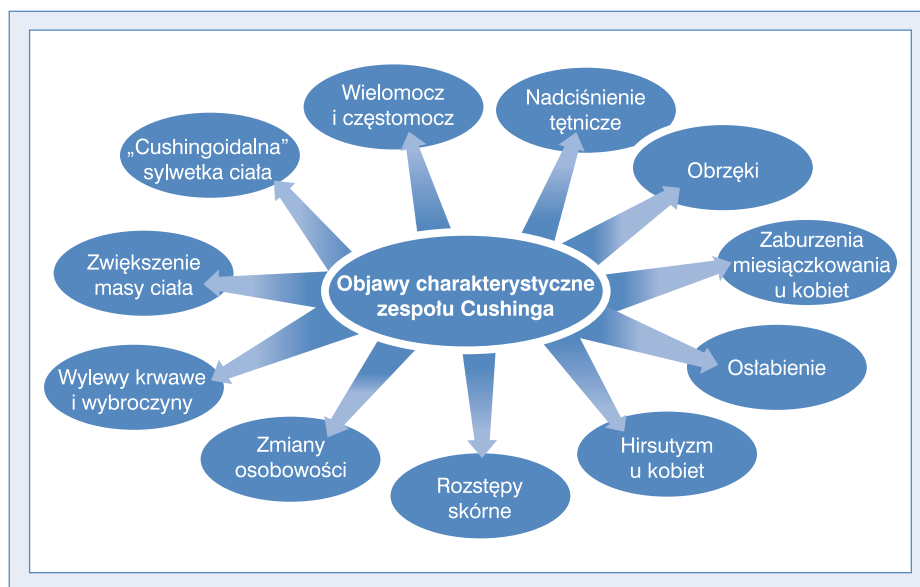
W niedawnym badaniu porównującym skuteczność kwasu zoledronowego i denosumab uznano wyższość tego ostatniego w zapobieganiu oraz opóźnieniu pojawiania się hiperkalcemii pochodzenia nowotworowego [36]. W badaniu Bech i wsp. wykazano, że cynakalcet, lek kalcymimetyczny stosowany wraz z chemioterapią, skutecznie zmniejsza stężenie wapnia we krwi [37].

Zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny

Zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny (SIADH, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion*; zespół Schwartz-Barttera) jest schorzeniem, w którym na skutek niekontrolowanego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ADH, *antidiuretic hormone*) w trakcie procesu nowotworowego dochodzi do wzrostu retencji wody w zbiorczych kanalikach nerkowych. Prowadzi to do obniżenia osmolarności osocza, hiponatremii oraz wzrostu osmolarności moczu bez zwiększenia w nim stężenia sodu. Aby można było na podstawie przytoczonych objawów mówić o SIADH, muszą zostać wykluczone inne współistniejące schorzenia mogące predysponować do wystąpienia podobnych cech, np. niewydolność serca, marskość wątroby, hipotyreoza (ryc. 2) [38, 39].

Objawy kliniczne hiponatremii zależą od jej nasilenia oraz dynamiki tego procesu i mogą obejmować: bóle głowy, apatię, nudności lub wymioty; natomiast spadek stężenia sodu poniżej 125 mEq/L dokonujący

się w szybkim tempie, tj. w ciągu 48 h, może skutkować zaburzeniami poznawczymi i emocjonalnymi, napadami drgawkowymi, a w niektórych przypadkach nawet śmiercią na skutek silnego obrzęku mózgu [7, 40]. Ponadto u chorych nie stwierdza się obrzęków ani obniżonego ciśnienia tętniczego (prawidłowa objętość krwi krążącej). Po raz pierwszy przypadek hiponatremii u 2 chorych na raka płuca opisano w 1957 r. Stan ten kojarzono z wydzieleniem przez guz substancji podobnej do ADH [41]. Ostateczne wyjaśnienie tego procesu nastąpiło 10 lat później i wtedy też wyodrębniono kryteria dla zespołu SIADH, nazywanego również zespołem Schwartz-Barttera [38]. Zaburzenie to występuje ze znacznie większą częstością w DRP (70%) niż w NDRP [42]. Wśród chorych na DRP częstość występowania SIADH ocenia się na około 7–16% [43–45]. Nie udowodniono korelacji pomiędzy stanem zaawansowania klinicznego DRP a pojawieniem się objawów tego zespołu [43, 44]. U chorego na DRP opisano również współwystępowanie SIADH z innym objawem paranowotworowym, charakterystycznym dla nowotworów mezenchymalnych, tj. osteomalacją onkogeną [46]. Hiponatremia jako OP może być też spowodowana wydzieleniem przez komórki nowotworowe przedsiorkowego peptydu natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*). Campling i wsp. wykazali wydzielanie tej substancji wśród 16 na 23 przebadane linie komórkowe DRP (70%) [47]. Istnieją też dane dotyczące współwystępowania podwyższonych stężeń ANP w przebiegu SIADH, potęgujących hiponatremię [47–49]. W badaniach Gross i wsp. przeprowadzonych u 136 chorych na DRP u 21 stwierdzono w badaniu laboratoryjnym hiponatremię. Okazało się, że w liniach komórkowych pochodzących od 9 z nich wykryto mRNA dla ANP, u 7 ADH mRNA, a u 5 wykazywało obecność mRNA zarówno dla jednego, jak i dla drugiego peptydu [50]. Przechodząc do terapii tego zaburzenia, zastosowanie chemioterapii skutkowało ustąpieniem objawów SIADH u około 80% pacjentów z DRP [13, 43, 44]. W przypadku asymptomatycznej hiponatremii, oprócz leczenia przyczynowego, istotne jest ograniczenie spożycia płynów (< 1000 ml/d.). Przy głębszej i szybciej narastającej hiponatremii można podać hipertoniczny 3-procentowy roztwór chlorku sodu z prędkością 1 ml/kg/h [1, 51]. Ponadto antybiotyki z grupy tetracyklin — demeklocyklina — ma zdolność osłabiania odpowiedzi na ADH w kanaliku zbiorczym. Można również stosować antagonistów receptora dla ADH (koniwaptan, tolwaptan), jednak tolwaptan, zgodnie z zarządzeniem *Food and Drug Administration* (FDA) z 2013 r., nie powinien być podawany przez okres dłuższy niż przez 30 dni ze względu na ryzyko ostrego uszkodzenia wątroby (wymagające przeszczepu narządu) lub wysokie prawdopodobieństwo zgonu [7, 52–56].



Rycina 3. Objawy hiperkortyzolemii

Ektopowy zespół Cushinga

Przysadkowo-niezależne wydzielanie ACTH występujące jako OP w przebiegu raka płuca należy do charakterystycznych dla tego nowotworu endokrynopatii. Typ neuroendokryny raka płuca oraz DRP stanowią łącznie około 50–60% przypadków ektopowego zespołu Cushinga (ECS, *ectopic Cushing syndrome*) w przebiegu wszystkich nowotworów [57–61]. U chorych na DRP występowanie klinicznie jawnego ECS szacuje się na 1,6–4,5% [62, 63]. Opisano również przypadek występowania ECS w raku śluzowo-naskórkowym płuca u pacjenta z tego typu rakiem, u którego 18 lat wcześniej zdiagnozowano raka śluzowo-naskórkowego tchawicy z ektopowym wydzielaniem ACTH [64]. W większości przypadków hiperkortyzolemia jest wynikiem produkcji przez komórki guza ACTH, lecz rzadko mogą się również zdarzyć przypadki wydzielania prekursorów ACTH (POMC, pro-ACTH) lub CRH, tj. kortykoliberyny (*corticotropin-releasing hormone*) [65–67]. Niejednokrotnie zdarza się, że kliniczne objawy zespołu Cushinga pojawiają się wcześniej niż objawy raka czy guza neuroendokrynnego płuca. W piśmiennictwie można znaleźć doniesienia o chorych, u których diagnostyka w kierunku choroby nowotworowej rozpoczęła się na podstawie stwierdzenia hipokaliemii, charakterystycznego rozkładu tkanki tłuszczowej, ostrego zapalenia płuc (wskutek obniżonej odporności) czy niewydolności krążeniowo-oddechowej [68–70]. U większości chorych z ECS dominującymi objawami są: hipokaliemia i hiperglikemia [62, 63, 71]. Pozostałe następstwa hiperkortyzolemii przedstawiono na rycinie 3. Proces diagnostyczny w kierunku ECS w raku płuca musi być zawsze poprzedzony sprawdze-

niem, czy stan hiperkortyzolemii nie jest wywołany jatrogenie bądź czy wydzielanie kortyzolu lub ACTH nie jest wynikiem innego zaburzenia endokrynologicznego [39]. By zmniejszyć hiperkortyzolemię, oprócz leczenia przeciwnowotworowego stosuje się inhibitory steroidogenezy oraz antagonistów glikokortykosteroidów, tj. ketokonazol, metyrapon, mitotan, mifepriston [39, 72–74]. Gdy metody farmakologiczne są nieskuteczne, należy rozważyć obustronną adrenalectomię [13].

Hipoglikemia

Hipoglikemia występująca w związku z chorobą nowotworową wynika z obecności guza zlokalizowanego w obrębie komórek trzustkowych lub może mieć charakter paraneoplazmatyczny, związany z guzami pozatrzustkowymi, jak to jest w raku płuca. Stan ten określa się akronimem NICTH (*non-islet cell tumor hypoglycemia*). NICTH stanowi rzadkie, ale poważne schorzenie powodujące nawracające ataki hipoglikemii (stężenie glukozy może spadać nawet do 20 mg/dl), występujące głównie u chorych w podeszłym wieku [75]. Towarzyszy zwykle nowotworom w zaawansowanym stadium, głównie mezenchymalnym, włókniakom, rakowiakom, chłoniakom, szpiczacom, rakowi wątrobowokomórkowemu i rakowi jelita grubego [76, 77].

Za główną przyczynę tego schorzenia uważa się zwiększoną utylizację i nadprodukcję przez komórki guza insulinopodobnego czynnika wzrostu II (IGF-II, *insulin-like growth factor II*). Obecny we krwi IGF-II jest strukturalnie niekompletny i określany jest jako „big” IGF-II (jego cząsteczka jest większa niż prawidłowego IGF-II) [7, 78]. Konsekwencją tego faktu jest

niemożność tworzenia się fizjologicznego trimerycznego kompleksu IGF-I lub -II z wiążącymi je białkami, tj. IGFBP-3 (*insulin like growth factor binding protein-3*) i ALS (*acid labile subunit*). U chorych z NICTH IGF zostaje włączony w dwuskładnikowy kompleks z IGF-BP-3, przez co zwiększa się biodostępność IGF i jego hipoglikemizujące działanie. Jego bezpośrednie działanie odbywa się dzięki powinowactwu do receptora insuliny w wątrobie, mięśniach i adipocytach, natomiast pośrednia rola IGF polega na hamowaniu wydzielania glukagonu i hormonu wzrostu [78, 79].

W przebiegu NICTH dominującą formą jest „big” IGF-II, chociaż istnieją pojedyncze doniesienia o produkcji przez guz IGF-I [78]. Pod względem klinicznym NICTH cechuje się niskimi stężeniami insuliny i peptydu C z towarzyszącymi spadkami stężenia glukozy i objawami hipoglikemii. Stężenie hormonu wzrostu jest również obniżone, a IGF-I w granicach normy.

Zjawisko paranowotworowej hipoglikemii obserwuje się również w zespole Doege-Pottera (DPS, *Doege-Potter syndrome*), związanym z występowaniem dużego rozmiaru guza włóknistego w obrębie jamy opłucnej. Patogeneza tego zespołu opiera się również na nadmiernym wydzielaniu IGF-II. Hipoglikemia występuje w około 2–4% przypadków włóknistych guzów opłucnej i jest bardziej charakterystyczna dla guzów o wymiarach powyżej 10 cm, zlokalizowanych w prawej części klatki piersiowej [80, 81]. W celu opanowania ostrych epizodów hipoglikemii stosuje się suplementację roztworami glukozy, a w przypadkach przewlekłej hipoglikemii można rozważyć leczenie GH, glukagonem czy glikokortykosteroidami [75, 82, 83].

Akromegalia

Akromegalia należy do rzadkich (< 1%) objawów paranowotworowych w raku płuca i kojarzona jest głównie z rakowiakami oskrzelowymi [84–88]. Inne typy histologiczne raka płuca, w których zanotowano akromegalię, to DRP, rak oskrzelikowo-pęcherzykowy i rak kolczystokomórkowy (SCC, *squamous cell carcinoma*) [89–91]. Ektopowo jest wydzielana do krwi głównie somatoliberyna (GHRH, *growth hormone-releasing hormone*), a w pojedynczych przypadkach obserwowano sekrecję GH z komórek guza [85, 87]. Stężenie osoczowe GHRH > 0,3 ng/ml świadczy o ektopowym wydzielaniu tego hormonu [85]. Natomiast ektopowe wydzielanie GH charakteryzuje się zawsze wysokim stężeniem, zaś stężenie GHRH jest niewykrywalne [87]. W rozwoju akromegalii nie wyklucza się również roli IGF-I [90, 92].

Ginekomastia

Ginekomastia jako objaw paranowotworowy raka płuca najczęściej jest związany z NDRP, w tym w najwięk-

szym stopniu z rakiem olbrzymiokomórkowym (GCCL, *giant cell carcinoma of the lung*) [93]. Ginekomastia wynika z wydzielania przez komórki guza gonadotropiny kosmówkowej (HCG), która działa proproliferacyjnie na gruczoły piersiowe. W raku płuca fluktuacje stężenia HCG korelują pozytywnie z przebiegiem choroby nowotworowej [94]. U mężczyzn gwałtowny wzrost gruczołów piersiowych i niejednokrotnie ich ból może skłaniać klinicystę do pomiaru stężenia HCG i ukierunkowania diagnostyki w stronę stanów nowotworowych mogących wywoływać ginekomastię. Jednocześnie nie należy zapomnieć o wielu innych nienowotworowych chorobach organicznych predysponujących do ginekomastii. Wpływ jatrogeny, tj. przyjmowanie ketokonazolu, spironolaktonu czy omeprazolu, też jest bez znaczenia.

Podsumowanie

Celem pracy było przedstawienie czytelnikowi najważniejszych endokrynologicznych objawów paranowotworowych występujących w raku płuca. W aspekcie tego nowotworu znajomość OP nabiera szczególnego znaczenia z kilku powodów. W Polsce rak płuca to wciąż najczęściej występujący nowotwór złośliwy u mężczyzn i drugi co do częstości (po raku piersi) u kobiet. Jest on główną przyczyną zgonu z powodu chorób nowotworowych wśród obu płci [95]. Wynika to z faktu, iż rak płuca rozpoznawany jest najczęściej w klinicznie zaawansowanym stadium, kiedy leczenie nie daje szans na całkowitą regresję procesu nowotworowego. Dlatego też znajomość OP raka płuca może umożliwić wcześniejszą diagnozę, gdy nowotwór nie wywołuje jeszcze objawów związanych z pierwotną lokalizacją i wzrostem guza. Ponadto niektóre z objawów przysparzają choremu poważnych dolegliwości, co może pogorszyć jakość życia i stan ogólny [7]. Zmniejszenie nasilenia OP może także stanowić cenny wskaźnik odpowiedzi na zastosowane leczenie onkologiczne.

Piśmiennictwo

1. Krzakowski M. Zespoły paranowotworowe. *Polska Medycyna Paliatywna* 2002; 1: 57–66.
2. Spiro S.G., Gould M.K., Colice G.L. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 149S–160S.
3. Krzakowski M. Zespoły paranowotworowe. W: *Onkologia Kliniczna*. Tom I. Borgis. Warszawa 2006; 571–583.
4. Richardson G.E., Johnson B.E. Paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 1992; 4: 323–333.
5. Hauber H.P. Paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Pneumologie* 2011; 65: 347–358.
6. Naschitz J.E., Abrahamson J., Yeshurun D. Clinical significance of paraneoplastic syndrome. *Oncology* 1989; 46: 40–44.
7. Pelosof L.C., Gerber D.E. Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85: 838–854.
8. Gandhi L., Johnson B.E. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2006; 4: 631–638.

9. Vernino S., O'Neill B.P., Marks R.S., O'Fallon J.R., Kimmel D.W. Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders. *Neuro. Oncol.* 2004; 6: 55–62.
10. Storstein A., Vedeler C.A. Paraneoplastic neurological syndromes and onconeural antibodies: clinical and immunological aspects. *Adv. Clin. Chem.* 2007; 44: 143–185.
11. Blaes F. Paraneoplastic neurological syndromes — diagnosis and management. *Curr. Pharm. Des.* 2012; 18: 4518–4525.
12. Heinemann S., Zabel P., Hauber H.P. Paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Cancer Therapy* 2008; 6: 687–698.
13. Mazzone P.J., Arroliga A.C. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003; 9: 313–320.
14. Clines G.A. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. *Curr. Opin. Endocrinol. Diab. Obes.* 2011; 18: 339–346.
15. Yoshimoto K., Yamasaki R., Sakai H. i wsp. Ectopic production of parathyroid hormone by small cell lung cancer in a patient with hypercalcemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 68: 976–981.
16. Nielsen P.K., Rasmussen A.K., Feldt-Rasmussen U. i wsp. Ectopic production of intact parathyroid hormone by a squamous cell lung carcinoma in vivo and in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 3793–3796.
17. Radulescu D., Pripon S., Bunea D. i wsp. Endocrine paraneoplastic syndromes in small cell lung carcinoma. Two case reports. *J. BUON* 2007; 12: 411–414.
18. Hiraki A., Ueoka H., Takata I. i wsp. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 43: 301–307.
19. Ma X.T., Yu L.W., Fu J. Paraneoplastic syndromes of hypercalcemia and leukocytosis associated with colonic metastases from squamous cell carcinoma of the lung. *Int. J. Colorectal Dis.* 2008; 23: 129–130.
20. Moseley J.M., Kubota M., Diefenbach-Jagger H. i wsp. Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987; 84: 5048–5052.
21. Suva L.J., Winslow G.A., Wettenhall R.E. i wsp. A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression. *Science* 1987, 21; 237: 893–896.
22. McCauley L.K., Martin T.J. Twenty-Five Years of PTHrP Progress: From Cancer Hormone to Multifunctional Cytokine. *J. Bone Mineral Res.* 2012; 27: 1231–1239.
23. Rychlik U., Marszałek A., Rychlik M. Peptyd podobny do parathormonu (PTHrP) a hiperkalcemia w chorobie nowotworowej. *Diagn. Lab.* 2014; 50: 263–175.
24. Lorch G., Gilmore J.L., Koltz P.F. i wsp. Inhibition of epidermal growth factor receptor signalling reduces hypercalcaemia induced by human lung squamous-cell carcinoma in athymic mice. *Br. J. Cancer* 2007, 16; 97: 183–193.
25. Gilmore J.L., Gonterman R.M., Menon K. i wsp. Reconstitution of amphiregulin-epidermal growth factor receptor signaling in lung squamous cell carcinomas activates PTHrP gene expression and contributes to cancer-mediated diseases of the bone. *Mol. Cancer Res.* 2009; 7: 1714–1728.
26. Hussain A., Adnan A., El-Hasani S. Small cell carcinoma of the lung presented as acute pancreatitis. Case report and review of the literature. *JOP* 2012; 13: 702–704.
27. Muhammad A.K., Faraz K.L., Sehrish K. i wsp. Acute Pancreatitis: First and Sole Manifestation of Small Cell Carcinoma of Lung. *J. Med. Cases* 2014; 5: 525–528.
28. Martin T.J. Bisphosphonates — mechanisms of action. *Australian Prescriber.* 2000; 23: 130–132.
29. Berenson J.R. Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. *Semin. Oncol.* 2002; 29: 12–18.
30. Tai N., Inoue D. Treatment of malignancy associated hypercalcemia. *Clin. Calcium* 2014; 24: 1223–1228.
31. Dhillon S., Lyseng-Williamson K.A. Zoledronic acid: a review of its use in the management of bone metastases of malignancy. *Drugs* 2008; 68: 507–534.
32. Kanaji N. Prognosis of Patients with Paraneoplastic Syndromes Associated with Lung Cancer. *Austin. J. Pulm. Respir. Med.* 2014; 1: 1006.
33. Silva O.L., Becker K.L. Salmon calcitonin in the treatment of hypercalcemia. *Arch. Intern. Med.* 1973; 132: 337–339.
34. Dietzek A., Connelly K., Cotugno M. i wsp. Denosumab in hypercalcemia of malignancy: A case series. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2015; 21: 143–147.
35. Stopeck A.T., Lipton A., Body J.J. i wsp. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 5132–5139.
36. Diel I.J., Body J.J., Stopeck A.T. i wsp. The role of denosumab in the prevention of hypercalcaemia of malignancy in cancer patients with metastatic bone disease. *Eur. J. Cancer* 2015; pii: S0959-8049 (15) 00373-1.
37. Bech A., Smolders K., Telling D., de Boer H. Cinacalcet for Hypercalcemia Caused by Pulmonary Squamous Cell Carcinoma Producing Parathyroid Hormone-Related Peptide. *Case Rep. Oncol.* 2012; 5: 1–8.
38. Bartter F.C., Schwartz W.B. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am. J. Med.* 1967; 42: 790–806.
39. Ost D.E., Yeung S.C., Tanoue L.T., Gould M.K. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143: e121S–e141S.
40. Ellison D.H., Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2064–2072.
41. Schwartz W.B., Bennett W., Curelop S., Bartter F.C. A Syndrome of Renal Sodium Loss and Hyponatremia Probably Resulting from Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. *Am. J. Med.* 1957; 23: 529–542.
42. Vanhees S.L., Paridaens R., Vansteenkiste J.F. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with chemotherapy-induced tumour lysis in small-cell lung cancer: case report and literature review. *Ann. Oncol.* 2000; 11: 1061–1065.
43. List A.F., Hainsworth J.D., Davis B.W., Hande K.R., Greco F.A., Johnson D.H. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 1986; 4: 1191–1198.
44. Hainsworth J.D., Workman R., Greco F.A. Management of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in small cell lung cancer. *Cancer* 1983; 51: 161–165.
45. Lokich J.J. The frequency and clinical biology of the ectopic hormone syndromes of small cell carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 2111–2114.
46. Tantisattamo E., Roland C.K. Dual Paraneoplastic Syndromes: Small Cell Lung Carcinoma-related Oncogenic Osteomalacia, and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion: Report of a Case and Review of the Literature. *Hawai. Med. J.* 2011; 70: 139–143.
47. Campling B.G., Sarda I.R., Baer K.A. i wsp. Secretion of atrial natriuretic peptide and vasopressin by small cell lung cancer. *Cancer* 1995; 75: 2442–2451.
48. Radulescu D., Bunea D., Pripon S., Duncea Duncea., Radulescu L. Severe paraneoplastic hyponatremia and hypoosmolality in a patient with small-cell lung carcinoma: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus atrial natriuretic peptide or both? *Clin. Lung Cancer* 2007; 8: 392–395.
49. Chute J.P., Taylor E., Williams J., Kaye F., Venzon D., Johnson B.E. A metabolic study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 888–896.
50. Gross A.J., Steinberg S.M., Reilly J.G. i wsp. Atrial Natriuretic Factor and Arginine Vasopressin Production in Tumor Cell Lines from Patients with Lung Cancer and Their Relationship to Serum Sodium. *Cancer Res.* 1993; 53: 67–74.
51. Kanaji N., Watanabe N., Kita N. i wsp. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J. Clin. Oncol.* 2014; 5: 197–223.
52. Tahara A., Saito M., Sugimoto T. i wsp. Pharmacological characterization of YM087, a potent, nonpeptide human vasopressin V1A and V2 receptor antagonist. *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1998; 357: 63–69.
53. Miyazaki T., Fujiki H., Yamamura Y., Nakamura S., Mori T. Tolvaptan, an orally active vasopressin V(2)-receptor antagonist — pharmacology and clinical trials. *Cardiovasc. Drug Rev.* 2007; 25: 1–13.
54. Padfield P.L., Hodsman G.P., Morton J.J. Demeclocycline in the treatment of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone release: with measurement of plasma ADH. *Postgrad. Med. J.* 1978; 54: 623–627.
55. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM350084.pdf>
56. Verbalis J.G., Adler S., Schrier R.W., Berl T., Zhao Q., Czerwiec F.S.; SALT Investigators. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 164: 725–732.
57. Morandi U., Casali C., Rossi G. Bronchial typical carcinoid tumors. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 18: 191–198.
58. Barbosa S.L., Rodien P., Leboulleux S. i wsp. Ectopic adrenocorticotrophic hormone-syndrome in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective analysis and review of the literature. *Thyroid* 2005; 15: 618–623.
59. Wajchenberg B.L., Mendonca B.B., Liberman B. i wsp. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr. Rev.* 1994; 15: 752–787.
60. Menezes N.J., Pinho E., Camões I. i wsp. A challenging case of an ectopic cushing syndrome. *Case Rep. Med.* 2014; 2014: 413136.
61. Scanagatta P., Montresor E., Pergher S. i wsp. Cushing's syndrome induced by bronchopulmonary carcinoid tumours: a review of 98 cases and our experience of two cases. *Chirurgia Italiana* 2004; 56: 63–70.

62. Shepherd F.A., Laskey J., Evans W.K., Goss P.E., Johansen E., Khamsi F. Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production and small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 21–27.
63. Delisle L., Boyer M.J., Warr D., Killinger D., Payne D., Yeoh J.L., Feld R. Ectopic corticotropin syndrome and small-cell carcinoma of the lung. Clinical features, outcome, and complications. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153: 746–752.
64. Kozamernik K.M., Pfeifer M., Kocjan T. Mucoepidermoid lung carcinoma causing ectopic Cushing syndrome. *O.A. Case Reports.* 2013; 2: 154.
65. Stewart P.M., Gibson S., Crosby S.R., Penn R., Holder R., Ferry D. ACTH precursors characterize the ectopic ACTH syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1994; 40: 199–204.
66. Oliver R.L., Davis J.R., White A. Characterisation of ACTH related peptides in ectopic Cushing's syndrome. *Pituitary* 2003; 6: 119–126.
67. Saeger W., Reincke M., Scholz G.H., Lüdecke D.K. Ectopic ACTH- or CRH-secreting tumors in Cushing's syndrome. *Zentralbl. Pathol.* 1993; 139: 157–163.
68. Nunes M.J., Pinho E., Camões I., Maciel J., Cabral Bastos P., Souto de Moura C., Bettencourt P. A challenging case of an ectopic Cushing syndrome. *Case. Rep. Med.* 2014; 2014: 413136.
69. Von Stempel C., Perks C., Corcoran J., Grayez J. Cardio-respiratory failure secondary to ectopic Cushing's syndrome as the index presentation of small-cell lung cancer. *BMJ Case Rep.* 2013; 14: 2013.
70. De Matos L.L., Trufelli D.C., das Neves-Pereira J.C., Danel C., Riquet M. Cushing's syndrome secondary to bronchopulmonary carcinoid tumor: report of two cases and literature review. *Lung Cancer* 2006; 53: 381–386.
71. Collichio F.A., Woolf P.D., Brower M. Management of patients with small cell carcinoma and the syndrome of ectopic corticotropin secretion. *Cancer* 1994; 73: 1361–1367.
72. Shepherd F.A., Hoffert B., Evans W.K., Emery G., Trachtenberg J. Ketoconazole. Use in the Treatment of Ectopic Adrenocorticotropic Hormone Production and Cushing's Syndrome in Small-Cell Lung Cancer. *Arch. Intern. Med.* 1985; 145: 863–864.
73. Malchoff C.D., Orth D.N., Abboud C., Carney J.A., Pairolero P.C., Carey R.M. Ectopic ACTH syndrome caused by a bronchial carcinoid tumor responsive to dexamethasone, metyrapone, and corticotropin-releasing factor. *Am. J. Med.* 1988; 84: 760–764.
74. Sharma S.T., Nieman L.K. Cushing's Syndrome: All variants, detection, and treatment. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2011; 40: 379–391.
75. Teale J.D., Marks V. Glucocorticoid therapy suppresses abnormal secretion of big IGF-II by non-islet cell tumors inducing hypoglycaemia (NICTH). *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1998; 49: 491–498.
76. Bodnar T.W., Acevedo M.J., Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99: 713–722.
77. De Groot J.W., Rikhof B., van Doorn J. i wsp. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocr. Relat. Cancer* 2007; 14: 979–993.
78. Nauck M.A., Reinecke M., Perren A. i wsp. 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.
79. Dynkevich Y., Rother K.I., Whitford I. i wsp. Tumors, IGF-2, and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory, and the historical archive. *Endocr. Rev.* 2013; 34: 798–826.
80. Masson, E.A., MacFarlane I.A., Graham D., Foy P. Spontaneous hypoglycemia due to a pleural fibroma (role of insulin like growth factors). *Thorax* 1991; 46: 930–931.
81. England D.M., Hochholzer L., McCarthy M.J. Localized Benign and Malignant Fibrous Pleural Tumours of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1989; 13: 640–658.
82. Zwimpfer C., Figge A.M., Flyvbjerg A. i wsp. 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.
83. Baxter R.C., Holman S.R., Corbould A., Stranks S., Ho P.J., Braund W. Regulation of the insulin-like growth factors and their binding proteins by glucocorticoid and growth hormone in nonislet cell tumor hypoglycemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 2700–2708.
84. Butler B.W., Ochran C.S., Merino M.J., Nguyen D.M., Schrupp D.S., Gorden P. Ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by a bronchial carcinoid tumor: clinical experience following tumor resection and long-acting octreotide therapy. *Pituitary* 2012; 15: 260–265.
85. Faglia G., Arosio M., Bazzoni N. Ectopic acromegaly. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1992; 21: 575–595.
86. Bolanowski M., Kos-Kudła B., Rzeszutko M., Marciniak M., Zatońska K. Five year remission of GHRH secreting bronchial neuroendocrine tumor with symptoms of acromegaly. Utility of chromogranin A in the monitoring of the disease]. *Endokrynol. Pol.* 2006; 57: 32–36.
87. Biswal S., Srinivasan B., Datta P. i wsp. Acromegaly caused by ectopic growth hormone: a rare manifestation of a bronchial carcinoid. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85: 330–332.
88. Osella G., Orlandi F., Caraci P. i wsp. Acromegaly due to ectopic secretion of GHRH by bronchial carcinoid in a patient with empty sella. *Endocrinol. Endocrinol. Invest.* 2003; 26: 163–169.
89. Doga M., Bonadonna S., Burattin A., Giustina A. Ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH) in neuroendocrine tumors: relevant clinical aspects. *Ann. Oncol.* 2001; 12: S89–S94.
90. Motoi N, Kazuma K., Takeshi F., Eiyasu T., Ohashii K., Yoshimura K. Multiple bronchioloalveolar carcinomas in acromegaly: A potential role of insulin-like growth factor I in carcinogenesis. *Lung Cancer* 2006; 54: 247–253.
91. El Aziz S., Chadli A., Obbiba A., El Ghomari H., Farouqi A. Pulmonary epidermoid carcinoma in a patient with acromegaly: a rare entity. *Pan. Afr. Med. J.* 2012; 12: 27.
92. Phillips J.D., Yeldandi A., Blum M., de Hoyos A. Bronchial carcinoid secreting insulin-like growth factor-1 with acromegalic features. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88: 1350–1352.
93. Boucher L.D., Yoneda K. The expression of trophoblastic cell markers by lung carcinomas. *Human Pathology* 1995; 26: 1201–1206.
94. Yaturu S., Harrara E., Nopajaroonsri C., Singal R., Gill S. Gynecomastia attributable to human chorionic gonadotropin-secreting giant cell carcinoma of lung. *Endocr. Pract.* 2003; 9: 233–235.
95. Boyle P., Lenin B. World Cancer report 2008. WHO, IARC; Lyon 2008: 390.