

**Anna Zadrożna-Nowak, Sylwia Dębska-Szmich, Urszula Czernek, Magdalena Krakowska, Piotr Potemski**

Klinika Chemioterapii Nowotworów Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

## Cechy paraneoplastycznego zespołu Cushinga u chorej na drobnokomórkowego raka płuca

Paraneoplastic Cushing's syndrome in a patient with small cell lung cancer: case report

### Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Zadrożna-Nowak A, Dębska-Szmich S, Czernek U, Krakowska M, Potemski P. Paraneoplastic Cushing's syndrome in a patient with small cell lung cancer: case report. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 215–217. DOI: 10.5603/OCPr.2016.0018.

Należy cytować wersję pierwotną.

### Adres do korespondencji:

Lek. Anna Zadrożna-Nowak  
ul. Pabianicka 62, 93–513 Łódź  
Tel.: 42 689 54 31, faks: 42 689 54 32  
e-mail: anna.m.zadrozna@gmail.com

### STRESZCZENIE

Artykuł zawiera opis przebiegu leczenia chorej na drobnokomórkowego raka płuca (SCLC) z cechami paraneoplastycznego zespołu Cushinga. Dominującymi objawami były zaburzenia elektrolitowe, nietolerancja glukozy oraz nasilone obrzęki kończyn dolnych. Chora rozpoczęła leczenie przyczynowe karboplatiną z etopozydem w styczniu 2016 roku, będąc w średnim stanie sprawności (stopień 2 w skali ECOG). W terminie drugiego cyklu chemioterapii nasilenie objawów zespołu paraneoplastycznego znacznie się zmniejszyło, a stan sprawności ogólnej chorej się poprawił (stopień 1), co umożliwiło zmianę schematu chemioterapii na typowy (cisplatyna i etopozyd). W terminach kolejnych cykli chemioterapii dobry stan sprawności chorej się utrzymywał. Dzięki zastosowanemu leczeniu przyczynowemu uzyskano istotną poprawę kliniczną oraz normalizację wartości badań laboratoryjnych.

**Słowa kluczowe:** drobnokomórkowy rak płuca (SCLC), zespół paraneoplastyczny, zespół Cushinga

### ABSTRACT

We discuss the case of small-cell lung cancer patient with clinical features of paraneoplastic Cushing's syndrome. The primary symptoms included electrolyte imbalance, glucose intolerance, and increased oedemas of the lower extremities. In January 2016 intermediate performance status (grade 2 in ECOG Scale) was found, and antineoplastic treatment with carboplatin and etoposide was initiated. Following the 2nd chemotherapy cycle 2 symptoms of paraneoplastic syndrome significantly were alleviated and performance status was improved (grade 1), allowing a change of chemotherapy protocol to a more standard one (cisplatin and etoposide). At the time of the subsequent chemotherapy cycles the patient's good general condition was maintained. Use of causative treatment allowed achievement of significant clinical improvement and recovery of laboratory values.

**Key words:** small-cell lung cancer, paraneoplastic syndrome, Cushing's syndrome

Copyright © 2016 Via Medica  
ISSN 2450-1646

### Wstęp

Zespół paraneoplastyczny (paraneoplastyczny) jest stanem klinicznym wynikającym z obecności nowotworu, jednak niebędącym bezpośrednim następstwem lokalne-

go rozrostu guza pierwotnego lub przerzutów. Objawy zespołu paraneoplastycznego mogą poprzedzić pojawienie się innych oznak obecności nowotworu. Wyróżnia się dwa podstawowe mechanizmy powstawania zespołów paraneoplastycznych. Pierwszy wiąże się z wytwarzaniem

hormonów lub cytokin przez komórki nowotworowe, a drugi wynika z powstawania przeciwciał przeciwko nowotworowi, które oddziałują na zdrowe tkanki [1, 2].

Zespoły paraneoplastyczne są stosunkowo częste i dotyczą około 10% chorych na nowotwory [1]. Częstość występowania zależy od rodzaju i zaawansowania nowotworu. Paraneoplastyczny zespół Cushinga związany z ektopowym wydzielaniem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) jest jednak spotykany bardzo rzadko. Dotyczy 1–5% wszystkich chorych z rozpoznaniem zespołu Cushinga [3]. W połowie przypadków zespół towarzyszy drobnokomórkowemu rakowi płuca (SCLC, *small-cell carcinoma*) lub nowotworom neuroendokrynnym układu oddechowego [2–4]. Zespół ektopowego wydzielania ACTH występuje również u chorych z nowotworami grasicy, guzami chromochłonnymi nadnerczy oraz w przebiegu raka rdzeniastego tarczycy [1, 3].

W niniejszej pracy opisano przypadek chorej z paraneoplastycznym zespołem Cushinga występującym w przebiegu drobnokomórkowego raka płuca.

## Opis przypadku

W styczniu 2016 roku do Kliniki Chemioterapii Nowotworów Szpitala im. M. Kopernika w Łodzi została przyjęta 58-letnia chora z rozpoznaniem drobnokomórkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania. Pacjentka była w stanie sprawności 2 w skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), występowały u niej duszność spoczynkowa oraz nasilone obrzęki kończyn dolnych. Chora leczyla się od wielu lat z powodu licznych chorób towarzyszących (cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze drugiego stopnia, nadczynność tarczycy po leczeniu jodem promieniotwórczym w 2013 roku, niedomykalność zastawek mitralnej oraz trójdzielnej). Była aktywną palaczką tytoniu (35 paczkolet).

Wywiad dotyczący obecnej choroby obejmował okres od października 2015 roku, kiedy to chora nie została zakwalifikowana do zabiegu operacyjnego planowanego ze względu na całkowite wypadanie macicy i pochwy. Powodem dyskwalifikacji była nadczynność tarczycy. Mimo zaplanowanej dalszej diagnostyki pacjentka, wbrew zaleceniom, wypisała się z oddziału na własne żądanie.

W listopadzie 2015 roku chora była hospitalizowana na rejonowym oddziale chorób wewnętrznych z powodu zmniejszonej tolerancji wysiłkowej, uczucia kołatania serca, narastających obrzęków kończyn dolnych oraz powiększenia obwodu brzucha. W wykonanych badaniach laboratoryjnych zwracała uwagę znaczna hiperglikemia. Rozpoznano cukrzycę typu 2 i zastosowano leczenie insuliną. Wykonano badania obrazowe klatki piersiowej (rentgenografia — RTG) oraz jamy brzusznej (ultrasonografia — USG), a następnie poszerzono diagnostykę

o badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej, w którym uwidoczniono guz płuca prawego, guz trzustki oraz guz (prawdopodobnie przerzutowy) lewego nadnercza. Chora została wypisana z oddziału z zaleceniem pilnego zgłoszenia się do poradni onkologicznej.

W grudniu 2015 roku wykonano aspiracyjną biopsję cienkoigłową zmiany w trzustce oraz zaplanowano bronchoskopię, na którą chora nie wyraziła zgody. Ze względu na niejednoznaczny wynik badania cytologicznego (komórki raka neuroendokrynnego) wykonano oligobiopsję guza trzustki. Mimo że nie jest to rutynowe postępowanie, udało się uzyskać rozpoznanie niskozróżnicowanego raka drobnokomórkowego (wskaźnik Ki67 — 100%) wywodzącego się — najprawdopodobniej — z płuca.

W styczniu 2016 roku chorą przyjęto na Oddział Ratunkowy Szpitala im. M. Kopernika w Łodzi ze względu na istotne pogorszenie stanu ogólnego, nasilającą się duszność spoczynkową z uczuciem ucisku w klatce piersiowej, narastające obrzęki kończyn dolnych oraz zmniejszenie diurezy. W przeprowadzonych badaniach laboratoryjnych zwracała uwagę znaczna hipokaliemia (3,0 mmol/l). Chora została przeniesiona na Oddział Medycyny Paliatywnej, gdzie zastosowano leczenie objawowe i uzyskano poprawę stanu ogólnego pacjentki. Następnie przeniesiono ją do Kliniki Chemioterapii Nowotworów w celu pilnego włączenia leczenia przyczynowego.

W chwili przyjęcia do Kliniki badanie przedmiotowe wykazało obecność cech zespołu żyły głównej górnej (poszerzony zarys szyi, poszerzone naczynia żyłne po stronie lewej klatki piersiowej), wytrzeszczu gałek ocznych, miękkiego pakietu węzłów chłonnych w polu nadobojczykowym lewym i ciastowatych obrzęków kończyn dolnych sięgających stawów kolanowych. Nad płucem prawym szmer pęcherzykowy był znacznie ściszony. Brzuch wysklepiony był ponad poziom klatki piersiowej, a w badaniu palpacyjnym był miękki, niebolesny, bez oporów patologicznych. Ze względu na cushingoidalną sylwetkę ciała (otyłość wisceralna), okrągły kształt twarzy oraz liczne rozstępy barwy bordowej na skórze wysunięto po raz pierwszy podejrzenie zespołu Cushinga.

W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono — między innymi — hipokaliemię (2,8 mmol/l) oraz limfopenię ( $1,09 \times 10^3/\mu\text{l}$ ). Dodatkowo oznaczono w surowicy stężenie ACTH i neurospecyficznej enolazy (NSE) — wartości były znacznie podwyższone i wynosiły, odpowiednio, 173,0 pg/ml (norma 7,9–66,1 pg/ml) oraz 720  $\mu\text{g/ml}$  (norma 16,3  $\mu\text{g/ml}$ ).

Z uwagi na cechy kliniczne oraz podwyższone stężenie ACTH w surowicy rozpoznano paraneoplastyczny zespół Cushinga. Nie wykonano dodatkowych badań potwierdzających ektopowe wytwarzanie ACTH (test prowokacji po podaniu 8 mg deksametazonu, test z oktreotydem) ze względu na znaczną dynamikę choro-

by nowotworowej i konieczność szybkiego rozpoczęcia leczenia przyczynowego.

Z powodu nadczynności tarczycy odstąpiono tymczasowo od wykonania badania TK z kontrastem w celu oceny aktualnego zaawansowania choroby. Jednak już badanie RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej uwidocznily zmiany patologiczne w postaci guzów zlokalizowanych ku przodowi od wnęki płuca prawego o średnicy, odpowiednio, 40 mm i 26 mm, poszerzenia prawego górnego śródpiersia z modelowaniem tchawicy na stronę lewą, śladu płynu w szczelinach międzypłatowych, powiększenia sylwetki serca, guzowatej, hipoechogenicznej, litej zmiany o wymiarach 98 × 54 × 60 mm w okolicy ogona trzustki oraz guza lewego nadnercza o wielkości 86 × 50 mm.

Niezwłocznie włączono leczenie wspomagające (w tym suplementację potasu, diuretyki, eplerenon, chlortalidon, propranolol). Kontynuowano insulinoterapię. Po uzyskaniu normalizacji kaliemii dołączono leczenie digoksyną.

Ze względu na obecność guza w śródpiersiu, upośledzającego hemodynamikę serca, oraz konieczność ograniczenia podaży płynów leczenie systemowe rozpoczęto od zastosowania karboplatyny z etopozydem z intencją zmiany na cisplatynę po ewentualnym uzyskaniu poprawy stanu ogólnego chorej.

W terminie drugiego cyklu chemioterapii chora zgłosiła się w znacznie lepszym stanie sprawności (stopień 1 w skali ECOG), bez duszności spoczynkowej, z niewielkimi obrzękami kończyn dolnych. Zdecydowano o zmianie schematu leczenia na typowy (cisplatyna i etopozyd).

W terminie czwartego cyklu chemioterapii chora pozostawała w dobrym stanie sprawności (stopień 1) i nie miała duszności ani obrzęków kończyn dolnych. W badaniach laboratoryjnych stężenie potasu utrzymywało się w granicach normy, a wartości stężeń ACTH i NSE uległy normalizacji (odpowiednio, 64,9 pg/ml i 12,3 μg/ml). W kontrolnym badaniu RTG klatki piersiowej opisano całkowitą odpowiedź zmian guzowatych położonych wcześniej ku przodowi od wnęki płuca prawego oraz częściową remisję zmian w śródpiersiu, serce zaś nie było powiększone. W USG jamy brzusznej uwidoczniono częściową remisję zmiany guzowatej w okolicy ogona trzustki oraz guza w nadnerczu lewym.

Leczenie systemowe zakończono po sześciu cyklach chemioterapii. Utrzymywały się dobry stan sprawności pacjentki, normalizacja wartości badań laboratoryjnych oraz częściowa remisja w badaniach obrazowych. Chora nie zgodziła się na elektywne napromienianie mózgu i nie zgłosiła się w wyznaczonym terminie na wizytę kontrolną w poradni onkologicznej. Dalsze losy chorej nie są znane.

## Dyskusja

Paranowotworowy zespół Cushinga dotyczy 1–5% chorych na SCLC [2–4]. W retrospektywnym badaniu klinicznym Nagy-Mignotte i wsp. wykazano, że współwystępowanie ektopowego wydzielania ACTH w drobno-komórkowym raku płuca wiąże się z większym zaawansowaniem nowotworu, gorszym stanem sprawności, gorszą odpowiedzią na leczenie systemowe i krótszym czasem przeżycia [4]. Za przyczynę gorszego rokowania — poza mniejszą wrażliwością na chemioterapię i większym stopniem zaawansowania — uznaje się większe ryzyko występowania zakażeń (w tym infekcji oportunistycznych i posocznicy, wynikających z hiperkortyzolemii) [1, 3, 4]. Z tego względu przed włączeniem leczenia systemowego zaleca się unormowanie kortyzolemii. W tym celu stosuje się inhibitory steroidogenezy oraz antagonistów glikokortykosteroidów (np. ketokonazol, mitotan, aminoglutetymid, metapyron) [1–4].

Paraneoplastyczny zespół Cushinga można różnicować z klasycznym zespołem Cushinga i nadmiernym przysadkowym wydzielaniem hormonu adrenokortykotropowego (chorobą Cushinga) na podstawie stężenia kortyzolu i ACTH w surowicy oraz badania TK głowy (wykluczenie guzów przysadki). Wykonywane w tym celu badania obejmują test prowokacji po podaniu 8 mg deksametazonu (2 mg deksametazonu doustnie co 6 godzin przez 2 doby — ocena stężenia kortyzolu w dobowej zbiórce moczu wyjściowo i w 2. dobie podawania deksametazonu) oraz test z oktreatydem [1, 3, 4]. Można również wykonać test stymulacyjny z kortykoliberyną, jednak ze względu na wrażliwość niektórych guzów wytwarzających ACTH na kortykoliberynę swoistość tego testu nie jest stuprocentowa. W przypadku ektopowego wydzielania ACTH nie dochodzi do hamowania wydzielania kortyzolu wskutek stałego wytwarzania hormonu adrenokortykotropowego.

Zespół Cushinga, związany z nadmiernym wydzielaniem ACTH, może powodować nadciśnienie tętnicze, hiperpigmentację skóry, zaburzenia psychiczne, obrzęki, nietolerancję glukozy, nieprawidłowy rozkład tkanki tłuszczowej, rozstępy skórne, osłabienie mięśni oraz zasadowicę hipokaliemiczną [1]. W paranowotworowym zespole Cushinga dominującymi objawami są raczej zaburzenia elektrolitowe, ponieważ hiperkortyzolemia jest stanem ostrym, a czas przeżycia chorych jest zbyt krótki, aby rozwinęły się cechy morfologiczne zespołu [3]. Przy podejrzeniu zespołu Cushinga ważne jest ustalenie źródła wydzielania ACTH na podstawie wspomnianych wcześniej testów. Do innych charakterystycznych cech zespołu ektopowego wydzielania ACTH, tak jak i pozostałych endokrynologicznych zespołów paraneoplastycznych, należą poprawa stanu hormonalnego

i ustępowanie objawów w trakcie skutecznego leczenia onkologicznego [2]. Leczenie polega na kontroli hiperkortyzolemii oraz powikłań metabolicznych i właściwej terapii przeciwnowotworowej.

## Podsumowanie

U opisanej chorej rozpoznano paraneoplastyczny zespół Cushinga na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego (cechy morfologiczne, podwyższona wartość stężenia ACTH w surowicy, hiperglikemia, hipokaliemia, limfopenia) oraz obecności typowego nowotworu, w przebiegu którego doszło do wystąpienia zespołu. U chorej nie przeprowadzono dodatkowych badań endokrynologicznych umożliwiających potwier-

dzenie ektopowego charakteru wydzielania ACTH. Odpowiednie leczenie objawowe wraz z aktywnym leczeniem przeciwnowotworowym umożliwiły uzyskanie istotnej poprawy stanu ogólnego pacjentki, częściowej odpowiedzi zmian nowotworowych i normalizacji stanu hormonalnego.

## Piśmiennictwo

1. Krzakowski M. Zespoły paranowotworowe. *Polska Medycyna Paliatywna* 2002; 1: 57–66.
2. Potempa M., Jonczyk P., Zalewska-Ziob M. Endokrynologiczne oblicze raka płuca. *Onkol. Prakt. Klin.* 2015; 11: 121–128.
3. Jeong C., Lee J., Ryu S. i wsp. A case of ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome in small cell lung cancer. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)* 2015; 7: 436–439.
4. Nagy-Mignotte H., Shestaeva O., Vignoud L. i wsp. Prognostic impact of paraneoplastic Cushing's syndrome in small-cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2014; 9: 497–505.