

Małgorzata Niemiec<sup>1</sup> , Aleksandra Niemiec<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lower Silesian Oncology Center in Wrocław, Poland

<sup>2</sup>Prof. K. Gibiński University Clinical Centre Medical University of Silesia in Katowice, Poland

# Endocrine and metabolic disorders in cancer patients

## Abstract

Endocrine and metabolic disorders can occur in the form of paraneoplastic syndrome and as a consequence of oncological treatment. The most common disorders include hypercalcaemia, ectopic production of vasopressin in the course of cancer, ectopic Cushing's syndrome and secondary osteoporosis. What should be taken into account during the diagnosis of endocrine disorders, is paraneoplastic syndrome that frequently precedes the occurrence of symptoms typical of a particular diagnosis, which could influence the proper orientation of the diagnostic process. During and after anticancer treatment, it is recommended that patients should be monitored for the possible development of acute or chronic metabolic and endocrine disorders which may pose a threat to their life or health.

*Palliat Med Pract* 2021; 15, 2: 203–211

**Key words:** cancer, palliative care, endocrine disorders, metabolic disorders

## Introduction

Endocrine disorders often coexist with cancer and can occur in patients with malignancies as primary abnormalities of endocrine glands, but also as paraneoplastic syndromes including, i.a., hypercalcaemia, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), or ectopic Cushing's syndrome. Frequently, paraneoplastic endocrine syndromes are the first manifestation preceding the clinical signs of cancer. An indicator confirming that cancer is the source of excessive hormone secretion in a patient is the presence of endocrinopathy, and its remission after oncological treatment [1].

## Hypercalcaemia in cancer patients

Hypercalcaemia of malignancy (HCM) is one of the most common disorders, and it can occur in 30% of cancer patients [2], usually with a more severe course compared to primary hyperparathyroidism [1]. In the course of neoplastic diseases, hypercalcaemia is an unfavourable prognostic factor, as the survival of patients with hypercalcaemia is usually limited to a few months [3]. Humoral hypercalcaemia of malignancy caused by increased synthesis of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) by neoplastic cells, is the main mechanism, characteristic of ca. 80% of HCM patients. Parathyroid hormone-related protein acts on osteoblasts and increases the synthesis of receptor activator of

### Address for correspondence:

Małgorzata Niemiec

Lower Silesian Oncology Center in Wrocław

e-mail: mniemiec@op.pl



*Palliative Medicine in Practice* 2021; 15, 2, 203–211

Copyright © Via Medica, ISSN 2545–0425, e-ISSN: 2545-1359

DOI: 10.5603/PMPI.2021.0012

This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

**Table 1. Clinical symptoms of hypercalcemia syndrome**

Disorders	Symptoms
Urinary tract disorders	Polyuria, hypercalciuria, nephrolithiasis
Gastrointestinal tract disorders	Lack of appetite, nausea, vomiting, constipation, cholelithiasis, pancreatitis, peptic ulcer disease
Cardiovascular system disorders	Hypertension, tachycardia, arrhythmia
Neuromuscular system disorders	Muscle weakness, transient paralysis of facial muscles
Cerebral symptoms	Headache, confusion, mood changes, anxiety, depression, drowsiness

**Table 2. Laboratory findings in the differential diagnosis of malignant hypercalcemia [2]**

Aetiology	PTH	PTHrP	1,25(OH)D	25(OH)D	Phosphorus
PTHrP-dependent	↓	↑	↓/N	↓/N/↑	↓
1,25(OH)D	↓	↓	↑	↓/N	↓
Ectopic PTH	↑	↓	↑	↓/N	↓
Vitamin D poisoning	↓	↓	↑	↑	N/↑

N — normal, ↓ — decrease, ↑ — increase

nuclear factor-kappa B ligand (RANKL). Osteoclasts are activated and bone is resorbed with the release of calcium into the bloodstream. Parathyroid hormone-related protein also increases renal reabsorption of calcium [4]. Neoplasms that excessively secrete PTHrP include squamous cell cancer, breast cancer, renal cell cancer, bladder cancer, ovarian cancer and non-Hodgkin's lymphoma [3].

The second mechanism of HCM is related to osteolysis. The process is mediated by cytokines that activate osteoclasts, such as interleukins (IL-1, IL-3, IL-6), tumour necrosis factor (TNF  $\alpha$ , TNF  $\beta$ ), lymphotoxin and prostaglandins. These factors increase the secretion of RANKL by osteoblasts, thereby stimulating bone resorption [5]. This mechanism accounts for approximately 20% of cases of hypercalcaemia of malignancy. It is most common in patients with multiple myeloma and breast cancer [3]. The third mechanism involves the extra-renal production of 1,25 dihydroxyvitamin D (calcitriol). It accounts for less than 1% of HCM cases and is usually found with Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphomas and some ovarian germ cell tumours. Calcitriol binds to receptors in the intestine, which results in increased reabsorption of calcium in the intestine leading to hypercalcaemia [5]. The fourth mechanism leading to hypercalcaemia in cancer patients involves the ectopic synthesis of parathyroid hormone (PTH). This mechanism of hypercalcaemia is found in ovarian cancer, lung cancer, sarcomas and neuroendocrine tumours [3]. The causes of hypercalcaemia also include osteolysis caused by bone metastasis. The highest risk occurs in breast cancer, multiple myeloma, prostate cancer, kidney cancer and lung cancer [6].

Hypercalcaemia is considered as mild when serum calcium level is below 3 mmol/L (less than 12 mg/dL), moderate — when calcium serum level is 3–3.5 mmol/L (12–14 mg/dL), and severe — when calcium serum level is higher than 3.5 mmol/L (more than 14 mg/dL) [3, 4]. As a result of hypercalcaemia, symptoms of hypercalcemia syndrome appear (Table 1): headaches, fatigue, muscle weakness, impaired consciousness, polyuria, polydipsia, nausea and vomiting [7]. Severe hypercalcaemia can lead to hypercalcaemic crisis which is an emergency situation in oncology and palliative medicine causing nausea, vomiting, abdominal pain, abnormal heart rhythm, polyuria, dehydration, impaired consciousness and coma [3].

The most important test is the assessment of serum calcium level adjusted for serum albumin; the levels of PTH, PTHrP, 25(OH)D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D should also be measured. These parameters are helpful in determining the causes of hypercalcaemia (Table 2). Determining serum phosphorus level is also justifiable, as hypercalcaemia can present with both hypo- and hyperphosphatemia; creatinine level enables the assessment of renal function [2, 4].

Hypercalcaemia is treated with intravenous infusions of 0.9% NaCl solution, the administration of loop diuretics if there are indications, and calcium level correction with antiresorptive drugs (bisphosphonates, calcitonin), and glucocorticosteroids. In patients with severe refractory hypercalcaemia, continuous renal replacement therapy should be considered [8]. With mild symptoms of hypercalcaemia, before the diagnosis is reached and anticancer treatment is introduced, adjunctive treatment should be instituted,

including isotonic hydration and a low-calcium diet. Medications used by the patient should be reviewed and the discontinuation of those that can cause hypercalcaemia should be considered.

Patients with moderate and severe hypercalcaemia require the prompt introduction of comprehensive treatment to reduce serum calcium levels. The first step is to stabilise the patient with intravenous fluid resuscitation with saline. Routine diuretics are not recommended, as they should be administered only to patients with fluid overload symptoms during intravenous hydration. Thiazide diuretics should not be used because they enhance calcium reabsorption [5]. In patients with severe symptoms and high calcium levels, the use of calcitonin should be considered, as it reduces blood calcium level by inhibiting osteoclast activity and increasing urinary calcium excretion. The dose of calcitonin for the treatment of hypercalcaemia is usually 4–8 IU/kg, administered intramuscularly or subcutaneously every 6–12 hours. Due to reduced reactivity and the possibility of tachyphylaxis, the time of its administration is usually limited to 48 hours [3].

Bisphosphonates which should be immediately administered by the intravenous route, are the standard of treatment for hypercalcaemia of malignancy. Bisphosphonates inhibit osteoclast activity and impair bone resorption [6]. Pamidronian and zoledronian are drugs that are commonly used in this case. The dose range for pamidronian is 60–90 mg by the intravenous route in a 2–4 hour intravenous infusion of 500 ml of saline. Zoledronic acid is usually administered as a 4 mg dose in a 15–30 minute intravenous infusion. If renal function is impaired, the dose of bisphosphonates may need to be adjusted. Approximately one week after the administration of bisphosphonates, serum calcium level should be determined. If the response to treatment is insufficient, the infusion can be repeated [3, 6]. Denosumab is recommended for the treatment of bisphosphonate-resistant hypercalcaemia. It is a human monoclonal antibody with a high affinity for the RANKL ligand that inhibits the differentiation and activation of osteoclasts and reduces their survival rate. The use of denosumab helps to reduce bone resorption and prevents the destruction of bone by cancer metastases [9]. The typical dose of denosumab is 120 mg subcutaneously on day 1, 8, 15 and 29, and once every 28 days thereafter [2, 9].

Cynakalcet is a medication registered for treating hypercalcaemia in patients with parathyroid cancer [3]. The treatment of choice for 1,25-dihydroxycholecalciferol (calcitriol)-dependent hypercalcaemia are corticosteroids that reduce the absorption of calcium from the gastrointestinal tract. The most common treatment involves the intravenous administration of

200–400 mg hydrocortisone daily for 3–5 days, and then oral prednisone at a daily dose of 10–20 mg for 7 days [4]. HCM is an unfavourable prognostic factor, and the correction of hypercalcaemia does not increase survival, it is therefore recommended that a palliative medicine specialist should participate in the treatment process [5].

## Secondary osteoporosis

Secondary osteoporosis is loss of bone mass resulting from a disease or treatment disrupting the balance between bone formation and resorption [10]. Osteoporosis is a serious and debilitating disease which can significantly deteriorate the quality of life; it most commonly occurs in the course of hematologic malignancies. Generalised osteopenia can be found in patients with multiple myeloma. Myeloma cells secrete receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL), osteoprotegerin, macrophage inflammatory protein (MIP-1 $\alpha$ ), and interleukins (IL-6 and IL-3) which stimulate bone resorption [11]. The treatment of breast cancer also leads to loss of bone mass and increases the risk of fractures, which is related to the increased risk of ovarian failure as a consequence of chemotherapy, corticosteroids used to reduce chemotherapy nausea and hormonal treatment [12]. What is more, premenopausal women with cancer of the reproductive organs treated with surgical castration and radiochemotherapy and men with prostate cancer who received androgen deprivation therapy should be considered as groups at higher risk of loss of bone tissue [13]. Patients with gastric cancer who have had a gastrectomy are also at higher risk of osteoporosis, which is related to malabsorption leading to calcium deficiency and vitamin D deficiency with subsequent secondary hyperparathyroidism [12].

Primary hyperparathyroidism caused by excessive secretion of parathyroid hormone by parathyroid adenoma or carcinoma is related to increased RANKL expression by osteoblast cells and increased osteoclast-mediated bone resorption. Excessive secretion of PTH initially causes loss of cortical bone mass, then also of cancellous bone mass. Causal treatment involves the surgical removal of the parathyroid glands [10]. Osteoporosis in the course of endogenous hypercortisolism can also be found in patients with an ectopic ACTH-secreting tumour or corticoliberin [14].

Osteoporosis in the course of neoplastic diseases is usually caused by chemotherapy, particularly with methotrexate, platinum derivatives, cyclophosphamide, 5-fluorouracil, and long-lasting (more than 6-month) treatment with glucocorticoids. Drug-induced osteoporosis in the chronic use of gluco-

corticoids is associated with significant loss of bone mass. Fractures occur in areas in which cancellous bone predominates, such as the vertebrae and neck of the femur [15]. Cancer chemotherapy has a toxic effect against osteoblasts and disrupts the secretion of sex hormones. Patients who receive chemotherapy combined with hormone therapy are more at risk of osteoporosis. In women with breast cancer, reduced bone mineral density is relatively common because the effects of the therapy coincide with premature menopause [16]. Bone mineral density should be monitored on a regular basis because the loss of bone mass is usually irreversible in adults. If the loss of bone mass is caused by a medication, the lowest dose should be sought so as to minimise the risk of loss of bone mass and fractures [10]. Lifestyle factors, such as smoking, excessive alcohol consumption and impaired mobility also increase the risk of osteoporotic fractures. It is extremely important to introduce properly supervised physiotherapy to strengthen muscles and reduce the risk of falling [12].

The treatment of osteoporosis includes bisphosphonans, vitamin D, and calcium supplementation; denosumab is an increasingly popular medication. In patients treated with aromatase inhibitors, high doses of glucocorticoids or anti-androgen medications, denosumab is administered subcutaneously, every 6 months at a dose of 60 mg, while for bone metastasis and multiple myeloma, a dose of 120 mg administered subcutaneously every 4 weeks is recommended [17].

### Ectopic vasopressin production in the course of neoplastic diseases

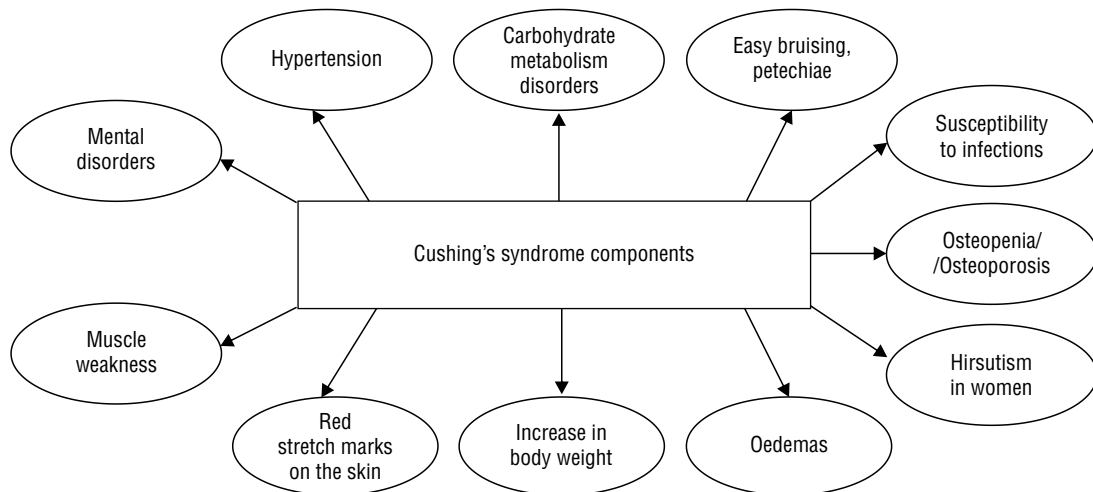
SIADH, or syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (vasopressin) hypersecretion, also called Schwartz-Bartter syndrome, can be caused by brain damage from traumas, surgical procedures, lung diseases, right heart failure, the use of medications such as, i.a., cytostatics, and cancer (it belongs to the group of paraneoplastic syndromes). In cancer patients, SIADH most commonly can be found in the course of lung cancer: small cell lung cancer (15%), bronchial neuroendocrine tumour, non-small cell lung cancer and pleural mesothelioma [18]. SIADH can also develop in the course of squamous cell carcinoma of the head and neck, thymoma, medullary thyroid cancer, pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumours, prostate cancer, carcinoid tumours, leukaemia and lymphomas [19, 20]. Excess of vasopressin increases water retention with normal sodium excretion leading to hyponatremia, reduced plasma osmolality and high urine osmolality [18]. Clinical si-

gns correlate with the deterioration of hyponatremia. In moderate hyponatremia (120–130 mmol/L), they include weakness, dizziness, nausea, and vomiting; in severe hyponatremia (below 120 mmol/L) — psychoneurological disorders: headaches, loss of orientation, seizures, confusion and coma and eventually, death due to brain oedema may occur [20]. The development of a neoplastic disease increases hypoxia which in turn increases the secretion of vasopressin by the posterior pituitary lobe and exacerbates water and electrolyte disturbances. Cancer-related hyponatremia worsens the prognosis, it is also an independent risk factor for death [19].

The management of SIADH in the settings of a neoplastic disease primarily consists in the treatment of the underlying disease. If radical treatment is impossible, or if severe hyponatremia with neurological signs is observed, symptomatic treatment is applied which involves limiting the administration of fluids to approx. 1–1,5 L per day and increasing the administration of sodium. In patients with mild asymptomatic hyponatremia, the amount of fluid intake is initially reduced to obtain a negative water balance. If possible, medications causing SIADH should be discontinued. In severe symptomatic hyponatremia, a 3% NaCl infusion is administered [21]. During the first 24 hours, serum sodium levels should not be corrected by more than 8–10 mmol/L [18, 22]. The treatment with a hypertonic saline solution should be discontinued after the symptoms subside, or after the maximum level of daily sodium correction is reached. In a severe and refractory course, the administration of vaptans (vasopressin type 2 receptor antagonist) should be considered [21]. The main objective of treating hyponatremia is to resolve neurological symptoms. Hyponatremia correction should be distributed in time to avoid osmotic demyelination syndrome [23]. Early detection of hyponatremia and its correction is significant in preventing and reversing neurological sequelae, it contributes to improving the quality of life and prognosis in cancer patients [21].

### Ectopic Cushing's syndrome

Ectopic ACTH-secretion syndrome (*adrenocorticotrophic hormone* secreted by extrapituitary neoplasm) includes symptoms of hypercortisolemia combined with hypokalemia, metabolic alkalosis and excessive skin pigmentation [24]. The above-mentioned syndrome accounts for 10% of Cushing's syndrome cases [25]. ACTH sources may include small-cell lung carcinoma (SCLC) and neuroendocrine carcinoma (NEC) of the bronchi; less commonly, neuroendocrine tumours in the thymus, gastrointestinal tract, i. a. insulinoma



**Figure 1.** Cushing's syndrome diagram

and gastrinoma [1]. In 15–20% of cases, the source of ACTH secretion cannot be localised [24]. The clinical picture of ectopic Cushing's syndrome largely depends on the type of ACTH-secreting tumour and the presence of distant metastases. Characteristic symptoms include weight gain, „moon face,” buffalo hump, oedema, hypertension, diabetes, striae, petechiae, hirsutism in women and personality changes (Fig. 1) [25]. Ectopic ACTH-secretion syndrome should be taken into consideration whenever there are rapidly increasing symptoms of hypercortisolemia combined with severe hypokalemia and high plasma ACTH levels.

Diagnostic imaging provides an assessment of tumour progression, which is essential in treatment optimisation. It includes computed tomography (CT) scan of the chest and abdomen, which enables detection of ectopically ACTH-secreting tumours — compared to MRI scan, the examination is more effective in identifying the primary origin of ectopically ACTH-secreting tumour [24]. Positron emission tomography (PET) is increasingly used in the diagnosis of tumours ectopically producing ACTH [26]. Clinical suspicion of Cushing's syndrome requires laboratory verification. The following procedures are needed for laboratory verification: i.a. 24 h urine collection for cortisol excretion, assessment of serum ACTH levels, assessment of serum and salivary cortisol levels, dexamethasone suppression test (measures whether ACTH secretion can be suppressed), corticotropin-releasing hormone stimulation test, assessment of the variability of morning and evening cortisol secretion [26].

The treatment of choice for small-cell lung cancer is chemotherapy; for neuroendocrine tumours – surgical removal. If resection of the ectopically ACTH-secreting tumour of primary origin is not possible, total bilateral adrenalectomy should be taken into account to save

life. In the pre-operative period, pharmacological treatment is used for managing symptoms of hypercortisolemia. Drugs are also used in the chronic treatment of hypercortisolemia in the case when radical treatment or bilateral adrenalectomy are not possible. Pharmacotherapy includes the use of steroidogenesis inhibitors, such as ketoconazole, metyrapone and mitotane (Table 3) [27].

Before surgical treatment for vital indications, normalisation of cortisol levels can be achieved by intravenous administration of etomidate [28]. Hypercortisolemia increases mortality and worsens prognosis, contributes to thromboembolic complications, diabetes, as well as it increases the risk of infections [25]. Patients with small-cell lung carcinoma have the poorest prognosis; a better prognosis is observed in patients with neuroendocrine tumours in the bronchi and pancreas, provided that hypercortisolemia is effectively controlled [29].

### Adrenal insufficiency

Adrenal insufficiency includes a set of clinical symptoms caused by relative or absolute cortisol deficiency. It may occur in the course of malignancies (most frequently in lymphomata), bilateral adrenal metastases, in conditions after adrenal surgery, after radiation therapy, after sudden withdrawal of long-term glucocorticosteroids, as well as in situations of increased need for corticosteroids, such as severe pain, stress or acute inflammatory conditions. Bilateral adrenal metastases most commonly occur in patients with advanced malignancies such as lung, breast, stomach and colorectal cancer, melanoma and non-Hodgkin's lymphoma [30]. Secondary adrenal insufficiency occurs when the hypothalamus or pituitary

**Table 3. Drugs used in hypercortisolemia**

Drug	Action mechanism	Initial dose	Maximum dose
<b>Metyrapone</b>	Reduces cortisol and corticosterone production by inhibiting the 11 $\beta$ -hydroxylation reaction in the adrenal cortex	250–500 mg, 3 times daily	1,500 mg, 4 times daily per os
<b>Ketoconazole</b>	Inhibits 11 $\beta$ -hydroxylase and 17,20-lyase in the steroid synthesis pathway	200 mg, 2 times daily per os	400 mg, 3 times daily per os
<b>Mitotane</b>	The biochemical mechanism of action of mitotane is not known. This drug does not damage adrenal cortex cells, it modifies peripheral steroid metabolism and directly inhibits adrenal cortex function	500 mg every night, the dose may be gradually increased to 1,000 mg, 2–3 times daily per os	6 g daily per os
<b>Etomidate</b>	Inhibits 11 $\beta$ -hydroxylase, 18-hydroxylase and 17,20-lyase	Only available for intravenous administration, significant caution is required during use due to sedative effects of the drug	

gland is damaged as a result of neoplastic proliferation or treatment used (surgery, radiation therapy) [31]. Adrenal insufficiency can be chronic or acute, leading to adrenal crisis that is an immediate life-threatening condition. Clinical symptoms include fatigue, muscle weakness, nausea, vomiting, abdominal pain resembling acute abdomen, hypotonia, dehydration, hyponatremia, hyperkalemia, hypoglycaemia [32]. Adrenal failure treatment is based on the administration of replacement doses of glucocorticosteroids, with hydrocortisone as the basic medication. Treatment of adrenal crisis involves intravenous administration of hydrocortisone, usually in the dose of 50–100 mg in repeated injections, administered every 6 hours, as well as the administration of fluids supplementing sodium deficiency. Once the patient is stabilized, efforts should be made to restore the daily rhythm of cortisol secretion with the use of hydrocortisone, 20–30 mg per day, in 2–3 doses [33]. Markers of proper treatment include normalization of blood pressure and electrolyte results as well as improvement in the way the patient feels.

### Hypoglycaemia in cancer patients

Hypoglycaemia may be associated with the presence of a tumour located within the pancreatic cells (insulinoma), which is a rare malignancy, occurring in 1–4 persons per million in the general population, either spontaneously or as part of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1). Although in 90% of cases they are benign, they can cause life-threatening hypoglycaemia [34]. Whipple's triad — hypoglycaemia, symptoms occur while fasting and subside after the administration of carbohydrates — is characteristic of insulinoma. Symptoms include sweating, hand tremors, palpitations, nausea, hunger attacks, periodic visual impairment and impaired consciousness. The

treatment is based on a surgical procedure [35]. Somatostatin analogues — octreotide 20–30 mg intramuscularly, every 28 days, or lanreotide, 90–120 mg, intravenously, every 4–6 weeks, as well as with frequent consumption of meals are methods of hypoglycaemia prevention [36].

Hypoglycaemia may be of paraneoplastic nature associated with extra-pancreatic tumours. Non-islet cell tumour hypoglycaemia (NICH) is caused by overproduction of insulin-like growth factor 2 (IGF-2) and its precursors which may activate the insulin receptor. Non-islet hypoglycaemia occurs mainly in mesenchymal and epithelial tumours. Hepatocellular carcinoma, fibrosarcomas and lymphomas are the most frequent neoplasms associated with NICH [37]. NICH is a rare, but serious disease that causes hypoglycaemia. Due to recurring hypoglycaemia attacks, neuroglycopenic symptoms, i.e. disorientation, psychosis, amnesia and seizures, may be dominant. Surgery is the first line treatment. Supplementation with glucose solutions is administered in the treatment of acute attacks of hypoglycaemia. In the case of chronic hypoglycaemia, growth hormones or glucocorticoids can also be considered [37, 38].

### Carcinoid syndrome

Carcinoid syndrome is characterized by the secretion of humoral factors: prostaglandins, bradykinin, histamine and serotonin. It constitutes a paraneoplastic syndrome that usually occurs in the case of a neuroendocrine tumour (NET) localized in the small intestine and, more rarely, in the lungs or pancreas. Its typical symptoms include sudden reddening of the face and neck, tachycardia, dizziness, excessive sweating, diarrhoea as well as bronchospasm. In the event of the long-term disease, due to excess serotonin, fibrosis of heart valves, endocardium, lungs and

**Table 4. Laboratory parameters for ATLS according to the Cairo-Bishop classification [44]**

<b>Uric acid</b>	≥ 8 mg/dl or a 25% increase from the baseline
<b>Potassium</b>	≥ 6 mmol/l or a 25% increase from the baseline
<b>Phosphates</b>	≥ 6.5 mg/dl in children and ≥ 4.5 mg/dl in adults or a 25% increase from the baseline
<b>Calcium</b>	≤ 1,75 7 mg/dl or a 25% decrease from the baseline

**Table 5. Clinical criteria for ATLS according to the Cairo-Bishop classification [44]**

1. Creatinine levels ≥ 1.5 times the upper limit of normal (ULN)
2. Cardiac arrhythmia/sudden death
3. Seizure disorder

retroperitoneal space occurs. Diagnosis is made on the basis of symptomatology and excessive urinary secretion of 5-hydroxyindoleacetic acid. Resection of the neuroendocrine tumour after prior treatment with somatostatin analogue is most effective [39, 40].

### Acute tumour lysis syndrome

Acute tumour lysis syndrome (ATLS) is an oncological emergency. It is a life-threatening metabolic disorder that occurs as a result of fast and massive lysis of cancer cells [41]. Acute tumour lysis syndrome most often occurs at the beginning of chemotherapy, when a large number of cancer cells are being destroyed. Cases of ATLS have also been observed after radiotherapy, glucocorticoid treatment as well as hormonal and biological therapy [42]. Tumour lysis is observed in the case of large neoplasms and fast proliferation of cancer cells. The amount of cellular components released into the bloodstream as a result of tumour lysis exceeds the secretory capacity of the kidneys, resulting in electrolyte and metabolic disorders, including hyperkalemia, hyperphosphatemia, hyperuricemia and hypocalcaemia. Life-threatening complications include arrhythmias caused by hyperkalemia or hypocalcaemia and kidney failure caused by hyperuricemia or hyperphosphatemia [43]. Acute tumour lysis syndrome most often accompanies highly malignant lymphomas, acute lymphoblastic leukaemia and acute myeloid leukaemia. ATLS has also been observed in patients with multiple myeloma and solid tumours: small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, sarcomas, breast cancer, bladder cancer and ovarian cancer [41]. Clinical symptoms include acute kidney failure, circulatory function disorders, neurological disorders in the form of seizures and disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC). In the

ATLS classification by Cair and Bishop, the syndrome is evaluated taking into account laboratory and clinical parameters.

According to laboratory criteria, at least two of the following metabolic abnormalities must occur 3 days before or up to 7 days after the beginning of treatment: hyperuricemia, hyperphosphatemia, hyperkalemia, or hypocalcaemia (Table 4). Clinical acute tumour lysis syndrome is diagnosed when the clinical parameters of ATLS are accompanied by at least one of the following symptoms: increased creatinine levels, seizures, heart arrhythmia or death (Table 5) [44].

The risk of ATLS should be evaluated in cancer patients, especially those treated with cytostatic agents. Before chemotherapy, patients should be intensely hydrated, 2–3 l per day, maintaining urine output at the level of 100 - 200 ml per hour, which significantly decreases the risk of uric acid or calcium phosphate deposition in renal tissue or tubules [43]. One to two days before chemotherapy, patients should prophylactically receive 100 mg of allopurinol every 8 hours (maximum dose 10 mg/kg of body weight per day) to prevent tumour lysis syndrome. It should be continued for 3 — to days until the level of uric acid in serum is normalized. If oral administration is not possible, the drug can be administered intravenously. The medication reduces uric acid concentration in plasma and urine through the inhibition of the activity of xanthine oxidase [44]. If acute tumour lysis syndrome does occur, intense fluid resuscitation should be conducted. If necessary, a loop diuretic can be applied to maintain urine output above 3 l per day. If severe hyperuricemia persists, treatment with rasburicase (the recommended dose is 0.20 mg per kg of body weight per day, once a day through a 30-minute intravenous infusion), which causes degradation of uric acid, should be considered [41]. Studies comparing rasburicase with allopurinol in the treatment of ATSL have shown better results of rasburicase [43]. It is necessary to reverse ionic and metabolic disturbances. To prevent life-threatening arrhythmias, hyperkalemia should be immediately reduced by administering intravenous glucose infusions with insulin, which moves potassium to the intracellular space, and beta-mimetics, such as salbutamol, which enhance the effects of insulin and glucose. Oral or rectal administration of polystyrene

ne sulfonate (Resonium) should also be considered, taking into account the risk of colonic necrosis [45]. Administration of calcium gluconate in hyperkalemia decreases the risk of arrhythmia. Aluminium hydroxide is administered orally in the treatment of hyperphosphatemia to reduce intestinal phosphate absorption. Patients with hyperphosphatemia should not receive calcium infusions as it may lead to the depletion of calcium phosphate in renal tubules. In the case of acute renal failure, dialysis may be necessary.

## Other paraneoplastic syndromes

Rarer neoplasm-induced endocrine disorders include ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH) causing symptoms of acromegaly; production of pregnancy-unrelated human chorionic gonadotropin (hCG) causing, for a. gynecomastia; neoplastic osteomalacia caused by secretion of phosphatonins (e.g. FGF23, FRP4) inhibiting renal phosphate reabsorption by tumours [38, 46]. There are reports of single cases of patients with ectopic secretion of gonadotropins FSH and LH secondary to neuroendocrine pancreatic cancer, cholangiocarcinoma and gastric cancer as well as small cell lung cancer [46].

## Summary

Endocrine and metabolic disorders represent paraneoplastic syndromes and they result from cancer treatment. Particular attention should be paid to paraneoplastic syndromes that frequently help in the diagnosis of cancer before the onset of other symptoms typical of given cancer. Paraneoplastic syndromes may contribute to the diagnosis in a shorter period of time, resulting in faster initiation of treatment. They are also used for monitoring of therapy progress [47]. Endocrine and metabolic complications are also common sequelae of anticancer treatment and they can occur during and many years after treatment. They are most frequently an unfavorable prognostic factor, therefore, long-term follow-up and monitoring of hormone levels, ionogram and other biochemical parameters are of great importance. Given the unfavorable prognosis of cancer patients with endocrine and metabolic disorders, early involvement of palliative care team in the treatment process should be taken into account, and treatment goals should be carefully discussed with the patient and their family.

## Declaration of conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

## Funding

None declared.

## References

1. Dec M, Ryczak E, Borowicz B, et al. Zaburzenia hormonalne w chorobach nowotworowych. *Oncology and Radiotherapy*. 2016; 4(38): 46–49.
2. Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. *J Oncol Pract*. 2016; 12(5): 426–432, doi: [10.1200/JOP.2016.011155](https://doi.org/10.1200/JOP.2016.011155), indexed in Pubmed: [27170690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27170690/).
3. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. *N Am J Med Sci*. 2015; 7(11): 483–493, doi: [10.4103/1947-2714.170600](https://doi.org/10.4103/1947-2714.170600), indexed in Pubmed: [26713296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26713296/).
4. Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1779–1788, doi: [10.2147/TCRM.S83681](https://doi.org/10.2147/TCRM.S83681), indexed in Pubmed: [26675713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26675713/).
5. Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, et al. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(5): 377–386, doi: [10.3322/caac.21489](https://doi.org/10.3322/caac.21489), indexed in Pubmed: [30240520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30240520/).
6. Rucińska M. Stany nagłe w medycynie paliatywnej. In: Ciałkowska-Rysz A, de Walden-Gałuszko K. ed. *Medycyna paliatywna*. PZWL, Warszawa 2015: 250.
7. Seccareccia D. Cancer-related hypercalcemia. *Can Fam Physician*. 2010; 56(3): 244–6, e90, indexed in Pubmed: [20228307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20228307/).
8. Misiowski W. Hiperkalcemia. In: Zgliczyński W. ed. *Wielka Interna. Endokrynologia. Tom 1. Medical Tribune, Warszawa 2020: 384–391*.
9. Narayanan P. Denosumab: A comprehensive review. *South Asian J Cancer*. 2013; 2(4): 272–277, doi: [10.4103/2278-330X.119895](https://doi.org/10.4103/2278-330X.119895), indexed in Pubmed: [24455656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24455656/).
10. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173(3): R131–R151, doi: [10.1530/EJE-15-0118](https://doi.org/10.1530/EJE-15-0118), indexed in Pubmed: [25971649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25971649/).
11. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia*. 2009; 23(3): 435–441, doi: [10.1038/leu.2008.336](https://doi.org/10.1038/leu.2008.336), indexed in Pubmed: [19039321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19039321/).
12. Drake MT. Osteoporosis and cancer. *Curr Osteoporos Rep*. 2013; 11(3): 163–170, doi: [10.1007/s11914-013-0154-3](https://doi.org/10.1007/s11914-013-0154-3), indexed in Pubmed: [23877475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23877475/).
13. Nishio K, Tanabe A, Maruoka R, et al. Bone mineral loss induced by anticancer treatment for gynecological malignancies in premenopausal women. *Endocr Connect*. 2013; 2(1): 11–17, doi: [10.1530/EC-12-0043](https://doi.org/10.1530/EC-12-0043), indexed in Pubmed: [23781313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23781313/).
14. Bolanowski M. Osteoporoza wtórna. In: Zgliczyński W. ed. *Wielka Interna. Endokrynologia. Tom 1. Medical Tribune, Warszawa 2020: 467–469*.
15. Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, et al. Management of Osteoporosis in Survivors of Adult Cancers With Nonmetastatic Disease: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019; 37(31): 2916–2946, doi: [10.1200/JCO.19.01696](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01696), indexed in Pubmed: [31532726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31532726/).
16. Magnowski P, Wolski H, Magnowska M, et al. Bone loss in women with malignant genital neoplasms. *Polish Gynaecology*. 2014; 85(12): 955–960, doi: [10.17772/gp/1889](https://doi.org/10.17772/gp/1889).
17. Lewiecki EM. New and emerging concepts in the use of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018; 10(11): 209–223, doi: [10.1177/1759720X18805759](https://doi.org/10.1177/1759720X18805759), indexed in Pubmed: [30386439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30386439/).



18. McDonald P, Lane C, Rojas GE, et al. Syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone in non-small cell lung carcinoma: a case report. *Ecancermedicalscience*. 2012; 6: 279, doi: [10.3332/ecancer.2012.279](https://doi.org/10.3332/ecancer.2012.279), indexed in Pubmed: [23233867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23233867/).
19. Castillo JJ, Glezerman IG, Boklage SH, et al. The occurrence of hyponatremia and its importance as a prognostic factor in a cross-section of cancer patients. *BMC Cancer*. 2016; 16: 564, doi: [10.1186/s12885-016-2610-9](https://doi.org/10.1186/s12885-016-2610-9), indexed in Pubmed: [27473121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27473121/).
20. Marquina G, Gomez-Hoyos E, Runkle I. The management of hyponatremia in cancer patients: a practical view in Spain. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*. 2020; 2020, doi: [10.20517/2394-4722.2019.39](https://doi.org/10.20517/2394-4722.2019.39).
21. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Oncologist*. 2012; 17(6): 756–765, doi: [10.1634/theoncologist.2011-0400](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0400), indexed in Pubmed: [22618570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22618570/).
22. Onitilo AA, Kio E, Doi SAR. Tumor-related hyponatremia. *Clin Med Res*. 2007; 5(4): 228–237, doi: [10.3121/CMR.2007.762](https://doi.org/10.3121/CMR.2007.762), indexed in Pubmed: [18086907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18086907/).
23. Witek P. Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu hiponatremii. *Postępy Nauk Medycznych*. 2008; 21: 75–82.
24. Witek P, Misiorowski W, Zgliczyński W. Zespoły ektopowego wydzielania hormonów. In: Zgliczyński W. ed. *Wielka Interna. Endokrynologia. Tom 2. Medical Tribune, Warszawa 2020*: 259–275.
25. Cieszyński Ł, Berendt-Obołończyk M, Szulc M, et al. Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion. *Endokrynol Pol*. 2016; 67(4): 458–471, doi: [10.5603/EP.a2016.0055](https://doi.org/10.5603/EP.a2016.0055), indexed in Pubmed: [27387249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27387249/).
26. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol*. 2020; 182(4): R29–R58, doi: [10.1530/EJE-19-0877](https://doi.org/10.1530/EJE-19-0877), indexed in Pubmed: [31999619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31999619/).
27. Sharma ST, Nieman LK. Cushing's syndrome: all variants, detection, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011; 40(2): 379–91, viii, doi: [10.1016/j.ecd.2011.01.006](https://doi.org/10.1016/j.ecd.2011.01.006), indexed in Pubmed: [21565673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21565673/).
28. Carroll TyB, Peppard WJ, Herrmann DJ, et al. Continuous Etomidate Infusion for the Management of Severe Cushing Syndrome: Validation of a Standard Protocol. *J Endocr Soc*. 2019; 3(1): 1–12, doi: [10.1210/je.2018-00269](https://doi.org/10.1210/je.2018-00269), indexed in Pubmed: [30560224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30560224/).
29. Juszcak A, Grossman A. Postępowanie w chorobie Cushinga – od testu diagnostycznego do leczenia. *Endokrynol Pol*. 2013; 64(2): 166–174.
30. Carvalho F, Louro F, Zakout R. Adrenal Insufficiency in Metastatic Lung Cancer. *World J Oncol*. 2015; 6(3): 375–377, doi: [10.14740/wjon890w](https://doi.org/10.14740/wjon890w), indexed in Pubmed: [28983332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983332/).
31. Papierska L. Niedoczynność kory nadnerczy. In: Zgliczyński W. ed. *Wielka Interna. Endokrynologia. Tom 2. Medical Tribune, Warszawa 2020*: 22–32.
32. Ciałkowska-Rysz A. Zaburzenia metaboliczne i hormonalne. In: Ciałkowska-Rysz A, Dzierżanowski T. ed. *Medycyna Paliatywna. Termedia, Poznań 2019*: 262–265.
33. Bednarczuk T, Kasperlik-Zaluska A. Choroby układu wewnątrzwydzielniczego. In: *Interna Szczeklika 2020. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020*: 1432–1438.
34. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(6): 829–837, doi: [10.3748/wjg.v19.i6.829](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i6.829), indexed in Pubmed: [23430217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23430217/).
35. Shin JJ, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol*. 2010; 6(2): 229–237, doi: [10.2217/fon.09.165](https://doi.org/10.2217/fon.09.165), indexed in Pubmed: [20146582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20146582/).
36. Handkiewicz-Junak D. Nowotwory neuroendokrynne wysoko zróżnicowane. In: Płaczkiewicz-Jankowska E. ed. *Interna Szczeklika Mały Podręcznik 2020/2021. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020*: 887–891.
37. Garla V, Sonani H, Palabindala V, et al. Non-islet Cell Hypoglycemia: Case Series and Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 316, doi: [10.3389/fendo.2019.00316](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00316), indexed in Pubmed: [31156561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31156561/).
38. Potempa M, Jonczyk P, Zalewska-Ziob M. Endokrynologiczne oblicze raka płuca. *Onkol Prakt Klin*. 2015; 11(3): 121–128.
39. Rubin de Celis Ferrari AC, Glasberg J, Riechelmann RP. Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018; 73(suppl 1): e490s, doi: [10.6061/clinics/2018/e490s](https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e490s), indexed in Pubmed: [30133565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30133565/).
40. Ito T, Lee L, Jensen RT. Carcinoid-syndrome: recent advances, current status and controversies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018; 25(1): 22–35, doi: [10.1097/MED.0000000000000376](https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000376), indexed in Pubmed: [29120923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29120923/).
41. Lewis MA, Hendrickson AW, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: Pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61(5): 287–314, doi: [10.3322/caac.20124](https://doi.org/10.3322/caac.20124), indexed in Pubmed: [21858793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21858793/).
42. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med*. 2011; 364(19): 1844–1854, doi: [10.1056/NEJMra0904569](https://doi.org/10.1056/NEJMra0904569), indexed in Pubmed: [21561350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21561350/).
43. Muslimani A, Chisti MM, Wills S, et al. How we treat tumor lysis syndrome. *Oncology (Williston Park)*. 2011; 25(4): 369–375, indexed in Pubmed: [21618960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21618960/).
44. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*. 2004; 127(1): 3–11, doi: [10.1111/j.1365-2141.2004.05094.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05094.x), indexed in Pubmed: [15384972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15384972/).
45. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med*. 2011; 364(19): 1844–1854, doi: [10.1056/NEJMra0904569](https://doi.org/10.1056/NEJMra0904569), indexed in Pubmed: [21561350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21561350/).
46. Dec M, Ryczak E, Borowicz B, Małecka-Massalska T. Rzadkie zaburzenia hormonalne w chorobach nowotworowych. *Oncology and Radiotherapy*. 2016; 4(38): 43–45.
47. Dimitriadis GK, Angelousi A, Weickert MO, et al. Paraneoplastic endocrine syndromes. *Endocr Relat Cancer*. 2017; 24(6): R173–R190, doi: [10.1530/ERC-17-0036](https://doi.org/10.1530/ERC-17-0036), indexed in Pubmed: [28341725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28341725/).

Małgorzata Niemiec<sup>1</sup> , Aleksandra Niemiec<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

<sup>2</sup>Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. K. Gibińskiego, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

# Zaburzenia endokrynologiczne i metaboliczne u chorych na nowotwory

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Niemiec M., Niemiec A., Endocrine and metabolic disorders in cancer patients. *Palliat. Med. Pract.* 2021, tom 15, nr 2: 203–211.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Streszczenie

Zaburzenia endokrynologiczne i metaboliczne mogą wystąpić w postaci zespołu paranowotworowego i jako konsekwencje stosowanego leczenia onkologicznego. Do najczęstszych zaburzeń należą hiperkalcemia, ektopowa produkcja wazopresyny w przebiegu nowotworu, ektopowy zespół Cushinga i osteoporoza wtórna. Podczas diagnostyki zaburzeń wydzielania wewnętrznego należy brać pod uwagę zespół paranowotworowy, który niejednokrotnie poprzedza wystąpienie objawów typowych dla danego rozpoznania, co może wpłynąć na właściwe ukierunkowanie procesu diagnostycznego. Podczas i po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego zalecane jest monitorowanie pacjentów w zakresie możliwego rozwoju ostrych lub przewlekłych zaburzeń metabolicznych i endokrynologicznych, które mogą stanowić zagrożenie zdrowia lub życia chorych.

*Palliat Med Pract* 2021; 15, 2: 212–221

Słowa kluczowe: nowotwory, opieka paliatywna, zaburzenia endokrynologiczne, zaburzenia metaboliczne

## Wstęp

Zaburzenia wydzielania wewnętrznego często współistnieją z nowotworami i mogą występować u chorych na nowotwory złośliwe, jako pierwotne nieprawidłowości funkcjonowania gruczołów dokrewnych, ale także jako zespoły paranowotworowe, między innymi hiperkalcemia, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*) lub ektopowy zespół Cushinga. Niejednokrotnie endokrynne zespoły paranowotworowe

stanowią pierwszą manifestację i wyprzedzają objawy kliniczne nowotworu. Wskaźnikiem potwierdzającym, że nowotwór jest źródłem nadmiernego wydzielania hormonów jest obecność endokrynopatii u pacjenta, zaś po leczeniu onkologicznym jej remisja [1].

## Hiperkalcemia u chorych na nowotwory

Jednym z najczęstszych zaburzeń jest hiperkalcemia (HCM, *hypercalcemia of malignancy*), która może występować u 30% chorych na nowotwory [2], zwykle

## Adres do korespondencji:

Małgorzata Niemiec

Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

e-mail: [mniemiec@op.pl](mailto:mniemiec@op.pl)



*Palliative Medicine in Practice* 2021; 15, 2, 212–221

Copyright © Via Medica, ISSN 2545–0425, e-ISSN: 2545–1359

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

Tabela 1. Objawy kliniczne zespołu hiperkalcemicznego

Zaburzenia czynności	Objawy
Układu moczowego	Wielomocz, hiperkalciuria, kamica nerkowa
Przewodu pokarmowego	Brak apetytu, nudności, wymioty, zaparcia, kamica dróg żółciowych, zapalenie trzustki, choroba wrzodowa żołądka
Układu sercowo-naczyniowego	Nadciśnienie tętnicze, tachykardia, niemierność
Układu nerwowo-mięśniowego	Oslabienie siły mięśni, przemijające porażenie mięśni twarzy
Objawy mózgowie	Bóle głowy, zaburzenia orientacji, zmiany nastroju, lęk, depresja, senność

z cięższym przebiegiem w porównaniu z pierwotną nadczynnością przytarczyc [1]. Hiperkalcemia w przebiegu choroby nowotworowej stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy, czas przeżycia pacjentów z hiperkalcemią ogranicza się zwykle do kilku miesięcy [3]. Głównym mechanizmem, znamienym dla około 80% chorych z HCM, jest humoralna hiperkalcemia złośliwa spowodowana zwiększoną syntezą białka podobnego do parathormonu (PTHrP, *parathormone-related protein*) przez komórki nowotworowe. Białko podobne do parathormonu działa na osteoblasty i zwiększa syntezę RANKL (receptora aktywującego czynnik jądrowy  $\kappa$ B [receptor activator for nuclear factor  $\kappa$ B ligand]). Następuje aktywacja osteoklastów i resorpcja kości z uwolnieniem wapnia do krwiobiegu. Białko podobne do parathormonu zwiększa również reabsorpcję wapnia w nerkach [4]. Do nowotworów wydzielających w nadmiarze PTHrP należą rak płaskonabłonkowy, rak piersi, rak nerki, rak pęcherza, rak jajnika i chłoniak nieziarniczny [3].

Drugi mechanizm HCM wiąże się z osteolizą kości. W tym procesie pośredniczą cytokiny aktywujące osteoklasty, takie jak interleukiny (IL-1, IL-3, IL-6), czynnik martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  [tumor necrosis factor]), limfotoksyna i prostaglandyny. Czynniki te powodują zwiększone wydzielanie RANKL przez osteoblasty, przez co stymulują resorpcję kości [5]. Mechanizm ten stanowi około 20% przypadków hiperkalcemii złośliwej. Najczęściej występuje u chorych na szpiczaka mnogiego i raka piersi [3]. Trzeci mechanizm obejmuje poza nerkową produkcję 1,25-dihydroksywitamiны D (kalcytriolu). Odpowiada za mniej niż 1% przypadków HCM, zwykle pojawia się w chłoniaku Hodgkina, chłoniakach nieziarnicznych i niektórych nowotworach zarodkowych jajnika. Kalcytriol wiąże się z receptorami w jelicie, co prowadzi do zwiększonego zwrotnego wchłaniania wapnia w jelicie, prowadząc do hiperkalcemii [5]. Czwarty mechanizm, który prowadzi do hiperkalcemii u chorych na nowotwory, obejmuje ektopową syntezę parathormonu (PTH, *parathormone*). W tym mechanizmie hiperkalcemia ujawnia się w raku jajnika, płuca, mięsakach i guzach

neuroendokrynnych [3]. Do przyczyn hiperkalcemii należy także osteoliza wywołana przerzutami nowotworowymi do kości. Największe ryzyko występuje w przypadku raka piersi, szpiczaka mnogiego, raka gruczołu krokowego, raka nerki i raka płuca [6].

Hiperkalcemia łagodna dotyczy pacjentów ze stężeniem wapnia w surowicy poniżej 3 mmol/l (poniżej 12 mg/dl), umiarkowana ze stężeniem wapnia w surowicy 3–3,5 mmol/l (12–14 mg/dl), ciężka — stężenie wapnia w surowicy wynosi powyżej 3,5 mmol/l (powyżej 14 mg/dl) [3, 4]. Wskutek narastania hiperkalcemii pojawiają się objawy zespołu hiperkalcemicznego (tab. 1): bóle głowy, zmęczenie, osłabienie siły mięśniowej, zaburzenia świadomości, poliuria, polidypsja, nudności i wymioty [7]. Ciężka hiperkalcemia może prowadzić do przełomu hiperkalcemicznego, który należy do stanów nagłych w onkologii i w medycynie paliatywnej, występują nudności, wymioty, bóle brzucha, zaburzenia rytmu serca, wielomocz, odwodnienie, zaburzenia świadomości i śpiączka [3].

Podstawowym badaniem jest ocena stężenia wapnia w surowicy krwi skorygowanego wartością stężenia albuminy, należy również zmierzyć stężenie PTH, PTHrP, 25(OH)D i 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Znajomość tych parametrów jest pomocna przy określaniu przyczyn hiperkalcemii (tab. 2). Zasadne jest określenie stężenia fosforu w surowicy, ponieważ hiperkalcemia może przebiegać zarówno z hipofosfatemią, jak i z hiperfosfatemią, stężenie kreatyniny pozwala na ocenę czynności nerek [2, 4].

Leczenie hiperkalcemii polega na nawadnianiu 0,9% NaCl drogą dożylną, podawaniu diuretyków pętlowych, jeżeli istnieją wskazania i korekcji stężenia wapnia przy użyciu leków antyresorpcyjnych (bisfosfoniany, kalcytonina), glikokortykosteroidów. U pacjentów z ciężką hiperkalcemią oporną na leczenie wskazane jest rozważenie ciągłej terapii nerkozastępczej [8]. Przy łagodnych objawach hiperkalcemii, do czasu ustalenia rozpoznania i rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego, należy włączyć leczenie wspomagające, które obejmuje nawadnianie płynem izotonicznym i stosowanie diety o niskiej zawartości

Tabela 2. Wyniki badań laboratoryjnych w diagnostyce różnicowej hiperkalcemii złośliwej [2]

Etiologia	PTH	PTHrP	1,25(OH)D	25(OH)D	Fosfor
PTHrP zależne	↓	↑	↓/N	↓/N/↑	↓
1,25(OH)D	↓	↓	↑	↓/N	↓
PTH ectopowe	↑	↓	↑	↓/N	↓
Zatrucie witaminą D	↓	↓	↑	↑	N/↑

N — norma, ↓ — spadek, ↑ — wzrost. PTH (*parathormone*) — parathormon; PTHrP (*parathormone-related protein*) — białko podobne do parathormonu

wapnia. Należy dokonać przeglądu leków stosowanych przez pacjenta i rozważyć odstawienie tych, które mogą powodować hiperkalcemię.

Pacjenci z umiarkowaną i ciężką hiperkalcemią wymagają szybkiego wdrożenia kompleksowego leczenia, które obniży stężenie wapnia w surowicy. Pierwszym krokiem jest ustabilizowanie stanu pacjenta poprzez dożylną resuscytację płynową za pomocą soli fizjologicznej. Nie jest zalecane rutynowe podawanie diuretyków, które powinny być stosowane jedynie pacjentom z objawami przeciążenia płynami podczas dożylnego nawadniania. Nie należy podawać diuretyków tiazydowych, ponieważ nasilają reabsorpcję wapnia [5]. U chorych z nasilonymi objawami i wysokim stężeniem wapnia należy rozważyć stosowanie kalcytoniny, która obniża stężenie wapnia we krwi poprzez hamowanie aktywności osteoklastów i zwiększenie wydalania wapnia z moczem. Dawka kalcytoniny w leczeniu hiperkalcemii wynosi najczęściej 4–8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc., podawana co 6–12 godzin drogą domięśniową lub podskórną. Ze względu na zmniejszoną reaktywność i możliwość rozwoju tachyfilaksji, czas podażu jest zwykle ograniczony do 48 godzin [3].

Standard leczenia hiperkalcemii złośliwej stanowią bisfosfoniany, które należy niezwłocznie podać drogą dożylną. Bisfosfoniany hamują aktywność osteoklastów i upośledzenie resorpcji kości [6]. Powszechnie stosowane są pamidronian i zoledronian. Zakres dawek pamidronianu wynosi 60–90 mg podanych dożylnie w 2–4 godzinny wlew w 500 ml soli fizjologicznej. Kwas zoledronowy podawany jest zazwyczaj w dawce 4 mg w dożylnym wlewie w czasie 15–30 minut. W przypadku zaburzeń czynności nerek może być konieczne skorygowanie dawki bisfosfonianów. Po około 1 tygodniu od podania bisfosfonianów należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy. Jeżeli odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, można powtórzyć wlew [3, 6]. W leczeniu hiperkalcemii odpornej na bisfosfoniany zalecane jest stosowanie denosumabu. Jest to ludzkie przeciwciało monoklonalne o znacznym powinowactwie do ligandu RANKL, które powoduje hamowanie różnicowania, aktywacji i czasu przeżycia osteoklastów. Stosowanie denosumabu przyczynia się do redukcji resorpcji kości, a także

zapobiega niszczeniu kośćca przez przerzuty nowotworowe [9]. Typowa dawka denosumabu wynosi 120 mg drogą podskórną w dniach 1, 8, 15 i 29, a następnie raz co 28 dni [2, 9].

Do leczenia hiperkalcemii u pacjentów z rakiem przytarczyc zarejestrowany jest cynakalcet [3]. W przypadku hiperkalcemii zależnej od 1,25-dihydrocholekalcyferolu (kalcytriol) leczeniem z wyboru są kortykosteroidy, które zmniejszają wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego. Najczęściej leczenie polega na podawaniu hydrokortyzonu w dawce 200–400 mg/dobę drogą dożylną przez 3–5 dni, po czym prednizonu drogą doustną w dawce 10–20 mg/dobę przez okres 7 dni [4]. Hiperkalcemia jest złym wskaźnikiem prognostycznym, a korekta hiperkalcemii nie wydłuża czasu przeżycia, dlatego zalecane jest włączenie specjalisty medycyny paliatywnej w proces leczenia [5].

## Osteoporoza wtórna

Osteoporoza wtórna to utrata masy kostnej będąca następstwem choroby lub leczenia, które zaburza równowagę pomiędzy kościotworzeniem a resorpcją [10]. Osteoporoza to poważna i wyniszczająca choroba, która może znacznie pogarszać jakość życia pacjenta, najczęściej występuje w przebiegu nowotworów układu krwiotwórczego. W szpiczaku mnogim występuje uogólniona osteopenia. Komórki szpiczaka wydzielają RANKL (receptor aktywujący czynnik jądrowy  $\kappa\beta$ ), osteoprotegerynę, białko zapalne makrofagów (MIP-1 $\alpha$ ), interleukiny (IL-6 i IL-3), które stymulują resorpcję kości [11]. Leczenie raka piersi również prowadzi do utraty masy kostnej i zwiększonego ryzyka złamań, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem niewydolności jajników w następstwie chemioterapii, kortykosteroidów stosowanych w celu ograniczenia nudności związanych z chemioterapią i leczenia hormonalnego [12]. Ponadto kobiety przed menopauzą z nowotworem narządu rodowego leczone metodą chirurgicznej kastracji i radiochemioterapią oraz mężczyźni z rakiem gruczołu krokowego, u których stosowano deprivację androgenów, należy uznać za grupy pacjentów narażonych na ryzyko utraty tkanki kostnej [13]. Pacjenci z rakiem żołądka po zabiegu gastrektomii, również

znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju osteoporozy, co wiąże się z zaburzeniami wchłaniania, które prowadzą do niedoboru wapnia i witaminy D z następczą wtórną nadczynnością przytarczyc [12].

Pierwotna nadczynność przytarczyc spowodowana przez nadmierne wydzielanie parathormonu przez gruczolaka lub raka przytarczyc jest związana ze wzrostem ekspresji RANKL przez komórki linii osteoblastów i wzrostem resorpcji kości za pośrednictwem osteoklastów. Nadmierne wydzielanie PTH powoduje początkowo korową utratą masy kostnej, następnie także kości beleczkowej. Leczeniem przyczynowym jest operacyjne usunięcie przytarczyc [10]. Osteoporoza w przebiegu endogennej hiperkortyzolemii występuje u pacjentów z guzem ektopowo wydzielającym ACTH lub kortykoliberynę [14].

Osteoporoza w przebiegu chorób nowotworowych zwykle jest wywołana chemioterapią, zwłaszcza metotreksatem, pochodnymi platyny, cyklofosfamidem, 5-fluorouracylem, a także długotrwałym (powyżej 6 miesięcy) leczeniem glikokortykosteroidami. Osteoporoza polekowa przy przewlekłym stosowaniu glikokortykosteroidów wiąże się ze znaczną utratą masy kostnej. Złamania pojawiają się w miejscach bogatych w kości gąbczaste, jak kręgi i szyjka kości udowej [15]. Chemioterapia przeciwnowotworowa wykazuje toksyczny wpływ na osteoblasty i powoduje zaburzenia wydzielania hormonów płciowych. Na wystąpienie osteoporozy bardziej narażone są osoby, u których chemioterapia jest stosowana łącznie z hormonoterapią. U kobiet chorych na raka piersi zmniejszona gęstość mineralna kości występuje dość często, ponieważ skutki terapii zbiegają się z przedwczesną menopauzą [16]. Należy regularnie monitorować gęstość mineralną kości, ponieważ utrata masy kostnej jest u dorosłych zazwyczaj nieodwracalna. Jeżeli za utratę masy kostnej odpowiada lek, należy dążyć do stosowania najmniejszej dawki tak, aby zminimalizować ryzyko utraty masy kostnej i ryzyko złamań [10]. Na zwiększone ryzyko złamań osteoporotycznych wpływają również czynniki związane ze stylem życia, jak palenie papierosów, nadmierne spożycie alkoholu i upośledzona mobilność. Niezwykle ważne jest wprowadzenie odpowiednio nadzorowanej fizjoterapii w celu wzmocnienia mięśni i ograniczenia ryzyka upadku [12].

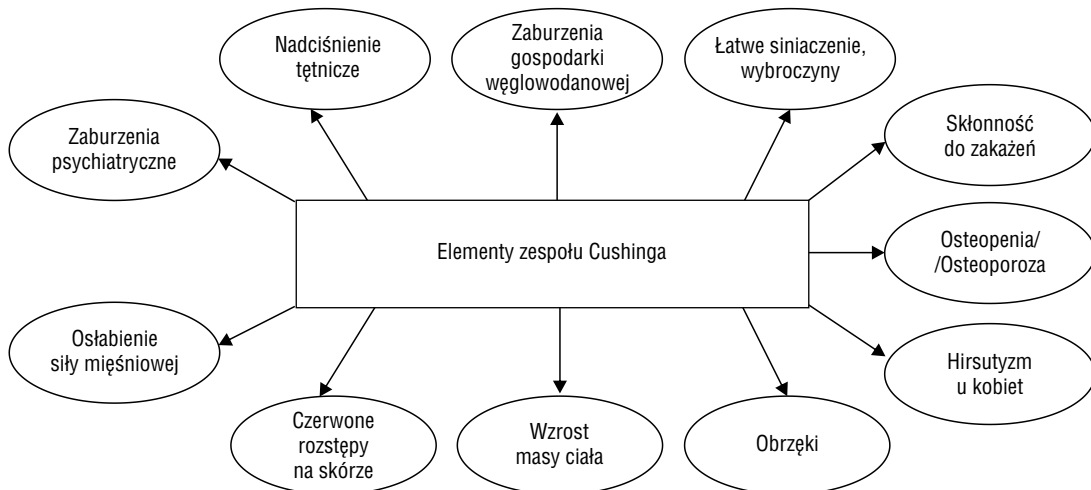
W leczeniu osteoporozy stosuje się bisfosofaniny, witaminę D i suplementację wapnia, coraz częściej stosowanym lekiem jest denosumab. U chorych leczonych inhibitorami aromatazy, dużymi dawkami glikokortykosteroidów lub lekami o działaniu antyandrogenowym denosumab jest podawany drogą podskórną co 6 miesięcy w dawce 60 mg, natomiast w przypadku przerzutów nowotworowych do kości

i szpiczaka mnogiego zalecana jest dawka 120 mg podawana drogą podskórną co 4 tygodnie [17].

## Ektopowa produkcja wazopresyny w przebiegu choroby nowotworowej

Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (hormonu antydiuretycznego) (SIADH, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*) nazwany również zespołem Schwartz-Barttera może być spowodowany uszkodzeniem mózgu w wyniku urazów, zabiegów operacyjnych, chorobami płuc, prawokomorową niewydolnością serca, stosowaniem leków, między innymi cytostatyków, a także nowotworami (należy do zespołów paranowotworowych). U chorych onkologicznych SIADH najczęściej występuje w przebiegu nowotworów płuc: drobnokomórkowego raka płuca (15%), guza neuroendokrynnego oskrzela, raka niedrobnokomórkowego płuca i międzybłoniaka opłucnej [18]. Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (hormonu antydiuretycznego) może wystąpić również w przebiegu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, grasiczaka, raka rdzeniastego tarczycy, guzów neuroendokrynnych trzustki i przewodu pokarmowego, raka gruczołu krokowego, rakowiaków, białaczki i chłoniaków [19, 20]. Nadmiar wazopresyny powoduje wzmoczoną retencję wody z normalnym wydalaniem sodu, co skutkuje hiponatremią, hipoozmolarnością osocza, a także znaczną osmolarnością moczu [18]. Objawy kliniczne korelują z nasileniem hiponatremii. W hiponatremii umiarkowanej (120–130 mmol/l) występuje osłabienie, zawroty głowy, nudności, wymioty, w hiponadremii ciężkiej (poniżej 120 mmol/l) — zaburzenia psychoneurologiczne: bóle głowy, utrata orientacji, napady drgawek, splątanie i śpiączka, ostatecznie może nastąpić zgon spowodowany obrzękiem mózgu [20]. Rozwój choroby nowotworowej zwiększa hipoksję tkankową, co nasila uwalnianie wazopresyny przez tylny płat przysadki i pogłębia zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. Hiponatremia związana z nowotworem pogarsza rokowanie, jest również niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu [19].

Postępowanie w SIADH w przebiegu choroby nowotworowej polega głównie na leczeniu choroby podstawowej. Jeżeli leczenie radykalne nie jest możliwe albo dochodzi do ciężkiej hiponatremii z objawami neurologicznymi, stosowane jest leczenie objawowe, które polega na ograniczeniu podawania płynów do około 1–1,5 l na dobę i zwiększeniu podaży sodu. U pacjentów z łagodną bezobjawową hiponatremią początkowo ograniczana jest ilość przyjmowanych płynów w celu uzyskania ujemnego bilansu wodnego. O ile to możliwe, należy odstawić leki, które powodują SIADH. W ciężkiej objawowej hiponatremii



Rycina 1. Schemat zespołu Cushinga

podawany jest wlew 3% NaCl [21]. W okresie pierwszych 24 godzin nie należy korygować stężenia sodu w surowicy o więcej niż 8–10 mmol/l [18, 22]. Leczenie hipertonicznym roztworem soli należy przerwać po ustąpieniu objawów lub uzyskaniu maksymalnych limitów dobowej korekty sodu. W ciężkim i opornym na leczenie przebiegu należy rozważyć podanie leków z grupy waptanów (antagonistów receptora V2 dla wazopresyny) [21]. Głównym celem leczenia hiponatremii jest ustąpienie objawów neurologicznych. Wyrównywanie natremii powinno być rozłożone w czasie, aby nie doprowadzić do zespołu osmotycznej demielinizacji mózgowej [23]. Wczesne wykrycie hiponatremii i wyrównywanie niedoboru sodu jest istotne w zapobieganiu i odwracaniu następstw neurologicznych, przyczynia się do poprawy jakości życia i poprawy rokowania chorych na nowotwory [21].

## Zespół Cushinga pochodzenia ektopowego

Zespół ektopowego wydzielania adrenokortykotropiny (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) przez nowotwór pozaprzysadkowy charakteryzuje się objawami hiperkortyzolemii z hipokaliemią, zasadowicą metaboliczną i nadmierną pigmentacją skóry [24]. Zespół ektopowego wydzielania ACTH jest przyczyną 10% przypadków zespołu Cushinga [25]. Źródłami adrenokortykotropiny może być rak drobnokomórkowy płuc i rak neuroendokryny oskrzeli, rzadziej guzy neuroendokryne zlokalizowane w grasicy, przewodzie pokarmowym, między innymi insulinoma i gastrinoma [1]. W 15–20% przypadków nie udaje się zlokalizować źródła wydzielania ACTH [24]. Obraz kliniczny zespołu Cushinga pochodzenia ektopowego w znacznym stopniu zależy od rodzaju nowotworu wydzielającego

ACTH oraz obecności przerzutów odległych. Do charakterystycznych symptomów można zaliczyć przyrost masy ciała, „księżycowatą twarz”, bawoli kark, obrzęki, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, rozstępy skórne wybroczyny, hirsutyzm u kobiet i zmiany osobowości (ryc. 1) [25]. O zespole ektopowego wydzielania ACTH należy myśleć w każdym przypadku szybko narastających objawów hiperkortyzolemii z ciężką hipokaliemią i wysokim stężeniem ACTH w osoczu.

Diagnostyka obrazowa umożliwia ocenę zaawansowania choroby nowotworowej, co jest niezwykle istotne w optymalizacji leczenia. Obejmuje tomografię komputerową klatki piersiowej i jamy brzusznej, co pozwala na wykrywanie guzów ektopowo wydzielających ACTH — badanie jest skuteczniejsze w ustalaniu ogniska pierwotnego nowotworu ektopowo wydzielającego ACTH, w porównaniu z rezonansem magnetycznym [24]. Pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) jest coraz częściej wykorzystywana w diagnostyce nowotworów ektopowo produkujących ACTH [26]. Podejrzanie kliniczne zespołu Cushinga wymaga weryfikacji laboratoryjnej. Należy wykonać między innymi dobową zbiórkę moczu pod kątem wydalania kortyzolu, ocenę stężenia ACTH w surowicy, stężenia kortyzolu w surowicy i w ślinie, test hamowania wydzielania ACTH deksametazonem, test stymulacji kortykoliberyną, a także ocenić zmienność wydzielania kortyzolu rano i wieczorem [26].

Leczeniem z wyboru drobnokomórkowego raka płuc jest chemioterapia, w przypadku nowotworów neuroendokrynych — operacyjne usunięcie. Jeżeli resekcja ogniska pierwotnego wydzielającego ektopowo ACTH nie jest możliwa, należy rozważyć całkowitą obustronną adrenalectomię celem ratowania życia. W okresie przedoperacyjnym, aby opanować

Tabela 3. Leki stosowane w hiperkortyzolemii

Lek	Mechanizm działania	Dawka początkowa	Dawka maksymalna
<b>Metyrapon</b>	Zmniejsza wytwarzanie kortyzolu i kortykosteronu poprzez hamowanie reakcji 11 $\beta$ -hydroksylacji w korze nadnerczy	250–500 mg 3 razy na dobę	1500 mg 4 razy na dobę drogą doustną
<b>Ketokonazol</b>	Hamuje 11 $\beta$ -hydroksylazę i 17,20-liazę w szlaku syntezy steroidów	200 mg 2 razy na dobę drogą doustną	400 mg 3 razy na dobę drogą doustną
<b>Mitotan</b>	Biochemiczny mechanizm działania mitotanu nie został poznany. Lek nie niszczy komórek kory nadnerczy, modyfikuje obwodowy metabolizm steroidów, jak również hamuje bezpośrednio czynność kory nadnerczy	500 mg na noc, stopniowo można zwiększać do 1000 mg 2–3 razy na dobę drogą doustną	6 g na dobę drogą doustną
<b>Etomidat</b>	Hamuje 11 $\beta$ -hydroksylazę, 18-hydroksylazę i 17,20-liazę	Dostępny jedynie produkt do podania drogą dożylną, ze względu na działanie sedacyjne wymagana jest znaczna ostrożność podczas stosowania leku	

objawy hiperkortyzolemii, stosuje się leczenie farmakologiczne. Leki wykorzystuje się również w przewlekłej terapii hiperkortyzolemii, kiedy niemożliwe jest radykalne leczenie lub obustronna adrenaektomia. Farmakoterapia obejmuje stosowanie inhibitorów steroidogenezy, na przykład ketokonazol, metyrapon i mitotan (tab. 3) [27].

Przed leczeniem operacyjnym ze wskazań życiowych normalizację stężenia kortyzolu można uzyskać poprzez podanie etomidatu drogą dożylną [28]. Hiperkortyzolemia zwiększa śmiertelność i pogarsza rokowanie, przyczynia się do wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych, cukrzycy i zwiększa ryzyko zakażeń [25]. Najgorzej rokują pacjenci z rakiem drobnooórkowym płuca, lepsze rokowanie obserwuje się u chorych z guzami neuroendokrynnymi oskrzela i trzustki, pod warunkiem skutecznej kontroli hiperkortyzolemii [29].

### Niewydolność kory nadnerczy

Niewydolność kory nadnerczy charakteryzuje zespół objawów klinicznych spowodowanych względnym lub bezwzględnym niedoborem kortyzolu. Może wystąpić w przebiegu nowotworów (najczęściej chłoniaków), obecności przerzutów nowotworowych w obu nadnerczach, w stanach po operacji nadnerczy, po radioterapii, po nagłym odstawieniu długo stosowanych glikokortykosteroidów, a także w sytuacjach wzmożonego zapotrzebowania na kortykosteroidy, jak silny ból, stres czy ostre stany zapalne. Obustronne przerzuty do nadnerczy najczęściej występują u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami, takimi jak: rak płuca, piersi, żołądka i jelita grubego, czerniak i chłoniak niezwojnicy [30]. Do wtórnej niedoczynności

kory nadnerczy dochodzi w przypadku uszkodzenia podwzgórza lub przysadki mózgowej w wyniku rozrostu nowotworowego lub zastosowanego leczenia (operacja, radioterapia) [31]. Niedoczynność kory nadnerczy może mieć charakter przewlekły lub ostry, prowadzący do przełomu nadnerczowego, który jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia. Do objawów klinicznych można zaliczyć zmęczenie, osłabienie siły mięśniowej, nudności, wymioty, ból brzucha przypominający ostry brzuch, hipotonię, odwodnienie, hiponatremię, hipoglikemię, hiperkaliemię [32]. Leczenie niedoczynności kory nadnerczy opiera się na stosowaniu substytucyjnych dawek glikokortykosteroidów, podstawowym lekiem jest hydrokortyzon. W leczeniu przełomu nadnerczowego podawany jest hydrokortyzon drogą dożylną zwykle w dawce 50–100 mg we wstrzyknięciach powtarzanych, co 6 godzin i płyny z uzupełnianiem niedoborów sodu. Po ustabilizowaniu stanu pacjenta należy dążyć do odtworzenia rytmu dobowego wydzielania kortyzolu, stosując hydrokortyzon 20–30 mg/dobę w 2–3 dawkach [33]. Wykładniki prawidłowego leczenia stanowią normalizacja ciśnienia tętniczego krwi i wyników jonogramu oraz poprawa samopoczucia chorego.

### Hipoglikemia u chorych na nowotwory

Hipoglikemia może być związana z obecnością guza zlokalizowanego w obrębie komórek trzustkowych (insulinoma), który jest rzadkim nowotworem, występującym u 1–4 osób na milion w populacji ogólnej spontanicznie lub jako składowa zespołu mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych typu 1 (MEN-1, *multiple endocrine neoplasia type 1*). W 90% przypadków są to nowotwory łagodne, jednak mogą po-

wodować hipoglikemie zagrażające życiu pacjentów [34]. Charakterystyczna dla insulinomy jest triada Whipple'a: hipoglikemia, objawy występują w czasie głodzenia i ustępują po podaniu węglowodanów. Do objawów należą potliwość, drżenie rąk, kołatanie serca, nudności, napady głodu, okresowe zaburzenia widzenia i zaburzenia świadomości. Podstawą leczenia jest zabieg chirurgiczny [35]. W zapobieganiu napadom hipoglikemii stosuje się analogii somatostatyny — oktreotydy 20–30 mg domięśniowo, co 28 dni lub lanreotydy 90–120 mg drogą podskórną, co 4–6 tygodni, a także częste spożywanie posiłków [36].

Hipoglikemia może wykazywać charakter paranowotworowy związany z guzami pozatrzustkowymi. Hipoglikemia niewysepkowa (NICH, *non-islet cell tumour hypoglycaemia*) jest spowodowana nadprodukcją insulinopodobnego czynnika wzrostu 2 (IGF-2, *insulin-like growth factor 2*) i jego prekursorów, które mogą aktywować receptor insulinowy. Hipoglikemia niewysepkowa występuje głównie w guzach mezenchymalnych i nabłonkowych. Najczęstszym nowotworem związanym z NICH jest rak wątrobowokomórkowy, włókniakomięsaki i chłoniaki [37]. Hipoglikemia niewysepkowa stanowi rzadkie, lecz poważne schorzenie wywołujące hipoglikemię. Z uwagi na powtarzające się ataki hipoglikemii mogą dominować objawy neuroglikopeniczne: dezorientacja, psychoza, amnezja i drgawki. Postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne. W leczeniu ostrych ataków hipoglikemii podaje się suplementację roztworami glukozy. W przypadku przewlekłej hipoglikemii można rozważyć stosowanie hormonu wzrostu lub glikokortykosteroidów [37, 38].

## Zespół rakowiaka

Zespół rakowiaka charakteryzuje wydzielanie czynników humoralnych: prostaglandyn, bradykininy, histaminy i serotoniny. Stanowi zespół paranowotworowy, który występuje zazwyczaj w przypadku nowotworu neuroendokrynnego (NET, *neuroendocrine tumour*) zlokalizowanego w jelicie cienkim, rzadziej w płucach lub w trzustce. Do typowych objawów można zaliczyć nagle zaczerwienienie twarzy i szyi, tachykardię, zawroty głowy, nadmierne pocenie, biegunkę i kurcz oskrzeli. W przypadku długotrwałej choroby dochodzi do zwłóknień zastawek serca, wsierdzia, płuc, przestrzeni zaotrzewnowej, wynikających z nadmiaru serotoniny. Rozpoznanie ustalane jest na podstawie typowej symptomatologii i nadmiernego wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego z moczem. Najskuteczniejsza jest resekcja guza neuroendokrynnego po wcześniejszej terapii analogiami somatostatyny [39, 40].

## Zespół ostrego rozpadu nowotworu

Zespół ostrego rozpadu nowotworu (ATLS, *acute tumour lysis syndrome*) należy do stanów nagłych w onkologii. Jest zagrażającym życiu zaburzeniem metabolicznym, które występuje na skutek szybkiego i masywnego rozpadu komórek nowotworowych [41]. Zespół rozpadu guza najczęściej występuje na początku chemioterapii, kiedy niszczona jest duża liczba komórek nowotworowych, ATLS opisywano również po radioterapii, leczeniu glikokortykosteroidami, terapii hormonalnej i biologicznej [42]. Liczę guza często obserwuje się w przypadku dużych rozmiarów nowotworu i szybkiej proliferacji komórek nowotworowych. Liczba składników komórkowych uwolnionych do krwiobiegu wskutek rozpadu guza przewyższa zdolność wydalniczą nerek, co powoduje zaburzenia elektrolitowe i metaboliczne, między innymi hiperkaliemię, hiperfosfatemię, hiperurykemię i hipokalcemię. Powikłania zagrażające życiu obejmują arytmie spowodowane hiperkaliemią lub hipokalcemią i niewydolność nerek spowodowana hiperurykemią lub hiperfosfatemią [43]. Najczęściej zespół ostrego rozpadu nowotworu występuje w chłoniakach o wysokim stopniu złośliwości, ostrej białaczce limfoblastycznej i ostrej białaczce szpikowej. Zespół ostrego rozpadu nowotworu opisywano również u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i w guzach litych: drobnokomórkowym raku płuca, niedrobnokomórkowym raku płuca, mięsakach, raku piersi, raku pęcherza moczowego i raku jajnika [41]. Do objawów klinicznych należą ostrą niewydolność nerek, zaburzenia funkcji układu krążenia, zaburzenia neurologiczne w postaci drgawek i zespół wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) [32]. W klasyfikacji ATLS według Cairo i Bishop zespół rozpadu guza oceniany jest z uwzględnieniem parametrów laboratoryjnych i klinicznych.

Zgodnie z kryteriami laboratoryjnymi w okresie 3 dni przed lub do 7 dni po rozpoczęciu leczenia muszą pojawić się co najmniej dwie z następujących nieprawidłowości metabolicznych: hiperurykemia, hiperfosfatemia, hiperkaliemia, hipokalcemia (tab. 4). Kliniczny zespół rozpadu guza rozpoznaje się, kiedy do laboratoryjnych parametrów ATLS dołącza przynajmniej jeden z objawów: podwyższone stężenie kreatyniny, drgawki, arytmia serca lub śmierć (tab. 5) [44].

U pacjentów leczonych onkologicznie, zwłaszcza cytostatykami, należy ocenić ryzyko wystąpienia ATLS. Przed chemioterapią należy rozpocząć intensywne nawadnianie chorego, 2–3 l na dobę, utrzymując wydalanie moczu na poziomie 100–200 ml na godzinę, co znacznie zmniejsza ryzyko odkładania kwasu moczowego lub fosforanu wapnia w tkance lub ka-



Tabela 4. Parametry laboratoryjne ATLS według klasyfikacji Cairo-Bishop [44]

<b>Kwas moczowy</b>	≥ 8 mg/dl lub 25% wzrost w stosunku do wartości wyjściowej
<b>Potas</b>	≥ 6 mmol/l lub 25% wzrost w stosunku do wartości wyjściowej
<b>Fosforany</b>	≥ 6,5 mg/dl u dzieci i ≥ 4,5 mg/dl u dorosłych lub 25% wzrost w stosunku do wartości wyjściowej
<b>Wapń</b>	≤ 1,75 mmol/l lub spadek o 25% w stosunku do wartości wyjściowej

Tabela 5. Kryteria kliniczne ATLS według klasyfikacji Cairo-Bishop [44]

1. Stężenie kreatyniny ≥ 1,5-krotność górnej granicy normy
2. Arytmia serca/nagła śmierć
3. Drgawki

nalikach nerkowych [43]. Na 1–2 dni przed chemioterapią należy profilaktycznie podawać allopuryinol drogą doustną w dawce 100 mg co 8 godzin (dawka maksymalna 10 mg/kg mc./dobę) w celu zapobiegania zespołowi rozpadu guza z kontynuacją przez 3–7 dni do czasu normalizacji stężenia kwasu moczowego w surowicy. Jeżeli podanie drogą doustną nie jest możliwe, lek można stosować drogą dożylną. Lek zmniejsza stężenie kwasu moczowego w osoczu i w moczu poprzez hamowanie aktywności oksydazy ksantynowej [44]. W przypadku wystąpienia ostrego zespołu lizy guza należy prowadzić intensywną resuscytację płynową. W razie potrzeby można zastosować diuretyk pętlowy, aby utrzymać wydalanie moczu powyżej 3 l na dobę. Jeżeli utrzymuje się ciężka hiperurykemia należy rozważyć leczenie rasburykazą (zalecana dawka wynosi 0,20 mg/kg mc./dobę, raz na dobę w 30-minutowym wlewie drogą dożylną), która powoduje degradację kwasu moczowego [41]. Badania porównujące rasburykazę z allopurynolem w leczeniu ATSL wykazały lepsze wyniki w przypadku rasburykazy [43]. Konieczne jest wyrównywanie zaburzeń jonowych i metabolicznych. Hiperkaliemię należy redukować niezwłocznie, zapobiegając zagrażającym życiu arytmiami, stosując wlew glukozy z insuliną drogą dożylną, co przesuwają potas do przestrzeni wewnątrzkomórkowej i beta-mimetyki, na przykład salbutamol, które wzmacniają efekt insuliny i glukozy. Można także rozważyć podaż sulfonianu polistyrenu (Resonium) drogą doustną lub doodbytniczą, mając na uwadze ryzyko martwicy jelita grubego [45]. Podaż glukonianu wapnia w hiperkaliemii zmniejsza ryzyko arytmii. W leczeniu hiperfosfatemii podawany jest wodorotlenek glinu drogą doustną, w celu zmniejszenia wchłaniania fosforanów w jelitach. Pacjenci z hiperfosfatemią nie powinni otrzymywać wlewów

wapnia, co może prowadzić do wytracania fosforanu wapnia w kanalikach nerkowych. Jeśli wystąpi ostra niewydolność nerek, konieczne może być zastosowanie dializoterapii.

### Inne zespoły paranowotworowe

Do rzadszych zaburzeń endokrynologicznych wywołanych nowotworem można zaliczyć ekotopowe wydzielanie czynnika uwalniającego hormon wzrostu (GHRH, *growth hormone releasing hormone*) wywołujące objawy akromegalii; produkcję gonadotropiny kosmówkowej (hCG, *human chorionic gonadotropin*) niezwiązanej z ciążą, powodującą między innymi ginekomastię; osteomalację nowotworową spowodowaną wydzielaniem przez guzy fosfatonin (m.in. FGF23, FRP4) hamujących nerkową reabsorpcję fosforanów [38, 46]. Opisano pojedynczych pacjentów z ekotopowym wydzielaniem gonadotropin FSH i LH w przebiegu neuroendokrynych nowotworów trzustki, raka dróg żółciowych i żołądka, a także drobnokomórkowego raka płuca [46].

### Podsumowanie

Zaburzenia endokrynologiczne i metaboliczne stanowią zarówno zespoły paranowotworowe, jak i są skutkiem zastosowanego leczenia onkologicznego. Należy pamiętać zwłaszcza o zespołach paranowotworowych, które niejednokrotnie pomagają w rozpoznaniu choroby nowotworowej przed wystąpieniem innych objawów typowych dla danego nowotworu, mogą przyczynić się do rozpoznania choroby w krótszym czasie, co skutkuje szybszym włączeniem leczenia, służą także do monitorowania postępów terapii [47]. Powikłania endokrynologiczne i metaboliczne stanowią także częste następstwo leczenia przeciwnowotworowego, mogą wystąpić podczas i wiele lat po zakończeniu leczenia. Najczęściej stanowią niekorzystny czynnik rokowniczy, dlatego istotna jest długotrwała kontrola i monitorowanie stężenia hormonów, jonogramu i innych parametrów biochemicznych. Biorąc pod uwagę niekorzystne rokowanie chorych na nowotwory z zaburzeniami endokrynologicznymi i metabolicznymi, należy rozważyć wczesne zaangażowanie

zowanie w proces leczenia zespołu opieki paliatywnej, a cele terapii dokładnie omówić z pacjentem i rodziną.

### Deklaracja konfliktu interesów

Autorzy oświadczają, że nie występuje konflikt interesów.

### Finansowanie

To badanie nie zostało sfinansowane.

### Piśmiennictwo

- Dec M, Ryczak E, Borowicz B, et al. Zaburzenia hormonalne w chorobach nowotworowych. *Oncology and Radiotherapy*. 2016; 4(38): 46–49.
- Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. *J Oncol Pract*. 2016; 12(5): 426–432, doi: [10.1200/JOP.2016.011155](https://doi.org/10.1200/JOP.2016.011155), indexed in Pubmed: [27170690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27170690/).
- Mirrahimov AE. Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. *N Am J Med Sci*. 2015; 7(11): 483–493, doi: [10.4103/1947-2714.170600](https://doi.org/10.4103/1947-2714.170600), indexed in Pubmed: [26713296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26713296/).
- Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1779–1788, doi: [10.2147/TCRM.S83681](https://doi.org/10.2147/TCRM.S83681), indexed in Pubmed: [26675713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26675713/).
- Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, et al. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(5): 377–386, doi: [10.3322/caac.21489](https://doi.org/10.3322/caac.21489), indexed in Pubmed: [30240520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30240520/).
- Rucińska M. Stany nagłe w medycynie paliatywnej. In: Ciałkowska-Rysz A, de Walden-Gafuszko K. ed. *Medycyna paliatywna*. PZWL, Warszawa 2015: 250.
- Seccareccia D. Cancer-related hypercalcemia. *Can Fam Physician*. 2010; 56(3): 244–6, e90, indexed in Pubmed: [20228307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20228307/).
- Misiowski W. Hiperkalcemia. In: Zgliczyński W. ed. *Wielka Interna*. Endokrynologia. Tom 1. Medical Tribune, Warszawa 2020: 384–391.
- Narayanan P. Denosumab: A comprehensive review. *South Asian J Cancer*. 2013; 2(4): 272–277, doi: [10.4103/2278-330X.119895](https://doi.org/10.4103/2278-330X.119895), indexed in Pubmed: [24455656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24455656/).
- Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173(3): R131–R151, doi: [10.1530/EJE-15-0118](https://doi.org/10.1530/EJE-15-0118), indexed in Pubmed: [25971649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25971649/).
- Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia*. 2009; 23(3): 435–441, doi: [10.1038/leu.2008.336](https://doi.org/10.1038/leu.2008.336), indexed in Pubmed: [19039321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19039321/).
- Drake MT. Osteoporosis and cancer. *Curr Osteoporos Rep*. 2013; 11(3): 163–170, doi: [10.1007/s11914-013-0154-3](https://doi.org/10.1007/s11914-013-0154-3), indexed in Pubmed: [23877475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23877475/).
- Nishio K, Tanabe A, Maruoka R, et al. Bone mineral loss induced by anticancer treatment for gynecological malignancies in premenopausal women. *Endocr Connect*. 2013; 2(1): 11–17, doi: [10.1530/EC-12-0043](https://doi.org/10.1530/EC-12-0043), indexed in Pubmed: [23781313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23781313/).
- Bolanowski M. Osteoporoza wtórna. In: Zgliczyński W. ed. *Wielka Interna*. Endokrynologia. Tom 1. Medical Tribune, Warszawa 2020: 467–469.
- Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, et al. Management of Osteoporosis in Survivors of Adult Cancers With Nonmetastatic Disease: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019; 37(31): 2916–2946, doi: [10.1200/JCO.19.01696](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01696), indexed in Pubmed: [31532726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31532726/).
- Magnowski P, Wolski H, Magnowska M, et al. Bone loss in women with malignant genital neoplasms. *Polish Gynaecology*. 2014; 85(12): 955–960, doi: [10.17772/gp/1889](https://doi.org/10.17772/gp/1889).
- Lewiecki EM. New and emerging concepts in the use of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018; 10(11): 209–223, doi: [10.1177/1759720X18805759](https://doi.org/10.1177/1759720X18805759), indexed in Pubmed: [30386439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30386439/).
- McDonald P, Lane C, Rojas GE, et al. Syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone in non-small cell lung carcinoma: a case report. *Ecancermedicalscience*. 2012; 6: 279, doi: [10.3332/ecancer.2012.279](https://doi.org/10.3332/ecancer.2012.279), indexed in Pubmed: [23233867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23233867/).
- Castillo JJ, Glezerman IG, Boklage SH, et al. The occurrence of hyponatremia and its importance as a prognostic factor in a cross-section of cancer patients. *BMC Cancer*. 2016; 16: 564, doi: [10.1186/s12885-016-2610-9](https://doi.org/10.1186/s12885-016-2610-9), indexed in Pubmed: [27473121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27473121/).
- Marquina G, Gomez-Hoyos E, Runkle I. The management of hyponatremia in cancer patients: a practical view in Spain. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*. 2020; 2020, doi: [10.20517/2394-4722.2019.39](https://doi.org/10.20517/2394-4722.2019.39).
- Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Oncologist*. 2012; 17(6): 756–765, doi: [10.1634/theoncologist.2011-0400](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0400), indexed in Pubmed: [22618570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22618570/).
- Onitilo AA, Kio E, Doi SAR. Tumor-related hyponatremia. *Clin Med Res*. 2007; 5(4): 228–237, doi: [10.3121/cmr.2007.762](https://doi.org/10.3121/cmr.2007.762), indexed in Pubmed: [18086907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18086907/).
- Witek P. Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu hiponatremii. *Postępy Nauk Medycznych*. 2008; 21: 75–82.
- Witek P, Misiorowski W, Zgliczyński W. Zespoły ektopowego wydzielania hormonów. In: Zgliczyński W. ed. *Wielka Interna*. Endokrynologia. Tom 2. Medical Tribune, Warszawa 2020: 259–275.
- Cieszyński Ł, Berendt-Obołończyk M, Szulc M, et al. Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion. *Endokrynol Pol*. 2016; 67(4): 458–471, doi: [10.5603/EP.a2016.0055](https://doi.org/10.5603/EP.a2016.0055), indexed in Pubmed: [27387249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27387249/).
- Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol*. 2020; 182(4): R29–R58, doi: [10.1530/EJE-19-0877](https://doi.org/10.1530/EJE-19-0877), indexed in Pubmed: [31999619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31999619/).
- Sharma ST, Nieman LK. Cushing's syndrome: all variants, detection, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011; 40(2): 379–91, viii, doi: [10.1016/j.ecl.2011.01.006](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2011.01.006), indexed in Pubmed: [21565673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21565673/).
- Carroll TyB, Peppard WJ, Herrmann DJ, et al. Continuous Etomidate Infusion for the Management of Severe Cushing Syndrome: Validation of a Standard Protocol. *J Endocr Soc*. 2019; 3(1): 1–12, doi: [10.1210/je.2018-00269](https://doi.org/10.1210/je.2018-00269), indexed in Pubmed: [30560224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30560224/).
- Juszczak A, Grossman A. Postępowanie w chorobie Cushinga – od testu diagnostycznego do leczenia. *Endokrynol Pol*. 2013; 64(2): 166–174.
- Carvalho F, Louro F, Zakout R. Adrenal Insufficiency in Metastatic Lung Cancer. *World J Oncol*. 2015; 6(3): 375–377, doi: [10.14740/wjon890w](https://doi.org/10.14740/wjon890w), indexed in Pubmed: [28983332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983332/).
- Papierska L. Niedoczynność kory nadnerczy. In: Zgliczyński W. ed. *Wielka Interna*. Endokrynologia. Tom 2. Medical Tribune, Warszawa 2020: 22–32.
- Ciałkowska-Rysz A. Zaburzenia metaboliczne i hormonalne. In: Ciałkowska-Rysz A, Dzierżanowski T. ed. *Medycyna Paliatywna*. Termedia, Poznań 2019: 262–265.
- Bednarczuk T, Kasperlik-Zaluska A. Choroby układu wewnętrzwydzielniczego. In: *Interna Szczeklika 2020*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020: 1432–1438.

34. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(6): 829–837, doi: [10.3748/wjg.v19.i6.829](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i6.829), indexed in Pubmed: [23430217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23430217/).
35. Shin JJ, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol*. 2010; 6(2): 229–237, doi: [10.2217/fon.09.165](https://doi.org/10.2217/fon.09.165), indexed in Pubmed: [20146582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20146582/).
36. Handkiewicz-Junak D. Nowotwory neuroendokrynne wysoko zróżnicowane. In: Płaczekiewicz-Jankowska E. ed. *Interna Szczeklika Mały Podręcznik 2020/2021*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020: 887–891.
37. Garla V, Sonani H, Palabindala V, et al. Non-islet Cell Hypoglycemia: Case Series and Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 316, doi: [10.3389/fendo.2019.00316](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00316), indexed in Pubmed: [31156561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31156561/).
38. Potempa M, Jonczyk P, Zalewska-Ziob M. Endokrynologiczne oblicze raka płuca. *Onkol Prakt Klin*. 2015; 11(3): 121–128.
39. Rubin de Celis Ferrari AC, Glasberg J, Riechelmann RP. Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018; 73(suppl 1): e490s, doi: [10.6061/clinics/2018/e490s](https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e490s), indexed in Pubmed: [30133565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30133565/).
40. Ito T, Lee L, Jensen RT. Carcinoid-syndrome: recent advances, current status and controversies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018; 25(1): 22–35, doi: [10.1097/MED.0000000000000376](https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000376), indexed in Pubmed: [29120923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29120923/).
41. Lewis MA, Hendrickson AW, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: Pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61(5): 287–314, doi: [10.3322/caac.20124](https://doi.org/10.3322/caac.20124), indexed in Pubmed: [21858793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21858793/).
42. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med*. 2011; 364(19): 1844–1854, doi: [10.1056/NEJMra0904569](https://doi.org/10.1056/NEJMra0904569), indexed in Pubmed: [21561350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21561350/).
43. Muslimani A, Chisti MM, Wills S, et al. How we treat tumor lysis syndrome. *Oncology (Williston Park)*. 2011; 25(4): 369–375, indexed in Pubmed: [21618960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21618960/).
44. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*. 2004; 127(1): 3–11, doi: [10.1111/j.1365-2141.2004.05094.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05094.x), indexed in Pubmed: [15384972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15384972/).
45. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med*. 2011; 364(19): 1844–1854, doi: [10.1056/NEJMra0904569](https://doi.org/10.1056/NEJMra0904569), indexed in Pubmed: [21561350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21561350/).
46. Dec M, Ryzak E, Borowicz B, Małecka–Massalska T. Rządkie zaburzenia hormonalne w chorobach nowotworowych. *Oncology and Radiotherapy*. 2016; 4(38): 43–45.
47. Dimitriadis GK, Angelousi A, Weickert MO, et al. Paraneoplastic endocrine syndromes. *Endocr Relat Cancer*. 2017; 24(6): R173–R190, doi: [10.1530/ERC-17-0036](https://doi.org/10.1530/ERC-17-0036), indexed in Pubmed: [28341725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28341725/).