

Akútne stavy v onkológii a ich liečba

MUDr. Michaela Sojáková

II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava

Onkologické emergencie zahŕňajú viaceré závažné zdravotné komplikácie vyplývajúce nielen zo samotného nádorového procesu, ale aj z podávanej onkologickej liečby. S rastúcou incidenciou nádorových ochorení, rozširujúcimi sa možnosťami ich liečby a zlepšením prežívania onkologických pacientov sa čoraz častejšie môžeme stretnúť s významnými a často až život ohrozujúcimi komplikáciami tak malígnych ochorení, ako aj ich liečby. Mnoho z nich je pomerne špecifických a mimo populácie onkologických chorých je ich incidencia vzácna. V tomto prehľadovom článku sú diskutované vybrané akútne komplikácie nádorových ochorení a onkologickej liečby a ich manažment.

Kľúčové slová: nádorové ochorenia, onkologické emergencie, intenzívna starostlivosť

Acute conditions in oncology and their treatment

Oncological emergencies include several serious health complications arising not only from the tumor process itself, but also from the oncological treatment administered. With the increasing incidence of cancer, the expanding possibilities of their treatment and the improvement of patient survival, we can increasingly encounter significant and often life-threatening complications of both malignant diseases and their treatment. Many of them are quite specific and their incidence is rare outside the oncology patient population. This review article discusses selected acute complications of cancer and oncological treatment and their management.

Key words: malignancy, oncologic emergency, intensive care

Onkológia (Bratisl.), 2023;18(5):337-345

Úvod

Akútne stavy v onkológii môžu súvisieť priamo so samotným nádorovým ochorením, môžu však vzniknúť aj v dôsledku onkologickej liečby – chemoterapie, imunoterapie či tzv. cielej liečby (z angl. targeted therapy) alebo byť komplikáciami nadväzujúcimi na transplantáciu kmeňových krvotvorných buniek. Podľa závažnosti ich môžeme rozdeliť na stavy bezprostredne život ohrozujúce (napr. anafylaktický šok, obštrukcia dýchacích ciest, srdcová tamponáda a pod.) a akútne onkologické stavy (napr. syndróm nádorového rozpadu, febrilná neutropénia a pod.). Taktiež ich môžeme kategorizovať podľa postihnutých systémov, orgánov či tkanív na metabolické, kardiovaskulárne, neurologické, hematologické, infekčné a iné (tabuľka 1).

Pojem akútne stavy v onkológii môže zahŕňať aj akékoľvek významné zhoršenie zdravotného stavu chorých s malignitou z obdobných príčin ako v populácii chorých bez nádorového ochorenia (akútne koronárne syndrómy, pľúcna embólia, infekčné komplikácie, cievne mozgové príhody, traumy atď.). Táto problematika však nie je súčasťou tohto prehľadového článku, v ktorom sa venujeme vybraným emergentným situáciám v onkológii.

Tabuľka 1. Prehľad akútnych stavov v onkológii (upravené podľa 1)

Metabolické emergencie	hyperkalcémia hyponatriémia hypoglykémia syndróm nádorového rozpadu (TLS) hyperlaktatémia a metabolická acidóza syndróm neadekvátneho vylučovania antidiuretického hormónu (SIADH)
Kardiovaskulárne emergencie	perikardiálny výpotok a srdcová tamponáda syndróm hornej dutej žily (SVCS)
Neurologické emergencie	malígna miechová kompresia (MSCC) vnútrolebečná hypertenzia
Hematologické emergencie	hyperviskózný syndróm (HVS) hyperleukocytóza a leukostáza hemofagocytárny syndróm (HLH) a syndróm aktivácie makrofágov (MAS) diseminovaná intravaskulárna koagulopatia (DIC)
Respiračné emergencie	malígna obštrukcia dýchacích ciest malígny fluidotorax
Poliekové emergencie	alergia a anafylaxia mukozitída extravazácia chemoterapeutík syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS)
Potransplantačné komplikácie (BMT/PBSCT)	engraftment syndróm (ES) reakcia štepu proti hostiteľovi (GvHD) venookluzívna choroba (VOD) potransplantačná trombotická mikroangiopatia (TA-TMA)
Iné	malígny ascites karcinomatózna lymfangitída

CRS – syndróm uvoľnenia cytokínov/Cytokine Release Syndrom; ES – syndróm z prihojenia/Engraftment Syndrom; GvHD – reakcia štepu proti hostiteľovi/Graft versus Host Disease; HLH – hemofagocytárny syndróm/Hemofagocytujúca lymfohistiocytóza; HVS – hyperviskózný syndróm; MAS – syndróm aktivácie makrofágov/Macrophage-Activation Syndrom; MSCC – malígna miechová kompresia/Metastatic Spinal Cord Compression; SVCS – syndróm hornej dutej žily/Superior Vena Cava Syndrome; TA-TMA – potransplantačná trombotická mikroangiopatia/Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy; TLS – syndróm nádorového rozpadu/Tumor Lysis Syndrome; VOD – venookluzívna choroba/Veno Occlusive Disease

Možnosti modernej intenzívnej starostlivosti (IP) a meniaci sa náhľad na prijímanie a liečbu onkologických chorých dávajú v mnohých prípadoch pacientom dobrú

šancu na prekonanie nižšie diskutovaných akútnych život ohrozujúcich stavov bez toho, aby bola negatívne ovplyvnená dlhodobá prognóza ich základného ochorenia (1).

Srdcová tamponáda

Až 34 % onkologických pacientov má postihnutie perikardu a perikardiálny výpotok je v tejto populácii pacientov relatívne častý. Priamu súvislosť s malignitou má až 7 % všetkých akútnych perikardiálnych výpotkov a zhruba v polovici prípadov ide o primomafestáciu nádorového ochorenia (2), najčastejšie karcinómov pľúc, prsníka, melanómu a hematologických malignít – zvlášť vybraných typov akútnych myeloidných leukémií (až 21 % pacientov), (tabuľka 2) (3). Primárna neoplázia perikardu je extrémne zriedkavá a zahŕňa napr. mezotelióm (4).

Klinické prejavy perikardiálneho výpotku sa odvíjajú od jeho objemu a najmä dynamiky rozvoja a progresie. Maloobjemový, ale rýchlo vzniknutý výpotok môže byť oveľa viac symptomatický ako chronický, pomaly progredujúci výpotok veľkého objemu. Najčastejším symptómom sú námahová či pokojová dýchavičnosť (až 80%) a tachykardia. Môže byť prítomný pulsus paradoxus. Spolu so zväčšujúcim sa objemom výpotku v perikardiálnej dutine rastie aj perikardiálny tlak a znižuje sa žilový návrat a plnenie pravostranných srdcových oddielov. Dôsledkom môže byť až srdcová tamponáda s premenlivo vyjadrenou klasickou (Beckovou) triádou: hypotenzia, zvýšená náplň jugulárnych žíl a oslabenie srdcových oziev. EKG preukazuje zníženú voltáž a ev. aj tzv. elektrický alternans, RTG pľúc, potom dilatáciu srdcového tieňa a zväčšenie kardiotorakálneho pomeru (len pri akumulácii > 200 ml). Všetky tieto príznaky a nálezy sú nešpecifické a málo senzitivné. Srdcová tamponáda by mala byť vždy zvažovaná v rámci diferenciálnej diagnostiky v prípadoch relatívne náhle vzniknutej hemodynamickej nestability (hypotenzia, tachykardia), najmä ak nie je viditeľná iná zjavná príčina a chýba adekvátna reakcia na volumexpanziu alebo vazopresory. Je aj jednou z reverzibilných príčin náhlejšej zástavy obehu.

Diagnostickou metódou voľby je echokardiografia (transtorakálna echokardiografia – TTE). Umožňuje vizualizáciu a kvantifikáciu perikardiálneho výpotku, zhodnotenie kolapsibility (pravostranných) srdcových oddielov a kolísanie transmitrálneho prietoku. TTE má tiež

Tabuľka 2. Príčiny vzniku malígneho perikardiálneho výpotku (spracované podľa 8)

Etiológia tamponády	Nádory
Metastatické postihnutie perikardu	nádory pľúc, prsníka, ezofágu, žalúdka, obličky, Hodgkinov lymfóm, leukémia, malígny melanóm
Primárny tumor	malígne: rabdomyosarkóm, kardiálny lymfóm, mezotelióm benigne: myxóm, teratóm, fibróm, lipóm, leiomyóm, angióm
Paraneoplasticky	

nezastupiteľnú úlohu pri navigácii a bezpečnom vykonaní samotnej diagnostickej punkcie (perikardiocentéza) a terapeutickú drenáž perikardu. V rámci diferenciálnej diagnostiky je nevyhnutné analýzou perikardiálnej tekutiny odlišiť hemoperikard a infekčné exsudatívne perikarditídy od tých súvisiacich s malignitami. Okrem bežných laboratórnych metód môžu byť nápomocné cytologické a flow-cytometrické vyšetrenia výpotku (5).

Liečba: TTE navigovaná punkcia a drenáž (perikardiocentéza) sú spolu s cieľovou liečbou základného ochorenia kľúčovými terapeutickými krokmi. Malígne perikardiálne výpotky však recidivujú až v 50 – 60 % prípadov (6). Umiestnenie drénu by sa malo zväžiť vo väčšine prípadov v čase počiatočnej perikardiocentézy pri neoplastických perikardiálnych výpotkoch. Niektorí pacienti s neoplastickou srdcovou tamponádou môžu vyžadovať chirurgický zákrok, ako je perikardiálne okno, na dlhodobú symptomatickú úľavu. Prospektívna štúdia Celika et al. (7) preukázala, že systémová chemoterapia s perikardiálnym oknom bola u pacientov s malígnym výpotkom účinnejšia ako samotná chemoterapia alebo chemoterapia plus zavedenie perikardiálneho drénu.

Syndróm hornej dutej žily

Syndróm hornej dutej žily (z angl. superior vena cava syndrome – SVCS) je najčastejšie spôsobený extramurálnou kompresiou SVC malignitou (až 60 %). S čoraz častejším používaním implantabilných intravaskulárnych zariadení (centrálne žilové katétre, porty, permanentné katétre, kardiostimulátory a iné) narastá v posledných rokoch aj incidencia intraluminálnych obštrukcií na podklade trombózy (až 40 %) (9). Vzhľadom na protrombogénny potenciál malígnych ochorení možno trombotický SVCS v tejto populácii pacientov očakávať oveľa častejšie ako u pacientov bez nádorového ochorenia. Pľúcne neoplázie

sú najčastejšou príčinou SVCS (60 – 80 % prípadov). Obštrukcia SVC je bežnejšia u pacientov s malobunkovým pľúcny karcinómom (SCLC); avšak vyšší výskyt nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) z neho robí najrozšírenejšiu príčinu (~50 % prípadov) SVCS súvisiaceho s malignitou. Druhým najčastejším nádorovým ochorením asociovaným so SVCS sú lymfómy, konkrétne non-Hodgkinove lymfómy (až 10 % prípadov SVCS). Paradoxne, Hodgkinove lymfómy sú príčinou SVCS iba raritne, hoci veľmi frekventne postihujú lymfatické uzliny mediastína (10).

Klinické príznaky: Rozsah a rýchlosť vzniku obštrukcie SVC určujú klinické príznaky a urgentnosť liečebnej intervencie. Pomalšie vznikajúci uzáver vedie k postupnej dilatácii žilových kolaterál (1–2 týždne). Plne vyjadrený SVCS je zvyčajne charakterizovaný opuchom hlavy a krku, chemózou spojoviek a často aj pokojovou dýchavičnosťou so stridorom a chrapotom pri opuchu laryngu a dysfagickými problémami. Relatívne častými príznakmi sú aj opuchy horných končatín a dilatácia kožného kolaterálneho žilového riečiska. Najzávažnejšími, ale súčasne najmenej častými sú neurologické prejavy (prejavy elevácie vnútrolebečného tlaku): bolesti hlavy, porucha vedomia (kvalitatívne i kvantitatívne), cerebrálna ischémia, mozgový edém, supratentoriálna alebo infratentoriálna herniácia a smrť mozgu. Uvedené symptómy môžu byť zmiernené rozvinutím kolaterálneho riečiska a opisane neurologické príznaky preto skôr budia podozrenie na vnútrolebečnú disemináciu malignity (11). Pri ochoreniach spojených so zhrubnutím pleury môžeme niekedy pozorovať rozvoj premostujúcich žilových spojok (systémovo-pulmonálnych) vedúcich v dôsledku až k významnému pravoľavému skratu s hypoxémiou (12).

Diagnostika SVCS je vzhľadom na relatívne typické ťažkosti a klinický priebeh jednoduchá. Pre ucelený obraz rozsahu postihnutia a súčasnú diagnos-

tiku primárneho nádoru a jeho extenziu je zvyčajne metódou voľby zobrazovacie vyšetrenie – CT (z angl. Computed Tomography – CT), resp. CT angiografia.

Liečba je založená primárne na redukcii tumoróznej masy vhodnou chemoterapiou či rádioterapiou, prípadne chirurgickou intervenciou. Bezprostredné riešenie vyžadujú pacienti, u ktorých sa SVCS manifestuje dýchavičnosťou a stridorom pri obštrukčnej centrálnej dýchacích ciest alebo laryngu opuchom alebo u chorých s poruchou vedomia pri opuchu mozgu. Postupom voľby je v tomto prípade endovaskulárna intervencia – zavedenie stentu a obvykle urgentná rádioterapia. Prípadná trombotická oklúzia hornej dutej žily nie je kontraindikáciou na endovenóznou liečbu aj ťažkých foriem SVCS. Zavedenie stentu do SVC možno tiež použiť pri recidivujúcich obštrukciách ako paliatívnu liečbu a prevenciu SVCS (13). Podporné opatrenia zahŕňajú: eleváciu hornej polovice tela a oxygenoterapiu, prípadne zistenie dýchacích ciest intubáciou a umeľou pľúcnou ventiláciou pri ich obštrukcii opuchom. Glukokortikoidy môžu byť efektívne pri symptomatickom syndróme SVC spôsobeného malignitami reagujúcimi na steroidy, ako sú napr. lymfóm alebo tymóm. Ak však podozrenie na lymfóm ešte nebolo histologicky potvrdené, použitie glukokortikoidov sa neodporúča, pretože sú lymfolytické a môžu zatemniť diagnózu. Účinnosť glukokortikoidov u pacientov s obštrukciou SVC v dôsledku iných malignít, ako je nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC), nebola skúmaná a v týchto situáciách nie sú indikované (14). Trombotické uzávery SVC možno úspešne liečiť antikoagulačnou terapiou a odstránením intravaskulárnych prístupov. Vzhľadom na vysoké riziko život ohrozujúceho krvácania nie je systémová trombolýza odporúčaná v prvej línii liečby trombolýzy pri malígnom ochorení neznámeho rozsahu (vrátane prípadného intracerebrálneho metastatického postihnutia) (10). Trombolýzu (najmä lokálnu farmakologickú, prípadne mechanickú trombektómiu) však možno individuálne zvážiť v prípade rozsiahlych trombotických uzáverov pred vlastným endovaskulárnym výkonom. Medián prežitia chorých s SVCS asociovaným s malignitou je asi 6 mesiacov, aj keď prežitie veľkej skupiny pacientov s lymfómami býva aj viac ako dva roky (14, 15).

Malígna epidurálna kompresia miechy

Malígna epidurálna kompresia miechy (z angl. epidural spinal cord compression – ESCC) je spôsobená rastom nádoru, ktorý utláča durálny vak. Vyskytuje sa približne až u 20 % pacientov s metastázami v chrbtici a najčastejšie sa spája s nádormi prsníka, pľúc, prostaty a obličiek, ktoré majú tendenciu metastázovania do kostí, ako aj s lymfómom a mnohopočetným myelómom (16). K útlaku miechy dochádza buď hematogénnym rozšírením do hmoty vertebrálneho tela, patologickými zlomeninami vedúcimi k epidurálnej kompresii alebo priamym rozšírením nádoru do chrbtice. Kompresia tekálneho vaku a epidurálneho venózneho plexu vyvoláva vazogénny edém bielej hmoty a jej demyelinizáciu (17). Rýchla diagnostika a liečba MSCC môže znížiť bolesť a zabrániť nezvratnej funkčnej strate.

Klinické príznaky: Najčastejším prítomným príznakom je novovzniknutá bolesť chrbta, ktorá sa zhoršuje pri ležaní a v súvislosti s diurnálnym rytmom hladiny endogénnych kortikoidov sa môže zhoršovať v noci. Bolesť sa často zintenzívňuje, pričom môže predchádzať vznik motorického deficitu až o niekoľko týždňov a postupne sa môže rozvinúť radikulopatia. Motorický deficit je častejšie prítomný ako senzorický, hoci sa môžu vyskytnúť obe formy. Neskoršie neurologické príznaky typu cauda equina (inkontinencia a strata senzorickej funkcie) sú spojené s trvalou paraplégiou.

Diagnostika: Na diagnostiku ESCC sa odporúča MRI celej chrbtice (krčnej, hrudnej a drierovej) s kontrastom a bez neho. U pacientov s podozrením na ESCC je potrebné čo najskôr, a to do 24 hodín vyhotoviť zobrazovacie vyšetrenie (19). Zobrazovanie celej chrbtice je dôležité u pacientov s ESCC, keďže kostné metastázy sú zriedkavo obmedzené na jedno miesto a približne u jednej tretiny pacientov s ESCC sú prítomné viaceré epidurálne nádorové depozity. Prítomnosť viacerých postihnutých lokalít významne ovplyvňuje prognózu aj plánovanie liečby. Pre pacientov s podozrením na ESCC, ktorí nemôžu absolvovať MRI vyšetrenie, je alternatívou CT myelografia.

Liečba a manažment: Ciele liečby pacientov s ESCC zahŕňajú kontrolu boles-

ti, predchádzanie komplikáciám, zachovanie alebo zlepšenie neurologických funkcií a mechanickej stability chrbtice. Liečbu pritom treba manažovať podľa rozsahu primárneho ochorenia, očakávanej dĺžky života pacienta, ako aj jeho osobných preferencií a cieľa liečebnej starostlivosti (20). Súčasťou štandardnej systémovej liečby ESCC sú glukokortikoidy – na preklenutie obdobia k definitívnej liečbe a úľavu od bolestí. Dávka ako aj dĺžka podávania by mali byť individualizované v snahe maximalizovať symptomatický benefit a zároveň minimalizovať vedľajšie účinky a toxicitu. Typická dávka je 10 mg dexametazónu intravenózne a následne 16 mg denne perorálne v rozdelených dávkach. V priebehu definitívnej liečby sa dávka môže postupne znižovať. V ďalšom manažmente pacienta s ESCC je nevyhnutná kontrola bolesti (často s nutnosťou použitia opioidných analgetík), imobilizácia, prevencia venózneho tromboembolizmu a retencie moču a obštipácie. Naliehavosť a výber definitívnej liečby závisí od stupňa neurologického deficitu (obrázok 1), charakteristiky primárneho nádoru (rádiosenzitivita, resp. rádiorezistencia nádoru), mechanickej stability miechy, rozsahu nádorového ochorenia ako aj ostatných komorbidít (obrázok 2), pričom je nevyhnutná multidisciplinárna spolupráca.

Intrakraniálna hypertenzia

U pacientov s malignitou je hlavnou príčinou zvýšeného intrakraniálneho tlaku (ICP) prítomnosť nádorov spôsobujúcich expanzívny proces v lebke alebo obštrukčný hydrocefalus. Netreba však zabúdať aj na iné príčiny, napríklad: arteriálna hypertenzia, traumatické poranenie hlavy, nenádorové priestorové lézie (napr. absces) alebo nadmerná produkcia mozgovomiechového moku (21).

Hlavnými **klinickými znakmi** sú bolesť hlavy a vracanie, ktoré môžu byť spojené s hypertenziou a bradykardiou. V extrémnych situáciách môže dôjsť k útlmu vedomia, falošným lokalizačným príznakom a pupilárnym abnormalitám, čo naznačuje hroziaci kónus.

V rámci **diagnostiky** je nápomocná funduskopia, ktorá ukáže edém papily a stratu pulzácie sietnicových žíl.

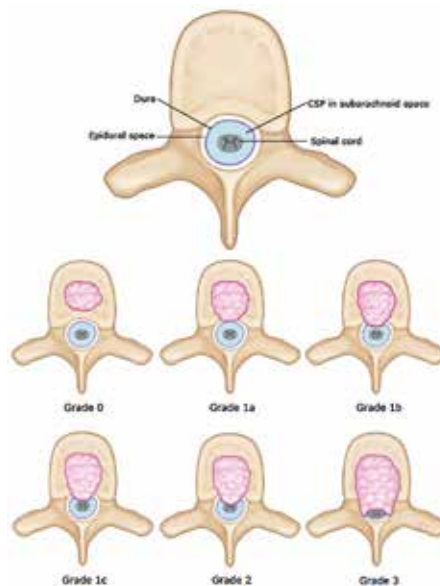
Liečba: V núdzovej situácii, ak anamnéza a klinické príznaky poukazujú

na hroziaci kónus, je nutné ošetrovať pacienta v polohe so zdvihnutou hlavou a podať dexametazón IV. U pacientov so stredne závažnými až závažnými symptómami (napr. silná bolesť hlavy, nauzea a vracanie, záchvaty, významné fokálne neurologické deficity) sa zvyčajný počiatkový režim dexametazónu skladá z úvodnej dávky 10 mg IV, po ktorej nasleduje úvodná udržiavacia dávka 8 až 16 mg denne v troch rozdelených dávkach. U pacientov s miernejšími príznakmi sa nasycovacia dávka zvyčajne vynecháva a menšie celkové denné dávky (napr. 2 až 4 mg rozdelené raz alebo dvakrát denne) sú primerané a menej toxické. Osmotické diuretiká znižujú objem mozgu vyťahovaním voľnej vody z tkaniva do obehu, ktorým je následne vylučovaná obličkami, čím dochádza k dehydratácii mozgového parenchýmu. Najčastejšie používaným činidlom je manitol. Pripravuje sa ako 20-percentný roztok a podáva sa ako bolus 1 g/kg, pričom sa podá najskôr 100 ml 20 % roztoku (20 g manitolu) počas 15 minút. Následne sa podá zvyšok vypočítanej dávky v priebehu približne 45 minút. Opakované dávkovanie sa môže podávať v množstve 0,25 až 0,5 g/kg podľa klinického stavu pacienta, zvyčajne každých šesť až osem hodín. U pacientov s renálnou insuficienciou je potrebné starostlivo zhodnotiť použitie akéhokoľvek osmotického činidla (22, 23). Furosemid v dávke 0,5 – 1,0 mg/kg IV môže byť aplikovaný súčasne s manitolom s cieľom potencovať jeho účinok, zároveň však môže zhoršiť dehydratáciu. Ďalšie terapeutické možnosti zahŕňajú chirurgické intervencie, ako sú resekcia intrakraniálneho nádoru, dekompresívna kraniektómia alebo zavedenie drenáže likvoru. Najlepšou terapiou intrakraniálnej hypertenzie (ICH) je vyriešenie bezprostrednej príčiny zvýšeného ICP.

Akútny syndróm nádorového rozpadu

Akútny syndróm nádorového rozpadu (z angl. tumor lysis syndrome – TLS) je potenciálne život ohrožujúca onkologická komplikácia charakterizovaná metabolickými zmenami plynúcimi z rozpadu nádorových buniek a uvoľnením intracelulárneho obsahu do cirkulácie (24). Bunkový rozpad nastáva spontánne vďaka veľkému obratu buniek nádoru (rýchlo proliferujúce malignity, napr. lymfómy

Obrázok 1. Schematické znázornenie stupňa poškodenia ESCC (upravené podľa: 21)



Stupeň 0 – Tu limitovaný na kosť

Stupeň 1a – Tu s ESCC, bez posunutia durálneho vaku (DV)

Stupeň 1b – Tu s ESCC a posunutím DV, bez kontaktu s miechou

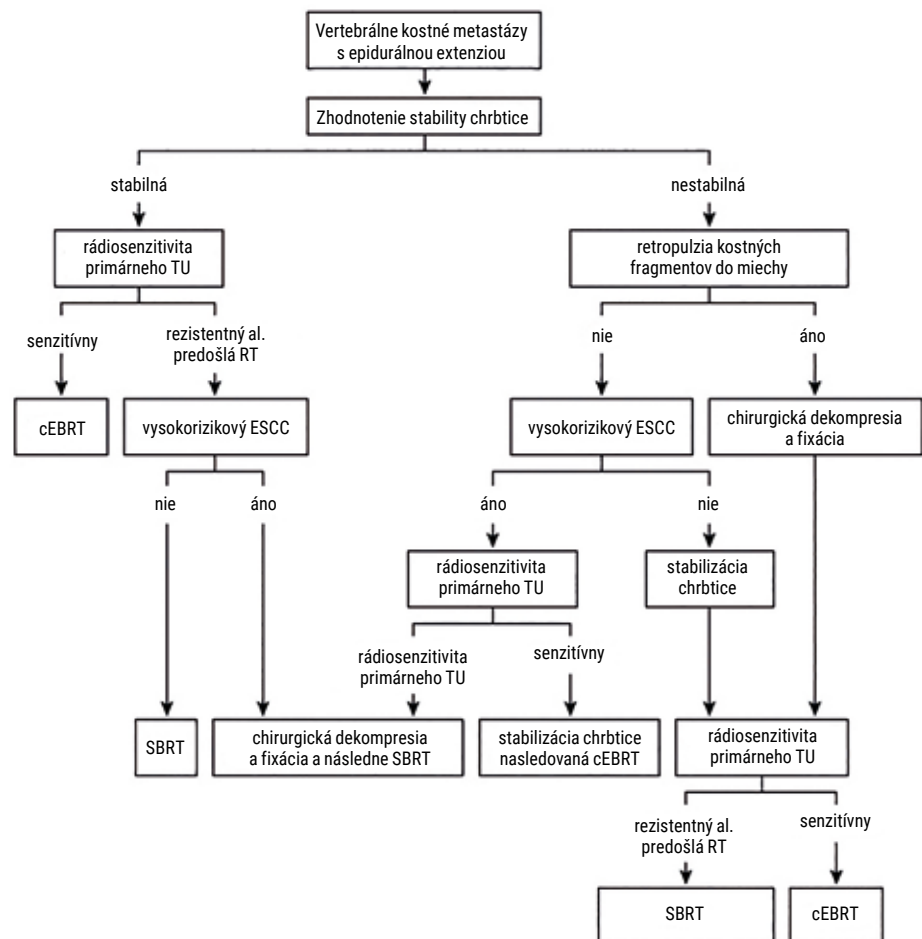
Stupeň 1c – Tu s ESCC a zasahovaním do miechy, bez jej posunutia

Stupeň 2 – Tu s ESCC, bez obvodového rozšírenia alebo obliterácie CSF priestoru

Stupeň 3 – Tu s obvodovým šírením a/alebo spôsobujúci ťažkú ESCC s obliteráciou CSF priestoru

CSF – cerebrospinálna tekutina
ESCC – epidurálna spinálna kompresia

Obrázok 2. Algoritmus manažmentu epidurálnej miechovej kompresie (upravené podľa 50)



cEBRT – konvenčná externá rádioterapia, SBRT – stereotaktická rádioterapia, ESCC – epidurálna spinálna kompresia, vysokorizikový ESCC – rádiologický stupeň 2 – 3, aj klinicky asymptomatický, TU – tumor, RT – rádioterapia

a leukémie) alebo je dôsledkom akejkoľvek protinádorovej liečby (chemoterapia, rádioterapia, biologická liečba i tzv. cieľená liečba). Metabolické zmeny zahŕňajú hyperkaliémiu, hyperfosfatémiu, hypokaliémiu a uvoľnenie veľkého množstva

nukleových kyselín. Hyperkaliémiia je najrizikovejší a najzávažnejší prejav TLS, rozvíja sa približne 6 – 72 hod po začatí chemoterapie a môže byť zvýraznená súčasným poškodením funkcie obličiek. Maligné bunky obsahujú až 4-krát viac

anorganického fosforu ako bunky normálne. Hyperfosfatémia sa rozvíja pomalšie, obvykle 24 – 48 hodín po začatí protinádorovej liečby. Dochádza k väzbe veľkého množstva ionizovaného vápnika na fosfát, sekundárne k hypokalcémii a prípadne aj k akútnemu poškodeniu obličiek (z angl. acute kidney injury – AKI) pri kryštalúrii s obštrukčnou uropatiou a nefrokalcinózou (25). Hyperurikémia pri TLS je dôsledkom metabolizmu voľných nukleových kyselín. Terminálnym produktom je vo vode veľmi zle solubilná kyselina močová. Urátové kryštály môžu precipitovať v renálnych tubuloch a spôsobiť urátovú (obštrukčnú) nefropatiu a súčasne aj inflamatórne poškodenie glomerulov a tubulov (oxidatívny stres). Tieto mechanizmy sa spolupodieľajú na rozvoji AKI pri TLS (26).

Diagnostika TLS je založená na klinických súvislostiach, nálezoch a laboratórnych vyšetreniach (napr. Cairo-Bishop laboratórne kritériá TLS) (27). **Klinické symptómy** obvykle vyplývajú z metabolických abnormalít. Zahŕňajú nauzeu, vracanie, nechutenstvo, letargiu, poruchy srdcového rytmu, kŕče, tetániu, prípadne aj náhlu smrť. Pacienti s rýchlo proliferujúcimi nádormi, extenzívnou nádorovou masou (tzv. bulky disease), aktívne liečení, s poškodením obličiek, volum depléciou a hyperurikémiou sú vo významnom riziku rozvoja TLS. Zvlášť AKI je významným nezávislým rizikovým faktorom mortality (26).

Najlepšou **liečbou** TLS je jeho prevencia. Základnými opatreniami sú intenzívna hydratácia (diuréza 3 – 4 ml/kg/hod), minimalizácia nefrotoxických komplikácií a profylaktická liečba alopurinolom. Alopurinol zabráňuje tvorbe kyseliny močovej blokadou xantín oxidázy. Liečba spravidla začína 2 – 3 dni pred aplikáciou chemoterapie či inej protinádorovej liečby. Odporúčaná dávka je 100 mg/m² po 8 hodinách, do maximálnej dennej dávky 800 mg. Často odporúčaná súčasná alkalizácia moču sa neodporúča. Kumulujúci sa xantín pri liečbe alopurinolom a kalciumfosfátové komplexy sú totiž v alkalickom prostredí moču málo rozpustné, precipitujú na kryštály a taktiež spôsobujú tubulárne lézie a poškodenie renálnych funkcií (27). Navyše prostriedky používané na alkalizáciu (bikarbonát sodný a acetazolamid) tiež samy osebe majú svoje

nežiaduce účinky (metabolická alkalóza, hypernatrémia, retencia tekutín a iné). Rasburikáza, rekombinantná urát oxidáza, umožňuje účinnú konverziu kyseliny močovej na alantoín oveľa lepšie rozpustný vo vode, ktorý je ďalej dobre eliminovaný obličkami. Rasburikáza je vysoko efektívna v normalizácii hladiny urátu pri profylaktickom i terapeutickom podaní, rad štúdií dokumentuje signifikantne vyššiu účinnosť v porovnaní s alopurinolom (28). Je preferovaná, ak sú koncentrácie kyseliny močovej pred onkologickou liečbou > 476 μmol/l. Opatrenia v liečbe hyperkalcémie a hyperfosfatémie sa nelíšia od tých všeobecných v neprítomnosti TLS. Náhrada funkcie obličiek (z angl. Renal Replacement Therapy – RRT) je indikovaná pri TLS s AKI, nedostatočnom efekte uvedenej farmakoterapie a v prípadoch život ohrozujúcich konzervatívne neriešiteľných iónových disbalancií. Indikácia intermitentnej RRT (IRRT) či kontinuálnej RRT (CRRT) vychádza z danej klinickej situácie. Účinnosť IRRT je v danom časovom intervale vyššia. Možnosťou je začať terapiu IRRT (2 – 4 hod) a následne potom v prípade potreby prejsť na CRRT.

Hyperkalcémia

Hyperkalcémia je jednou z najčastejších komplikácií malignít (z angl. malignancy-associated hypercalcemia – MAH). Môže sa vyskytnúť kedykoľvek v priebehu nádorového ochorenia až u 30 % chorých a najvyššiu incidencia dosahuje pri nádoroch prsníka, obličiek, pľúc a mnohopočetného myelómu (29, 30). Najčastejším patofyziologickým mechanizmom MAH je sekrécia PTHrP (Parathyroid-related Peptide) nádorovými bunkami. Tento stav nazývaný aj humorálna hyperkalcémia malignít (HHM) je typickým príkladom paraneoplastického syndrómu a spôsobuje až 80 % všetkých hyperkalcémií pri nádorových ochoreniach, a to predovšetkým pri skvamóznych karcinómoch (pľúc, hlavy a krku), neopláziách obličiek, prsníka, močového mechúra a ovariálnych karcinómoch. Býva známkou pokročilého štádia ochorenia a nepriaznivej prognózy (31). PTHrP účinkuje podobne ako parathormón (PTH) cestou väzby na PTH receptory v cieľových tkanivách: zvyšuje resorbciu vápnika z kostí a jeho retenciu v distálnych

tubuloch obličiek. Vzhľadom na štrukturálne odlišnosti PTHrP a PTH však nedochádza pri HHM k významnej stimulácii produkcie 1,25-dihydroxivitamínu D (D₃), a teda zvýšenej intestinálnej resorbcií kalcia. Typickým laboratórnym nálezom v prípade HHM je okrem hyperkalcémie aj znížená hladina PTH (supresia v dôsledku spätnej väzby) a normálna či znížená hladina kalcitriolu. Stanovenie hladiny PTHrP môže mať prognostický význam – PTHrP možno považovať za nádorový biomarker (tumorózny marker), prípadne môže predikovať terapeutickú odpoveď na liečbu bisfosfonátmi (32).

Kostné metastázy maligných ochorení spôsobujú lokálnu osteolýzu parakrinným pôsobením vybraných cytokínov (IL1, IL3, IL6, IL8, lokálne produkovaný PTHrP, Receptor Activator of Nuclear Factor κ-B Ligand – RANKL, macrophage inflammatory proteín 1a a iné) stimulujúcich osteoklasty na resorbciu kosti. Dôsledkom je opäť hyperkalcémia, spätoväzbová supresia PTH, normálna či znížená hladina kalcitriolu. Táto príčina MAH je prítomná približne u 20 % pacientov s nádorovým ochorením – so solidnými nádormi s kostnými metastázami, mnohopočetným myelómom a menej často aj niektorými lymfómami a leukémiami (33).

Excesívna produkcia 1,25-dihydroxivitamínu D (kalcitriol, D₃) aktivovanými mononukleárnymi vedúca k zvýšenej intestinálnej resorbcií kalcia je vzácnou príčinou MAH (< 1%). Nesuprimovaná extrarenálna produkcia kalcitriolu je dôvodom takmer všetkých hyperkalcémií pri Hodgkinovom lymfóme a až tretiny hyperkalcémií pri non-Hodgkinových lymfómoch. Iba raritne dochádza k ektoptickej sekrécii parathormónu (PTH) nádorovými bunkami. MAH spôsobená týmto mechanizmom je opísaná napr. pri ovariálnych karcinómoch, malobunkovom a skvamóznom karcinóme pľúc, primitívnych neuroektodermálnych tumoroch, papilárnych karcinómoch štítnej žľazy, rabdomyosarkóme a karcinóme pankreasu. V týchto prípadoch je sérová hladina PTH zvýšená a primárna malignita býva zistená počas diagnostiky predpokladaného adenómu prišitých teliesok.

Klinická manifestácia hyperkalcémie je nešpecifická a často zastretá príznakmi a symptómami vlastného ná-

dorového ochorenia. Môže zahŕňať kvantitatívnu a kvalitatívnu poruchu vedomia (letargia, zmätenosť, somnolencia až kóma), obštipáciu, hypovolémiu či arytmie (EKG: predĺženie PQ intervalu, rozšírenie QRS, skrátenie QT intervalu, ramienkové blokády, bradyarytmie pri extrémnej hyperkalciémii > 3,75 mmol/l). Príznaky hyperkalciémie sa viac vzťahujú k dynamike vzostupu kalciémie a stavu volémie (hypovolémia) ako k jej absolútnej hodnote.

Diagnostické je stanovenie hladiny voľného tzv. ionizovaného vápnika (Ca i > 1,29 mmol/l) a prípadne aj PTH (iPTH). Hladinu celkového vápnika totiž významne ovplyvňuje väzba na bielkoviny (albumín, prípadne kalcium viažuce paraprteíny na mnohopočetnom myelóme) a bivalentný anión (fosfát) (34). Preto je vhodné u pacientov s abnormálnymi hladinami albumínu, respektíve pri podozrení na mnohopočetný myelóm laboratórne stanoviť korigovaný vápnik na albumín alebo vyšetrovať hladinu ionizovaného vápnika (tabuľka 3), na základe týchto hodnôt hyperkalciémiu rozdeľujeme na miernu, stredne závažnú a závažnú (tabuľka 4).

Základom **liečby** je kontrolovaná rehydratácia/volumexpanzia balansovaným kryštaloidným roztokom neobsahujúcim kalcium (!) s kontrolou diurézy (cieľ 150 – 200 ml/hod). Už iba toto opatrenie môže viesť k normalizácii kalciémie až u 30 % pacientov (35). Taktiež je nutné ukončenie, resp. prerušenie inej liečby, ktorá môže prispievať k hyperkalciémii (tiazidové diuretiká, lítium, výživové doplnky s vysokým obsahom kalcia a iné). Efekt slučkových diuretik na kalciurézu je limitovaný a môže zhoršiť dehydratáciu, ako aj elektrolytovú rovnováhu, preto by sme ich použitie mali zväziť iba u pacientov so súčasným objemovým preťažením (36).

Pri symptomatických hyperkalciémiách súčasne aplikujeme kalcitonín, v iniciálnej dávke 4 IU/kg intramuskulárne alebo subkutánne, v prípade pozitívnej terapeuticko-odpovede sa ďalej podáva rovnaká dávka každých 12 hodín, maximálne 24 – 48 hodín. V prípade nedostatočnej terapeuticko-odpovede môžeme dávku zvýšiť na 8 U/kg každých 6 – 12 hodín, taktiež v max. trvaní liečby 24 – 48 hodín. Kalcitonín predstavuje

Tabuľka 3. Klinické a laboratórne zhodnotenie hyperkalciémie

Klinická a laboratórna situácia/diagnóza	Hladina albumínu	Hladina celkového Ca v sére	Hladina ionizovaného Ca	Hyperkalciémia
Hypoalbuminémia	znižovaná	znižovaná	v norme	NIE
Hypoalbuminémia	znižovaná	v norme	zvýšená	ÁNO
Dehydratácia	zvýšená	zvýšená	v norme	NIE
Mnohopočetný myelóm	v norme znižovaná	zvýšená	v norme	pseudohyperkalciémia

Tabuľka 4. Laboratórne hodnoty sérového kalcia (upravené podľa 35)

Hyperkalciémia	Hladina korigovaného Ca	Hladina ionizovaného Ca
Mierna	< 3 mmol/l	1,4 – 2 mmol/l
Stredne závažná	3 – 3,5 mmol/l	2 – 2,5 mmol/l
Závažná	> 3,5 mmol/l	2,5 – 3 mmol/l

bezpečnú a netoxickú liečbu s rýchlym nástupom účinku, ktorý dokáže rýchlo znížiť hladinu vápnika, už o 4 – 6 hodín a očakávaný ideálny pokles kalciémie je o 0,3 – 0,5 mmol/l po jednej dávke. Jeho účinnosť je však limitovaná na prvých 48 hodín, pravdepodobne pre rýchly rozvoj tachyfyliaxie (downregulácie receptorov), problém je v súčasnosti jeho dostupnosť v SR. Súčasné podanie bisfosfonátov je indikované pri závažnej hyperkalciémii spôsobenej kostnou resorpciou, maximálny efekt pozorujeme na 2. – 4. deň, preto sa kombinujú s hydrataciou a/alebo kalcitonínom (35). Odporúča sa uprednostniť intravenózne podanie bisfosfonátov pred inými formami. Kyselina zoledrónová (dávka 4 mg i.v. v priebehu 15 minút) je preferovaná pred pamidronátom, keďže má superiorný efekt na zníženie hyperkalciémie súvisiacej s malignitou (37). V prípade závažnej poruchy renálnych funkcií (kreat. 220 – 500 µmol/l) sa preferuje subkutánne podanie denosumabu, pretože sa nevyklučuje obličkami. Dialýza je indikovaná v prípade hyperkalciémie 4 – 4,5mmol/l s neurologickými príznakmi alebo pri závažnej hyperkalciémii u pacienta so srdcovým alebo renálnym zlyhávaním, kde adekvátna hydratacia nemôže byť bezpečne podávaná.

Anafylaxia

Anafylaxia je akútna život ohrožujúca multisystémová hypersenzitívna reakcia organizmu na prítomnosť alergénu (38). S rastúcim použitím špeciálnej cieľenej biologickej liečby, často vo forme najrôznejších monoklonálnych protilátok, riziko prípadnej anafylaktickej reakcie narastá, a to aj napriek používanej

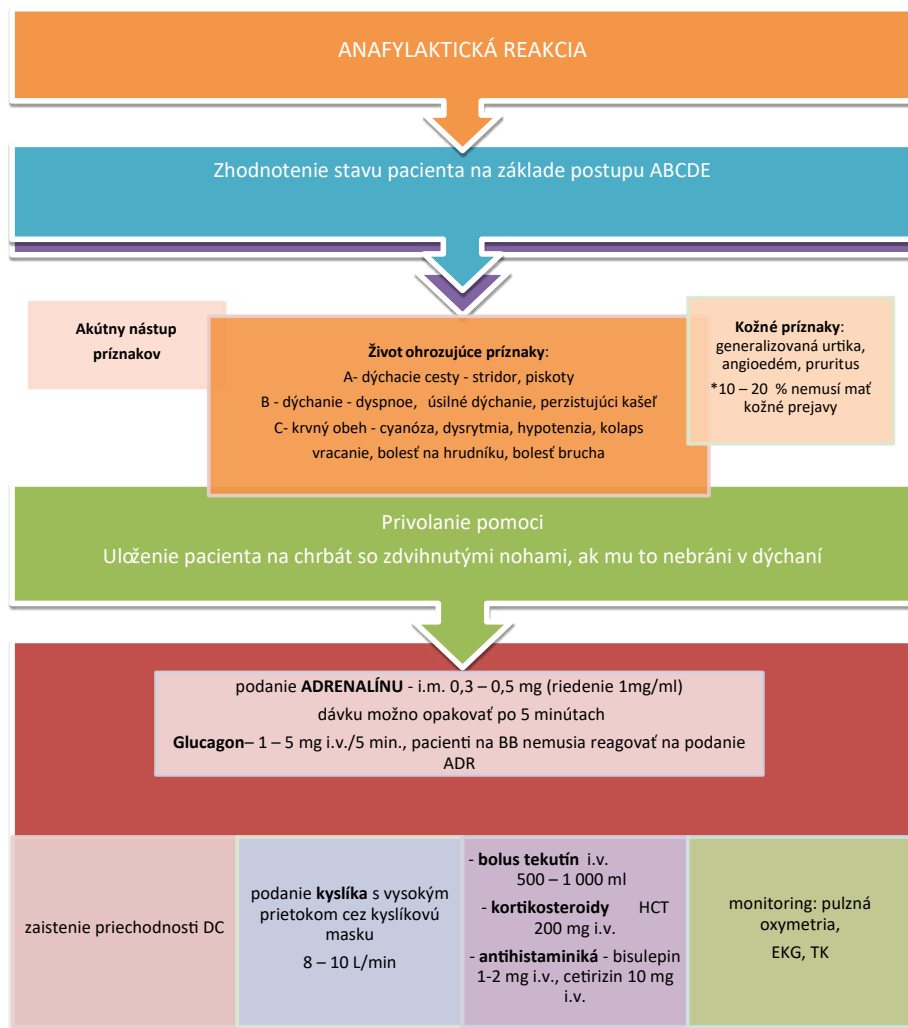
profylaktickej premedikácii. V retrospektívnej analýze japonských autorov na skupine 5 584 pacientov, pri počte podaní 88 200 protirakovinových liekov za deň, zaznamenali 27 ťažkých anafylaktických reakcií, pričom kauzálnymi liekmi boli karboplatina v 14 prípadoch (52 %), paklitaxel v 9 prípadoch (33 %) a cisplatina, docetaxel, trastuzumab a cetuximab (po 1 prípade, 4 %) (39).

Klinické prejavy zahŕňajú najčastejšie toxoalergický exantém kože a angioedém (až 90 % prípadov) a respiračné symptómy so známami obštrukcie dýchacích ciest (piskoty, zachrípnutie), dýchavičnosťou, cyanózou a desaturáciou (až 70 % prípadov). Menej časté sú príznaky gastrointestinálne – abdominálna bolesť, hnačka, vracanie (asi 35 % prípadov) (38, 40).

Najzávažnejším prejavom anafylaktickej reakcie je hypotenzia – anafylaktický šok. Tento stav je bezprostredným ohrozením života a ak nie je adekvátne liečený, môže v krátkom časovom intervale spôsobiť zástavu obehu. Anafylaxia sa môže vyskytnúť kedykoľvek v priebehu podania liečby, avšak pri opakovanom podávaní liečiva je riziko vzniku anafylaktickej reakcie vyššie.

Diagnostické kritériá zahŕňajú uvedené prejavy v nadväznosti na podanie alebo ešte v priebehu expozície podávaného lieku. Včasné rozpoznanie anafylaxie a začatie adekvátnych terapeutických opatrení (schéma) môže účinne zabrániť progresii do anafylaktického šoku.

Liečba: Prvým opatrením je zastavenie podávania pravdepodobne vyvolávajúceho agens (chemoterapia, imunoterapia, biologická liečba). Umiestnenie

Schéma. Terapeutické opatrenia pri anafylaktickej reakcii (upravené podľa 43, 44)

pacienta do polohy na chrbte so zdvihnutými dolnými končatinami, ak nedôjde k výraznému opuchu horných dýchacích ciest, ktorý pacienta núti zostať vzpriamený (a často sa nakláňa dopredu). Ak pacient vracia, môže byť vhodnejšie umiestniť pacienta do polohy nabok so zdvihnutými dolnými končatinami. Tehotné pacientky je vhodné umiestniť na ľavý bok. V prípade závažnej reakcie – opuch v oblasti dutiny ústnej vrátane jazyka, krku či dýchacích ciest spojený s akýmkoľvek dychovým diskomfortom alebo pokles krvného tlaku (systolický TK < 90 mm Hg alebo stredný arteriálny tlak < 65 mm Hg) – je liekom prvej voľby adrenalín aplikovaný intramuskulárne v dávke 0,5 mg (prípadne 0,3 mg pri použití autoinjektora). Intravenózne podanie je vyhradené iba odborníkom s klinickou praxou liečby katecholamínmi. Dávka adrenalínu môže byť v prípade potreby opakovaná asi po 5 minútach podľa klinickej odpovede a stavu chorého. Pri podozrení na ťažkú anafylak-

tickú reakciu, resp. anafylaktický šok, mal by byť súčasne so začatím uvedenej liečby neodkladne aktivovaný tzv. resuscitačný tím (Medical Response/Emergency Team – MRT/MET), starostlivo sledované vitálne hodnoty a pri známkach náhlejšej zástavy obehu (porucha vedomia a abnormálne dýchanie) neodkladne začatá kardiopulmonálna resuscitácia. Druhá línia liečby spočíva vo volumexpanzii (balancované kryštaloidy), aplikácii antihistaminík (napr. bisulepín 1 mg i.v.) a kortikosteroidu (hydrokortizón 200 mg i.m./i.v. alebo ekvivalentnej dávky iného kortikoidu) (41). Podľa vývoja klinického stavu pacienta je v prípade potreby indikované komplexné zaistenie vitálnych funkcií.

Po prekonanej anafylaktickej reakcii vzniká otázka, akú ďalšiu liečebnú stratégiu pre daného pacienta zvoliť. Ak existuje alternatíva s porovnateľným kurabilným potenciálom, je takýto postup najbezpečnejší. Veľmi často však biologická povaha malignity, jej priebeh a stav

pacienta si vyžadujú zmenu protinádorovej liečby bez toho, aby bola ovplyvnená šanca na kontrolu nádorového ochorenia (najmä pri cielej biologickej liečbe). V týchto prípadoch možno zvážiť pokračovanie v tejto terapii za adekvátnych preventívnych opatrení – antihistaminikum, kortikosteroid, príp. malá dávka adrenalínu (0,1 – 0,3 mg i.m.), ev. pomalšia aplikácia liečebného prípravku. Ďalšou alternatívou sú desenzibilizačné protokoly (42). To všetko ideálne v podmienkach intenzívnej starostlivosti, za monitoringu vitálnych funkcií a dostupnosti všetkého vybavenia a personálu na ich bezprostredné zaisťovanie pri známkach recidívy anafylaxie.

Syndróm uvoľnenia cytokínov

Syndróm uvoľnenia cytokínov (cytokine release syndrome – CRS) je najvýznamnejšou a potenciálne život ohrozujúcou komplikáciou modernej cielej liečby malignít. Definovaný je ako akútny systémový zápalový syndróm charakterizovaný horúčkou a dysfunkciou viacerých orgánov, ktorá je najčastejšie spôsobená imunoterapiou.

Epidemiologicky sa CRS vyskytuje u pacientov liečených rôznymi typmi imunoterapie alebo haploidentickou alogénou transplantáciou hematopoetických buniek (HCT). Výskyt CRS sa líši v závislosti od kauzálnej liečby, základnej malignity a z dôvodu rôznych a vyvíjajúcich sa definícií syndrómu. Liečebné postupy a poruchy, ktoré môžu spôsobiť CRS, zahŕňajú:

- Terapiu chimérickým antigénovým receptorom tzv. CAR-T bunková terapia – signifikantný CRS sa vyskytuje u jednej štvrtiny až polovice pacientov liečených pre recidivujúcu/refraktérnu akútnu lymfoblastovú leukémiu/lymfóm (ALL/LBL), ale menej závažné prejavy sú prítomné takmer u všetkých týchto pacientov. Výskyt je nižší u pacientov liečených CAR-T cell terapiou pre non-Hodgkinov lymfóm (NHL), chronickú lymfocytovú leukémiu (CLL) a mnohopočetný myelóm (MM) (45).
- Liečbu bišpecifickými protilátkami (napr. blinatumomab) – CRS je po liečbe blinatumomabom menej častá a vo všeobecnosti sa vyskytuje len pri začatí liečby. V štúdiu so 189 pacientmi s recidivujúcou/refraktérnou ALL/

LBL, ktorí boli liečení blinatumomabom, bola signifikantná CRS hlásená u 2 % (46).

- Haploidentickú HCT – V sérii 75 pacientov, ktorí podstúpili haploidentickú HCT so štepami periférnej krvi s kompletnými T bunkami, bola signifikantná CRS hlásená u 12 %, ale miernejšia CRS bola hlásená u 75 % (47).
- Iná imunitná liečba – CRS bola zriedkavo hlásená po liečbe anti-tymocytovým globulínom (ATG) a konvenčnými monoklonálnymi protilátkami vrátane rituximabu, obinutuzumabu, alemtuzumabu, brentuximabu, nivolumabu a iných.

Aktivácia T-lymfocytov navodená uvedenými liečebnými prostriedkami môže byť veľmi excesívna a vedie k extenzívnemu uvoľneniu proinflatórných cytokínov (INF γ , IL6, IL10 a sIL2R a iných). Súčasne dochádza k elevácii všeobecných markerov systémovej inflamácie (CRP, PCT, feritín). **Klinické príznaky** CRS sa môžu prejavovať od miernych symptómov podobných chrípke až po závažný život ohrozujúci syndróm systémovej zápalovej odpovede (SIRS). Podľa definície musí byť na začiatku CRS prítomná horúčka ($\geq 38,0$ °C). Pri miernom CRS môže byť horúčka sprevádzaná únavou, bolesťou hlavy, vyrážkou, hnačkou, artralgiou a myalgiou. Pri závažnejšom CRS môžu mať pacienti hypotenziu a nekontrolovaný SIRS s obehovým kolapsom, vaskulárnym presakovaním, periférnym a/alebo pľúcny edémom, zlyhaním obličiek, srdcovou dysfunkciou a zlyhaním multiorgánového systému. CRS zvyčajne začína do 1 až 14 dní (medián, 2 až 3 dni) po CAR-T bunkovej liečbe, do 1 až 3 dní po HCT a môže sa vyskytnúť v priebehu niekoľkých minút až hodín po infúzi konvenčných terapeutických alebo bišpecifických protilátok. V rámci diferenciálnej diagnostiky je ťažko odlišiteľný predovšetkým od sepsy (45).

Cieľom **liečby** je zabrániť život ohrozujúcej toxicite CRS pri súčasnom zachovaní protinádorových účinkov imunitnej terapie. Liečba CRS sa po podaní blinatumomabu alebo CAR T-bunkovej liečby zásadne odlišuje. Keďže blinatumomab má veľmi krátky biologický polčas (podanie prebieha v kontinuálnej infúzii),

je možné jeho aplikáciu už pri prvých známkach CRS (väčšinou horúčky) keďkoľvek prerušiť a zabrániť tak plnému rozvoju CRS so šokom a s orgánovým postihnutím. Po odznení príznakov je možné v podávaní blinatumomabu pokračovať. CRS sa vo všeobecnosti vyskytuje iba pri počiatočnej dávke blinatumomabu. Kortikosteroidy (dexametazón 8 mg) sú potom liekom voľby v prevencii a terapii CRS indukovaného blinatumomabom. V prípade ťažkej, život ohrozujúcej a kortikorezistentnej formy možno zvážiť aplikáciu tocilizumabu, protilátka proti IL6 (49).

V prípade CAR T-bunkovej liečby nie je možné aplikovať tradičné postupy adjustácie dávky pri nežiaducich účinkoch. Navyše, snaha predchádzať, mitigovať a liečiť známky CRS významne limituje protinádorovú aktivitu CAR T-bunkovej liečby. V prípade CAR T-cell asociovaného ťažkého CRS (stupeň 3-4) je liekom voľby tocilizumab. Tocilizumab sa má podávať intravenózne počas jednej hodiny takto: pre pacientov < 30 kg – 12 mg/kg, pre pacientov ≥ 30 kg – 8 mg/kg; celková dávka tocilizumabu nemá prekročiť 800 mg. V prípade nezlepšenia príznakov CRS je možné opätovné podanie tocilizumabu v intervale minimálne 8 hodín a maximálne do 4 dávok (49). Liečba glukokortikoidmi sa má podávať súbežne, pričom sa odporúča liečbu hydrokortizónom podávať 100 mg každých osem hodín, dexametazónom 10 mg až štyrikrát denne alebo metylprednizolónom 1 mg/kg/deň až do zlepšenia CRS. V prípade závažného CRS spojeného s haploidentickou HCT je taktiež indikovaná liečba glukokortikoidmi.

Záver

S rastúcou incidenciou nádorových ochorení je bezprostredne spojená zvyšujúca sa prevalencia akútnych komplikácií, z ktorých môžu mnohé viesť k významnej deteriorácii zdravotného stavu chorých s potrebou intenzívnej a resuscitačnej starostlivosti. Tieto stavy zahŕňajú bežné zdravotné komplikácie, ale aj situácie špecifické pre maligne ochorenie a ich liečbu. Ich znalosť, starostlivé klinické sledovanie stavu pacienta a jeho vývoja, indikácia a správna interpretácia laboratórných vyšetrení a výsledkov zobrazovacích metód

súčasne s včasným začatím adekvátnych preventívnych a liečebných opatrení má potenciál v znížení morbidít a mortalít tejto skupiny pacientov. Esenciálna je aj úzka spolupráca onkológov/hemato-onkológov, anesteziológov/intenzivistov a ďalších špecialistov.

Autorka vyhlasuje, že nemá žiadny potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Karvunidis T, Matějovič M. Vybrané akutní stavy v moderní onkologii. Vnitř Lék. 2019;65(6):405-415.
2. McCurdy MT, Mitarai T, Perkins J. Oncologic emergencies, Part I: Spinal cord compression, superior vena cava syndrome, and pericardial effusion. Emerg Med Pract. 2010;12(2):1-22.
3. Sampat K, Rossi A, Garcia-Gutierrez V, et al. Characteristics of pericardial effusions in patients with leukemia. Cancer. 2002;116(10):2366-2371.
4. Patel J, Sheppard MN. Primary malignant mesothelioma of the pericardium. Cardiovasc Pathol. 2011;20(2):107-109.
5. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015;36(42):2921-2964.
6. Sanchez-Enrique C, Nunez-Gil JJ, Viana-Tejedor A, et al. Cause and long-term outcome of cardiac tamponade. Am J Cardiol. 2016;117(4):664-669.
7. Celik S, Lestuzzi C, Cervesato E, et al. Systemic chemotherapy in combination with pericardial window has better outcomes in malignant pericardial effusions. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148(5):2288-2293.
8. Bruce CJ. Cardiac tumours: diagnosis and management. Heart. 2011;97(2):151-160.
9. Rice TW, Rodriguez RM, Light RW. The superior vena cava syndrome: Clinical characteristics and evolving etiology. Medicine (Baltimore). 2006;85(1):37-42.
10. Patriarcheas V, Grammoustianou M, Ptohis N, et al. Malignant Superior Vena Cava Syndrome: State of the Art. Cureus. 2022;14(1):e20924. Published 2022 Jan 4.
11. McCurdy MT, Shanholtz CB. Oncologic emergencies. Crit Care Med. 2012;40(7):2212-2222.
12. Kim HC, Chung JW, Park SH, et al. Systemic-to-pulmonary venous shunt in superior vena cava obstruction: Depiction of computed tomography venography. Acta Radiol. 2004;45(3):269-274.
13. Marcy PY, Magné N, Bentolilla F, et al. Superior vena cava obstruction: Is stenting necessary? Support Care Cancer. 2001;9(2):103-107.
14. Wilson LD, Dettlerbeck FC, Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. N Engl J Med. 2007;356(18):1862-1869. Erratum in N Engl J Med. 2008;358(10):1083.
15. Yu JB, Wilson LD, Dettlerbeck FC. Superior vena cava syndrome – a proposed classification system and algorithm for management. J Thorac Oncol. 2008;3(8):811-814.
16. Barzilai O, Laufer I, Yamada Y, et al. Integrating evidence-based medicine for treatment of spinal metastases into a decision framework: neurologic, oncologic, mechanical stability, and systemic disease. J Clin Oncol. 2017;35(21):2419-2427.
17. Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. Lancet Oncol. 2005;6(1):15-24.
18. National Institute for Health and Care Excellence. Metastatic spinal cord compression: diagnosis and management of patients at risk of or with metastatic spinal cord compression. www.nice.org.uk/guidance/cg75/full-guideline-242052589

20. Lawton AJ, Lee KA, Cheville AL, et al. Assessment and Management of Patients With Metastatic Spinal Cord Compression: A Multidisciplinary Review. *J Clin Oncol*. 2019;37(1):61-71.
21. Suarez-Meade P, Marengo-Hillebrand L, Sherman WJ. Neuro-oncologic Emergencies. *Curr Oncol Rep*. 2022;24(8):975-984.
22. <https://aaamedicines.org.uk/guidelines/oncological-emergencies/raised-intracranial-pressure-in-cancer/>
23. <https://www.uptodate.com/contents/management-of-vasogenic-edema-in-patients-with-primary-and-metastatic-brain-tumors/>
24. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. TLS expert panel: Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant disease: An expert TLS panel consensus. *Br J Haematol*. 2010;149(4):578-586.
25. Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008;26(16):2767. Erratum in *J Clin Oncol*. 2010;28(4):708.
26. Darmon M, Guichard I, Vincent F, et al. Prognostic significance of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(2):221-227.
27. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*. 2004;127(1):3-11.
28. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood*. 2001;97(100):2998-3003.
29. Hu M. Hypercalcemia of Malignancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(4):721-728.
30. Gastanaga VM, Schwartzberg LS, Jain RK, et al. Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States. *Cancer Med*. 2016;5(8):2091-2100.
31. Szymanski JJ, Otrock ZK, Patel KK, et al. Incidence of humoral hypercalcemia of malignancy among hypercalcemic patients with cancer. *Clin Chim Acta*. 2016;453:190-193.
32. Gurney H, Grill V, Martin TJ. Parathyroid hormone-related protein and response to pamidronate in tumour-induced hypercalcemia. *Lancet*. 1993;341(8861):1611-1613.
33. Horowitz MJ, et al. Non-parathyroid hypercalcemia. In: Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism, 8th ed. Rosen CJ (ed), Bouillon R (ed) et al. Wiley-Blackwell Pub 2013: 562.
34. Slomp J, van der Voort PH, Gerritsen RT, et al. Albumin-adjusted calcium is not suitable for diagnosis of hyper- or hypocalcemia in the critically ill. *Crit Care Med*. 2003;31(5):1389-1393.
35. Reagan P, Pani A, Rosner MH. Approach to diagnosis and treatment of hypercalcemia in a patient with malignancy. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(1):141-7.
36. LeGrand SB, Leskusi D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann Intern Med*. 2008;149(4):259.
37. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):558-567.
38. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second national institute of allergy and infectious disease/food allergy and anaphylaxis network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391-397.
39. Horita N, Miyagi E, Mizushima T, et al. Severe anaphylaxis caused by intravenous anti-cancer drugs. *Cancer Med*. 2021;10(20):7174-7183.
40. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):371-376.
41. Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S161.
42. Nitipir C, Parosanu A, Popa AM, et al. Desensitization Protocol to Carboplatin: A Technical Report. *Cureus*. 2022;14(4):e24515. Published 2022 Apr 26.
43. Truhlář A, Černý V, Černá Pařízková R, et al. Doporučené postupy pro resuscitaci ERC 2015: Souhrn doporučení. *Urgent Med*. 2015; Suppl 2015.
44. <https://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-emergency-treatment>
45. Frey N, Porter D. Cytokine Release Syndrome with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):e123-e127.
46. Topp MS, Gökbüget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):57-66.
47. Abboud R, Keller J, Slade M, et al. Severe Cytokine-Release Syndrome after T Cell-Replete Peripheral Blood Haploidentical Donor Transplantation Is Associated with Poor Survival and Anti-IL-6 Therapy Is Safe and Well Tolerated. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(10):1851-1860.
48. Frey NV, Porter DL. Cytokine release syndrome with novel therapeutics for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):567-572.
49. Si S, Teachey DT. Spotlight on Tocilizumab in the Treatment of CAR-T-Cell-Induced Cytokine Release Syndrome: Clinical Evidence to Date. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:705-714. Published 2020 Aug 4.
50. Laufer I, Bilsky M, Schiff D. Treatment and prognosis of neoplastic epidural spinal cord compression. *UptToDate*. Nov 06 2023.

MUDr. Michaela Sojáková
II. onkologická klinika LF UK a NOÚ
Klenová 1, 831 01 Bratislava
michaela.sojakova@nou.sk

