

Zaburzenia hormonalne w chorobach nowotworowych

Mariola Dec¹, Elżbieta Ryczak², Barbara Borowicz¹, Teresa Małecka-Massalska¹

¹ Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Lublin

² Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, (SPSK1), Lublin

STRESZCZENIE

Choroby nowotworowe mogą być przyczyną zaburzeń endokrynnych. Nowotwory gruczołów dokrewnych wykazując autonomiczną czynność hormonalną wywołują objawy nadczynności. Nowotwory nieendokrynne zlokalizowane w obrębie gruczołów lub ich sąsiedztwie mogą niszczyć gruczoły prowadząc do ich niedoczynności. Wydzielanie hormonów przez guzy poza gruczołami dokrewnymi (tzw. ektopowe) jest przyczyną zespołów paranowotworowych, które nie są bezpośrednio następstwem miejscowego naciekania czy przerzutów, tylko endokrynną aktywności komórek guza. Endokrynne zespoły paranowotworowe mogą być jednym z pierwszych objawów choroby nowotworowej, wyprzedzając objawy kliniczne nowotworu i pozwalając na jego wczesne wykrycie, a ich monitorowanie pozwala ocenić skuteczność leczenia przeciwnowotworowego. Szczególnie hiperkalcemia, hiponatremia i hiperkortyzolemia będące następstwem ektopowego wydzielania hormonów przez nowotwory pogarszają rokowanie i wymagają leczenia uzupełniającego.

Słowa kluczowe: ektopowe wydzielanie hormonów, hiperkalcemia nowotworowa, SIADH, ektopowe wydzielanie ACTH

Adres do korespondencji: dr n. med. Mariola Dec
Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka
ul. Radziwiłłowska 11 (Collegium Medicum), 20-080 Lublin
Tel. +48 81448 6080; e-mail: mariola.dec@umlub.pl

Liczba słów: 1538 **Tabele:** 0 **Ryciny:** 0 **Piśmiennictwo:** 8

Received: 03.10.2016

Accepted: 10.11.2016

Published: 30.12.2016

WSTĘP

Postępy w poznawaniu mechanizmów transformacji nowotworowej wskazują na istotną rolę hormonów w procesie karcynogenezy przez wpływ na proliferację komórkową, różnicowanie, apoptozę i angiogenezę. W leczeniu nowotworów powstających w narządach wykazujących ekspresję receptorów hormonalnych, tzw. hormonozależnych jak rak piersi, endometrium, jajnika, tarczycy czy gruczołu krokowego, eliminacja hormonu sprzyjającego rozwojowi nowotworu, polegająca na chirurgicznym usunięciu, napromienieniu gruczołu dokrewnego lub farmakologicznej blokadzie wydzielania lub działania określonego hormonu, pozwala na kontrolę przebiegu choroby, wydłużenie życia pacjenta i poprawę jego jakości. Endokrynne zespoły paranowotworowe mogą być jednym z pierwszych objawów choroby nowotworowej, wyprzedzając objawy kliniczne nowotworu. Do kryteriów potwierdzających, że nowotwór jest źródłem nadmiernej ilości hormonów należą: obecność endokrynopatii u pacjenta z guzem, remisja endokrynopatii po usunięciu guza, wykrycie gradientu tętniczo-żylnego w guzie oraz udokumentowanie produkcji białka hormonalnego i ekspresji mRNA w tkance guza.

HIPERKALCEMIA W PRZEBIEGU CHOROÓB NOWOTWOROWYCH

Szacuje się, że do hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej (MAH – *malignancy associated hypercalcemia*) dochodzi nawet w 10% wszystkich przypadków nowotworzenia. Najczęstszą przyczyną jest nadprodukcja przez tkankę nowotworową białka podobnego do PTH (PTH-rP – *parathyroid hormone related peptide*), która została potwierdzona w 50-90% przypadków nowotworów litych i w 20-60% rozrostów hematologicznych przebiegających z MAH. Homologia PTH i PTH-rP ograniczona jest

jedynie do pierwszych 13 aminokwasów odcinka NH₂-końcowego, ale oba 34-aminokwasowe fragmenty, PTH i PTH-rP działając przez wspólny receptor (PTH/PTH-rP), zwiększają stężenie wapnia i obniżają stężenie fosforanów w surowicy, redukując klirens nerkowy wapnia i hamując reabsorpcję cewkową fosforanów. PTH i PTH-rP mają też podobną zdolność do stymulowania syntezy 1,25 (OH)₂ D i wpływ na tkankę kostną, polegający na nasilaniu obrotu kostnego, zarówno resorpcji jak i kościotworzenia. Klasyczne nowotwory przebiegające z hiperkalcemią i nadprodukcją PTH-rP to guzy lite, bez przerzutów lub z przerzutami do układu kostnego będące przyczyną „humoralnej hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej” (HHM – *humoral hypercalcemia of malignancy*). Najczęściej to rak niedrobnokomórkowy płuc oraz inne nowotwory nabłonkowe wywodzące się z różnych narządów: przełyku, szyjki macicy, skóry oraz głowy i szyi. Również rak jasnokomórkowy nerki, rak pęcherza i rak jajnika często przebiegają z hiperkalcemią. Rzadko spotykamy hiperkalcemię w raku jelita grubego, tarczycy, żołądka, gruczołu krokowego i raku drobnokomórkowym płuc [1]. Guzy wysp trzustkowych np. VIP-oma oraz pheochromocytoma mogą także przebiegać ze zwiększonym wytwarzaniem PTH-rP i hiperkalcemią. Przyczyną wysokiego stężenia PTH-rP jest nasilona transkrypcja genu dla PTH-rP spowodowana przez czynniki wzrostowe guza lub przez onkogeny stanowiące czynniki sygnałowe dla szlaków metabolicznych czynników wzrostowych. HHM jest rozpoznawany najczęściej u osób z zaawansowaną chorobą i złym rokowaniem. Wydaje się że podwyższone stężenie PTH-rP może stanowić niezależny czynnik prognostyczny w chorobach nowotworowych. Hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową charakteryzuje się ostrzejszym i cięższym przebiegiem niż w pierwotnej nadczynności przytarczyc. Hiperkalcemia w przebiegu raka piersi szczególnie często towarzyszy osteolitycznym przerzutom do układu kostnego. Komórki przerzutowe w mikrośrodku kostnym wydzielając PTH-rP, nasilają miejscową resorpcję, ale jednocześnie uwalniają czynniki wzrostowe (np. TGF-β) zdeponowane w tkance kostnej, z kolei TGF-β pobudza proliferację i aktywność metaboliczną komórek przerzutowych, stymulując dalsze uwalnianie PTH-rP i tworząc błędne koło stymulujące rozwój zmiany przerzutowej. Nowotwory wywodzące się z układu hemopoetycznego, które mogą przebiegać z hiperkalcemią, to chłoniaki nieziarni-

cze, przewlekłe białaczki szpikowe i limfoblastyczne, chłoniak/białaczka z komórek typu T dorosłych i szpiczak mnogi(plazmocytoma) [1]. Chociaż PTH-rP uważany jest za główny czynnik patogenetyczny hiperkalcemii nowotworowej to swój udział mają również cytokiny, eikozanoidy wytwarzane przez komórki guza i komórki przerzutowe. Liczne objawy choroby nowotworowej, jak anoreksja, wyniszczenie, odwodnienie mogą wynikać z sekrecji przez tkankę nowotworową cytokin prozapalnych. Cytokiny takie jak IL-6, IL-1, TNF czy RANKL, wytwarzane w mikrośrodku kostnym, stanowią fizjologiczne czynniki regulacji obrotu kostnego. PTH-rP uwalniane z tkanki nowotworowej może nasilać lokalną produkcję cytokin, a w efekcie osteoplastyczną resorpcję kości [2].

Hiperkalcemia stanowi poważne i częste powikłanie metaboliczne chorób nowotworowych, wymagające podania leków antyresorpcyjnych (dożylne podawanie bisfosfonianów).

EKTOPOWA PRODUKCJA WAZOPRESYNY

Zespół nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego (SIADH – *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*) jest drugim co do częstości endokrynnym objawem choroby nowotworowej i występuje u ok. 15% chorych na raka drobnokomórkowego płuc. Istotnie rzadszą przyczyną ektopowej produkcji wazopresyny są inne nowotwory płuc (guzy neuroendokrynnego oskrzela, rak niedrobnokomórkowy płuca, międzybłoniak opłucnej) oraz nowotwory pozapłucne (grasiczak, guzy neuroendokrynnego trzustki i przewodu pokarmowego, guz chromochłonny, rak rdzeniasty tarczycy, rak nosogardła, rak trzustki, rak macicy, rak gruczołu krokowego, białaczki oraz chłoniaki, w tym ziarnica złośliwa). Mimo ekspresji wazopresyny we wszystkich komórkach nowotworu, objawy kliniczne SIADH dotyczą niewielkiego odsetka chorych [3]. Następstwem autonomicznego i niezależnego od osmolalności płynów ustrojowych wydzielania wazopresyny jest utrudnienie wydalania wody prowadzące do hiponatremii, z zachowaną normowolemią i bez obrzęków. Hiponatremia <120mmol/l, rozwijająca się w krótkim czasie, generuje ciężkie objawy neurologiczne związane z ciasnotą wewnątrzczaszkową (ból głowy, zaburzenia orientacji, napady drgawkowe, śpiączka, ze zgonem z powodu obrzęku mózgu w skrajnych przypad-

kach). Łagodna hiponatremia (stężenie sodu 130-135mmol/l) zwykle przebiega bezobjawowo [4]. Postępowaniem z wyboru w hiponatremii towarzyszącej nowotworom jest optymalne leczenie choroby podstawowej. Przy współistnieniu objawów neurologicznych niezbędne jest ograniczenie ilości płynów, przetaczanie rozтворów 3-5% NaCl i zastosowanie antagonistów receptora V_2 dla wazopresyny (waptany). Kliniknym potwierdzeniem SIADH jest ustąpienie hiponatremii w wyniku leczenia nowotworu np. chemioterapii w przypadku raka drobnokomórkowego płuc lub operacji w przypadku guza neuroendokrynnego oskrzela.

ZESPÓŁ CUSHINGA POCHODZENIA EKTOPOWEGO

Ektopowe wydzielanie adrenokortykotropiny (ACTH) odpowiada za 10-15% przypadków zespołu Cushinga. W ponad połowie przypadków źródłem ACTH są rak drobnokomórkowy płuc i guzy neuroendokrynnego oskrzeli, rzadszą przyczynę stanowią pozapłucne guzy neuroendokrynnego zlokalizowane w trzustce (wyspiaki), żołądka (*gastrinoma*), jelicie, wyrostku robaczkowym i grasicy. Jedynie w 2-5% przypadków wydzielane są biologicznie aktywne cząsteczki ACTH powodujące jawną klinicznie hiperkortyzolemię, częściej nowotwory te wydzielają nieaktywne formy prekursorowe lub fragmenty cząsteczek proopiomelanokortyny (POMC) i ACTH. Ektopowe wydzielanie ACTH może wystąpić także w przebiegu guza chromochłonnego, *paraganglioma*, raka rdzeniastego tarczycy lub nowotworów jajnika (potworniak). Pojedyncze przypadki zespołu Cushinga wywołane są ektopową produkcją kortykoliberyny (CRH) przez rakowiaka oskrzela, raka rdzeniastego tarczycy, raka wątroby czy raka gruczołu krokowego. W 15-25% przypadków nie udaje się zlokalizować źródła ektopowego wydzielania ACTH czy CRH. Obraz kliniczny ektopowego zespołu Cushinga zależy od rodzaju nowotworu będącego źródłem ACTH, zaawansowania choroby i obecności przerzutów odległych. U chorych z rakiem drobnokomórkowym płuc z powodu gwałtownego przebiegu i krótkiego czasu trwania hiperkortyzolemii nie obserwuje się pełnoobjawowego zespołu Cushinga, nie powstają rozstępy skórne czy charakterystyczny rozkład tkanki tłuszczowej. Dominują szybko narastające objawy hiperkortyzolemii z osłabieniem mięśniowym, ciężkim nadciśnieniem tętniczym, hipokaliemią $<2,5$ mmol/l, zasadowicą, zaburzeniami tolerancji glukozy oraz

hiperpigmentacją powłok skórnych. W przypadku nowotworów o mniejszym stopniu złośliwości jak np. guzy neuroendokrynnego oskrzeli obraz może przypominać zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego [5]. O symptomatologii klinicznej decyduje także działanie substancji biologicznie czynnych, które spotykamy w 70% nowotworów wydzielających ektopowo ACTH np. somatoliberyny (GHRH), wazopresyny, serotoniny, histaminy, gastryny, polipeptydu trzustkowego czy gonadotropiny kosmówkowej (hCG). Ich metabolity i prekursor są markerami wykorzystywanymi w diagnostyce: metabolit serotoniny – kwas hydroksyindolooctowy (5-HIAA), jej prekursor – 5-hydroksytryptofan (5-HTP), chromogranina A (CgA) będąca nie swoistym markerem guzów neuroendokrynnych, kalcytonina, somatostatyna, glukagon i gonadotropina kosmówkowa (hCG). Leczeniem z wyboru w raku drobnokomórkowym płuc jest chemioterapia, w przypadku nowotworów neuroendokrynnych – leczenie chirurgiczne. Niekorzystnym rokowniczo zjawiskiem jest hiperkortyzolemia, która sprzyja powikłaniom (powikłania zakrzepowo-zatorowe, cukrzyca, zwiększenie ryzyka zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi), dlatego w przygotowaniu do leczenia operacyjnego należy rozważyć zastosowanie analogów somatostatyny lub inhibitorów steroidogenezy nadnerczowej, a w przypadku niezlokalizowania nowotworu – obustronną adrenalektomię [5, 6].

ZABURZENIA UKŁADU PODWZGÓRZOWO-PRZYSADKOWEGO W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH

Podwzgórze (*hypothalamus*) jest niewielkim obszarem mózgowia kontrolującym układ wewnętrzwydzielniczy, regulującym homeostazę organizmu oraz zaangażowanym w wiele procesów neuropsychologicznych. Na drodze nerwowej sprawuje bezpośrednią kontrolę nad wydzielaniem wazopresyny i oksytocyny przez tylny płat przysadki, natomiast aktywność wydzielnicza przedniego płata przysadki kontrolowana jest przez wydzielane przez podwzgórze hormony hipofizjotropowe docierające do przysadki drogą podwzgórzowo-przysadkowego układu wrotnego. W podwzgórzu znajdują się ośrodki utrzymujące homeostazę wewnątrzustrojową – ośrodek głodu i sytości regulujące spożywanie pokarmów, ośrodek termoregulacji, ośrodki kontrolujące rytmy dobowe – sen, czuwanie, neurony wydzielające gonadoliberyny

(GnRH) (warunkujące procesy dojrzewania płciowego i regulujące płodność). Symptomatologia guzów podwzgórza jest ściśle związana z funkcjami jakie pełni międzymózgowie. Wśród guzów podwzgórza najczęściej spotyka się nowotwory łagodne (czaszkogardlaki, glejaki drogi wzrokowej), nowotwory złośliwe jakimi są guzy germinalne oraz hamartoma-występowanie heterotopowej masy złożonej z komórek neuronalnych i glejowych [7].

Objawy kliniczne są następstwem uszkodzenia funkcji okolicy nadwzrokowej i guzowej, co jest przyczyną wtórnej niedoczynności wielohormonalnej przysadki z towarzyszącą moczówką prostą. Niekiedy występuje hiperprolaktynemia będąca wynikiem upośledzenia wydzielania dopaminy przez podwzgórze. Nadmierne wydzielanie ACTH lub GH przez przedni płat przysadki może być spowodowane nadmiernym wydzielaniem CRH lub GHRH przez zwojokoglejaki podwzgórza. W przebiegu uszkodzenia podwzgórza przez zmiany nowotworowe można zaobserwować zaburzenia świadomości, zaburzenia rytmu snu i czuwania z narkolepsją, upośledzenie regulacji temperatury ciała z tendencją do hipertermii, zaburzenia łaknienia. Uszkodzenie jądra brzuszno-przyśrodkowego jest powodem hiperfagii, otluszczenia i agresji, uszkodzenie części bocznej podwzgórza jest przyczyną anoreksji [7]. Czaszkogardlaki są naj-

częściej występującymi łagodnymi guzami podwzgórza. W 80% przypadków pierwszym objawem klinicznym są zaburzenia widzenia związane z rozrostem guza i uciskiem na drogi wzrokowe, w drugiej kolejności występują zaburzenia czynności wewnętrzwydzielniczej przedniego płata przysadki, w tym u dzieci zahamowanie wzrostu somatycznego na skutek zahamowania wydzielania hormonu wzrostu, a u dorosłych upośledzenie funkcji gonadotropowej przysadki, upośledzenie libido i potencji u mężczyzn, zaburzenia miesiączkowania u kobiet. U 10-20% chorych występuje niezależnie moczówka prosta. Terapią z wyboru jest leczenie operacyjne, którego częstym powikłaniem jest niedoczynność przysadki czy moczówka prosta [8]. Guzy germinalne wywodzące się z komórek rozrodczych rozwijają się w różnych rejonach mózgu. Najczęstszą lokalizacją jest okolica blaszki czworaczej i podwzgórze. Wśród objawów klinicznych najczęściej spotyka się moczówkę prostą, zaburzenia widzenia oraz upośledzenie funkcji gonadotropowej przysadki. Hamartoma podwzgórza najczęściej występuje u chłopców, w ich przebiegu obserwuje się lekooporną padaczkę, przedwczesne dojrzewanie płciowe (komórki glejowe, z których jest zbudowany hamartoma wydzielają GnRH), opóźnienie rozwoju umysłowego, zaburzenia behawioralne i otyłość [7].

1. Misiorowski W. Hiperkalcemia w przebiegu chorób nowotworowych. *Medycyna po Dyplomie* 2009, 11, 91-97.
2. Trouong NU, deB Edwardes MD, Papavasiliou V, i wsp. Parathyroid hormone - related peptide and survival of patients with cancer and hypercalcemia. *Am J Med.* 2003, 115.
3. Shoback D, Funk J. Humoralna manifestacja nowotworów złośliwych. W: *Endokrynologia ogólna i kliniczna* pod red. Greenspan FS i Gardner DG. Lublin, 2004, 838-852.
4. Witek P. Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu hiponatremii. *Postępy Nauk Med.* 2008, 21, 75-82.

5. Witek P, Misiorowski W, Zgliczyński W. Zespoły ektopowego wydzielania hormonów. W: *Wielka Interna, Endokrynologia* pod red. W. Zgliczyńskiego 2012, cz.II, 680-695.
6. Czajka-Oraniec I, Baranowski W. Wpływ nowotworów na układ endokrynny. W: *Wielka Interna, Endokrynologia* pod red. W. Zgliczyńskiego 2012, cz.II, 672-679.
7. Zieliński G. Guzy podwzgórza. *Medycyna po Dyplomie* 2009, 11, 4-9.
8. Zgliczyński W, Zdunowski P, Podgórski JK. Rozpoznawanie i leczenie nowotworów podwzgórza, *Endokrynol.Pol.* 55, 2004, 22-33.