

ODCHYLKY V KREVNÍM OBRAZE A PORUCHY HEMOSTÁZY U PACIENTŮ SE SOLIDNÍMI TUMORY – PŘEHLED A POPIS PŘÍPADŮ

CHANGES IN PERIPHERAL BLOOD SMEAR AND COAGULATION ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH SOLID TUMOURS – REVIEW AND CASE REPORTS

KOUBA M, VOLKOVÁ Z, MAALOUF J, SALAJ P, SOUKUP P, POHLREICH D, ČERMÁK J, CETKOVSKÝ P

ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVNÍ TRANSFÚZE, U NEMOCNICE 1, PRAHA 2

Souhrn: Změny v krevním obraze a v koagulačních vyšetřeních a s nimi spojené klinické projevy jsou u pacientů se solidními tumory velmi časté. Mohou být paraneoplastickým projevem a také důsledkem onkologické léčby. Změny v krevním obraze nebo koagulační abnormality (manifestující se jako trombotické či krvácivé stavy) mohou být i prvním příznakem solidního tumoru dosud nediagnostikovaného. Stejně tak mohou změny v periferním krevním obraze, které nacházíme u pacientů se solidními tumory imitovat primární hematologické onemocnění. Předkládaná práce podává přehled abnormalit v krevním obraze a poruch hemostázy u onkologického pacienta. Uvádíme také pět krátkých kazuistik z našeho pracoviště.

Klíčová slova: hematologický paraneoplastický syndrom, malignita, cytopenie, infiltrace kostní dřeně, leukoerythroblastový obraz, hematologická toxicita

Abstract: Changes in peripheral blood smear and routine investigation of coagulation system and linked clinical are very common symptoms in patients with solid malignancy. They are either paraneoplastic or a sequelae of oncological therapy. They may either be the first presentation of yet unrecognized tumour or can imitate primary haematological disease. The article reviews the changes in peripheral blood smear and coagulation disorders in patient with cancer. Five short case reports from the authors' hospital are added.

Key words: hematologic paraneoplastic syndrome, malignancy, cytopenia, bone marrow infiltration, leukoerythroblastosis, hematologic toxicity

Úvod

Změny v krevním obraze jsou u onkologicky nemocného velmi časté. Není-li v době vyšetření krevního obrazu nádorové onemocnění diagnostikováno, může být zjištěná patologická hodnota v krevním obraze první známkou malignity. V takovém případě je jako první často konzultován hematolog. Závažné abnormality v hematologických laboratorních nálezech mohou být též důsledkem nežádoucích účinků chemoterapie a radioterapie. V některých případech je obtížné jednoznačně určit, zda je hematologický projev důsledkem malignity samotné nebo její léčby.

Tabulka 1 podává přehled patologických nálezů v krevním obraze u pacientů se solidním tumorem. Také trombotické nebo krvácivé komplikace často provázející maligní onemocnění mohou být jeho prvním příznakem. **Tabulka 2** shrnuje krvácivé a trombotické komplikace u pacientů se solidním tumorem. V **tabulkách 1 a 2** uvádíme společně paraneoplastické syndromy a iatrogenní změny.

Také skutečnost, že výsledky běžných vyšetření u pacienta s primární hematologickou chorobou a pacienta se solidním nádorem mohou být velmi podobné nás vedly k napsání tohoto článku.

Naše zkušenosti

Uvádíme pět kazuistik pacientů s maligním onemocněním, kteří byli vyšetřováni na našem pracovišti během jednoho roku pro hematologickou komplikaci solidního tumoru či koincidence hematologické a nehematologické malignity.

1. případ: 60letý pacient byl přijat s podezřením na maligní onemocnění krvetvorby s vyplavováním mladých forem mye-

loidní řady do periferní krve, bicytopenii (trombocytopenie + anemie) a suchou punkcí kostní dřeně. Dominujícími klinickými příznaky byla obtížně zvládnutelná epistaxe při trombocytopenii a náhle vzniklá diplopie při pohledu doleva. Za hospitalizace došlo k rozvoji syndromu míšní komprese při metastatickém postižení páteře. Histologické vyšetření kostní dřeně prokázalo infiltraci adenokarcinomem. Diagnóza karcinomu prostaty byla stanovena na základě kombinace sonografického nálezu zvětšené prostaty, vysoké hladiny PSA a následně potvrzena biopsií prostaty.

Klinická diagnóza: periferní bicytopenie při infiltraci kostní dřeně karcinomem, generalizovaný karcinom prostaty, mnohočetná ložiska v kostech, paraneoplastická neuropatie – obrna levostranného nervus abducens.

2. případ: 52letá pacientka po polypektomii maligního polypu v rektosigmatu s generalizací, po resekci jaterních metastáz a následných opakovaných chemoterapiích (fluoruracilem, mitomicinem C, a oxaliplatinou) byla přijata tři týdny po chemoterapii fluoruracilem a oxaliplatinou pro akutní renální selhání, mikroangiopatickou hemolytickou anemii (hyperbilirubinemie, vysoká hladina LDH, schistocyty v krevním obraze), trombocytopenii, respirační insuficienci (v RTG obraze známky městnání v malém oběhu a oboustranný drobný flui-dothorax). Byla diagnostikována trombotická trombopenická purpura (s jen mírně sníženou hladinou ADAMTS 13). Po 16 plazmaferézách s výměnou jednoho objemu plasmy v denním režimu a souběžné kortikoterapii došlo ke kompletní normalizaci krevního obrazu, renálních funkcí, nálezu na RTG hrudníku, upravily se ventilační parametry i rentgenový obraz hrudníku. CT obraz jater ani vývoj tumorových markerů nesvědčil

Tabulka 1. Přehled odchylek v krevním obraze u pacientů se solidními tumory.

Anemie
1. anemie chronických chorob
2. anemie v důsledku chemoterapie či radioterapie (v rámci pancytopenie)
3. anemie při infiltraci kostní dřeně nehematologickou malignitou (karcinomatóza dřeně)
4. autoimunitní hemolytická anemie asociovaná s maligním onemocněním
5. mikroangiopatická hemolytická anemie (např. v rámci trombotické trombocytopenické purpury /TTP/ komplikující např. mucin produkující karcinomy) ^{2,3,6,7,8,9}
6. čistá aplázie červené řady (nejčastější je asociace s thymomem, méně často při lymfoproliferacích, vzácně komplikuje solidní tumory) ³
7. anemie v rámci sekundární hematologické malignity nebo myelodysplastického syndromu.
8. ztrátová anemie
9. nutriční anemie
10. erytrofagocytóza v rámci hemofagocytárního syndromu. ^{5,26,31}
Trombocytopenie
1. v důsledku chemoterapie či radioterapie ^{6,29} (nejčastější)
2. autoimunitní trombocytopenie s přítomností protilátek proti trombocytům při maligním onemocnění ^{3,15,16}
3. při infiltraci kostní dřeně nehematopoetickou malignitou (karcinomatóza dřeně) či při indukované myelofibróze.
4. konzumpční trombocytopenie v rámci syndromu DIC či TTP ^{3,7,8,9,15}
5. v rámci sekundární hematologické malignity nebo myelodysplastického syndromu.
Granulocytopenie
1. sekundární granulocytopenie po chemoterapii či radioterapii je zdaleka nejčastější
2. granulocytopenie v důsledku sekundární hematologické malignity nebo myelodysplastického syndromu.
3. vzácně jsou popsány malignitou indukované autoimunní granulocytopenie ^{3,15}
Pancytopenie
1. po chemoterapii či radioterapii je zdaleka nejčastější ^{6,3,15,29}
2. v důsledku sekundární hematologické malignity nebo myelodysplastického syndromu
3. při infiltraci kostní dřeně metastatazujícím tumorem či při indukované fibróze.
4. při nekróze kostní dřeně ^{10,12,14}
5. v důsledku hemofagocytárního syndromu. ^{5,26,31}
Erytrocytóza
1. v důsledku zvýšené produkce erytropoetinu ^{3,15} (viz tab 5)
2. v důsledku ektopické produkce androgenů či prostaglandinů (tumory nadledvin, ovaria) ³
Trombocytóza
Častá (kromě myeloproliferativních onemocnění) u Hodgkinovy choroby, nonhodgkinských lymfomů, karcinomů. Může být v důsledku ektopické produkce trombopoetinu.
2. „rebound“ trombocytóza“ v období reparaace po chemoterapii ¹⁵
3. stavy po splenektomii
4. reaktivní trombocytóza po větším krvácení
Granulocytóza
Granulocytóza se zvýšením počtu leukocytů nad $15 \times 10^9/l$ při zvýšeném zastoupení segmentů a tyčích v důsledku produkce růstových faktorů tumorem
Monocytóza
Provází granulocytózu nebo se vyskytuje samostatně; také jde zřejmě o důsledek produkce růstových faktorů tumorem
Eozinofilie
Nejčastěji v souvislosti s mycosis fungoides a Hodgkinovou chorobou, vzácněji u jiných tumorů; může vést ke klinickým symptomům podobným Löfflerovu syndromu – prchavé plicní infiltráty s kašlem a horečkou.
Bazofilie
kromě myeloproliferativních onemocnění může být přítomna u karcinomů ² , nemá typickou klinickou symptomatologii.
Přítomnost mladých forem buněk myeloidní a erytrocytární řady v periférii (leukoerytroblastový obraz)
1. Infiltrace kostní dřeně karcinomem – „packed marrow syndrom“ (u některých pacientů se mohou objevit buňky karcinomu i v periferním krevním obraze)
2. Fibrosa dřeně indukovaná jejím metastatickým postižením (k leukoerytroblastovému obrazu dochází častěji při infiltraci karcinomem nežli lymfomem) ^{11,12}
3. Těžká chronická DIC při maligním onemocnění
6. Po významné krevní ztrátě
7. Nekróza kostní dřeně ^{10,12,14}
Přítomnost schistocytů
1. TTP indukovaná tumorem (mucinosní adenokarcinomy) ^{2,6}
2. TTP indukovaná medikamentózně (mitomicin C, cyklosporin A, ticlopidin, chinin...) ⁸
3. další příčiny nesouvisející přímo s nádorovým onemocněním (autoimunitní procesy, maligní hypertenze...) ²
4. DIC
5. ostatní příčiny mikroangiopatické hemolytické anemie, které nesouvisí přímo s tumorem (maligní hypertenze, chlopenní náhrady....)

Tabulka 2. krvácivé a trombotické komplikace solidních tumorů.

Krvácivé stavy	
1.	krvácivý stav v důsledku trombocytopenie z jakékoliv příčiny – viz tabulka 1
2.	disseminovaná intravaskulární koagulace
3.	nedostatek K vitamin dependentních koagulačních faktorů (blokáda odtoku žluči, metastatické či toxické poškození jater, malabsorpční syndromy) ^{6,28}
4.	krváčení při warfarinizaci i při správné laboratorní monitoraci nebo v důsledku jiné medikace (např. ovlivnění trombocytární funkce nesteroidními antiflogistiky, penicilinovými a cefalosporinovými antibiotiky, plazmaexpandery, cytostatiky – daunorubicin, BCNU, snížení hladin vitamin K dependentních faktorů po L-asparagináze) ^{2,3}
5.	krvácivý stav způsobený přítomností paraproteinu (interference s destičkovými funkcemi, inhibice formace fibrinu apod.) ^{2, 15,28}
6.	získaná vonWillebrandova nemoc (vznik protilátke proti vWf nebo jeho snížená tvorba nebo přímá nespecifická adsorbce vWf na buňky tumoru) ^{2,15}
7.	přítomnost inhibitorů koagulačních faktorů indukovaná malignitou (nejčastěji inhibitor FVIII) ²⁸
8.	lokální příčiny související s tumorem či léčbou (přímá angioinvasze či invaze tumoru do sliznic, mukozitidy GIT po chemoterapii, cystitis po cyklofosfamidu, stavy po radioterapii, krvácení z operační rány)
Trombotické stavy	
1.	zvýšené riziko trombotických komplikací pacientů s malignitou obecně ^{18, 20, 21} , jako nejvíce trombogenní se uvádí karcinomy ovaria, pankreatu (migrující flebitidy –Trousseauův syndrom), prostaty, plic, prsu, žaludku, kolon, tumory centrálního nervového systému ^{7,30}
2.	trombotické komplikace v rámci disseminované intravaskulární koagulace
3.	trombózy asociované s přítomností intravenózních katétrů a jiných cizorodých implantátů ^{18,20,23}
4.	trombózy v místě útlaku venózního řečiště tumorem či lymfadenopatií
5.	trombózy v průběhu chemoterapie mnoha cytostatiky, zvláště často po L-asparagináze ^{2,3,24,18} po kombinaci chemoterapie a hormonální terapie ^{15,17,18,23,30}
6.	trombózy v perioperačním období a v důsledku invazivních instrumentálních zákroků ^{15,17,23,30}
7.	nebakteriální trombotická endokardita (marantická) s embolickými komplikacemi ^{3,15}
8.	antifosfolipidový syndrom indukovaný malignitou ²⁸
9.	zvýšená hladina koagulačních faktorů (faktor VIII)

o probíhající progresi základní malignity. K progresi však došlo nedlouho po úspěšném ukončení léčby TTP.

Klinická diagnóza: Trombocytopenická trombotická purpura, sekundární při generalizovaném adenokarcinomu kolon.

3. případ: 82letý pacient s chronickou lymfatickou leukémií a autoimunitní hemolytickou anémií, která byla diagnostikována při vyšetřování příčiny výrazného anemického syndromu (dušnost, prekolapsový stav). Po zvládnutí hemolyzy kortikoterapií a cyklofosfamidem (pokles bilirubinémie, pokles LD) trvala anemizace, která při dalším ambulantním sledování měla mikrocytární charakter. Kolonoskopickým vyšetřením byl diagnostikován karcinom kolon, který následně chirurgicky řešen. Anemizace se dále neopakovala.

Klinická diagnóza: Mikrocytární sideropenická anémie v důsledku krevních ztrát gastrointestinálním traktem. Nádorová duplicita. 1. chronická lymfatická leukémie stadia Rai 3, komplikována autoimunitní hemolytickou anémií. 2. karcinom kolon.

4.případ: 73letý pacient osmnáct měsíců vyšetřovaný pro bicytopenii (trombocytopenie a leukopenie) a splenomegalii byl odeslán k vyšetření pro suspektní myelodysplastický syndrom, v době prvního vyšetření u nás měl levostrannou bronchopneumonii, trpěl bolestmi na hrudi, opakovanými epistaxemi. Byla zjištěna normochromní anémie a trombocytopenie, relativní lymfocytóza s normálním počtem leukocytů. V nátěru kostní dřeně byly mírné atypie granulopoezy a erytropoezy, nápadné zmožnění megakaryocytů s nápadně atypickou morfologií - velké hyperploidní formy. Při koloskopii provedené pro další anemizaci byl zjištěn tumor tračnicku v oblasti kolon descendens a hepatální flexury, posléze histologicky upřesněn jako adenokarcinom. Pro inguinální lymfadenopatii byla provedena extirpace inguinální uzliny, avšak bez patologického histologického nálezu.

Klinická diagnóza: Karcinom kolon, sekundární myelodysplastické změny.

5. případ: 54letá pacientka s anamnézou povrchové flebitidy na horní končetině byla přijata pro dva dny trvající krvácivé projevy - generalizovaný výsev petechií, krvácení ze sliznice dutiny ústní a makroskopickou hematurii. V osobní anamnéze

byly údaje o konizaci děložního čípku a alergie na Valetol. Otec pacientky zemřel v 63 letech na karcinom rekta. Pacientka užívala 2 týdny před přijetím penicilinové antibiotikum.

Při přijetí byla přítomna hluboká trombocytopenie při normálních hodnotách leukocytů i erytrocytů. Po nasazení kortikoidů došlo k rychlému vymizení krvácivých projevů a normalizaci počtu trombocytů, nález v kostní dřeni nebyl v rozporu s diagnózou idiopatické trombocytopenické purpury. Pacientka byla propuštěna z hospitalizace s pracovní diagnózou idiopatické trombocytopenie. Vyšetření antitrombocytárních protilátek bylo negativní. Ambulantně byla poté doplněna zobrazovací a laboratorní vyšetření k vyloučení sekundární etiologie trombocytopenie. Nález na CT břicha odhalil karcinom pravé ledviny, který byl následně kurativně chirurgicky odstraněn.

Klinická diagnóza: adenokarcinom pravé ledviny, paraneoplastická trombocytopenie.

Diskuse: V hematologické diferenciální diagnóze je často nutné zvažovat přítomnost nehematologické malignity jako vysvětlení souboru laboratorních i klinických příznaků.

Prakticky kterýkoliv z uvedených hematologických nálezů (*tabulky 1 a 2*) může vést ke klinickému podezření na dosud nemanifestované maligní onemocnění. Obtížné je v praxi rozhodnout, jak podrobným vyšetřením pacienta podrobit. Např. výsledky studie SOMIT, kde byli pacienti po idiopatické venózní trombóze podrobeni extenzivnímu vyšetřování (sonografie břicha a pánve, CT břicha a pánve, kolonoskopie, stolice na okultní krvácení, cytologie sputa, tumorové markery, mamografie a gynekologické vyšetření, transabdominální sonografie prostaty) ukazují dobrou výtěžnost tohoto screeningu – umožnil diagnostikovat významné množství malignit v časně fázi.²¹ Velmi podobný soubor vyšetření - doplněný o další laboratorní vyšetření a vyšetření kostní dřeně - používáme na našem pracovišti např. u pacientů s imunitní trombocytopenií či autoimunitní hemolytickou anémií.

Přesné patofyziologické mechanismy jsou známy pouze u některých hematologických komplikací solidních nádorů. Pro klinickou potřebu je možné uvést několik základních mechanismů, které se podílejí na změnách v krevním obraze – *tabulka 3. Tabulka 4* shrnuje mechanismy vedoucí k častým trombotickým a krvácivým komplikacím u pacientů se solidním tumorem – jde však o oblast, kde dosud mechanismy nejsou

Tabulka 3. Mechanismy vzniku odchylek v krevním obraze u pacienta se solidním tumorem

ektopická sekrece	tumorózní produkce mediátorů s vlivem na hematopoézu, typickým příkladem je produkce erytropoetinu adenokarcinomem ledviny
autoimunitní děje	aktivace imunitních dějů, které vedou k destrukci některé z krevních řad, příkladem může být paraneoplastická autoimunitní hemolytická anemie či trombocytopenie
mechanický útlak kostní dřeně	mechanický útlak kostní dřeně metastatickým karcinomem a těž náhrada kostní dřeně fibrózou, která je indukována malignitou, součástí je leukoerytroblastový obraz
konzumpce trombocytů	součást procesu diseminované intravaskulární koagulace
nekróza kostní dřeně	nekróza kostní dřeně vyvolaná malignitou. Jde o poměrně málo prostudovanou klinickou jednotku. Klinický obraz sestává z kostní bolesti, horečky, pancytopenie, leukoerytroblastózy, v 90 % jde o komplikaci maligního onemocnění, v patogenezi hraje roli sekrece TNF ^{11,13}
mikroangiopatická	TTP indukovaná tumorem. existuje průkaz, že pacienti s maligním onemocněním mají sníženou hladinu ADAMTS-13,
hemolytická anemie	tedy depolymerázy štěpící vWF. Při velmi nízké hladině iniciují multimery vWF proces mikroangiopatické hemolytické anemie. Deficit ADAMTS-13 může být způsoben imunitním (protilátkovým) mechanismem. ^{7,8,9}
hemofagocytóza	malignitou indukovaná hemofagocytóza všech krevních řad patologickým klonem histiocytů ^{5,26}
akutní toxicita terapie	myelotoxické působení terapie. Typicky jde o pancytopenii nebo bicytopenii (leukopenie + trombocytopenie) po protinádorové chemoterapii či radioterapii ^{6,24}
sekundární malignity po terapii primárního tumoru	vývoj hematologické malignity (leukémie či lymfomu) nebo preleukemického stavu (myelodysplastického syndromu)
duplicitní hematologická malignita	lymfoproliferativní onemocnění, která predisponují pacienta ke vzniku druhé malignity (tou může být solidní tumor), příkladem je chronická lymfatická leukémie (sekundární vznik melanomu, sarkomů, karcinomu plic a kolon) ²

Tabulka 4. Uvažované příčiny trombofilního stavu onkologicky nemocných

Produkce cancer procoagulant (CP) tumorem	Maligní buňky mnoha tumorů včetně blastů AML M3 exprimují CP. V přítomnosti lipidového povrchu aktivuje koagulační kaskádu (fXa...trombin). ^{6,22,23}
Produkce tkáňového faktoru tumorem ^{6,19,22,23}	Maligní buňky mnoha tumorů exprimují TF, který v přítomnosti lipidového povrchu aktivuje koagulační kaskádu (fXa...trombin). Hyperexprese TF bývá spojena také s agresivitou a metastatickým potenciálem tumoru. ^{6,19,22,23}
Snížení hladiny proteinu S	Vede k rezistenci k aktivovanému proteinu C ²⁴
Získaná rezistence k aktivovanému proteinu C	Průkaz zvýšeného výskytu získané APC rezistence u pacientek s karcinomem prsu. Nejedná se vždy o následek snížené hladiny proteinu S. ^{19,24}
Snížená fibrinolytická aktivita	Snížení hladiny plazminogen aktivátoru ²⁴ , zvýšená hladina PAI-1 (inhibitor aktivátoru plazminogenu). ²³
Změny v hladině TFPI	Hladina tissue factor pathway inhibitor je u pacienta s malignitou zvýšena, ale přesto nechrání před vznikem trombózy. ^{23,27}
Aktivace trombocytů	Průkaz zvýšené aktivace trombocytů a snížené citlivosti k prostacyklinu u gynekologických tumorů. ³⁰
Zvýšená hladina solubilního P-selektinu	Průkaz zvýšení hladin u karcinomu prsu a hematologických malignit. ³⁰
Poškození a dysfunkce endotelu	Průkaz zvýšení vWF jako markeru endoteliálního poškození. ³⁰
antifosfolipidový syndrom indukovaný malignitou ²⁸	Trombofilní stav stejně jako antifosfolipidový syndrom bez přítomnosti malignity
zvýšená hladina koagulačních faktorů	S malignitou asociovaná zvýšená hladina faktoru VIII

Tabulka 5. Příklady cytokinů, odpovídajících symptomů a příslušné malignity.

Mediátor	Projev	Příklady
Erytropoetin	Erytrocytóza	adenokarcinom ledviny, Wilmsův tumor, hepatocelulární karcinom ^{1,15}
Trombopoetin (nebo IL-6)	Trombocytóza	malobuněčný karcinom plic, karcinomy gastrointestinálního traktu, prsu, ovaria, morbus Hodgkin ^{1,15}
G-CSF, GM-CSF, IL-6	Granulocytóza	malobuněčný karcinom plic, karcinomy gastrointestinálního traktu, ovaria, močového měchýře. ¹
IL-1,IL-6, TNF α, IFN γ	Anemie chronických chorob	různé malignity ^{6,25}
IL-5	Eozinofilie	karcinom plic, morbus Hodgkin ¹

podrobně popsány. V **tabulce 5** uvádíme příklady mediátorů způsobujících hematologické paraneoplastické syndromy.

Projevy uvedené v tabulkách 1 a 2 lze rozdělit podle toho, zda jsou vyvolané přítomností tumoru nebo jde o iatrogenní změny způsobené terapií tumoru.

Neléčený tumor může vyvolat např. změny související s invazí do kostní dřeně (packed marrow syndrom), paraneoplastické imunitní cytopenie, změny vyvolané ektopickou sekrecí cytokinů či jiných mediátorů a další.

Protinádorová léčba vyvolává podobně širokou škálu projevů. Jde především o změny vyvolané protinádorovou chemoterapií.

Akutní toxicita cytostatik se liší podle druhu, dávky a časového rozložení dávek cytostatika. Vysokou hematologickou toxicitu vykazují zvláště cytostatika s účinností i na klidové buňky (busulfan, nitrosourea, dusíkatý yperit, cyklofosfamid, antracykliny. Fáze specifická cytostatika mají myelotoxicitu vyjádřenou relativně méně (vinca alkaloidy, antimetabolity). Nitrosourea a busulfan jsou charakteristické pozdními protirakovinnými trombocytopeniemi, Naopak velmi mírnou či žádnou myelotoxicitu vykazují z látek užívaných v protinádorové léčbě např. glukokortikoidy, bleomycin, L-asparaginaza, vinkristin.^{6,24} Pozitivní přímý Coombsův test může být přítomen při terapii karboplatinou.²⁴

Z dlouhodobých hematologických následků chemoterapie jsou významné myelodysplastické syndromy a sekundární malignity – např. akutní leukemie či lymfoproliferativní onemocnění.

Také radioterapie má myelosupresivní vlastnosti, které závisí na dávce a ozářeném objemu. Významná je korekce anemie před léčbou neboť pravděpodobně zvyšuje účinnost aktinoterapie.^{6,29}

Existuje však mnoho případů, kdy se na výsledném laboratorním a klinickém obrazu podílí jak přítomnost tumoru, tak jeho terapie. Disseminovaná intravaskulární koagulace může být vyvolána přítomností tumoru, ale typicky k ní dochází v období terapie. Také k trombotickým komplikacím dochází častěji v době léčby chemoterapií nebo perioperačně. Závažné sta-

vy jako TTP či nekroza kostní dřeně mohou být důsledkem medikace (mitomicin C, ticlopidin ...), ale mohou být přítomné také při progredujícím tumoru.^{7,8,9,10,13,14}

Závěr

Hematologické projevy solidních tumorů mohou být prvním příznakem malignity (laboratorním či klinickým) a umožnit časnou diagnózu. Mohou být příčinou výrazného zhoršení kvality života pacientů s pokročilou malignitou a jejich správná léčba může kvalitu života významně zlepšit. Některé z nich mohou být život ohrožující komplikací malignity, která má jinak při současných terapeutických možnostech dobrou prognózu. Správná diagnóza může být obtížná a vyžaduje spolupráci onkologa a hematologa.

Literatura

1. Braunwald E., Fauci A., Kasper D., Hauser L., Longo D., Jameson J.L.: Harrison's principles of internal medicine. 15 th edition. McGraw-Hill : New York, 2001, p. 2630
2. Beutler E., Coller B., Lichtman M., Kipps T., Seligsohn U.: Williams Hematology. 6th edition. McGraw-Hill:New York, 2001, p.1941
3. DeVita, Hellman, Rosenberg: Cancer. Principles and practice of oncology. 6th edition. Lippincot Williams and Wilkins:New Yourk, 2000-2001.
4. Varet B: Le livre de l'interne hematologie. Médecine-Sciences. Flammarion: Paris 1997.
5. Adam Z, Vorlíček J: Hematologie II. 1. vydání. Grada publishing:Praha, 2001
6. Klenner P: Klinická onkologie. 1. vydání. Galén: Praha, 2002, pp. 83-84, 263-266
7. George JN: How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Blood 2000, 96: 1223-1229.
8. Medina PJ., Sipols JM., George JN.: Drug-associated thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Current opinion in hematology 2001, 8:286-293.
9. Mannucci PM, Karimi M, Mosalaei A: Patients with localized and disseminated tumors have reduced but measurable levels of ADAMTS-13. Haematologica 2003, 88(04):454-458
10. Conrad ME: Bone marrow necrosis. J Intensive care Med. 1995, 10:171-178
11. O'Keane JC, Wolf B, Neiman RS: The pathogenesis of splenic extramedullary hematopoiesis in metastatic carcinoma. Cancer. 1989, 63:1539-1543.
12. Rubins JM: The role of myelofibrosis in malignant leukaerythroblastosis. Cancer.1983, 51:308-311.
13. Knapp Ch., Pekala PH, Cornelius P: Extensive bone marrow necrosis in patients with cancer and tumor necrosis factor activity in plasma. American Journal of Hematology.1988. 29:215-221.
14. Janssens AM, Offner FC, Van Hove WZ: Bone marrow necrosis. Cancer. 2000, 88: 1769-80.
15. Staszewski H: Hematological paraneoplastic syndromes. Seminars in Oncology. 1997, 24:329-333.
16. George JN, Vesely SK: Immune Thrombocytopenic Purpura – Let the treatment fit the patient. The New England Journal of Medicine. 2003. 349:9: 903-905
17. Kakkar AJ, Levine M, Pinedo HM: venous Thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. The Oncologist. 2003, 8:381-388
18. Letai A, Kuter DJ: Cancer, coagulation and anticoagulation. The Oncologist. 1999, 4:443-449
19. Nijziel MR, Van Oerle R, Christella M: Acquired resistance to activated protein C in breast cancer patients. British journal of Haematology. 2003, 120:117-122.
20. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E: Venous thromboembolism and cancer. The Lancet 1998, 351:1077-1080.
21. Piccioli A, Prandoni P: Screening for occult cancer in patients with idiopathic venous Thromboembolism: Yes. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2003, 11:2271-2272
22. Levine MN, Lee AY, Kakkar AK: From trousseau to targeted therapy: new insights and innovations in thrombosis and cancer. Journal of thrombosis and Haemostasis. 2003, 1: 1456-63.
23. Kwaan HC, Parmar S, Wang J: Pathogenesis of increased risk of thrombosis in cancer. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2003, 3:283-290
24. Gastineau DA, Hoagland HC: Hematologic effects of chemotherapy. Seminars in Oncology. 1992, 5: 543-550
25. Weiss G: Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. Blood Reviews. 2002, 16:87-96
26. Janka G, Imashuku S, Elinder G: infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am. 1998, 12:435-444
27. Iversen N, Lindahl AK, Abilgaard U: Elevated TFPI in malignant disease: relation to cancer type and hypercoagulation. British journal of Haematology. 1998, 4, 889
28. Penka M, Buliková A, Matýšková M: Hematologie I. 1 vydání. Grada publishing: Praha,2001.
29. Dunst J: Hemoglobin level and anemia in radiation oncology:prognostic impact and therapeutic implications. Seminars in oncology.2000, 2: 4-8
30. Lip GYH, Chin BSP, Blann AD: Cancer and the prothrombotic state. The Lancet Oncology. 2002. 3: 27-34
31. Obořilová A, Mayer J, Pavlík P: Hemofagocytární syndrom. Vnitřní lékařství. 2003.49:210-216