

Příznaky a rizika karcinomu plic

prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., MUDr. Bohdan Kadlec, Ph.D.

Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno

Dvacet pět procent všech nemocných je mladších než 60 let. Karcinom plic je v ČR diagnostikován ve stavu pokročilého onemocnění. Přes 60 % pacientů obou pohlaví je diagnostikováno v pokročilých stádiích. Hlavní roli při vzniku karcinomu plic nepochybně hrají faktory exogenní: biologické (viry), fyzikální (ionizující záření) a zejména chemické (karcinogeny). Jakmile se příznaky nemoci objeví, je už karcinom ve stadiu pokročilém. Pro přehlednost dělíme příznaky do tří skupin: intratorakální neboli lokální plicní příznaky (jejich výskyt závisí především na lokalizaci nádoru), extratorakální neboli metastatické příznaky a paraneoplastické příznaky.

Klíčová slova: karcinom plic, epidemiologie, příznaky, paraneoplastické syndromy.

Symptoms and risks of lung cancer

Twenty-five percent of all the patients are younger than 60 years. In the Czech Republic, lung cancer is diagnosed in an advanced disease state. Over 60% of patients of both sexes are diagnosed in advanced stages. Exogenous factors undoubtedly play the main role in the development of lung cancer: biological (viruses), physical (ionizing radiation), and particularly chemical (carcinogens). Once symptoms appear, the cancer is already in an advanced stage. Symptoms are divided into three groups: intrathoracic or local pulmonary symptoms (their occurrence depends primarily on the localization of the tumor), extrathoracic or metastatic, and paraneoplastic symptoms and signs.

Key words: lung cancer, epidemiology, symptoms, paraneoplastic syndromes.

Med. praxi 2014; 11(1): 30–33

Úvod

Karcinom plic byl na začátku dvacátého století relativně vzácným onemocněním. V minulém století však začal výskyt u mužů v západních zemích výrazně růst. Naopak u žen započal růst nemocnosti až přibližně o třicet let později. Země střední a východní Evropy včetně České republiky v současnosti patří mezi nejvíce postižené tímto nádorem u mužů. Ročně je v ČR nově diagnostikováno 6 250–6 550 pacientů s tímto onemocněním a 5 400–5 700 pacientů na něj zemře. Celková incidence se v posledním období stabilizuje, avšak existují významné rozdíly mezi muži a ženami. Typický věk českého pacienta s bronchogenním karcinomem leží v intervalu 59–74 let. Dvacet pět procent všech nemocných je mladších než 60 let. Karcinom plic je v ČR diagnostikován ve stavu pokročilého onemocnění. Přes 60 % pacientů obou pohlaví je diagnostikováno v pokročilých stádiích III B nebo IV, kde není indikován radikální operační výkon a prognóza je tedy vysoce nepříznivá (1).

Rizika vzniku karcinomu plic

Hlavní roli při vzniku karcinomu plic nepochybně hrají faktory exogenní: biologické (viry), fyzikální (ionizující záření) a zejména chemické (karcinogeny). **Epidemiologické studie nezvratně prokázaly zvýšené riziko bronchogenního karcinomu u kuřáků.** Kuřáci, kteří kouřili více než 20 cigaret denně po 20 let, mají 20x vyšší riziko vzniku bronchogenního karcinomu než nekuřáci (riziková hranice je 200 000 vykouřených

cigaret); záleží též na způsobu kouření a hloubce inhalace cigaretového kouře. Relativní riziko kuřáků proti nekuřákům je 13,3 (17,4 u mužů, 10,8 u žen). Pokud jde o tzv. pasivní kouření, existuje dostatek přesvědčivých dat, svědčících o tom, že významná expozice může vést ke zvýšenému riziku plicní rakoviny i u nekuřáků. Největšímu riziku jsou vystaveny děti chronicky exponované cigaretovému kouři doma, nebo zaměstnanci pracující v zakouřeném prostředí. Příležitostná expozice cigaretovému kouři například v restauraci naproti tomu plicní karcinom nevyvolává. Relativní riziko pasivních kuřáků oproti nekuřákům je 1,5 (2–6).

Existují **expozice v zevním a pracovním prostředí**, které mohou riziko karcinomu zvyšovat: azbest, těžké kovy jako rtuť, nikl, chrom, arzén, nikl; chlorované uhlovodíky, polycyklické aromatické uhlovodíky, nitrózoaminy, ionizující záření (u horníků v uranových dolech je karcinom plic uznáván jako choroba z povolání) a UV záření, chronická expozice různým prachům či radonu. Expozice azbestu a radonu se neomezují jen na profesionální příležitosti. **Azbest** býval a stále je součástí stavebních a izolačních materiálů i v některých současných velkých nemocnicích. Relativní riziko exponovaných osob je 1,4–2,6 (2–6).

Radon²²² je inertní plyn, vznikající jako rozpadový produkt uranové řady. Rozpadem radonu vznikají radioaktivní prvky. Radon může pronikat do obytných domů z geologického podloží i z nevhodně použitých stavebních

materiálů. Koncentrace v bytových nebo pracovních prostorách závisí na konstrukci budov a na kvalitě odvětrávání. Asi 2 % populace České republiky bydlí v domech se zvýšenou koncentrací radonu (2–6).

Familiární kumulace neoplazií a asociace bronchogenního karcinomu s některými afekcemi, např. sklerodermií, svědčí o možnosti genetické predispozice (2–6).

Příznaky karcinomu plic

Neexistují časné varovné signály, které by umožnily zachycení choroby v počátečním stadiu. **Jakmile se příznaky nemoci objeví, je už karcinom ve stadiu pokročilém.** Pro přehlednost dělíme příznaky do tří skupin: intratorakální neboli lokální plicní příznaky (jejich výskyt závisí především na lokalizaci nádoru), extratorakální neboli metastatické příznaky a paraneoplastické příznaky.

1. Symptomy z lokálního postižení

Nově vzniklý dlouhotrvající kašel u osoby netrpící chronickou bronchitidou či jinými respiračními chorobami, přetrvávající déle než 3–4 týdny i navzdory léčbě bronchitidy, je indikací k skiagramu hrudníku. V době stanovení diagnózy bronchogenního karcinomu trpí kašlem asi 80 % nemocných (2–6).

Změna charakteru chronického kuřáckého kašle (větší frekvence, intenzita, úpornost, dráždivost, okolnosti výskytu) u kuřáka, který nepřestal kouřit, je varovným znamením.

Hemoptýza (vykašlávání krve, nebo hlenu s krví) vzniká, jakmile primární tumor eroduje bronchiální cévu. Hemoptýza se v době stanovení diagnózy vyskytuje asi u 20 % nemocných (2–6).

Opakované záněty plic (pneumonie) jsou běžným příznakem, jímž se plicní karcinom projevuje. Zvláště jde o pneumonie, které neregredují po antibiotické léčbě, nebo mají tendenci k obnovování ve stále stejné lokalizaci. K těmto takzvaným retenčním pneumoniím dochází, je-li bronchus buďto utlačen zvenčí, nebo uzavřen nádorovou tkání ve svém lumen. Za překážkou pak snadno dochází k rozvoji infekce. Jestliže nedochází k přesvědčivému ústupu pneumonického infiltrátu, je zapotřebí podrobného vyšetření, především bronchoskopického (2–6).

Bolesti na hrudníku vznikají při invazi nádoru do parietální pleury, svalstva, žeber nebo kůže. Bolest na hrudníku zjistíme při správně odebrané anamnéze u 40 % nemocných. Je neurčitelného charakteru, často je vázána na kašel a nádech (2–6).

Zvláštní lokalizaci představuje plicní hrot – zde přistupuje k výše jmenovaným strukturám ještě plexus brachialis, jehož postižení prorůstajícím nádorem nebo infiltrovanými uzlinami může nemocnému způsobit kruté bolesti horní končetiny, a krční sympatická pletěň. Pacienti s tímto typem plicního karcinomu, zvaným **Pancoastův tumor**, jsou někdy zpočátku vyšetřováni a léčeni ortopedicky nebo neurologicky. Takzvaný Pancoastův tumor může mít ještě další projevy: tzv. **Hornerův (Claude Bernardův-Hornerův) syndrom** (mióza – ptóza – enoftalmus) z postižení krční sympatické pleteně a syndrom horní duté žíly (2–6).

Chrapot je jedním z nejčastějších symptomů spojených s lokálním šířením karcinomu. Nervus laryngeus recurrens, ovládající levou hlasivku, vychází z krční míchy, obtáčí velké cévy a vrací se k hlasívkám; ve svém mediastinálním úseku tedy může být ohrožen rostoucím nádorem nebo i zvětšenými uzlinami. Chrapot, způsobený útlakem rekurentu a parézou hlasivky, není doprovázen známkami infekce horních cest dýchacích, ani bolestí v krku. Na opačné straně hrudníku probíhá v. cava superior, drénující hlavu a horní končetiny.

Dojde-li k invazi tumoru na pravou stranu krku nebo zvětšení tamějších uzlin, může dojít k **syndromu horní duté žíly**, jenž se projevuje nejprve distenzí krčních žil a později otokem obličejů a krku (Stokesův límec) s cyanózou (2–6) (obrázky 1 a 2).

Polykací obtíže vznikají v rámci regionální progresse nádoru při zúžení jícnu (2–6).

Dušnost bývá přítomna u 30 % nemocných s karcinomem plic, především starších. Může být podmíněna růstem samotného nádoru a/nebo vznikem pleurálního výpotku, který je takového rozsahu, že utlačuje plicní parenchym (2–6).

2. Mimoplicní (metastatické) příznaky karcinomu plic

I když bronchogenní karcinom může metastazovat do kteréhokoli orgánu, nejnápadnější projevy vyvolávají metastázy do CNS (neurologické či psychické poruchy), do skeletu (bolesti, patologické fraktury) a do kostní dřeně (anémie). Naproti tomu metastázy do jater, jež bývají časté i četné, mohou dlouho zůstat klinicky němé. Někdy se metastázy do jater mohou projevit ikterem a další hepatobiliární symptomatologií. Dušnost může být i důsledkem sekundární anémie (2–6).

3. Paraneoplastické syndromy

Paraneoplastické syndromy lze očekávat u 10–20 % nemocných s rakovinou plic. Jsou tak označovány vzdálené projevy, které nejsou způsobeny přímou invazí primárního tumoru nebo metastáz, ale tvoří heterogenní skupinu příznaků a projevů sdruženou s maligním nádorem. Patogeneze paraneoplastických syndromů zřejmě odráží reakci organismu na produkci biologicky aktivních proteinů nebo polypeptidů, včetně peptidických hormonů nebo jejich prekurzorů, růstových faktorů, interleukinů, cytokinů a řady dalších substancí, někdy jde o projevy autoimunity. Paraneoplastický syndrom zahrnuje specifické metabolické, hematologické, kardiovaskulární, endokrinologické, kožní a neuromuskulární projevy, které jsou s nádorem v nepřímém vztahu. Nález vlastního nádoru mohou tyto projevy předcházet o řadu měsíců, jindy se objeví až v průběhu choroby (7). Obecně jsou u karcinomů plic paraneoplastické příznaky poměrně časté, zejména pak u malobuněčných. Přehled nejčastějších paraneoplastických syndromů je uveden v tabulce 1.

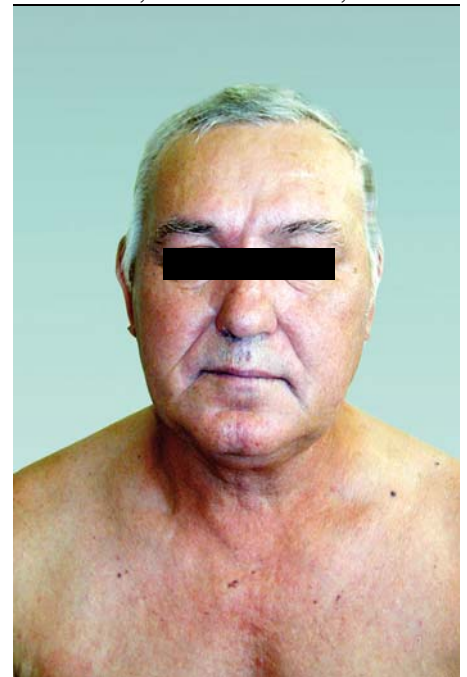
Mezi nejčastější **nespecifické paraneoplastické příznaky karcinomu plic** patří zejména subfebrilie nebo febrilie, úbytek hmotnosti v důsledku nechuti k jídlu, nauzea a případně i zvracení, úbytek hmotnosti i při nezměněném příjmu stravy, nádorová kachexie, ortostatická hypotenze a patologická únava (5, 8).

Spektrum paraneoplastických syndromů spojených s malobuněčným karcinomem se liší od těch pozorovaných u nemalobuněčných. Jenom u 5 % je pozorována hypertrofická osteoartropatie (obrázek 3), velmi vzácná je i hyperkalcemie. Na druhou stranu u pacientů se SIADH,

Obrázek 1. Syndrom horní duté žíly



Obrázek 2. Syndrom horní duté žíly



Obrázek 3. Hypertrofická osteoartropatie



Cushingovým syndromem a neurologickými paraneoplastickými projevy je v naprosté většině diagnostikován právě malobuněčný karcinom. Přestože je sérová koncentrace antidiuretického hormonu zvýšena u většiny pacientů s malobuněčným karcinomem, jenom asi 10 % z nich splňuje kritéria SIADH a symptomatických je jen 5 %.

Vztah mezi přítomností paraneoplastických syndromů a prognózou onemocnění není jednoznačný (9).

Tabulka 1. Nejčastější paraneoplastické syndromy u rakoviny plic

Skupinové zařazení	Syndrom	Sekreční produkt nebo protilátka	Nejčastější typ nádoru
Endokrinní a metabolické	Cushingův syn. SIADH hyperkalcemie gynekomastie karcinoidový syn.	ACTH ADH PTH (ne vždy) Beta – HCG serotonin	malobuněčný malobuněčný spinocefalární malobuněčný karcinoid
Kostní a pojivové	hypertrofická osteoartropatie (paličkovité prsty)		spinocefalární
Neurologické	periferní neuropatie Lambert-Eatonův myastenický syn.	Anti-Hu Anti-VGCC	malobuněčný malobuněčný
Hematologické	anémie leukocytóza trombocytóza koagulopatie migrující tromboflebitidy	CSF CSF	adenokarcinom

SIADH – syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (ADH), ACTH – adrenokortikotropní hormon, beta – HCG – beta podjednotka choriového gonadotropinu, PTH – parathormon, anti-Hu – protilátka proti 35–40 kDa neuronálnímu nukleoproteinu, anti-VGCC – protilátka proti kalciovému kanálu závislému na voltáži (Voltage-gated calcium channel) na presynaptické membráně periferních cholinergních nervových zakončeních, CSF – hemopoetické růstové faktory

Paraneoplastické endokrinní syndromy

Jsou způsobeny ektopickou tvorbou hormonů a jejich prekursorů nádorovými buňkami. Nádor může produkovat současně více hormonů, což komplikuje klinický obraz. Paraneoplastický endokrinní syndrom je stanoven na základě průkazu vysoké koncentrace hormonu nezávisle na diurnálním rytmu, vysoké koncentraci hormonu v nádorové tkáni, vysoké arteriovenózní diference koncentrace hormonů v cévách zásobujících nádor a vymizení příznaků po odstranění tumoru (5, 9).

Paraneoplastický *Cushingův syndrom* je způsoben vysokou hladinou kortizolu díky ektopické produkci ACTH (adrenokortikotropní hormon), nebo funkčně aktivních ACTH prohormonů. Klinicky dominuje hypokalemická alkalóza, hyperglykemie, otoky, arteriální hypertenze, hyperpigmentace, svalová slabost, váhový úbytek. Některé hlavní znaky Cushingova syndromu mohou vzhledem k nádorové kachektizaci a relativně krátkému trvání onkologického onemocnění chybět nebo jsou jen minimálně vyjádřeny: měsíčkový obličej, cushingoidní obezita, osteoporóza, hirsutismus, rudé strie, diabetes mellitus. Nejčastěji se tento syndrom vyskytuje u malobuněčného karcinomu (5, 10).

Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) je příčinou intoxikace vodou při hyponatremii a hypochloremii, snížené osmolaritě séra až pod 270 mosm/l, zvýšené osmolaritě moči nad 700 mosm/l, zvýšeném odpadu natria při jinak normální funkci ledvin a nadledvin. Natriurie je zvýšená i přes výraznou hyponatremii, neboť je zmenšená sekrece aldosteronu pro celkově zvýšený plazmatický objem.

Diagnóza se zakládá na průkazu hypoosmolarity séra, hyperosmolarity moči, hyponatremii při vysokém odpadu natria močí a samozřejmě také na průkazu zvýšení koncentrace ADH. Klinické příznaky zahrnují nechutenství, podrážděnost, bolesti hlavy, nauzea, závratě, zvracení, zhoršující se zmatenost, zvýšení hmotnosti s postupně se zhoršujícími neurologickými příznaky až do bulbární nebo pseudobulbární paralýzy. Pak, při dalším poklesu koncentrace Na pod 115 mmol/l, se objevují křeče a kóma. Nejčastěji se tento syndrom vyskytuje u malobuněčného karcinomu. SIADH se projevuje obvykle až při pozdních stadiích maligního onemocnění a je spojen s infaustní prognózou (5, 11).

Maligní hyperkalcemie je sdružená zejména s nemalobuněčnými karcinomy. V mírnější formě (nad hodnotou 2,8) je provázána gastrointestinálními a ledvinovými příznaky, zatímco neuropsychické příznaky se manifestují spíše až při kalcemii přesahující 3,5 mmol/l. U velmi těžké hyperkalcemie (nad 4,0 mmol/l) hrozí akutní selhání ledvin, srdeční arytmie, kóma, a pokud je tento stav nerozpoznán a neléčen, končí zpravidla fatálně. Příznaky hyperkalcemie jsou nespecifické a mohou se krýt s příznaky maligního onemocnění i s nežádoucími účinky protinádorové léčby. Vyšetření kalcemie by mělo být součástí biochemického sledování nemocných s maligními chorobami (5, 9).

Paraneoplastické kožní projevy, tzv. paraneoplastické dermatózy, jsou vzácné metastazující kožní projevy, které se signifikantně častěji vyskytují společně s viscerálními nádory nebo lymfomy, a proto mají při jejich diagnostice značný význam. Maligní nádory a kožní změny

vznikají buď současně, nebo krátce po sobě. Po odstranění nádoru kožní projevy často regresují, ale při jeho recidivě nebo vzniku metastáz se mohou znovu objevit. Často se s určitými kožními změnami sdružuje určitý typ tumoru, např. adenokarcinomy s *acanthosis nigricans* maligna nebo s *erythema gyratum repens*. Kožní změny mohou být relativně časté, ale také velmi vzácné, např. paraneoplastická akrokeratóza (12).

Neurologické paraneoplastické syndromy zahrnují senzorycké, senzomotorické a autoimunní neuropatie a encefalomyelopatie. Tyto symptomy mohou předcházet diagnóze nádoru i mnoho měsíců a mohou být jedinou potíží. Tíže neurologických příznaků není přitom úměrná nádorové masě a často se neupraví ani po patřičné protinádorové terapii.

Neurologické paraneoplastické projevy vznikají postižením různých struktur nervového systému autoimunitním procesem s přítomností specifických protilátek proti centrálním nebo periferním neuronálním antigenům (5, 13).

Paraneoplastická cerebelární degenerace se projevuje cerebelárními symptomy (ataktická chůze, dysartrie, nystagmus), může být přítomna porucha sluchu, bulbární symptomatologie, pyramidové příznaky a periferní polyneuropatie (5, 13).

Limbická encefalitida je provázána progresivní kognitivní deteriorací s poruchami paměti (zejména krátkodobé), během týdnů se může dostavit delirium a demence. Často je spojena s parciálními či generalizovanými epileptickými záchvaty (5, 13).

Bulbární encefalitida je charakterizována poruchami okulomotoriky včetně nystagmu, poruchy vertikálních pohledů, hypakúza, dysartrie a dysfagie. Může být součástí rozsáhlejší encefalitidy (5, 13).

Syndrom opsoklonus – myoklonus je provázen nepravidelnými konjugovanými sakadovitými pohyby očních bulbů. Předpokládá se postižení paramediální pontinní retikulární formace. Bývají přítomny myoklonické záškuby končetin a trupu, často i mozečkové příznaky (5, 13).

Myelitida se vyskytuje samostatně nebo jako součást encefalomyelitidy. Rozvíjí se v průběhu dnů až týdnů, může být i ve formě akutní nekrotizující myelopatie (5, 13).

Encefalomyelitida/senzitivní polyneuropatie – v klinickém obraze dominují příznaky subakutní senzitivní polyneuropatie a příznaky limbické či kmenové encefalitidy. Následkem postižení autonomních ganglií plexus myentericus se mohou objevit gastrointestinální příznaky jako gastroparéza nebo poruchy motility střev (5, 14).

Senzomotorická neuropatie je zcela nebo převážně senzitivního typu. Manifestuje se bolestivými paresteziemi, které progredují během dnů až týdnů na všechny končetiny, trup a někdy i obličej. Je přítomno snížení až vyhasnutí šlachových reflexů a senzitivní ataxie (5, 13).

Myasthenia gravis provází asi 50 % pacientů s thymomy. Etiopatogenetickým mechanismem je autoimunitní destrukce acetylcholinového receptoru na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky. Dochází k rychlé svalové únavě po opakovaných pohybech a k charakteristickému nálezu při EMG vyšetření (5, 13, 14, 15).

Lambert-Eatonův myastenický syndrom (LEMS) se manifestuje progredující slabostí svalstva dolních končetin, ztrátou reflexů a poruchou autonomních funkcí. Nejčastěji se tento syndrom vyskytuje u malobuněčného karcinomu s prevalencí cca 3 %. V séru jsou přítomny protilátky proti kalciovým kanálům presynaptické membrány nervosvalové ploténky (anti-VGCC – volta gated calcium channels) (5, 15).

Paraneoplastická neuromyotonie je charakterizovaná mimovolními stahy svalových vláken a trvalým křečovitým stažením kosterního svalstva a bývá přítomna raritně i u thymomu (5, 13).

Stiff-man syndrom se projevuje se zvýšenou svalovou ztuhlostí a bolestivými spazmy, může být postižena i svalovina hltanu a obličej, při spánku spazmy povolují (5, 13).

Fyzikální nález

Fyzikální nález na hrudníku **bývá často normální**. Někdy se však můžeme setkat s oslabeným až vymizelým dýcháním, zkráceným poklepem, trubicovým dýcháním, přízvučnými chrůpky. Vymizelé dýchání a zkrácený poklep svědčí pro přítomnost pleurálního výpotku. Nálezem nepříliš vzácným jsou i pískoty a vrzoty, které mohou být slyšitelné nad jednou nebo či oběma plicemi. Cílevědomě musíme vyšetřovat i lymfatické uzliny, především nadklíčkové, za kývači a v podpažních jamkách. Na základě nálezu zvětšených jater, někdy s nerovným okrajem,

můžeme usuzovat na metastatické postižení. Symptomatologie pak odpovídá rozsahu a propagaci nádoru (5).

Diferenciální diagnostika

Podobný klinický obraz jako bronchogenní karcinom mohou mít i některé další plicní nádory, některé formy nespecifických plicních zánětů a některé formy tuberkulózy. Tuberkulóza plic se výjimečně může vyskytovat společně s bronchogenním karcinomem. Obecně platí, že v případě, kdy se dostupnými vyšetřovacími metodami nepodařilo určit, o jaké postižení plic jde, a trvá naléhavé podezření na bronchogenní karcinom, je indikována torakotomie. Samozřejmě jen v případě, že nález po zhodnocení lokoregionálního rozsahu a přítomnosti vzdálených metastáz je operabilní a nemocný je z hlediska plicních funkcí resekčního zákroku na plicích schopen. Pro nemocného je totiž menším rizikem chirurgicky odstranit reziduum po bronchopneumonii, než ztrácet čas sledováním neověřeného bronchogenního karcinomu (2–5).

Závěr

Na základě anamnézy, klinického vyšetření a zobrazovacích metod můžeme vyslovit pouze podezření na karcinom plic, ale definitivní diagnóza je diagnóza morfologická (výsledek histologického a/nebo cytologického vyšetření). Vzhledem k tomu, že ke stanovení morfologické diagnózy je zapotřebí použít metody, které mohou být pro nemocného s postižením dýchacích cest zatěžující a nepříjemné, musíme ještě před indikováním těchto vyšetření stanovit, zda máme před sebou pacienta, který je opravdu kandidátem onkologické léčby.

Literatura

1. Dušek L, Májek O, Mužík J, Koptíková J, Pavlík T, Skříčková J. Epidemiologie zhoubných nádorů plic, průdušnice a průdušek v ČR. In: Skříčková, V. Koleček a kol: Základy moderní pneumoonkologie. Maxdorf, Praha 2012: 490.
2. Zatloukal P, Petruželka L. Karcinom plic. Praha: Grada; 2001.
3. Pešek M, et al. Bronchogenní karcinom. Galén, Praha, 2002: 235.

4. Skříčková J. Nádory plic a průdušek – Karcinom plic (287–302), Koleček V, Kašák V, Vašáková M. et al Pneumologie, 1 vydání, Maxdorf, Brno 2011: 552.
5. Skříčková J, Koleček V, a kol. Základy moderní pneumoonkologie. Maxdorf, Praha 2012: 490.
6. Ginsberg RJ. Lung Cancer. BC Decker Hamilton, London, 2002: 175.
7. Adam Z, Vorlíček J, Fojtík Z, Štourač P, Vašků V, Skorkovská Š. Systémové a paraneoplastické projevy maligních onemocnění Postgraduální medicína 2004; 6: 364–372.
8. Adam Z. A kolektiv: Systémové a paraneoplastické projevy maligních onemocnění. Vnitř Léč 2007; 53(3): 253–285.
9. Hansen M. Paraneoplastic syndromes and tumor markers for small-cell and non-small-cell lungcancer. Curr Opin Oncol 1990; 2: 345–351.
10. Ilias K, Torpy D, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4955–4962.
11. List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lungcancer. J Clin Oncol 1986; 4: 1191–1198.
12. Török L. Kožní projevy při chorobách vnitřních orgánů. J. A. Barth Verlag Heidelberg Leipzig a ČLS J. E. Purkyně Praha 1998: 228.
13. Rowland LP. Paraneoplastic syndromes. In: Rowland LP. Merritt's Neurology, 10th ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2000: 893–896.
14. Štourač P. Autoimunitní paraneoplastická encefalomyelita/senzitivní polyneuropatie – klinická a imunologická analýza. Čes a Slov Neurol Neurochir 2000; 5: 274–278.
15. Verschuuren JJ, Wirtz PW, Titulaer MJ, Willems LN, van Gerven J. Available treatment for the management of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Expert Opin Pharmacother 2006; 7: 1323–1336.

Článek přijat redakcí: 16. 12. 2013

Článek přijat k publikaci: 20. 1. 2014

prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.

Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
jskric@fnbrno.cz