Hitna stanja u onkologiji

Zeba, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:580727

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Luka Zeba

HITNA STANJA U ONKOLOGIJI

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019

Ovaj diplomski rad izrađen je u Katedri za kliničku onkologiju, Medicinskog fakulteta, Sveučilište u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Nikole Đakovića i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2018. /2019.

Sadržaj

1.Uvod 1

2. Hitna stanja u onkologiji 2

3. Metabolička hitna stanja u onkologiji 3

3.1. Sindrom lize tumora 3

3.1.1. Patofiziologija 3

3.1.3. Klinička slika 4

3.2. Hiperkalcemija 6

3.2.1. Patofiziologija 6

3.2.2. Klinička slika 7

3.2.3. Liječenje 7

3.3. Hiponatriemija 8

3.3.1. Klinička slika 8

3.3.2. Liječenje 9

4. Hematološka hitna stanja u onkologiji 10

4.1. Hiperviskozni sindrom i leukostaza 10

4.1.1. Dijagnostika 10

4.1.2. Klinička slika 10

4.1.3. Liječenje 11

4.2. Tromboembolije 12

4.2.1. Mehanizam nastanka 12

4.2.2 Klinička slika i dijagnostika 12

4.2.3. Liječenje 13

5. Hitna stanja uzrokovana rastom i širenjem tumora 14

5.1. Sindrom gornje šuplje vene 14

5.1.1. Klinička slika 14

5.1.2. Dijagnostika 14

5.1.3. Liječenje....15
5.2. Perikardijalni izljev.... 16
5.2.1 Klinička slika....16
5.2.2. Dijagnostika....16
5.2.3. Liječenje....17
5.3 Pritisak na kralježničnu moždinu.... 18
5.3.1 Patofiziologija....18
5.3.2. Klinička slika....18
5.3.3. Dijagnostika....19
5.3.4 Liječenje....19
6. Hitna onkološka stanja kao posljedica liječenja....20
6.1. Febrilna neutropenija.... 20
6.1.1. Definicija....20
6.1.2.Etiopatogeneza....20
6.1.3. Klinička slika....21
6.1.4. Dijagnostika....21
6.1.5. Liječenje....21
6.2. Hemoragični cistitis.... 22
7. Zaključak....23
Literatura....24
Životopis....27

Popis kratica

RH - Republika Hrvatska

HZJZ - Hrvatski zavod za javno zdravstvo

SAD - Sjedinjenje Američke Države

SLT - sindrom lize tumora

LSLT - laboratorijski sindrom lize tumora

KSLT - klinički sindrom lize tumora

IV - intravenski

VF - ventrikularna fibrilacija

VT - ventrikularna tahikardija

EKG - elektrokardiogram

PTHrP engl.- protein nalik paratireodnom hormonu

AV – atrioventriukularni

SIADH engl – sindrom neprikladnog lučenja ADH

ADH - antidiuretski hormon

SŽS - središnji živčani sustav

HS – hiperviskozni sindrom

KKS – kompletna krvna slika

DKS - diferencijalna krvna slika

VTE – venska tromboembolija

DVT – duboka venska tromboza

PE – plućna embolija

CVK - centralni venski kateter

TF- tkivni faktor

MSCT- višeslojna kompjutorizirana tomografija

ABS – acidobazni status (plinska analiza arterijske krvi)

SVCS – engl. superior vena cava syndrome

MR- magnetna rezonanca

PHD- patohistološka dijagnostika

FN- febrilna neutropenija

GUK- glukoza u krvi

Sažetak

Naslov: Hitna stanja u onkologiji

Autor: Luka Zeba

Produljenjem životnog vijeka raste incidencija malignih bolesti. S druge strane, razvojem medicine i novih oblika liječenja smanjuju se stope mortaliteta. Rezultat je povećana prevalencija malignih bolesti u stanovništvu. Posljedično nailazimo na sve veći broj pacijenata izloženih dugotrajnijem procesu onkološkog liječenja i većoj šansi za razvoj hitnih komplikacija. One mogu biti posljedica samog karcinoma, njegova liječenja ili vezana uz druge komorbiditete koje nerijetko nalazimo u takvih bolesnika.

Hitna stanja u onkologiji akutna su i po život opasna stanja izravno ili neizravno vezana uz malignu bolest. Javljaju se u pacijenata s već otprije poznatom dijagnozom ili kao prvotni simptomi novonastale zloćudne bolesti.

Najučestalija podjela hitnih onkoloških stanja uključuje četiri skupine: metabolička, hematološka hitna stanja, hitna stanja uzrokovana rastom i širenjem tumora i hitna stanja kao posljedica liječenja. Pri procjeni stanja bolesnika zahtjeva se žurna i efikasna evaluacija općeg stanja, kliničke slike, stadija bolesti i moguće prognoze bolesti. Potrebno je ordinirati brzu i adekvatnu terapiju s ciljem smanjenja morbiditeta, ali i mortaliteta. S obzirom na povećanje prevalencije malignih bolesti u budućnosti, očekuje se od većine doktora, ne samo specijalista, osnovno razumijevanje hitnih onkoloških stanja u svrhu neodgodiva pružanja, u tom trenutku, najbolje moguće zdravstvene zaštite.

Ključne riječi: hitna stanja, maligna bolest

Summary

Title: The emergencies in oncology

Author: Luka Zeba

The incidence of malignant diseases has been rising with the extension of the human lifespan. On the other hand, the development of medicine and new treatments have contributed to the decrease in mortality rate. This results in the growing prevalence of malignant diseases in a general population. Consequently, we have encountered the growing number of patients exposed to the long-term process of oncological treatment which leads to the greater chance of emergency complications. Those can be the consequence of the cancer itself, its treatment or related to other comorbidities that can often be found in such patients.

The emergencies in oncology are acute and life-threatening as well as directly or indirectly related to a malignant disease. They occur in patients who have already been diagnosed with cancer or as the early symptoms of a new cancer.

The most common emergencies in oncology include four groups: metabolic states, hematological states, states caused by the growth and spread of malignant tumours and emergencies that are the side effects of medical treatments. While assessing a patient's conditions, quick and efficient evaluation of his/her general condition, clinical image, disease stage and possible disease prognosis are requested. A quick and adequate therapy should be provided in order to decrease morbidity as well as mortality. Due to the increasing prevalence of malignant diseases in the future, it is expected that the majority of doctors (not only the specialists) will be trained to recognise the emergencies in oncology in order to instantly provide the best possible health care for their patients.

Key words: emergencies, malignant disease

1.Uvod

Rak, kao semantička jedinica, u današnjem društvu poprima puno šire i ozbiljnije značenje od samo dijagnoze kao takve. Time on postaje način življenja, osuda ili presuda s kojom bi se oboljeli i njihove obitelji morale i trebale nositi, prije svega na dobrobit oboljelog, a onda i njih samih u svrhu očuvanja kvalitete međuljudskih odnosa, zdravlja i života na koncu.

Za potrebe ovog rada potrebno je definirati rak kao uvriježeni/općeprihvaćeni naziv za zloćudnu novotvorinu, pri čemu svaki rak nužno jest tumor, dok svaki tumor ne mora biti rak.

Prema podacima HZJZ-a , Registra za rak, ukupan broj novo dijagnosticiranih zloćudnih bolesti 2015. godine u Republici Hrvatskoj iznosio je 22 503, od čega je 11 969 bilo muškaraca, a 10 534 žena. Od raka je iste godine u RH umrlo 14 012 osoba (1). S druge strane, The National Cancer Institute procjenjuje da 14.5 milijuna ljudi u SAD-u boluje od zloćudnih bolesti, a do 2024. godine taj broj bi mogao iznositi 19 milijuna (2).

Iz priloženog se jasno vidi važnost i razumijevanje problematike zloćudnih bolesti kako u Hrvatskoj, tako i u svijetu.

2015. godine je prema podacima Državnog zavoda za statistiku u RH umrlo 54 205 osoba (3), iz čega se lako iščitava da je udio smrtnosti od zloćudnih bolesti iznosio 25.6 % od ukupnog broja umrlih. Zloćudne novotvorine time zauzimaju drugo mjesto po uzroku smrtnosti u RH, odmah iza kardiovaskularnih bolesti (4).

Ne iznenađuje, ali zabrinjava činjenica da je zloćudna novotvorina dušnika i pluća i dalje vodeći uzrok smrti među novotvorinama s udjelom od 8.31% od ukupnog broja umrlih u RH 2014. godine (4) unatoč brojnim javnozdravstvenim kampanjama i restrikcijama u svrhu smanjenja uporabe duhanskih proizvoda. To je tek jedan od primjera koji ukazuje na složenost i zahtjevnost u sustavnoj borbi protiv malignih bolesti i potrebu angažmana cjelokupnog društva s ciljem promicanja zdravlja i pozitivnog zdravstvenog djelovanja

2. Hitna stanja u onkologiji

Hitno stanje u onkologiji definira se kao bilo koje akutno zbivanje, morbiditet ili životno ugrožavajuće stanje nastalo kao posljedica samog raka ili neželjenim posljedicama njegova liječenja (5). Nepravovremeno liječenje takova stanja nepobitno dovodi do ozbiljna oštećenja zdravlja ili smrti. Iako ne postoje jasne i definirane podijele hitnih onkoloških stanja većina autora svrstava ih u metabolička i hematološka hitna zbivanja, kao i ona uzrokovana rastom i širenjem tumora i onkološkog liječenja na koncu. Pri tome treba imati na umu kako navedeni entiteti i kategorizacija služe prije svega u didaktičke svrhe. Nesporno je govoriti kako u stvarnome životu, prije svega zbog složenosti patofizioloških mehanizama u onkološkog bolesnika, dolazi do preklapanja simptoma s drugim bolestima koje mogu i ne moraju djelovati vezano uz prvotnu malignu dijagnozu. Iz navedenog proizlazi teškoća, ali i važnost pravovremenog uočavanja hitnog onkološkog zbivanja i posljedično primjerena dijagnostika u svrhu adekvatnog liječenja.

Za neke su onkološke hitnosti potrebni mjeseci pa čak i godine razvoja dok se neke mogu razviti u svega nekoliko sati i dovesti do ozbiljnih i fatalnih posljedica. Štoviše, neke se maligne bolesti prvi put prezentiraju/ otkriju tek u stadiju kada već akutno ugrožavaju život (2), pri čemu samo liječenje, konačni ishod i preživljenje u takvim slučajevima imaju ograničene rezultate. S druge strane, zbog sve veće incidencije malignih bolesti, kako u RH, tako i u svijetu, ali i povećane stope petogodišnjeg preživljenja onkoloških bolesnika javlja se i veća učestalost hitnih stanja u onkologiji (6). Uzimajući u obzir i jedno i drugo, jasno je kako će razumijevanje patofiziologije hitnih onkoloških stanja u svrhu boljeg liječenja takvih bolesnika u skoroj budućnosti imati veliku ulogu, iako ne treba napominjati kako je zadaća svakog zdravstvenog djelatnika raditi na tome da do njih ipak ne dolazi ili dolazi u što manjem broju.

U ovome radu bit će opisana neka od najčešćih hitnih onkoloških stanja (metabolička, hematološka, hitna stanja uzrokovana rastom i širenjem tumora, hitna onkološka stanja kao posljedica liječenja) njihova dijagnostika i način liječenja.

3. Metabolička hitna stanja u onkologiji

3.1. Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora hitno je onkološko stanje koje se javlja kao posljedica naglog razaranja velikog broja tumorskih stanica i rasapa velike količine unutarstaničnog sadržaja u cjelokupnu cirkulaciju. Najčešće nastaje kao posljedica liječenja agresivnih hematoloških tumora poput limfoma visokog stupnja malignosti ili akutnih leukemija dok se povremeno može javiti i u pacijenata sa solidnim tumorima poput raka pluća malih stanica. SLT se uglavnom javlja kao posljedica liječenja visoko učinkovitom citotoksičnom kemoterapijom (7), koja u kratkom vremenu ima sposobnost destruirati veliki broj malignih stanica iako u manjem broju slučajeva isti može nastati i spontano. Obično se pojavljuje 3 do 7 dana po primjeni protokola (6).

3.1.1. Patofiziologija

Patofiziološki mehanizam nastanka SLT-a posljedica je rasapa unutarstaničnih tvari u obliku nukleinskih kiselina (koje metaboličkim putem dovode do porasta uričnе kiseline i urata), fosfata, a posljedične hipokalcemije, i kalija. Velika količina urata koja dospije do distalnih i sabirnih bubrežnih kanalića precipitira i obstruira tubule dovodeći do akutnog bubrežnog zatajenja. Štoviše, zloćudne stanice posjeduju veliku koncentraciju fosfata, a njihovim uništenjem i rasapom dolazi do interferencije sa izvanstaničnim kalcijem pri čemu nastaje sekundarna hipokalcemija i kalcijev fosfat kao konačni produkt koji također ima tendenciju taloženja u bubrežnim tubulima. Hiperkalemija se javlja kao jedan od prvih elektrolitnih disbalansa u SLT-u rezultirajući ozbiljnim neuromuskularnim i kardiološkim poremećajima (8).

3.1.2 Definicija SLT-a

Općeprihvaćena definicija SLT-a temelji se na mjerenju laboratorijskih parametara i evaluaciji kliničkog stanja bolesnika. Današnja definicija, prema istraživanjima Cairo i Bishop, 2004(9), modificirana je inačica istraživanja koju su prethodno proveli Hande i Garrow, 1993. (10). Prema Cairo i Bishop, 2004. (9), SLT se dijeli na laboratorijski SLT (LSLT) i klinički SLT (KSLT). LSLT se definira kao 25%-tna promjena vrijednosti urične kiseline, kalija, fosfata i kalcija bilo iznad ili ispod osnovne vrijednosti, a koja se javlja unutar 3 dana prije ili 7 dana poslije početka kemoterapije. KSLT podrazumijeva prisutnost LSLT-a uz pridružene bilo srčane aritmije, konvulzivne napadaje ili porast kreatinina 1.5 puta veći od referentne gornje granice.

1. Tablica Cairo- Bishop definicija LSLT-a. Preuzeto i preuređeno prema (9).

Urična kiselina	x ≥ 476 μmol/l ili 25% povećanje od osnovne vrijednosti
Kalij	x ≥ 6.0 mmol/l ili 25% povećanje od osnovne vrijednosti
Fosfati	x ≥ 2.1 mmol/l (djeca) , ili 25% povećanje od x ≥ 1.45 mmol/l (odrasli), osnovne vrijednosti
Kalcij	x ≤ 1.75 mmol/l, ili 25% smanjenje od osnovne vrijednosti

2. Tablica Cairo-Bishop definicija KSLT-a. Preuzeto i preuređeno prema (9).

Kreatinin	1.5 puta iznad gornje granice normale
Srčane aritmije/ iznenadna smrt	
Konvulzije	

3.1.3. Klinička slika

SLT se klinički može manifestirati mučninom, povraćanjem, letargijom, edemima, preopterećenjem tekućinom, kongestivnim zatajenjem srca, srčanim aritmijama (asistolijom, VF/VT-om), konvulzijama, grčevima u mišićima, tetanijom, sinkopom i moguće iznenadnom smrti (9). Pri tome treba naglasiti da je od iznimne važnosti unaprijed posumnjati na mogućnost razvoj SLT-a kako bi se na vrijeme predvidjelo

navedene simptome, spriječilo da do njih dođe i u konačnici ishodovalo bolje rezultate liječenja.

3.1.4. Liječenje

U sklopu liječenja SLT-a od primarne je važnosti na vrijeme posumnjati na mogućnost razvoja istoga, prepoznati visoko rizične pacijente i pravovremeno započeti terapiju. U profilaktičkom liječenju primjenjuje se obilna hidracija i primjerna urikozurika. Indiciraju se alopurinol u dozi od 200-400mg/m^2 dnevno uz primjenu IV fiziološke otopine u svrhu očuvanja diureze >2L/dan. Alternativno, moguća je primjena rasburikaze, enzima koji pretvara mokraćnu kiselinu u topljivi spoj alantoin (11). Hiperfosfatemiju reguliramo smanjujući unos fosfata putem hrane, a moguća je i primjena aluminijeva hidroksida u dozi od 150 mg/kg/po danu iako je poznato kako isti ima sporiji početak djelovanja. Posljedična hipokalcemija liječi se u simptomatskoj fazi IV primjenom kalcijeva glukonata u dozi od 50-100mg/kg, pri čemu treba misliti na mogućnost precipitacije kalcijeva fosfata, odlaganja u bubrežnim tubulima i razvoja obstruktivne uropatije. Hiperkalemija, po život opasno stanje, u asimptomatskoj fazi liječi se kalcij polistirensulfonatom (1g/kg uz 50%tni sorbitol) oralnim ili rektalnim unosom. U simptomatskih pacijenata primjenjuje se brzo djelujući inzulin (0.1 i.j./kg) uz dodatak glukoze u infuziji (12), (13). Istovremeno je nužno kontinuirano monitoriranje pacijenta na EKG-u i stalno praćenje eventualnih promjena u statusu elektrolita.

3.2. Hiperkalcemija

Paraneoplastični sindrom predstavlja skup simptoma koji se javljaju na udaljenim mjestima od prvotnog sijela tumora i njegovih eventualnih presadnica (14). Hiperkalcemija spada u jedne od najčešćih paraneoplastičnih sindroma i metaboličkih hitnih onkoloških stanja. Iako se može pojaviti u većem broju malignih bolesti, najčešće se javlja u sklopu multiplog mijeloma, karcinoma pluća, dojke i bubrega.

3.2.1. Patofiziologija

Većina autora slaže se oko postojanja bar tri vrste patofizioloških mehanizama koji mogu dovesti do razvoja maligne hiperkalcemije. Prva i najčešća je humoralna hiperkalcemija koja se javlja kao posljedica lučenja proteina nalik na paratireodni hormon (PTHrP). Sljedeći uzrok hiperkalcemije je lokalno uništenje kosti posljedično širenjem tumorskih presadnica ili djelovanjem citokina koji će dovesti do osteolize. Treći i najrjeđi razlog javlja se zbog pojačanog stvaranja vitamina D koji rezultira intenzivnijom apsorpcijom kalcija iz crijeva, ali i pojačanom resorpcijom kostiju (7), (15).

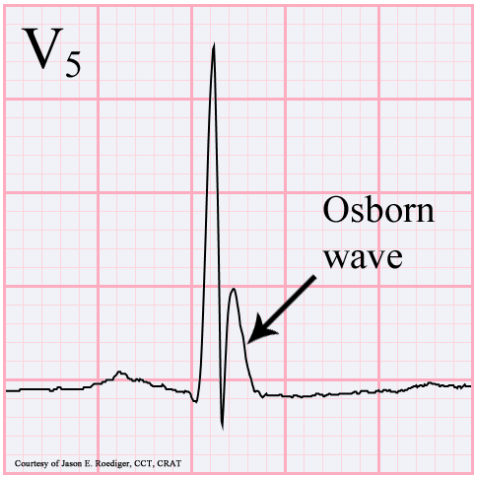
Tablica 3. Mehanizmi nastanka maligne hiperkalcemije. Preuzeto i preuređeno prema (16).

Vrsta	Učestalost (%)	Metastaze u kostima	Uzrok
Humoralna hiperkalcemija	80	Odsutne, zanemarive	PTHrP
Osteoklastična hiperkalcemija	20	Prisutne, opsežne	Citokini, kem-okini
Lučenje analoga vitamina D	<1	Varijabilne	1,25(OH)D
Ektopični hiperparat-ireodizam	<1	Varijabilne	PTH

3.2.2. Klinička slika

Hiperkalcemija se očituje brojnim, ali nespecifičnim simptomima i znakovima. Bitnu ulogu igra i vrijeme razvoja hiperkalcemije; ukoliko se razvija u duljem vremenskom razdoblju organizam stigne kompenzirati poremećaj i simptomi su posljedično lakši, dok se ne dosegnu visoke razine kalcija. (Normalna razina kalcija u organizmu iznosi od 2.2 - 2.7 mmol/L (17).)

Neurološki simptomi uzrokovani povišenim razinama kalcija variraju od umora, slabosti mišića, hiporefleksije i letargije preko apatije, poremećaja opažanja i ponašanja do stupora i kome. Kardiološki poremećaji uključuju aritmije poput AV-bloka 2. stupnja, AV- bloka 3. stupnja, a u visokim koncentracijama kalcija (<3,5 mmol/ L(15)) i do srčanog aresta. Promjene na EKG-u posljedične hiperkalcemiji uključuju skraćenje ST segmenta i QT intervala te produljenje T vala. (16) Moguća je i pojava Osbornovog ili J vala. Gastrointestinalni poremećaji uključuju mučnine i povraćanja pri čemu prisutna dehidracija dodatno pojačava hiperkalcemiju.



Slika 1. EKG prikaz Osbornovog vala.
(Preuzeto s https://en.wikipedia.org/wiki/J_wave#/media/File:Osborn_wave.gif)

3.2.3. Liječenje

Liječenje maligne hiperkalcemije ovisi o težini i kliničkoj slici pacijenta. IV nadoknada tekućine ključ je liječenja budući da ona pospješuje ekskreciju kalcija putem bubrega i kupira eventualno prisutnu dehidraciju (18). U te svrhe koristi se 0,9% otopina

natrijeva klorida u dozama od 1-2 L, bolusno 200-250 ml/h. Ukoliko pacijent boluje od kroničnog bubrežnog zatajenja ili kongestivnog srčanog zatajenja pristupa se dijalizi. Ostale farmakološke mjere uključuju primjenu bisfosfonata (pamidronat 60-90mg IV), kalcitonina koji inhibira reapsropciju kalcija u distalnim bubrežnim tubulima i kortikosteroida (prednizon 60mg). Moguća je primjena denosmaba, lijeka koji inhibira osteoklastičnu aktivnost i posljedičnu hiperkalcemiju. Primjenjuje se u dozi 120mg s.c., svaka četiri tjedna. (6)

3.3. Hiponatriemija

Hiponatriemija kao hitno onkološko stanje se najčešće javlja u sklopu SIADH (engl. Sindrom neprikladnog lučenja ADH) i u većini slučajeva je uzrokovana sa sitnostaničnim karcinomom pluća. S druge strane, u onkoloških bolesnika uzrok može biti i primjena antitumorskih lijekova (gemcitabin, ciklofosfamid, platinski derivati (6)), antidepresiva i antiepileptika (19). Hiponatriemiju vezujemo uz hipoosmolarnu plazmu i visoko koncentrirani urin. Normalne vrijednosti natrija iznose između 135-147mmol/L (20), a sve ispod se definira kao hiponatriemija.

3.3.1. Klinička slika

Kao i u većine metaboličkih poremećaja, intenzitet simptoma i izgled kliničke slike hiponatriemije uvelike ovisi o brzini razvoja poremećaja. Smanjenje koncentracije natrija veće 0,5 mmol/L/h ima ozbiljne i životno ugrožavajuće posljedice. S druge strane, kronična hiponatriemija gdje su vrijednosti ispod 120 mmol/ L izaziva simptome u većine pacijenata, ali ne u razmjerima kao akutna (6).
Iako je većina pacijenata asimptomatska, rani znakovi uključuju anoreksiju, razdražljivost, depresiju, grčeve u mišićima, letargiju, slabost i promjene u ponašanju. U najtežim oblicima deprimirani su duboki tetivni refleksi, moguća je pojava konvulzija i kome. (5)

3.3.2. Liječenje

Prvi korak u liječenju maligne hiponatriemije uključuje restrikciju unosa vode u količini od 0.5-1L dnevno (5). Bolesnike s izraženijom hiponatriemijom liječimo infuzijama hipertonične otopine natrijeva klorida (3% otopina NaCl). Moguća je i primjena diuretika u obliku fursemida (6). Bitno je naglasiti kako je potrebna oprezna i umjerena korekcija hiponatremije kako bi se izbjegao poremećaj centralne pontine mijelinolize.

4. Hematološka hitna stanja u onkologiji

4.1. Hiperviskozni sindrom i leukostaza

Hiperviskozni sindrom predstavlja kliničku sliku pojačane viskoznosti krvi, što predstavlja intrinzičnu otpornost tekućine prema protoku. Sindrom se može javiti kao posljedica pojačane proizvodnje monoklonskih protutijela (multipli mijelom, Waldenstromova makroglobulinemija), povećanog stvaranja eritrocita (policitemija vera) ili povećanog broja leukocita u krvotoku. Zadnje navedeno, rezultat je maligne proliferacije nezrelih blasta u koštanoj srži koji se javljaju najčešće u sklopu akutne mijeloične leukemije. Navedeni sindrom uobičajeno se naziva i sindrom leukostaze (21). Hiperleukocitozu definira koncentracija leukocita iznad $100x10^9/L$ (7), iako se simptomi mogu javiti i pri manjim vrijednostima. Povećana viskoznost krvi usporava mikrocirkulaciju što se najprije očituje poremećajima SŽS-a, očiju i dišnog sustava.

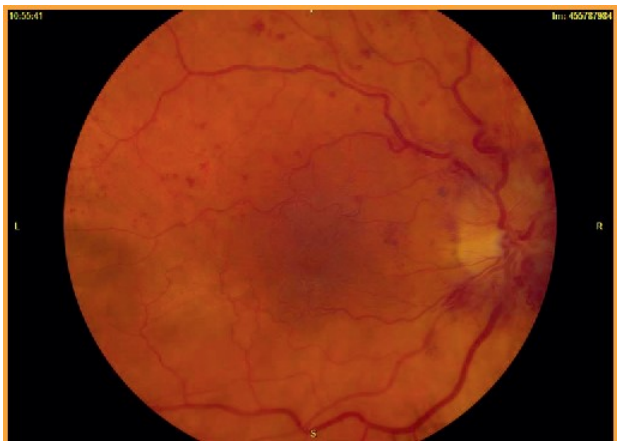
4.1.1. Dijagnostika

Dijagnostički kriteriji za dokazivanje HS najčešće uključuju nalaze KKS-e i biokemijske nalaze. Povišena koncentracija bilo monoklonskih protutijela, eritrocita ili leukocita može ukazati na malignu proliferativnu bolest i mogućnost razvoj HS-a.

4.1.2. Klinička slika

Zbog velike koncentracije imunoglobulina, HS karakteriziraju prije svega neurološki simptomi oslabljenog vida, glavobolje, vrtoglavice, gubitka sluha i poremećaja mentalnog statusa. Moguća je i pojava kratkoće daha, boli u prsima zbog ishemije miokarda, okluzije perifernih arterija i venskih tromboembolija. U oftamološkom statusu vidljivo je retinalno krvarenje, kao i dilatacija retinalnih vena i papiledem. (7) U sklopu policitemije vere mogu se javiti uz gore navedene neurološke simptome, petora, svrbež kože i u najgorem slučaju sklonost trombozama. Konačno, zbog

sličnosti patofiziološkog mehanizma bolesti, leukostaza se također očituje gore navedenim simptomima, pri čemu treba nadodati i pojam plućne leukostaze, koji uključuje tahipneju, dispneju, kašalj i auskultatorno prisutne krepitacije. (21)



Slika 2. Prikaz retine bolesnika sa HS. Vidljive tortuirane i dilatirane retinalne vene, intraretinalna krvarenja i infarkcija optičkog diska.
(Preuzeto i preuređeno prema https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(17)30139-8/pdf (7).
Dr Jose Pulido, Zavod za oftalomologiju, Mayo Clinic

4.1.3. Liječenje

Hitna plazmafereza osnova je liječenja HS-a uzrokovanog pojačanom proizvodnjom monoklonskih protutijela. Policitemija vera, kao mogući uzročnik HS-a, kupira se venepunkcijama kojima se uklanja 400- 500 ml krvi uz nadomjestak 0.9% fiziološke otopine. Procedura se ponavlja do pojave hemtokrita < 0.45. Leukafereza je metoda odstranjivanja leukocita/ blasta iz krvotoka oboljelog uz obilnu hidraciju. Indicirana je u sindromu leukostaze. (21) Preporuča se i primjena hidroksiureje s ciljem smanjenja proliferacije blasta u početnim stadijima terapije (7).

Mortalitet u pacijenata s HS-om iznosi i do 40% (21). Bitnu ulogu u preživljenju igra pravovremeno uočavanje i primjereno liječenje sindroma.

4.2. Tromboembolije

Venske tromboembolije (VTE) drugi su vodeći uzrok smrtnosti u oboljelih od malignih bolesti i jedan od vodećih kliničkih izazova u liječenju onkoloških hitnoća (15). Najučestaliji oblici tromboembolijski zbivanja uključuju duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE). Na pojavu tromboembolijskog incidenta utječu vrsta karcinom, gradus, faktori koje izlučuje tumor i na kraju genetika. Osim toga, i sama terapija zloćudne bolesti, bilo kemoterapija ili hormonska, imobilizacija povezana s kirurškim intervencijama ili ugradnja CVK-a mogu povećati rizik za razvoj VTE (22).

4.2.1. Mehanizam nastanka

Već dugo se zna da je karcinom sposoban zahvatiti sve komponente Virchowljevog trijasa, koji uključuje vensku stazu, abnormalnosti venske stjenke i promjenu sastava krvi. Karcinom također mijenja ekspresiju i aktivnost krvnih sastavnica poput prokoagulantnih faktora uključujući i tkivni faktor (TF), trombocita i leukocita koji neposredno doprinose hiperkoagulabilnosti krvi (22). Gledano iz perspektive genetike, onkogeni poput k-rasa kao i mutacija tumor supresor gena dovest će do pojačane ekspresije TF-a koji posljedično kao transmembranski receptor za faktor VII/VIIa stvara kompleks TF:FVIIa koji je ključni inicijator koagulacijske kaskade (23).

4.2.2 Klinička slika i dijagnostika

Simptomi tromboflebitisa (upala i tromboza površinskih vena) prezentiraju se kao crvenilo, zadebljanje i bolnost duž zahvaćene vene. DVT se manifestira kao otečenost i eritem zahvaćene noge, pri čemu bolesnici javljaju bolnost i otežano hodanje.U dijagnostici DVT-a koristi se colordoppler ultrazvuk iako je angiografija zlatni standard.
Plućna embolija, kao najopasniji oblik tromboembolijskog incidenta, prezentirat će se tahipnejom, dispenjom, kašljem i iskašljavanjem. U statusu pacijenta nailazi se na pad arterijskog tlaka, jedva palpabilan puls, sniženu zasićenost krvi kisikom i

cijanozu. Pri sumnji na PE potrebno je učinit EKG, RTG srca i pluća, izvaditi koagulogram i ABS. Unatoč svemu, zlatni standard dijagnoze PE je MSCT angiografija.

4.2.3. Liječenje

Kod hospitaliziranih pacijenata s aktivnom malignom bolesti preporuča se profilaksa tromboembolija primjenom jednog od tri lijeka: nefrakcionirani heparin (UFH), niskomolekulari heparin (LMWH) ili inhibitori faktora Xa. U slučaju kontraindikacije preporuča se povremene pneumatske kompresije ili nošenje elastičnih čarapa (22). Liječenje DVT-a provodi se nefrakcioniranim heparinom u infuziji ili primjenom subkutanog niskomolekularnog heparina prema ogovarajućoj tjelesnoj masi. PE se također liječi UFH-om ili LMWH-om, ali je moguća i primjena fibrinolitičke terapije koja ima brže djelovanje, ali i moguće teže nuspojave u vidu hemoragičnih komplikacija. Kontraindikaije za fibrinolizu su hemoragični cerebrovaskularni incident, intrakranijalni tumori, operacija unutar 14 dana, koagulopatije i nekontrolirana hipertenzija (6).

5. Hitna stanja uzrokovana rastom i širenjem tumora

5.1. Sindrom gornje šuplje vene

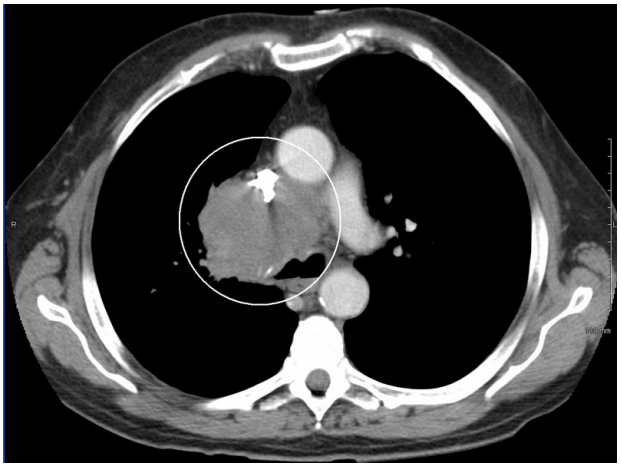
Sindrom gornje šuplje vene klinička je manifestacija poremećenog protoka krvi kroz istoimenu žilu, a nastao kao posljedica opstrukcije. Opsturkcija može biti posljedica pritiska izvana ili začepljenja vene (15). U većini slučajeva, (90% prema (24)) uzrok sindroma je maligna bolest, od čega najčešće (75%) karcinom pluća i (12%) Non-Hodgkin limfom (25). Zbog tankog sloja same žile opstrukciju mogu vršiti i minimalni pritisci. Stanje može nastati naglo ili postepeno što uvelike utječe na izgled kliničke slike i sposobnost organizma na adaptaciju i razvoj kolateralne cirkulacije.

5.1.1. Klinička slika

Kao posljedica otežane drenaže SVCS se prezentira edemom glave, vrata i ruku, dilatiranim venama vrata i pletorom. Simptomi koje pacijent javlja su osjećaj punoće u glavi, dispneja, bol u prsima i otežano gutanje. Ujutro su simptomi izraženiji (15).

5.1.2. Dijagnostika

CT toraksa zlatni je standard u dijagnostici SVCS-a, iako i sam rendgenogram može ukazivati na zasjenjenje u području gornjeg medijastinuma.



Slika 3. CT prikaz kompresije struktura desnog hilusa.
(Preuzeto s https://en.wikipedia.org/wiki/Superior_vena_cava_syndrome#/media/File:SVCCT.PNG (26).

5.1.3. Liječenje

Simptomatsko liječenje uključuje mirovanje u krevetu s podignutim uzglavljem, primjenu diuretika, oksigenoterapiju i kortikosteroide. Ukoliko je dijagnoza nepoznata, a simptomi izraženi može se napraviti i endovaskularno stentiranje koje brzo smanjuje tegobe (7). Metoda se može koristiti i u svrhu palijativnog liječenja. Specifično liječenje ovisi o uzroku. Za dokaz maligne bolesti neophodna je patohistološka dijagnostika. Radioterapija je najučinkovitija opcija liječenja u pacijenata s radiosenzitivnim sitnostaničnim karcinomom pluća, limfoma i metastaza tumora testisa(15). Kortikosteroidi se indiciraju u slučaju SVCS-a uzrokovanog limfomom. Ukoliko dođe do razvoja tromba pribjegava se antikoagulantnom liječenju (7). Konačna terapija podrazumijeva liječenje samog uzroka.

5.2. Perikardijalni izljev

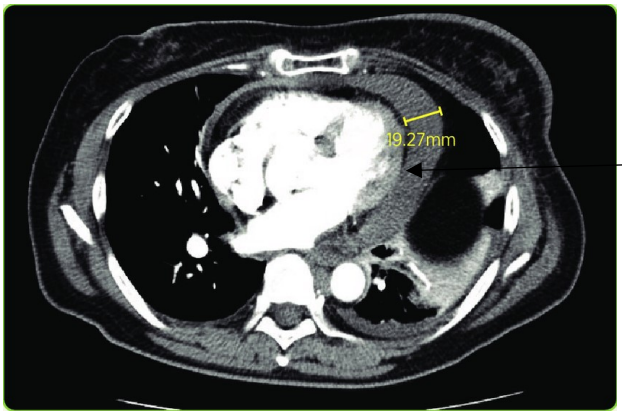
Perikard, tkivo koje okružuje srce i krvne žile oko srca, sastoji se od dvije membrane, parijetalne i visceralne. Između njih se nalazi virtualni prostor koji u normalnim uvjetima sadržava oko 50 ml ultrafilitrane plazme poznatije kao perikardijalna tekućina (27). Postupne promjene volumena mogu kompenzirati i veće količine tekućine, dok naglo nastale, manje promjene mogu naglo ugrožavati život bolesnika dovodeći do, u najozbiljnijem obliku, srčane tamponade.
U malignih bolesnika najčešći uzrok perikardijalnog izljeva su presadnice karcinoma pluća i dojke, koji se javljaju u uznapredovalim fazama bolesti (15). Kemoterapeutici poput ciklofosfamida, citarabina, dasatiniba, doksorubicina i gemcitabina također mogu utjecati na stvaranje perikardijalnog izljeva (27).

5.2.1 Klinička slika

Male količine perikardijalnog izljeva su uglavnom asimptomatske. Simptomi koje pacijenti javljaju su dispenja, kašalj i bol u prsima. U statusu se mogu javiti hipotenzija, prigušeni srčani tonovi i dilatirane vratne vene koji zajedno čine Beckov trijas (27), a osim toga tahikardija i periferni edemi.

5.2.2. Dijagnostika

Budući da se dispneja javlja kao jedan od češćih simptoma, RTG srca i pluća prva je dijagnostička metoda za dokazivanje perikardijalnog izljeva. Rendgenogram prikazuje karakterističan „water bottle“ znak, koji upućuje na povećanu sjenu srca (27).
Na EKG-u je vidljiva smanjena voltaža uz prisutnost nespecifčnih ST-T valova i promijenjena električna os srca. Zlatni standard u dokazivanju perikardijalnog izljeva i dalje je UZV srca koja usporedno daje informacije o hemodinamskoj funkciji srca. CT i MR pružaju korisne informacije o strukturnim abnormalnostima poput perikardijalnih tumora i tumora koji invadiraju perikard (7). Citološka analiza aspirata perikardijalne tekućine potvrđuje dijagnozu zloćudne bolesti (15).



Slika 4. CT prikaz perikardijalnog izljeva.
(Preuzeto s https://www.researchgate.net/figure/CT-pulmonary-embolus-study-showing-pericardial-effusion-measuring-1927-mm-in-this-plane_fig1_279307620 (28).

5.2.3. Liječenje

Asimptomatske bolesnika ne treba liječiti. Specifično liječenje maligne bolesti ključni je korak u suzbijanju perikardijalnog izljeva. Simptomatsko liječenje uključuje opće mjere poput podignutog uzglavlja kreveta i terapiju kisikom. U malignih bolesnika indicira se perikardiocenteza pod kontrolom ultrazvuka nakon čega se u perikard instiliraju sklerozanti poput tetraciklina i bleomicina koji će spriječiti ponovno nakupljanje tekućine (15). Radioterapija može smanjiti ponovno nakupljanje tekućine. Inicijalna nadoknada volumena indicira se u hemodinamski nestabilnih hipovolemičnih pacijenata kojima je sistolički tlak ispod 100 mmHg (27).

5.3 Pritisak na kralježničnu moždinu

Pritisak na kralježničnu moždinu javlja se kad karcinom metastazira u područje moždine i epiduralnog prostora gdje vrši kompresiju (29) i posljedično uzrokuje neurološke ispade. Javlja se u 5% terminalnih malignih bolesnika, a najčešće je posljedica diseminacije tumora prostatate, pluća i dojke. Pri tome je u dvije trećine slučajeva zahvaćena torakalna, a u 20% slučajeva lumbalna kralježnica (15). Iako hitno i akutno ugrožavajuće stanje, sindrom je moguće liječiti pravovremenom dijagnozom i terapijom

5.3.1 Patofiziologija

Dva su puta kojim presadnice tumora dospijevaju do kralježnične moždine; prvi manje vjerojatan je invazija paravertebralnog tumora direktno kroz intravertebralni otvor (limfomi i neuroblastomi). Drugi, ćešći (85%) put, predstavlja hematogenu diseminaciju tumora u *corpus vetebrae* otkuda tumor rastom dovodi do kompresije kralježnične moždine (29). Nerijetko, presadnica uzrokuje patološku frakturu kralješka (15) koja posljedično dovodi do opstrukcije vaskularne opskrbe moždine. Drugi mehanizam djelovanja, predstavlja direktni pritisak na *medullu spinalis* i demijelinizaciju i aksonsko oštećenje.

5.3.2. Klinička slika

Najčešći i najraniji simptom kompresije moždine je bol u području kralježnice i osjećaj napetosti (15), a javlja se kao prvi simptom u 83-95% pacijenata (29). Bol se pogoršava noću i pojačava pri određenim pokretima koji dovode do porasta intraabdominalnog tlaka (kihanje, kašljanje). Bol u leđima u malignih bolesnik treba shvatiti vrlo ozbiljno i na vrijeme započeti dijagnostičku evaluaciju. Drugi najčešći simptom koji pacijenti navode je motorika slabost koja je u većini slučajeva simetrična izuzme li se sindrom *caudae equine.* Do 70% pacijenata je nesposobno hodati za vrijeme trajanja simptoma (7). Senzorni deficiti javljaju se nakon motornih, a završni

stadij je zahvaćanje autonomnog živčanog sustava s nemogućnošću kontrole sfinktera i poremećajem motiliteta crijeva.

5.3.3. Dijagnostika

U svakog bolesnika koji se prezentira gore navedenim ispadima autonomnog živčanog sustava, motornim i senzornim deficitima treba provesti hitnu neurološku obradu. Zlatni standard za otkrivanje patologije je MR sa osjetljivošću 93% i specifičnošću od 97%. Preporuča se raditi T1 i T2 slikovni oblik u transverzalnom, sagitalnom i koronarnom prikazu. CT se koristi ukoliko je MR nedostupan ili kontraindiciran. Ukoliko su i CT i MR nedostupni može se primijeniti scintigrafija kostiju uz radiografiju uz visoku osjetljivost, ali nisku specifičnost (25).

5.3.4 Liječenje

Prva linija liječenja u većini pacijenata sa sindromom kompresije kralježnične moždine su kortikosteroidi. Oni smanjuju edem, a mogu imati i „tumoricidno“ djelovanje na leukemije, limfome i karcinom dojke (29). Sorensen i suradnici proveli su istraživanje (30), u kojem intravenska primjena deksametazona ima prednost u kombinaciji s radioterapijom, nad samostalnom radioterapijom. Primjenjuje se u dozi od 12- 16 mg IV, nakon čega se nastavlja s dnevnim dozama koje su individualizirane ovisno o bolesniku (15). Kirurška dekompresiju koristimo u dijagnostičke svrhe, za dobivanje PHD uzorka, ali u terapijske svrhe. Prema istraživanju Patchella i Tibbsa (31), kirurška intervencija u kombinaciji s radioterapijom ostavlja bolje rezultate spram same radioterapije i veću mogućnost oporavka. Indicira se i u slučajevima kad je tumor radiorezistentan, primjerice melanom ili ako se radi o prijelomu kralješka (15).

6. Hitna onkološka stanja kao posljedica liječenja

6.1. Febrilna neutropenija

Febrilna neutropenija jedna je od najčešćih komplikacija terapije karcinoma. Kemoterapeutici, lijekovi koji najčešće utječu na nastanak komplikacije su antraciklini, taksani, inhibitori topoizomeraze, platina, gemcitabin i alkilirajući agensi (2).
Iako su bakterijske infekcije najčešće vezane u febrilnu neutropeniju, u posljednje vrijeme dolazi do porasta gljivičnih infekcija (32). Najčešće se javlja u postupku liječenja hematoloških tumora iako se može javiti i kao odgovor na terapiju solidnih maligniteta.

6.1.1. Definicija

Febrilna neutropenija, prema definiciji Američkog društva zaraznih bolesti, je povišenje temperature mjerene *per os* iznad 38.3 ºC u trajanju duljem od jednog sata (7). Pri tome je, apsolutni broj neutrofila manji od 0.5 x 10^9/L ili je broj manji od 1x10^9, a očekuje se daljnji pad u narednih 24-48h (33). Temperatura može biti i ispod 38 ºC, a ukoliko postoje znakovi hemodinamske nestabilnosti, općeg upalnog odgovora ili zahvaćanja nekog od organa treba postupiti kao da je riječ o FV.

6.1.2.Etiopatogeneza

Iako se FV najčešće javlja kao posljedica mijelosupresijske kemoterapije, ponekad i „ciljani lijekovi“, radioterapija, ali i sam bolest koštane srži (33), (npr. akutna leukemija i posljedična pancitopenija) mogu dovesti do poremećaja. Iako je u prošlosti većina uzročnika bila gram negativnog (g-) podrijetla, danas prevladavaju gram pozitivni (g+) patogeni (34). Najčešći gram pozitivni uzročnici su *koagulaza*

negativni stafilokoki, dok su gram negativni *E. Colli, Klebsiella,* i *Pseudomonas aeruginosa* (7). Ne treba zanemariti ni gljivične infekcije čija incidencija raste s trajanjem i ozbiljnošću neutropenije. U većini slučajeva mikrobiološki uzročnik ostaje neotkriven.

6.1.3. Klinička slika

Bolesnici se obično javljaju s općim upalnim simptomima uz simptome zahvaćenih organa. U nekih je povišena temperatura jedini znak bolesti. U bolesnika na imunosupresivnoj terapiji febrilitet može izostati (33). Klinički pregled treba uključivati detaljnu inspekciju oralne šupljine, orofarinska, kože i perianalne regije, auskultaciju pluća i palpaciju abdomena (7). Neizbježna je provjera mjesta insercije centralnog venskog katetera i eventualnih invazivnih zahvata.

6.1.4. Dijagnostika

Prije započinjanja antimikrobne terapije potrebno je uzeti KKS i DKS uz obavezan broj neutrofila. Od biokemijskih parametara provjerava se bubrežna i jetrena funkcija, GUK, elektroliti i C reaktivni protein kao osnovni pokazatelj upale. Dijagnostička obrada uključuje i provjeru koagulacijskih parametara, rendgenogram srca i pluća i eventualne druge slikovne metode ovisno o kliničkoj slici. Neophodno je uzeti i dva seta hemokultura iz periferne krvi, jedan iz CVK-a ako je postavljen. Urinokultura, bris nosa i ždrijela te brisevi suspektnih mjesta uzimaju se u skladu s kliničkom slikom (33).

6.1.5. Liječenje

Liječenje se provodi parenteralnom antimikrobnom terapijom. Prvi korak je *empirijska primjena širokospektnih antibiotika* (piperacilin s tazobaktamom 4x4.5 g IV, meropenem 3x1 g IV., cefepim 3x 2g IV). Empirijskoj terapiji, ukoliko febrilitet ne prolazi nakon 48h, nadodaje se *vankomicin* koji djeluje na gram pozitivne bakterije

(2x 1 g IV). Treći korak je primjena antimikotika, *flukonazol* (200-400mg IV). Suportivne mjere liječenja uključuju adekvatnu hidraciju, „izolacija“ pacijenta, sterilna ishrana, primjena antipiretika i filgastrima (čimbenik stimulacije kolonija neutrofila iz koštane srži). Ukoliko se uspije izolirati uzročnik terapija se nastavlja po antibiogramu (33).

6.2. Hemoragični cistitis

Hemoragični cistitis je po život opasno stanje, koje se u onkoloških bolesnika najčešće javlja kao posljedica zračenja ili kemoterapije. Radijacijom inducirani cistitis posljedica je liječenja urološkoh i ginekoloških (rak vrata maternice) karcinoma. Simptomi radijacijskog cistitisa uključuju širok spektar simptoma od blage boli u području zdjelice do životno ugrožavajućeg hemoragijskog oblika bolesti (35).
S druge strane, hemoragijski cistits uzrokovan kemoterapijom, posljedica je liječenja karcinoma dojke i limfoma ciklofosfamidom i ifosfamidom (15). Etiopatogeneza uključuje biotransformaciju lijeka u jetri i stvaranje korozivnog metabolita *akroleina* koji ultrafiltracijom u bubrezima dospijeva u urinarni trakt. Dolazi do akumulacije i piroptotičke reakcije sa stvaranjem ulceracija i izlaganja submukoznih i vaskularnih struktura mokraćnog mjehura (35).
Simptomi cistitisa uključuju dizuriju, polakisuriju, makrohematuriju i inkontinenciju. Konzervativni način liječenja uključuje obilnu hidraciju, dok se na mjesto ulceracija cistoskopski ponekad može injicirati ciklokapronska kiselina (15). U terminalnim fazama u obzir dolazi i cistektomija .

7. Zaključak

Pacijenti oboljeli od raka koji zahtijevaju neplaniranu medicinsku skrb i zaprimanje na odjele hitne službe predstavljaju brojne izazove za liječnike dotičnog područja. Zbog pridruženog visokog morbiditeta i mortaliteta, početna procjena stanja bolesnika i terapija imaju najveći značaj u konačnom ishodu bolesti. Točna dijagnoza i prikladno liječenje komplikacija vezanih uz rak mogu značajno poboljšati kvalitetu života takvih bolesnika. Prosječno 40% bolesnika javlja se na odjele hitne medicine zbog progresije bolesti, dok se 45% javlja zbog simptoma koje više ne mogu kontrolirati uobičajenom terapijom (dehidracija, bol, nemogućnost hranjenja) (36). Najčešći posjetitelji su oboljeli od karcinoma pluća, dojke, glave i vrata te želuca. Do 20% posjeta hitnoj službi pripisuju se pravim hitnim onkološkim stanjima (6), poput teške neutropenije, krvarenja, tromboembolija ili metaboličkih poremećaja. Posljednjih godina, posljedično razvoju novih lijekova javljaju se i nova, dosad nepoznata hitna stanja čiji će broj u budućnosti zasigurno rasti.

Unatoč složenoj patofiziologiji maligne bolesti, u hitnoj službi potrebno je izbjegavati neracionalno razmišljanje, te pripisivanje i tumačenja svakojakih simptoma isključivo malignitetu te na taj način zanemarivati preostale vrlo vjerojatno moguće komorbiditete.

Potreba za organiziranjem Odjela hitne medicine s educiranim osobljem za pregled, opservaciju i liječenje u sklopu Centara koji se bave onkologijom sve je veća i izglednija. Prvi takav osnovan je 2010. godine pri onkologiji u MD Anderson Cancer Centru (6). Takvi usko specijalizirani odjeli najbolja su garancija za najkvalitetnije liječenje tako teških bolesnika.

Kako je navedeno na početku, maligne bolesti, a time i hitna onkološka stanja, zaokupljaju sve veću pažnju zdravstvenog sustava, ali i cjelokupne javnosti. Odgovornost je stoga cijeloga društva aktivno sudjelovati u prevenciji i borbi protiv zloćudnih bolesti s ciljem unaprjeđenja zdravlja i kvalitete života u konačnici.

Literatura

1. HRVATSKI ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO Registar za rak Republike Hrvatske INCIDENCIJA RAKA U HRVATSKOJ [Internet]. 2018. Available from: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/03/Bilten_2015_rak_final.pdf
2. Higdon ML, Atkinson CJ, Lawrence K V. Oncologic Emergencies: Recognition and Initial Management. Am Fam Physician [Internet]. 2018;97(11):741–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30215936
3. Državni zavod za statistiku. Prirodno Kretanje Stanovništva Republike Hrvatske U 2016. [Internet]. 2017. Available from: https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2017/07-01-01_01_2017.htm
4. Ćorić T, Knežević AM. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2014. godini [Internet]. Croatian Institute of Public Health. 2015. Available from: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/09/Bilten__Umrli-_2017-2.pdf
5. Baruah M. Oncologic emergencies: a review. Int J Res Med Sci. 2018;6(5):1484.
6. Dobrila-dintinjana R, Vanis N. Hitna stanja u onkologiji i hematologiji Emergiencies in oncology and haematology [Internet]. Vol. 49. 2013. Available from: https://www.unirepository.svkri.uniri.hr/en/islandora/object/medri%3A1127
7. Halfdanarson TR, Hogan WJ, Madsen BE. Emergencies in Hematology and Oncology. Mayo Clin Proc [Internet]. 2017;92(4):609–41. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.02.008
8. Strauss PZ, Hamlin SK, Dang J. Tumor Lysis Syndrome: A Unique Solute Disturbance. Nurs Clin North Am [Internet]. 2017;52(2):309–20. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cnur.2017.01.008
9. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. Br J Haematol. 2004;127(1):3–11.
10. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med. 1993;94(2):133–9.
11. Hematologija i onkologija, liječenje nuspojava [Internet]. Placebo, Split; 2014. Available from: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/hematologija-i-onkologija/principi-onkoloske-terapije/lijecenje-nuspojava
12. Jones D, Mahmoud H, Chesney R. Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. J Pediatr Nephrol [Internet]. 1995;9(2):206–12. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7794722

13. Jeha S. Tumor lysis syndrome. Semin Hematol [Internet]. 2001;38(4):4–8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11694945

14. Hematologija i onkologija, paraneoplastični sindrom [Internet]. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Placebo, Split; 2014 [cited 2019 Apr 26]. Available from: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/hematologija-i-onkologija/pregled-malignih-tumora/paraneoplasticki-sindromi

15. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Hitna stanja u onkologiji. In: Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A, editors. Klinička onkologija 3, obnovljeno i dopunjeno izdanje. 3rd ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. p. 262–74.

16. Wagner J, Arora S. Oncologic Metabolic Emergencies. Hematol Oncol Clin North Am [Internet]. 2017;31(6):941–57. Available from: https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.08.002

17. Goldstein DA. Serum Calcium. In: Walker HK, Hall WD HJ, editor. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations 3rd edition [Internet]. Boston: Butterworths; 1990. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK250/

18. Carrick AI, Costner HB. Rapid Fire: Hypercalcemia. Emerg Med Clin North Am. 2018;36(3):549–55.

19. Goldvaser H, Rozen-Zvi B, Yerushalmi R, Gafter-Gvili A, Lahav M, Shepshelovich D. Malignancy associated SIADH: Characterization and clinical implications. Acta Oncol (Madr). 2016;55(9–10):1190–5.

20. Mir F. Serum sodium [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 27]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/2099065-overview

21. Valković T. Hiperviskozni sindrom i leukostaza. In: Hitna stanja u hematologiji [Internet]. Rijeka: Medicinski fakultet Rijeka, Sveučilište u rijeci; 2016. p. 14–5. Available from: https://www.medri.uniri.hr/files//OBAVIJESTI_NASLOVNICA/2017-07/HITNA_STANJA_U_HEMATOLOGIJI_E-SKRIPTA_PROF__VALKOVIC.pdf

22. Sheth RA, Niekamp A, Quencer KB, Shamoun F, Knuttinen M-G, Naidu S, et al. Thrombosis in cancer patients: etiology, incidence, and management. Cardiovasc Diagn Ther. 2017;7(S3):S178–85.

23. MacKman N. The role of tissue factor and factor VIIa in hemostasis. Anesth Analg. 2009;108(5):1447–52.

24. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Superior Vena Cava Syndrome with Malignant Causes From the Departments of Therapeutic Radiology. N Engl J Med [Internet]. 2007;356:1862–9. Available from: www.nejm.org

25. Wardi G, Bromfield A, Oyama LC. Oncologic emergencies. Geriatr Emergencies A Discuss Rev. 2016;40(7):321–50.

26. CT prikaz kompresije struktura desnog hilusa [Internet]. [cited 2019 May 2]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Superior_vena_cava_syndrome#/media/File:SVCCT.PNG

27. Press OW, Livingston R. Management of Malignant Pericardial Effusion and Tamponade. JAMA J Am Med Assoc. 1987;257(8):1088–92.

28. CT prikaz perikardijalnog izjeva [Internet]. [cited 2019 May 3]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/CT-pulmonary-embolus-study-showing-pericardial-effusion-measuring-1927-mm-in-this-plane_fig1_279307620

29. Di Martino A, Caldaria A, De Vivo V, Denaro V. Metastatic epidural spinal cord compression. Expert Rev Anticancer Ther. 2016;16(11):1189–98.

30. Sørensen PS, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. Eur J Cancer. 1994;30(1):22–7.

31. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: A randomised trial. Lancet. 2005;366(9486):643–8.

32. Castagnola E, Mikulska M, Barabino P, Lorenzi I, Haupt R, Viscoli C. Current research in empirical therapy for febrile neutropenia in cancer patients: what should be necessary and what is going on. Expert Opin Emerg Drugs [Internet]. 2013;18(3):263–78. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14728214.2013.809419

33. Valković T. Neutropenijska vrućica. In: Hitnja stanja u hemaologiji, e- skripta [Internet]. Rijeka: Medicinski fakultet Rijeka, Sveučilište u rijeci; 2016. p. 7-8-. Available from: https://www.medri.uniri.hr/files//OBAVIJESTI_NASLOVNICA/2017-07/HITNA_STANJA_U_HEMATOLOGIJI_E-SKRIPTA_PROF__VALKOVIC.pdf

34. Cisnal M, Carratalà J, Tubau F, Gudiol C, Bodro M, Domingo-Domenech E, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. Clin Microbiol Infect. 2012;19(5):474–9.

35. Haldar S, Dru C, Bhowmick NA. Mechanisms of hemorrhagic cystitis. Am J Clin Exp Urol [Internet]. 2014;2(3):199–208. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25374922%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4219308

36. Yucel N, Erkal H, Sinema Akgun F, Serin M. Characteristic of the admissions of cancer patients to emergency department. J Balk Union Oncol. 2012;17(1):174–9.

Životopis

Rođen sam u Zagrebu 10.5. 1994. Nakon završene Osnovne škole Frana Krste Frankopana upisujem VII. Gimnaziju u Zagrebu. Usporedno pohađam Osnovnu i Srednju glazbenu školu Zlatka Balokovića. Medicinski Fakultet u Zagrebu upisujem 2013. godine. Član sam studentske udruge SPORTMEFA i nogometne sekcije.