



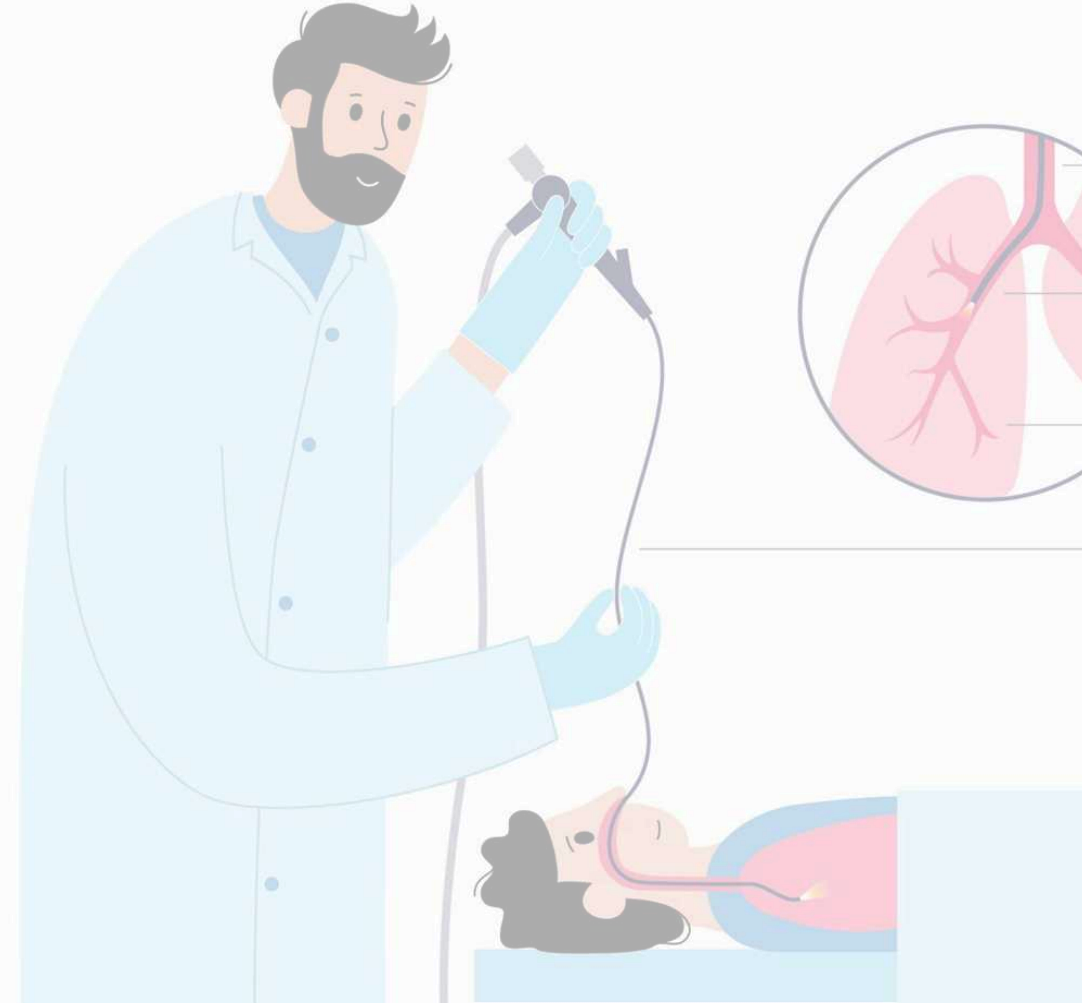
AKCİĞER KANSERLERİNDE PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

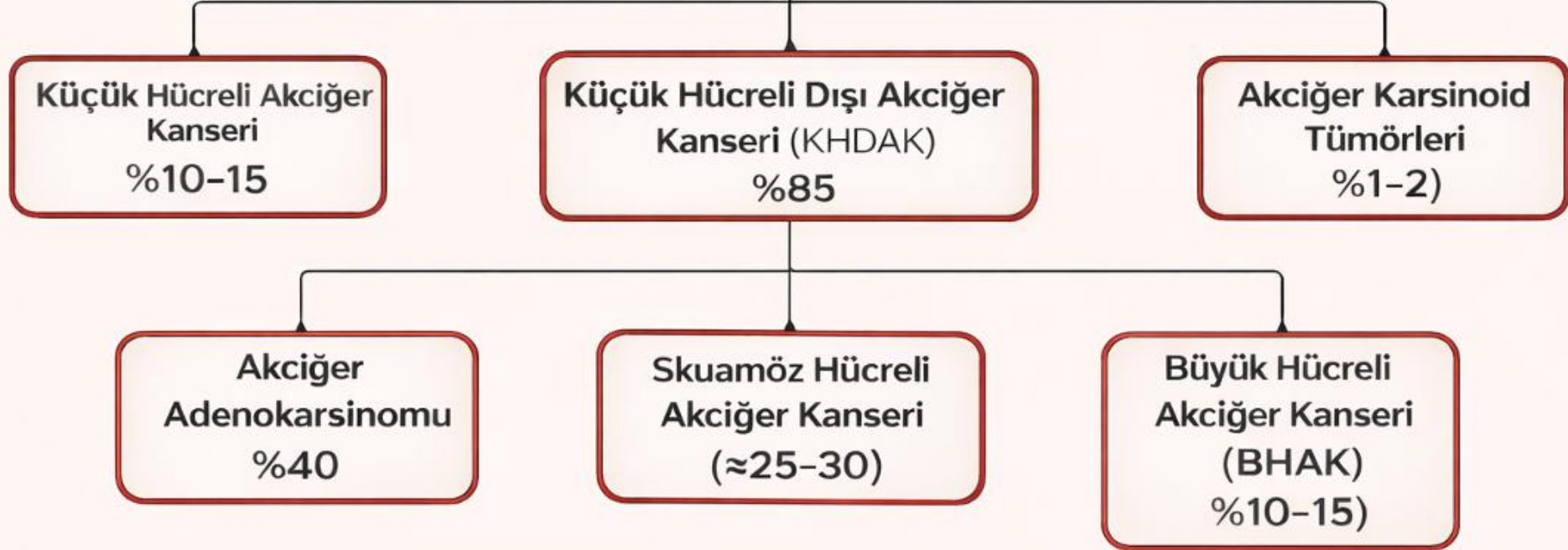


*Araş. Gör. İzzet GEZMİŞ
Doç. Dr. Ezgi DEMİRDÖĞEN*

SUNUM PLANI

- Paraneoplastik sendrom tanımı
- Genel mekanizmalar
- Paraneoplastik endokrin sendromlar
- Paraneoplastik hematolojik sendromlar
- Paraneoplastik nörolojik sendromlar
- Paraneoplastik romatolojik sendromlar
- Paraneoplastik dermatolojik sendromlar





TANIM

- Paraneoplastik sendromlar, malign hastalıklara bağlı olarak gelişen, primer ya da metastatik tümörün direkt etkileri ile ilişkili olmayan belirti ve bulgular grubudur
- En sık akciğer kanseri ile ilişkilidir ve vakaların yaklaşık %10
- Paraneoplastik sendromlarla ilişkili en yaygın malignite **Küçük hücreli akciğer kanseri**

TANIM

- Paraneoplastik sendromlar, tümör boyutu ve metastaz ile ilişkili değildir
- İlk başvuru yakınmaları paraneoplastik sendroma bağlı olabileceği gibi, hastalığın ileri evrelerinde ya da nükslerle beraber gelişebilir
- Tümörün kendisi tarafından veya tümör yanıtı olarak salgılanan biyolojik olarak aktif maddeler nedeniyle ortaya çıkabilir

KLİNİK PRATİKTE

- Ekstrapulmoner sendromların anlaşılması çeşitli nedenlerle önemlidir
 - 1) Bir sendromun tanınması, gizli bir malignitenin habercisi olabileceği gibi hastalığın nüksünü de gösterebilir
 - 2) Endokrin ve hematolojik sendromların seyri genellikle akciğer kanserinin seyriyle paralelken, nörolojik sendromlar çoğu zaman bu paralelliği göstermez
 - 3) Ekstrapulmoner sendromun uygun tedavisi, hastanın morbiditesini azaltabilir ve kanserin kesin tedavisinin uygulanmasına olanak tanıyabilir

GENEL MEKANİZMALAR

- Tanımlandığı ilk günden günümüze paraneoplastik sendromların patogenezi hakkında çeşitli teoriler ileri sürülmüş olsa da farklı klinik bulgular olduğu için tek bir patogeneze bağlamak olası değildir
- Günümüzde tamamına yakını, tümör hücrelerince üretilen bazı biyolojik mediatörlere yada tümör ilişkili antijenlere immün reaksiyonlar sonucu olduğu düşünülmektedir

GENEL MEKANİZMALAR

Paraneoplastik sendromların olası mekanizmaları aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir;

1. Sentez fonksiyonlarının tekrar kazanılması hipotezi
2. Dokular arası sınırların aşılması hipotezi
3. Biyojenik aktif mediatörlerin yapımı hipotezi
4. Ektopik endokrin hücre hipotezi veya reseptörü hipotezi
5. Otoimmünite hipotezi
6. Tümörün indüklediği artmış steroid metabolizması hipotezi

1.SENTEZ FONKSİYONLARININ TEKRAR KAZANILMASI HİPOTEZİ

- Fetal dönemde embriyogenik hücrelerce üretilen fizyolojik fetal proteinlerin, doğum sonrası diferansiye olmuş hücrelerce üretilemez ya da baskı altında tutulur
- Tümörün gelişmesiyle bu baskı ortadan kalkar ve aşırı eksprese edilerek PS'ın ortaya çıkmasına dayanan bir hipotezdir
- Günlük pratikte tümör belirteci olarak kullanılabilen bu proteinlere örnek olarak **karsino-embriyonik antijen (CEA)**, **alkalen fosfataz** ve **alfa-feto protein (AFP)** gösterilebilir

2.DOKULAR ARASINDA SINIRLARIN AŞILMASI HİPOTEZİ

- Normalde dolaşıma karışmayan bazı biyolojik maddeler, tümörün anormal vaskülarizasyonu ve invazyonu sonucu kana geçebilir
- Bu süreç membran bütünlüğünün bozulmasıyla antijenik reaksiyonları tetikler
- Antijen-antikor reaksiyonu sonucu oluşan immün kompleksler çeşitli semptomlara neden olur
- Ateş, vaskülit, artrit, hemolizle seyreden renal komplikasyon yaratan PS'lar bu görüşle açıklanabilir

3.BİYOJENİK AKTİF MEDIATÖRLERİN YAPIMI HİPOTEZİ

- Tümör hücreleri tarafından farklı etiyolojik ajanların tetiklemesiyle aktif maddeler sentezlenir ya da çevreden absorbe edilerek tümör hücrelerinde yoğunlaşır
- Tümör hücrelerinin nekrozu ile bu mediatörler yoğun bir biçimde dolaşıma karışarak PS'ların ortaya çıkmasına neden olur

Hematolojik Paraneoplastik Sendromlar, İlişkili Tümörler Ve Oluşum Mekanizmaları

Hematolojik paraneoplaziler	Mekanizma	İlişkili tümörler
Eritrositoz	Tümör tarafından oksijen duyarlılığından bağımsız EPO üretimi	Renal hücreli kanser, hepatosellüler karsinom, hemanjioblastom, feokromasitoma
Granülositoz	Tümör tarafından G-CSF, GM-CSF, IL-6 gibi sitokinlerin salınımı	Akciğer kanseri, GİS kanserleri, over kanseri
Trombositoz	Tümör tarafından IL-6 salınımı; tümör tarafından peptit yapılı trombopoietin hormon salınımı	Akciğer kanseri, GİS kanserleri, meme kanseri, endometrial ve over kanseri, lenfomalar
Tromboflebit	Tümör tarafından pıhtılaşma faktörlerinin salınımı ve aktivasyonu, faktör V ve müsin salınımı	Akciğer kanseri, pankreas kanseri, GİS kanserleri, over kanseri, prostat kanseri, lenfomalar

4.EKTOPIK ENDOKRİN HÜCRE VEYA RESEPTÖRÜ HİPOTEZİ

- Hormonlar, ötopik veya ektopik kaynaklardan üretilebilir
- Ötopi, kaynaklandığı normal dokudan hormon üretimini, ektopi ise hormon üretiminin farklı bir dokudan kaynaklandığını ifade eder
- Ektopik üretim terimi, neoplastik hormon üretimi ile ilişkili anormal fizyolojiyi belirtmektedir

4.EKTOPIK ENDOKRİN HÜCRE VEYA RESEPTÖRÜ HİPOTEZİ

- Ektopik endokrin hücrelerinde sentezlenen salgı ürünleri incelenmiş ve büyük çoğunluğunun hormon prekürsörleri olduğu saptanmıştır
- Hormon prekürsörlerinin normal hücrelerce üretilen baskın hormonla karşılaştırıldığında etkilerinin daha düşük olduğu, üretilen molekül miktarının çok fazla olduğu anlaşılmıştır
- Düşük biyoaktiviteli prekürsörlerin aşırı üretimi ya da normal yolla yapılan aktif hormonun etkisi ile tanımlanan bir hipotezdir

Paraneoplastik endokrin sendromlar, ilişkili tümörler ve oluşum mekanizmaları

Endokrin paraneoplaziler	Mekanizma	İlişkili tümörler
Malign hiperkalsemi	Tümör tarafından salınan sitokinlerin osteoklastları aktive etmesi, ekstrarenal 1,25-dihidroksi vitamin D sentezinin artışı	Akciğer kanseri (özellikle skuamoz hücreli), rcc, lenfoma, lösemiler, meme kanseri, multipl miyelom, over kanseri, baş-boyun tümörleri, prostat kanserleri
Akromegali	Tümör hücrelerince artmış GHRH üretimi	Bronşial karsinoid, pankreas adacık tümörleri
Jinekomasti	Tümör hücrelerince artmış hCG üretimi	Akciğer kanseri, rcc, hcc
Adacık hücre dışı hipoglisemi	Tümör hücrelerince artmış IGF-II üretimi	Mezenkimal tümörler, adrenal tümörler, GİS kanserleri, akciğer kanseri, hepatik sarkomlar, lenfoma ve lösemiler
Hipertansiyon	Renin salınımı	Jukstaglomerüler tümörler, böbrek, akciğer, pankreas
Hipertiroidizm	Tümör hücrelerince artmış TSH üretimi	Mol hidatiform, embriyonal tümörler, struma ovarii
Erkek feminizasyonu	hCG üretimi	Testis tümörleri, koryokarsinom, akciğer kanseri

5.OTOİMMÜNİTE HİPOTEZİ

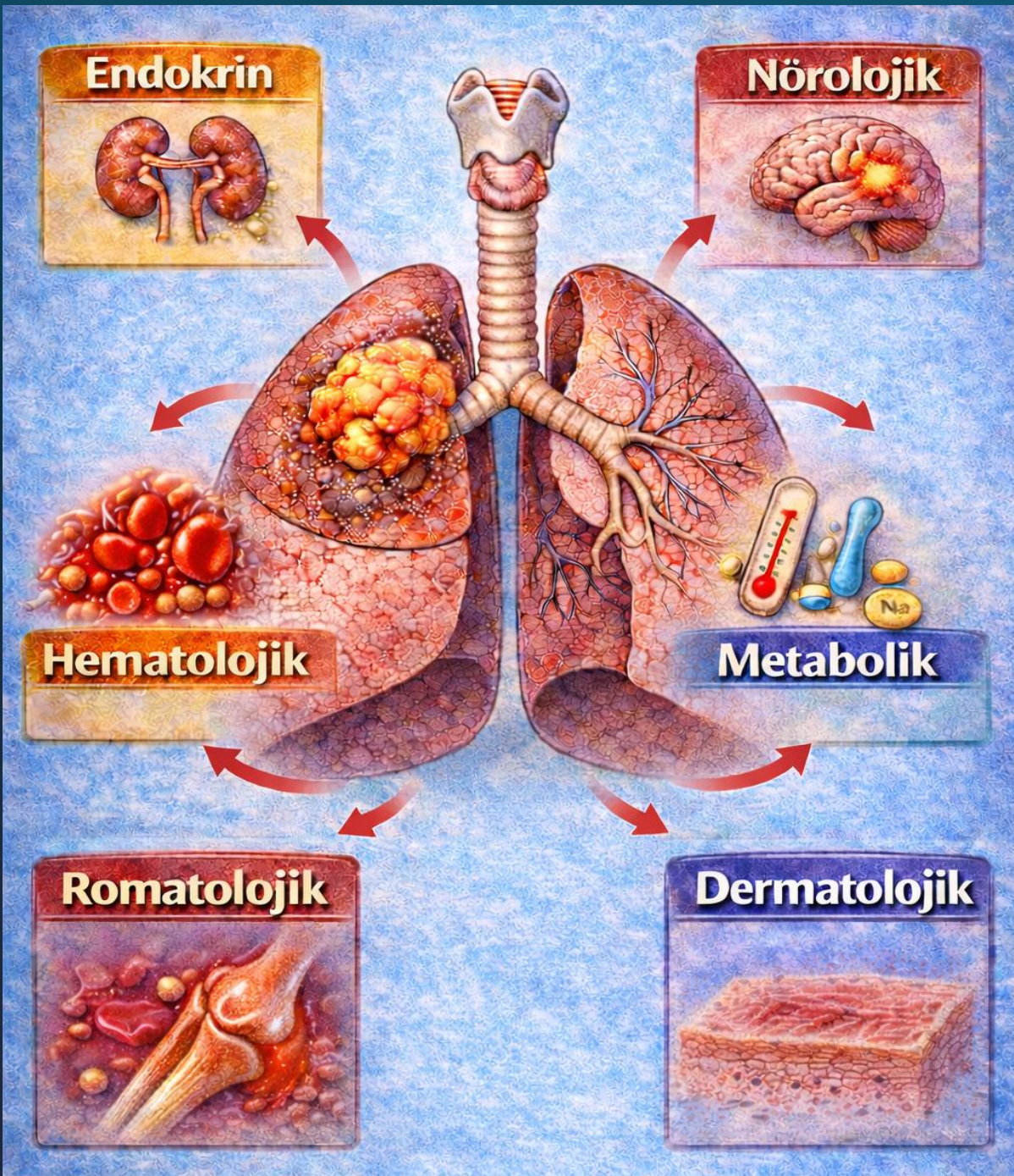
- Tümör hücrelerinde, iki ana tip tümör antijeni bulunmaktadır. Bunlar **tümör spesifik antijenler** ve **tümör ilişkili antijenlerdir**
- Otoimmünite hipotezine göre; oluşan antikorlar tümör ilişkili ve benzer yapıdaki antijenlerle çapraz reaksiyona girerek doku hasarı oluşturur ve PS'ların ortaya çıkmasına yol açar

Paraneoplastik nörolojik sendromlar, ilişkili tümörler, oluşum mekanizmaları

Nörolojik paraneoplaziler	Mekanizma / İlişkili antikor	İlişkili tümörler
Limbik ensefalit	Sık: anti-Hu (ANNA-1), anti-Ma2, anti-VC2/CRMP5, anti-NR1/NR2	Küçük hücreli akciğer kanseri, Testis germ hücreli tümörler, Meme kanseri, timoma, Hodgkin lenfoma
Lambert-Eaton miyasteni sendromu (LEMS)	Anti-VGCC (P/Q tipi)	Küçük hücreli akciğer kanseri; Prostat kanseri, serviks kanseri, lenfomalar, adenokarsinomlar
Serebellar dejenerasyon	Sık: Anti-Yo (PCA-1), anti-Hu, anti-CV2/CRMP5, anti-Ma, anti-Tr, anti-Ri, anti-VGCC	Küçük hücreli akciğer kanseri, Jinekolojik tümörler, Hodgkin lenfoma
Otonom nöropati	anti-Hu, anti-CV2/CRMP5, anti-nöronal AchR, anti-amfifizin	Küçük hücreli akciğer kanseri, Timoma
Aksonal nöropati	Anti-Hu, VC2/CRMP5	Meme, over, sarkomlar, Hodgkin lenfoma
Stiff-person sendromu	Anti-amfifizin	Meme kanseri, Küçük hücreli akciğer kanseri
Miyastenia gravis	Anti-musküler AchR	Teratom
Paraneoplastik retinopati	Recoverin (CAR), Anti-enolaz	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

6.TÜMÖRÜN İNDÜKLEDİĞİ ARTMIŞ STEROİD METABOLİZMASI HİPOTEZİ

- Tümörün steroid metabolizmasını indükleyen bir enzim üreterek steroid prekürsörlerinden aktif hormon sentezine yol açması nadir görülen bir paraneoplazi mekanizmasıdır



Paraneoplastik sendromlar en sık nörolojik, endokrin, hematolojik, dermatolojik ve romatolojik sistemlerde görülür

PARANEOPLASTİK ENDOKRİN SENDROMLAR



PARANEOPLASTİK ENDOKRİN SENDROMLAR

Uygunsuz ADH Sendromu(UADHS);

- Paraneoplastik olarak UADHS, ilk defa 1957 yılında akciğer kanserli hastalarda tanımlanmıştır
- Daha sonra yapılan bir dizi çalışmayla akciğerdeki kanser hücrelerinin ürettiği ADH ile hipotalamustan üretilen ADH'nin benzer olduğu gösterilmiştir
- Tümör hücrelerinin ADH' yi sürekli veya aralıklı olarak ektopik şekilde üretebildiği ve ADH'nin V2 reseptörleri üzerinde daha uzun süre etkili

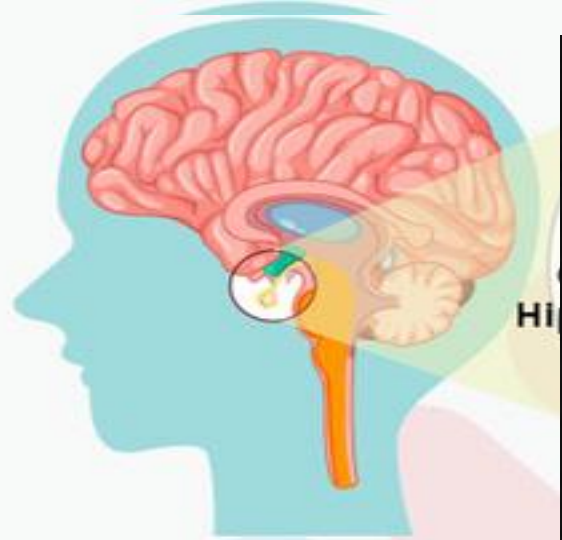
**Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med. 1957*

**Yeung SC, Habra MA, Thosani SN. Lung cancer-induced paraneoplastic syndromes. Curropin Pulm Med. 2011*

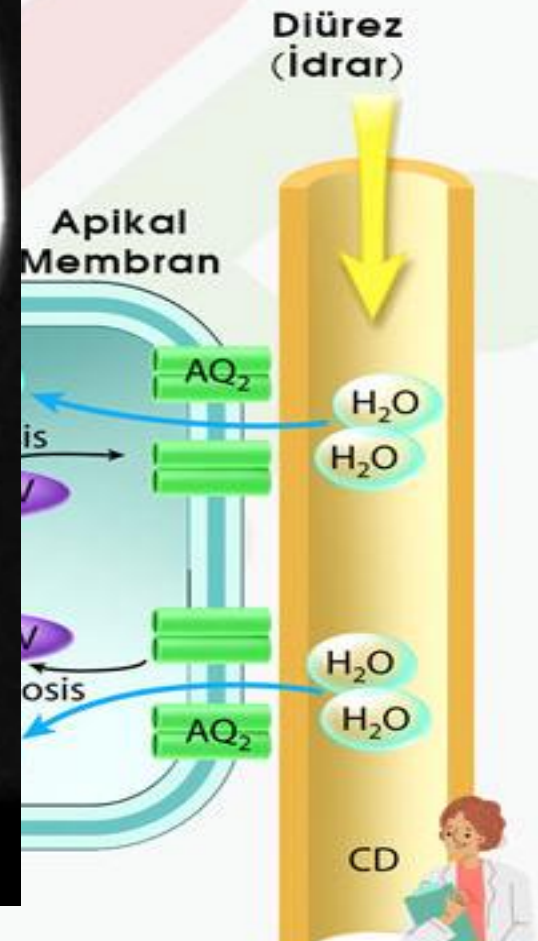
PARANEOPLASTİK ENDOKRİN SENDROMLAR

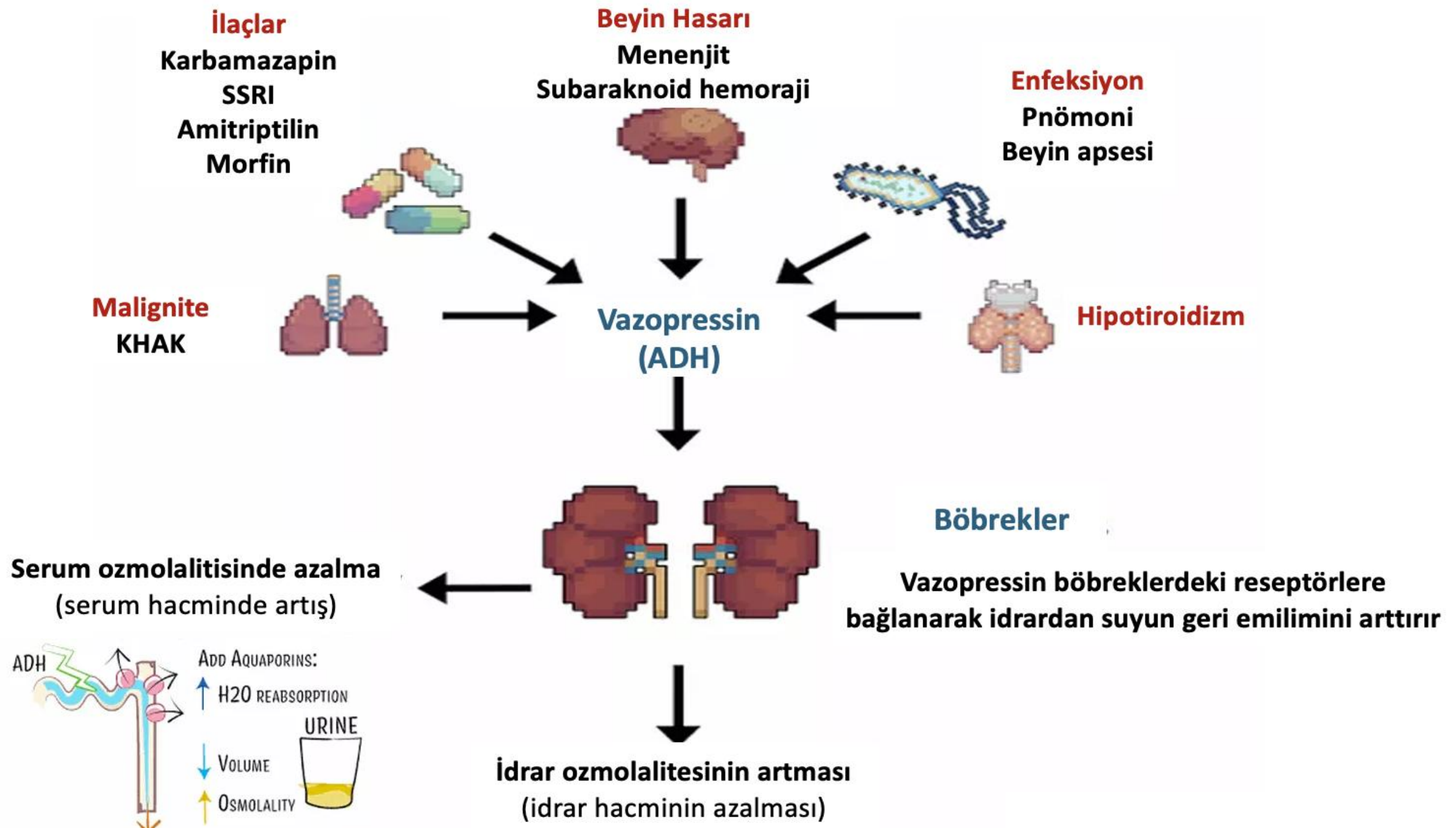
Uygunsuz ADH Sendromu(UADHS);

- Akciğer kanserinde ektopik ADH üretimi ikincil olan bir övolemik, hipoosmolar hiponatremi durumudur
- KHAK olguların %45'i ektopik ADH üretebilir
- Hipotiroidi, hipovolemi ve adrenal yetmezlik dışlanmalıdır



Vazok
Atriyel Ta
Yükse





PARANEOPLASTİK ENDOKRİN SENDROMLAR

- **Uygunsuz ADH Sendromu(UADHS);**
- Yönetimi, malignitenin kendisinin tedavisini içerir
- Çalışmalarda KHAK için kemoterapi, hastaların en az %80'inde UADHS'u tedavi edebildiği gösterilmiş
- UADHS nüksü, tümör nüksü veya progresyonu ile ilişkili olabilir

PARANEOPLASTİK ENDOKRİN SENDROMLAR

- **Hiperkalsemi;**
- İlk tanı anında akciğer kanseri hastalarının %2-6'sında hiperkalsemi görülebilir; hastalık seyri boyunca insidans %8-12'ye yükselir
- Kötü prognozla ilişkilidir
- Meme, böbrek, multipl miyelom ve akciğer gibi çeşitli malignitelerde gözlenir; **skuamöz hücreli karsinom** en sık görülen alt tiptir

PARANEOPLASTİK ENDOKRİN SENDROMLAR

- **Hiperkalsemi;**

Üç majör mekanizma sorumludur;

1. Paratiroid hormon ilişkili proteinin (PTHrP) tümörden sekresyonu
2. Sitokinlerin lokal salınımıyla ilişkili osteolitik metastazlar
3. Tümör tarafından 1.25-dihidroksi vitamin D (kalsitriol) üretimi

PARANEOPLASTİK ENDOKRİN SENDROMLAR

- **Hiperkalsemi;**
- Tanı için, PTH seviyelerine ek olarak ideal olarak **iyonize kalsiyum** ölçülmelidir
- Serum kalsiyum düzeylerine göre hiperkalsemi sınıflaması:
 - Normal serum kalsiyumu: 8,5-10,5 mg/dl
 - Hafif hiperkalsemi: 10,5-12 mg/dl (genellikle asemptomatik)
 - Orta hiperkalsemi: 12-15 mg/dl
 - Ağır hiperkalsemi: >15 mg/dl (hiperkalsemik kriz)

PARANEOPLASTİK ENDOKRİN SENDROMLAR

RENAL	GASTROİNTESTİNAL	KAS-İSKELET	NÖROLOJİK	KARDİOVASKÜLER
• Poliüri, Polidipsi • Nefrolitiazis • Nefrojenik diabetes insipidus • Akut/kronik renal yetmezlik	• Bulantı, kusma • Konstipasyon • Pankreatit • Peptik ülser	• Kas zayıflığı • Kemik ağrısı • Osteopeni/osteoporoz	• Konsantrasyon gücü • Konfüzyon • Yorgunluk • Koma	• QT Aralığında azalma • Bradikardi • Hipertansiyon

PARANEOPLASTİK ENDOKRİN SENDROMLAR

- **Malign Hiperkalsemi Tedavisi;**
 - Altta yatan malignitenin tedavisi
 - İntravenöz sıvı uygulaması
 - Loop diüretikleri
 - Bifosfonatlar
 - Kalsitonin
 - Denosumab
 - Glukokortikoid
 - Diyaliz
- Antisteoklastik tedavi

PARANEOPLASTİK ENDOKRİN SENDROMLAR

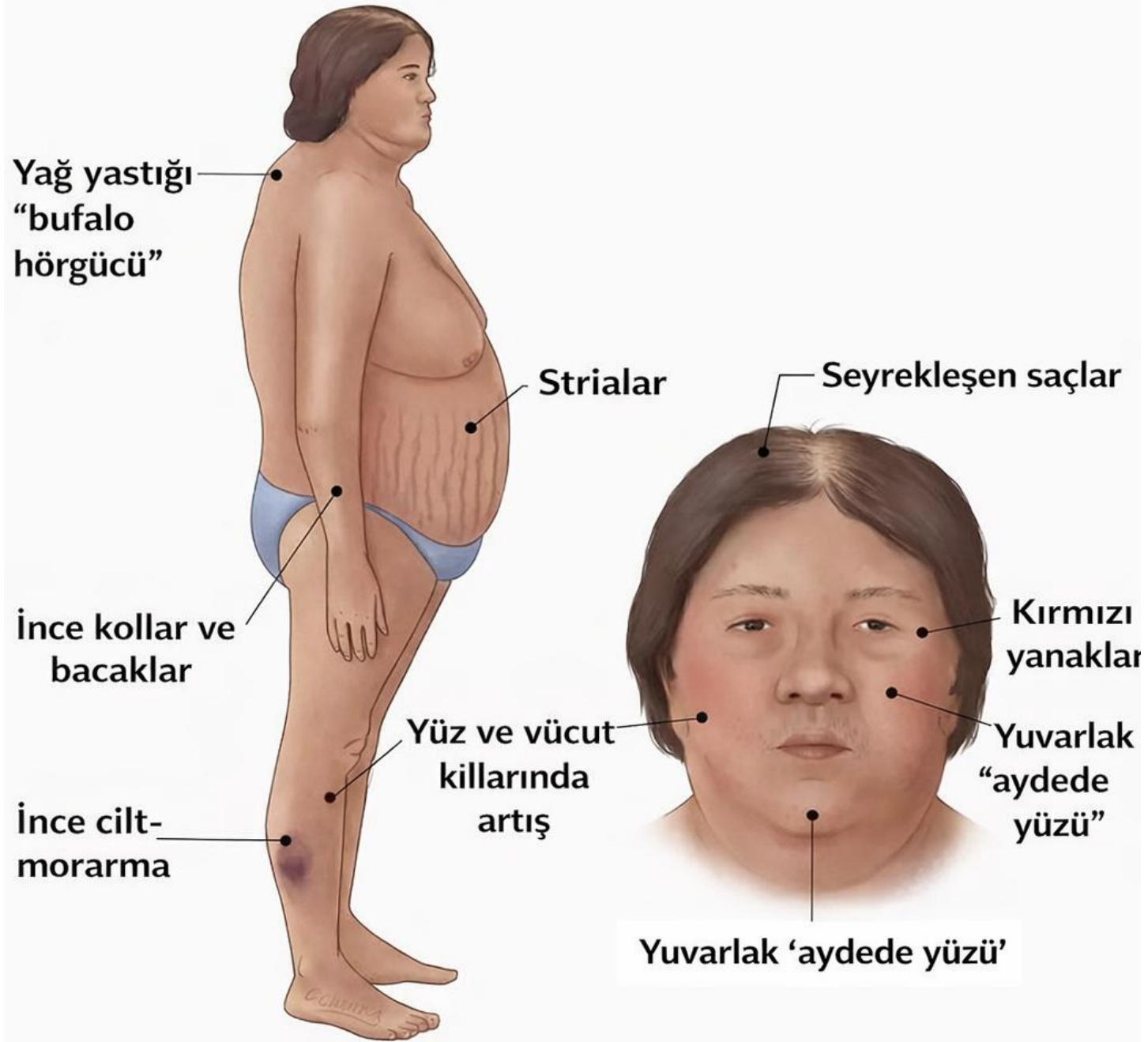
- **Ektopik Cushing Sendromu;**
- Malign hücrelerden ACTH'ın düzensiz üretiminden kaynaklanır
- Yüksek ACTH seviyeleri, akciğer kanseri olan hastaların %50'ye kadarında tespit edilebilir
- Çoğunlukla KHAK, daha az sıklıkla bronşiyal karsinoidlerle ilişkilidir

PARANEOPLASTİK ENDOKRİN SENDROMLAR

- **Ektopik Cushing Sendromu;**
- Tüm KHAK vakalarının yaklaşık %30'u ACTH'nin ektopik hipersekresyonuyla ilişkilidir ve kötü prognoza neden olur
- ACTH, adrenal glukokortikoid üretimini uyarır
- Hiperkortizolizm, **hipokalemik metabolik alkaloz** ve **sekonder hipertansiyona** neden olur

PARANEOPLASTİK ENDOKRİN SENDROMLAR

- **Ektopik Cushing Sendromu;**
- Çoğu durumda, altta yatan kanserin tedavisi paraneoplastik sendromu da iyileştirecektir
- İdeal tedavi, tümörü eksize etmektir
- Ketokonazol ve metirapon gibi ilaçlar kortizol sentezini azaltır. Cerrahi veya KT/RT tedavisinden önce kullanılabilir



PARANEOPLASTİK ENDOKRİN SENDROMLAR

- **Akromegali;**
- Malign hücrelerden ektopik büyüme hormonu salgılanması ile akromegali ortaya çıkar
- Bronşiyal karsinoidler ve epidermoid karsinomlarda görülür
- Primer tümörün cerrahi olarak çıkarılması genellikle en başarılı tedavi seçeneğidir
- Somatostatin analogları, büyüme hormonu salınımını baskılamak için kullanılır

PARANEOPLASTİK ENDOKRİN SENDROMLAR

- **Karsinoid Sendrom;**
- Akciğer kanserlerinde özellikle bronşiyal karsinoid tümörleri olanlarda görülebilen nadir paraneoplastik olgudur
- Bronşiyal karsinoidler, akciğerdeki nöroendokrin hücrelerden kaynaklanır
- Serotonin başta olmak üzere çeşitli biyoaktif aminler ve peptitler salgılayabilir

Karsinoid sendromu

- **Karsinoid Sendrom;**

- Karsinoid sendromunun klasik semptomları arasında flushing, diyare, bronkokonstriksiyon ve ileri vakalarda kalp kapakçıklarının fibrozisi ile karakterize karsinoid kalp hastalığı yer alır

Nöroendokrin Tümörlerin Yerleşim Yerleri

Bronşlar

Mide

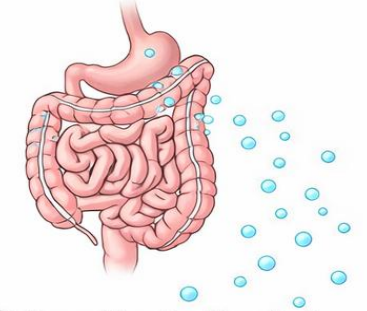
Pankreas

Kalın bağırsak

ince bağırsak

Apandis

① NET, hormonları karaciğere aşırı şekilde gitmesine neden



② Karaciğer üretilen fazla hormonları parçalayamaz



③ Hormonlar tüm vücuda yayılır ve karsinoid sendromuna neden olur

Belirtiler



Yüz kızarması Sarılık



Ödem (şişlik)



Karın krampları ve ishal

PARANEOPLASTİK ENDOKRİN SENDROMLAR

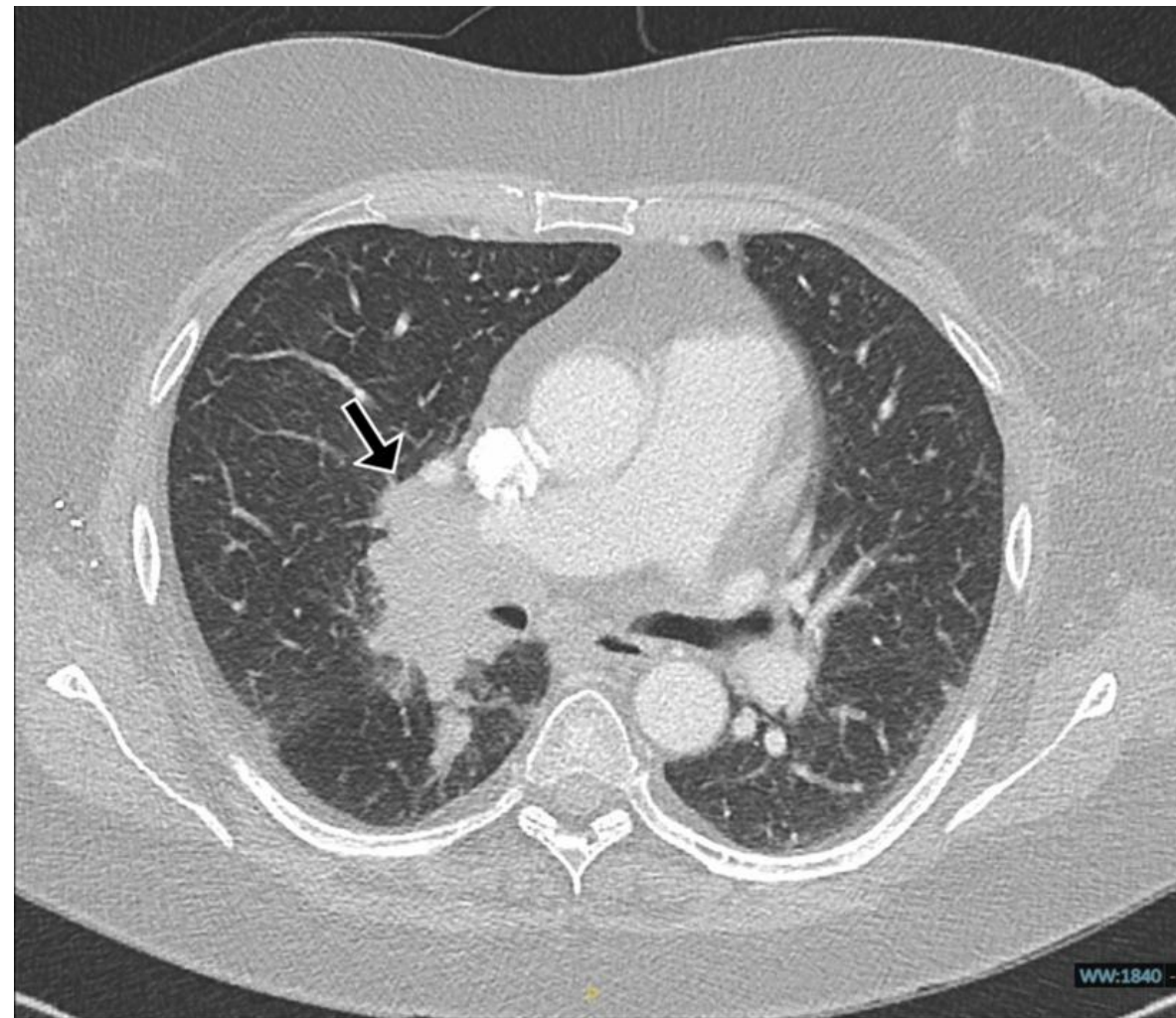
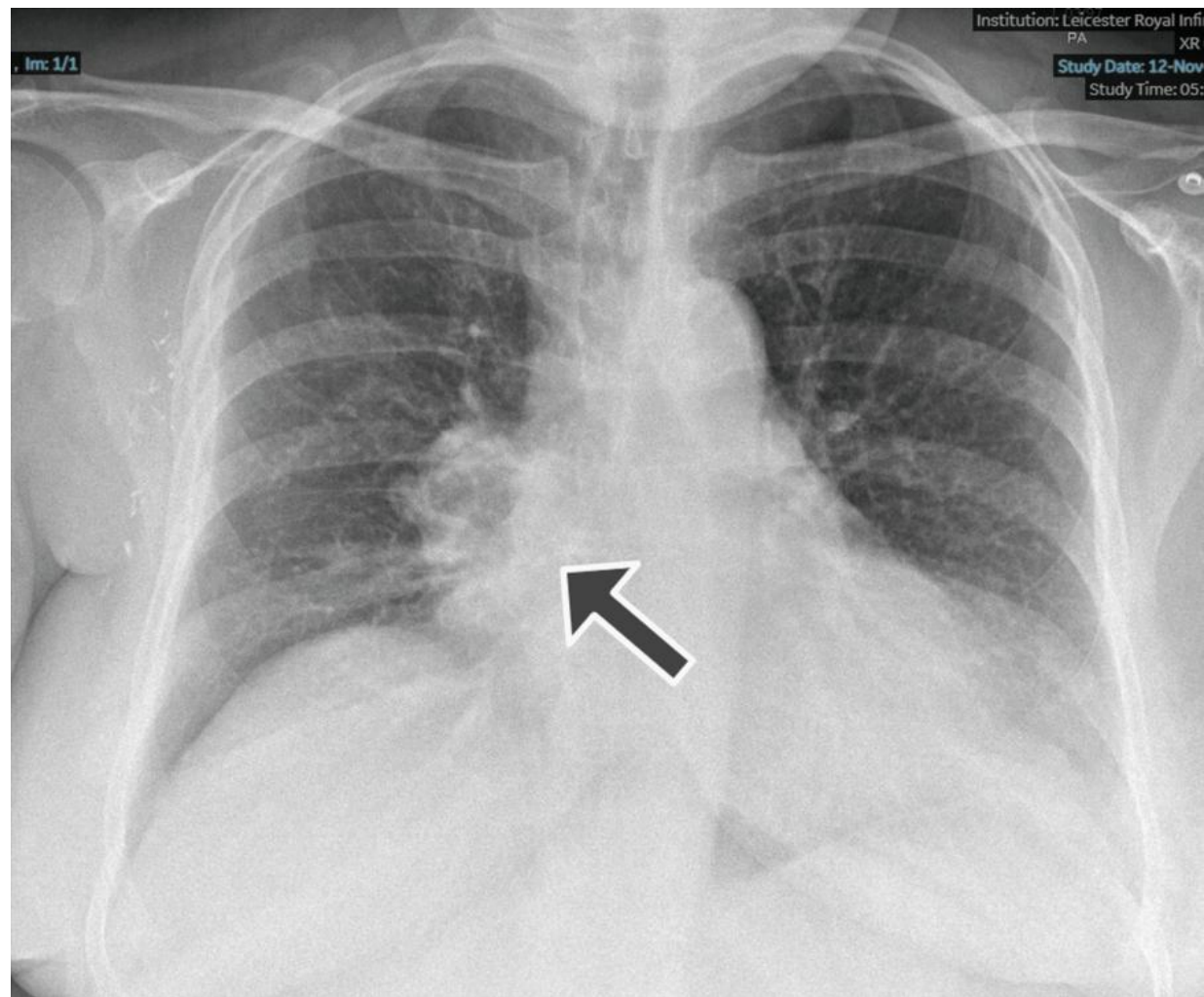
- **Karsinoid Sendrom;**
- İdrarda 5-hidroksi-indol-asetik asit gibi serotonin metabolitleri, serumda kromogranin A düzeyleri yüksek saptanır
- BT ve somatostatin reseptör sintigrafisi, primer tümörün yerini belirlemeye ve hastalığın yayılımını değerlendirmeye yardımcı olabilir
- Akciğer kanserinde karsinoid sendromunun tedavisi; cerrahi, tıbbi ve destekleyici yaklaşımların bir kombinasyonunu gerektirir

OLGU

52 yaşında kadın hasta

Bilinen hastalık yok

7 gündür göğüs ağrısı nefes darlığı şikayeti ile başvuruyor



Parametre	Sonuç	Referans aralığı
Serum potasyumu	2,4 mmol/L	3,5–5,0 mmol/L
Kan şekeri	20 mmol/L	3,9–7,8 mmol/L (açlık)
Arteriyel pH	7.52	7.35–7.45
Serum bikarbonat (HCO ₃ ⁻)	32 mmol/L	22–28 mmol/L

Gün	Serum potasyum (mmol/L)
1. Gün	2.4
2. Gün	2.2
3. Gün	2.8
4. Gün	3.0
5. Gün	2.9
6. Gün	2.6
7. Gün	2.7

Test	Sonuç	Referans aralığı
Serum kortizolü	>2000 nmol/L	Sabah: 140–690 nmol/L
Düşük doz deksametazon baskılama testi	Herhangi bir baskılama gözlemlenmedi.	Kortizol seviyesi <50 nmol/L'nin altına düştü.
Yüksek doz deksametazon baskılama testi	Herhangi bir baskılama gözlemlenmedi.	Kortizol %50'den fazla oranda baskılandı.
Plazma ACTH	615 ng/L	10–60 ng/L

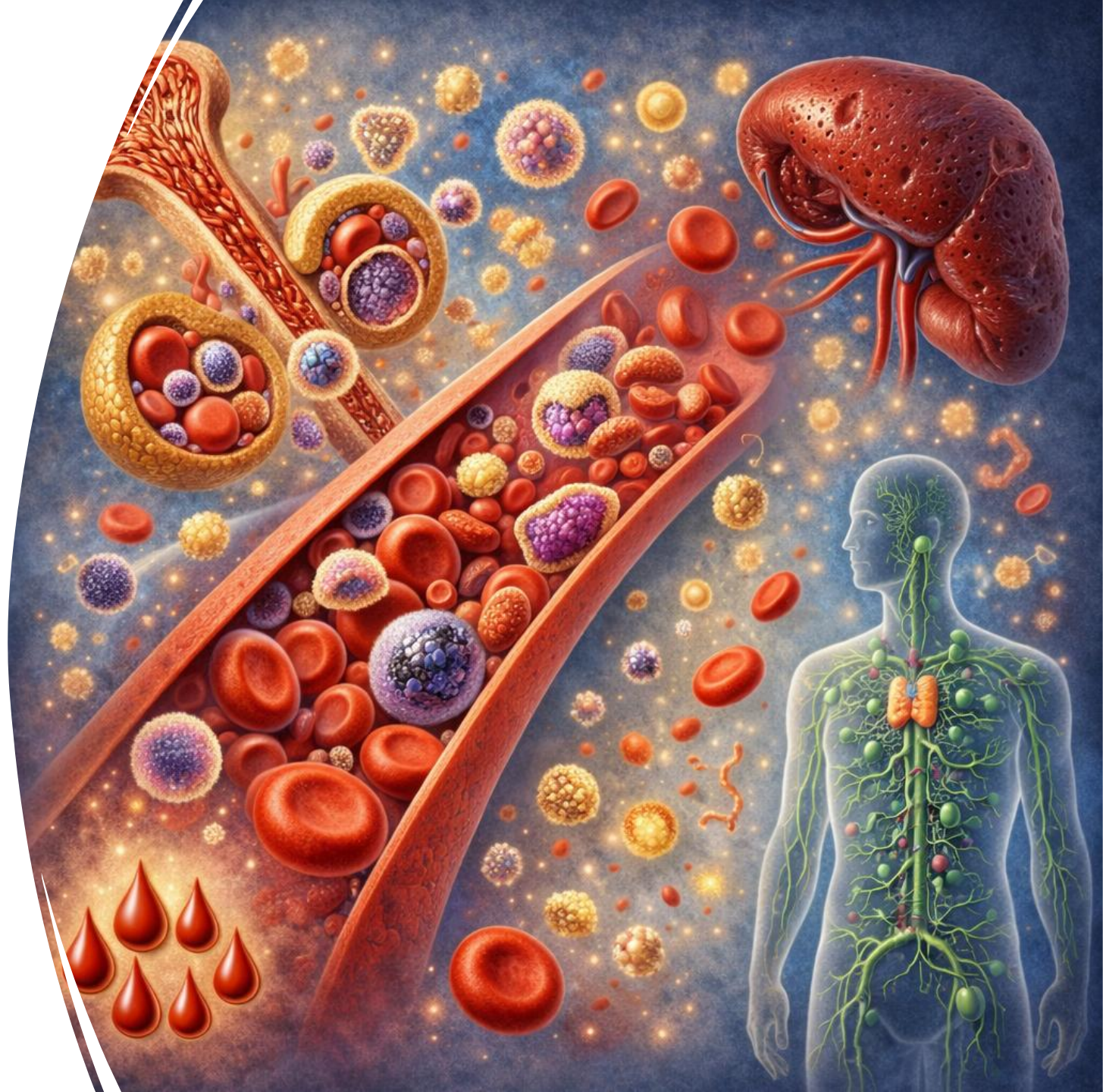
Ektopik ACTH salgılanmasıyla uyumlu

KHAK nedenli Paraneoplastik Cushing Sendromu

Endobronşiyal lezyon

KHAK histolojik kesiti

PARANEOPLASTİK HEMATOLOJİK SENDROMLAR



PARANEOPLASTİK HEMATOLOJİK SENDROMLAR

- **Granülositoz;**
- Akciğer kanserli hastalarda, tanı anında veya hastalığın seyri sırasında lökositoz sıklıkla bulunur
- Enfeksiyonlar veya kortikosteroid uygulaması gibi birçok faktör lökositozu neden olabilir
- En sık **KHDAK** (%15-20)
- **Granülositozun varlığı**, daha kötü prognoz

PARANEOPLASTİK HEMATOLOJİK SENDROMLAR

- **Venöz Tromboembolizm;**
- Derin ven trombozu, pulmoner emboli ve yüzeysel ven trombozunu içeren VTE, tanıdan sonraki ilk 2 yıl içinde akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %3'ünde görülür
- Akciğer kanseri olan hastalarda, genel popülasyona kıyasla VTE riski **20 kat** artmıştır
- VTE riski;
 - KHDAK>KHAK
 - Adenokarsinom>skuamöz hücreli karsinom

PARANEOPLASTİK HEMATOLOJİK SENDROMLAR

- **Venöz Tromboembolizm;**
- Pıhtılaşma kaskadını ve kanser koagülasyonunu başlatan doku faktörü (TF), akciğer kanseri hücrelerinde artan bir ifadeye sahiptir. Malign hücre kaynaklı TF içeren mikropartiküller de protrombotik duruma katkıda bulunmaktadır
- Kanserle ilişkili venöz tromboembolik hastalığın tedavisi, tıbbi komorbiditeler, ilaç etkileşimleri, kanama riski, yatan hasta/ayakta tedavi, uyum ve maliyet gibi bir dizi faktöre bağlıdır

1

A

Pulmoner embolisi olan ve kanseri bulunan hastalarda, başlangıç tedavi fazının (3–6 ay) üzerinde uzatılmış tedavi fazında antikoagülasyon planlandığında, tekrarlayan VTE riskini azaltmak amacıyla VKA yerine **DOAK veya DMAH** önerilir

1

A

Pulmoner embolisi olan ve başlangıç tedavi fazının (3–6 ay) üzerinde uzatılmış tedavi fazında antikoagülasyon planlanan hastalarda, kanama riskini azaltmak amacıyla **yarım doz apiksaban veya rivaroksaban** tedavisi önerilir

2a

C-EO

Azaltılmış doz DOAK tedavisi altında uyumlu olmasına rağmen tekrarlayan akut pulmoner embolisi belgelenmiş hastalarda, aynı sınıf içinde tam doz DOAK ile antikoagülasyon uygulanması makul kabul edilir

2a

B-NR

Kanserli hastalarda, terapötik doz DMAH almalarına rağmen tekrarlayan PE gelişmesi durumunda, rekürrensleri önlemek amacıyla DMAH dozunun %20–25 oranında artırılması makul kabul edilir

2a

B-R

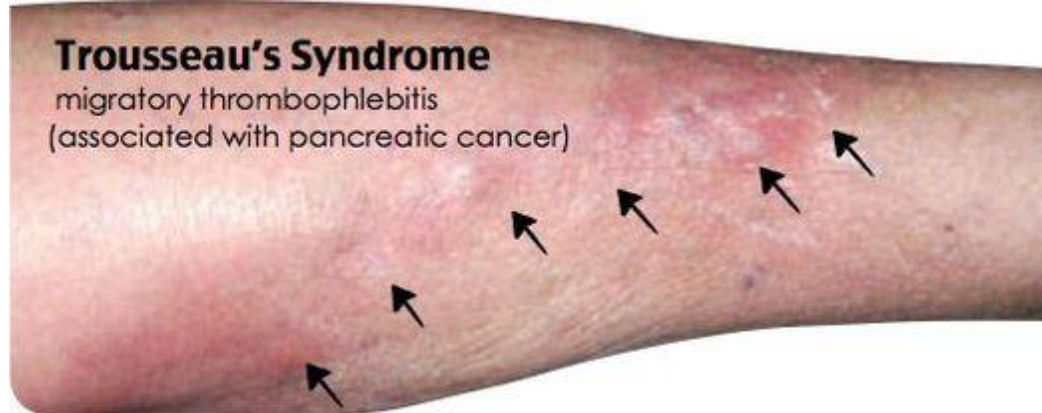
Başlangıç tedavi fazının (3–6 ay) üzerinde uzatılmış tedavi fazında antikoagülasyon planlanan ancak antikoagülasyona kontrendikasyonu bulunan veya antikoagülasyonu reddeden hastalarda, tekrarlayan VTE riskini azaltmak amacıyla tedavisiz izlem yerine düşük doz aspirin tercih edilmesi makul kabul edilir

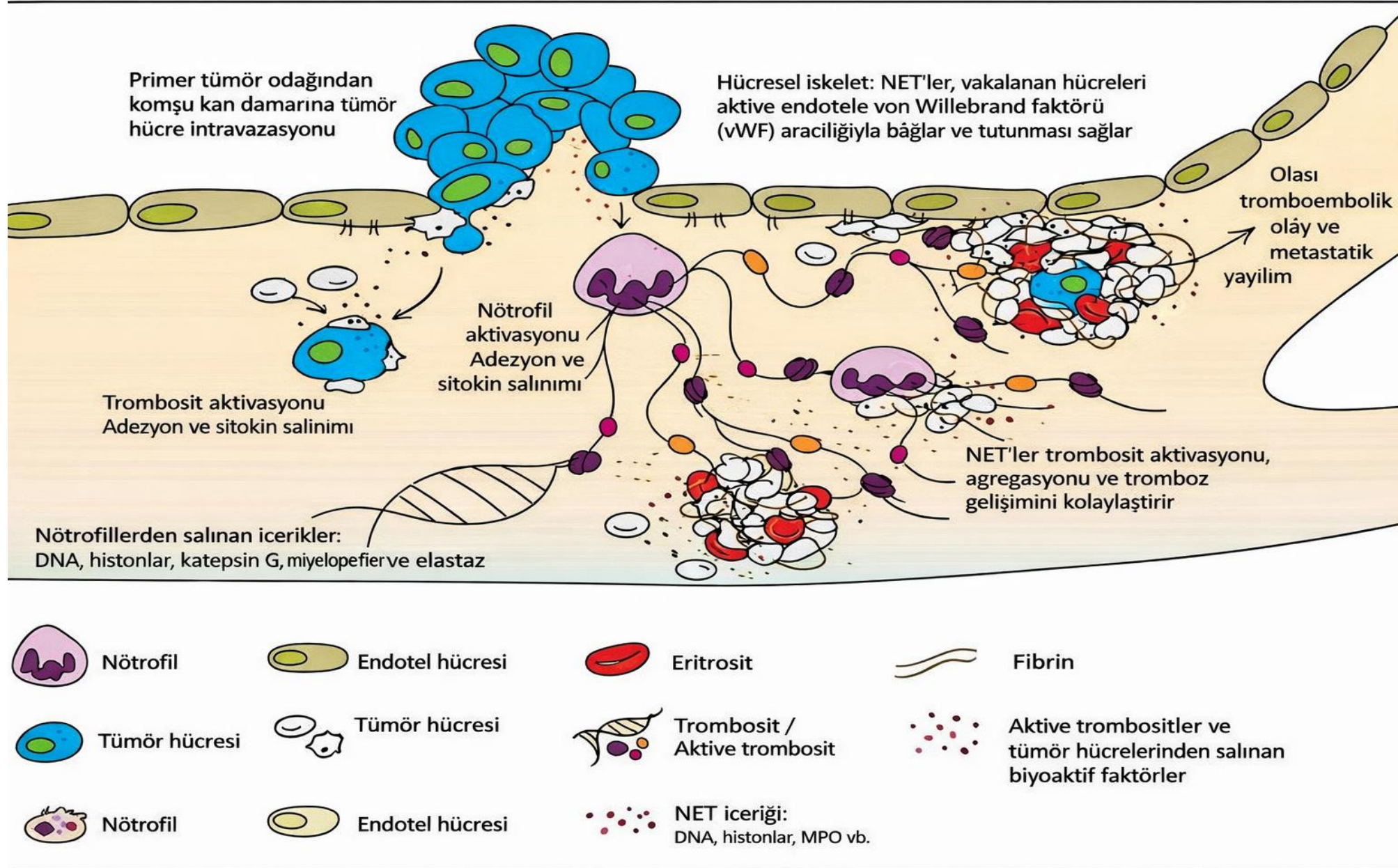
PARANEOPLASTİK HEMATOLOJİK SENDROMLAR

- **Trousseau sendromu;**
- Malignite ile ilişkili olarak ortaya çıkan gezici tromboflebit olarak tanımlanır
- Klinik belirtileri; derin venöz trombozundan (DVT) yaygın intravasküler pıhtılaşmaya (DIC) kadar değişir
- Trousseau sendromu için tercih edilen tedavi olarak heparin kullanılır
- Warfarin, muhtemelen patogeneizde merkezi bir süreç olabilecek selektin bağlamayı hedeflemediği için etkili görünmemektedir

PARANEOPLASTİK HEMATOLOJİK SENDROMLAR

- Trousseau sendromu;





PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK SENDROMLAR



PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK SENDROMLAR

- Paraneoplastik nörolojik sendromlar (PNS), kanserli tüm hastaların yaklaşık %0.01
- En yaygın tümörler KHAK, over kanseri, meme kanseri
- İmmün sistem, tümör hücreleri üzerindeki antijenlerle ve nörolojik sistemde ifade edilen proteinlerle çapraz reaksiyona girdiğinde ortaya çıkar
- Ekstrasellüler ve intrasellüler antijene göre patofizyoloji farklılık gösterir

PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK SENDROMLAR

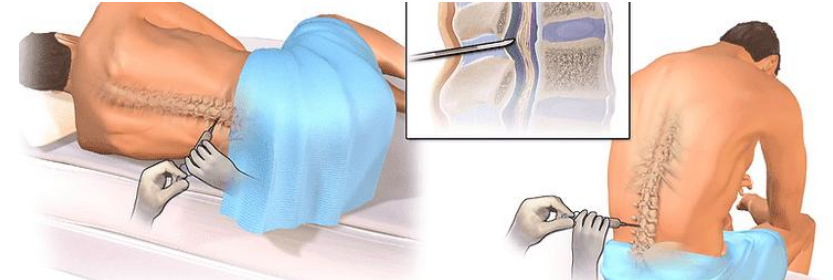
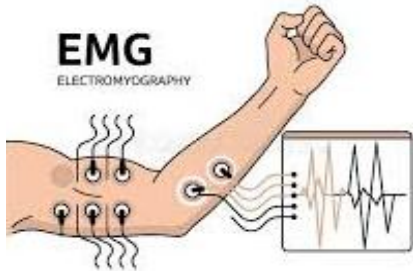
- **Tanı**
- İlk olarak, hastanın herhangi bir malignitesi olup olmadığı sorgulanır
- Malignitesi olan bir hasta için
 - Beyin metastazı, leptomeningeal hastalık, spinal kord kompresyonu açısından radyolojik değerlendirme
 - Nörolojik toksisiteye neden olabilecek RT/KT öyküsü



PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK SENDROMLAR

- **Tanı**

- Nörolojik semptomların diğer nedenleri dışlandıktan sonra, semptomlara bağlı olarak ek görüntüleme, BOS analizi, EEG veya EMG yapılmalıdır
- Lomber ponksiyon; leptomeningeal hastalığı, semptomların enflamatuar veya enfeksiyöz etiyolojilerini değerlendirmek için yapılabilir



PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK SENDROMLAR

- Merkezi sinir sistemini, periferik sinir sistemini, nöromüsküler kavşağı ve kası etkileyenler olarak ayrılabilir
- Altta yatan bir malignite ile güçlü bir şekilde ilişkili olan antikörlara **onko-nöral antikörlar** denir ve hücre içi nöronal antijenler hedeflenir
- Genellikle altta yatan malignite ile ilişkilendirilen sendromlara klasik sendrom denir

PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK SENDROMLAR

- Tanı, kesin ve olası olarak ikiye ayrılmıştır

Kesin PNS kriterleri:

1. Klasik sendrom ve sonraki 5 yıl içinde kanser saptanması
2. İmmünoterapinin eşlik etmediği kanser tedavisi ile gerileyen klasik olmayan sendrom olması
3. Onkonöral antikorların varlığı ve 5 yıl içinde kanser saptanması ile birlikte klasik olmayan sendrom olması
4. Kanser tanısı olmadan nörolojik sendrom ile iyi karakterize edilmiş onkonöral antikorların saptanması

KLASİK SENDROMLAR	KLASİK OLMAYAN SENDROM
Santral Sinir Sistemi • Ensefalomiyelit • Limbik ensefalit • Subakut serebellar dejenerasyon • Opsoklonus-miyoklonus sendromu	• Beyin sapı ensefaliti • Optik nörit • Miyelit/Nekrotizan myelopati • Stiff-Person sendromu
Periferik sinir sistemi • Subakut duyusal nöropati • Kronik intestinal psödoobstruksiyon • Multipleks mononöropati • Saf otonomik nöropatiler	• Distal simetrik sensorimotor nöropati • Poliradikülonöropati (akut/kronik)
Nöromusküler Kavşak ve Kas • Lambert-Eaton myastenik sendrom • Dermatomyozitis	• Myastenia gravis • Nöromiyotoni

PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK SENDROMLAR

- **Ensefalomyelitler;**

- Sinir sisteminin çeşitli alanlarının tutulumu ile karakterize, anti-Hu antikorları ile ilişkili
- En yaygın ilişkili malignite **KHAK**

- **Subakut serebellar dejenerasyon;**

- Ataksi, diplopi, disfaji ve dizartri semptomları ile kendini gösterir
- İlk belirti izole yürüyüş ataksisidir ve takiben hemisferik serebellar disfonksiyon gelişir

PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK SENDROMLAR

- **Limbik ensefalit;**
- Subakut başlangıçlı kısa süreli hafıza kaybı, nöbetler ve bilişsel fonksiyonların gerilemesi ile karakterize
- Hastaların çoğunda beyin MR' da temporal loblar, hipotalamus ve beyin sapı tutulumu
- Antinöronal antikorlar arasında anti-Hu, anti-Ma2, anti-amfifizin
- En yaygın ilişkili malignite **KHAK**

PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK SENDROMLAR

- **Opsoklonus miyoklonus sendromu;**
- Tüm yönlerde kaotik göz hareketlerini içeren bir bozukluk olan opsoklonusun subakut başlangıcı ve ağırlıklı olarak gövde, ekstremiteler ve başı içeren aritmik etkili miyoklonus ile karakterizedir
- Bu bozukluk yetişkinlerde **KHAK**, çocuklarda **nöroblastom** ile ilişkilendirilmiştir
- **Paraneoplastik duyuşal nöronopati;**
- Ekstremitelerde subakut uyuşma ve ağrı, semptomların başlangıçta asimmetrik olması ile karakterizedir

PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK SENDROMLAR

- Kanserli hastalarda iştahsızlık, erken doyma, bulantı, kusma, karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar vardır
- Tüm gastrointestinal yolu veya izole segmentleri etkileyebilen akalazya, gastroparezi ve bağırsak dismotilitesi gibi spesifik sendromlara **paraneoplastik dismotilite** denir

PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK SENDROMLAR

- Hızlı semptom başlangıcı
- Kilo kaybı
- Eş zamanlı otonomik veya duysal nöropati varlığı
- Sigara kullanımı
- Aile öyküsü gibi malignite risk faktörleri olan hastalarda **paraneoplastik dismotilite** ve **kronik gastrointestinal pseudo obstrüksiyondan** şüphelenilmelidir

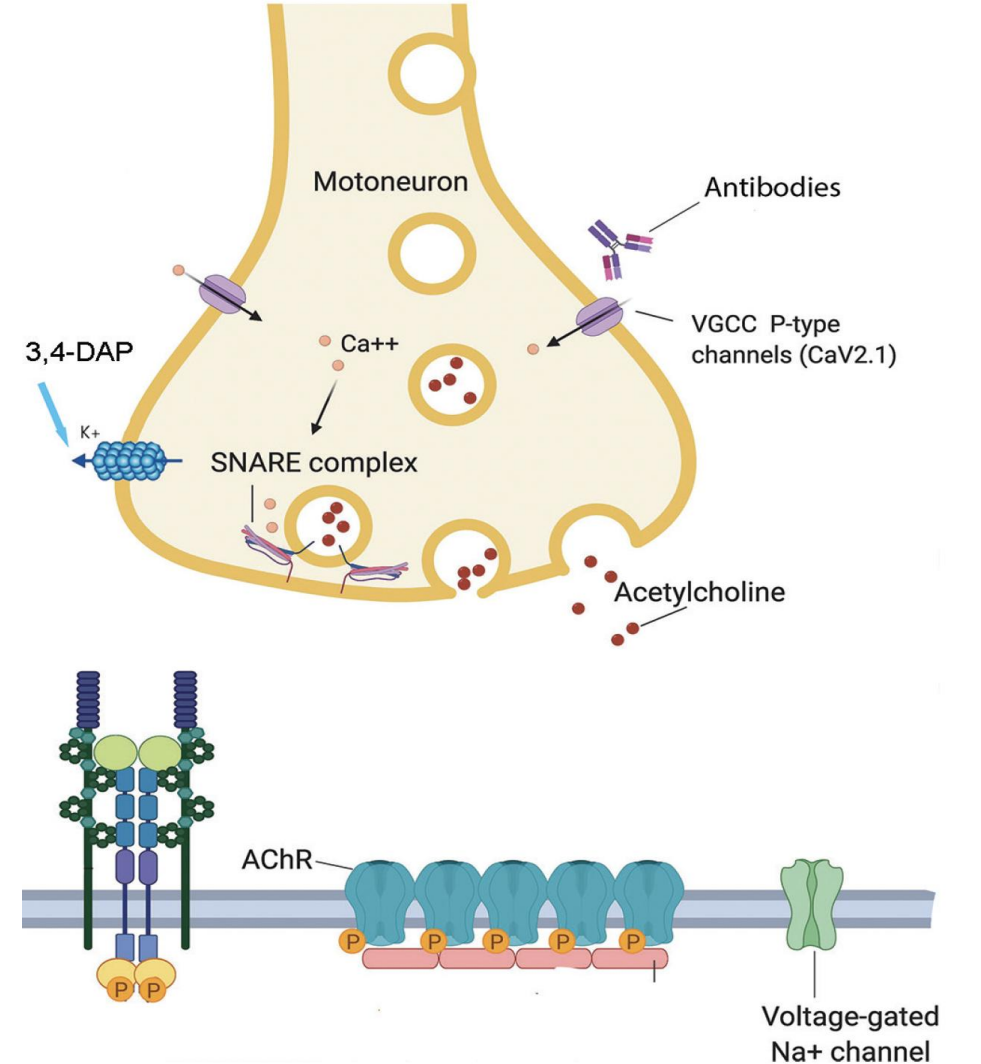
PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK SENDROMLAR

- **Lambert-Eaton miyasteni sendromu (LEMS);**
- Proksimal kas güçsüzlüğü, ağız kuruluğu, konstipasyon, erektil disfonksiyon gibi otonomik özellikler ile karakterizedir
- KHAK ile ilişkili LEMS bağlamında ortalama yaşam süresi yaklaşık 18 ay



PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK SENDROMLAR

- **Lambert-Eaton miyasteni sendromu (LEMS);**
- P/Q tipi voltaj kapılı kalsiyum kanalına karşı onkonöral antikörler, normal kalsiyum akışını bozarak presinaptik sinir uçlarından asetilkolin salınımını azaltır
- EMG de kas aksiyon potansiyelindeki %60'lık bir artış anormal olarak kabul edilir
- LEMS için duyarlı ve spesifiktir



PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK SENDROMLAR



Maligniteyi Tedavi Etmek



Plazmaferez



Intravenöz İmmünoglobulin

Tedavi Yaklaşımı



Kortikosteroidler



Siklofosfamid



Destekleyici Bakım

KHAK ile Güçlü İlişkili Onkonöral Antikorlar ve Paraneoplastik Sendromlar

Onkonöral Antikorlar	Paraneoplastik Sendromlar
Anti-Hu (ANNA-1)	• Limbik ensefalit • Paraneoplastik serebellar dejenerasyon • Subakut duysal nöropati • Kronik gastrointestinal pseudo-obstrüksiyon • Otonomik nöropati
Anti-CV2 (CRMP5)	• Limbik ensefalit • Paraneoplastik serebellar dejenerasyon • Subakut duysal nöropati • Kronik gastrointestinal pseudo-obstrüksiyon • Otonomik nöropati
Anti-Ri (ANNA-2)	• Paraneoplastik serebellar dejenerasyon • Beyin sapı ensefaliti • Opsoklonus-miyoklonus
Anti-amfifizin	• Duysal nöropati • Stiff person sendromu

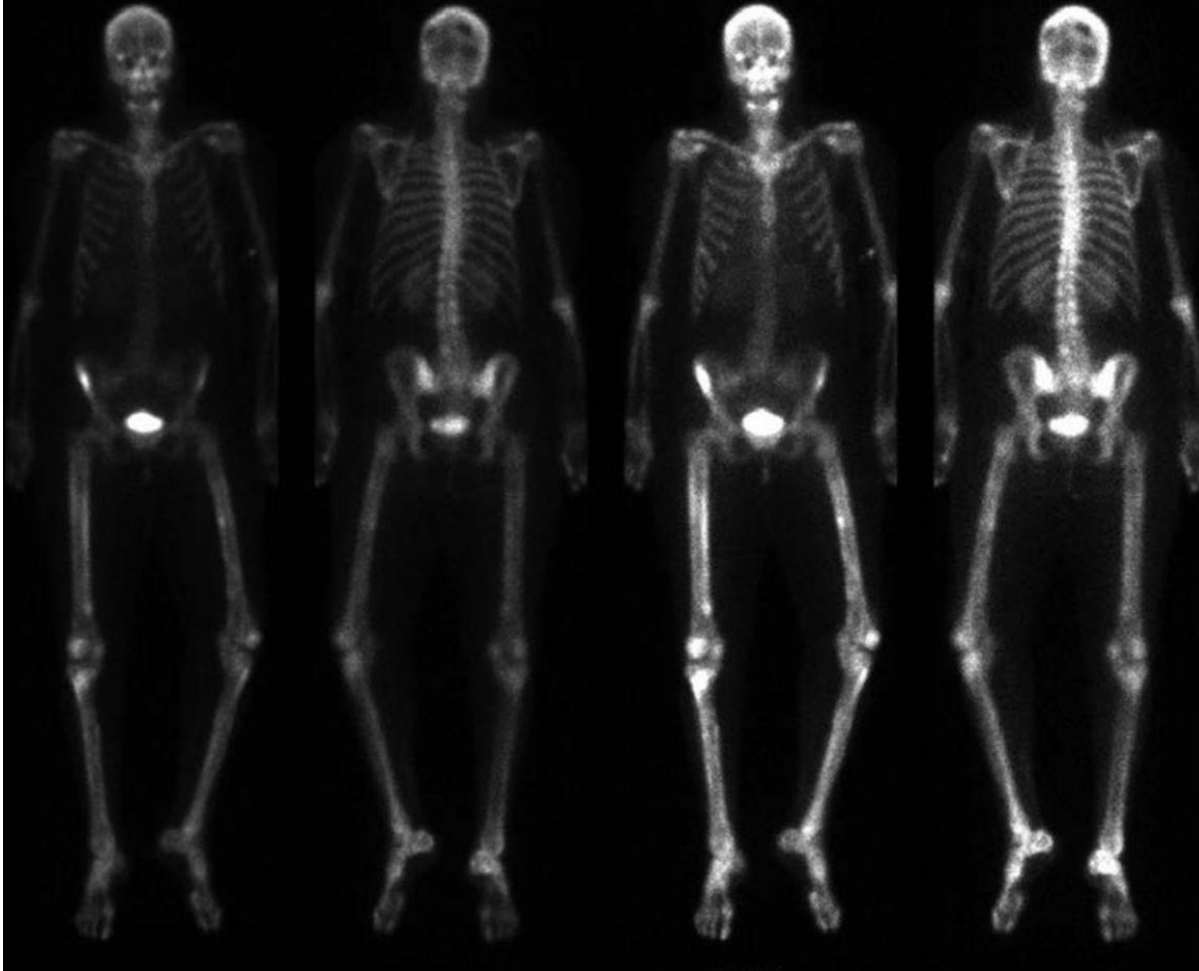
PARANEOPLASTİK ROMATOLOJİK SENDROMLAR



PARANEOPLASTİK ROMATOLOJİK SENDROMLAR

- **Hipertrofik Pulmoner Osteoartropati(HPO);**
- El ve ayak parmakların çomaklaşması, simetrik ağrılı artropati ve uzun kemik periostozu ile sonuçlanan distal kutanöz ve kemik dokuların proliferasyonudur
- En sık nedeni **KHDAK** ve yaklaşık hastaların %1'inde görülür
- Romatoid artrit aksine erozyon veya inflamatuvar sinovit yoktur
- Osteoartritte görüldüğü gibi eklem boşluğunda daralma yoktur

PARANEOPLASTİK ROMATOLOJİK SENDROMLAR



- Kemik sintigrafisi, tipik olarak tibia, fibula, femurda periost kalınlaşmasını gösterebilir

PARANEOPLASTİK ROMATOLOJİK SENDROMLAR

- **Hipertrofik Pulmoner Osteoartropati(HPO);**
- Primer tümörün rezeksiyonu/tedavisi ile HPO semptomları düzelir ve tamamen ortadan kalkar
- İpsilateral tümör tarafında tek taraflı vagotomi yapılması, ağrının tamamen ortadan kalkmasına ve HPO'nun radyografik regresyonuna yol açmıştır

PARANEOPLASTİK ROMATOLOJİK SENDROMLAR

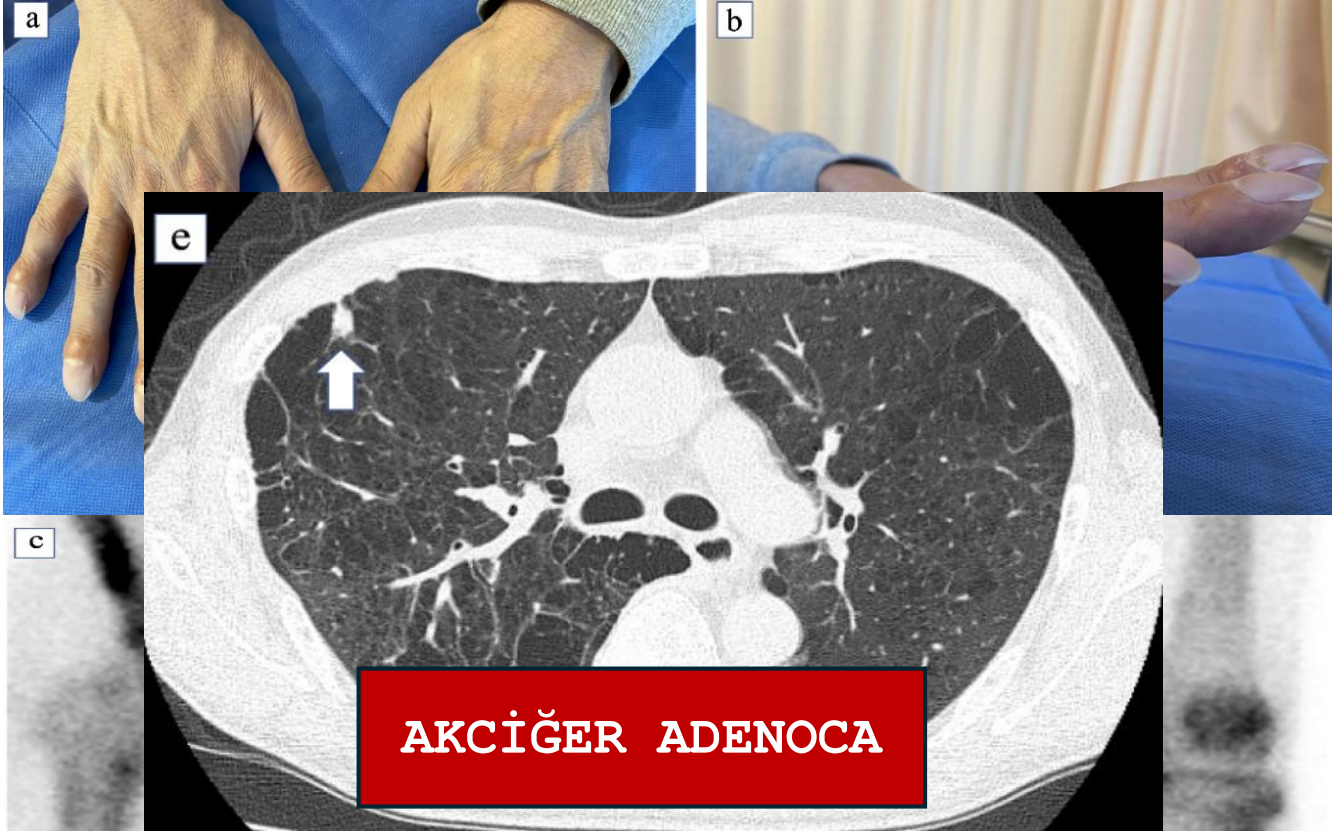
- **Hipertrofik Pulmoner Osteoartropati(HPO);**
- Ketorolak, indometazin ve COX-2 inhibitörü rofekoksib dahil olmak üzere NSAİ ilaçların kullanımını destekleyen bir dizi vaka raporu bulunmaktadır
- Bifosfonatlar, özellikle potansiyel anti-VEGF özelliklere sahip pamidronat ve önemli semptomatik rahatlama sağlayan oktreotid ile ilgili olumlu çalışmalar mevcuttur

**Kozak KR, et al Hypertrophic osteoarthropathy pathogenesis: a case highlighting the potential role for cyclo-oxygenase-2-derived prostaglandin E2. Nat Clin Pract Rheumatol. 2006 Aug*

**Blackwell N, et al Treatment of resistant pain in hypertrophic pulmonary arthropathy with ketorolac. Thorax. 1993 Apr;48(4):401.*

**Leung FW, Williams AJ, Fan P. Indomethacin therapy for hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in patients with bronchogenic carcinoma. West J Med. 1985 Mar*

PARANEOPLASTİK ROMATOLOJİK SENDROMLAR



- 54 yaşında erkek hasta
- 3 aydır devam eden öksürük, diz ve parmaklarında ağrı şikayeti
- Fizik muayenede parmaklarda çomaklaşma ve diz eklemlerinde hassasiyet
- Kemik sintigrafisinde femur ve tibia kemiklerinde teknesyum 99m ile işaretlenmiş metilen difosfonat tutulumu gösteren alanlar
- Bu nedenle hastaya hipertrofik osteoartropati tanısı konuldu



Akciğer Adenokarsinom tanısı alan hastalarda

- a) Birinci metakarpal kemiğin bitişğinde belirgin periosteal yeni kemik oluşumu
- b) Kortikal ve periosteal kalınlaşma ile birlikte belirgin periostit

PARANEOPLASTİK ROMATOLOJİK SENDROMLAR

İnflamatuvar Myopatiler;

- Polimiyozit (PM) ve dermatomiyozit (DM), bazen malignite başlangıcında görülen otoimmün inflamatuvar miyopatilerdir
- Proksimal, ağrısız kas güçsüzlüğü ile karakterizedir
- Dermatomiyozitte, heliotrop döküntü ve gottron papülleri görülebilir
- Vakaların %10-40'ında malignite ile ilişkilidir

PARANEOPLASTİK ROMATOLOJİK SENDROMLAR



A Heliotropik rař



B Gottron papülleri

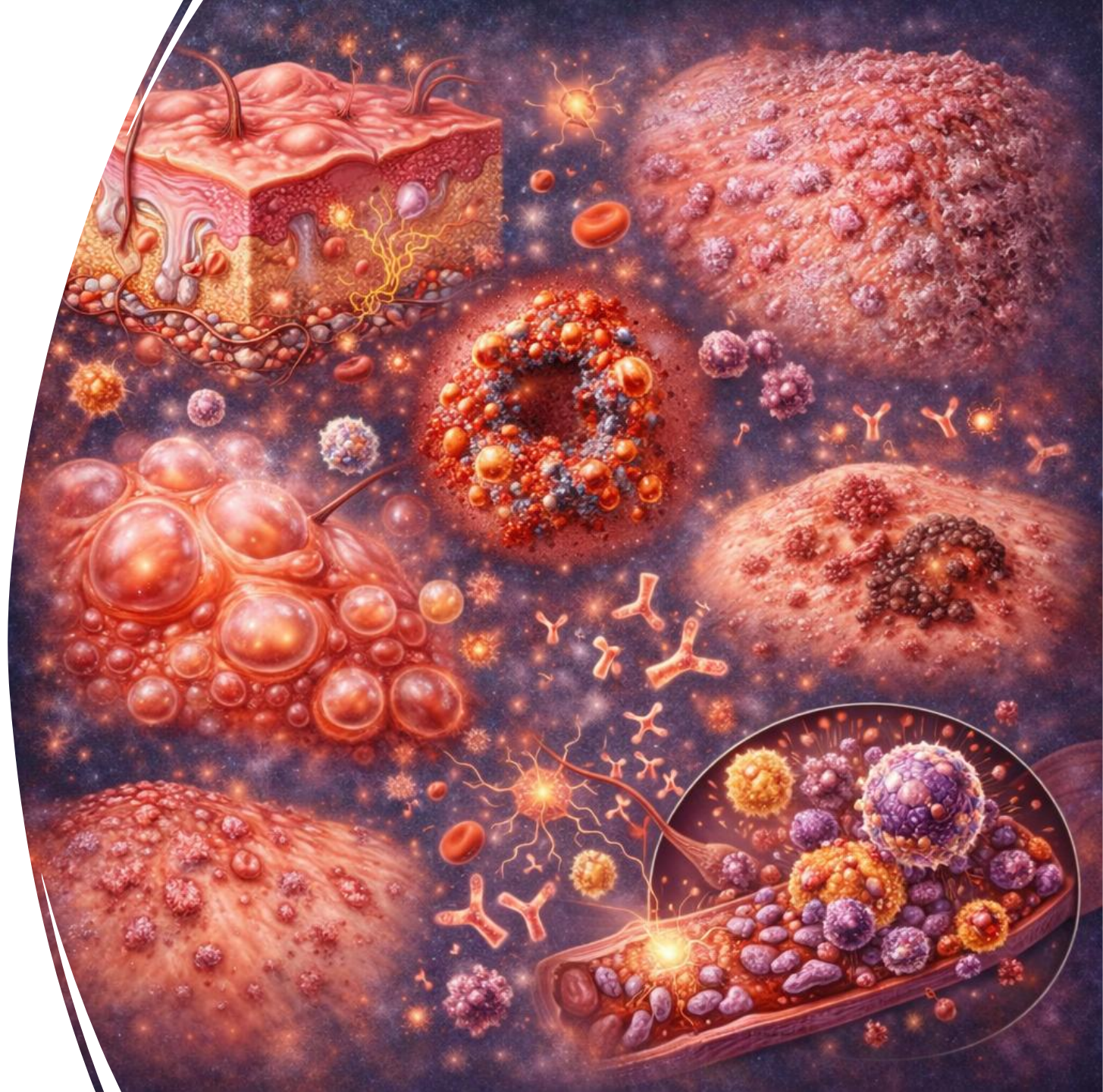
PARANEOPLASTİK ROMATOLOJİK SENDROMLAR

İnflamatuvar Myopatiler;

- Nazofarengeal, meme, over ve akciğer kanserlerinde görülebilir
- Yüksek doz steroid tedavisi, inflamatuvar miyopatiler için ilk basamak tedavidir
- Refrakter hastalık için metotreksat, azatioprin veya rituksimab düşünülebilir



PARANEOPLASTİK DERMATOLOJİK SENDROMLAR



PARANEOPLASTİK DERMATOLOJİK SENDROMLAR

- **Tripe Palms;**
- Avuç içlerinde kadifemsi bir hiperkeratoz ile karakterizedir
- Vakaların %90'ından fazlasında altta yatan bir malignite mevcuttur
- Akantozis nigrikans ile birlikte olduğunda, en sık ilişkili malignite **mide adenokarsinomu**, akantozis nigrikans yokluğunda ise **akciğer kanseridir**



Tripe palms



Tripe palms ve akantozis nigrikans

PARANEOPLASTİK DERMATOLOJİK SENDROMLAR

- **Eritema giratum repens;**
- Kanserle ilişkili en yaygın eritemli lezyon türüdür
- Gövdede veya ekstremitelerin proksimal tarafında oluşan eritemli, pullu, konsantrik halkalarla karakterizedir
- Lezyonlar kaşıntılıdır ve sıklıkla “wood grain” görünümde olarak tanımlanır



PARANEOPLASTİK DERMATOLOJİK SENDROMLAR

- **Eritema giratum repens;**
- Yüz, eller ve ayaklar genellikle korunur
- Vakaların yaklaşık %80'inde altta yatan bir malignite mevcuttur
- En sık görülen maligniteler akciğer, özofagus ve meme kanserleridir

PARANEOPLASTİK DERMATOLOJİK SENDROMLAR

- **Akrokeratoz Paraneoplastika(Bazex sendromu)**
- Malignite ile birlikte ekstremiteler, kulak ve burun köprüsü üzerinde eritematöz pullu lezyonlardır
- En sık görülen maligniteler laringofaringeal bölge, özofagus, dil veya akciğerin skuamöz hücreli karsinomlarıdır
- Lezyonların en yaygın tutulum yerleri; tırnaklar, kulak, burun, el ve ayaklardır



- Lezyonlar tipik olarak kaşıntılı değildir, düzensiz sınırlara sahip ve simetriktr

PARANEOPLASTİK DERMATOLOJİK SENDROMLAR

- **Hipertrikoz lanuginoz;**
- Konjenital ve edinsel ortaya çıkabilir
- Edinsel formu; alın, kulak ve burundan başlayarak, gövde ve ekstremitelere doğru ilerleyen ipeksi, pigmentsiz lanugo kıllarının büyümesiyle karakterizedir
- En sık kolorektal ve akciğer kanserinde görülür



Hipertrikoz lanuginoz

e20041

Publication Only

Paraneoplastic syndromes in non-small cell lung carcinoma: A systematic review of case reports and case series.

Shivanjali Gore, Meisya Rosamystica, Swapna Sarangi, Faisal Nawaz, Zara Arshad, Vikas Bansal, Chanh Trung Huynh, Rahul Kashyap; Seth V.C. Gandhi and M.A Vora
Municipal General Hospital, Mumbai, India; David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia; Lady Hardinge Medical College, New Delhi, India; Al Amal Psychiatric Hospital, Dubai, United Arab Emirates; Shifa International Hospital, Islamabad, Pakistan; Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN; Cancer Care Associates of York, York, PA; WellSpan Health, Princeton Junction, NJ

- PubMed ve Scopus'ta, 7 Temmuz 2024 tarihine kadar yayınlanan, PNS'li yetişkin KHDAK hastaların tüm vaka rapor ve serileri sistematik olarak taranmış
- 30 ülkeden 142 hastayı tanımlayan 138 yayın (136 vaka raporu, 2 vaka serisi) dahil edilmiş

e20041

Publication Only

Paraneoplastic syndromes in non-small cell lung carcinoma: A systematic review of case reports and case series.

Shivanjali Gore, Meisya Rosamystica, Swapna Sarangi, Faisal Nawaz, Zara Arshad, Vikas Bansal, Chanh Trung Huynh, Rahul Kashyap; Seth V.C. Gandhi and M.A Vora
Municipal General Hospital, Mumbai, India; David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia; Lady Hardinge Medical College, New Delhi, India; Al Amal Psychiatric Hospital, Dubai, United Arab Emirates; Shifa International Hospital, Islamabad, Pakistan; Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN; Cancer Care Associates of York, York, PA; WellSpan Health, Princeton Junction, NJ

- Hastaların %69,7 erkek, ortalama yaş 57
- En çok yayın yapan ülkeler ABD (%28,2), Japonya (13%), Çin (%6,5) ve Almanya (%5)
- PNS ile birlikte görülen KHDAK histolojik tipi adenokarsinom (%39,8), SCC (%26,8), belirtilmemiş histoloji (%13) ve büyük hücreli (8,6%)

Organ system	PNS	Cases
Neurology	Limbic encephalitis	6
	Opsoclonus myoclonus syndrome	3
	GBS	2
	Sensorimotor peripheral neuropathy	2
	Cerebellar degeneration	1
	Encephalomyelitis	1
	Person in barrel syndrome	1
	Myoclonus	1
	Pandysautonomia	1
	Neuromyelitis optica	1
	Opsoclonus	1
	AntiHu Ab neuropathy	1
	Mononeuritis multiplex	1
	Morvan syndrome	1
Cardiology & haematology	Leukemoid reaction	6
	Leukocytoclastic vasculitis	3
	HSP	3
	DIC	2
	ITP	2
	Myelofibrosis	1
	Acral vascular cyanosis	1
	Hyper eosinophilia	1
	Heart block	1
	Trousseau syndrome	1
	Haemophilia A	1
	SVC syndrome	1
	Churg Strauss syndrome	1
Endocrinology	SIADH	4
	Cushing syndrome	3
	Hypercalcemia of malignancy	3
	Gynaecomastia	2
	β HCG secretion	2
	Erectile dysfunction	1
Rheumatology	Hypertrophic osteoarthropathy	10
	Polyarthritis	4
	Polymyositis	3
	Dermatomyositis	3
	Myasthenia gravis	3
	Lambert Eaton syndrome	1
	Polymyalgia rheumatica	1
	Scleroderma	1
	Raynaud phenomenon	1
	Anti synthetase syndrome	1

Dermatology	Bazex syndrome	4
	Bullous pemphigoid	2
	Erythema gyratum	2
	Leser Trélat	1
	Tripe palms	2
	Erythroderma	1
	Ichthyosis	1
	Acanthosis nigricans	1
	Rhinophyma	1
	Granuloma annulare	1
	Pityriasis rubra pilaris	1
	Eczema	1
	Erythema induratum	1
	Hyperhidrosis	1
Ophthalmology	Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation	8
	Cancer associated retinopathy	3
	Cicatrizing conjunctivitis	1
	Retinal detachment	1
	Orbital inflammation	1
	Ocular flutter	1
	Proptosis	1
Nephrology	Nephrotic syndrome	3
Gastroenterology	Pseudo achalasia	1
	Verner Morrison syndrome	1
Musculoskeletal	Granulomatous visceral neuropathy	1
	Necrotizing myopathy	2



TC.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ
HASTALARINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
SAPTANMASI VE VALG EVRELEME SİSTEMİ İLE
8.TNM EVRELEME SİSTEMİNİN SAĞKALIM
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. ASLI ERİŞ

UZMANLIK TEZİ

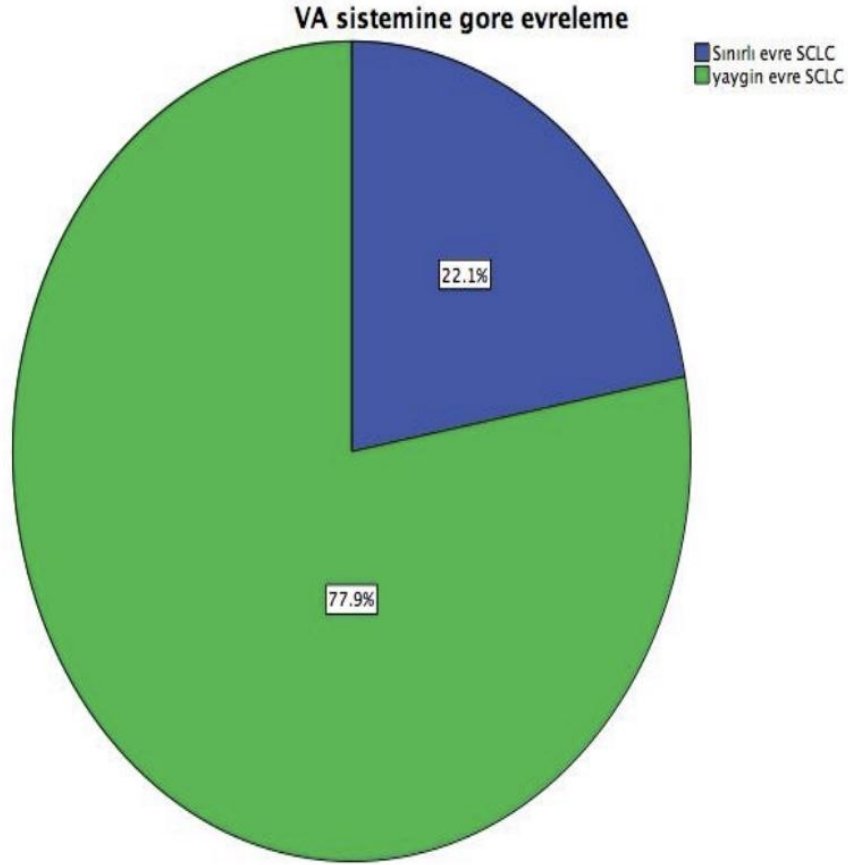
İSTANBUL 2017

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğinde Temmuz 2010-Mart 2017 tarihleri arasında takip edilen KHAK tanılı 154 hasta dahil edilmiş

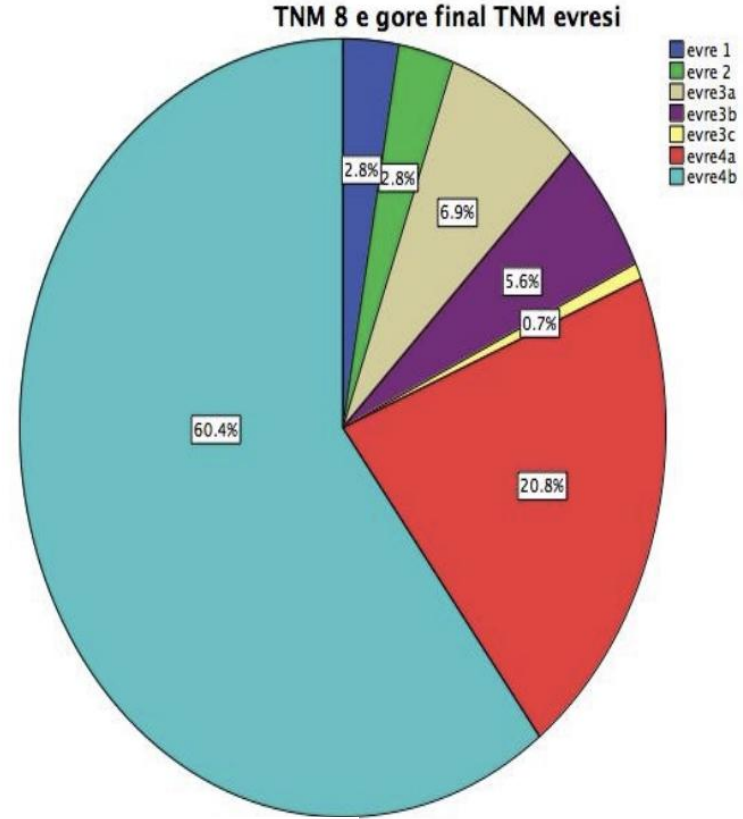
- Hastaların 123'ü (%80) erkek
- Ortanca tanı yaşı 61
- Ortanca izlem süresi 17,1 ay

37 hastada (%24) Paraneoplastik sendrom saptanmış

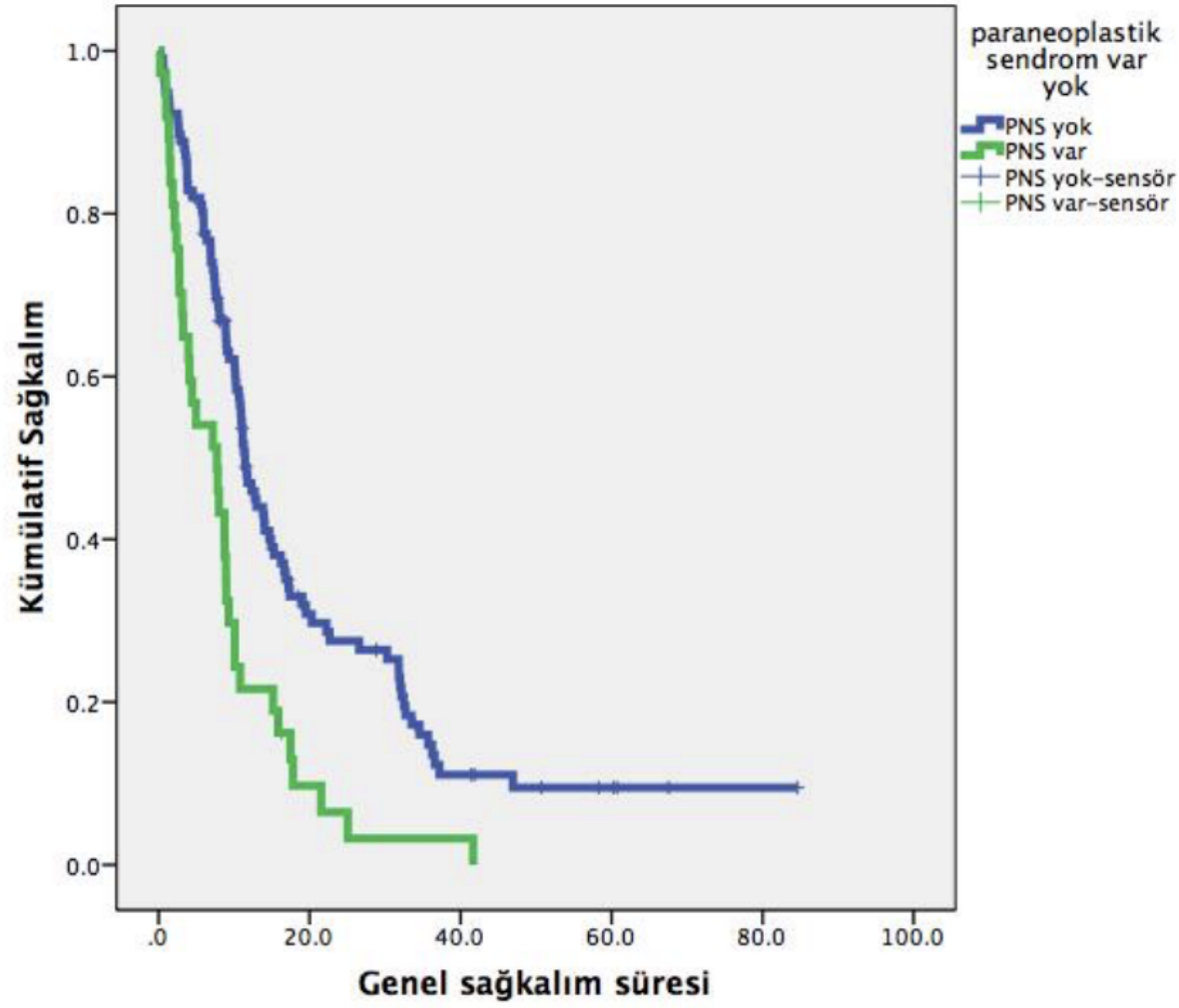
- 1 hastada Lambert Eaton ve Uygunsuz ADH sendromu
- 34 hastada UADHS
- 2 hastada malignite ilişkili hiperkalsemi raporlanmış



VALG sistemine göre hastaların evreleri



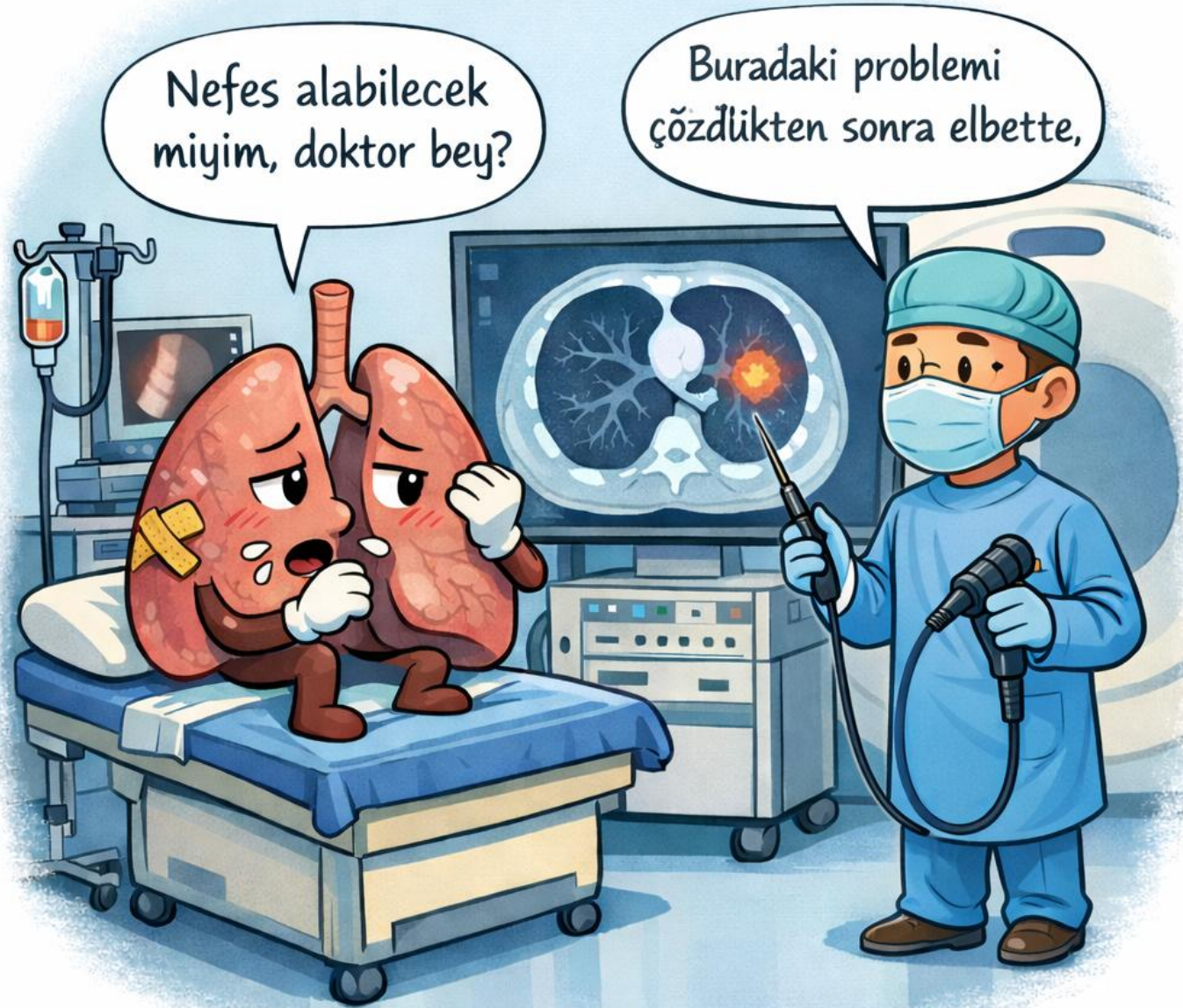
TNM 8'e göre final TNM evresi



Küçük hücreli akciğer kanserinde tanıdaki PNS varlığı ile genel sağkalım arasındaki ilişki($p=0.04$)

KAYNAKÇA

- **Fishman's 2022/CHAPTER 118 Extrapulmonary Syndromes Associated with Lung Tumors**
- **Paraneoplastik Sendromlar 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021**
- **Paraneoplastik Sendromlar/TÜSAD 2019**
- **Uptodate/Paraneoplastik fenomenler**



TEŞEKKÜRLER