

## Bölüm 2

# Paraneoplastik Sendromların Mekanizması

İrem UĞURLU<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Paraneoplastik sendrom (PS) bir tümör veya tümörün metastazları ile doğrudan ilgili olmayan, tümör yerleşim yerinden uzak, ancak tümörün varlığına bağlı olan ve dolayısıyla tümörün çıkarılmasından sonra gerileyebilen belirti ve bulgulardır (1). PS patogenezi hakkında çeşitli teoriler ileri sürülmüş olsa da etyoloji tek bir sebebe bağlı değildir. PS'nin sıklıkla tümör hücrelerince üretilen bazı biyolojik mediatörler ya da tümör-ilişkili antijenlerle immun reaksiyonlar sonucu geliştiği düşünülmektedir. Her ne kadar çok önemli olsa da, tanı hala sıklıkla gözden kaçmakta veya gecikmektedir.

En sık ilişkili maligniteler arasında küçük hücreli akciğer kanseri, meme kanseri, jinekolojik tümörler ve hematolojik maligniteler bulunur (2). Bazı durumlarda, PS'ler kanser tanısından önce kendini gösterir. Bu nedenle bunların zamanında tanınması, erken ve yüksek oranda tedavi edilebilir bir aşamada klinik olarak gizli bir tümörün saptanmasını sağlayabilir. Bu bozuklukların gelişimi mutlaka kanser evresi veya prognozu ile ilişkili değildir (3). PS'lerin kanserli hastaların %8'ini etkilediği tahmin edilmektedir (4).

Paraneoplastik sendrom büyük ölçüde iki ana nedene bağlıdır:

1. Tümörün hormon salgıları, fonksiyonel olarak aktif peptitler
2. Enzimler sitokinler veya neoplastik ve normal dokular arasında çapraz reaksiyona giren antikörlerle otoimmün/immünolojik mekanizmalar yoluyla çalışan tümörler.

Birkaç kanser, embriyonik ve fetal hücreler tarafından fizyolojik olarak eksprese edilen ancak normal yetişkin hücreler tarafından eksprese edilme-

<sup>1</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Yan Dal Asistanı  
driremugurlu@gmail.com

re birçok sitokin muhtemelen uyarılmış trombopozeze katkıda bulunur (31). IL-6, gastrointestinal, renal hücre, prostat, epitelyal over ve akciğer kanserinin yanı sıra Kaposi sarkomu ve glioblastoma multiforme dahil olmak üzere çeşitli malignitelere aşırı üretilir (25). IL-6 etkisine karaciğerde TPO mRNA ekspresyonunun ve protein üretiminin indüksiyonu aracılık eder ve TPO-nötralize edici antikolar paraneoplastik trombositozu ortadan kaldırabilir (32).

## SONUÇ

Paraneoplaziler kanser evresinden bağımsız herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir. Erken dönemde paraneoplazinin farkedilmesi malignitenin erken ve etkili şekilde tedavi edilmesine olanak sağlayabilir. Paraneoplastik sendromların nadir olması ya da tanı zorluğu nedeni ile fark edilmemesi nedeniyle prospektif çalışmalar sınırlıdır. Sonuç olarak paraneoplazilerin oluşum mekanizması hakkında kısıtlı verilere rağmen devam eden araştırmalar, tümör gelişimi ve proliferasyonu mekanizmalarına ışık tutabilir. Bu durum paraneoplazi ile ilişkili mortalite ve morbidite oranlarının azaltılabilmesi açısından önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Darnell RB, Posner JB: Paraneoplastic syndromes. 1. print. New York. Oxford University Press, 2011;3-29.
2. Pelosof, L. C., & Gerber, D. E. (2010). Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clinic proceedings*, 85(9), 838–854.
3. Spinazzé S, Schrijvers D. Metabolic emergencies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;58(1):79-89.
4. Raftopoulos H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2007;15:1341-1347.
5. Lumachi F, Brunello A, Roma A, Basso U. Medical treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Curr Med Chem*. 2008;15:415-421.
6. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:373-379.
7. Barbosa SL, Rodien P, Leboulleux S et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone-syndrome in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective analysis and review of the literature. *Thyroid*. 2005;15:618-623.
8. Nayar MK, Lombard MG, Furlong NJ, et al. Diagnosis and management of nonislet cell tumor hypoglycemia: case series and review of the literature. *Endocrinologist*. 2006;16(4):227-230.
9. Dalmau JO, Posner JB. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Semin Oncol*. 1997;24:318–328.
10. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:22.

11. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* 2008;7:327-340.
12. Graus F, Delattre J, Antoine J, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1135-1140.
13. Devine MF, Kothapalli N, Elkhooley M, Dubey D. Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;;14:1756286420985323
14. Anderson SH, Hudson-Peacock M, Muller AF. Malignant acanthosis nigricans: potential role of chemotherapy. *Br J Dermatol.* 1999;141(4):714-716.
15. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum.* 2007;57:1473-1480.
16. Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Pérez-Bocanegra C, et al. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. *J Rheumatol.* 2008;35:294-304.
17. Chung VQ, Moschella SL, Zembowicz A, Liu V. Clinical and pathologic findings of paraneoplastic dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:745-762.
18. Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology.* 2007;46:25-28.
19. Atkinson S, Fox SB. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and platelet-derived growth factor (PDGF) play a central role in the pathogenesis of digital clubbing. *J Pathol.* 2004;203:721-728.
20. Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:73-98.
21. Arima K, Origuchi T, Tamai M, et al. RS3PE syndrome presenting as vascular endothelial growth factor associated disorder. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1653-1655.
22. Raza S, Kirkland RS, Patel AA, et al. Insight into Sweet's syndrome and associated malignancy: a review of the current literature. *Int J Oncol.* 2013;42:1516-1522.
23. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol.* 1964;76:349-356.
24. Paydas S. Sweet's syndrome: a revisit for hematologists and oncologists. *Crit Rev Oncol/Hematol.* 2013;85-95.
25. Anagnostopoulos GK, Sakorafas GH, Kostopoulos P. Disseminated colon cancer with severe peripheral blood eosinophilia and elevated serum levels of interleukine-2, interleukine-3, interleukine-5, and GM-CSF. *J Surg Oncol.* 2005;89:273-275.
26. Holland SM, Gallin JI. Disorders of granulocytes and monocytes. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 17th ed. McGraw Hill Medical, New York, NY2008: 375-384.
27. Ahn HJ, Park YH, Chang YH. A case of uterine cervical cancer presenting with granulocytosis. *Korean J Intern Med.* 2005;20:247-250.
28. Araki K, Kishihara F, Takahashi K. Hepatocellular carcinoma producing a granulocyte colony-stimulating factor: report of a resected case with a literature review. *Liver Int.* 2007;27:716-721.
29. Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N. Diagnosis and management of acquired pure red cell aplasia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23: 249-259.
30. Schafer AI. Thrombocytosis. *N Engl J Med.* 2004;350(12):1211-1219.
31. Buergy D, Wenz F, Groden C, Brockmann MA. Tumor-platelet interaction in solid tumors. *Int J Cancer.* 2012;130(12):2747-2760.
32. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood.* 2001;98(9):2720-2722.