

## PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

Dr. Aydoğan ALBAYRAK\*

### Ö Z E T

*Kanserli hastaların bir çoğundaki ağır hastalık hali tümörüün mekanik invazif etkilerinden çok, onun salgılamış olduğu çeşitli bioaktif ürünlerin diğer organ fonksiyonlarını bozmasına bağlıdır. Tümüyle paraneoplastik sendromlar diye adlandırılan bu klinik belirti ve bulgular bütün kanserli hastaların ortalama % 30 unda meydana gelmektedir. Vak'aların çoğunda tümör çok yaygın olduğundan cerrahi veya ışınlama ile tedavi olanağı yoktur ve sadece palyatif olarak semptomatik tedavi uygulanır.*

### Giriş:

Kanserli hastaların bir çoğundaki ağır hastalık hali aslında ne normal dokuların ve organların neoplastik invazyonuna ne de onların fonksiyonlarının mekanik şekilde bozulmasına bağlı değildir. Akciğerinde 25 kuruş büyüklüğünde bir yulaf hücresi kanseri olan bir hasta ateş, anemi, iştahsızlık ve kaşeksi gibi belirtilerle giden ağır bir tablo gösterirken, öte yandan göğsünde bir kilogramdan ağır bir tümör külesi taşıyan bir meme kanseri vak'ası ne iştahında ve kilosunda bir azalma, nede iş gücünde bir

değişiklik göstermeksizin çok iyi bir durumda olabilir. Birçok tümörler buldukları yerlerden çok uzaktaki doku ve organlara, salgılamış oldukları bazı trofik ürünler» aracılığı ile etki ederler. Böyle ürünlerin çeşitli tümörler için karakteristik olan belli salgılanma şekilleri vardır. Bu ürünlere karşı organların vereceği cevaplar ve sonuçları da belli şekillerdedir. Neoplastik durumun yaratabileceği metabolik sonuçlar neoplastik hücre ve dokunun fizyopatolojik esaslarına dayanılarak kısmen anlaşılabilir ve açıklanabilir. İlerlemiş kanseri olan vak'aların genel palyatif tedavile-

(\*) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsü Başkanı ve Doçenti.

rinde paraneoplastik sendrom durumuna özel bir dikkat gösterilmesi gerekmektedir.

### **Sıklık ve Tipler:**

İlerlemiş neoplastik hastalık durumu nedeni ile hastahanelere yatırılan hastaların ortalama %15 kadarı primer kanser odağından uzaktaki yerlerde, metastatik tümör depozisyonuna bağlı olmaksızın gelişen sistemik belirtiler gösterirler. Eğer dikkatle araştırılırsa bir o kadar da subklinik durumun bulunduğu görülür. Bir kanserli hastanın bu hastalığa yakalandıktan sonraki hayatı süresince bir neoplastik sendrom gösterme şansı %50-75 arasındadır. Çeşitli paraneoplastik sendromlar sıklık sırasına göre şöyle sıralanabilirler (1).

1. Ektopik hormon üretimine bağlı paraneoplastik sendromlar: En sık rastlanan şekildir. Bütün paraneoplastik sendromların üçte birini yapar.

2. Bağ dokusu belirtileri ile giden parenoplastik sendromlar: Bütün parenoplastik sendromların altıda birini yapar.

3. Hematolojik belirtiler yapan paraneoplastik sendromlar. Bütün paraneoplastik sendromların altıda birini yapar.

4. Nöromuskuler belirtiler yapan paraneoplastik sendromlar. Bütün paraneoplastik sendromların altıda birini yapar.

Paraneoplastik sendromların oluşumunda rol oynayan mediatörlerde yine başlıca dört grupta toplanabilir:

1. Normalde üretilen trofik

hormonlara benzeyen hormonlar. Örneğin ACTH, MSH ve ADH.

2. Bağışıklık yönünden aktif ürünler: Örneğin myeloma proteinleri.

3. Fizyolojik olarak aktif ürünler: Serotonin ve plazmin aktivatörleri gibi.

4. Genellikle vücut ortamına bırakılmayan normal hücresel ürünler: Kazein ve musin gibi.

### **Patogenez:**

Paraneoplastik sendromların oluşumunda rol oynayan patogenetik mekanizmalar bilindiği kadarı ile dört grupta toplanırlar:

I — Sentez Fonksiyonunun Derepresyonu: Bilindiği gibi bütün normal somatik hücreler tam ve eşit şekilde bir kromozomal sisteme sahiptirler. Bir dokudaki yapısal ve fonksiyonel diferensiyasyon o dokudaki hücrelerin genetik güçlerinin çoğunun kitlevi ve selektif represyonu ile sağlanır. Tümör hücrelerinde ise bir derepresyon hali vardır. Bu derepresyon hali;

a — Hücrelerin bölünme kapasitesini inhibe edecek bir derecede olabilir.

b — Belli bir histojenetik tipten gelen hücre kolonilerinin spesifik endokrin fonksiyonlarını kısıtlayacak güçte olabilir. Örneğin, renal doku sadece anoksik durumlarda eritropoetin salgıladığı halde renal hücreli tümörler bu hormonu «anoksemi kontral mekanizması»nın olup olmadığına bakmaksızın salgılamaya devam ederler.

c — Bu şekilde bazı tümör-

ler, aynı embriyonik dokudan kaynağını alan diğer normal dokuların salgılamış olduğu ürünleri salgılamaya başlayabilirler. Bunun en güzel örneği akciğer kanserlerinde görülür. Bu hastalıkta aşırı derecede ACTH, ADH ve MSH salgılandığını gösteren tablolar ortaya çıkabilir. Çünkü gerek hipofiz, gerek akciğerler aynı embriyolojik kaynaktan gelen dokulardır. Bazı akciğer tümörlerinde aşırı parathormon salgısı görülmesinin nedeni de budur. Tirodin medullar karsinomlarında da bazen tirokalsitonin salgı-

landığı görülmektedir.

d — Bazen beceriksiz tümör hücreleri tarafından anormal yapıda bir hormon salgılanabilir ve bu hormon, normal aktif hormonun fonksiyonlarını bozacak şekilde reseptörleri bloke eder. Örneğin, renal hücreli tümörlerde bazen kemik iliğindeki reseptörleri bloke eden ineffektif bir eritropoetin salgılanabilir. Böylece anemi ortaya çıkar. Tümör dokusundaki derepresyon sonucu meydana gelen paraneoplastik sendromlar Tablo I'de toplu olarak gösterilmiştir (2, 3, 4, 5).

Tablo 1 : Tümör Dokusundaki Derepresyon Sonucu Meydana Gelen Paraneoplastik Sendromlar

Histoloji Kaynak	Normal Doku	Normal Ürün	Tümör Tipi	Tümör Sendromu
Ön Hipofiz		ADH	Akciğer Kanseri	Schwartz-Bartter
		ACTH	Akciğer Kanseri Bronş. Karsinoid	Cushing
		MSH	Akciğer Kanseri	Pigmentasyon
		Ganadotropinler	Akciğer Kanseri Hepatoblastoma	Çomak parmak
Bransiyal Yarık	Paratioid	Parathormon	Baş, boyun, özofagus ve Akciğer K.	Hiperkalsemi
	Trioid	Tirokalsitonin	Meduller tiroid Kanseri	Hipokalsemi
	Timus	Myelohentrik Substans	Timoma	Aplastik Anemi
Ön Barsak	Pankreas	İnsalin	Adacık Hücre K.	Hipoglisemi
		»	K. Ciğer Kanseri	»
	Mide	»	Retroperitoneal K. Serviks Kan.	»
	Mide	Gastrin	Mide Kanseri	Zollinger-Ellison
Urojenital Kanal	Böbrek	Eritropoetin	Böbrek, over ve Endometrium K.	Eritremi
		Anaeritropoetin	»	Anemi
	Prostat	Plasmin Aktivatörleri	Prostat Adeno Kanseri	İntravasküler Fibrinliz

II — Yasaklanmış kontakt:  
a — Kanser hücreleri yabancı yüzeylerle temas ettikleri zaman hareketleri inhibe olmaz ve bu nedenle normalde salgı bezi kanalları, barsak lumeni ve bronşlar gibi sekresyon boşlukları içine salgılanması gereken ürünleri doku aralıklarına bırakırlar. Dokular için yabancı olan bu ürünler hastada antijenik reaksiyonların uyanmasına ve ateş, hemoliz, artropati ve vaskulit gibi otoimmün fenomenlerin ortaya çıkmasına yol açarlar.

b — Tümörlerde kapiller duvarları normaldeki gibi tamamen endotella kaplı değildir. Yani tümör içindeki kan dolaşımının çoğu sinuzoidal tiptedir. Bu nedenle kan, duvarları tümör hücreleri tarafından yapılmış kanallarda dolaşır ve tümör hücreleri ile direkt temas halindedir. Böylece endotel dışı bir hücre ile temas eden eritrositlerin çeperleri zedelenir ve starrvalve tipi bir hemoliz ortaya çıkar.

c — Vücutta normal durumlarda sürekli bir şekilde ve büyük çapta ölen hücreler (Deri, barsak, mukoza epiteli, endometrium, sperm vb.) ya yüzeylere dökülüp atılırlar yada özel mekanizmalarca bertaraf edilirler (eritrosit ve lökositler gibi). Vücudun in situ durumunda iken ölen bir hücreyi ortadan kaldırma gücü ise pek kısıtlıdır. Tümör hücreleri ise genellikle normalde olmaması gereken yerlerde ve büyük çapta ölürlür. Bu şekilde polipeptit yapısındaki ürünleri ile diğer ürünlerini doku boşluklarına bırakırlar ki

bunların çoğu inflamatuvar ve anti-jeniktir.

III — İmmün reaksiyonlarda tümör nedeniyle gelişen değişikliklerle ilgili olan paraneoplastik sendromlar:

A — Bağışıklıktaki Azalma: Bunun klasik örnekleri Hodgkin hastalığı ve M. Myelomadır. Hodgkin hastalığının bazı tiplerinde lenf düğümündeki lenfositler azalır, yerini diğer dokular alır. Bunun sonucunda hücresel bağışıklık azalır yada tamamen kaybolur. Böyle durumlarda Herpes Zoster ve multifokal lökoensefalopati gibi viral enfeksiyonlar; histoplazmozis gibi fungal enfeksiyonlar veya asidorezistan bakteri enfeksiyonları ortaya çıkabilir. M. Myelomada ise humoral bağışıklığı sağlamakla görevli immüno-sitlerin azalması gama globulin kaybına yol açar ki bunu da bakteriyel enfeksiyonlar izler.

B — Edinsel Otoimmün Durumları: Özellikle Hodgkin hastalığı ile meme ve akciğer kanserlerinde ortaya çıkabilirler. Hodgkin hastalığında muhtemelen antijenik bir ürün serbest duruma geçer; hemolitik anemi, artrit yada diğer bağ dokusu hastalıklarına yol açar. Meme kanserinde ise kazein salgılanması sonucunda antikorlar meydana gelir; bu antikorlarda hemolitik anemi ve serebellar dejenerasyona sebep olurlar. Akciğer kanserlerinde salgılanan antijenik ürünler de selüler immün reaksiyonlara ve bu yolla serebellar dejenerasyon veya periferik nöropatiye yol açarlar.

IV — Özel organların reaksiyonu şeklinde gelişen paraneoplastik sendromlar: Burada başlıca altı durum konudur. Kemik iliği, kemik matriksi, santral sinir sistemi, endokrin glandlar, böbrekler ve bağ dokusu.

a — Kemik İliği: Bazı tümörler tarafından salgılanan ürünler kemik iliği elemanlarının yapımını stimüle eder. Örneğin, başlıca renal hücreli kanserlerle over kanserleri tarafından salgılanan eritropoetin eritre miye; lenfoma ve meme kanserlerinde salgılanan hemolizinler hemolitik anemiye, akciğer kanserlerinde meydana gelen sitokinler lökositoya sebep olurlar. Buna karşılık yine tümörler tarafından salgılanan bir takım ürünler (kalonlar) vardır ki bunlar kemik iliği elemanlarının yapımını baskı altına alırlar. Bunların başlıcaları timomalarda salgılanan timik ürünle, renal hücreli kanserlerde salgılanan ana-

eritropoetindir. İlki aplastik anemiye, ikincisi ise basit anemiye yol açar.

b — Kemik Matriksi: Burada da iki durum konudur.

1. Tümör hücreleriyle direkt temas: Meme, mide ve kolon kanserlerinde salgılanan bazı fibrojenik ürünler direkt etki yoluyla myelofibroze ve eritrolökblastik anemiye yol açarlar. Buna karşılık myeloma, prostat kanseri ve yine meme kanserlerinde direkt kontak sonucu otoliz ve hiperkalsemi ortaya çıkar.

2. Hormonal yolla etki: Akciğer kanserlerinde parathormona benzer bir ürün salgılanır ve hiperkalsemiye yol açar; meme kanseri ile paratiroidin berrak hücreli kanserinden ise tirokalsitonine benzer bir ürün salgılanır ve hipokalsemi meydana getirir. Tümörlerin kemikler üzerine olan etkileri aşağıda tabloda toplu olarak gösterilmiştir (6, 7).

Tablo II: Tümörlerin Kemikler Üzerine Olan Etkileri

Etkilenen Doku	ÜRÜN	TÜMÖR	SENDROM
Kemik İliği	Stimulasyon	Renal hücreli kanser over kanseri	Eritremi
		Lefoma, Kaposi S.	Hemolitik Anemi
		Meme Kanseri	
		Akciğer Kanseri	Lökositoz
Kemik Matriksi	Depresyon	Timoma	Aplastik Anemi
		Renal Hücreli K.	Anemi
Kemik Matriksi	Fibrojenik Ürün	Meme, Mide ve Kolon Kanserleri	Eritrolökblastik anemi ve myelofibrozis
		M. Myelom, Prostat ve Meme Kanseri	Hiperkalsemi
		Akciğer Kanseri	Hiperkalsemi
		Orofarinks Kanseri	
		Meme ve Paratiroidin	Hipokalsemi
Berrak Hücreli Kan.			

c — Santral Sinir Sistemi: Bu sistem üzerine tümörlerin üç tür- lü etki ettikleri görülür:

1. Akciğer kanserinde bilinmeyen bir madde salgılanır ve hastalarda mani tablosuna sebep olur.

2. Yine bir çok tümörlerde ne olduğu kesinlikle bilinmeyen bir madde iştahsızlık ve kaşeksi- ye yol açar.

3. Bazı tümör ürünlerinin ak madde üzerinde depressif etki- leri vardır. Örneğin, akciğer kan- serinde salgılanan bir ürün pe- riferik nöropatiye, kolon ve renal hücreli kanserler tarafından sal- gılanan bazı ürünler ise ortosta- tik hipotansiyona yol açar.

d — Endokrin Etkiler: Tümörlerin başlıca endokrin etkile- rini şu şekilde sıralamak müm- kündür.

1. Gonadotropin etkili ürün- ler: Akciğer ve karaciğer kanser- leri tarafından salgılanır. Adreno- jenital tablo veya feminizasyona yol açarlar.

2. ACTH Etkili Ürünler: Ak- ciğer, karaciğer, timus, pankreas, over, tiroid, bronşiyal karsinoid tümör ve SNS tümörleri tarafın- dan salgılanabilir. Cushing hasta- lığına yol açarlar. Bunun zıddına akciğer ve meme kanserlerinde adrenal glandların direkt invazyo- nuna bağlı olarak addison tablo- su ortaya çıkabilir.

3. Kastrin Etkili Ürünler: Mide kanserleri tarafından salgı-

lanabilir ve Zolinger-Ellison send- romuna sebep olurlar.

e — Böbrekler Üzerinde Et- kili Ürünler: Bunlar başlıca üç tiptir:

1. Kalsiyum: Myelomalarda ve meme kanserlerinde yüksele- rek böbrek yetersizliği ve üremi- ye sebep olur.

2. ADH Etkili Ürün: Akciğer kanserinde salgılanır ve Schwartz- Batter sendromunu meydana ge- tirir.

3. Urik Asit: Lösemi ve len- foma vak'alarında artarak ürik asit lefropatisine sebep olur.

f — Bağ Dokusu: Özellikle lenfoma vak'alarında meydana gelen anormal immunoglobulinler artrit ve vaskulite; myeloma vak'a- larında meydana gelenler ise ami- loid dejenerasyona yol açarlar.

Tümörlerin yukarıda sırala- nan çeşitli uzak etkileri Tablo: III de toplu olarak gösterilmek- tedir.

Paraneoplastik sendromların son grubunu patogenezi henüz a- çıklanmamış olanlar meydana ge- tirir ki bunların da başlıcaları şunlardır:

1. Renal hücreli kanserde ve myeloid lösemide hiperkalse- mi meydana gelmesi,

2. Prostat kanserinde ACTH salgılanması,

3. Hepatoblastomalarda go- nadotropinlerin ortaya çıkması,

Tablo III : Tümörlerin Nörolojik, Endokrin, Renal ve Konneksif Dokular Üzerine Olan Etkileri

ETKİLENEN DOKU	ÜRÜN	TÜMÖR	SENDROM	
SANTRAL SİNİR SİSTEMİ	Stimulasyon	Bilinmiyor	Akciğer Kanseri	Mani
	Depresyon	Bilinmiyor	Bütün Tümörler	Anoreksi, Kaşeksi
	AK MADDE (DEPRES.)	Bilinmiyor	Akciğer Kanseri	Perif. Nöropati
		Bilinmiyor	Kolon Kanseri Renal Hücreli Kan.	Ort. Hipotansiyon
GONADLAR	Gonadotropinler	Akciğer, K. Ciğer Kanserleri	Adrenogenital S. Feminizasyon	
ADRENALLER	ACTH	Akciğer, K. Ciğer Timus Kanserleri	Cushing S.	
	Direkt İnvazyon	Meme ve Akciğer Kanserleri	Addison Hastalığı	
PANKREAS	Gastrin	Mide Kanseri	Zollinger-Ellison S.	
	ADH	Akciğer Kanseri	Schwartz-Bartter S.	
BÖBREK	Ca <sup>++</sup>	Meme Kanseri M. Myeloma	Hiperkalsemi-Üremi	
	Ürik Asit	Lösemi-Lenfoma	Ürat Nefropatisi	
BAĞ DOKUSU	İmmunoglobulinler	Lenfomalar	Artrit, Vaskulit	
		M. Myeloma	Amiloid Dejenerasyon	

4. Akciğer kanseri vak'alarında TSH üretiminde azalma,

5. Akciğer ve tiroid kanserlerinde tiroid hormon yapımında azalma,

6. Kolon kanserinde deride melanotik pigmantasyon ve akantozis nigrikans halinin meydana gelmesi.

Bir akut myelomonositik lösemi vak'asında makroglobulinemi, Bencejoner proteinürisi ve hiperkalseminin beraberce bulunduğu rapor edilmiştir (8). Uganda'da hepatosellüler kanserli has-

talarda yapılan bir araştırmada, insan korionik gonadatropinlerinin ektopik üretiminde azalma olduğu gösterilmiştir (9).

Paraneoplastik Sendromların Tedavisi: Eğer olanağı var ise tümörün ortadan kaldırılması en etkili ve uzun süreli tedavi şeklidir. Fakat paraneoplastik sendromların çoğu ilerlemiş kanser vakalarında ortaya çıktığı için ne tümörün ne de sendromun kür şansı hemen hemen yok gibidir. Böylece cerrahi ya da radyoterapi ile kür şansı olmayan bir tümörde bile rezeksiyon ve palyatif ışın te-

davisi ile tümörün paraneoplastik sendroma yol açan bazı etkilerini kontrol altına alabilme şansı vardır. Hormon salgılayan bazı tümörler bu duruma güzel bir örnek teşkil ederler. Örneğin, renal hücreli kanserlerde parathormona benzer bir hormon salgılanabilir ki bunun biasentezi Actinomycine D ile inhibe edilir. Akciğer ve timus tümörlerinde salgılanan ve cushing tablosu ile diabete ve kemik kırıklarına sebep olan ACTA'ya adrenal glandın cevap vermesini önlemek için Op-DDD, metapyropone veya amidoglutethimide başarı ile kullanılabilir.

Paraneoplastik sendromlarda son çare olarak semptom ve belirtilerin tedavilerine çalışılır. Hastanın ızdırabını önlemek ve konforunu sağlamak yönünden çok önemli olan bu husus, aslında bir çok durumlarda yapılabilen tek şeydir. Bunlar madde madde şu şekilde sıralanabilir:

1. Hemolitik Anemide: Prednison 30 mgr/gün, oral.
2. Arejeneratif Anemide: Depotesterone 600 mgr/hafta, i.m.
3. Eritremide Anemide: Vna-seksiyon, örtrojen.
4. Hipokalsemide ... : D vitamini.
5. Hiperkalsemide ... : Mitromysin 25 microgram 1/kg iv 2 defa.
6. Hiperadrenokosisizmde : Op'DDD, methopyropone, aminoglutethimide.
7. Nöropatide ... : Prednison 30 mgr/gün, oral
8. Pipogammaglobulinemide: İnsan gamaglobulini.
9. Postural hipotansiyonda: 9-a Fluorahydrocortisone,
10. Hipoglisemide ... : Strep-tozatocin, Diazoxide.
11. Fibrinolizde — : Prednison 30 mgr/gün, oral.

## SUMMARY

### (Paraneoplastic Syndromes)

The picture of severe illness of many patients with cancer is related to the interruption of functions of other organs by bioactive products of tumour tissue. These cilinical signs and findings are called as paraneoplastic syndromes

and are found in about %30 of cancer patients. There is no chance of cure by surgery on radiation since in most of the cases the disease is widespread and the treatment is only palliative.

## KAYNAKLAR

1. Hall, T.G., and Nathanson, L.: The paraneoplastic Synd-

romes, (in) Cancer, A Manual for practioners. Mass.



- American Cancer Society, 1968, sayfa 23-33.
2. Liddle, G.W.: Nichelson, W. D., Island, D.P.; Orth, D.N.; Abe I. and Lowder, S.C.: Clinical and laboratory Studies of Ectopic Humoral Syndromes; Recent Prog. Hormone Res., 25: 283, 1969.
  3. E.O., Olurin; E.O. Safowora; A.O. Afonja; T.M. Kalawole and T.A. Junaid: Cushing's syndrome and Branchial carcinoid Tumor. Cancer, June 1973.
  4. Ronald, L. Stephens; Heine, H., Hansen and Franco M. Muggia: Hypercalcemia Epidermoid Tumors of the Head and Neck and Esophagus. Cancer, June, 1973.
  5. David, T. Kiang; G. Eric Bauer and B.J. Kennedy: Immunoassayable Insulin in Carcinoma of the cervix Associated with Hypoglycemia. Cancer, april 1973.
  6. Hall, T.C.; Griffittis, C.F. and Petranek, J.R.: Hypocalcemia- An Unusual Metabolic Complication of Breast Cancer, N.E.J.M., 275: 1474, 1966.
  7. Jose J. Terz; Herschel Estep; Robert Bright; Walter Lawrence, Jr; H. Paul Curutchet; and Saul Kay: Primary Oropharyngeal Cancer and Hypercalcemia. Cancer, February 1974 (334-339).
  8. Elms L. Allen; Earl N. Metz and Stanley Balcerzak: Acute Myelo monocytic Leukemia with Macroglobulinemia, Bence-Jones hdoüeiruria, and Hypercalcemia. Cancer, July 1973.
  9. Glenn D. Braunstein; Charles, L. Vogel; Judith L. Vaitaitis and Griff T. Ross: Ectopic production of Human Chorionic Gonadotropin in Ugandan patients with Hepatocellular carcinoma, Cancer, July 1973.