

PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

Dr. Mahmut Celâl APAYDIN (x)

Dr. Ali BAYRAM (xx)

Dr. Nihat OKÇU (xxx)

ÖZET

Kanserli hastaların birçoğundaki ağır hastalık hali tümörün mekanik invazif etkilerinden çok, onun salgılamış olduğu çeşitli biyoaktif ürünlerinin diğer organ fonksiyonlarını bozmasına bağlıdır. Bu bakımdan kanserli hastalarda görülen, primer tümörün ya da metastazlarının meydana getirdiği fonksiyon bozuklukları dışında kalan klinik tablolar "Paraneoplastik Sendromlar" adıyla anılır. Bu sendromların bazıları, kanserin klinik olarak ortaya çıkarılabilesinden aylar, hatta yıllarca önce görülebilmekte, bu erken dönemde tanı konan olgular tam tedavi şansına sahip olabilmektedir. Kanserli olguların yaklaşık % 30'unda gözlenen bu durumun iyice tanınmasının önemi tartışılmaz.

GİRİŞ

Kanserli hastalarda görülen morbiditenin önemli bir bölümü tümörün mekanik olarak meydana getirdiği fonksiyon bozukluğuna bağlı değildir. Akciğerinde 1-2 cm çapında yulaf hücreli karsinom taşıyan bir hastada ateş, iştahsızlık, zayıflama ve anemi gibi belirtilerle giden ağır bir hastalık hali gözlenebilirken, göğsünde 1 kg'lık bir meme kanseri taşıyan kadın, bu şikâyet ve bulgulardan hiçbirine sahip olmayabilir. İşte kanserli hastalarda görülen, primer tümörün ya da metastazlarının meydana getirdiği fonksiyon bozuklukları dışında kalan bu klinik tablolara "Paraneoplastik Sendromlar (PS)" denilmektedir. Bazı tümörler, çok uzaktaki doku ve organlara salgılamış oldukları bazı trofik ürünler aracılığı ile etki ederler. Bu ürünlerin çeşitli tümörler için karakteristik olan belli salgılanma şekilleri olduğu gibi, bunlara karşı organların vereceği cevaplar da belli şekillerdedir.

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Doç. Dr.

(xx) Aynı Anabilim Dalı Uzmanı

(xxx) Aynı Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

Neoplastik hastalığı olan olguların birçoğunun yeterince araştırılamaması, bazılarında yaşamın oldukça kısa sürmesi ve bu konuda çalışan araştırmacılar arasındaki ortak kriterlerin açıklıkla belirlenememiş olması gibi nedenlerle, PS'lerin sıklığı konusunda çok sağlıklı bir rakam verme olanağı yoktur. Hastaneye başvuran ilerlemiş neoplastik hastalıklı olguların yaklaşık % 15'inde ektopik hormon salgılanmasına ait belirtiler saptanabilir. Eğer dikkatle araştırılırsa bir o kadar da subklinik durumun bulunduğu görülebilir. Bir kanserli hastanın, bu hastalığa yaklandıktan sonraki yaşamı süresince bir paraneoplastik sendrom gösterme olasılığı yaklaşık % 50 dolaylarındadır.

PATOGENEZ

Paraneoplastik sendromların patogenezi yeterince aydınlatılamamış olmakla birlikte, bu konuda ileri sürülen görüşleri şu şekilde sıralamak mümkündür:

1. Sentez fonksiyonunun depresyonu: Bilindiği gibi bütün normal somatik hücreler tam ve eşit şekilde bir kromozomal sisteme sahiptirler. Bir dokudaki yapısal ve fonksiyonel diferansiyasyon o dokudaki hücrelerin genetik güçlerinin çoğunun kitlesel ve selektif olarak yenilenmesiyle sağlanır. Tümör hücrelerinde ise bir depresyon hali vardır. Bu depresyon 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 kontrol mekanizmasının olup olmadığına bakmaksızın salgılamaya devam ederler.

c- Bazı tümörler, aynı embriyojenik 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, gerekse akciğerler aynı embriyojenik kaynaktan gelen dokulardır. Bazı akciğer tümörlerinde aşırı parathormon salgısı görülmesinin nedeni budur. Tiroidin medullar karsinomalarında da bazen tirokalsitonin salgılandığı görülmektedir.

d- Bazen tümör hücreleri tarafından anormal yapıda bir hormon salgılanabilir ve bu hormon, normal aktif hormonun fonksiyonlarını bozacak şekilde reseptörleri bloke edebilir. Örneğin, renal hücreli tümörlerde bazen kemik iliğindeki reseptörleri bloke eden ineffectif bir eritropoetin salgılanabilir. Böylece anemi ortaya çıkar.

2. Yasaklanmış kontakt:

a- Kanser hücreleri yabancı yüzeylere temas ettikleri zaman hareketleri inhibe olmaz ve bu nedenle normalde salgı bezi kanalları, barsak lumeni ve bronş-

lar 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 vaskülit gibi otoimmün fenomenlerin ortaya çıkmasına yol açarlar.

b- Tümörlerde kapiller damar duvarları normaldeki gibi tamamen endotelle kaplı değildir. Yani tümör içindeki kan dolaşımının çoğu sinüzoidal 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 hemoliz ortaya çıkar.

c- Vücutta normal durumlarda sürekli bir şekilde ölen hücreler ya yüzeylere (deri, barsak mukoza epiteli, endometrium vb.) dökülüp atılırlar ya da özel mekanizmalarca yok edilirler. Vücudun insitu durumunda iken ölen bir hücreyi ortadan kaldırma gücü ise oldukça kısıtlıdır. Tümör hücreleri genellikle normalde olmaması gereken yerlerde ve büyük çapta ölürler. Bu şekilde polipeptit yapısındaki ürünleri ile diğer ürünlerini doku boşluklarına bırakırlar ki, bunların çoğu inflammatuar ve antijeniktir.

3. İmmün reaksiyonlarda tümör nedeni ile gelişen değişikliklerle ilgili paraneoplastik sendromlar:

a- Bağışıklıktaki azalma: Bunun en güzel örnekleri Hodgkin hastalığı ve multipl myelomadır. Hodgkin hastalığının bazı tiplerinde lenf düğümündeki lenfositler azalır, yerini diğer dokular alır. Bunun sonucunda hücresel bağışıklık azalır ya da tamamen kaybolur. Böyle durumlarda herpes zoster ve multifokal lökoensefalopati gibi viral infeksiyonlar; histoplazmozis gibi fungal infeksiyonlar veya asidorezistan bakteri infeksiyonları ortaya çıkabilir. Multipl myelomada ise humoral bağışıklığı sağlamakla görevli immunositlerin azalması gama globulin kaybına yol açar ki, bunu da bakteriyel infeksiyonlar izler.

b- Edinsel otoimmün durumlar: Özellikle Hodgkin hastalığı ile meme ve akciğer kanserlerinde ortaya çıkabilir. Hodgkin hastalığında muhtemelen antijenik bir ürün serbest duruma geçer; hemolitik anemi, artrit ya da diğer bağ dokusu hastalıklarına yol açar. Meme kanserinde ise kazein salgılanması sonucunda antikorlar meydana gelir; bu antikorlar da hemolitik anemi ve serebellar dejenerasyona sebep olurlar. Akciğer kanserlerinde salgılanan antijenik ürünler de sellüler immün reaksiyonlara ve bu yolla serebellar dejenerasyon veya periferik nöropatiye yol açarlar.

4. Özel organların reaksiyonu şeklinde gelişen paraneoplastik sendromlar; burada kemik iliği, kemik matriksi, santral sinir sistemi, endokrin glandlar, böbrekler ve bağ dokusu gibi doku ve organlar söz konusudur:

a- Kemik iliği: Bazı tümörler tarafından salgılanan ürünler kemik iliği elemanlarının yapımını stimüle eder. Örneğin, başlıca renal hücreli kanserlerle, over

kanserleri tarafından salgılanan eritropoetin eritremini; lenfoma ve meme kanserlerinde salgılanan hemolizinler hemolitik anemiye; akciğer kanserlerinde meydana gelen sitokinler lökositöze sebep olurlar. Buna karşılık yine tümörler tarafından salgılanan bazı ürünler vardır ki, bunlar kemik iliği elemanlarının yapımını baskı altına alırlar. Bunların başlıcaları timomalarda salgılanan timik ürünlerle, renal hücreli kanserlerde salgılanan anaeritropoetindir. İlki aplastik anemiye, ikincisi ise basit anemiye yol açar.

b- Kemik matriksi:

1) Tümör hücreleriyle direkt temas: Meme, mide ve kolon kanserlerinde salgılanan bazı fibrojenik ürünler direkt etkiyle myelofibrozise ve eritrolöko-blastik anemiye yol açarlar. Buna karşılık myeloma, prostat kanseri ve yine meme kanserlerinde direkt kontakt 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.

c- Santral sinir sistemi: Bu sistem üzerine tümörlerin üç türlü etki ettikleri görülür:

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

2) Yine birçok tümörlerde ne olduğu kesinlikle bilinmeyen bir madde iştahsızlık ve kaşeksiye yol açar.

3) Bazı tümör ürünlerinin ak madde üzerinde depressif etkileri vardır. Örneğin, akciğer kanserinde salgılanan bir ürün periferik nöropatiye, kolon ve renal hücreli kanserler tarafından salgılanan bazı ürünler ise ortostatik hipotansiyona yol açar.

d- Endokrin etkiler: Tümörlerin başlıca endokrin etkilerini şu şekilde sıralamak mümkündür:

1) Gonadotropin etkili ürünler: Akciğer ve karaciğer kanserleri tarafından salgılanır. Adrenojenital sendrom veya feminizasyona yol açarlar.

2) ACTH etkili ürünler: Akciğer, karaciğer, timus, pankreas, over, tiroid ve bronşiyal karsinoid tümör tarafından salgılanabilir. Cushing hastalığına yol açarlar. Bunun tersine olarak akciğer ve meme kanserlerinde adrenal glandların direkt invazyonuna bağlı olarak Addison hastalığı klinik tablosu ortaya çıkabilir.

3). Gastrin etkili ürünler: Mide kanserleri tarafından salgılanabilir ve Zollinger-Ellison sendromuna sebep olurlar.

e- Böbrekler üzerine etkili ürünler:

1) Kalsiyum: Myelomalarda ve meme kanserlerinde yükselerek böbrek yetersizliği ve üremiye sebep olur.

2) ADH etkili ürün: Akciğer kanserinde salgılanır ve Schwartz-Batter sendromunu meydana getirir.

3) Ürik asit: Lösemi ve lenfomalarda artarak ürik asit nefropatisine sebep olur.

f- Bağ dokusu: Özellikle lenfoma olgularında meydana gelen anormal immunoglobulinler artrit ve vaskülit; myeloma olgularında meydana gelenler ise amiloid dejenerasyonuna yol açarlar.

SİNİFLANDIRMA

Paraneoplastik sendromlar kısaca şu şekilde sıralanabilir:

1. Ektopik hormon salgılanması ile ilgili olanlar
2. Nöromusküler belirtilerle birlikte gidenler
3. Deri, eklem, kemik ve konnektif doku anormallikleri
4. Hematolojik sendromlar
5. Anormal protein ve antijen salgılanması
6. Kardiyovasküler sendromlar
7. Ektopik enzim salgılanması
8. İmmunolojik sendromlar
9. Sistemik manifestasyonlar

—Ektopik hormon salgılanması: PS'ların en sık görülen nedeni olup, olguların yaklaşık 1/3'ünü kapsar. Bugüne kadar yayınlanan olguların hemen hepsi polipeptid yapısındaki hormon sekresyonu ile ilgili olan bu konu ayrıca ele alınacaktır.

— Nöromusküler belirtilele giden PS'lar: Ektopik hormon salgılanmasından sonra kanserin en önemli non-metastatik etkisi sinir sistemi ve kas dokusu üzerinedir. Bunlar kanserin sinir sistemi üzerindeki uzak etkileri olarak da adlandırılır ve olguların yaklaşık % 15-20'sini oluşturur. Nöromusküler belirtilerle birlikte olan PS'lar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo: 1- Nöro-musküler Sistemle İlgili Paraneoplastik Sendromlar

I. Serebrumdaki Bozuklar

— Ensefalopatiler

— Psişik bozukluklar

- Optik nevrit
- Fokal serebral değişiklikler
- Geçici şuur kayıpları
- EEG bozuklukları

II. Serebellumdaki Bozukluklar

- Subakut serebellar dejeneresans

III. Beyin Sapındaki (Pons ve Bulbus) Bozukluklar

IV. Medulla Spinalisteki Bozukluklar (Praneoplastik myelopatiler)

- Kombine skleroz
- Karsinomatöz myelomalaziler
- Amiyotrofik lateral skleroz

V. Sensoriyal Kök ve Ganglionlardaki Bozukluklar

- Ganglioradikülit

VI. Periferik Sinirlerdeki Bozukluklar (Paraneoplastik nöropatiler)

- Sensitif tipte nöropati
- Mikst nöropatiler
- Guillain- Barre tipi polinöropati

VII. Nöro-müsküler Plaktaki Bozukluklar

- Miyastenik sendromlar

VIII. Çizgili Kaslardaki Bozukluklar (Karsinomatöz myopatiler)

- Polimiyozi
- Dermatomyozit
- Nöro-müsküler hastalık

—Deri, eklem, kemik ve konnektif doku anormallikleri: Kanserlerin gidişi sırasında çomak parmak, hipertrofik osteoartropati, akantozis nigrikans ve değişik konnektif doku hastalıkları gibi birçok PS'lar oluşabilir. Bu durum olguların yaklaşık % 15-20' sinde gözlenebilir. Bunlardan çomak parmak ve hipertrofik osteoartropati en sık mezotelyoma ve akciğer kanserinin gidişi sırasında görülür. Parmaklarda çomaklaşma tek başına görülebilir de, hipertrofik osteoartropati hemen daima parmaklarda çomaklaşma ile birlikte dir.

Malin hastalıkların dermatozlarla birlikte olabileceğinin bilinmesi, kanserin erken dönemde teşhis edilebilmesini sağlayabilir. Ancak deri lezyonlarının malin hastalığa bağlanabilmesi için şu kriterlerden en az birinin gerçekleşmesi gerekir:

- Malin hastalık ile dermatozun seyrinin paralellik göstermesi,
- Malin hastalık ile dermatozun aynı anda başlaması ya da her ikisinin başlangıcı arasındaki zaman farkının çok kısa olarak belirlenmesi,
- Dermatozun nadir rastlanan cinsten olması,
- Malin hastalık ile dermatozun aynı genetik temele dayanması,
- Malin hastalık ile dermatozun birlikte görülme sıklığının istatistiksel olarak anlam ifade etmesi.

Malin hastalıkların seyri sırasında görülen paraneoplastik deri bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo: 2— Malin Hastalıkların Seyri Sırasında Görülen Deri Bulguları

I. Malin Hastalık İle İlişkisi Tam Olarak Bilinen Dermatozlar

- Malin akantozis nigrikans
- Erişkinlerin dermatomyozitisi
- Kızarma (Flushing)
- Edinsel iktiyoz
- Pakidermoperiostozis
- Malin Down
- Palmar ve planter keratozis
- Eritema giratum repens
- Tromboflebitis migrikans
- Retikülohistiyostoma

II. Malin Hastalıklarla Her Zaman İlişkisi Olmayan Dermatozlar

- Kaşıntı
- Ürtiker
- Dermatitis herpetiformis
- Pemfigoid
- Eritema anulare sentrifugum
- Eritema multiforme

- Skleroderma
 - Tek taraflı epidermal nevus
 - Hiperpigmentasyon
 - Cushing sendromu
 - Gardner sendromu
-

— Hematolojik belirtilerle seyreden paraneoplastik sendromlar: Hipernefroma, serebellar hemangioma, adrenal bez tümörleri, over tümörleri, hepatoma ve miyoma uteri gibi bazı tümörler eritropoetine benzer bir madde salgılayarak polistemiye neden olurlar. Çoğu tümör henüz klinik belirti vermeden bu tablo ortaya çıkabilir. Kanserli hastalarda görülen diğer hematolojik belirtiler çok çeşitli olmakla birlikte, bunlar genellikle PS olarak karşımıza çıkmazlar. Bu belirtiler arasında anemi, lökomoid reaksiyonlar, kalitatif ve kantitatif trombosit defektleri ile koagülasyon bozuklukları sayılabilir. Hematolojik belirtilerle seyreden paraneoplastik sendromlar Tablo 3'te verilmiştir.

— Anormal protein ve antijen salgılanması:

a— Karsinoembriyjenik antijen (CEA): Dolaşımda ve fetal barsakta bulunan bir glikoproteindir. Erişkinde CEA düzeyinin artması genellikle gastrointestinal bir maliniteyi düşündürür. CEA seviyesi meme, prostat, akciğer, over ve mesane kanserleriyle nöroblastoma, multipl myeloma, ülseratif kolitis ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında da yüksek olarak bulunabilir.

b— Alfa fetoprotein (AFP): Fetus karaciğeri ve yolk kesesi tarafından yapılarak dolaşıma verilen bir globulindir. Normalde erişkin serumunda AFP düzeyi çok düşüktür. Hepatosellüler kanserlerde ve embriyjenik tümörlerde serum düzeyi yükselir.

— Kardiyovasküler sendromlar: Kanser hastalarında gezici tromboflebit ve marantik endokardit gibi kardiyovasküler sendromlar görülebilir. Gezici tromboflebitin multipl ve gezici oluşu, aksilla, boyun ve üst ekstremiteler gibi mutad olmayan yerlerde daha sık olarak görülmesi ve antikoagulan tedaviye cevap vermeyişi gibi özellikleri vardır. En sık akciğer, pankreas, karaciğer ve gastrointestinal kanserlerde görülür.

Marantik endokardit ise non-bakteriyel verrüköz bir endokardit tipidir. En sık müsin salgılayan mide, pankreas ve akciğer kanserlerinin gidişi sırasında görülür ve arteriyel embolilerle ani ölümlere neden olabilir.

— Ektopik enzim salgılanması:

a— Asit fosfataz: Bu enzim uzak metastaz yapmamış prostat kansinomunda % 25, kemiğe metastaz yapmış olgularda ise % 80 oranında yükselmiştir.

Tablo: 3- Hematolojik belirtilerle Seyreden Paraneoplastik Sendromlar

Etkilenen Doku	Ürün	Tümör	Sendrom	
KEMİK İLİĞİ	STİMULASYON	Eritropoetin	Renal hücreli kanser, over kanseri, hepatoma, serebellar hemanjioma, feokromositoma	Eritrositoz
		Hemolizinler	Lenfoma, Kaposi sendromu, meme kanseri	Hemolitik Anemi
		Sitokininler	Akciğer kanseri	Lökositoz
	DEPRESYON	Timik ürün	Timoma	Aplastik Anemi
		İnefektif eritropoetin	Renal hücreli kanser	Anemi
		Fibrojenik ürün	Meme, mide ve kolon kanserleri	Eritroblastik anemi, myelo fibrozis
KEMİK MATRİKSİ				

b— Alkalen fosfataz (AF): Serum AF aktivitesi karaciğer, kemik, barsak mukozası ve plasenta kaynaklı olabilir. AF'nın karaciğer fraksiyonunda artma, karaciğerin primer ve metastatik karsinomunda veya karaciğerin bir başka hastalığı sırasında gözlenebilir.

c— Lökosit alkalen fosfatazi (LAF): Polistemia vera, lökomoid reaksiyonlar ve lenfoproliferatif hastalıklarda artar. Myeloid metaplazi gösteren myeloskleroz, Di Guglielmo sendromu, akut ve kronik myelositik lösemilerde azalır.

— İmmünojik bozukluklar: Kanser hastalarında hipogamaglobulinemi, sellüler immün bozukluk ve otoimmün fenomenler gibi immünojik bozukluklar sıklıkla görülür.

— Sistemik belirtiler: Kanser hastalarında sıklıkla görülen ateş, iştahsızlık, kaşeksi, asit-baz ve elektrolit bozuklukları gibi sistemik belirtiler de birçok araştırmacılar tarafından PS olarak kabul edilmektedir.

a— Ateş: Hipernefroma, karaciğer metastazı yapmış çeşitli tümörler, lenfoma ve lösemi gibi maliniteler sırasında enfeksiyon olmaksızın ateş görülebilir. A-

teşin nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, retiküloendotelial sistemden salgılanan bazı pirojen maddelerin, tümör dokusu tarafından yapılan bazı aktif polipeptitlerin, enzim ve antijenlerin sonucu olabileceği ileri sürülmüştür.

b— Kaşeksi: Nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, iştahsızlık, kusma, malabsorpsiyon, hipermetabolizm, negatif azot ve yağ bilançosu gibi sebeplerle oluşması çok muhtemeldir.

c— Asit-baz dengesinde bozukluk: Bu durum nadir değildir. En sık görülen şekli dilüsyon hiponatremisidir. Yine respiratuar alkaloz da kanserli hastalarda sık rastlanır. Ayrıca çeşitli nedenlere bağlı olarak hipernatremi, azotemi, hiperürisemi, hiperkalsemi, metabolik asidoz gibi asit-baz ve elektrolit bozuklukları görülebilir.

TEDAVİ

Eğer olanak var ise tümörün ortadan kaldırılması en etkili ve uzun süreli tedavi şeklidir. Ancak paraneoplastik sendromların pek çoğu ilerlemiş kanser olgularında ortaya çıktığından, ne tümörün ve ne de sendromun tedavi şansı hemen yok gibidir. Böylece cerrahi ya da radyoterapi ile kür şansı olmayan tümörlerde bile rezeksiyon ve palyatif ışın tedavisi ile tümörün paraneoplastik sendroma yol açan bazı etkilerini kontrol altına alabilme şansı mevcut olabilir.

Paraneoplastik sendromlarda son çare olarak semptom ve belirtilerin tedavisine çalışılır. Hastaların ızdırabını önlemek ve rahatını sağlamak yönünden önemli olan bu durum, aslında çoğu zaman başvurulabilecek tek yol olarak kalmaktadır.

Spesifik tedavi yapılamayan hastalarda;

- Hemolitik anemilerde; prednizolon,
- Aplastik anemilerde; testesteron ve kan transfüzyonu,
- Hipokalsemide; D vitamini ve kalsiyum,
- Nöropatilerde; prednizolon,
- Postural hipotansiyonda; 9-alfa fluorohidrokortizon,
- Hipoglisemide; diazoksit ve glukoz infüzyonu vb. gibi semptomatik tedavi yöntemlerine başvurulabilir.

SUMMARY

PARANEOPLASTIC SYNDROMES

The severe illness in many patients with malignant disease is associated with the fact that the several bioactive products released by tumor impair the functions of other organs rather than with its mechanical invasive effects. Thus, the clinical

profile in patients with carcinoma, out of pirimary and metastatic focus of the tumor, is called as paraneoplastic syndromes. Some of these syndromes may early be revealed months or even years ago before the malignancy could be diagnosed clinically. During that early period, it could have a good chance to be treated. It is important to know the importance of this which is seen in 30 % of malignancies.

KAYNAKLAR

1. Albayrak, A.: Paraneoplastik sendromlar, Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni, Cilt 6, s. 22-24, 1974
2. Küçüksu, M.N., Ruacan, Ş.A.: Klinik Onkoloji, Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları, Nüve Matbaası, Ankara, s. 107-111, 133-147, 1978
3. Sherwood, L.M.: "Endocrine manifestation of nonendocrine disease", Harrison's Principles of Internal Medicine, 9th. Ed., McGraw-Hill Kogakusha Ltd, Tokyo, p. 1815-1820, 1980
4. Dietl, H.W., Pulst, M., Engelhardt, P., Mehraein, P.: Paraneoplastic Brain-stem Encephalitis with Acute Dystonia and Central Hypoventilation, J. Neurol, 227: 229-238, 1982.
5. Hickey, W.F., Garnick, M.B., Henderson, I.C., Dawson, D.M.: Primary Cerebral Venous Thrombosis in patitents with Cancer, Am. J. Med., 75 (5): 740-750, 1982.
6. Vincent, F.M.: Paraneoplastic CNS end renal syndromes, smultaneous occurence in a patient with bronchogenic carcinoma, J. Am. Med. Assoc. 240 (9) : 862-863, 1978
7. Enacar, N.: "Kollagen ve kollagen benzeri hastalıklar ve göğüs içi belirtileri" Göğüs Hastalıkları, 2. Baskı, Ankara, s. 221, 1976.
8. Ochshorn, M., Ilie, B., Blum, I.: Multiple Telangiectasis Preceding the Appearance of Undifferentiated Bronchogenic Cracinoma, Dermatologica, 165: 620-623, 1982.
9. Curth, H.O.: " Cutaneous manifestations associated with malignant internal disease", Dermatology in General Medicine, 2 nd Ed., Mc-Graw-Hill Book Co., p. 1343-1352, 1979
10. Liang, V.w.: Carcinoembriyogenic antigen, Clinical Application, Cancer, 37: 562-566, 19676
11. Schwartz, M.K.: Laboratory aids to diagnosis-Enzymes-, Cancer, 37: 542-548, 1976.