

Paraneoplazi kavramı

Concept of Paraneoplasia

Kerem Okutur, Gökhan Demir

Istanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Birçok kanser hastasında tümörün ya da metastazlarının invazyonu ya da kompresyonundan kaynaklanmayan belirti ve bulgular görülmektedir. Tümörün varlığı ile ilişkili olarak çeşitli organ ve sistemlere ait olabilen bu "uzak" etkiler "paraneoplazi" veya "Paraneoplastik sendrom" başlığı altında incelenmektedir. Paraneoplaziler sıklıkla tümör hücrelerince üretilen bazı hormonlar, peptidler ve uzun veya kısa etkili sinyal moleküllerine bağlı olarak ya da tümör-ilişkili antijenlerle immun reaksiyonlar sonucu gelişmektedir. Bu makalede paraneoplastik sendromların oluşum mekanizmaları ve sık görülen paraneoplaziler tartışılmıştır. (Türkderm 2013; 47: Özel Sayı 2: 59-64)

Anahtar Kelime: Paraneoplazi, Paraneoplastik sendrom, tümör

Summary

In many cancer patients, various symptoms and signs not due to invasion or compression of tumor and its metastases are observed. These "remote" effects which can pertain to various organs or systems are associated with the presence of tumor and examined under the title of "paraneoplasia" or "paraneoplastic syndrome". Paraneoplasias are usually developed through hormones, peptides and long- and short-acting signal molecules produced by the tumor or immunoreactions against tumor-associated antigens. In this article, mechanisms of paraneoplastic syndromes and commonly seen paraneoplasias were discussed. (Türkderm 2013; 47: Suppl 2: 59-64)

Key Words: Paraneoplasia, Paraneoplastic syndrome, tumor

Giriş

Kanserli hastalarda ortaya çıkan klinik sorunların büyük çoğunluğu primer tümörün lokal invazyonundan, metastatik lezyonların doku ve organlar üzerindeki etkilerinden, infeksiyonlardan ve tedaviyle ilişkili yan etkilerden kaynaklanmaktadır. Buna karşın bazı hastalarda bu durumlardan bağımsız olarak çeşitli klinik tablolar görülmektedir. Primer tümörün kendisine veya metastazlarına ait fiziksel etkilerden kaynaklanmayan, ancak tümörün varlığına bağımlı ve paralel olarak gelişen belirti ve bulgulardan oluşan klinik tablo paraneoplazi veya paraneoplastik sendrom (PS) olarak isimlendirilir¹. Bu fenomen sıklıkla tümör hücreleri tarafından salgılanan humöral faktörlerle ya da tümör hücrelerine karşı gelişen immun yanıtla ilişkilidir. Paraneoplaziler varlığı bilinen bir

tümörün seyri sırasında ortaya çıkabildiği gibi, altta yatan bir tümörün ilk ve tek belirtisi de olabilir ki bu durumda paraneoplazinin tanısı kanserin henüz okült dönemde, yani erken evrede saptanabilmesi açısından önemlidir. Paraneoplazi kavramı ilk olarak 19. yüzyılda ortaya çıkmıştır. 1890'da Fransız doktor Auche mide, pankreas ve uterus kanserli hastalarda periferik sinir sistemi tutulumunu tanımlayarak ilk paraneoplazi olgularını bildirmiştir². 1949'da Guichard ve Vignoni metastatik serviks kanserli bir hastada santral ve periferik nöropatiler saptadıklarında ilk defa "paraneoplastik" terimini kullanmışlardır³. Daha sonra bu hastaya benzer sinir sistemi tutulumu olan üç kanser hastasının da otopsislerinde medulla spinaliste ve sinir köklerinde tümör hücrelerine rastlanmaması nedeniyle araştırmacılar "neoplastik" yerine "paraneoplastik" teriminin mevcut klinik durumu tanımlamakta daha uygun olduğunu düşünmüşlerdir⁴. O zamandan günümüze

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Kerem Okutur, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 88 00 E-posta: keremokutur@gmail.com

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.



kadar nörolojik, hematolojik, dermatolojik, nefrolojik, endokrinolojik, kardiyovasküler, gastrointestinal, solunum ve kas-iskelet sistemi dahil olmak üzere bir çok organ veya sistemi içerebilen geniş bir paraneoplazi spektrumu tanımlanmıştır.

Kanserli hastaların yaklaşık %7-10'unda tanı sırasında, %50 kadarında da hastalığın seyri sırasında PS mevcuttur⁵. Tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması ve tedavi alanındaki gelişmelerin artmasına bağlı olarak kanserli hastaların sağ kalımının uzaması ile paraneoplazi prevalansının artacağı öngörülmektedir. Kanserlin seyrinde görülen direkt, metastatik veya tedaviyle ilişkili komplikasyonlarla kıyaslandığında çok daha seyrek görülmelerinden dolayı paraneoplazilerle ilgili prospektif çalışmalar sınırlıdır. Buna karşılık sık görülen paraneoplazilerin bilinmesi önemlidir, çünkü bilinen tümör tanısı olmayan bazı hastalar PS kliniğiyle başvurabilir ve bundan sonra yapılan araştırmalar sonucu tümör varlığı gösterilebilir. Bu nedenle paraneoplazi ne kadar erken saptanırsa tümörün erken evrede yakalanma şansı o kadar artacaktır. Bazı durumlarda metastatik hastalığı taklit ederek tedavi sürecini komplike hale getirirken, bazı durumlarda da fatal seyrederek mortaliteye veya morbiditeye neden olabilir. Bazen de bir tümör belirteci gibi davranarak tümörün tedavisi ile alınan yanıt ile paralel olarak geriler ve hastalığın aktivitesindeki artış ile yeniden ortaya çıkabilir ya da şiddeti artabilir. Ne şekilde ve nasıl ortaya çıkarlarsa çıksınlar; paraneoplaziler, benzer kliniğe sahip paraneoplastik olmayan hastalıklar ile sık olarak karışmaktadır. Bu overlap, klinik şüpheye ek olarak radyolojik ve serolojik incelemelerin yapılması ile ortadan kaldırılabılır.

Önceleri paraneoplazilerin normal dokularda sentezlenmeyen veya baskı altında tutulan bazı genlerin alışlagelmiş dışında veya supresyondan kurtularak aşırı eksprese edilmesinden (derepresyon) kaynaklandığı düşünülmekteyken⁶, daha sonra tümör hücrelerince sentezlenen bu maddelerin büyük çoğunluğunun peptid-protein yapıda hormon veya hormon-prekürsörleri olduğu ve bu prekürsörlerin biyolojik aktivitesinin vücuttaki normal hormonlara kıyasla çok daha düşük olduğu anlaşılmıştır⁷. Tümör dokusundan ekstrakte edilen örneklerdeki hormon ve hormon prekürsörleri incelendiğinde, normal vücut dokularındakilere göre biyoaktivitelerinin aynı veya biraz daha düşük, ancak sentezlenen miktarlarının çok daha fazla olduğu saptanmıştır^{8,9}. Dahası, bu hormon

ve hormon prekürsörlerinin normalde sentezlenmediği düşünülen dokularda dahi küçük miktarlarda üretildiği bulunmuştur⁹ (örneğin bronş epitelinde küçük miktarda immunoreaktif adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve prekürsörü olan proopiomelanokortin (POMC)'in üretimi gibi). Bundan dolayı PS'larda artmış olan hormon yapımı için sık kullanılan bir tabir olan "ektopik" terimi yerine "ötopik" (normal dokularda eser miktarda üretilen immunoreaktif maddelerin o dokuya ait tümör hücreleri tarafından aşırı miktarlarda üretilmesi) terimini kullanmak daha doğru olabilir. Öte yandan fizyolojik üretim yerinden farklı bir dokuda az miktarda üretilen bu hormonların otokrin veya parakrin fonksiyonu dahi bulunmayabilir. Bu nedenle ektopik hormon yapımına ilişkin kriterler geliştirilmiştir ki bu kriterler aynı zamanda paraneoplazi kavramını da tanımlamaktadır⁹ (Tablo 1).

Patogenez

Tanımlandığı ilk günden bu yana paraneoplazilerin patogenezini ve patofizyolojisi ile ilgili çeşitli teoriler ileri sürülmüş olsa da, bugün için tamamına yakınının tümör hücrelerince üretilen bazı hormonlar, peptidler ve uzun veya kısa etkili sinyal moleküllerine bağlı olarak ya da tümör-ilişkili antijenlerle immun reaksiyonlar sonucu geliştiği bilinmektedir¹⁰. Yine de literatürde her gün yeni paraneoplaziler tanımlanmakta ve yeni oluşum mekanizmaları ileri sürülmektedir. En sık görülen mekanizmalar Tablo 2' de¹⁰, çeşitli organ ve sistemlere ait paraneoplaziler Tablo 3, 4, 5 ve 6' da görülmektedir.

Tablo 2. Paraneoplazilerin oluşum mekanizmaları (10)

Tümör tarafından protein hormon veya hormon prekürsörlerinin artmış üretimi.
Tümörün indüklediği artmış steroid metabolizması.
Tümör tarafından enzim veya fetal proteinlerin artmış üretimi.
Tümör tarafından artmış sitokin üretimi.
Tümörün antikor yapımını uyarması.
Bilinmeyen mekanizmalar.

Tablo 1. Ektopik hormon yapımı kriterleri⁹

- 1- PS'a yol açan hormonun fizyolojik üretim yeri olmayan bir dokudan kaynaklanan bir tümör ile beraber endokrin paraneoplazi varlığı.
- 2- Tümörün rezeksiyonu veya tedavisi sonrasında endokrin sendromun ortadan kalkması ve tümör rekürrensi ile ortaya çıkması.
- 3- Tümörle ilişkili dolaşımdaki hormonun fizyolojik üretim yeri olmayan bir dokuda aşırı miktarlarda bulunması.
- 4- Tümörün rezeksiyonu veya tedavisi sonrasında dolaşımdaki hormonun normal veya subnormal düzeylere inmesi ve tümör nüksü ile hormon düzeyinin de yükselmesi.
- 5- Hormonun normal fizyolojik endokrin üretim yerinin rezeksiyonu veya supresyon sonrasında sendromun veya aşırı hormon üretiminin devam etmesi.
- 6- Tümör dokusundan ekstrakte edilen hormonun olası kan kontaminasyonundan beklenenden çok daha fazla düzeyde bulunması.
- 7- Tümör dokusundaki hormon konsantrasyonunun çevresindeki non-neoplastik dokudan daha yüksek düzeylerde bulunması.
- 8- Tümör hücrelerindeki hormonun immunokimyasal veya histokimyasal lokalizasyonu, (özellikle sekretuar granüllerde bulunması).
- 9- Tümörde arteriovenöz hormon konsantrasyonu farkının yüksek oluşu (venöz konsantrasyonunun daha yüksek oluşu)
- 10- Tümör dokusunda hormona ait mRNA saptanması.
- 11- Tümöre ait in vitro hormon sentez ve sekresyonunun görülmesi.
- 12- Hayvan modellerinde tümör transplantasyonu sonrasında in vivo hormon yapımının gösterilmesi.

1. Tümör tarafından protein hormon veya hormon prekürsörlerinin artmış üretimi

Birçok normal hücre otokrin veya parakrin fonksiyonları olduğu düşünülen çok küçük miktarlarda protein hormon veya prekürsörünü sentezler. Tümör hücrelerince sentezlenen benzer hormon prekürsörlerinin ise biyolojik aktiviteleri normal hücrelerde sentezlenen potent hormona kıyasla çok daha düşüktür, ancak sentezlenen molekül miktarı çok yüksektir. Paraneoplaziyle seyreden bir kısım tümörlerde ya bu şekilde düşük biyoaktifiteli prekürsörler aşırı sentezlenmektedir ya da prekürsör moleküller daha potent ürün

veya ürünlere dönüşmektedir⁸⁻¹⁰. Endokrinolojik paraneoplaziler genellikle bu mekanizma temelinde gelişmektedir (Tablo 3) ve buna en iyi örnek sıklıkla küçük hücreli akciğer kanserlerinde (KHAK) görülen paraneoplastik Cushing sendromudur. KHAK'lerinin yaklaşık üçte birinde kanda ACTH ve POMC düzeyi yüksektir, ancak bunların sadece %1-2'sinde klinik Cushing sendromu ortaya çıkmaktadır⁷. Bunun nedeni tümör hücrelerince kana salınan ACTH-benzeri maddelerin biyolojik aktivitelerinin çok düşük oluşudur. Normal hücrelerdeki POMC geni 3 ekzon içermektedir. P1 ekzonu upstream promotör'ü, P2 ekzonu translasyon başlatıcısı

Tablo 3. Sık görülen endokrin paraneoplaziler

SİSTEM	PARANEOPLAZİ	MEKANİZMA	İLİŞKİLİ TÜMÖR
ENDOKRİN	Cushingsendromu	Tümör tarafından ACTH ve benzer özellikte hormon/hormon prekürsörü üretimi	Küçük hücreli akciğer kanseri ve bronşia lkarinoid (%50-60), timus, pankreas, adrenal, meduller tiroid kanseri, GİS, over
	Hiperkalsemi	Tümör tarafından PTHrP üretimi, osteoklastları aktive eden sitokinlerin salınımı, artmış 1,25(OH) ₂ Vitamin D sentezi	Akciğer kanseri (özellikle skuamoz hücreli), renal hücreli kanser, lenfoma ve lösemiler, multipl miyelom, meme, over, baş-boyun tümörleri, prostat kanserleri
	Uyumsuz ADH salınımı sendromu	Tümör tarafından ADH üretimi	Küçük hücreli akciğer kanseri, lenfomalar, mezotelyoma, mesane, timüs, prostat, pankreas, GİS, baş-boyun, endometrium, beyin, meme kanserleri
	Hipoglisemi	Tümör tarafından IGF-II üretimi	Mezenkimal tümörler ve hepatik sarkomlar (%60-70), adrenal, GİS, akciğer kanserleri, lenfoma ve lösemiler
	Jinekomasti	Tümör tarafından CG üretimi	Akciğer, hepatosellüler kanser, renal hücreli kanser
	Akromegali	Tümör tarafından GHRH üretimi	Bronşial karsinoid, pankreas adacık tümörleri

GİS, gastrointestinal sistem; PTHrP, parathormon ilişkili peptid; ADH, antiüretik hormon; IGF, insülin-benzeri büyüme faktörü; CG, koryonikgonadotropin; GHRH, büyüme hormonu salgılatıcı hormon)

Tablo 4. Sık görülen nörolojik paraneoplaziler

SİSTEM	PARANEOPLAZİ	İLİŞKİLİ ANTİKORLAR	İLİŞKİLİ TÜMÖR
SİNİR SİSTEMİ	Limbik ensefalit	anti-Hu (özellikle küçük hücreli akciğer kanseriyle) anti-Ma2 (özellikle testiküler germ hücreli tümörlerle) anti-CRMP5 (anti-CV2) anti-amfifizin	Küçük hücreli akciğer kanseri (%40-50), testiküler germ hücreli tümörler (%20), meme (%8), timoma, teratom, Hodgkin lenfoma
	Paraneoplastik serebellar dejenerasyon	anti-Yo, anti-Hu, anti-CRMP5 (anti-CV2) anti-Ma, anti-Tr, anti-Ri, anti-VGCC anti-mGluR1	Küçük hücreli akciğer kanseri, jinekolojik tümörler, Hodgkin lenfoma
	Lamber Eatonmiyasteni sendromu	anti-VGCC (P/Q tipi)	Küçük hücreli akciğer kanseri (%3), prostat, serviks, lenfomalar, adenokarsinomlar
	Miyastenia gravis	anti-AchR	Timoma (%15)
	Otonom nöropati	anti-Hu, anti-CRMP5 (anti-CV2), anti-nAchR anti-amfifizin	Küçük hücreli akciğer kanseri, timoma
	Subakut (periferik) duyuusal nöropati	anti-Hu, anti-CRMP5 (anti-CV2) anti-amfifizin	Akciğer kanseri (%70-80; genellikle küçük hücreli akciğer kanseri), meme, over, sarkomlar, Hodgkin lenfoma

Tablo 5. Sık görülen dermatolojik ve romatolojik paraneoplaziler

SİSTEM	PARANEOPLAZİ	KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	İLİŞKİLİ TÜMÖR
ÇİLT-KAS VE EKLEM	Akantozis nigrikans	Genellikle aksilla, inguinal, boyun ve ense gibi fleksör alanlarda ciltte kalınlaşma ve koyu kahverengi-kadifemsi hiperpigmentasyon; oral papillomatozis (%30), büyük eklemlerin dorsal yüzlerinde ve avuç içlerinde buruşukluk (tripe palms)	Abdominal adenokarsinomları olguların %90'ından sorumludur (en sık %60 ile mide kanseri), akciğer kanseri (2. sırada) gelmektedir; jinekolojik tümörler, meme, over, lenfomalar
	Dermatomyozit	Heliotrop raş; Gottron papülleri; yüz, boyun, göğüs, ense ve omuzlarda eritematöz döküntü (V belirtisi ve Şal belirtisi); periungual telanjiektaziler; proksimal kas güçsüzlüğü	Over, meme, akciğer, GIS, lenfomalar
	Eritrodermi	Yaygın eritem ve skuamalarla karakterize ekfoliyatif dermatit	Lenfoma ve lösemiler (özellikle kutanöz T-hücreli lenfoma), akciğer, hepatosellüler kanser, kolon, prostat, tiroid, pankreas, mide
	Hipertrofik osteoartropati	Uzun kemiklerde subperiostal yeni kemik oluşumu (genellikle ağrı ve şişme eşlik eder); parmaklarda çomaklaşma (%90)	Akciğer kanseri (olguların %80'i; genellikle küçük hücreli-dışı karsinom), nazofarenks, renal hücreli kanser, mezotelyoma, GIS, melanom, timus, Hodgkin lenfoma
	Lökositoklastik vaskülit	Sıklıkla alt ekstremitelerde palpabl purpura; etkilenen alanlarda siyanoz, ülserleşme ve ağrı; renal yetersizlik	Lenfoma ve lösemiler, multipl miyeloma, akciğer kanseri (sıklıkla skuamoz hücreli), renal hücreli kanser
	Paraneoplastik pemfigus	Ciddi mukozal erozyonlar ve stomatit; kutanöz kabarcıklar ve erozyonlar, eritemamultiforme-benzeri lezyonlar	NHL, KLL, timoma, Castleman hastalığı, folliküler dendritik-hücreli sarkom
	Leser-Trélat sendromu	Ani başlangıçlı ve hızlı ilerleyen, yaygın seboreik keratoz; sıklıkla akantozisnigrikansla birlikte	Mide, kolon, lenfomalar, meme
	Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz)	Akut başlangıçlı ateş ve nötrofilik lökositoz; sıklıkla yüz, boyun ve üst ekstremitelerde eritematöz, iyi-sınırlı, ağrılı ve akıntılı kutanöz plaklar	Lösemiler (en sık AML), lenfomalar, multipl miyelom, MDS, jinekolojik tümörler, genitoüriner sistem tümörleri, meme, GIS

GIS: Gastrointestinal sistem, NHL: Non-hodgkinlenfoma, KLL: Kronik lenfositik lösemi, AML: Akut miyeloblastik lösemi, MDS: Miyelodisplastiksendrom)

ve P3 ekzonu da periferik ise downstream promoter'ı olarak görev yapmaktadır. Normal hipofiz dokusunda P2 dominant iken, ektopik ACTH sendromuna yol açan tümör dokusunda P1'in ön planda olduğu görülmüştür. Normal periferik hücrelerde P3'ün kontrolü altında az miktarda ACTH-ilişkili moleküller üretilirken, tümör dokusunda artmış upstream promoter P1'in etkisiyle kontrolsüz üretim gerçekleşmektedir⁹⁻¹¹. Tümör hücrelerinde POMC'in sentez sürecindeki bu farklılık nedeniyle yüksek oranlarda üretilse dahi molekülde genetik instabilite ve işlevsel yetersizlik ortaya çıkmaktadır ki, yapılan çalışmalarda tümör hücreleri tarafından üretilen ve kana salınan bu ACTH-like materyalin düşük biyoaktiviteye sahip POMC fragmanları olduğu gösterilmiştir¹²⁻¹⁴. KHAK'larının küçük bir kısmı (muhtemelen yüksek endoproteaz aktivitesine sahip olanlar) bu yüksek miktarda sentezlenen ancak düşük biyolojik aktiviteye sahip POMC'i biyolojik olarak aktif ACTH molekülüne dönüştürmekte ve özellikle bu hastalarda ektopik ACTH sendromuna bağlı Cushing sendromu ortaya çıkmaktadır^{10,15}.

2. Tümörün indüklediği artmış steroid metabolizması

Tümörün steroid metabolizmasını indükleyen bir enzim üreterek steroid prekürsörlerinden aktif hormon sentezine yol açması nadir görülen bir paraneoplazi mekanizmasıdır. Özellikle lenfomalarda tümör hücreleri yüksek oranlarda 1 α -hidroksilaz enzimi eksprese ederler. Buna bağlı olarak 25-(OH)₂ vitamin D'den 1,25-(OH)₂ vitamin D sentezi artmıştır. Bu hastalarda hümöral hiperkalsemi görülür ve serum 1,25-(OH)₂ vitamin D düzeyleri yüksektir¹⁶. Bazı granülatöz hastalıklarda da makrofajlar benzer mekanizma ile hiperkalsemiye yol açabilmektedir¹⁷. Daha nadir görülen diğer bir örnek ise bazı hepatosellüler karsinom ve testis tümörü olgularında görülen artmış aromataz aktivitesidir¹⁸⁻²⁰. Bu durumda enzim indüksiyonuna bağlı olarak testosteron ve androstenedion gibi androjenlerin östrojenlere dönüşümü artmakta ve paraneoplastik jinekoma ortaya çıkmaktadır.

3. Tümör tarafından enzim veya fetal proteinlerin artmış üretimi

Bazı kanserler fetal yaşamda embriyonik hücreler tarafından fizyolojik olarak eksprese edilen, erişkin hücrelerinde eksprese edilmeyen

Tablo 6. Sık görülen hematolojik paraneoplaziler

SİSTEM	PARANEOPLAZİ	MEKANİZMA	İLİŞKİLİ TÜMÖR
HEMATOLOJİK	Eritrositoz	Tümör tarafından EPO üretimi	Renal hücreli kanser, hepatosellüler kanser, serebellarhemanjiyom
	Granülositoz	Tümör tarafından G-CSF üretimi	Akciğer, GİS, beyin, melanom, Hodgkinlenfoma, sarkomlar, jinekolojik tümörler, genitoüriner sistem tümörleri
	Eozinofili	Tümör tarafından GM-CSF, IL-3 ve IL-6 üretimi	Lenfomalar (en sık Hodgkin ve mycosisfungoides), tiroid, GIS, hepatosellüler kanser, meme, akciğer, genitoüriner sistem tümörleri
	Trombositoz	Tümör tarafından trombopoetin ve IL-6 üretimi	Lenfomalar ve lösemiler, akciğer, GIS, meme, renal hücreli kanser, baş-boyun tümörleri, mezotelyoma, beyin tümörü
	Tromboflebit	Tümör tarafından pıhtılaşma faktörlerinin artmış üretimi veya aktivasyonu, doku faktörü ve müsin salınımı, fibrinolitik sistem elemanlarının artmış katabolizması, trombositoz ve trombosit aktivasyonu	Pankreas, mide, over, prostat, akciğer, hepatosellüler kanser
	Nonbakteriyel trombotik endokardit	Bilinmiyor, hiperkoagulabilite? Dissemine intravasküler kagülasyon	İleri evre kanserler

EPO: eritropoetin, G-CSF: granülosit-koloni stimüle edici faktör, GM-CSF: granülosit ve makrofaj-koloni stimüle edici faktör, IL: interlökin

fetal proteinleri üretirler. Bu moleküller nadiren PS kliniğine yol açarlar ve klinik pratikte genellikle tümör belirteci olarak kullanılırlar (örneğin karsinoembriyonik antijen-CEA, alfa-feto protein-AFP ve alkalenfosfataz gibi)¹⁰.

4. Tümör tarafından artmış sitokin üretimi

Normal koşullarda parakrin ve otokrin fonksiyonları olan bazı sitokinler, tümör hücreleri tarafından sentezlenerek paraneoplazilere yol açabilir. Özellikle hematolojik malinitelerde ve bazı solid tümörlerde görülen osteoklastları aktive ederek hümeora hiperkalsemiye yol açan başlıca sitokinler IL-1, 3 ve 6, prostaglandinler, TGF- α , TNF- α (lenfotoksin) ve TNF- β (kaşektin)'dir^{11,21}. Lökositoz ise sıklıkla hematolojik maliniteler, akciğer, pankreas ve mide tümörlerinde görülen bir paraneoplazidir. Paraneoplastik lökositozdan tümör hücrelerince üretilen G-CSF, GM-CSF, IL-1 ve 3 sorumlu tutulmaktadır²²

5. Tümörün antikor yapımını uyarması

İmmün sistem vücudtaki tümör hücrelerine karşı harekete geçtiğinde antikor üretimi başlar. Normal koşullarda gelişen antikorlar tümör hücrelerini tanıyaya ve yok etmeye programlanmıştır, ancak tümör hücreleri normal doku antijenlerine benzer yapıda çok sayıda antijen ekspres ederler. Bu durumda ortaya çıkan antikorlar sağlıklı doku antijenleriyle çapraz-reaksiyona girerek doku hasarına neden olurlar^{23,24}. Özellikle nörolojik PS'lardan bu mekanizma sorumlu tutulmaktadır (Tablo 4). Ancak sadece çapraz-reaksiyon sonucu antikor üretimi ile PS'ların patogenezi açıklamanın bazı zorlukları vardır. Bunlar;

1) Tek bir antikor birden fazla PS'la ilişkili olabilir,

2) bir PS farklı hastalarda farklı antikorlarla ilişkili olabilir,

3) herhangi bir klinik belirti veya bulguya yol açmaksızın antikorlar bulunabilir,

4) PS olmasına rağmen herhangi bir antikor bulunmayabilir,

5) antikorlar büyük protein molekülleri oldukları için sağlam kan damarlarından dışarı çıkarak veya kan-beyin bariyerinden geçerek merkezi sinir sistemini etkileyen sendromlara yol açmaları beklenmeyebilir,

6) nadir istisnalar dışında saflaştırılmış antikorların deney hayvanlarına pasif transferi herhangi bir PS'a yol açmamıştır. Tüm bu soru işaretlerine rağmen efektif antitümöral tedavi (cerrahi/kemoterapi/radyoterapi) ile tümöral kitlenin ortadan kaldırılması ya da regresyonunun (diğer bir deyişle antijen kaynağının yok edilmesinin) mevcut sendromda remisyon sağlaması ve tümör rekürrensi ile sendromun da tekrar ortaya çıkışı; ayrıca plazmaferez, intravenöz immunglobulinler ve immunsupresif tedavi (azotioprin ve kortikosteroidler) ile bu antikorları içeren bazı hastalarda sendroma bağlı yakınmaların ve bulguların gerilemesi bu antikor gelişimi ile sendrom arasındaki ilişkinin en önemli kanıtları olarak görülmektedir²⁵.

6. Bilinmeyen mekanizmalar

Ateş, disguzi, anoreksi, kaşeksi, Sweet sendromu, akut nekrotizan miyopati ve hipertrofik osteoartropati patogenezi tam olarak bilinmeyen paraneoplazilerdir^{9,10}.

Sonuç

Paraneoplaziler kanserli hastalarda hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir ve çok çeşitli belirti ve bulgulara yol açabilir. Dolayısıyla birçok daldan hekim bu tablolarla karşılaşabilir.

Özellikle ilk prezentasyonu paraneoplaziyle olan hastalarda altta yatan malinenin erken dönemde saptanabilmesi açısından ve ölüme yol açabilecek derecede ciddi paraneoplazilerin erken tanı ve tedavisinin hayat kurtarıcı olması dolayısıyla paraneoplazilerin iyi bilinmesi önemlidir. Paraneoplazilerin gelişim mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, ancak paraneoplazilerle ilgili klinik ve prelinik çalışmalara ağırlık verilmesi ve hücre biyolojisi hakkında bildiklerimizin artması ile gerçekleşebilir. Bu sayede özellikle mortalite ve morbiditeye yol açan paraneoplazilere yönelik tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi mümkün olabilir.

Kaynaklar

- Darnell RB, Posner JB: Paraneoplastic syndromes. 1. baskı. New York. Oxford University Press, 2011;3-29.
- Auche M: Desnevrites peripherique schezles cancreux. Rev Med 1890;10:785-807.
- Guichard A, Vignon G: La Polyradiculonéurite cancéreus emétastatique. J Med Lyon 1949;30:197-207.
- Cabanne F, Fayolle J, Guichard A, Tommasi M: Polyneuritis in cancer patients. And neoplastic polyneuritis; three case reports. Lyon Med 1956;88:309-29.
- Nathanson L, Hall TC: Introduction: paraneoplastic syndromes. Semin Oncol 1997;24:265-8.
- Lipsett MB, Odell WD, Rosenberg LE, Waldmann TA: Humoral syndrome sassociated with non-endocrine tumors. Ann Intern Med 1964;61:733-56.
- Becker KL, Silva OL: Paraneoplastic endocrine syndromes. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Ed.Becker KL. 3. baskı. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2001;2004-15.
- Odell WD, Wolfsen A, Yoshimoto Y, et al: Ectopic peptide synthesis: a universal concomitant of neoplasia. Trans Assoc Am Physicians 1977;90:204-27.
- Braunstein GD: Ectopic hormoneproduction. Endocrinology and Metabolism. Eds. Felig P, Frohman LA. 4. baskı. NewYork. McGraw-Hill, 2001;1383-426.
- Odell WD: Paraneoplastic Syndromes. Holland-Frei Cancer Medicine. Eds. Bast RCJr, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E III. 5. baskı. Hamilton (ON). BC Decker, 2000;777-89.
- Stricker TP, Kumar V: Neoplasia. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Eds. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. 8. baskı. Philadelphia. Elsevier Saunders, 2009;259-331.
- Ratter SJ, Gillies G, Hope J, et al: Pro-opiocortinrelatedpeptides in human-pituitary and ectopic ACTH secreting tumours. Clin Endocrinol (Oxf) 1983;18:211-8.
- Kleber G, Höllt V, Oelkers W, Quabbe HJ: Elevated plasma and tissue concentrations of beta-endorphinand beta-lipotropin associated with an ectopicACTH-producing lung tumor. Horm Metab Res 1980;12:385-9.
- White A, Clark AJ: Thecellular and molecular basis of the ectopic ACTH syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 1993;39:131-41.
- Delisle L, Boyer MJ, Warr D, et al: Ectopic corticotropin syndrome and small-cell carcinoma of the lung. Clinical features, outcome, and complications. Arch Intern Med 1993;153:746-52.
- Seymour JF, Gagel RF: Calcitriol: themajorhumoralmediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. Blood 1993;82:1383-94.
- Sharma OP: Hypercalcemia in granulomatousdisorders: a clinicalreview. Curr Opin Pulm Med 2000;6:442-7.
- Muramori K, Taguchi S, Taguchi T, et al: High aromatase activity and over expression of epidermal growth factor receptor in fibrolamellar hepatocellular carcinoma in a child. J Pediatr Hematol Oncol 2011;33:195-7.
- Berensztein E, Belgorosky A, de Dávila MT, Rivarola MA: Testicular steroid biosynthesis in a boy with a large cell calcifying Sertolicell tumor producing prepubertal gynecomastia. Steroids 1995;60:220-5.
- Coen P, Kulin H, Ballantine T: An aromatase-producing sex-cord tumor resulting in prepubertal gynecomastia. N Engl J Med 1991;324:317-22.
- Stewart AF: Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005;352:373-9.
- Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, et al: Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. Cancer 2001;92:2399-405.
- Dalmau J, Gultekin HS, Posner JB: Paraneoplastic neurologic syndromes: pathogenesis and physiopathology. Brain Pathol 1999;9:275-84.
- de Beukelaar JW, Sillevs Smitt PA: Managing paraneoplastic neurological disorders. Oncologist 2006;11:292-305.
- Tarin D: Update on clinical and mechanistic aspects of paraneoplastic syndromes. Cancer Metastasis Rev 2013;20.