

Zespoły paranowotworowe w nowotworach ginekologicznych

Paraneoplastic syndromes in gynecologic cancers

Паранеопластические синдромы в гинекологических раках

¹ Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Drews

² Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Janina Markowska

Correspondence to: Dr hab. n. med. Anna Markowska, Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych UM im. K. Marcinkowskiego, ul. Polna 33, 60-535 Poznań, e-mail: annamarkowska@vp.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Zespoły paranowotworowe (ZP) są to objawy ze strony różnych tkanek i narządów, towarzyszące nowotworom na różnych etapach ich rozwoju. Mogą wyprzedzać o kilka miesięcy lub nawet lat rozwój raka, mogą być stwierdzone w czasie diagnostyki lub leczenia nowotworu złośliwego, a także wyprzedzać jego nawrót po leczeniu. Za najczęstszy mechanizm ich powstawania uważa się zaburzenia w układzie endokrynnym lub autoimmunologicznym. Mechanizm endokrynni polega na wydzielaniu przez guz hormonów, ich prekursorów lub cytokin (ADH, PTHrP, PTH, ACTH, IL-1, IL-6, TNF). W wyniku mechanizmów immunologicznych dochodzi do powstania przeciwciał przeciwko antygenom własnych zdrowych tkanek, na przykład w ZP neurologicznych stwierdza się przeciwciała anty-Yo, anty-CV2 i anty-Ri. Wśród wielu zespołów paranowotworowych występujących w przebiegu nowotworów narządów płciowych kobiet najczęściej obserwuje się zespoły endokrynologiczne, prowadzące do dysregulacji hormonalnej, neurologiczne, w wyniku których stwierdza się niekiedy ciężkie zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, hematologiczne, spośród których najczęstsze są zaburzenia zatorowo-zakrzepowe, oraz ZP dermatologiczne. Do innych ZP związanych między innymi z odżywianiem i metabolizmem zalicza się zespół wyniszczenia nowotworowego, stwierdzany w przebiegu zaawansowanego raka jajnika i szyjki macicy.

Słowa kluczowe: zespół paranowotworowy, rak jajnika, rak endometrium, rak piersi, rak szyjki macicy

Summary

Paraneoplastic syndromes (PS) involve signs and symptoms from various organs, which accompany tumors at various stages of their development: they may precede the development of cancer by a few months or even years, may be detected during the diagnosis or treatment of a malignant tumor, or they may precede its relapse following treatment. The most frequent mechanism of their development is thought to involve disturbances in the endocrine or autoimmune system, due to the hormones secreted by the tumors, their precursors or cytokines (secretion of ADH, PTHrP, PTH, ACTH, IL-1, IL-6, TNF). Immune mechanisms result in the development of antibodies specific for antigens of own healthy tissues, e.g. in neurologic PS antibodies are detected which are specific for Yo, CV2 and Ri. Among many types of PS in tumors of female genital organs, the most frequent ones involve endocrine syndromes leading to hormonal dysregulation, neurologic ones which result in occasionally severe disturbances of the central nervous system, hematologic PS, the most common one being thromboembolic lesions, and dermatological PS. The other PS found in early and, more frequently, in more advanced cancer include the syndrome of neoplastic cachexia, sometimes encountered in ovarian and cervical cancer.

Key words: paraneoplastic syndromes, ovarian cancer, endometrial cancer, breast cancer, cervical cancer

Содержание

Паранеопластические синдромы (ЗР) являются симптомами различных тканей и органов, сопровождаемыми опухолями на разных этапах их развития. Они могут на несколько месяцев или даже лет опережать развитие рака, могут быть обнаружены в момент диагностирования или лечения злокачественной опухоли, а также опережать его рецидив после лечения. Самым частым механизмом их возникновения считается расстройство в эндокринной или аутоиммунной системе. Эндокринный механизм заключается в выделении опухолью гормонов, их прекурсоров или цитокинов (ADH, PTHrP, PTH, АСТН, IL-1, IL-6, TNF). В результате иммунных механизмов происходит формирование антител против антигенов собственной здоровой ткани, например в неврологических ЗР обнаруживаются антитела анти-Yo, анти-CV2 и анти-Ri. Среди многих паранеопластических синдромов, возникающих в течении гинекологического рака у женщин наиболее часто наблюдаются эндокринные синдромы, ведущие к гормональной, неврологической дерегуляции, в результате которой обнаруживаются иногда серьезные нарушения центральной нервной системы, гематологии, среди которых наиболее распространенными являются тромбоэмболические нарушения, и дерматологические ЗР. Среди других ЗР, связанных, в частности, с питанием и метаболизмом находится синдром кахексии, обнаруженный в течении распространенного рака яичника и шейки матки.

Ключевые слова: паранеопластический синдром, рак яичника, рак эндометрия, рак молочной железы, рак шейки матки

WSTĘP

Zespoły paranowotworowe (ZP) to niespecyficzne, patologiczne objawy, dotyczące różnych tkanek, układów i narządów, towarzyszące nowotworom, niemające bezpośredniego związku z ich pierwotną lokalizacją. Mogą występować w stadium przedklinicznym nowotworu (kilka miesięcy lub nawet lat przed rozpoznaniem), równoległe ze zdiagnozowanym i leczonym nowotworem, a także w nawrocie choroby, po leczeniu przeciwnowotworowym. Częstość występowania zespołów paranowotworowych jest różna – podawane są wartości wynoszące od 1 do 15%, średnio 8%^(1,2).

Za najczęstszy mechanizm powstawania ZP uważa się zaburzenia w układzie endokrynnym lub autoimmunologicznym. W zespołach endokrynologicznych komórki guza pierwotnego lub zmian przerzutowych wydzielają hormony, peptydy lub cytokiny, powodując efekty związane z ich aktywnością w stosunku do tkanek docelowych. W zespołach o mechanizmie immunologicznym obecność komórek nowotworowych indukuje produkcję przeciwciał przeciwko antygenom zdrowych tkanek, czego konsekwencją jest patologiczna odpowiedź immunologiczna: komórkowa i humoralna^(3,4).

Częstość występowania zespołów paranowotworowych jest różna – często są one związane ze specyficznym typem nowotworu, ale stwierdza się je również w innych typach nowotworów złośliwych. Rak piersi, a następnie złośliwe nowotwory „ginekologiczne” zajmują drugie i trzecie miejsce po drobnokomórkowym raku płuca, jeśli chodzi o częstość stwierdzanych ZP⁽¹⁾.

Istnieją dwa zasadnicze podziały zespołów paranowotworowych. Pierwszy z nich uwzględnia mechanizm powstawania objawów, składających się na dany zespół. Drugi bierze pod uwagę rodzaj tkanki czy układu, z którego

INTRODUCTION

Paraneoplastic syndromes (PS) are nonspecific, pathologic symptoms that involve various tissues, systems and organs, and accompany tumors, yet are not directly related to their original location in the body. They may precede the clinical presentation of cancer by several months or even years, manifest at the same time as the diagnosed and treated tumor, or in relapse stage following treatment. PS incidence is on average 8%, the cited values ranging from 1 to 15%^(1,2).

The most common mechanism of PS development is believed to involve endocrine or autoimmune disorders. In the endocrine syndromes, the cells of the primary tumor or its metastases secrete hormones, peptides or cytokines thereby affecting the target tissues. In the autoimmune syndromes, the presence of cancer cells induces the production of antibodies specific for antigens of own healthy tissues, resulting in a pathologic immunity response, both antibody-mediated and cell-mediated^(3,4).

The incidence of paraneoplastic syndromes varies, they are often related to specific types of cancer, but may also be found in other malignant tumors. Small-cell lung cancer (SCLC), followed by breast cancer and malignant gynecologic cancers are the types most commonly accompanied by PS⁽¹⁾.

Paraneoplastic syndromes are basically classified in two ways. The first classification is according to the underlying mechanism. The other one is according to the type of tissue or system predominantly involved in its clinical presentation. The latter classification has been used in the overview of the most frequent PS associated with the malignant tumors found in gynecologic oncologic patients.

objawy dominują w obrazie danego zespołu paranowotworowego. Tej drugiej klasyfikacji użyto, przedstawiając poniżej ZP najczęściej związane z nowotworami złośliwymi występującymi u kobiet leczonych przez ginekologa onkologa.

ENDOKRYNOLOGICZNE ZESPOŁY PARANOWOTWOROWE

Spowodowane są one zwykle wydzielaniem przez tkankę nowotworową hormonów i ich prekursorów, co prowadzi do dysfunkcji gospodarki hormonalnej. Zazwyczaj wykrywane są u pacjentów ze zdiagnozowanym już rakiem^(5,6) i obejmują kilka zespołów:

1. **Zespół SIADH** (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*) – zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ADH). Patomechanizm tego zespołu związany jest z wysokim wydzielaniem ADH, co prowadzi do retencji wody i sodu, a w następstwie do hiperwolemii, co skutkuje z kolei zahamowaniem produkcji aldosteronu i zmniejszeniem wchłaniania zwrotnego sodu w nerkach. Stężenie sodu poniżej 125 mEq/l związane jest z ciężkimi objawami klinicznymi, głównie ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takimi jak zmęczenie, otępienie, zaburzenia świadomości, a nawet śpiączka^(1,7). Zespół ten skorelowany jest często z rakiem endometrium i piersi^(1,8).
2. **Zespół hiperkalcemii** – spowodowany jest nadmiernym uwalnianiem wapnia z kości na skutek ektopowej sekrecji peptydu parathormonopodobnego (PTHrP) lub parathormonu (PTH). Ciężkie objawy kliniczne, takie jak zaburzenia rytmu serca, zaburzenia świadomości i objawy moczówki prostej, występują głównie przy stężeniu wapnia w surowicy $\geq 14,0$ mg/dl. Hiperkalcemia jest najczęściej obserwowana w przebiegu raka piersi, szyjki, endometrium i jajnika^(1,5,6,9). Dziewięćdziesiąt procent przypadków hiperkalcemii spowodowanych jest przez uogólnioną osteolizę związaną z aktywacją hormonalną osteoklastów w całym kośćcu bez konieczności obecności zmian przerzutowych do kości.
3. **Zespół Cushinga** – występuje na skutek ektopowego wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), co prowadzi do stałego, wysokiego stężenia kortyzolu w surowicy krwi. Klinicznie charakterystyczny jest przyrost masy ciała z nagromadzeniem tłuszczu w okolicy karku, tułowia i twarzy. Odnotowuje się zaburzenia gospodarki glukozy i nadciśnienie tętnicze. Zespół Cushinga stwierdza się w wielu nowotworach, w tym również w raku jajnika⁽¹⁰⁾.

NEUROLOGICZNE ZESPOŁY PARANOWOTWOROWE

Patomechanizm ich powstawania związany jest z pobudzeniem układu immunologicznego przez antygeny

ENDOCRINE PARANEOPLASTIC SYNDROMES

These usually occur due to the secretion of hormones and their precursors by tumor tissue, leading to a disturbed hormonal balance. They tend to be found in patients with an already diagnosed cancer^(5,6). A number of syndromes is distinguished in this category:

1. **Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)**. The pathomechanism behind this syndrome involves excessive release of the antidiuretic hormone, causing water and sodium retention, resulting in hypervolemia, leading, in turn, to inhibited production of aldosterone, and decreased renal sodium reabsorption. Sodium concentration lower than 125 mEq/L is connected with severe clinical manifestations, predominantly on the part of the central nervous system, such as fatigue, cataplexia, disorders of consciousness, or even coma^(1,7). This syndrome is often times correlated with endometrial and breast cancer^(1,8).
2. **Hypercalcemia** is a syndrome caused by excessive calcium release from the bone due to ectopic secretion of PTHrP or PTH. Severe clinical manifestations, including cardiac dysrhythmia, disorders of consciousness, and symptoms of diabetes insipidus, are mostly manifested at serum calcium level ≥ 14.0 mg/dl. Hypercalcemia is most frequently encountered in breast cancer, cervical cancer, endometrial cancer and ovarian cancer^(1,5,6,9). Ninety percent of hypercalcemia cases are caused by generalized osteolysis related to hormonal osteoclast activation in the entire skeletal frame, not necessarily by metastatic bone disease.
3. **Cushing's syndrome** occurs due to ectopic secretion of ACTH leading to a permanently elevated cortisol level in the blood serum, with the clinical manifestations of weight gain and the characteristic growth of fat pads in the cervicofacial (especially the back of the neck – the "buffalo hump", and the "moonface") area, and the trunk. Patients may also present with poor blood glucose control and hypertension. Ectopic Cushing's syndrome is found in many types of cancer, including breast cancer⁽¹⁰⁾.

NEUROLOGICAL PARANEOPLASTIC SYNDROMES

The pathomechanism behind the development of the neurological PS is connected to the stimulation of the immune system by the perineuronal antigens present in the malignant cells. The antigens are also present in the synaptic vesicles in the form of proteins involved in signal transmission within the neuromuscular junction⁽⁴⁾. The essential laboratory diagnostics consists in testing for perineuronal antibodies with the use of immunological methods. Among the numerous antibodies involved in the tumors of the female reproductive organs, the most

okoloneuronalne, występujące w komórkach nowotworów złośliwych. Antygeny te występują również w pęcherzykach synaptycznych jako białka uczestniczące w przekazywaniu sygnału w obrębie synapsy nerwowo-mięśniowej⁽⁴⁾. Podstawą diagnostyki laboratoryjnej tych ZP jest stwierdzenie obecności przeciwciał okoloneuronalnych, wykrywanych przy użyciu metod immunologicznych. Wśród wielu przeciwciał okoloneuronalnych w nowotworach „ginekologicznych” istotne są anty-Yo (*anti-Purkinje cell antibody*, PCA-1), których obecność stwierdzono w raku piersi, raku endometrium i jajnika, przeciwciała anty-CV2 (*collapsin response-mediated protein*), obecne w mięśniach macicy, anty-Ri (ANNA-2), obecne w raku piersi, oraz anty-amfifizyna, towarzysząca rakowi jajnika⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Wśród neurologicznych ZP wyróżnia się klinicznie następujące postaci:

1. **Podostre zwyrodnienie mózdzku** – spośród wszystkich nowotworów najczęściej związane jest ono z rakiem piersi, jajnika i endometrium. Jest to proces zapalny i degeneracyjny obejmujący zarówno półkule, jak i robaka, co powoduje zaburzenia równowagi, oczopląs, nudności, zawroty głowy i podwójne widzenie. Paraneoplastyczne zwyrodnienie mózdzku o miesiące, a nawet lata może wyprzedzać rozpoznanie nowotworu złośliwego, w tym raka piersi i jajnika oraz jasnokomórkowego raka endometrium. Rokowanie związane z zanikiem komórek Purkiniego i postępującą dysfunkcją mózdzku jest poważne. Diagnostowanie polega na wykluczeniu ognisk raka w ośrodkowym układzie nerwowym (TK, MRI) oraz na stwierdzeniu przeciwciał okoloneuronalnych⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Diagnoza nowotworu złośliwego leżącego u podłoża tego ZP często stawiana jest niestety dopiero w trakcie badania autopsyjnego, ze względu na jego stosunkowo szybki przebieg, nieodwracalny charakter oraz brak metod skutecznego leczenia⁽¹⁵⁾.
2. **Zapalenie układu limbicznego** – klinicznie przebiega z zaburzeniami pamięci, dezorientacją, psychozą i u połowy chorych z napadami padaczkowymi. Objawy kliniczne najczęściej wyprzedzają o kilka miesięcy rozpoznanie nowotworu, w tym raka piersi i jajnika oraz potworniaka niedojrzałego. Konieczne jest wykluczenie innej choroby mózgu, w tym w obrazowaniu TK i MRI oraz w badaniu przeciwciał przeciw kanałom potasowym^(4,16).
3. **Podostra paranowotworowa neuropatia czuciowa** – przebiegająca z zaburzeniami czucia, chodu, napięcia mięśni i, często, niedrożnością jelit. Jako zespół paranowotworowy występuje w przebiegu raka piersi i jajnika, wyprzedzając o kilka miesięcy ich wykrycie^(1,4).
4. **Paranowotworowe opsoklonie lub mioklonie** – obejmują głównie zaburzenia ruchowe gałek ocznych – drgania w różnych kierunkach, również po zamknięciu oczu oraz mimowolne skurcze ogniskowe lub uogólnione. Opsoklonie i mioklonie mogą być objawem rozwijającego się nowotworu mózgu (np. *neuroblastoma*)

significant ones include anti-Yo antibodies (also known as anti-Purkinje cell antibodies, PCA-1) which have been detected in breast cancer, endometrial cancer and ovarian cancer, anti-CV2 antibodies (collapsin response-mediated protein) found in uterine sarcoma, anti-Ri (ANNA-2) which are present in breast cancer, and anti-amphiphysin antibodies accompanying ovarian cancer⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Clinically, the following PS are distinguished:

1. **Subacute cerebellar degeneration (SCD)** which is most commonly associated with breast cancer, ovarian cancer and endometrial cancer. It is an inflammatory and degenerative process involving both the hemispheres and the vermis, resulting in balance disorders, nystagmus, nausea, and double vision. Paraneoplastic cerebellar degeneration may precede the diagnosis of malignancy by months or even years, especially in breast and ovarian cancer as well as in clear-cell carcinoma of the endometrium. The prognosis in the case of Purkinje-cell atrophy and advancing cerebellar dysfunction is grim. For the sake of diagnosis it is necessary to rule out the presence of cancer foci in the central nervous system with the use of CT and MRI, and to detect perineuronal antibodies⁽¹¹⁻¹⁴⁾. However, the underlying malignant tumor is frequently diagnosed only in the course of autopsy, as it is a relatively rapidly progressing, insidious and irreversible disease, with no efficacious therapy available⁽¹⁵⁾.
2. **Limbic encephalitis** is a condition involving such clinical manifestations as memory disorders, disorientation, and psychosis as well as epileptic seizures displayed by half of the affected patients. The clinical symptoms tend to precede by several months the diagnosis of a tumor, usually breast or ovarian cancer, or immature teratoma. Other brain diseases have to be ruled out with CT and MRI, and the patients need to be tested for voltage-gated potassium channel antibodies^(4,16).
3. **Subacute sensory neuropathy** in which patients present with sensory, walking and muscle tone disorders as well as, commonly, intestinal obstruction. It is a paraneoplastic syndrome accompanying breast and ovarian carcinomas, preceding by several months the diagnosis of the tumor^(1,4).
4. **Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome (OMS)**, predominantly involving oculomotor dysfunction (“dancing eyes”, i.e. fast, jiggling movements in different directions, also with eyes closed) as well as involuntary focal and generalized twitching. It may be due to a developing brain tumor, usually neuroblastoma, or a viral infection such as influenza. However, the syndrome has also been found in patients with breast and ovarian cancers^(4,17).

HEMATOLOGIC PARANEOPLASTIC SYNDROMES

Hematologic disorders are quite common in patients with tumors of the reproductive organs, yet not all of them can

lub też następstwem przebytej infekcji (grypa). Zespół ten stwierdzono również u chorych na raka piersi i jajnika^(4,17).

HEMATOLOGICZNE ZESPOŁY PARANOWOTWOROWE

Zaburzenia hematologiczne u chorych na nowotwory narządów płciowych występują dość często, ale nie wszystkie z nich można zaliczać do zespołów paranowotworowych. Większość z nich spowodowana jest rozwijającą się chorobą – krwawieniem z raka szyjki macicy lub endometrium. Do paranowotworowych zespołów hematologicznych zalicza się:

1. **Niedokrwistość** – wynika między innymi z zaburzonej erytropoezy, a jej przyczyny i obraz hematologiczny klasyfikują ją do niedokrwistości w przebiegu chorób przewlekłych. Uwalniane przez nowotwór cytokiny, w tym IL-1 i TNF, wpływają supresyjnie na erytropoezę⁽¹⁾. Za jej ujawnienie odpowiedzialne są również ograniczenia w podaży żelaza oraz zaburzenia jego wchłaniania i dystrybucji.
2. **Trombocytozę** – z poziomem płytek krwi powyżej 400×10^9 g/l. Spowodowana jest ona produkcją IL-6 przez tkankę nowotworową⁽¹⁸⁾.
3. **Zmiany zatorowo-zakrzepowe** – związek między chorobą nowotworową a zaburzeniem krzepnięcia po raz pierwszy opisał Arnold Trousseau w 1865 roku – rozpoznana u niego zakrzepica żył wyprzedziła rozpoznanie raka żołądka. Zaburzenia te są zwykle z jednej strony wynikiem współdziałania stymulacji układu krzepnięcia przez cytokiny proangiogenne i prozakrzepowego działania substancji wydzielanych przez guz, np. czynnika tkankowego (TF), a z drugiej strony uszkodzenia śródbłonnków przez chorobę nowotworową lub na skutek toksycznego działania chemioterapii. W wyniku patologicznej aktywacji układu krzepnięcia dochodzi do tworzenia się zakrzepów w mikro- i makrokrążeniu, a następnie zatorów o złym rokowaniu⁽¹⁹⁻²¹⁾. Najważniejszym, zagrażającym życiu zespołem w tej grupie jest zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), spowodowany patologiczną aktywacją układu krzepnięcia. W wielu przypadkach zmiany zatorowo-zakrzepowe wyprzedzają rozpoznanie raka. Występują one w raku endometrium i raku szyjki macicy^(20,21).

DERMATOLOGICZNE ZESPOŁY PARANOWOTWOROWE

Spośród zespołów paranowotworowych towarzyszących nowotworom ginekologicznym są one drugą grupą pod względem częstości występowania – po zespołach endokrynologicznych. Zespoły dermatologiczne cechuje duża heterogenność kliniczna. Istotne jest odróżnienie pierwotnie występujących zmian skórnych od

be classified as paraneoplastic syndromes. The majority are caused by the developing disease, especially by hemorrhage from the cervical or endometrial cancer. Hematologic PS include:

1. **Anemia**, commonly due to disturbed erythropoiesis. Due to its underlying causes and the hematologic picture place it is classified as anemia of chronic disease. The cytokines released by the tumor, including IL-1 and TNF, suppress erythropoiesis⁽¹⁾. Its underlying cause may also be depleted iron supply as well as disorders of iron absorption and distribution.
2. **Thrombocytosis**, when the platelet level exceeds 400×10^9 g/L. It results from tumor tissue producing IL-6⁽¹⁸⁾.
3. **Thromboembolic lesions**. The relation between neoplasm and coagulation disorders was first described in 1865 by Arnold Trousseau, who was diagnosed with deep vein thrombosis preceding a diagnosis of gastric cancer. The disorders usually have two underlying mechanisms, one being the correlated stimulation of the coagulation system by the pro-angiogenic cytokines, and the prothrombotic action of substances secreted by the tumor such as tissue factor (TF), the other – endothelial cell injury caused either by the disease itself or chemotherapy. Due to the pathologic activation of the coagulation system, embolic thrombus formation of poor prognosis is induced in micro- and macrocirculation⁽¹⁹⁻²¹⁾. Disseminated intravascular coagulation (DIC) is the most severe, life-threatening syndrome in this group. It the effect of pathological activation of coagulation mechanisms. In many cases, the thromboembolic lesions occur prior to cancer diagnosis. They are found in endometrial and cervical cancer^(20,21).

DERMATOLOGIC PARANEOPLASTIC SYNDROMES

Dermatologic PS are the second most common group of PS in patients with cancer of reproductive organs. They are characterized by considerable clinical heterogeneity. Primary skin lesions must be differentiated from the ones present in the advanced, metastasizing forms of the disease⁽²²⁾. Dermatologic symptoms may precede the diagnosis of malignancy by several months. The clinical manifestations include:

1. **Acanthosis nigricans**, where the skin, mainly in body folds such as the axillary and inguinal regions, and posterior folds of the neck, becomes overpigmented and thickened. The underlying cause is believed to be the epidermal growth factor receptor overexpression. It has been described to have been found in cases of ovarian, or, less frequently, breast cancer diagnosed thereafter⁽²²⁻²⁴⁾.
2. **Sweet's syndrome (SS or dermatitis herpetiformis)** presents with red, itching erythematous – infiltrative

stwierdzanych w zaawansowanej, przerzutowej chorobie⁽²²⁾. Zmiany paranowotworowe mogą wyprzedzać o kilka miesięcy diagnozę nowotworu złośliwego. Występują one klinicznie jako:

1. **Rogowacenie czarne (*acanthosis nigricans*)** – w jego przebiegu obserwuje się nadmierne rogowacenie i pigmentację głównie fałdów skórnych – dołów pachowych i pachwin oraz okolicy karku. Przyczyny tego zjawiska upatruje się w nadekspresji receptorów dla naskórkowych czynników wzrostu. Rogowacenie czarne opisano w przypadkach następowo wykrytego raka jajnika i, rzadziej, raka piersi⁽²²⁻²⁴⁾.
2. **Zespół Sweeta (*dermatitis herpetiformis*)** – objawia się on czerwonymi swędzącymi zmianami rumieniowo-naciekowymi na skórze, którym towarzyszy gorączka i podwyższona leukocytoza. Może występować w chorobach rozrostowych szpiku, opisano także jego występowanie w niezdiagnozowanym raku jajnika. Uważa się, że występowanie zespołu Sweeta u kobiet pomenopauzalnych jest wskazaniem do badań wykrywających nowotwór⁽²⁵⁾.

INNE ZESPOŁY PARANOWOTWOROWE

Inne zespoły paranowotworowe związane są z różnymi zaburzeniami metabolicznymi, zmianami hormonalnymi oraz nadmierną produkcją różnych cytokin. Należy do nich między innymi **zespół wyniszczenia paranowotworowego**, który może pojawić się we wczesnym, niezdiagnozowanym stadium raka, ale najczęściej towarzyszy zaawansowanym postaciom różnych nowotworów, w tym głównie nowotworom przewodu pokarmowego oraz jajnika i szyjki macicy. Zespół zaburzeń stanu odżywiania obejmuje szeroki zakres zmian. Cytokiny wydzielane przez nowotwór (TNF- α , IL-1 i IL-6) oraz przez organizm jako reakcja na obecność patologicznej tkanki (np. interferon γ) wpływają na zmniejszenie produkcji serotoniny, co powoduje z kolei brak odczuwania łaknienia i postępujący spadek masy ciała. Zmniejszone uczucie głodu może być także wynikiem zmian anatomicznych (stan podniedrożności jelita, wodobrzusze), co doprowadza do zwiększonej degradacji białek i tłuszczów, insulinooporności oraz braku odporności⁽²⁶⁾. Jednocześnie wymienione cytokiny nasilają procesy kataboliczne, głównie w obrębie tkanki mięśniowej i tłuszczowej.

PODSUMOWANIE

Zespoły paranowotworowe są heterogenną grupą patologicznych objawów i mogą dotyczyć różnych narządów i układów. Mogą być pierwszym objawem nierozpoznanego nowotworu złośliwego, przebiegać równolegle z rozpoznanym i leczonym nowotworem lub też występować w zaawansowanym stadium choroby. Ich analiza może ułatwiać wykrycie nowotworu w jego wczesnych stadiach, a przez to prowadzić do szybszego, a więc

plaques or nodules, accompanied by fever and leukocytosis. It may be found in myeloproliferative neoplasms, it has also been described to be found in undiagnosed cases of ovarian cancer. Sweet's syndrome found in postmenopausal patients is considered an indication for testing for neoplasm⁽²⁵⁾.

OTHER PARANEOPLASTIC SYNDROMES

Other paraneoplastic syndromes are related to various metabolic disorders, hormonal disorders, and excessive production of various cytokines. Among these, **neoplastic cachexia** is a major one, occasionally appearing at an early, undiagnosed stage of cancer, yet most commonly accompanying the advanced forms of various tumors, most characteristically gastrointestinal, ovarian and uterine cancer. Cachexial syndrome consists in a range of changes to the organism. Cytokines secreted by the tumor (TNF- α , IL-1, and IL-6) and by the organism in response to the presence of pathologic tissue (e.g. IFN- γ) decrease the production of serotonin, thereby causing loss of appetite and progressive weight loss. The diminished appetite may also result from anatomic changes (such as the condition following intestinal obstruction, ascites), leading to increased protein and fat degradation, insulin resistance and immunodeficiency⁽²⁶⁾. Simultaneously, the afore mentioned cytokines increase catabolic processes, mainly within the muscle and adipose tissue.

REVIEW

Paraneoplastic syndromes are a heterogeneous group comprising various pathological symptoms, and may involve various organs and systems. They may be the first manifestation of an undiagnosed malignant tumor, manifest simultaneously with a diagnosed cancer which is being treated, or occur in an advanced cancer. A thorough analysis of the symptoms may facilitate the diagnosis of cancer in its early stages, thus allowing a quicker and thereby more effective treatment. Even though they are found in various cancers, they are frequently bound to a specific disease type. The only available efficacious therapy of PS is effective treatment of the underlying tumor. Nonetheless, certain syndromes, such as hypercalcemia or DIC, are life-threatening conditions, and thereby require intensive symptomatic treatment, whereas others, including neoplastic cachexia, have to be treated to improve the oncologic patient's quality of life.

skuteczniejszego leczenia. Mimo że występują w różnych nowotworach, to często mają związek ze specyficznym typem choroby. Jedyną skuteczną metodą terapii jest efektywne leczenie wywołującego je nowotworu. Niektóre zespoły jednak, takie jak hiperkalcemia czy DIC, stanowią bezpośrednie zagrożenie życia, wymagają intensywnego leczenia objawowego, z kolei inne, takie jak kacheksja nowotworowa, wymagają takiego leczenia w celu poprawy jakości życia pacjenta onkologicznego.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Pelosof L.C., Gerber D.E.: Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85: 838–854.
2. Diaz E.S., Walts A.E., Karlan B.Y., Walsh C.S.: Venous thromboembolism during primary treatment of ovarian clear cell carcinoma is associated with decreased survival. *Gynecol. Oncol.* 2013; 131: 541–545.
3. Vicier C., Tabouret E., Tallert A. i wsp.: BetaHCG secretion by a pulmonary adenocarcinoma. *World J. Surg. Oncol.* 2013; 11: 228.
4. Michalak S., Kozubski W.: Neurologiczne zespoły paranowotworowe. *Pol. Przegl. Neurol.* 2008; 4: 26–31.
5. Savvari P., Peitsidis P., Alevizaki M. i wsp.: Paraneoplastic humorally mediated hypercalcemia induced by parathyroid hormone-related protein in gynecologic malignancies: a systematic review. *Onkologie* 2009; 32: 517–523.
6. McCormick T.C., Muffy T., Lu G., Shup B.: Aggressive small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type with hypercalcemia in pregnancy, treated with conservative surgery and chemotherapy. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19: 1339–1341.
7. Raftopoulos H.: Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer* 2007; 15: 1341–1347.
8. Garret C.A., Simpson T.A. Jr: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with vinorelbine therapy. *Ann. Pharmacother.* 1998; 32: 136–139.
9. Visnyei K., Shahrokni A., Hashmi S. i wsp.: A case of groans, moans and stones with malignant undertones: endometrioid carcinoma-associated hypercalcemia. *Oncol. Lett.* 2012; 3: 335–337.
10. Suzuki T., Ino K., Kikkawa F. i wsp.: Cushing's syndrome due to ovarian serous adenocarcinoma secreting multiple endocrine substances: a case report and immunohistochemical analysis. *Gynecol. Oncol.* 2003; 90: 662–666.
11. Cao Y., Abbas J., Wu X. i wsp.: Anti-Yo positive paraneoplastic cerebellar degeneration associated with ovarian carcinoma: case report and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 1999; 75: 178–183.
12. Rojas-Marcos J., Picard G., Chinchon D. i wsp.: Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression in breast cancer of patients with anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration. *Neuro Oncol.* 2012; 14: 506–510.
13. Dorn C., Knobloch C., Kupka M. i wsp.: Paraneoplastic neurological syndrome: patient with anti-Yo antibody and breast cancer: a case report. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2003; 269: 62–65.
14. Panegyres P.K., Graves A.: Anti-Yo and anti-glutamic acid decarboxylase antibodies presenting in carcinoma of the uterus with paraneoplastic cerebellar degeneration: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2012; 6: 155.
15. Russo A., Scalone S., Leonardi G.C. i wsp.: Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with ovarian cancer. *Oncol. Lett.* 2013; 5: 681–683.
16. Rubio-Agusti I., Salavert M., Bataller L.: Limbic encephalitis and related cortical syndromes. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2013; 15: 169–184.
17. Klaas J.P., Ahlskog J.E., Pittock S.J. i wsp.: Adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome. *Arch. Neurol.* 2012; 69: 1598–1607.
18. Allensworth S.K., Langstraat C.L., Martin J.R. i wsp.: Evaluating the prognostic significance of preoperative thrombocytosis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2013; 130: 499–504.
19. Tateo S., Mereu L., Salamano S. i wsp.: Ovarian cancer and venous thromboembolic risk. *Gynecol. Oncol.* 2005; 99: 119–125.
20. Wang X., Fu S., Freedman R.S., Kavanagh J.J.: Venous thromboembolism syndrome in gynecological cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2006; 16: 458–471.
21. Abu Saadeh F., Norris L., O'Toole S. i wsp.: Tumour expression of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in ovarian cancer – relationship with venous thrombosis risk. *Thromb. Res.* 2013; 132: 627–634.
22. Scheinfeld N.: A review of the cutaneous paraneoplastic associations and metastatic presentations of ovarian carcinoma. *Clin. Exp. Dermatol.* 2008; 33: 10–15.
23. Levine D., Miller S., Al-Dawsari N. i wsp.: Paraneoplastic dermatoses associated with gynecologic and breast malignancies. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2010; 65: 455–461.
24. Oh C.W., Yoon J., Kim C.Y.: Malignant acanthosis nigricans associated with ovarian cancer. *Case Rep. Dermatol.* 2010; 2: 103–109.
25. Fader A.N., Winder A.D., Sandadi S., Debernardo R.: Sweet's syndrome: a cutaneous harbinger of ovarian carcinoma. *J. Gynecol. Oncol.* 2012; 23: 288–290.
26. Tisdale M.J.: Cachexia in cancer patients. *Nat. Rev. Cancer* 2002; 2: 862–871.

Szanowni Prenumeratory!

Upamiętniamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów prenumerata czasopisma „**Current Gynecologic Oncology**”

– indeksowanego w Index Copernicus – umożliwiła doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego.

Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.