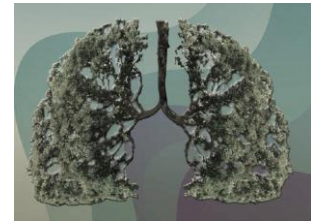




ΕΝΩΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΑΣ

ΕΤΗΣΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ



ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ παρaneoπλασματικά σύνδρομα

Βασίλειος Σ. Σκούρας, MD, PhD, FCCP
Πνευμονολόγος

Πνευμονολογική Κλινική, 401 ΓΣΝΑ
Α' Πνευμονολογική Κλινική, ΥΓΕΙΑ

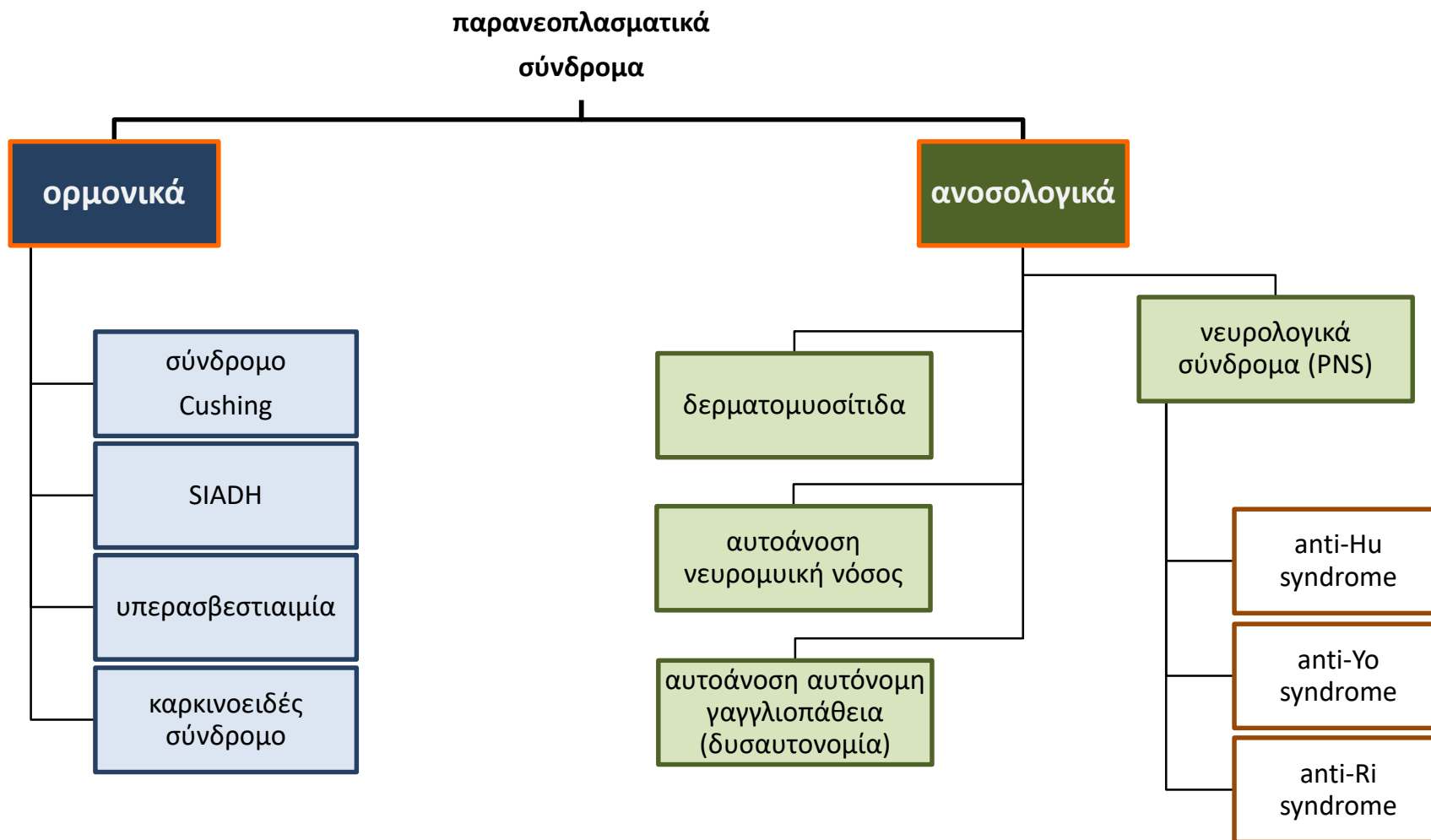
Παρανεοπλασματικά σύνδρομα

- ◆ επίδραση καρκίνου σε απομακρυσμένους ιστούς/όργανα – ΟΧΙ μέσω άμεσης διήθησης/απόφραξης/μετάστασης
- ◆ εμφάνιση κατά τη διάγνωση ή κατά την πορεία της νόσου
- ◆ αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα -> μειωμένη αποτελεσματικότητα θεραπείας αν παραμείνουν αδιάγνωστα
- ◆ έγκαιρη διάγνωση και παρέμβαση -> μείωση νοσηρότητας και ενίσχυση αποτελεσματικότητας θεραπείας (σε αρκετά σύνδρομα)
- ◆ σημαντική η έγκαιρη διάγνωση προκειμένου να επιτευχθεί το βέλτιστο δυνατό αποτέλεσμα

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα

Endocrine syndromes	SIADH Nonmetastatic hypercalcemia Cushing syndrome Gynecomastia Elevated levels of LH and FSH	Hypoglycemia Hyperthyroidism Carcinoid syndrome Hypercalcitonemia
Neurologic syndromes	Subacute sensory neuropathy Intestinal pseudoobstruction Lambert-Eaton myasthenia syndrome Cancer associated retinopathy	Encephalomyelitis Necrotizing myelopathy Mononeuritis multiplex
Skeletal syndromes	Hypertrophic osteoarthropathy	Clubbing
Renal syndromes	Glomerulonephritis Nephrotic syndrome Metabolic syndromes	Lactic acidosis Hypouricemia
Systemic syndromes	Anorexia and cachexia	Fever
Collagen-vascular syndromes	Dermatomyositis Systemic lupus erythematosus	Vasculitis Polymyositis
Cutaneous syndromes	Acquired hypertrichosis lanuginosa <i>Erythema gyratum repens</i> Erythema multiforme Tylosis Erythroderma	Exfoliative dermatitis <i>Acanthosis nigricans</i> Sweet's syndrome Pruritus and urticaria
Hematologic	Leucocytosis and eosinophilia Leukemoid reactions Thrombocytopenic purpura	Anemia Thrombocytosis
Coagulopathies	Disseminated intravascular coagulation	Thromboembolism

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα



Παρανεοπλασματικά σύνδρομα

ορμονικά

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα – **σύνδρομο Cushing**



- ◆ φεγγαροειδές προσωπείο
- ◆ ακμή
- ◆ ροδόχροες ραβδώσεις
- ◆ κεντρομελική αδυναμία
- ◆ περιφερικό οίδημα
- ◆ υπέρταση
- ◆ μεταβολική αλκάλωση & υποκαλιαιμία
- ◆ υπέρχρωση δέρματος
- ◆ αύξηση βάρους (απώλεια βάρους σε 10% των CS σε SCLC)

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα – **σύνδρομο Cushing**

- ◆ έκτοπη παραγωγή ACTH (σπάνια CT-RH)
- ◆ συνήθως σε **βρογχικό καρκινοειδές ή SCLC**
- ◆ SCLC: **κακή πρόγνωση**
- ◆ διάγνωση: αποκλεισμός ιατρογενούς CS + βιοχημικός έλεγχος
 - ελεύθερη κορτιζόλη ούρων 24ώρου
 - νυχτερινή κορτιζόλη σιέλου
 - δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη
(1mg κατά τη διάρκεια νύχτας ή 2mg/d για 2 ημέρες)
- ◆ βιοχημικά ευρήματα CS: 30-50% των ασθενών με SCLC
- ◆ κλινικά έκδηλο CS: **1.6-4.5%** των ασθενών με SCLC

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα – **σύνδρομο Cushing**

◆ σημασία αντιμετώπισης

- ✧ **υπερκορτιζολαιμία:** σημαντικό εμπόδιο στην αποτελεσματική αντιμετώπιση του καρκίνου λόγω αύξησης κινδύνου για επιπλοκές
 - **ευκαιριακές λοιμώξεις** (ανοσοκαταστολή)
 - **θρομβοεμβολική νόσος** (αύξηση παραγόντων πήξης II, V, VIII, IX, XI, XII) – κίνδυνος >2-4%

◆ θεραπευτική αντιμετώπιση

- ✧ **θεραπεία καρκίνου (εξαίρεση ή ΧΜΘ)**
- ✧ **φαρμακευτική μείωση επιπέδων κορτιζόλης αίματος**
 - metyrapone, ketoconazole, etomidate, mitotane, mifepristone
- ✧ **επινεφριδεκτομή άμφω (λαπαροσκοπική)**
 - θεραπεία υποκατάστασης γλυκοκορτικοειδών
 - προφύλαξη για PCP και μύκητες

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα – SIADH

- ◆ σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH (syndrome of inappropriate ADH)
- ◆ ↑ παραγωγή ADH σε 10-45% SCLC και 1% λοιπών τύπων
- ◆ συμπτώματα: **1-5%** ασθενών με καρκίνο πνεύμονος
- ◆ πλεονάζουσα ADH → ενεργοποίηση υποδοχέων vasopressin (νεφρικά σωληνάκια) → αύξηση aquaporins → διαταραχή αποβολής ύδατος
- ◆ υπονατριαιμία: μειωμένη επιβίωση
 - **125-130 mEq/L**: αδυναμία, σύγχυση, κεφαλαλγία, ναυτία
 - **<120 mEq/L**: σπασμοί, κώμα, θάνατος
- ◆ έγκαιρη διάγνωση: πρόληψη σοβαρής υπονατριαιμίας

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα – **SIADH**

- ♦ **διάγνωση: νορμο-ογκαιμική υποωσμωτική υπονατρίαμια**
(απουσία διουρητικών, ανεπάρκειας επινεφριδίων, καρδιακής ανεπάρκειας, κίρρωσης, υποθυρεοειδισμού)
- ♦ **διαγνωστικά κριτήρια**
 - **υπονατρίαμια** ($<134 \text{ mEq/L}$)
 - **υποωσμωτικότητα πλάσματος** ($<275 \text{ mosm/kg}$)
 - **υπερωσμωτικότητα ούρων** ($>300\text{-}500 \text{ mosm/kg}$)
 - **↑ νάτριο ούρων** ($>20 \text{ mEq/L}$)
 - αποκλεισμός ανεπάρκειας επινεφριδίων, υποθυρεοειδισμού, υπο-ογκαιμίας
- ♦ **ΔΔ: παρανεοπλασματική υπονατρίαμια (↑ ANP), non-ADH hyponatremia** (φαρμακευτική νεφροτοξικότητα, υπότονοι οροί)

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα – SIADH

◆ Θεραπευτική αντιμετώπιση

✧ περιορισμός πρόσληψης ύδατος

- <1L υγρών /ημέρα

✧ υπέρτονος ορός

- saline 3% ενδοφλεβίως

✧ φαρμακευτική διόρθωση υπονατριαιμίας

- demeclocycline
- lithium
- vasopressin 2 receptor antagonists (conivaptan, lixivaptan, tolvaptan, satavaptan)

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα – **υπερασβεστιαμία**

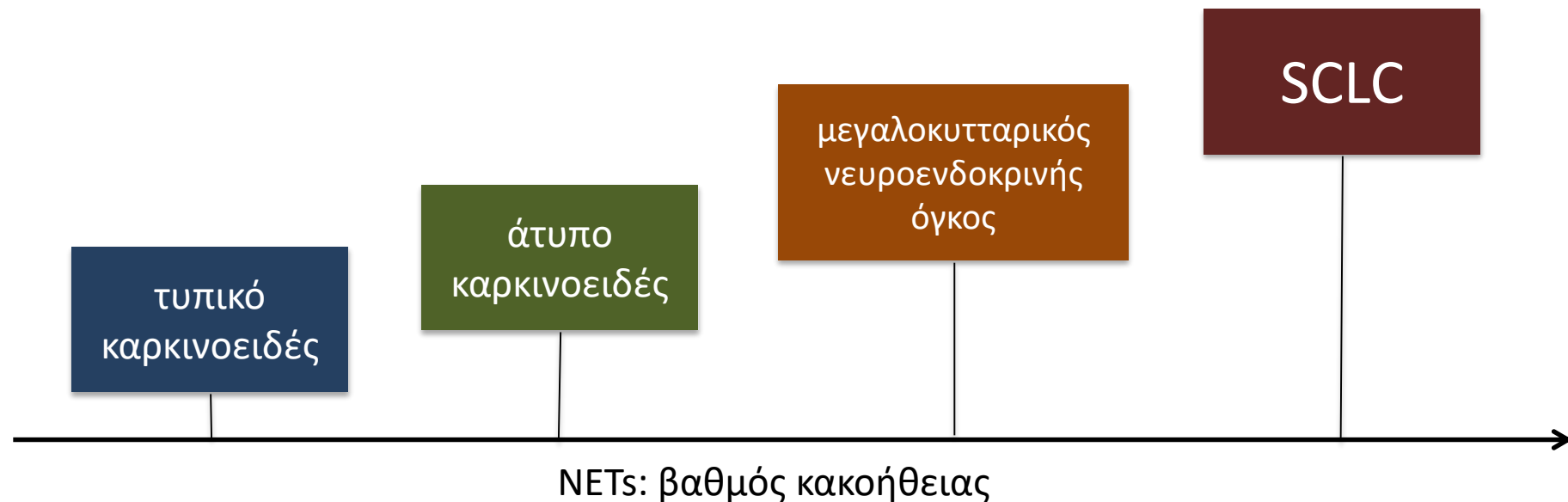
- ◆ 10-25% ασθενών με Ca πνεύμονος (συχνότερα πλακώδες Ca)
- ◆ κακή πρόγνωση (μέση επιβίωση 1 μήνας)
- ◆ παθογενετικοί μηχανισμοί υπερσβεστιαμίας
 - **παραγωγή PTHrP** (parathyroid hormone related protein)
 - **↑** ενεργού μεταβολίτη βιτ. D (1,25 dihydroxyvitamin D - calcitriol)
 - οστεολυτική υπερσβεστιαμία
- ◆ **ήπια-μέτρια υπερσβεστιαμία:** πολυουρία, πολυδιψία, ναυτία, έμετοι, σύγχυση, κοιλιακό άλγος, μυαλγίες, αφυδάτωση, οξεία νεφρική ανεπάρκεια
- ◆ **σοβαρή υπερσβεστιαμία (>14 mg/dl):** διαταραχή επιπέδου συνείδησης, βραδυκαρδία, υπόταση

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα – **υπερασβεστιαμία**

- ◆ διάγνωση: ↑ PTHrP, ↓ iPTH, χαμηλή/φυσιολογική calcitriol
- ◆ θεραπευτική αντιμετώπιση (μη ειδική)
 - ✧ **ήπια υπερσβεστιαμία**
 - ενυδάτωση *per os*
 - ✧ **μέτρια-σοβαρή υπερσβεστιαμία**
 - iv ενυδάτωση (κρυσταλλοειδή δ/τα) + διουρητικά της αγκύλης (furosemide)
 - διφωσφονικά (zolendronic acid, clodronate, pamidronate)
 - επιπρόσθετα μέτρα (glucocorticoids, gallium nitrate, salmon calcitonin)

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα – **καρκινοειδές σύνδρομο**

- ◆ έκτοπη παραγωγή σεροτονίνης
- ◆ νευροενδοκρινικοί όγκοι (neuroendocrine tumors – NETs)
- ◆ 20% των πνευμονικών όγκων



Παρανεοπλασματικά σύνδρομα – **καρκινοειδές σύνδρομο**

- ◆ καρκινοειδές σύνδρομο: **1-5%** ασθενών με NETs
- ◆ flushing θώρακος, εκκριτική διάρροια, βρογχόσπασμος
- ◆ **οξεία καρκινοειδής κρίση** (μαζική απελευθέρωση σεροτονίνης)
 - ✧ βρογχόσπασμος, υπόταση, αρρυθμίες, καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια
 - ✧ πρόκληση: ΧΜΘ, βιοψία, αναισθησία, χειρουργείο, αδρενεργικά φάρμακα (δοπαμίνη, αδρεναλίνη)
 - ✧ πρόληψη/θεραπεία: octreotide acetate iv
- ◆ **διάγνωση**
 - ✧ **5-HIAA** (ούρα 24ώρου για 5-hydroxyindoleacetic acid)-spec: 90%, sens: 35%
 - ✧ **neuron-specific enolase (NSE)**: υψηλή spec, sens: 33%
 - ✧ **chromogranin A**: αυξημένη σε 75% carcinoids, 60% SCLC
 - ✧ **octreotide scintigraphy** (υποδοχείς σωματοστατίνης σε 80% NETs)

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα – καρκινοειδές σύνδρομο

FIGURE 6. [Section 3.1.4] Food and medications to avoid during urine collection for 5-HIAA measurement.

Food	Medication
Tomatoes and tomato products	Cough and antihistamine preparations
Eggplant	Acetaminophen
Avocado	Diazepam
Fruits in general	Methocarbamol
Nuts, especially walnuts	Cyclobenzaprine
Wine and liquor	Phenelzine
Bananas and plantains	Phenothiazines
Dates	Heparin
Nicotine/smoking	Tricyclic antidepressants and SSRI
	Glyceryl guaiacolate/guaifenesin
	Reserpine
	Isoniazid
	Levodopa
	Methyldopa
	Methenamine
	Serotonin

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα – **καρκινοειδές σύνδρομο**

◆ Θεραπευτική αντιμετώπιση

- ✧ χειρουργική εξαίρεση όγκου (καρκινοειδή)
- ✧ ανάλογα σωματοστατίνης (οκτρεοτίδη)
- ✧ serotonin receptor blockers
- ✧ interferon
- ✧ αντιδιαρροϊκά

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα

ανοσολογικά

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα – **νευρολογικά σύνδρομα**

- ◆ συνήθως σε νευροενδοκρινείς όγκους
- ◆ T-cell mediated βλάβη του κεντρικού νευρικού συστήματος
- ◆ **αντισώματα (SCLC)**
 - anti-Hu (22.5%)
 - anti-CRMP5 (5%)
 - anti-amphiphysin (2.5%)
 - anti-Ri (1.5%)
 - anti Ma2 (1%)
 - anti-Yo (0.5%)
- ◆ **anti-Hu syndrome:** συχνότερο νευρολογικό παρανεοπλασματικό σύνδρομο

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα – νευρολογικά σύνδρομα

FIGURE 7. [Section 3.2.1] Autoimmune paraneoplastic syndromes associated with lung cancer.

Antigen	Cellular Location	Syndrome Manifestations	Diagnostic Value	Pathogenic Role
Hu (ANNA1)	Intracellular	Brain stem encephalitis, opsoclonus, myoclonus, cerebellar degeneration, myelopathy, peripheral nerve palsy	Yes	No
Yo (PCA1)	Intracellular	Cerebellar degeneration	Yes	Yes
Ri (ANNA2)	Intracellular	Opsoclonus ataxia	Yes	Unclear
Potassium channels	Neuronal surface	Acquired neuromyotonia	Lacks specificity	Yes
P/Q type calcium channels	Presynaptic neuro-muscular junction	Lambert-Eaton myasthenia syndrome	Yes	Yes

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα – **anti-Hu syndrome**

- ◆ **Hu:** ρυθμιστική πρωτεΐνη στην επεξεργασία RNA - διαφοροποίηση και πλαστικότητα νευρώνων
- ◆ οι περισσότεροι SCLCs εκφράζουν Hu αλλά ελάχιστοι ασθενείς έχουν anti-Hu
- ◆ **SCLC:** συχνότερο (>90%) αίτιο anti-Hu syndrome
- ◆ **anti-Hu:** sens: 82% - spec: 99% για διάγνωση PNS
- ◆ Τα anti-Hu βοηθούν στη διάγνωση αλλά δεν συμμετέχουν στη παθογένεση του συνδρόμου

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα – **anti-Hu syndrome**

- ◆ **προσβολή φλοιού** (limbic encephalitis): απώλεια πρόσφατης μνήμης (ταχέως εξελισσόμενη), σπασμοί, ψύχωση
- ◆ **προσβολή προμήκους** (brainstem encephalitis)
- ◆ **εκφύλιση παρεγκεφαλίδας** (cerebellum degeneration): αταξία
- ◆ **οψόκλωνος μυόκλωνος**: μυόκλωνος κεφαλής/άκρων, αταξία με συνεχείς χαοτικές κινήσεις οφθαλμών
- ◆ **μυελίτιδα** (προσβολή νωτιαίου μυελού)
- ◆ **πάρεση κρανιακών νεύρων**
- ◆ **αισθητική νευροπάθεια**

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα – **anti-Hu syndrome**

◆ Θεραπευτική αντιμετώπιση

✧ **Θεραπεία καρκίνου (ΧΜΘ)**

- ανταπόκριση του όγκου στη θεραπεία συνοδεύεται από βελτίωση του συνδρόμου

✧ **ανοσοκατασταλτική αγωγή**

- συνδυασμός iv ανοσοσφαιρίνης + methylprednisolone + cyclophosphamide (παροδική σταθεροποίηση αλλά όχι μακροχρόνια αποτελέσματα)
- iv ανοσοσφαιρίνη

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα – **νευρομυϊκά σύνδρομα**

- ◆ αυτοαντισώματα έναντι συστατικών νευρομυϊκής σύναψης
- ◆ αντισώματα έναντι voltage-gated **calcium** channels (VGCCs)
 - **Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS)**
 - ↓ εισροή Ca^{2+} στον προσυναπτικό νευρώνα → αδυναμία απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης → ↓ μετάδοση νευρικού ερεθίσματος
 - επιπολασμός LEMS σε SCLC: **1-1.6%**
 - διάγνωση: συμπτώματα (εγγύς μυϊκή αδυναμία), ηλεκτρομυογράφημα, anti-VGCC
- ◆ αντισώματα έναντι voltage-gated **pottasium** channels (VGCCs)
 - **παρανεοπλασματική νευρομυοτονία (Isaac's syndrome)**
 - ↑ απελευθέρωση ακετυλοχολίνης – παρατεταμένη μυϊκή σύσπαση
 - μυϊκές κράμπες, αδυναμία, δυσκαμψία

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα – **δερματομυοσίτιδα**

- ◆ φλεγμονώδης μυοπάθεια που συνοδεύεται από χαρακτηριστικές δερματικές βλάβες
- ◆ **διαγνωστικά κριτήρια**
 - ✧ εγγύς συμμετρική μυϊκή αδυναμία (προοδευτικά επιδεινούμενη)
 - ✧ αυξημένα μυϊκά ένζυμα (CPK)
 - ✧ παθολογικό ηλεκτρομυογράφημα
 - ✧ παθολογική βιοψία μυός (νέκρωση μυικών ινών)
 - ✧ δερματικές βλάβες: εξάνθημα ηλιοτροπίου, όζοι Gottron
 - ✧ άλλες εκδηλώσεις: ILD, Raynaud phenomenon, φλεγμονώδης αρθρίτιδα



Παρανεοπλασματικά σύνδρομα – **δερματομυοσίτιδα**

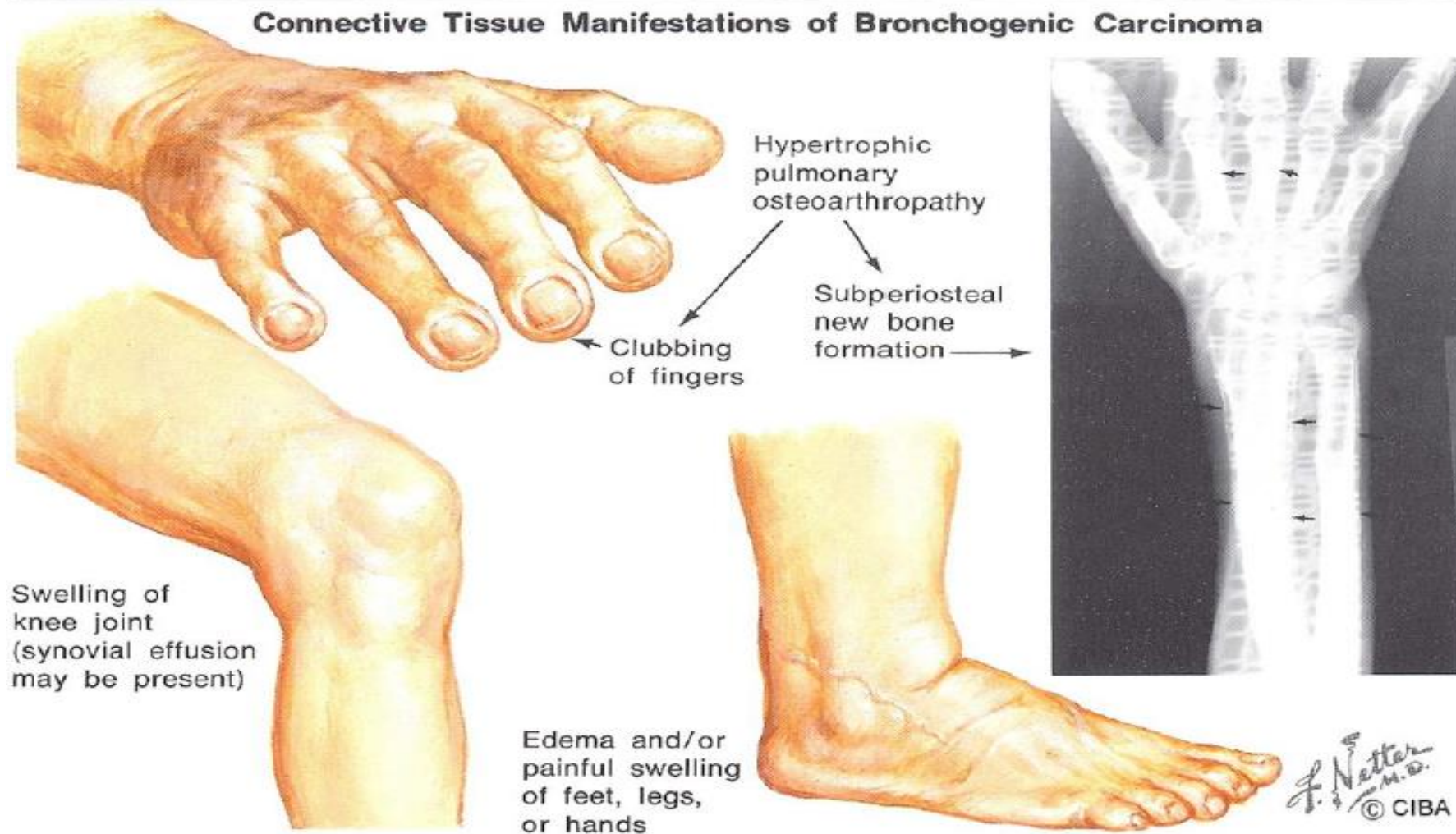
- ◆ συσχέτιση με Ca πνεύμονος, μαστού, ωοθηκών και γαστρεντερικού
- ◆ διάγνωση εντός έτους από τη διάγνωση του καρκίνου (συνήθως)
- ◆ **αιτιολογία**
 - ✧ ακριβής αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ καρκίνου και δερματομυοσίτιδας δεν είναι γνωστή (πιθανολογείται αυτοανοσία)
 - ✧ η ανταπόκριση στα ανοσοκατασταλτικά αποτελεί ισχυρή ένδειξη αυτοάνοσης αιτιολογίας
- ◆ **θεραπευτική αντιμετώπιση**
 - ✧ corticosteroids, methotrexate, cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate, rituximab, and IVIg

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα

αγγνώστου αιτιολογίας

Πληκτροδακτυλία & υπερτροφική οστεοαρθρόπθεια

Connective Tissue Manifestations of Bronchogenic Carcinoma



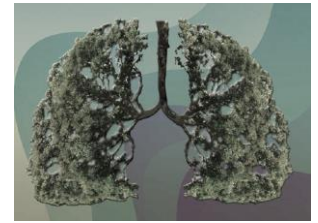
υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια

- ◆ σπάνια εκδήλωση καρκίνου πνεύμονος (**αδενοκαρκίνωμα** και **μεγαλοκυτταρικό**)
- ◆ **Συμπτώματα:** αρθραλγία (ποδοκνημικών, γονάτων, πηχεοκαρπικών και αγκώνων) συνήθως συμμετρική
- ◆ **Αίτιο πόνου:** περιοστίτιδα μακρών οστών (μετακάρπια, μετατάρσια, φάλαγγες)
- ◆ **Παθογένεια:** άγνωστη
- ◆ **Διάγνωση:** ακτινογραφία -> εικόνα νέου οστίτη ιστού υπό το περιόστεο, scanning οστών -> διάχυτη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου στα μακρά οστά
- ◆ **Αντιμετώπιση**
 - ✧ **χειρουργήσιμοι όγκοι**
 - θωρακοτομή (πιθανή υποχώρηση συμπτωμάτων ανεξάρτητα από το αν εξαιρεθεί ο πρωτοπαθής όγκος)
 - ✧ **μη χειρουργήσιμοι όγκοι**
 - ΜΣΑΦ
 - διφωσφονικά (βελτίωση συμπτωμάτων σε case reports)



ΕΝΩΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΑΣ

ΕΤΗΣΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ



ευχαριστώ για την προσοχή σας

Βασίλειος Σ. Σκούρας, MD, PhD, FCCP
Πνευμονολόγος

Πνευμονολογική Κλινική, 401 ΓΣΝΑ
Α' Πνευμονολογική Κλινική, ΥΓΕΙΑ