

ПАРАНЕОПЛАСТИЧНІ СИНДРОМИ

Б.Т. Білинський, М.Б. Джус, Р.І. Літвіняк

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
 Національний медичний університет ім. О. Богомольця
 Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр

Реферат

Мета - звернути увагу лікарської громади, особливо онкологів, інтерністів, ревматологів, ендокринологів і дерматологів на особливий симптомокомплекс, що нерідко супроводжує пухлинний процес і проявляється так званним "паранеопластичним синдромом" (ПНС).

Матеріал і методи. У праці проаналізовано джерела літератури, що торкаються проблеми статистики, етіології і патогенезу ПНС. Розглянуто питання частоти виявлення синдромів лікарями різних фахів і практичне значення цих спостережень. Також проведено ретроспективний аналіз власних робіт минулих років, що стосувалися пухлинного токсикозу, який із сучасних позицій можна трактувати як прояв ПНС.

Результати й обговорення. Крім місцевих симптомів, які спричинені пухлиною, відомо ряд патологічних проявів, які безпосередньо не пов'язані з присутністю пухлини чи її метастазів і які проявляються на віддалі від первинної локалізації. Такі прояви об'єднані в поняття ПНС. Виникнення ПНС зв'язують з ендокринними, імунологічними чи метаболічними впливами пухлини. Таких синдромів описано біля 600 і їх кількість постійно збільшується. Для клініцистів ці синдроми мають діагностичне значення, можуть використовуватися з метою моніторингу під час і після лікування. Оговорюються різні погляди на синдром лікарів окремих фахів - онкологів, ревматологів, дерматологів, нефрологів та інших. В свій час на кафедрі онкології проведено ряд робіт з метою вивчити токсичні явища, що супроводжують злоякісні пухлини. Співставляючи наші спостереження з описами ПНС, знаходимо багато спільного. Можливо успішна "детоксуюча" терапія, що проводилася нами була несвідомо спрямована на ПНС і тому спорадично давала неочікувано добрий результат. Знайомство з ПНС корисне для лікарів будь-яких "вузьких" фахів, бо усі вони зустрічаються зі злоякісними захворюваннями, а отже і з паранеопластичними процесами. Здатність лікаря діагностувати не тільки основне онкологічне захворювання, але і супутній паранеопластичний процес, свідчить про його клінічну ерудицію і позитивно відбивається на всьому діагностично-лікувальному процесі. Необхідно пам'ятати, що паранеопластичні прояви можуть виступати як "маски" не тільки онкологічних, але і ряду інших хронічних патологічних процесів.

Висновки. 1. Для ПНС притаманні деякі спільні етіологічні і патогенетичні прояви. 2. Справжні ПНС розвиваються лише за наявності пухлин. 3. Клінічні та лабораторні прояви паранеопластичних синдромів є неспецифічні і зустрічаються за інших хронічних процесів. 4. Відсутній паралелізм між ступенем вираженості паранео-

пластичного синдрому і клінічними проявами первинних пухлин. 5. В переважній масі справжніх паранеопластичних синдромів спостерігається резистентність до застосованого симптоматичного лікування. 6. Більшість паранеопластичних синдромів зникають без додаткового впливу після успішного радикального лікування пухлин.

Ключові слова: злоякісні пухлини (рак), паранеопластичні синдроми, раковий токсикоз

Abstract

PARANEOPLASTIC SYNDROMES

B.T. BILYNSKY, M.B. DZHUS, R.I. LITVINJAK

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv
 The O. Bohomolets National Medical University in Kyiv
 State Regional Oncological Diagnostic a Treatment Center
 in Lviv

Aim. To draw attention of the medical community, especially oncologists, internists, rheumatologists, endocrinologists, and dermatologists to a special symptom complex that often accompanies tumor process and manifests in the form of the so-called "paraneoplastic syndrome" (PNS).

Material and Methods. The paper analyzes literature sources touching upon the problems of PNS statistics, etiology and pathogenesis. The frequency of syndrome detection by different doctors and practical value of such observations is considered. In addition, a retrospective analysis of previous own papers on tumor toxicosis, which from the present-day perspective could be interpreted as evidence of PNS, is conducted.

Results and Discussion. Except local symptoms caused by tumor, a number of pathological manifestations are known; they are not directly connected to the tumor or its metastases, and appear at some distance from primary site. Such manifestations are united under the notion of PNS. It is believed that appearance of PNS is connected with endocrine, immunological or metabolic influences of the tumor. Over 600 of such syndromes have already been described, and their number is constantly increasing. For clinicians, these syndromes are of diagnostic value, and can be used for monitoring during and after treatment. Different views of different specialists - oncologists, rheumatologists, dermatologists, nephrologists, etc. - on the syndrome are discussed. In due time, a number of studies were conducted at the department of oncology in order to study toxic phenomena accompanying malignant tumors. On comparison of our findings with descriptions of PNS, many similarities are found. It is possible that the successful "detoxifying" therapy given by us was unknowingly aimed at PNS and, therefore, sporadically

produced surprisingly good results. Introduction to paraneoplastic syndromes is useful for doctors of any "narrow" specializations, as all of them encounter malignant diseases, and, consequently, paraneoplastic processes. The ability of a physician to diagnose not only the main oncological disease, but also the accompanying paraneoplastic process proves their clinical erudition and has a positive impact on the whole diagnostic and treatment process. We should remember that paraneoplastic manifestations may mask not only oncological, but also a number of other pathological processes.

Conclusions. *The above given analysis of literature data and the authors' own observations allow making the following conclusions: 1. Paraneoplastic syndromes are characterized by some common etiological and pathogenetic manifestations. 2. Real paraneoplastic syndromes develop only in the presence of a tumor. 3. Clinical and laboratory manifestations of paraneoplastic syndromes are non-specific and are encountered in the presence of other chronic processes. 4. No correlation was found between the degree of paraneoplastic syndrome manifestation and clinical manifestations of tumors. 5. The majority of paraneoplastic syndromes show resistance to the applied symptomatic treatment. 6. The majority of paraneoplastic syndromes disappear without additional treatment after successful tumor curative therapy.*

Keywords: *malignant tumors (cancer), paraneoplastic syndromes, cancer toxicosis*

Паранеопластичним синдромом називаємо комплекс проявів, які можуть супроводжувати клінічну картину пухлини і не є наслідком прямого впливу первинного вогнища чи метастазів пухлини.

Знайомство лікарів, особливо онкологів, з цим синдромом є явно недостатнє, як і висвітлення цієї проблеми в спеціальній літературі. Знаменною є відсутність такого розділу в перших 2-х виданнях всесвітньовідомого керівництва з онкології "CANCER, principles @ practice of oncology" редагованого В.Т.Де Віта, С.Гельманом, С.А. Розенбергом. Тільки в виданні 2001 року поміщена капітальна стаття С.А.Арнольда, А.М.Лови, Р. Патчелла і К.А. Фума "Паранеопластичні синдроми" [11].

В українських підручниках з онкології, що вийшли в останнє десятиріччя, ця тема також відсутня.

Перший опис мігруючого тромбофлебиту у хворих на рак шлунка, матки чи яєчок здійснив А.Труссо (Trousseau) в 1865 році [10]. Як виявилося згодом, це був перший опис одного з синдромів, що пізніше дістали назву "паранеопластичних". Сам термін "паранеопластичні синдроми" був введений в фахову медичну літературу тільки

в 1948 році [19]. Звичайно пухлина викликає появу симптомів шляхом інвазії, деструкції тканин, наявності маси первинного пухлинного вузла, регіональних і віддалених депозитів [7, 10]. Пухлина викликає хворобливі симптоми не лише місцево, але і на віддалі від первинного вузла чи метастазів, які об'єднують в паранеопластичний синдром (ПНС), і їх кількість постійно збільшується [5]. Описано біля 600 ПНС. Спільними рисами для паранеопластичних синдромів є: 1) патогенетичні механізми розвитку, 2) поява лише за наявності певної пухлини, 3) неспецифічність клініко-лабораторних проявів, 4) відсутність паралелізму з місцевими проявами пухлини, 5) резистентністю до лікування власне синдрому, 6) зникнення після успішного радикального лікування пухлини [28].

Протягом останніх 60-ти років в онкологічній літературі нагромаджувалися дані про ПНС, опрацьовувалися підходи до розуміння патогенезу, створювалися класифікації. Вияснено, що ПНС притаманна нозологічна специфічність, тобто певним локалізаціям раку відповідають конкретні паранеопластичні прояви. Наприклад, дрібноклітинний рак легені нерідко співіснує з гіперкальціємією чи гінекомастією, мієломна хвороба може супроводжуватися гемолітичною анемією, лімфогранулематоз (хвороба Годжкіна) може проявлятися амілоїдозом, а рак шлунка - чорним акантозом (*acantosis nigricans*) [35, 43].

Дистанційний вплив пухлини на фізіологічні і патофізіологічні процеси здійснюється переважно через ендокринні або імунологічні механізми. Багато сторін цієї проблеми достатньо не вивчені. Механізми розвитку ПНС зв'язані з: 1) секрецією різних гормонів - АКГТ, антидіуретичного гормону, інсуліноподібного фактору росту, еритропоетичного релізінг-гормону фактору росту; 2) секрецією гормоноподібних пептидів - білка подібного до паратгормону (гіперкальціємія), білків теплового шоку; 3) активацією автоімунного процесу. Ці твердження уточнюються і вивчаються в теоретичній площині. В той же час ПНС заслуговують на увагу клініцистів з багатьох причин. Аналогічні симптоми зустрічаються і за інших хронічних процесів, а також не усі подібні прояви, що супроводжують рак, можна трактувати як паранеопластичний синдром - в кожному окремому випадку він може існувати незалеж-

но від первинної локалізації раку як прояв іншого захворювання [3, 9, 12].

Стосунок до ПНС у лікарів різних фахів не одноковий. У онкологів це цікавий феномен, що не повинен впливати на лікувальну тактику. Наявність ПНС не свідчить про розповсюдження раку, синдром зустрічається як на ранній стадії, так і у занедбаних випадках, він не є протипоказом для оперативного, променевого чи медикаментозного лікування. Зникнення синдрому після радикальної операції не є прогностичною ознакою. Мабуть тому при аналізі стану діагностики ПНС в онкологічних установах виявляється, що лікарі його майже не діагностують, хоч за даними літератури серед хворих, що опшпиталюються з приводу різної онкологічної патології їх повинно бути не менше 15% [26, 30]. За даними зарубіжних авторів до 70% хворих раком легенів мають один з цих синдромів протягом розвитку хвороби [11, 19, 27].

Проаналізувавши історії хвороби пацієнтів, що лікуються у Львівському онкологічному центрі, ми виявили, що наявність ПНС виявляється не більше ніж 1% від кількості хворих. Метою цього огляду є не тільки згадати можливі синдроми, але і пояснити вищенаведений парадокс.

В дерматологічних, терапевтичних чи ревматологічних клініках справа представляється в іншому світлі. ПНС у вигляді дерматозу чи ураження суглобів може бути прийнято за прояв "основного" шкірного чи ревматичного захворювання. Таким хворим, як правило, назначають лікування, часто довготривале і в результаті не адекватне, що призводить до запізненого діагнозу "рак" і фактичної втрати часу на неефективні дії. Тому увага до діагностики ПНС більше виражена у неонкологів і переважна кількість публікацій з цієї проблеми зустрічається в неонкологічних наукових часописах [4, 7, 14, 20].

В терапевтичній практиці найчастіше зустрічаються такі ПНС:

1. класичні (90%);
2. ендокринні, метаболічні (7-10%);
3. ревматологічні (25-62%);
4. серцево-судинні (до 50%);
5. дерматологічні (14-63%);
6. неврологічні (1%);
7. гастроентерологічні (12-22%);
8. ниркові (12-22%);

9. атипові [15, 21, 23, 29].

Визначити дійсну частоту його появлення важко через відмінний підхід різних авторів до самої суті проблеми. Важливість паранеопластичних синдромів (включаючи ті, що виявлені за допомогою імунологічних тестів) і виявлення механізмів їх розвитку визначається багатьма факторами. Їх поява може бути ознакою розвитку злоякісної пухлини, що дозволяє виявити пухлину на ранній операбельній стадії. З іншого боку вони можуть симулювати метастатичну хворобу і позбавити хворих можливого радикального лікування. Неоправдано віднесені до паранеопластичних синдромів ускладнення пухлинної хвороби також можуть зіграти свою негативну щодо вибору лікування роль. Паранеопластичні прояви хвороби можуть мати значення маркерів при моніторингу хворих, які перенесли радикальне лікування, і вказувати на можливість появи рецидивів захворювань. Тому в останні декади питання паранеопластичних синдромів притягає увагу багатьох дослідників [6, 13, 16, 18].

Патофізіологія ПНС складна і цікава та заслуговує уваги фахівців, що працюють в сфері теоретичної та клінічної онкології. Найчастіші прояви ПНС спостерігаються з боку шкіри, ендокринних змін, гематологічних симптомів, змін в травному тракті, патології нирок, неврологічних змін, змін в кістках та інших органах і системах. Виникнення ПНС зумовлюється виділенням пухлиною активних речовин, які прямо чи опосередковано здатні викликати певні характерні для синдрому зміни. Іншим механізмом може бути відсутність в організмі нормальних саногенних субстанцій, що веде до змін, які спостерігаємо. Ще з іншого боку спостерігаються відповідні реакції організму - носія пухлини на наявну патологію [18, 22, 31, 38].

Вивчення синдрому здійснюється від клінічного рівня, на якому враховують появу певних ознак у зв'язку з активним ростом пухлини, до складних генетичних досліджень з клонуванням генів відповідальних за цей синдром. Серед найкраще вивчених паранеопластичних синдромів є ті, що залежать від надмірної чи несвоєчасної продукції поліпептидних гормонів, таких як АКТГ, паратиреоїдні гормони, антидіуретичний гормон, білки теплового шоку [39]. Інші протеїни, присутність яких залежить від життєдіяльності пухлини, ідентифікують з не меншою частотою - це

ростові фактори (інсуліноподібний фактор росту - ППФР, еритропоетин, релізінг-гормон ФР), цитокіни (IL-1) чи чинники некрозу пухлини (TNF). До механізмів розвитку ПНС належить і секреція гормоноподібних пептидів - білок подібний до паратгормону, що викликає гіпекальціємію, білки теплового шоку [40, 41, 43].

Утворення антитіл (ANA, DNA, histone, Ro, La, Sm, RNP, RF, aPL, NAA), що притаманне деяким пухлинам, може вести до неврологічних паранеопластичних синдромів, таких як синдром Ітон-Ламберта (Eaton-Lambert) [36, 42].

Деякі синдроми, особливо ті, які мають імунологічне походження, не реагують на лікування відповідної злоякісної пухлини і тим відрізняються від класичних ПНС, за яких цей принцип входить у саме визначення синдрому. Малігнізація часто асоціюється з індукцією автоімунних процесів, що характеризуються продукцією великої кількості (біля 400) автоантитіл [9, 11].

В загальній онкології побутує термін "раковий токсикоз", який не має конкретного значення, але відбивається на загальному стані хворих і обмежує часто наші терапевтичні можливості. До загальних симптомів раку прийнято зачислять такі обмінно-дистрофічні порушення: слабкість, втомлюваність, гіподинамія, розлади сну, втрата апетиту, блідість або землисто-сірий відтінок шкіри, схуднення, гіпертермія і ряд інших симптомів. Перечисленні симптоми співпадають з загальними "класичними" симптомами ПНС. В свій час ми були схильні розглядати вказаний комплекс метаболічних порушень і неспецифічних клінічних проявів, що супроводжують ріст пухлини, як синдром ендогенної інтоксикації онкологічних хворих. Залежно від локалізації і стадії пухлини токсичні прояви спостерігаються у 70-80% онкологічних хворих [1]. Корекція інтоксикації повинна була зайняти важливе місце в комплексному лікуванні пухлин. Суть детоксикуючої терапії зводилась до зв'язування токсичних продуктів, транспортування їх до органів фізіологічної детоксикації і природної елімінації з організму. В цей час ми разом зі співробітниками спостерігали позитивний вплив "детоксикуючої", деблокуючої терапії злоякісних пухлин на перебіг захворювання. Ми застосовували для цього гемосорбцію, лімфосорбцію, ентеросорбцію. І часом отримували неочікуваний добрий результат,

який важко було пояснити [1, 8]. Оцінюючи ретроспективно ці старі роботи, вважаємо, що ми несвідомо ліквідували ПНС, які супроводжували основну пухлину і цим сприяли покращенню загального стану хворих [2]. ПНС притаманні також загальні прояви такі, як астения, кахексія, анемія, лихоманка. Таким чином, ми констатуємо, що в сучасній онкологічній літературі широко обговорюється проблема ПНС - явище дуже різноманітного і неоднозначного в сенсі діагностики і прогнозу. Відмічаємо, що проблема ПНС ширше обговорюється в неонкологічній літературі, онкологи звертають на неї меншу увагу. В закордонній медичній літературі ця тема є більше популярна, ніж у вітчизняній. В той же час в нас були проведені дослідження "ракового токсикозу", який в певних параметрах подібний до описів ПНС. Таке спостереження відкриває перспективу нових досліджень, озброєних модерною технологією і новим поглядом на проблему. Ці загальні синдроми зустрічаються частіше інших ПНС і вважаються класичними. Цікаво, що саме ці ж симптоми вважалися характерними для "ракового токсикозу". Можливо, варто повернутися до ідеї "токсикозу" і розглянути її з позиції сучасних поглядів на ПНС. Це може дати позитивний результат в лікуванні онкологічних хворих.

ПНС поділяються на шкірні і неврологічні, ендокринні, гематологічні, гастро-інтестинальні, кістково-суглобові, ниркові, в залежності від присутності домінуючих ознак. В своїй фундаментальній роботі S.M. Arnold, A.M. Lowi, Roy Patchel, і K.A. Foon [12] розглядають ПНС за схемою, яку ми частково модифікували і доповнили. I. Ендокринні ПНС: синдром ектопічного АКТГ, синдром невідповідного антидіуретичного гормону, гіпокальціємія, онкогенна остеомаліяція, продукція кальцітоніну пухлинами, хромогранін А, гонадотропіни, людський плацентарний лактоген, релізінг-гормон гормону росту, пролактин і тиротропіні речовини, що продукуються пухлинами, гіпоглікемія.

II. Ревматичні ПНС: гіпертрофічна остеоартропатія, склеродермія, полі хондрит, дерматоміозит, вузликосий поліартрит, мігруючий тендовагініт та інші.

III. Гематологічні ПНС: еритроцитоз, анемія, гранулоцитоз, гранулоцитопенія, еозинфілія і базофілія, тромбоцитоз, тромбоцитопенія, тромбо-

флебіти, коагулопатії і ДВС, не бактеріальний тромбоцитний ендокардит.

IV. Шлунково-кишкові ПНС: ентеропатії з втратою білка, анорексія і кахексія онкологічних хворих.

V. Ниркові прояви позаниркових раків: гломерулярні розлади, мікрovasкулярні ураження, пухлинна інфільтрація.

VI. Шкірні ПНС: пігментні розлади і кератози, нейтрофільні дерматози, еритеми, бульозні і уртикарні розлади, свербіж, оперізуючий герпес, іхтіоз, гіпертрихоз, алопеція.

VII. Неврологічні прояви раку: енцефаломієліти, паранеопластична мозочкова дегенерація, лімбічний енцефаліт, ПНП опсоклонус-міоклонус, ретинопатія зв'язана з раком, підгостра сенсорна нейропатія, підгостра моторна нейропатія, паранеопластичні сенсорна моторна периферична нейропатія, міастенічний синдром Ламберт-Ітона.

VIII. Різні ПНС: лихоманка.

Із наведеного аналізу даних літератури і власних спостережень можна зробити такі висновки:

1. Для паранеопластичних синдромів притаманні деякі спільні етіологічні і патогенетичні прояви.
2. Справжні паранеопластичні синдроми розвиваються лише за наявності пухлин.
3. Клінічні і лабораторні прояви паранеопластичних синдромів є неспецифічні і зустрічаються за інших хронічних процесів.
4. Відсутній паралелізм між ступенем вираженості паранеопластичного синдрому і клінічними проявами первинних пухлин.
5. В переважній масі справжніх паранеопластичних синдромів спостерігається резистентність до застосованого симптоматичного лікування.
6. Більшість паранеопластичних синдромів зникають без додаткового впливу після успішного радикального лікування пухлин.

Знайомство з ПНС корисне для лікарів будь-яких "вузьких" фахів, бо усі вони зустрічаються зі злоякісними захворюваннями, а отже і наявністю паранеопластичних процесів. Здатність лікаря діагностувати не тільки основне онкологічне захворювання, але і супутній паранеопластичний процес, свідчить про його клінічну ерудицію і позитивно відбивається на всьому діагностично-лікувальному процесі. Необхідно пам'ятати, що паранеопластичні прояви можуть

виступати як "маски" не тільки онкологічних але і ряду інших хронічних патологічних процесів.

Література

1. Bilynsky B.T., Fetsich T.G., Oliinyk Y.Y., Tsolko R.N. Circulating immune complexes in cancer patients and the possibility of their elimination by hemosorption // Proc. rep. IV All-Union Congress of oncologists. - L. - 1986. - S. 491-495. Russian: (Билынский Б.Т., Фецич Т.Г., Олийнык Ю.Ю., Цьолко Р.Н. Циркулирующие иммунные комплексы у онкологических больных и возможность их элиминации путем гемосорбции // Тез. докл. IV Всесоюзного съезда онкологов. - Л. - 1986. - С. 491-495).
2. Bilynsky B.T., Fetsich T.G., Oliinyk Y.Y., Tsolko R.N. Modifying effect of sorption methods in the treatment of tumors // Proc. rep. Rep. Conf. "Combination therapy of malignant tumors with modifying therapies." - Dnepropetrovsk. - 1986. - P. 9-10. Russian: (Билынский Б.Т., Фецич Т.Г., Олийнык Ю.Ю., Цьолко Р.Н. Модифицирующее действие сорбционных методов в терапии опухолей // Тез. докл. респ. конф. "Комплексная терапия злокачественных опухолей с применением модифицирующих методов лечения". - Днепропетровск. - 1986. - С. 9-10).
3. Bondaruk O.S. Malignant hypercalcemia: mechanisms of origin and principles of therapy (review of the literature and the results of their research) / O.S. Bondaruk, O.V. Ponomarev // Oncology. - 2005. - V. 7, № 3. Russian: (Бондарук О. С. Злокачественная гиперкальциемия: механизмы возникновения и принципы терапии (обзор литературы и результаты собственных исследований) / О.С. Бондарук, О.В. Пономарева // Онкология. - 2005. - Т. 7, № 3).
4. O.J. Kuhlenko Paraneoplastic nervous system lesions / A.Y. Kuhlenko // Health Ukraine // "Neurology". - 2012.-С. 40-41. Ukrainian: (Кухленко О.Я. Паранеопластичні ураження нервової системи / О. Я. Кухленко // Здоров'я України. "Неврологія". - 2012. -С. 40-41).
5. Sidorov L.L. Paraneoplastic syndrome. Rheumatologic mask cancer / L.L. Sidorov, A.A. Spassky, G.V. Myasnikov et al. // Therapia. - 2011. - № 2 (44). - S. 24-28. Russian: (Сидорова Л.Л. Паранеопластический синдром. Ревматологическая маска онкологических заболеваний / Л. Л. Сидорова, А. А. Спасская, Г. В. Мясников и др. // Therapia. - 2011. - № 2(44). - С. 24-28).
6. Adroge H.J. Consequences of inadequate management of hyponatremia. Am J Nephrol. 2005;25(3):240-9.
7. Arai H, Inui K, Hashimoto K, Kan-O K, Nishii T, Kishida H, Okudela K, Tsuboi M, Nozawa A, Kaneko T, Masuda M. Lung adenocarcinoma with Lambert-Eaton myasthenic syndrome indicated by voltage-gated calcium channel: a case report. J Med Case Rep. 2012;6:281.
8. Bilynskyj B., Fecytsch T., Iwanciw R., Ciolko R. Desintoxikationsmassnahmen in der Behandlung der boesartigen Tumoren. // Multiorganversagen. - Wien. - 1992. - P. 17-18.
9. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. Lancet. 2001;357(9258):783-91.
10. Boyce S., Harper J. Paraneoplastic dermatoses. Dermatol

- Clin. 2002 Jul; 20(3):523-32.
11. Boyiadzis M, Lieberman FS, Geskin LJ, Foon KA. Paraneoplastic syndromes. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 8th ed Lippincott, Williams & Wilkins; New York: 2008. pp. 2343-2362.
 12. Darnell R.B., Posner JB. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Semin Oncol*. 2006;33(3):270-98.
 13. Dawson SJ, Murray RM, Rischin D. Hypocalcemia associated with bone metastases in a patient with salivary-gland carcinoma. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006;3(2):104-7.
 14. Fistarol SK, Anliker MD, Itin PH. Cowden disease or multiple hamartoma syndrome--cutaneous clue to internal malignancy. *Eur J Dermatol*. 2002;12(5):411-21.
 15. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(2):385-98.
 16. Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. *Genet Med*. 2004;6(6):530-9.
 17. Graus F, Saiz A. Limbic encephalitis: a probably under-recognized syndrome. *Neurologia*. 2005 Jan-Feb;20(1):24-30.
 18. Graus F., Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler Ch, Verschuuren JJ, Vincent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(8):1135-40.
 19. Heinemann S, Zabel P, Hauber HP. Paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Cancer Therapy*. 2008;6:687-698.
 20. Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, Katoh H, Ebihara Y, Ohyashiki K. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer*. 2001 Nov 1;92(9):2399-405.
 21. Kathula SK, Thomas DE, Anstadt MP, Khan AU. Paraneoplastic cutaneous leukocytoclastic vasculitis and iron deficiency anemia as the presenting features of squamous cell lung carcinoma. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 1;29(4):e83-5.
 22. Kloos L, Sillevs Smitt P, Ang CW, Kruit W, Stoter G. Paraneoplastic ophthalmoplegia and subacute motor axonal neuropathy associated with anti-GQ1b antibodies in a patient with malignant melanoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(4):507-9.
 23. McDonald P, Lane C, Rojas GE, Masood A. Syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone in non-small cell lung carcinoma: a case report. *Ecancermedicalscience* 2012; 6: 279-279.
 24. Miczoch L, Attarbaschi A, Dworzak M, Gadner H, Mann G. Alopecia areata and multifocal bone involvement in a young adult with Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma*. 2005;46(4):623-7.
 25. Modrego PJ, Cay A, Pina MA, Monge A. Paraneoplastic subacute encephalitis caused by adenocarcinoma of prostate: a clinico-pathological case report. *Acta Neurol Scand*. 2002;105(4):351-3.
 26. Nieman LK, Ilias I. Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. *Am J Med*. 2005;118(12):1340-6.
 27. Nikolaos T, Maria T, Ioannis KD, Georgios L, Nikolaos P, Stamatina D, Christos P, Georgios K, Vasileios B, Anna E. Dermatomyositis as an early manifestation and a significant clinical precursor of lung cancer: report of a rare case and review of the current literature. *Int J Clin Exp Med*. 2013;6(2):105-9. Epub 2013 Jan 26.
 28. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proc*. 2010; 85: 838-854.
 29. Puthenparambil J, Lechner K, Kornek G. Autoimmune hemolytic anemia as a paraneoplastic phenomenon in solid tumors: A critical analysis of 52 cases reported in the literature. *Wien Klin Wochenschr*. 2010 Apr; 122(7-8):229-36.
 30. Rosenfeld MR, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis associated with small-cell lung cancer. *Comm Oncol*. 2007;4:491-494.
 31. Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the spinal cord, nerve, and muscle. *Muscle Nerve*. 2000;23(12):1800-18.
 32. Saif MW, Hopkins JL, Gore SD. Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(11):2083-92.
 33. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP, Hanrahan LR, Sigounas G. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study. *Thromb Haemost*. 2001;86(3):828-33.
 34. Sanchez NB, Canedo IF, Garcia-Patos PE, de Unamuno P?rez P, Benito AV, Pascual AM. Paraneoplastic vasculitis associated with multiple myeloma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(6):731-5.
 35. Serap D, Ozlem S, Melike Y, Alper D, Aynur A, Ata T?rker A, Ardic S. Acanthosis nigricans in a patient with lung cancer: a case report. *Case Rep Med*. 2010;2010. pii: 412159.
 36. Shimazaki H, Ando Y, Nakano I, Dalmau J. Reversible limbic encephalitis with antibodies against the membranes of neurones of the hippocampus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(3):324-5.
 37. Slee PH, Verzijlbergen FJ, van Leeuwen JH, van der Waal RI. Acquired hypertrichosis: a rare paraneoplastic syndrome in various cancers. *J Clin Oncol*. 2006;24(3):523-4.
 38. Tan JH, Goh BC, Tambyah PA, Wilder-Smith E. Paraneoplastic progressive supranuclear palsy syndrome in a patient with B-cell lymphoma. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11(3):187-91.
 39. Terzolo M, Reimondo G, Ali A, Bovio S, Daffara F, Paccotti P, Angeli A. Ectopic ACTH syndrome: molecular bases and clinical heterogeneity. *Annals of Oncology*. 2001;12:S83-S87.
 40. Thuerl C, Muller K, Laubenberger J, Volk B, Langer M. MR imaging of autopsy-proved paraneoplastic limbic encephalitis in non-Hodgkin lymphoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(3):507-11.
 41. Vernino S, Cheshire WP, Lennon VA. Myasthenia gravis with autoimmune autonomic neuropathy. *Auton Neurosci*. 2001 ;88(3):187-92.
 42. Vernino S. Paraneoplastic neurologic syndromes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006;6(3):193-9.
 43. Zurada JM, Ward KM, Grossman ME. Henoch-Schonlein purpura associated with malignancy in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:65-70.