

¹Klinika za internu medicinu ♦ Klinička bolnica Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

²Odjel za oftalmologiju ♦ Klinička bolnica Osijek ♦ Europska avenija 14 ♦ 31000 Osijek

ARTRITIS U SKLOPU PARANEOPLASTIČNOG SINDROMA - PUT DO RANE DIJAGNOZE NEOPLAZME? - PRIKAZ BOLESNIKA

ARTHRITIS IN PARANEOPLASTIC SYNDROME - A WAY TO EARLY CANCER DIAGNOSIS? - A CASE REPORT

Marija Glasnović¹ ♦ Dražen Bedeković¹ ♦ Ivica Bošnjak¹ ♦ Aleksandar Včev¹ ♦ Marija Jelić²

Sažetak

Paraneoplastični sindrom je definiran putem kliničkih, radioloških ili bioloških obilježja povezanih sa zloćudnom bolesti bez izravne tumorske invazije. Cilj rada bio je prikazati šest bolesnika s paraneoplastičnim artritisom i evaluacija kliničkih i laboratorijskih obilježja kod naših bolesnika u svrhu postavljanja rane dijagnoze neoplastične bolesti i razlikovanja od ostalih reumatskih bolesti. Na temelju analize naših bolesnika možemo zaključiti da se paraneoplastični artritis javlja kod oba spola podjednako, u osoba starijih od 45 godina, kod većine

unutar 14 mjeseci prije postavljanja dijagnoze neoplazme, obično u ranoj fazi neoplastične bolesti. Klinički daje sliku simetričnog poliartritisa s najčešće zahvaćenim malim zglobovima šaka i koljenima, obično akutnog početka simptoma, odsutnosti reumatskih čvorova, nazočnih visokih vrijednosti upalnih markera - CRP i SE, negativnog reumatoidnog faktora i anticitrulinskih protutijela, odsutne radiološke potvrde destrukcije zahvaćenih zglobova i karakteristično je postizanje trajne remisije artritisa liječenjem neoplastične bolesti.

Ključne riječi

artritis, neoplazma, paraneoplastični sindrom

Summary

Paraneoplastic syndrome is defined by clinical, radiological, and biological features associated with malignant disease without direct tumor invasion. The aim of our study was to present clinical and laboratory features of six cases of paraneoplastic arthritis, which can help to establish early cancer diagnosis, and help to distinguish paraneoplastic arthritis from other rheumatic diseases. According to our case analysis, paraneoplastic arthritis has occurred in both sexes equally, all patients were older than 45 years, in most of cases it occurred within 14 months before cancer

diagnosis, usually in early stage of cancer. Clinical features of paraneoplastic arthritis were: symmetric polyarthritis, usually were affected small hand joints and knees, predominant acute onset, and rheumatic nodes weren't present. Laboratory tests showed: high inflammatory markers (C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation level), negative rheumatoid factor, and negative anti-citrullinated protein antibody. X-ray scan did not show signs of joint destruction. Long term remission of paraneoplastic arthritis was achieved by treatment of cancer.

Key words

arthritis, neoplasm, paraneoplastic syndrome

Uvod

Paraneoplastični sindrom je definiran putem kliničkih, radioloških ili bioloških obilježja povezanih sa zloćudnom bolesti bez izravne tumorske invazije (1,2,3). Ranijim istraživanjima zamijećena je povezanost između pojedinih reumatskih sindroma koji prethode pojavi

kliničkih manifestacija različitih hematoloških ili solitarnih neoplazmi (2,3,4,5). Točan mehanizam nastanka paraneoplastičnog sindroma još je nerazjašnjen, no sada postoje teorije o njegovoj patogenezi koje uključuju neoplastičnu proizvodnju hormona, imunoglobulina

prof.dr.sc. Marija Glasnović

Klinički odjel za reumatologiju ♦ Klinika za internu medicinu ♦ Klinička bolnica Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

e-mail: glasnovic.marija@kbo.hr

ili drugih humoralnih medijatora (2,3). Paraneoplastični sindrom prethodi pojavi neoplazme ne više od dvije godine i manifestira se na mjestima gdje nema primarne ili sekundarne neoplazme (1,6). Oko 7-10% bolesnika s neoplazmom pokazuje znakove paraneoplastičnog reumatskog sindroma (1,4,7). Najčešći oblici paraneoplastičnog reumatskog sindroma su: miozitis, dermatomiozitis, atipični vaskulitisi i seronegativni reumatoidni artritis (5). Evolucija simptoma paraneoplastičnog reumatskog sindroma obično prati tijek neoplastične bolesti, liječenjem neoplazme obično dolazi do regresije simptoma paraneoplastičnog sindroma (1,8). Zglobni

Materijali i metode

Podaci o bolesnicima prikupljeni su retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije naše kartoteke koja broji oko 9.500 bolesnika i obuhvaća podatke o bolesnicima liječenim na reumatološkom odjelu i podatke o bolesnicima liječenim ambulantno, u razdoblju od 1995. do 2007. godine, uz definirane kriterije za uključivanje i isključivanje u studiju.

Uključujući kriteriji bili su: pojavljivanje zglobnih simptoma ne više od dvije godine prije postavljanja dijagnoze neoplastične bolesti ili postojanje jasne korelacije između pojave simptoma artritisa i razvoja neoplastične bolesti, i histološki dokaz neoplazme. Isključujući kriteriji bili su: bolesnici mlađi od 18 godina, zahvaćenost samo jednog zgloba, polimijalgija reumatika, zahvaćenost kralježnice, polimiozitis ili dermatomiozitis, neoplazma kože, kožne manifestacije lupusa ili skleroderme, zglobne manifestacije koje su posljedica direktne tumorske invazije, metastatski proces u mišićima, zglobovima ili paraartikularnom tkivu, zglobne nuspojave vezane uz terapiju (jasna paralela).

Nakon inicijalnog probira kontaktirani su odabrani bolesnici ili njihove obitelji radi prikupljanja dodatnih podataka, pregleda pacijanata i verifikacije prikupljenih podataka. Prikupljeni su podaci iz dokumentacije koju

Prikaz bolesnika

Prikazujemo šest bolesnika s paraneoplastičnim artritismom dijagnosticiranim na Odjelu za reumatologiju naše klinike u trinaestogodišnjem razdoblju od 1995. do 2007. godine, koji su zadovoljili uključujuće kriterije. Demografska obilježja, osnovni klinički i laboratorijski parametri prikazani su u tablici 1. Raspored i broj zglobova zahvaćenih artritismom po regijama prikazan je u tablici 2. Simetrični poliartritis koji zahvaća male zglobove šaka, 4/6 bolesnika, i koljena, 5/6 bolesnika, bio je najčešći zglobni simptom. Klinička obilježja artritisa naših bolesnika slična su obilježjima reumatoidnog artritisa prema American College of Rheumatology (ACR) dijagnostičkim kriterijima (11), a slične distribucije paraneoplastičnog artritisa opisane su i u ranije objavljenim studijama

simptomi uključuju širok spektar nespecifičnih obilježja i često su klasificirani kao "nediferencirani artritis" (9), dok u nekim slučajevima nalikuju na reumatoidni artritis (4,8,10). Prepoznavanje paraneoplastičnog artritisa je teško i zahtjevno ali je od velike važnosti, jer omogućuje rano postavljanje dijagnoze i liječenje neoplastične bolesti.

Cilj našeg rada je prikazati šest bolesnika s paraneoplastičnim artritismom i evaluacija kliničkih i laboratorijskih obilježja kod naših bolesnika, a u svrhu postavljanja rane dijagnoze neoplastične bolesti i razlikovanja od ostalih reumatskih bolesti.

posjeduju bolesnici ili njihove obitelji koji se odnose na liječenje neoplastične bolesti, laboratorijske i radiološke parametre, vrste neoplazmi kao i duljinu preživljenja u odnosu na vrijeme pojave paraneoplastičnog artritisa i postavljanja dijagnoze neoplazme.

Dostupni bolesnici su ispunili unaprijed definirani upitnik. Upitnik se odnosio na prikupljanje općih podataka o bolesnicima, obiteljsku anamnezu, navike bolesnika, kao i na verifikaciju podataka dobivenih analizom medicinske dokumentacije.

Svi dostupni bolesnici obavili su klinički pregled reumatologa u svrhu ocjene njihovog trenutnog fizikalnog statusa.

Sva medicinska dokumentacija je pregledana i evaluirana od strane specijaliste reumatologa s višegodišnjim radnim iskustvom, a isti je obavio i kliničke preglede bolesnika.

U istraživanju posebna se pozornost posvetila evaluiranju parametara vezanih za zglobne manifestacije - lokalizaciju i broj zahvaćenih zglobova, karakteristike promjena na zglobovima, postojanje simetrične zahvaćenosti; nagli početak promjena na zglobovima.

Podaci su obrađeni i pohranjeni računalno uz pomoć Microsoft Excel 2003 programa.

(1,4). Distribucija regija zahvaćenih artritismom kod naših bolesnika razlikuju se od distribucije paraneoplastičnog artritisa opisanog od Caldwell i sur. (10) prema kojima paraneoplastični artritis pretežno zahvaća zglobove donjih ekstremiteta u asimetričnoj distribuciji.

Medijan dobi javljanja artritisa od 50,1 godina naših bolesnika sličan je rezultatima ranijih studija (1,4), dok nismo zamijetili razlike učestalosti među spolovima ili povećanu učestalost među pušačima cigareta, što se značajno razlikuje od rada Morela i sur. (1). Smatramo kako su ovakve razlike posljedica malog ispitivanog uzorka. Akutni početak simptoma poliartritisa u više od polovice naših bolesnika također je sukladan podacima iz ranijih radova (1).

Niti jedan bolesnik nije imao pozitivnu anamnezu za raniju neoplastičnu bolest kao ni za bolest vezivnog tkiva, a također, niti jedan bolesnik nije imao u obitelji pojavu reumatoidnog artritisa. Ova obilježja također su u skladu s rezultatima prijašnjih radova (1,6,10).

Kod četiri bolesnika artritis se javio više mjeseci prije dijagnoze neoplastične bolesti, dok se kod dva bolesnika artritis javio gotovo istovremeno s dijagnozom neoplastične bolesti tj. unutar 2 mjeseca. Medijan između javljanja artritisa i dijagnoze neoplazme bio je 10,5 mjeseci (razdoblje od 1-23 mjeseca). Naši rezultati pokazuju dulji period nego opisan u radovima, Morela i sur. (1), Stummwolla i sur. (4), gdje je iznosio 4,4 odnosno 8 mjeseci. Ovo može biti posljedica ranijeg javljanja artritisa kod naših bolesnika, ali i neprepoznavanja prvih simptoma neoplastične bolesti, što je ipak izraženo u manjoj mjeri budući je velika većina neoplazmi bila otkrivena u ranoj fazi prema TNM klasifikaciji.

RTG obrada nije pokazala znakove destrukcije kosti i zglobova niti kod jednog bolesnika, što je također u skladu s ranije objavljenim studijama (1,4,6). Scintigrafija skeleta s Tc-99m-MDP nije pokazala znakove diseminacije neoplastične bolesti u skelet ali je kod četiri bolesnika pronađena pojačana metabolička aktivnost udaljena od zglobova zahvaćenih artritismom, koja je upućivala na periostitis. Periostitis i nalaz batičastih prstiju kod jednog bolesnika koji je istovremeno imao i periostitis, dio su ranije poznate hipertrofične osteoartropatije koja je dio paraneoplastičnog sindroma (12). Istom bolesniku je dijagnosticirana i neoplazma pluća koja je u ranijim studijama opisana kao najčešća kod ovog sindroma (13,14).

Dijagnostičke punkcije zglobova u svrhu citološke analize punktata i isključivanja tumorske invazi-

Tablica 1. Obilježja bolesnika s paraneoplastičnim artritismom
Table 1. The characteristics of patients with paraneoplastic arthritis

Spol (muškarci/žene)	3/3
Dob kod pojave artritisa - godine	50,17 (33-61)
Pušač	2/6
Pozitivna obiteljska anamneza na reumatološke bolesti	0/6
C reaktivni protein pri dg artritisa	84,3 (5-154)
C reaktivni protein pri dg tumora	54,6 (24-98)
Brzina sedimentacije pri dg artritisa	60,8 (40-105)
Brzina sedimentacije pri dg tumora	45,0 (11-71)
Reumatoidni faktor pozitivan	1/6
Protutijela na anticitrulinski protein pozitivan (za 4 bolesnika)	0/4
Antinuklearna protutijela pozitivan	2/6
Razlika u dijagnozi artritisa i neoplazme - mjeseci	10,5 (1-23)
Ekstraartikularni simptomi	5/6
Simetrični poliartritis	6/6
Akutni početak poliartritisa	4/6

je zgloba nisu bile učinjene, ali smatramo kako se ova na temelju provedene obrade može s velikom vjerojatnosti isključiti.

Ekstraartikularni simptomi bolesti bili su nazočni u pet od šest bolesnika, reumatski čvorići nisu nađeni kod niti jednog bolesnika, što je slično ranije objavljenim radovima (1,10).

Svim bolesnicima dijagnosticirana je solitarna neoplazma, dok hematološke neoplazme nismo zabilježili, što je najvjerojatnije posljedica relativno malog ispitivanog uzorka. Najzastupljenija među bolesnicima

Tablica 2. Distribucija zglobnih regija zahvaćenih paraneoplastičnim artritismom
Table 2. The distribution of articular regions affected by paraneoplastic arthritis

	Bolesnik 1	Bolesnik 2	Bolesnik 3	Bolesnik 4	Bolesnik 5	Bolesnik 6
Rame lijevo	+	-	-	+	-	-
Rame desno	+	-	-	+	-	-
Ručni zglob lijevo	-	+	-	-	-	-
Ručni zglob desno	-	+	-	-	-	-
Metakarpofalangealni zglobovi lijevo	+	+	+	-	-	+
Metakarpofalangealni zglobovi desno	+	+	+	-	-	+
Proksimalni interfalangealni zglobovi lijevo ruke	+	-	+	-	-	-
Proksimalni interfalangealni zglobovi desno ruke	-	-	+	-	-	-
Koljeno lijevo	-	+	+	+	+	+
Koljeno desno	-	-	+	+	+	+
Nožni zglob lijevo	-	-	-	+	-	+
Nožni zglob desno	-	-	-	+	-	+
Ukupno zahvaćene regije	5	5	6	6	2	6

Tablica 3. Obilježja neoplastične bolesti
Table 3. The characteristics of neoplastic disease

Organ	Broj bolesnika	Histološka dijagnoza	Regionalni limfni čvorovi	Udaljene metastaze
Pluća	1	Carcinoma planocellulare	+	+
Dojka	3	Carcinoma intraductale invasivum	+ 1 bolesnik	-
Maternica	1	Leomyosarcoma uteri	+	-
Debelo crijevo	1	Carcinoma rectosigmoidalis	+	-

bila je neoplazma dojke u tri bolesnika, potom slijede neoplazme pluća, kolorektalna neoplazma i neoplazma maternice s po jednim bolesnikom. Svim bolesnicima učinjen je uz histološku analizu i "staging" neoplastične bolesti prikazan u tablici 3. Medijan preživljenja bolesnika od dijagnoze neoplazme do kraja praćenja (tj. 31.12.2007.) iznosio je 1,925 godinu, uz medijan praćenja od 2,13 godina (6-52 mjeseca). Preminuo je samo bolesnik s neoplazmom pluća uz metastatsku diseminaciju, šest mjeseci nakon dijagnoze neoplazme, kod kojeg nije niti postignuta potpuna remisija neoplastične bolesti. Ovo je u skladu s analizom preživljenja bolesnika s neoplazmom pluća koju je proveo Deghaidy i sur. (15), gdje je medijan preživljenja za bolesnike s neoplazmom pluća bio 7,9 mjeseci. Utjecaj na preživljenje pet bolesnika dulje od 24 mjeseca, čija je neoplastična bolest dijagnosticirana prije pojave metastaziranja, može se objasniti ranom dijagnozom neoplazme kod ovih bolesnika - obradom i praćenjem od strane liječnika opće medicine i/ili reumatologa kome su se javili radi zglobnih simptoma, ali treba uzeti u obzir i biološke karakteristike opisanih neoplazmi.

Svi pregledani bolesnici (pet bolesnika) imali su pogoršanje subjektivne ocjene ukupnog zdravstvenog stanja, gubitak na tjelesnoj masi, uz pojačano umaranje kod tri bolesnika prije i za vrijeme liječenja neoplazme, dok su navedene smetnje bile manje izražene nakon postizanja remisije neoplastične bolesti. Do kraja praćenja bolesnika svih pet je ostalo u remisiji neoplastične bolesti bez simptoma paraneoplastičnog artritisa, čija je trajna remisija postignuta nakon remisije neoplastične bolesti. Sliča opažanja opisuju i Naschitz i sur. (8), dok Morel i sur. (1) opisuju nestanak zglobnih simptoma nakon liječenja neoplazme u 76% bolesnika.

Laboratorijski testovi pokazali su povišenje vrijednosti upalnih parameta pri postavljanju dijagnoze artritisa i neoplastične bolesti; vrijednosti su bile nešto

veće pri dijagnozi artritisa nego pri dijagnozi neoplazme što se može protumačiti kao posljedica uporabe lijekova za liječenje artritisa. Reumatoidni faktor bio je pozitivan kod jednog bolesnika, anticitrulinska protutijela bila su negativna kod četiri bolesnika (kod dva bolesnika nisu učinjena), dok je ANA bio pozitivan kod 2/6 bolesnika. U studiji Morela i sur. (1), slično našim rezultatima, također su zabilježene povišene vrijednosti upalnih parametara: C-reaktivni protein (CRP) medijan 108 (11-400) i brzina sedimentacije (SE) medijan 59,4 (36-85), negativan reumatoidni faktor u 83% bolesnika i negativna antinuklearna protutijela (ANA) u 72% bolesnika za solitarne neoplazme. Negativan nalaz reumatoidnog faktora kod velike većine bolesnika s paraneoplastičnim artritisom opisan je u ranijim studijama (1,10), dok mnogi artritisi u ranoj fazi imaju negativan reumatoidni faktor (1).

Rezultati liječenja poliartritisa prije dijagnoze neoplazme prikazani su u tablici 4.

Zadovoljavajući učinak primjenom samo nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAR) postignut je kod 2/6 bolesnika, a primjenom NSAR u kombinaciji s glukokortikoidima kod 2/2 bolesnika. Kod jednog bolesnika primjenjeni su samo glukokortikoidi uz zadovoljavajući učinak. Antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARD-ovi) su primjenjeni kod jednog bolesnika bez učinka. Trajna remisija nije postignuta kod niti jednog bolesnika prije prepoznavanja neoplastične bolesti. Liječenjem neoplastične bolesti došlo je do remisije simptoma artritisa kod 5/6 bolesnika, dok kod jednog bolesnika agresivna terapija neoplastične bolesti nije provedena. Kod tog bolesnika došlo je do djelomične regresije simptoma artritisa primjenom NSAR. Ostali bolesnici do kraja praćenja nisu imali recidiv neoplastične bolesti niti simptoma artritisa. Paraneoplastični artritis obično je opisan kao refraktoran na primjenu NSAR i steroidima (16). Naši rezultati pokazuju, slično rezultatima Morela i sur. (1), njihovu djelomičnu učinkovitost. Uporedo s remisijom neoplastične bolesti kod naših bolesnika, kod kojih je remisija postignuta, došlo je do nestanka zglobnih simptoma, što je također u skladu s ranijim objavljenim rezultatima studijama (1,8).

Glavno ograničenje ove analize je mali broj od svega šest bolesnika s paraneoplastičnim artritisom od 9.500 analiziranih bolesnika, što može biti uzrokovano niskom učestalosti paraneoplastičnog artritisa, ali i

Tablica 4. Karakteristike liječenja artritisa prije dijagnoze neoplastične bolesti
Table 4. The characteristics of arthritis treatment before the diagnosis of neoplastic disease

Liječenje	Broj bolesnika	Odgovor na liječenje
NSAR	6	4
DMARD	1	0
Glukokortikoidi	4	3

neprepoznavanjem i/ili nepridavanjem važnosti zglobnih simptoma od strane samih bolesnika ili liječnika.

Druga ograničenja vezana su za tehničke nedostatke dijagnostike.

Zaključak

Na temelju analize naših bolesnika možemo zaključiti da se paraneoplastični artritis javlja kod oba spola podjednako, u osoba starijih od 45 godina (5/6 bolesnika), kod većine unutar 14 mjeseci prije postavljanja dijagnoze neoplazme, obično u ranoj fazi neoplastične bolesti. Ima kliničku sliku simetričnog poliartritisa s najčešće zahvaćenim malim zglobovima šaka i koljenima, obično akutnog početka simptoma i odsutnosti reumatskih čvorica. Nismo utvrdili postojanje specifičnog laboratorijskog parametra osim ranije opisanih visokih vrijednosti upalnih markera - CRP i SE, te negativnog reumatoidnog faktora. Protutijela na anticitrulinski protein (CCP) bila su negativna kod svih bolesnika kod kojih su ispitivana uz

napomenu da se radi o uzorku od samo četiri bolesnika. Radiološke pretrage ne pokazuju destrukciju zglobova. Karakteristično je postizanje trajne remisije artritisa liječenjem neoplastične bolesti, dok primjena medikamentozne terapije prije specifičnog liječenja neoplastične bolesti ne postiže trajnu remisiju artritisa.

Potrebna su daljnja istraživanja radi boljeg definiranja kliničkih obilježja, razvoja laboratorijskih i drugih dijagnostičkih testova. Također je potrebno podizanje svijesti o postojanju paraneoplastičnog artritisa, kako bolesnika tako i liječnika jer se ranom dijagnozom neoplastične bolesti postiže značajno bolje liječenje i preživljenje bolesnika.

Literatura

1. Morel J, Deschamps V, Toussiroit E, Pertuiset E, Sordet C, Kieffer P, Berthelo JM, Champagne H, Mariette X, Combe B. Characteristic and survival of 26 patients with paraneoplastic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:244-247.
2. Hall TC. Paraneoplastic syndromes: mechanisms. *Semin Oncol* 1997;24:269-76.
3. Nathanson L, Hall TC. Introduction: paraneoplastic syndromes. *Oncol* 1997;24:265-8.
4. Stummvoll GH, Aringer M, Machold KP, Smolen JS, Raderer M. Cancer polyarthritis resembling rheumatoid arthritis as a first sign of hidden neoplasms. Report of two cases and review of the literature. *Scand J Rheumatol* 2001;30:40-4.
5. Racanelli V, Prete M, Minoia C, Favoino E, Perosa F. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmun Rev* 2008 May;7(5):352-8.
6. Butler RC, Thompson JM, Keat AC. Paraneoplastic rheumatic disorders: a review. *J R Soc Med* 1987;80:168-72.
7. Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:515-33.
8. Naschitz JE, Rosner I, Rosenbaum M, Zuckerman E, Yeshurun D. Rheumatic syndromes: a clue to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:43-55.
9. Naschitz JE, Yeshurun D, Rosner I. Rheumatic manifestations of occult cancer. *Cancer* 1995;75:2954-8.
10. Caldwell DS, Mc Callum RM. Rheumatologic manifestations of cancer. *Med Clin North Am* 1986;70:358-417.
11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS. et al The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
12. Farhey H, Luggen M. Seropositive, symmetric polyarthritis in a patient with poorly differentiated lung carcinoma: carcinomatous polyarthritis, hypertrophic osteoarthropathy, or rheumatoid arthritis? *Arthritis Care Res* 1998;11:146-9.
13. Nautsch A, Latiko S, Gromnica-Ihle E. Hypertrophic osteoarthropathy and thrombocytopenia in bronchial carcinoma. *Med Klin* 2000;95:587-91.
14. Fam AG, Cross EG. Hypertrophic osteoarthropathy, phalangeal and synovial metastases associated with bronchogenic carcinoma. *J Rheumatol* 1979;6:680-6.
15. Deghaidy AA, Nofal LM, Abd-Elmoneium SE, Mahdy NH. Meta-analysis of survival models of lung cancer. *J Egypt Public Health Assoc* 2005;80:77-126.
16. Lesi C, Rizzi C, Maticena C. Clinical significance of paraneoplastic syndromes. *Sem Hop* 1983;59:2241-4.