

# AKCİĞER KANSERİ, ENDOKRİNOPATİLER VE PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

## LUNG CANCER, ENDOCRINOPATHIES AND PARANEOPLASTIC SYNDROMES

Özlem Zeynep Akyay, Alev Selek, İlhan Tarkun

Kocaeli Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü, Kocaeli, Türkiye

e-mail: ozlemzeynepakyay@gmail.com

DOI: 10.5152/tcb.2015.072

### Özet

Diyabet ve tiroid hastalıkları toplumda çok sık görülen endokrinolojik hastalıklardır. Benzer şekilde akciğer kanseri de toplumda sık rastlanılan kanserlerden bir tanesidir. Akciğer kanseri tanısı alan hastalarda bu nedenle diyabet veya tiroit hastalıklarına oldukça sık rastlanılmaktadır. Kontrolsüz diyabet ve tiroid hastalıkları postoperatif morbiditeyi ve mortaliteyi arttırabileceklerinden, preoperatif tanı ve tedavi yönetimi önemlidir. Akciğer kanserine sıkça eşlik edebilen endokrinolojik paraneoplastik sendromlar akciğer malignitesinin ilk bulgusu olarak ortaya çıkabileceği gibi, tanıdan sonra da bir süre tedavinin gecikmesine, morbiditeye ve mortaliteye neden olabilir. Akciğer kanserleri endokrin organ metastazı yaparak hormon yetmezliklerine neden olabilir. Bu yetmezliklerin bir kısmı erkenden fark edilmezse hayati risk oluşturabilir. Morbidite ve mortalitenin azaltılabilmesi için primer hastalığın tedavisi kadar eşlik eden ve sonradan gelişebilecek komorbiditelerin tedavisi de önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Akciğer kanseri, diyabet, tiroid hastalıkları, paraneoplastik sendrom

### Abstract

Thyroid diseases and diabetes mellitus are the most common endocrine diseases. Lung cancer is also one of the most frequent cancer types observed worldwide. Therefore, diabetes and thyroid diseases are frequently observed in patients with lung cancer. The diagnosis and management of these diseases are important; hence, uncontrolled diabetes and thyroid diseases might increase postoperative mortality and morbidity rates. Endocrinologic paraneoplastic syndromes frequently accompany lung cancer. These diseases may be observed as the first sign of the disease or may cause a delay in treatment and an increase in mortality. In addition, lung cancer may metastasize to vital endocrine organs, causing hormonal insufficiencies that may be mortal if not treated. In patients with lung cancer, the treatment of comorbidities and coincidence diseases are as important as the treatment of primary diseases to decrease the mortality and morbidity rates.

**Keywords:** Lung cancer, diabetes, thyroid disease, paraneoplastic syndrome

### GİRİŞ

Akciğer kanseri dünyada ve ülkemizde sık görülen ve sık ölüme neden olan kanserlerden biridir. Dünyada 2012 yılında 1,8 milyon kişiye akciğer kanseri tanısı konulurken yaklaşık 1,6 milyon kişi akciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir (1).

Akciğer kanserine toplumda sık görülmesi nedeniyle en sık eşlik eden endokrinolojik hastalıklar diyabet ve tiroid hastalıklarıdır. Bu ve diğer endokrinolojik hastalıklar tanı sürecinde genelde bir probleme neden olmazken özellikle operasyona hazırlık döneminde tedavinin gecikmesine neden olabilmektedir. Yine akciğer kanserine sıkça eşlik edebilen endokrinolojik

paraneoplastik sendromlar akciğer malignitesinin ilk bulgusu olarak ortaya çıkabileceği gibi, tanıdan sonra da bir süre tedavinin gecikmesine, morbiditeye ve mortaliteye neden olabilir. Bu derlemede endokrinopatiler ve endokrinolojik paraneoplastik sendromların akciğer kanserinin tanı ve tedavi sürecindeki yönetimleri ayrıntılı olarak değerlendirilecektir.

### I. DİABETES MELLİTUS VE AKCİĞER KANSERİ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin sekresyonunda ve/veya etkisindeki bozukluklar sonucu oluşan ve takip ve tedavisinde aksamalar olduğunda mikro ve makrovasküler komplikasyonlara sebep olabilen bir kronik meta-

bolizma hastalığıdır. Dünya sağlık örgütü verilerine göre 2010 yılında dünyada erişkin nüfusta diyabet prevalansı %6,6 iken Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II ) verilerine göre Türkiye’de erişkin nüfusta diyabet sıklığı %13,7(2,3)’dir. Türkiye’ de yaklaşık 7 milyona yakın diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. Bunların yine yaklaşık yarısı henüz tanı almamıştır. Ayrıca kontrol altında olmayan diyabet postoperatif komplikasyonlar, morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu için diyabetin preoperatif ve postoperatif yönetimi iyi yapılmalıdır.

## PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

Preoperatif DM olduğu bilinen hastaların kardiyovasküler risk değerlendirilmesi mutlaka yapılmalıdır. Çünkü diyabet hastalarında koroner arter hastalığı riski normal popülasyona oranla çok yüksektir ayrıca sessiz iskemi riski de artmıştır (4). Ayrıca peroperatif ve postoperatif bakımı komplike edebilecek durumlar olan ve diyabete eşlik etme riski yüksek otonom nöropati, obezite, kronik böbrek yetmezliği ve serebrovasküler hastalıklar için de değerlendirme yapılmalıdır.

Cerrahi ve genel anestezi nöroendokrin sistemi uyarak epinefrin, glukagon, kortizol, growth hormon, interlökin-6 ve tümör nekroz faktör alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin ve kontrregülatuar hormonların salınımına neden olur. Bu nörohormonal değişiklikler insülin direnci, periferik glukoz kullanımının azalması, insülin sekresyonunun azalması, lipoliz ve protein katabolizmasının artmasına ve sonuçta hiperglisemiye hatta bazı vakalarda ketozise neden olabilir (5). Buyüzden perioperatif dönemde kan şekeri regülasyonu daha zordur ve çok önemlidir. Ayrıca preoperatif dönemde tip 1 ve tip 2 diyabet ayrımı mutlaka yapılmalı, tip1 diyabet hastalarında mutlak insülin eksikliğinden dolayı ketoasidoz riski çok daha yüksek olduğu için sürekli yeterli dozda insülin almaları sağlanmalıdır.

Laboratuvar tetkiklerinden glukoz, kreatinin, hemoglobin A1c (HbA1c) ve elektrokardiyogram mutlaka değerlendirilmelidir. Yapılan çalışmalarda HbA1c düzeyinin postoperatif enfeksiyon, miyokard infarktüsü ve mortalite gibi advers olayların göstergesi olduğu gösterilmiştir (6, 7). Bazal glukoz düzeyi postoperatif yara yeri enfeksiyonlarının derecelendirilmesinde yardımcı olabilir. Bir vaka kontrol çalışmasında yüksek preoperatif glukoz düzeyi(>200 mg/dL) derin yara enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur (8).

Preoperatif yalnız diyetle uyum ile glukoz düzeyi kontrol altında olan hastalarda perioperatif tedaviye gerek yoktur. İntraoperatif saatlik kan şekeri takibi yapılarak

gerekirse insülin yapılmalı. Kan şekeri oral antidiyabetikler ile regüle olan hastalarda genellikle majör bir cerrahi uygulanacağı için preop oral antidiyabetik ilaçlar kesilmelidir. Oral antidiyabetik ilaçlarla ya da insülin olmayan enjektabl ilaçlarla tedavi edilenlerde: sülfanilüreler hipoglisemi; metformin renal hipoperfüzyon, laktat birikimi ve doku hipoksisi; tiazolidinedionlar sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliği; dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri ve glukagon like peptid-1 (GLP-1) agonistleri gastrointestinal sistem motilitesini bozarak postoperatif dönemde problem oluşturabileceğinden operasyon öncesi kesilmesi ve insülin tedavisine geçilmelidir. Preoperatif kan şekeri oral antidiyabetik ilaç veya insülin ile regüle olmayan hastalarda ise operasyondan en az 72 saat önce hospitalizasyon sağlanarak, yoğun insülin veya insülin infüzyonu tedavisiyle glukoz regülasyonu sağlanmalıdır.

Optimal perioperatif glisemik hedefler çok net değildir. Amerikan Diyabet Cemiyeti genel olarak hospitalize hastalarda açlık glukozunun <140mg/dl, random kan şekerinin <180mg/dL olmasını önermektedir (9). Daha düşük değerlerde hipoglisemi riski artar. Diyabet hastalarında semptom olsun ya da olmasın plazma glukozu <70 mg/dL olması hipoglisemi olarak tanımlanır. Hipoglisemi erken müdahale edilmezse hayatı tehdit edebilen bir durumdur. Aritmi, iskemi, serebrovasküler olay ve bilişsel bozukluklara neden olabilir. Sedatize yada genel anestezi altında olan hastalarda tespit etmek zor olacağından sıkı glisemik takip yapılmalıdır.

## POSTOPERATİF DÖNEM

Genel olarak hastalar oral alım kısıtlamasız açıldıktan sonra preoperatif tedavi rejimi (oral antidiyabetik, oral antidiyabetik+ insulin veya basal-bolusinsulin) tekrar aynı şekilde başlanabilir ancak oral antidiyabetiklerin kullanımı ile ilgili dikkat edilmesi gereken durumlar vardır. Metformin renal yetmezlik, hepatik yetmezlik ya da konjestif kalp yetmezliği olanlarda başlanmamalıdır. Sülfanilüreler insülin sekresyonunu arttırarak hipoglisemiye neden olabileceğinden hastanın iyi yediğinden emin olunduktan sonra düşük dozdan başlanarak verilebilir. Thiazolidinedionlar kalp yetmezliği, sıvı retansiyonu ya da hepatik fonksiyon bozukluğu olanlarda verilmez.

## II. TİROİD HASTALIKLARI VE AKCİĞER KANSERİ

Preoperatif hazırlık aşamasında diyabetten sonra en sık tiroid hastalıklarına rastlanır. Sağlıklı popülasyon üzerinde yapılan bir kesitsel çalışmada kadınların %4-21’inde, erkeklerin %3-16’sında TSH yüksekliği tespit edilmiştir (10). Bu kadar sık görülmesine rağmen

otörler tarafından tiroid disfonksiyonuna ait bir öyküsü olmayanlarda operasyon öncesi rutin TSH bakılması önerilmemektedir. Hipertiroid ya da hipotiroid olduğu bilinen elektif cerrahi planlanan hastalarda ötiroid durum sağlanana kadar beklenmelidir.

Hipotiroid ve ötiroid hastaların cerrahi sonuçlarını kıyaslayan randomize kontrollü bir çalışma yoktur. Anestezi literatüründeki pek çok vaka bildirileri hipotiroid hastalarda intraoperatif hipotansiyon, kardiyovasküler kollaps, anestezi maddeler, opioidler ve sedatiflere aşırı duyarlılık olduğunu göstermektedir (11). Tanı konulmadan opere edilen şiddetli hipotiroidizmi hastalarda nadiren, mortalitesi yüksek bir durum olan miksödem koması geliştiğini bildiren vaka bildirimleri mevcuttur (12). Subklinik hipotiroidizmi vakalarda genelde cerrahinin ertelenmesi önerilmez. Orta şiddette aşikar hipotiroidizmi vakalarda acil operasyon durumunda, perioperatif komplikasyon riski vardır. Operasyon hasta ötiroid olana kadar ertelenmelidir. T4 genç hastalarda hemen replasman dozunda başlanabilir, yaşlılarda ve kardiyak problemi olanlarda yavaş yavaş artırarak, replasman dozuna çıkılmalıdır. Kalp yetmezliği, plevral efüzyon gibi şiddetli kliniği ve aşikar hipotiroidizmi olan ve acil operasyon gereken hastalarda T4 ve T3 kombine tedavi yapılabilir. Hastalar postoperatif sıvı elektrolit bozukluğu, ileus, nöropsikiyatrik semptomlar ve ateşin eşlik etmediği enfeksiyonlar açısından yakın takip edilmelidir.

Hipertiroid hastalarda kalp hızı, dolaşım hacmi, kardiyak kontraktilite, miyokardial oksijen tüketimi, diyastolik gevşeme ve sistemik vasküler rezistans artmıştır. Hastaların aritmilere (sinüs taşikardisi, atriyal fibrilasyon), koroner spasm, iskemi ve geç dönemde kardiyomiopatiye yatkınlığı artmıştır (13). Ötiroid hale getirilmeden opere edilen hastalarda ölümcül olabilen tiroid fırtınası gelişebilir. Subklinik hipertiroidisi olanlar beta bloker verilerek opere edilebilir. Elektif operasyon planlanan aşikar hipertiroidisi olanlar antitiroid ilaçlarla ötiroid hale getirildikten sonra opere edilmelidir. Acil operasyon gereken aşikar hipertiroid hastalar antitiroid ilaçlar, beta blokerler, steroid ve potasyum iyodürle hızla ötiroid hale getirildikten sonra opere edilmelidir. Bu süre de beklenemeyecek kadar acil vakalar, komplikasyon riski göze alınarak, IV beta-blokör ve sıkı kardiyovasküler monitorizasyon ile operasyona alınmalıdır.

### III. AKCİĞER KANSERİ VE ENDOKRİN PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

Primer tümörün kendisine veya metastazlarına ait fiziksel etkilerden kaynaklanmayan, ancak tümörün varlığına bağımlı ve paralel olarak gelişen, belirti ve bulgulardan oluşan klinik tablo paraneoplaziveya paraneoplastik sendrom (PS) olarak isimlendirilir (14). Bu

fenomen sıklıkla tümör hücreleri tarafından salgılanan hümmoral faktörler ya da tümör hücrelerine karşı gelişen immün yanıt sonucu oluşur. Endokrinolojik paraneoplastik sendromlar genellikle tümör dokusunda düşük biyoaktiviteli öncüllerin aşırı sentezlenmesi ya da öncül moleküllerin daha etkin ürün veya ürünlere dönüşmesi sonucu oluşur.

Paraneoplaziler varlığı bilinen bir tümörün seyri sırasında ortaya çıkabildiği gibi, alta yatan bir tümörün ilk ve tek belirtisi olabilir ve primer kanserin erken evrede tanınmasına yardımcı olabilir. Akciğer kanseri kaynaklı endokrinolojik paraneoplastik sendromlar şunlardır:

#### 1. Hiperkalsemi

Akciğer kanserinde hiperkalsemi, genelde kemik metastazı sonucu oluşur daha nadiren tümörün paratiroid hormone ilişkili protein (PTHrP), kalsitriol veya osteoklast aktive edici faktör gibi hormon ya da sitokinlerin sekresyonu sonucu oluşur.

Hiperkalseminin erken belirtileri iştahsızlık, bulantı, kusma, kabızlık, uyuşukluk, poliüri, polidipsive dehidratasyondur. Geç belirtileri ise böbrek yetmezliği, nefrokalsinozis, konfüzyon vekomadır

1149 akciğer kanseri hastasının incelendiği bir çalışmada hastaların %6'sında hiperkalsemi tespit edilmiştir. Hiperkalsemi gelişen hastaların %51'inde skuamöz hücreli karsinom, %22'sinde adenokarsinom ve %15'inde küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) sorumlu bulunmuştur. Hiperkalsemi genelde ileri evre (evre 3-4) hastalığı olanlarda görülmüştür ve bu hastaların ortalama yaşam süresi birkaç aydır (15).

Serum kalsiyumu 12mg/dL'nin üzerinde olan semptomatik hastalar hidrasyon ve bifosfanatlarla tedavi edilmelidir (16).

#### 2. Uygunuz antidiüretik hormon sendromu

Uygunuz antidiüretik hormon (ADH) sekresyonu genelde KHAK hastalarında görülür ve hiponatremiyeden olur. KHAK hastalarının %10'unda görülür ve malignite ilişkili uygunuz ADH'nın %75'inden sorumludur (17, 18).

Semptomların şiddeti hiponatreminin derecesine ve serum sodyum düşüş hızına bağlıdır. Belirtileri iştahsızlık, bulantı ve kusmadır. Hiponatremi, hızlı başlangıçlı olduğunda serebral ödem oluşabilir. Beyin ödemi nedeniyle oluşan semptomlar sinirlilik, huzursuzluk, kişilik değişiklikleri, konfüzyon, koma, nöbet ve solunum durmasıdır. Uygunuz ADH'nın tedavisi tümörün tedavisidir ve genelde hiponatremi kemoterapiye başlanması ile haftalar içinde düzelir.

Kronik hiponatremi primer malignitenin tedavisi kadar, tuz alımının arttırılması, hipertonic salin infüzyo-

nu, sıvı alımının kısıtlanması, demeklosiklin ya da vazopresin reseptör antagonistleri ile de tedavi edilebilir.

### 3. Cushing sendromu

Tümörden ektojik adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonu, Cushing sendromuna neden olabilir. Hastalar tipik olarak sıklıkla kas güçsüzlüğü, kilo alımı, hipertansiyon, hirsutizm, osteoporoz ve hiperglisemi ile kliniğe başvurur. Kliniği hızlı başlangıçlıdır ve genellikle hipokalemi eşlik eder. Ektojik ACTH sekresyonu, bronşia İnöroendokrin tümörler (NET) veya KHAK kaynaklı olabilir. Bronşial NET'lerin yaklaşık %1-2'sinde ektojik ACTH sekresyonuna bağlı Cushing sendromu görülür (18). KHAK ve Cushing sendromu olanlarda prognoz KHAK olan ancak Cushing sendromu olmayanlara göre daha kötüdür (19). Tedavi primer tümörün tedavisidir.

### 4. Akromegali

Akromegali ektojik growth hormon salgılatıcı hormon (GHRH) veya insulin benzeri growth factor-1 (IGF-1) sekresyonu sonucu oluşur (20) ve bronşial NET'lerin nadir bulgusudur. Bununla birlikte, bronşial NET'ler ektojik akromegalinin en sık sebebidir (21, 22).

### 5. Hipoglisemi

Hipoglisemi, diyabeti olmayan hastalarda nadir görülen bir klinik durumdur. Diyabeti olmayan hastalarda hipoglisemi semptomları (çarpıntı, titreme, terleme, baş ağrısı, kognitif disfonksiyon, senkop gibi) varlığında kan şekerinin 55 mg/dl'nin altında olması ve bu semptomların glukoz alınması ile sona ermesi hipoglisemi olarak tanımlanır (23). Tümörlerde ektojik insülin, insülin like growth faktör (IGF)-1, IGF-2 ve GLP-1 sekresyonu, tümör yükünün büyük olması nedeniyle tümörün aşırı glukoz tüketmesi veya yaygın karaciğer metastazı nedeniyle glukoneogenezin bozulması hipoglisemiye neden olur. Literatürde bronşial karsinoidlerin ektojik insülin sekresyonu (24), büyük hücreli akciğer kanserinin de ektojik IGF-1 sekresyonu (25) nedeniyle hipoglisemiye neden olduğu bildirilmiştir.

### 6. Karsinoid sendrom ve karsinoid kriz

Serotonin gibi vazoaktif aminlerin sistemik dolaşıma salınımı sonucu oluşur. Semptomları flaşing, diare, bronkospazm, sağ kalp kapak hastalıkları, retroperitonda ve diğer bölgelerde fibrozisdir. Akciğer NET'lerinde karsinoid sendrom nadirdir, 5 cm'den büyük veya karaciğer metastazı yapanlarda görülebilir. Biyopsi veya manipulasyon, biyoaktif mediatörlerin sistemik dolaşıma salınmasına ve karsinoid krize neden olabilir (26,

27). Akut flushing, diare, bronkokonstriksiyon, şiddetli hipotansiyon veya hipertansiyon, taşikardi, miyokard enfarktüsü görülebilir ve ölümcül olabilir. Özellikle yaygın karaciğer metastazı olmayan akciğer NET'lerinde karsinoid kriz riski çok düşük olduğu için, biyopsi ya da operasyon öncesi profilaktik oktreotid infüzyonu önerilmemektedir. Ancak bu hastalarda oktreotidin hayat kurtarıcı olduğu bilinmeli ve girişimler öncesi mutlaka hazır bulundurulmalıdır.

## IV. AKCİĞER KANSERİ VE ENDOKRİN ORGAN METASTAZLARI

### 1. Adrenal metastaz

Adrenal bezler, akciğer kanserlerinin sık metastaz yaptığı yerlerden birisidir ancak bu metastazlar nadiren semptomatik olur. Adrenal metastaz tanısı, akciğer kanseri olduğu bilinen ya da şüphelenilen bir hastada çekilen bilgisayarlı tomografinin (BT) kesitlerine giren adrenal kitle ya da evreleme taramaları sırasında konur. Opere edilen küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin incelendiği bir seride, 330 hastanın 32'sinde (%10) izole adrenal kitle tespit edilmiştir. Bunların yalnızca 8 tanesi (%25) maligndir, kalanların iyi huylu lezyonlar (adenom, nodüler hiperplazi, hemorajik kist) olduğu gösterilmiştir (28). Görüntülemenin negatif olması adrenal metastazı dışlamaz. KHAK hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada BT normal olmasına rağmen hastaların %17'sinde biyopsi ile adrenal metastaz tespit edilmiştir (29). Pozitron emisyon tomografisi-Computerize tomografi (PET-CT) ve MRI iyi huylu ve kötü huylu tümörlerin ayırımında yardımcıdır.

Adrenal metastazlarda, MR görüntüsü her zaman ayırt edici olmadığından, kitlenin feokromasitoma olmadığına kanıtlanması gerekir. Ayrıca özellikle bilateral adrenal kitlelerde fark edilmediğinde hayati risk oluşturabilen adrenal yetmezlik açısından da araştırma gerekir.

### 2. Hipofiz Bezi

Hipofiz bezi metastazı son derece nadirdir. Büyük otopsi serilerinde kanser hastalarında hipofiz metastazların %1-3,6 oranında olduğu gösterilmiştir. En sık hipofiz metastazı yapan göğüs kanseri iken, ikinci en sık metastazı akciğer kanseri yapar (30). Muhtemelen posterior hipofiz direkt sistemik arteriyel dolaşımdan beslenirken, anterior hipofiz hipofizyel portal sistemden beslendiği için posterior hipofiz metastazı anteriordan daha sık görülür (31). Anterior hipofizdeki metastatik kitleler genelde posterior lobdaki metastatik odağın invazyonu sonucu oluşur. Hipofiz metastazları genelde asemptomatiktir, en sık prezentasyon şekli diabetesin-

sipitusdur. Anterior hipopitüitarizm, baş ağrısı, retro-orbital ağrı, görme defektleri ve oftalmopleji diğer sık semptomlarıdır (32). Metastaz sonucu gelişen hormon eksiklikleri uygun şekilde replase edilmelidir.

## KAYNAKLAR

- Brambilla E, Travis WD. World Cancer Report. In: Stewart BW, Wild CP (Eds), World Health Organization, Lyon 2014.
- International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 4th Edition, Brussels, 2009;4:9.
- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169-80. [\[CrossRef\]](#)
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44. [\[CrossRef\]](#)
- Schricker T, Gougeon R, Eberhart L, et al. Type 2 diabetes mellitus and the catabolic response to surgery. *Anesthesiology* 2005;102:320-6. [\[CrossRef\]](#)
- Sato H, Carvalho G, Sato T, et al. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4338-44. [\[CrossRef\]](#)
- Alserius T, Anderson RE, Hammar N, et al. Elevated glycosylated haemoglobin (HbA1c) is a risk marker in coronary artery bypass surgery. *Scand Cardiovasc J* 2008;42:392-8. [\[CrossRef\]](#)
- Trick WE, Scheckler WE, Tokars JI, et al. Modifiable risk factors associated with deep sternal site infection after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:108-14. [\[CrossRef\]](#)
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37:14. [\[CrossRef\]](#)
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-34. [\[CrossRef\]](#)
- Kim JM, Hackman L. Anesthesia for untreated hypothyroidism: report of three cases. *Anesth Analg* 1977;56:299-302. [\[CrossRef\]](#)
- Ragaller M, Quintel M, Bender HJ, Albrecht DM. Myxedema coma as a rare postoperative complication. *Anaesthesist* 1993;42:179-83.
- Deegan RJ, Furman WR. Cardiovascular manifestations of endocrine dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:705-20. [\[CrossRef\]](#)
- Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes. New York: Oxford University Press; 2011. p. 3-29.
- Hiraki A, Ueoka H, Takata I, et al. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. *Lung Cancer* 2004;43:301-7. [\[CrossRef\]](#)
- Thomas L, Kwok Y, Edelman MJ. Management of paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5:51-62. [\[CrossRef\]](#)
- Hansen O, Sørensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung Cancer* 2010;68:111-4. [\[CrossRef\]](#)
- Scanagatta P, Montresor E, Pergher S, Cushing's syndrome induced by bronchopulmonary carcinoid tumours: a review of 98 cases and our experience of two cases. *Chir Ital* 2004;56:63-70.
- Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4955-62. [\[CrossRef\]](#)
- Phillips JD, Yeldandi A, Blum M, de Hoyos A. Bronchial carcinoid secreting insulin-like growth factor-1 with acromegalic features. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1350-2. [\[CrossRef\]](#)
- Filosso PL, Donati G, Rena O, Oliaro A. Acromegaly as manifestation of a bronchial carcinoid tumour. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2003;11:189. [\[CrossRef\]](#)
- Athanassiadi K, Exarchos D, Tsagarakis S, Bellenis I. Acromegaly caused by ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by a carcinoid bronchial tumor: a rare entity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:631-2. [\[CrossRef\]](#)
- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:709-28. [\[CrossRef\]](#)
- Nauck MA, Reinecke M, Perren A, et al. Hypoglycemia due to paraneoplastic secretion of insulin-like growth factor-I in a patient with metastasizing large-cell carcinoma of the lung. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1600-5. [\[CrossRef\]](#)
- Shames JM, Dhurandhar NR, Blackard WG. Insulin-secreting bronchial carcinoid tumor with widespread metastases. *Am J Med* 1968;44:632-7. [\[CrossRef\]](#)
- Karmy-Jones R, Vallières E. Carcinoid crisis after biopsy of a bronchial carcinoid. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1403-5. [\[CrossRef\]](#)
- Mehta AC, Rafanan AL, Bulkley R, et al. Coronary spasm and cardiac arrest from carcinoid crisis during laser bronchoscopy. *Chest* 1999;115:598-600. [\[CrossRef\]](#)
- Oliver TW Jr, Bernardino ME, Miller JI, et al. Isolated adrenal masses in non-small-cell bronchogenic carcinoma. *Radiology* 1984;153:217-8. [\[CrossRef\]](#)
- Pagani JJ. Normal adrenal glands in small cell lung carcinoma: CT-guided biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1983;140:949-51. [\[CrossRef\]](#)
- Fassett DR, Couldwell WT. Metastases to the pituitary gland. *Neurosurg Focus* 2004;16:E8. [\[CrossRef\]](#)
- Kurkjian C, Armor JF, Kamble R, et al. Symptomatic metastases to the pituitary infundibulum resulting from primary breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2005;10:191-4. [\[CrossRef\]](#)
- Chen CW, Chiang YH, Chen CY, et al. Pituitary metastasis from bronchogenic adenocarcinoma. *J MedSci* 2005;25:153-6.