

Paraneoplastik Sendromları Genel Bilgiler ve Deri Paraneoplazileri

Ö.Fahrettin GÖZE*
Levent ÜNDAR**

GİRİŞ

Paraneoplastik sendromlar (PS) adı altında, bir tümörle veya tümörün metastazlarıyla doğrudan ilgili olmayan, fakat patogenezi açısından tümörün varlığına bağlı ve dolayısıyla tümörün eksizeşyonundan sonra gerileyebilen bir dizi belirtiler toplanmaktadır (1,2,3). Bütün malign tümörlü hastaların yaklaşık %15 inde, tümörden önce, sonra veya tümörler aynı anda bir PS klinik olarak manifest olabilir (2).

PS'ların bir kısmının doğrudan malign tümörden salgılanan hormonlarla ilgili olduğu gösterilmiştir (1). Bu ektojik (paraneoplastik) hormon yapımı, normalde o hormonu yapmayan bir dokudan kaynaklanan tümörlerin salgıladığı hormon ve hormona benzer aktiviteli maddelerin sekresyonunu ifade eder (3,4). Dolayısıyla PS'a yol açan bazı maddelerin fizyolojik olarak aktif hormon-benzeri maddeler olduğuna inanılır. Bunlar bazen sentetize edici bir antijen, bazen bir toksin olarak görev yapabilir (1). Ortotop ve ektojik hormon yapımı Şekil 1'de şematize edilmiştir.

Sıklık

PS'ların sıklığı giderek artmaktadır (3). Şimdiki halde, ufak hücreli bronş karsinomlarının yaklaşık %8'inde aşırı vazopressin (ADH) yapımına bağlı paraneoplastik hiponatriemi (Schwartz-Bartter sendromu), yaklaşık %3'ünde klinik olarak manifest Cushing sendromu görülebileceği gözden uzak tutulmamalıdır (3). Yine bronş karsinomlarının yaklaşık %15'inde kemik metastazları olmaksızın hiperkalsemi ortaya

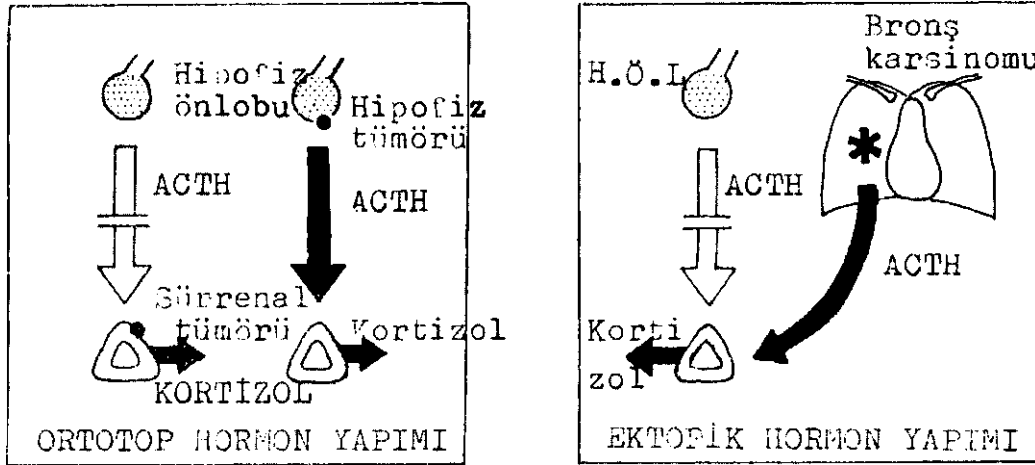
çıkabilir (5). Sistemik hormon tayinlerinin yapılması daha yüksek oranlar vermektedir: Ufak hücreli bronş karsinomlarında %22 oranında ACTH, %35 oranında ADH sekresyonu gibi (6). Yine de geniş araştırma serileri bulunmadığından, PS'ların sıklığı hakkında kesin bir rakam vermek güçtür (1,3).

Patogenezi

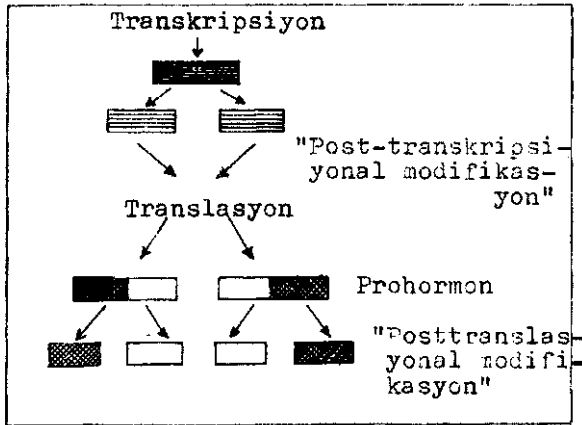
PS'ların patogenezi ve patofizyolojisi hakkında değişik teoriler ileri sürülmüştür (1,3): Bir teoriye göre, tümör dokunun dolaşımında mevcut biyolojik aktif maddeleri absorbe etmekte ve hücreler ölürken bu maddeler açığa çıkmaktadır. "Random depresyon" teorisine göre, vücuttaki somatik hücreler, pek çok fonksiyonu görebilecek geniş bir genetik informasyona sahiptir. Ancak bunlar baskı altında tutulmaktadır. Tümör hücrelerindeki genomun kısımları dereprime oldukları zaman, diğer tümör karakteristikleriyle beraber ektojik hormon yapımı da ortaya çıkabilmektedir (1,3). Hayvan deneylerine dayanarak, nöroektodermal hücrelerden ortak bir prohormonun sentetize edildiği ileri sürülmüştür (6). Buna göre, primer translasyon ürününden, yani prohormondan hücre-spesifik enzim sistemlerinin aktivitesiyle farklı hormonlar yapılmaktadır. Tümör hücrelerinde ortaya çıkan anormal "post-translasyonel modifikasyon" sonucunda tümör-spesifik peptidler teşkil edilmektedir. Bu görüş, daha sonra, prohormonun anormal "post-traskripsiyonal modifikasyon" sonucunda patolojik olabileceği görüşüyle tamamlanmıştır (7) (Şekil 2). Bir başka görüşe göre, tümör hücreleri, özel salgılarını doku aralıklarına vermekte, bunlar dokuya karşı an-

* Cumhuriyet Üniv. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı.

** Cumhuriyet Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı
SIVAS



Şekil 1: Ortotrop ve ektojik hormon yapımının, primer ve sekonder Cushing sendromu örneğinde karşılaştırmalı şematik görünümü (HeitzveStaub, 1979). H.Ö.L.: Hipofiz ön lobu.



Şekil 2: Protein sentezinin şematik görünümü. Tümör hücrelerinde, "post-transkripsiyonal modifikasyon" ve/veya "posttranslasyonel modifikasyon" sonucunda, anormal prohormon ve hormonlar meydana gelebilmektedir (Heitz ve Staub, 1979).

tijenik olmakta ve sonuçta vaskülit, hemoliz, artropati gibi "otoimmün fenomen"ler ortaya çıkmaktadır (1). Ektojik hormon yapımını açıklamak üzere, Pearse tarafından yakın zamanlarda APUD-hücre teorisi ileri sürülmüştür (8). APUD-sistemi, in vivo veya in vitro biyojen aminlerin ön şekillerini arttırmak ve sonra onları dekarboksile etmek yeteneğindeki hücrelerden meydana gelir (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) (3,8) ve bunlardan gelişen tümörlere de genel olarak APUD-oma'lar adı verilir. İşte bu APUD-tümör hücreleri tarafından ektojik hormon yapımının, bir peptid sentezinin, benzer etkili

başka bir maddeye dönüşümüne bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (3). Son yayınlarda ise, onkogenез esnasındaki bir mutasyonla, tümör hücrelerinin yalnız proliferasyon metabolizmalarında değil, enerji metabolizmalarında da değişiklik olduğu ve böylece, biyolojik aktif maddelerin teşkil edildiği belirtilmektedir (2).

Buraya kadar anlatılanlar, kısmen açıklanma gerektirse bile, PS'lar arasında bugüne kadar oldukça iyi tanımlanmış ve patogenezi aydınlatılmış bir durum, 'Hiperkalsemi'dir. Gerçekten de, başta bronş ve böbrek karsinomları olmak üzere çeşitli malignitelerde görülen paraneoplastik hiperkalseminin meydana gelmesinden, ektojik parathormon (PTH) (9,10) ve PTH-benzeri maddelerin (11) yanı sıra, prostaglandinler, özellikle prostaglandin E2 (PGE2) (12-17), osteoklast aktive edici faktör (18,19), vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP) (20), vitamin-D benzeri steroller (21), dehidrasyon (22), tümör metastazlarına bağlı adrenal korteks yetmezliği (22,23), antiöstrojen maddelerle yapılan hormon tedavisi (24,25), tiazid tedavisi (26) ve immobilizasyon (27) sorumlu tutulmuşlardır.

Bu teorilerin hiç birisi, bütün paraneoplastik fenomenleri açıklamak için yeterli değildir. Geniş ve yeterli bir açıklama, ancak, bütün endokrin hücreler tarif edildiği ve böylece ortotropik veya ektojik tümör hormonları belirlenebildiği zaman mümkündür. Bunun için de daha yüksek derecede

Tablo -1

Endokrin Paraneoplaziler

Klinik	Patogenez	En sık primer tm
Cushing paraneoplazi	Ektopik ACTH	Bronşial ca.
Karsinoid paraneoplazi	Serotonin	Bronşial ca.
Ekstrapankreatik hipoglisemi sendromları:		
Doege-Potter sendromu	İnsuline benzer madde	Fibrosarkom
Nadler-Wolfer sendromu	Tümör kaynaklı hiperinsulinizm	Hepatosellüler karsinom
Anderson-send.	İnsulin-etkili anabolik steroid	Sürenal korteks karsinomu
Rosenfeld sendromu	Aşırı glikoz kul lanımı	Psödomiksom
Hiperkalsemi sendromu	Ektopik ADH	Bronşial karsinom

duyarlı ve spesifik hormon tayini yöntemlerinden yararlanmak gerekmektedir. Bununla birlikte, PS'ların birçoğu, bugün mevcut teorilerin bir kombinasyonu ile açıklanabilir.

Böyle bir "kompleks teori" de en az şu hususları açıklamalıdır:

1. Endokrin-dışı (non-endokrin) tümörlerin hormonal veya hormona benzer aktiviteli maddeler yapmaları,
2. Bu hormonların yapı bakımından normal hormonlara benzemeleri, fakat tamamen aynı olmamaları,
3. Bazı tümörlerin aynı zamanda birden fazla peptidi yapabilmeleri ve
4. Bazı ektopik hormonal sendromların belirli tümör tipleri ile birlikte olabilmeleri, fakat başka tümörlerle de istinasi olarak ortaya çıkabilmeleri (3).

Sınıflandırma

PS'lar çeşitli şekillerde sınıflandırılmışlardır (1,2)

Günümüzde başlıca 4 gruba ayrılmaktadırlar:

I. Endokrin PS'lar: Özellikle endokrin aktiviteli hücrelerden kaynaklanan tümörlerde görülür. Bunlarda ektopik hormon veya hormonbenzeri maddeler sentez edilir. Non-endokrin tümörlerde de sıklıkla görülürler (Tablo 1). Özellikle bronş karsinomlarının endokrin PS spektrumunun geniş olduğu dikkati çekmektedir (Tablo 2).

Tablo -2

Bronşial Karsinomlarda Endokrin Paraneoplaziler

Ektopik hormon	Klinik semptomatik
ACTH	Cushing sendromu
ADH	Schwartz-Bartter send
Kalsitonin	Hipokalsemi sendromu
Serotonin	Karsinoid sendromu
Gonadotropin	Jinekomasti
STH	Akromegali
Insulin	Hipoglisemi sendromu
MSH	Hiperpigmentasyon

Tablo -3

Nöromusküler Paraneoplaziler

Klinik	
Progressif multifokal lökoensefalopati	Lösemiler, lenfoma,
Lümbik ensefalit	Bronşial karsinom
Serebellar korteks dejenerasyonu	Bronşial. över, meme ca.
Amiyotrofik lateral skleroz	Bronşial, meme ca.
Eaton-Lambert sendromu (Miyasteni)	Bronşial ca (Rektum, böbrek, mide, bazal hücreli ca.)
Sensoryel polinöropati	Bronşial karsinom
Dermatomiyoit (Polimiyozit)	Bronşial, böbrek, genital karsinom

II. Nöromusküler PS'lar: Bu tabloların, sinir sisteminin bir latent viral hastalığının veya bir otoimmün sürecin tümör tarafından aktive edilmesine veya önemli bir metabolitin tüketimine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Sinir hücreleri ve kas liflerindeki dejenerasyonla birlikte seyredeler (2) (Tablo III).

III. Hematolojik PS'lar: Bu paraneoplazilerin bir kısmının doğrudan tümörün kan yapıcı kemik iliği üzerine sitotoksik etkisi veya onlara karşı antikor yapımını başlatmasıyla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bunun sonucunda anemiler ortaya çıkar (2). Bu aneminin tanı değeri de olabilir. Mesela, erişkin bir erkekte demir eksikliği anemisi veya gastrointestinal sistem (GIS) kanaması, GIS'in malign hastalıklarına işaret edebileceği gibi, periferik kanda lökoeritroblastozisin görülmesi, hastalığın kemik iliğini infiltre ettiğinin ilk belirtisi olabilir. Bu yüzden malign hastalıkların daha lokalize olduğu başlangıç döneminde, şiddetli anemi varsa, etyoloji

Tablo - 4**Hematolojik Paraneoplaziler**

Klinik	Primer tümör
Aplastik anemi	Timoma
Hemolitik anemi	Lösemi Hodgkin hastalığı
Polisitemi	Böbrek karsinomu
Trombozlar	Pankreas karsinomu
	Bronşiyal karsinom
Tüketim koagülopatisi	Lösemiler

yönünden geniş bir araştırma yapılmalıdır. Hematolojik PS'ların diğer bir kısmı da, kemik iliğinin stimüle edici maddelerin yapımına bağlıdır. Bu maddeler, polisitemi ve lökemoid reaksiyon sonucunu doğururlar (1). Nihayet tromboplastik ve fibrinolitik maddelerin kanaverilmesiyle birlikte seyreden tümörler de vardır. Bu durumda tromboz'lar ve lükelim koagülopatisi orlaya çıkar (2) (Tablo IV).

IV. Derinin PS'ları: Diğerlerinin aksine deri PS'larının bir bakışta tanınması mümkündür ve böylece kanserde erken tanı konusunda önemli bir avantaj elde edilmektedir (2,28,30). Malign hastalıklarla çeşitli dermatozlar arasında şu kriterlerden biri veya daha fazlası bir aradadır:

a. İç organ malignitesi ile dermatoz, aynı zamanda başlar veya başlangıç zamanları arasında çok kısa bir süre vardır.

b. Malign hastalık ile dermatoz paralellik gösterir. Yani tümörün tedavisiyle birlikte dermatoz da geriler.

c. Dermatozla birlikte olan tümörün histolojik tipi ekseriya monotondur. Yani, tümör saf adenokarsinom veya saf skuamöz hücreli karsinom vb. şeklindedir. Meselâ, akantozis nigrikans maligna (ANM)'da görülen saf mide adenokarsinomu gibi.

e. Dermatozla birlikte olan malign hastalık arasındaki ilişki, genetik kaynaklı ise, bunlar birbirinden bağımsız olarak da meydana gelebilir (Örnek: Peutz-Jeghers sendromu) (28).

Bu açıdan ele alındığında, deri PS'larının şu şekilde sınıflandırılması, pratik bakımdan yararlı görünmektedir (29):

A. Genetik Hastalıklarla Birlikte Görülenler

1. Nevüs unius lateris: Bazen bazal hücreli karsinomlarla, birlikte.

2. **Palmoplantar hiperkeratoz (Tilozis):** Özofagus ve akciğer karsinomlarıyla birlikte, görülür.

3. Cafe-au-lait (sütlü kahve) lekeleri: Nörofibromatoziste, görülür.

4. Multipli hamartom sendromu (COW-DEN hastalığı): En sık meme, tiroid, kolon, uterus, serviks ve mesane tümörleri, lösemi, liposarkom, malign melanom (MM) ve skuamöz hücreli karsinomlarla birlikte, rastlanır.

5. Bazal hücreli nevüs sendromu: Multipli bazal hücreli karsinomlarla birlikte.

6. Multipli **mu**kozal nöroma sendromu: Tiroidin medüller karsinomu ve feokromositomlarla birlikte görülebilir (29).

7. Peutz-Jeghers sendromu: Bu sendromda ağız ve dudak çevresindeki mukokutanöz melanozisle birlikte görülen **GİS** polipleri %2-3 oranında malignleşebilir (31).

8. Ataksia Telanjiektazia (Louis-Bar Sendromu): Vakaların %10 unda lenforetiküler malignité (lenfoma), medulloblastom, gliom veya bir adenokarsinomla birlikte olabilir (32,33).

9. Bloom Sendromu (Konjenital Telanjiektatik Eriteni): bu hastalarda, yüksek oranda lösemi, lenfoma ve **GİS** karsinom riskinin varlığı bilinmektedir (34,35).

10. Chediak-Higashi Sendromu: Lenfomalarla birlikte olabilir (36).

11. Diskeratozis Konjenita: Bu hastalığın özelliğini teşkil eden derideki lökoplazi alanlarında, daha sonra yüksek oranda karsinom gelişmesi riski söz konusudur (29).

12. Werner Sendromu (erişkinlerin progeria'sı): Hepatomlar, tiroid, kemik ve meme tümörleri ile birlikte görülebilir (28,29).

13. İnkontinentia Pigmenti: Bu konjenital dermatoz (genodermatoz) yakınlarda, böbreğin "rabdoid tümörüyle birlikte bildirilmiştir (37).

B. Spesifik Hastalıklarla Birlikte Görülenler

1. Hipertrikozis Lanuginoza Universalis (Hipertrikozis Lanuginoza Et Terminalis Akizita): Akciğerin anaplastik karsinomu ve pankreasın adacık tümörlerinde lanugo kıllarının büyümesidir (2,28).

2. Alöpesi Müsinoza (Foliküler Müsinozis): Epidermal adnekslerin iltihabı has-

talığı olan alopesi müsinozanın primer ve sekonder olmak üzere iki formu vardır. Primer formu idiyopatik sekonder formu mikozis fungoides (MF) ve lenfoma gibi maling tümörlere bağlı, yani paraneoplastiktir (38,40). Bu ikinci şekil, vakaların yaklaşık %15'ini teşkil eder.

3. Akantozis Nigrikans Maligna (ANM): Vakaların %61'inde malignite ile aynı anda, %22'sinde maligniteden sonra, geriye kalan %17'si maligniteden önce ortaya çıkan bir tablodur (28). Yani obligat (mecburi) bir PS'dur (2). Bu malignite ekseriya abdominal -bazen mide- adenokarsinomudur (2,41). Ayrıca Hodgkin hastalığı (42), osteojenik sarkom (43) la birlikte olabilir. Malign tümörlerle birlikte aniden ortaya çıkan çok sayıda seboreik keratozlarla karakterize bir tablo olan Lesertrelat belirtisi, bazı yazarlar tarafından ANM'nin erken dönemi veya inkomplet formu olarak kabul edilmektedir (44).

4. Akiz İntiyozis: En çok Hodgkin hastalığı ve Hodgkin dışı lenfomalar, MF, iğ hücreli sarkom, multipl miyelom, meme, akciğer ve kolon kanserleri ile birlikte (45,46).

5. Dermatomiyozi (Polimiyozit): Erişkinlerde yaklaşık %15 oranında akciğer, GİS ve meme karsinomları vya MM ile birlikte olabilir (28,29,47). Bu oran, %6,7-52 arasında değişmektedir (48).

6. Sjogren Sendromu: Lenfomalarla birlikte olabilir (29).

7. Familial ve Akiz Displastik Nevüs Sendromu: Melanomlar veya meme, mide, kolon, rektum, larinks, akciğer, pankreas, over, uterus ve mesane karsinomları ve lenfomalarla birlikte olabilir (29,36).

8. Akut Febril Nötrofilik Dermatöz (Sweet Sendromu): Çeşitli hematopoietik sistem maligniteleri, özellikle akut miyeloid lösemi (AML) ile birlikte görülebilir (49).

9. Atipik Piyoderma Gangrenozum: Miyeloid lösemi ve miyeloid metaplazi ile birlikte görülebilen ülsero-büllöz bir dermatozdur (50).

10. Retikülohistiositom (Multisentrik Retikülohistiositozis): Mide, uterus, over karsinomları ve lenfomalarla bir arada görülebilir (29,36).

11. Ksantomatozis Planum: Lenfomalarla birlikte olabilir (36).

12. Nekrobiyotik Ksantogranülom: Bu tablo da lenfomalarla birlikte görülebilir (36).

13. Akrokeratozis Paraneoplastika (Bazex): Özellikle burun sırtı ve kulak kepçesindeki eritemli-skuamlı lc/yonlarla karakterize olan bu tablo, ekseriya özofagus, nazofarenks, dil ve alt dudak karsinomlarına eşlik eder (2,28).

14. Eritema Jiratum Repens: Meme, akciğer, serviks, safra kesesi ve prostat karsinomlarıyla birlikte görülebilir (2,28,29,51).

15. Vezikülo-Büllöz Hastalıklar: Bilhassa büllöz pemfigoid tarzındaki lezyonlar, akciğer, böbrek, mesane, safra kesesi, mide, kolon, rektum, pankreas, meme, over, serviks, farenks ve larenk tümörleriyle birlikte görülebilir (28,30,52).

16. Torre Sendromu: Multipl sebascöz adenomlarla birlikte larenks, GİS, over ve uterus kaynaklı visseral maligniteler söz konusudur (28,53,56).

17. Yüzeysel Gezici Tromboplebit (Superficial migratory thrombophlebitis): Yüzeysel venlerin segmentler halinde tutulumu, çoğu kez pankreas karsinomu, Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomalar, liposarkom, osteojenik sarkom, mide, karaciğer, safra kesesi, kolon, uterus ve over maligniteleri ile birlikte (28,45).

C.Endokrin Tümörlerle Beraber Olanlar:

1. Nekrolitik Migratuvar Eritem: Endokrin pankreas tümörlerinin yaklaşık %1'ini teşkil eden ve diabetojen-pemfigoid sendromla seyreden "glukagonom"un deri belirtisidir (28,52).

2. Karsinoid Sendrom: GİS ve GİS-dışı karsinoid tümörlerde deride görülen belirti, "flushing" tarzındaki kızarmadır (28,29).

3. Gushing Sendromu: Başta akciğerin yulaf hücreli karsinomu olmak üzere bazı pankreas adacık tümörlerinde, tiroidin medüller karsinomlarında, malign bronş ve GİS karsinoidleri ile bazı prostat karsinomlarında ve hatta doğrudan derinin nöroendokrin (trabeküler - Merkel hücreli) karsinomlarında görülen ektopik ACTH yapımına bağlı sekonder (paraneoplastik Cushing sendromunun deri belirtisi, hiperpigmentasyondur (2,29,52,57,58).

4. Adrenal Virilizan Tümörler: Androjen hormon yapan adrenal ve over tümörlerinde hir-

Tablo - 5**Kutanöz Paraneoplaziler**

Klinik	En sık primer tümör
Akantozis nigrikans maligna	Mide adenokarsinomu
Akrokeratoz Bazex	Üst solunum yolu ve özofagus karsinomu
Hritema jiratum repens	Karsinomi
Hipertrikozis lanuginoza	Karsinom
el terminalis akizita	Alfa-2-adacık hücreli karsinom
Glukagonom sendromu	Bronş, renal, genital karsinom
<u>Dermatomiyozit</u>	

sutizm ve virilizmin görülmesi de bir paraneoplastik belirti kabul edilmelidir (29).

5. Feokromositom: Multiple endokrin neoplaziler (MEN) içinde olduğu zaman, dilde de mukozal nöromlar gözlenir (29).

D.Diğerleri

1. Progressif-atrofikleşen-kronik granüloamatöz dermohipodermis: (PACGD): Hodgkin hastalığıyla birlikte ve oldukça yeni tarif edilmiş, nadir bir deri hastalığıdır (59). Kutanöz granülomlar, Hodgkin-dışı lenfomalarda da görülebilir (60).

Kutanöz PS'lar, bir başka açıdan ele alındığında, obligat ve fakültatif olmak üzere 2'ye

ayrılmaktadır (2). Buna göre, ANM; akrokeratozis Bazex, eritema jiratum repens, hipertrikozis lanuginoza, glukagonom sendromundaki deri belirtileri obligat; diğerleri (akiz ihtiyoz, büllöz pemfigoid, dermatomiyozit vd.) fakültatif PS'lardır (2) (Tablo 5).

Sonuç olarak şu hususları bir kez daha vurgulamak isteriz:

1. Başta, kolay tanınması bakımından, deri paraneoplazileri olmak üzere, paraneoplastik belirtiler görüldüğünde, internai malignité yönünden geniş araştırma yapılmalıdır.

2. Diskeratozis konjenita ve Peutz-Jeghers sendromu gibi önceden mevcut bir lezyon zemininde, sonradan malignitenin geliştiği durumlarda PS-prekanseroz lezyon ayrımı iye yapılması ve bunun kriterlerinin belirlenmesi gerekmektedir.

3. Deri paraneoplazileri arasında yer alan "dermatomiyozit" aynı zamanda nöromusküler paraneoplaziler arasında da yer alabilir. Çünkü müsküler tutulma söz konusudur (Tablo 3,4) (2). Ayrıca bu tablo hakkında başlangıcından günümüze kadar çok değişik fikirler ileri sürülmüştür. Bu görüşler daha sonra ele alınacaktır.

KAYNAKLAR

- Küçüksü MN: "Paraneoplastik sendromlar". Küçüksü MN, ŞA Ruacan (ed): Klinik Onkoloji. Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları, Nüve Matbaası, Ankara. s.133-147, 1978.
- Hagedorn M: "Paraneoplastische Syndrome". Riede UN, H Wehner (ed.): Allgemeine und Spezielle Pathologie. Georg-Thieme Verlag, Stuttgart-New York, s. 328-330, 1986.
- Heitz Ph. U, JJ Staub: Klinik und pathophysiologic der ektopischen Hormonbildung. Dtsch Med Wschr 104:1321-1323, 1979.
- Rees LH, JG, Ratcliffe: Ectopic hormone production by non-endocrine tumours. Clin Endocrinol 3:263, 1974.
- Rees LH: The biosynthesis of hormones by non-endocrine tumours - a review. J Endocrinol 67u: 143,1975.
- Habener JF, JT Potts Jr.: Biosynthesis of parathyroid hormone. New Hing! J Med 299:580, 635, 1978.
- Pearse AGE: The diffuse endocrine (paracrine) system. Feryter's concept and its modern history. Verh Dtsch Ges Path 61:2, 1977.
- Benson RC, BC Riggs, BM Pickard, CD Arnaud: Radioimmunoassay of parathyroid hormone in hypercalcémie patients with malignant disease. Am J Med 56:821-826, 1974.
- Roof BS, B Carpenter, DJ Fink, GS Gordan: Some thought on the nature of ectopic parathyroid hormone. Am J Med 50: 686-691, 1972.
- Neiman RS; HC Li: Hypercalcemia in undifferentiated leukemia. Possible production of a parathormon-like substence by leukemic cells. Cancer 30:942-944, 1972.
- Brenner DE, AH Harold, A Lipton, L Demers: A study of prostaglandin E2, parathormone, and response to indomethacin in patients with hypercalcemia of malignancy. Cancer 49:556-561, 1982.
- Robertson RP, DJ Baylink, JJ Marini, HW Adkison: elevated prostaglandins and supressed parathyroid hormone associated with hypercalcemia and renal cell carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 41:164-167, 1975.
- Tashjian AH: Prostaglandins, hypercalcemia and cancer. N Engl J Med 293:1317-1318, 1975.
- Demers, LM, IC Allegra, HA Harvey et al: Plasma prostaglandins in hypercalcémie patients with neoplastic disease Cancer 39:1559-1562, 1977.
- Seyberth HW, GV Segre, OL Morgan et al: Prostaglandins as mediators of hypercalcemia associated with certain types of cancer. N Engl J Med 293:1278-1283,1975.

17. Robertson RP, DJ Bcylink, SA Met/.. KB Cummings: Plasma prostaglandin E in patients with cancer with and without hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab 43:1330-135, 1976.
18. Mundy GR, RA I.üben, LG Rais/, et al: Ifonc-resorbing activity in supernatants from lymphoid cell lines. N Engl J Med 290:867-871, 1974.
19. Mundy GR, I.GRaisz, RA Cooper et al: Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. N engl JJ Med 291:1041-1046, 1974.
20. Holdaway IM, MC Evans, BD Clarke: Walerys diarrhea syndrome with episodic hypercalcemia. Ausi NZ J Med 7:63-65, 1977.
21. Gordan GS, TJ Camino, L Erhardt et al: Osteolytic sterol in human breast cancer. Science 151:1226-1228, 1966.
22. Ice DBN, HT Zawada, CR Kleeman: The pathophys/iology and clinical aspects of hypercalcémie disorders. West J Med 129:278-320, 1978.
23. Jorgensen 11: Hypercalcemia in .adrenocortical insufficiency. A da Med Scand 193:175-179, 1973.
24. Kiagn DT, BJ Kennedy: Tamoxifen (antiestrogen) therapy in davanced breast cancer. Ann Intern Med 87:687-690, 1977.
25. Veldhuis JD: Tamoxifen and hypercalcemia. Ann Intern Med 88:574-575, 1978.
26. Parfitt AM: Thiazide induced hypercalcemia. N Engl J Med 284:828-830, 1971.
27. Harris WH, RP Heaney: Skeletal renewal and bone disease N Engl J Med 280:193-202, 253-259, 303-311,1969.
28. Tü/ün Y: İç organ malignitelerinde deri belirtileri. Deri Hastalıkları Frengi Arşivi 19(1-2): 11-25, 1985.
29. Kürkçüoğlu N, N Atakan: internal malignitelerde deri belirtileri. Yeni Tıp Dergisi 4(5): 11-19,1987.
30. Rosenberg FW: Cutaneous manifestations of internal malignancy. Cutis 20:227, 1977.
31. Reid JD: intestinal carcinoma in the Peutz-Jeghers syndrome. J A M A 229:833-834, 1974.
32. Swift M, PJ Reilnauer, D Morrell, CL Chase: Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. N Engl J Med: 316:1289-1294. 1987.
33. Rosen ES: The primary immunodeficiencies: Dermatologic manifestations. J invest Dermatol 67:402-411,1976.
34. Dicken CH, G Dewald, H Gordon: Sisler chromatid exchanges in Bloom's syndrome. Arch Dermatol 114:755-760,1978.
35. Sawitsky A, D Bloom, J German: Chromosomal breakage and acute leukemia in congenital telangiectatic erythema and student growth. Ann Intern Med 65:487-495, 1966.
36. Stawiski MA: Skin manifestations of leukemias andr lymphomas. Cutis 20:814,1978.
37. Roberts WM, JJ Jenkins, EL Moorhead, EC Douglass: Incontinentia pigmenti, a chromosomal instability syndrome, is associated wwith childhood malignancy. Cancer 62:2370-2372,1988.
38. Kim R, RK Winkelmann: Follicular mucinosis (alopecia mucinosa) Arch Dermatol 85:490-498,1962.
39. Plotnick II, M Abbrecht: Alopecia mucinosa and lymphoma. Arch Dermatol 92:137-141, 1965.
40. Emmerson RW: Follicular mucinosis. Br J Dermatol 81:395-413,1969..
41. Mikhail GR, DM Fachnic, BU Drukker et al: Generalized malignant acanthosis nigricans. Arch Dermatol 115:201-202.1979.
42. Ackerman AB, LR, lentis: Acanthosis nigricans associated with Hodgkin's disease. Arch Dermatol 95:202-205, 1967.
43. Garrott TO Malignant acanthosis nigricans associated with osteogenic sarcoma. Arch Dermatol 106:384-385, 1972.
44. Jacobs MI, DS Rigel: Acanthosis nigricans and the sign of Ixser-Trelat associated with adenocarcinoma of the gallbladder. Cancer 48:325-328,1981.
45. Or AN: İç organ kanserleri ile ilgili dermatozlar. I. Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler Sempozyumu, Ankara. 1973. Ankara Üniv. Basımevi, s.115-120,1973.
46. Flint GL, M Flam, NA Soter: Acquired ichthyosis. Arch Dermatol 111:1446-1447,1975.
47. Barnes BE: Dcrmatomyositis and malignencies. A Review of the literatür. Ann Intern Med 84:68-76,1976.
48. Arundel I'D, RD Wilkinson, JÖR Haserick: Dcrmatomyositis and malignant neoplasms in adults. Arch Dermatol 82:772-775, 1960.
49. Klock JC, RL Oken: Febrile neutrophilic dermatosis in acute myelogenous leukemia. Cancer 37:922-927,1976.
50. Perry HO, RK Winkelmann: Bullous pyoderma gangrenosum and leukemia. Arch Dermatol 106:901-905, 1972.
51. Skolnick M, ER Mainman: erythema gyratum repens with metastatic adenocarcinoma. Arch Dermatol 111:227-229, 1975.
52. Klöppel G, O Seifert, Ph Heitz: Endokrine Pankreastumoren. Morphologie und Syndrome. Dtsch Med Wschr 104:1571-1577, 1979.
53. Torre D: Multiple sebaceous tumours. Arch Dermatol 98:549-551,1968.
54. Housholder MS, I Zeligman: Sebaceous neoplasms associated with visceral carcinoma. Arch Dermatol 116:61-64,1980.
55. Sciallis GE, RK Winkelmann: Multiple sebaceous adenomas anda gastrointestinal carcinoma. Arch Dermatol 110:913-916,1974.
56. Leonard DD, WR Deaton Jr.: Multiple sebaceous gland tumors and visceral carcinomas. Arch Dermatol 110:917-920, 1974.
57. Vuitch MF, G Mendelsohn: Relationship of ectopic ACTH production to tumor differentiation. A morphologic and immunohistochemical study of prostatic carcinoma with Cushing's syndrome. Cancer47(2):296-299,1981.
58. Iwasaki H, T Mitsui, M Kikuchi et al: Neuroendocrine carcinoma (trabecular carcinoma) of the skin ectopic ACTH production. Cancer 48:753-756,1981.
59. Benisovich V et al: The association of progressive, atrophying, chronic, granulomatous dermohypodermis with Hodgkin's disease. Cancer 62:2425-2429,1988.
60. Randle HW, PM Banks, RK Winkelmann: Cutaneous granulomas in malignant lymphomas. Arch Dermatol 116:441-443, 1980.