



BÖLÜM 9

Gastrointestinal Sistem Kanseri ve Paraneoplastik Sendromlar

Deniz GEZER¹

Giriş

Paraneoplastik sendromlar; tümörün ve tümöre bağlı metastazların uzak organ veya sisteme teması olmadan peptidler, sitokinler, hormonlar, büyüme faktör gibi kimyasal faktörlerle geliştirdiği heterojen klinik tablolarıdır (1). Yeni ürünler ve tümöre karşı gelişen immün yanıt, sonrasında çapraz reaksiyon göstererek immün komplekslerin normal dokularda birikmesiyle bu normal dokulara da zarar verirler (2, 3).

Paraneoplastik sendromlar etkiledikleri organ ve sistemlere göre hematolojik, endokrin, nörolojik, romatolojik ve dermatolojik olarak sınıflandırılmıştır (2).

1. Hematolojik Paraneoplastik Sendromlar

Hemorajik ve trombotik komplikasyonlar kanserlere bağlı ölümlerin ensık ikinci sebe-

bidir (4). Kansere bağlı gelişen hiperkoagulabilite nedeniyle venöz tromboembolizm riski normal insanlara göre iki kat daha yüksektir. Patogeneizde, tümör hücrelerinden salınan prokoagülan maddeler ve proinflamatuvar sitokinler sorumludur. Bu paraneoplastik sendrom, pankreas müsinöz karsinom ve mide kanseri gibi gastrointestinal kanserlerde sıktır (5, 6).

Mide kanserlerinin %92'sinde laboratuvar sonuçlarında hemostatik değişiklikler tanımlanmıştır. Hemostatik değişiklikler daha çok metastatik evre kanserlerde görülmektedir (4). Herhangi bir risk grubunda olmayan ama trombotik olay görülen kişilerde mutlaka altta yatan gizli bir malignite araştırılmalıdır. Venöz tromboemboli geçiren bireylerin %2,2-12'si iki yıl içinde tümör tanısı almışlardır (6). İdiopatik venöz tromboembolilerde ensık görülen tümörler sırasıyla akciğer, karaciğer ve kolorektal kanserlerdir (%18,3, %12,3, %10,9) (6).

¹ İç Hastalıkları Uzmanı, Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drdenizgezer@gmail.com

rün sentezlediği büyüme faktörleri ve sitokinlerin saç folikülerini uyarmasına bağlı gelişir. En sık akciğer kanserlerinde izlenirken gastrointestinal sistemde kolorektal kanserler en sık nedenidir. Ayrıca pankreas, safra kesesi ve meme kanserleri de diğer saptandığı kanserlerdir. Kötü prognozun göstergesidir (23, 48).

Paraneoplastik Dermatomyozit

İdiyopatik inflamatuvar miyopati ile karakterizedir. %0,05-01 arası rastlanır (49). Klinik olarak proksimal kaslarda güçsüzlük, periorbital morluk, falangeall eklemlerde kırmızıdan mora uzanan Gottron papülleri, güneşe maruz alanlarda ortaya çıkan menekşe rengi şal işaretleri ile telenjiyektaziler (poikilodermatöz fotosensitivite) ve avuç içlerinde hiperkeratoz varlığıdır (41, 48). Gastrointestinal kanserler %15-40 sıklıkla etiyojiden sorumludur (42).

Sweet Sendromu

Nadir görülen aktif ateşli bir reaktif dermatozdur. Yüz, boyun ve üst ekstremitelerde görülen ağrılı eritematöz plaklar, nodüller, püstüller ya da veziküllerle tanınır. Paraneoplastik formu daha yaygın seyir göstererek gövde ve alt ekstremiteleri de kapsayan ateş-subfebril ateş, büyük eklemlerin gezici artraljisi, laboratuvar olarak da lökositoz, nötrofili ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı görülür. Kolon kanserinde görülebilir (41, 50).

Eritroderma

Protein kaybı, kan akımı bozuklukları ve hemodinamik dengesizlikler nedeniyle vücudun %70'den büyük bölümünde meydana gelen eritematöz deri döküntüsüdür. Kolorektal, mide, özofagus ve safra kesesi kanserlerinde görülebilmektedir (41).

Kutanöz Lökositoklastik Vaskülit

Antitümör immün komplekslerin akümüasyonu ya da çapraz reaksiyon vermesi ile küçük kan damarlarının yaygın infiltrasyonu neticesinde oluşur. Klinik olarak palpabl purpura veya kırmızı şarap rengi papüller görülür. Morumsu renge sonra da hiperpigmentasyona dönerler. Alt ekstremitelerde yoğunlaşan ağrı ve kaşıntıya neden olurlar. Gastrointestinal tümörlerde görülebilirler (1, 2).

Sonuç

Gastrointestinal sistem kanserleri yukarıda yer alan paraneoplastik sendromlara neden olabilirler. Gelişen sendromlar görüldüğünde alarm semptomları ve malignite riski mutlaka akılda tutulmalı ve gerekli araştırmalar yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Kanaji N, Watanabe N, Kita N. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):197-223. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.197.
2. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(9):838-854. doi: 10.4065/mcp.2010.0099
3. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *The N Engl J Med*. 2003;349(16):1543-1554. doi: 10.1056/NEJMra023009
4. Kovacova E, Kinova S, Duris I, et al. General changes in hemostasis in gastric cancer. *Bratisl Lek Listy*. 2009;110(4):215-221. PMID: 19507648.
5. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GYH, et al. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia*. 2002;4(6):465-473. doi:10.1038/sj.neo.7900263
6. Chung WS, Lin CL, Hsu WH, et al. Idiopathic venous thromboembolism: a potential surrogate for occult cancer. *QJM*. 2014;107(7):529-536. doi: 10.1093/qj-med/hcu023.
7. Bilynsky BT, Dzhus MB, Litvinyak RI. The conceptual and clinical problems of paraneoplastic syndrome in oncology and internal medicine. *Exp Oncol*. 2015;37(2):82-88. PMID: 26112932.
8. Thrumurthy SG, Anuruddha AH, De Zoysa MI, et al. Unexpected outcome from Trousseau syndrome. *BMC Surgery*. 2011;11:1. doi: 10.1186/1471-2482-11-1.

9. Anagnostopoulos GK, Sakorafas GH, Kostopoulos P, et al. Disseminated colon cancer with severe peripheral blood eosinophilia and elevated serum levels of interleukine-2, interleukine-3, interleukine-5, and GM-CSF. *J Surg Oncol.* 2005;89(4):273-275. doi: 10.1002/jso.20173.
10. Tefferi A, Gotlib J, Pardanani A. Hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia: point-of-care diagnostic algorithm and treatment update. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(2):158-164. doi: 10.4065/mcp.2009.0503.
11. Holland, S.M., Gallin, J.I. (2008). Disorders of granulocytes and monocytes. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* (17th ed., pp375-384). New York, NY: McGraw Hill Medical.
12. Uptodate (2021) Loprinzi CL, Jatoi, A. Management of cancer anorexia/cachexia, 20/11/2021 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/management-of-cancer-anorexia-cachexia> adresinden ulaşılmıştır).
13. Johnston AJ, Murphy KT, Jenkinson L, et al, Targeting of Fn14 Prevents Cancer-Induced Cachexia and Prolongs Survival. *Cell.* 2015;162(6):1365-1378. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.031
14. Aoyagi T, Terracina KP, Raza A. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J Gastrointest Oncol.* 2015;7(4):17-29. doi: 10.4251/wjgo.v7.i4.17
15. Tsoli M, Robertson G. Cancer cachexia: malignant inflammation, tumorkines, and metabolic mayhem. *Trends Endocrinol Metab.* 2013;24(4):174-183. doi: 10.1016/j.tem.2012.10.006
16. Finkel, KW., Mark, Perazella, M.A., Cohen, E.P. (2019). *Onco-nephrology E-Book.* (1st ed., p.206-212). Elsevier Health Sciences . ISBN 0323549616, 9780323549615
17. Takane K, Midorikawa Y, Yamazaki S. Gastrointestinal stromal tumor with nephrotic syndrome as a paraneoplastic syndrome: a case report. *J Med Case Rep.* 2014;8:108. doi: 10.1186/1752-1947-8-108.
18. Alpers CE, Cotran RS. Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int.* 1986;30(4):465-473. doi: 10.1038/ki.1986.209
19. Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, et al. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;70(1):39-58. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.08.003
20. Cambier JF, Ronco P. Onco-nephrology: glomerular diseases with cancer. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012(10):1701-1712. doi: 10.2215/CJN.03770412
21. Lien YH, Lai LW. Pathogenesis, diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(2):85-95. doi:10.1038/nrneph.2010.171
22. Koçyiğit I, Dortdudak S, Eroğlu E, et al. Immunoglobulin A nephropathy could be a clue for the recurrence of gastric adenocarcinoma. *Nefrologia.* 2013;33(6):853-855. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Sep.12266.
23. Silva JA, Mesquita K de C, Igreja AC, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol.* 2013;88(1):9-22. doi: 10.1590/S0365-05962013000100001
24. Endotext (2021) Tsoli M, Dimitriadis GK, Androulakis II, et al. Paraneoplastic Endocrine Syndromes Related to Neuroendocrine Tumors. (20/11/2021 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK279135/> adresinden ulaşılmıştır)
25. Kitchluea A, Rosnerb MH. Hyponatremia in patients with cancer. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28:433-440. doi: 10.1097/MNH.0000000000000525
26. Rosner MH, Dalkin AC. Electrolyte disorders associated with cancer. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21(1):7-17. doi: 10.1053/j.ackd.2013.05.005
27. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(4):373-379. doi: 10.1056/NEJMcp042806
28. Young J, Haissaguerre M, viera-Pinto O, et al. Management of Endocrine Disease: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol* 2020;182(4): R29-R58. doi: 10.1530/EJE-19-0877
29. Witek P, Witek J, Zielinski G, et al. Ectopic Cushing's syndrome in light of modern diagnostic techniques and treatment options. *Neuro Endocrinol Lett.* 2015;36(3):201-208. PMID: 26313384
30. Jensen RT, Norton JA, Oberg K. (2016). Neuroendocrine tumors. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds). *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management* (10th ed., pp.501- 541). Estados Unidos: Elsevier.
31. Manger B, Schett G. Rheumatic paraneoplastic syndromes-A clinical link between malignancy and autoimmunity. *Clin Immunol.* 2018;186:67-70. doi: 10.1016/j.clim.2017.07.021
32. Pfingsgraff J, Buckingham RB, Killian PJ, et al. Palmar fasciitis and arthritis with malignant neoplasms: a paraneoplastic syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 1986;16:118-125. doi: 10.1016/0049-0172(86)90045-4
33. Barrow MV, Holubar K. Multicentric reticulohistiocytosis. A review of 33 patients. *Medicine (Baltimore).* 1969;48:287-305. PMID: 4895722.
34. Bojinca V, Janta I. Rheumatic diseases and malignancies. *Maedica.* 2012;7(4):364-371. PMID: 23482881.
35. Iorio R, Spagni G, Masi G. Paraneoplastic neurological syndromes. *Semin Diagn Pathol.* 2019;36(4):279-292. doi: 10.1053/j.semdp.2019.06.005.
36. Martel S, De Angelis F, Lapointe E, et al. Paraneoplastic neurologic syndromes: clinical presentation and management. *Curr Prob Cancer.* 2014;38(4):115-134. doi:10.1016/j.currprobcancer.2014.08.002
37. Rossor AM, Perry F, Botha A, et al. Opsoclonus myoclonus syndrome due to squamous cell carcinoma of the oesophagus. *BMJ Case Reports.* 2014. doi:10.1136/bcr-2013-202849
38. Bataller L, Graus F, Saiz A, et al. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain.* 2001;124(2):437-443. doi:10.1093/brain/124.2.437

39. Chao D, Chen W-C, Thirkill CE, et al. Paraneoplastic optic neuropathy and retinopathy associated with colon adenocarcinoma. *Can J Ophthalmol.* 2013;48(5):e116-e20. doi: 10.1016/j.jcjo.2013.03.00
40. Rahimy E, Sarraf D. Paraneoplastic and non-paraneoplastic retinopathy and optic neuropathy: evaluation and management. *Surv Ophthalmol.* 2013;58(5):430-458. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.09.001
41. Faizal M. Manifestaciones cutáneas de neoplasias extracutaneas y paraneoplasias. En: *Cáncer de la piel.* Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2014. pp.385-546
42. Kashyap P, Farrugia G. Enteric autoantibodies and gut motility disorders. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008;37(2):397-410. doi: 10.1016/j.gtc.2008.02.005.
43. Ahmadinejad M, Roushan N. Acquired factor V inhibitor developing in a patient with esophageal squamous cell carcinoma. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(1):97-99. doi: 10.1097/MBC.0b013e-328359bc59.
44. Didona D, Fania I, Didona B, et al. Paraneoplastic Dermatoses: A Brief General Review and an Extensive Analysis of Paraneoplastic Pemphigus and Paraneoplastic Dermatomyositis. *Int J Mol Sci.* 2020;21:2178. doi: 10.3390/ijms21062178
45. Chung VQ, Moschella SL, Zembowicz A, et al. Clinical and pathologic findings of paraneoplastic dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:745-762. doi: 10.1016/j.jaad.2004.06.051.
46. Higgins EM, du Vivier AW. Cutaneous manifestations of malignant disease. *Br J Hosp Med.* 1992;48:552-554, 558-561. PMID: 1477711.
47. Oursler JR, Labib RS, Ariss Abdo L, et al. Human autoantibodies against desmoplakins in paraneoplastic pemphigus. *J. Clin. Invest.* 1992;89:1775-1782. doi: 10.1172/JCI115781
48. Dourmishev LA, Draganov PV. Paraneoplastic dermatological manifestation of gastrointestinal malignancies. *World J Gastroenterol.* 2009;15(35):4372-4379. doi: 10.3748/wjg.15.4372.
49. Espinoza-Cobos JC, Pérez-Figueroa J, Zuniga-Ahuet G, et al. Oropharyngeal dysphagia as a first manifestation of dermatomyositis associated with colon cancer. *Rev Gastroenterol Mex.* 2010;75(4):522-527. PMID: 21169124.
50. Woo VL, Abdelsayed R. Oral manifestations of internal malignancy and paraneoplastic syndromes. *Dent Clin North Am.* 2008;52(1):203-230. doi:10.1016/j.cden.2007.09.005