

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

GASTROİNTESTİNAL MALİGNİTE HASTALARINDA
DERMATOLOJİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Burcu AYDEMİR

TRABZON - 2022

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

GASTROİNTESTİNAL MALİGNİTE HASTALARINDA
DERMATOLOJİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Burcu AYDEMİR

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Deniz AKSU ARICA

TRABZON – 2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyuncaengin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tüm yönleriyle örnek aldığım, bir aile olduğumuzu her zaman bana hissettiren ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdikleri değerli bilgilerden faydalanacağımdan emin olduğum kıymetli hocalarım Prof. Dr.Sevgi BAHADIR’a, Prof. Dr Savaş YAYLI’ya, tezimin her aşamasında desteğini hissettiğim, özveriyle çalışan, her zaman güler yüzü ile hatırlayacağım kıymetli tez danışmanım Doç. Dr. Deniz AKSU ARICA’ya, Doç. Dr.Leyla BAYKAL SELÇUK’a,

Birlikte özveri ile çalıştığım, yardım ve desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, dostluklarını hep sevgiyle hatırlayacağım başta Dr.Şeyda Ece OĞUZER olmak üzere sevgili asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışma imkânı bulduğum kliniğimizin hemşire, sekreter ve personeline,

Hayata gözlerimi açtığım andan itibaren sevgi ve şefkatlerini hiçbir zaman esirgemeyen, benim için yaptıkları fedakârlıkları unutamayacağım, bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan annem Nafiye AYDEMİR, babam Bülent AYDEMİR, kardeşim Burak Zeki AYDEMİR’e, mesleğim ile en büyük hayalini gerçekleştirdiğim ve uzaklardan bizi izlediğine emin olduğum büyükbabam Zeki AYDEMİR’e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Burcu AYDEMİR

Trabzon, 2022

ÖZET

Gastrointestinal Malignite Hastalarında Dermatolojik Bulguların Değerlendirilmesi

Amaç: Gastrointestinal malignitelerin insidansı giderek artış göstermekle birlikte bu hasta grubu gerek hastalığın kendisi gerek ise tedavileri sebebiyle hassas bir popülasyonu temsil etmektedir. Erken tanıya götürebilecek paraneoplastik deri bulgularının yanında immunsupresyon durumu sebebiyle sıklığı artan deri hastalıkları ve kemoterapilere ikincil deri yan etkiler ile dermatoloji kliniklerinde sık olarak karşılaşılmaktadır. Bu çalışmanın amacı toplumda sıklığı artmakta olan bu hasta grubunda, erken tanı, tedavi yönetimi, hasta konforu için dermatolojik alanda yapılabilecekler açısından farkındalık oluşturmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı tarafından ortak yürütüldü. Çalışmaya Nisan 2021- Nisan 2022 tarihleri arasında, dermatoloji, tıbbi onkoloji ve genel cerrahi polikliniklerine başvuran klinik ve histopatolojik olarak gastrointestinal sistem malignitesi tanılı 150 hasta alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, eğitim durumu gibi sosyodemografik özellikleri, alışkanlıkları, ek hastalıkları ve birincil malignitelere ilişkin özellikleri ayrıntılı olarak kaydedildi. Çalışmaya alınan tüm bireylerin başvuru anında ayrıntılı tüm vücut dermatolojik muayenesi yapıldı. Standart bir form hazırlanarak her bir olgunun bilgi ve bulguları kaydedildi. Ayrıntılı dermatolojik muayene bulgularına ek olarak paraneoplastik deri bulguları, kemoterapi ajanları ile ilişkilendirilebilecek bulgular da not edildi.

Bulgular: Çalışmamıza alınan hastaların 96'sı erkek (%64), 54'ü kadın (%36), yaş ortalaması 62,47 ($\pm 10,7$) yılıdır. Hastaların Fitzpatrick deri tipleri sıklık sırasına göre tip 3 (%42,7), 4 (%29,3), 2 (%26,7) ve 5 (%1,3) şeklindeydi. Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 25,86 ($\pm 5,7$) idi. En sık karşılaşılan birincil maligniteler sırasıyla kolon (%32,7), mide (%32) ve rektum (%16,7), en sık görülen histolojik alt tip ise adenokarsinom (%93,3) idi. Tanı tarihinden itibaren çalışmaya dahil oldukları süre göz önüne alındığında ortalama hastalık süresi 12,72 ($\pm 20,5$) aydır. Çalışmaya dahil edilenlerin %80,7'si ileri evre (evre 3 ve 4) hastalığa sahipti. Muayene esnasında hastaların 85'i (%56,7) kemoterapi altındaydı. Hastalarımızda en sık dermatolojik bulgu deri kuruluğu (%92) olarak saptanmış olup, ortalama yaş olan 62 yaş üzerindeki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p=0,014$). Çalışmamızda paraneoplastik dermatozlar, yüz bulguları, tırnak bulguları ve deri enfeksiyonları ortalama yaş olan 62 yaş üzerindeki hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,003$ ve $p=0,007$). Cinsiyete göre ele alındığında ise yüz bulguları ve deri enfeksiyonları kadın hastalarda erkeklere göre daha sık görülmüş, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0,04$ ve $p=0,04$). Çalışmamızda en sık paraneoplastik deri bulgusu yaygın seboreik keratoz (%20,7), ikinci sıklıkta akantozis nigrikans (%10,7) olarak gözlemlendi. Seboreik keratoz ortalama VKİ değeri olan 28,5'in altındaki hastalarda, akantozis nigrikans ise ortalama VKİ değeri olan 28,5'in üzerindeki

hastalarda daha sık gözlenmiştir, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p=0,04$ ve $p<0,001$). Seboreik keratoz, ortalama yaş olan 62 yaş üzerindeki hastalarda ve erkeklerde de daha sık gözlenmiş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,01$). Çalışmamızda en sık saç bulgusu androgenetik alopesi (%58,7), yüz bulgusu rozase (%38,7), tırnak bulgusu longitudinal oluklanma (%20,7), deri enfeksiyonu tinea unguium (%68,7), oral mukoza bulgusu ise oral kandidiyazis (%34,7) olarak saptandı. Çalışmamızda, kemoterapi altındaki 85 hastada en sık kullanılan kemoterapi ajanı 5-florourasil, ikinci sıklıkta okzaliplatin idi. Tedavi altındaki hastalarda kemoterapi ilişkili dermatolojik bulgulardan en az biri %69,4 hastada mevcuttu. Kemoterapi ilişkili dermatolojik bulgusu olan hastaların tedavi rejimlerinde en sık 5-florourasil, okzaliplatin, irinotekan bulunuyordu. Kemoterapi ilişkili dermatolojik bulgulara bakıldığında; en sık görülenler eşit sıklıkta karşılaşılan kemoterapi ilişkili pigmente maküller (%25,9) ve saç dökülmesi (%25,9) iken, ikinci sıklıkta papülopüstüler döküntü (%18,8) saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda gastrointestinal malignite hastalarında en sık gördüğümüz paraneoplastik deri hastalıkları yaygın seboreik keratoz ve akantozis nigrikans idi. Bu sıklık, seboreik keratoz için ileri yaş ve erkek, akantozis nigrikans için obez hastalarda daha yüksek bulundu. Kemoterapi ilişkili dermatolojik bulgular açısından 5-florourasil ve okzaliplatin ilaçları daha riskli bulundu. Prospektif çalışmamızın verilerinin gastrointestinal malignite hastalarında sık rastlanan dermatolojik bulguları ortaya koyarak, hastaların erken tanısına ve doğru yönetimine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

SUMMARY

Evaluation of Dermatological Findings in Patients with Gastrointestinal Malignancy

Objectives: Although the incidence of gastrointestinal malignancies is increasing, this patient group represents a sensitive population due to both the disease itself and its treatments. In addition to paraneoplastic skin findings that may lead to early diagnosis, skin diseases with an increased frequency due to immunosuppression and cutaneous side effects secondary to chemotherapy are frequently encountered in dermatology clinics. The aim of this study is to raise awareness in terms of early diagnosis, treatment management and what can be done in the dermatologically for patient comfort in this patient group whose incidence is increasing in the society.

Methods: Our study was carried out jointly by Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Department of Medical Oncology and Department of General Surgery. 150 patients with clinical and histopathological diagnosis of gastrointestinal system malignancy who applied to dermatology, medical oncology and general surgery outpatient clinics between April 2021 and April 2022 were included in the study. Sociodemographic characteristics, habits, comorbidities and primary malignancy-related features of all patients included in the study were recorded in detail. A detailed whole body dermatological examination of all individuals was performed at the time of admission included in the study. A standardized form was prepared and the information and findings of each case were recorded. In addition to detailed dermatological examination findings, paraneoplastic skin findings and findings that could be associated with chemotherapy agents were also noted.

Results: Of the patients included in our study, 96 (64%) were male, 54 (36%) were female, with a mean age of 62.47 (± 10.7) years. The Fitzpatrick skin types of the patients were, in order of frequency, type 3 (42.7%), 4 (29.3%), 2 (26.7%), and 5 (1.3%). The mean body mass index (BMI) was 25.86 (± 5.7). The most common primary malignancies were colon (32.7%), stomach (32%) and rectum (16.7%), and the most common histological subtype was adenocarcinoma (93.3%). The mean disease duration was 12.72 (± 20.5) months, considering the time they were included in the study from the date of diagnosis. 80.7% of those included in the study had advanced disease (stages 3 and 4). At the time of examination, 85 (56.7%) of the patients were under chemotherapy regimen. The most common dermatological finding in our patients was xerosis (92%), and it was found to be statistically significantly higher in patients over the mean age of 62 years ($p=0.014$). In our study, paraneoplastic dermatoses, facial findings, nail findings and skin infections were found to be significantly higher in patients over the mean age of 62 years ($p=0.008$, $p=0.003$ and $p=0.007$, respectively). When considered according to gender, facial findings and skin infections were more frequently seen in female patients than in males, the difference was statistically significant ($p=0.04$ and $p=0.04$, respectively). In our study, the most common paraneoplastic skin finding was eruptive seborrheic keratosis (20.7%), and acanthosis nigricans (10.7%) was the second most common. Seborrheic keratosis was observed more frequently in patients with a mean BMI of

less than 28.5, and acanthosis nigricans was more common in patients with a mean BMI of above 28.5, a statistically significant difference was found ($p=0.04$ and $p<0.001$, respectively). Seborrheic keratosis was observed more frequently in patients and men over the mean age of 62 years, and the difference was statistically significant ($p=0.003$ and $p=0.01$, respectively). In our study, the most common hair finding was androgenetic alopecia (58.7%), facial finding was rosacea (38.7%), nail finding was longitudinal groove (20.7%), skin infection was tinea unguium (68.7%), oral mucosa finding was oral candidiasis (34.7%). In our study, the most frequently used chemotherapy agent was 5-fluorouracil, and oxaliplatin was the second most common in 85 patients under chemotherapy. At least one of the chemotherapy-related dermatological findings was present in 69.4% of the patients under treatment. 5-fluorouracil, oxaliplatin, irinotecan were the most common treatment regimens of patients with chemotherapy-related dermatological findings. Considering the chemotherapy-related dermatological findings; the most common ones were chemotherapy-related pigmented macules (25.9%) and hair loss (25.9%), which were encountered with equal frequency, while papulopustular rash (18.8%) was the second most common.

Conclusion: In our study, the most common paraneoplastic skin diseases seen in patients with gastrointestinal malignancies were eruptive seborrheic keratosis and acanthosis nigricans. This frequency was found to be higher in older age and male patients for seborrheic keratosis and in obese patients for acanthosis nigricans. 5-fluorouracil and oxaliplatin agents were found to be more risky in terms of chemotherapy-related dermatological findings. We think that the data of our prospective study will contribute to the early diagnosis and correct management of patients by revealing the common dermatological findings in patients with gastrointestinal malignancies.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	II
ÖZET	III
SUMMARY	V
İÇİNDEKİLER.....	VII
KISALTMALAR DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gastrointestinal malignitelere genel bakış.....	3
2.2. Paraneoplastik deri hastalıkları	4
2.2.1. Leser-Trelat işareti	4
2.2.2. Akantozis nigrikans.....	5
2.2.3. Edinilmiş hipertrikoz lanuginoza	5
2.2.4. Akrokeratoz paraneoplastika	6
2.2.5. Palmoplantar keratoderma	6
2.2.6. İşkembe avuç içi	7
2.2.7. Pitriyazis rotunda	7
2.2.8. Eritema giratum repens	7
2.2.9. Dermatomyozit	8
2.2.10. Edinilmiş iktiyoz	8
2.3. Gastrointestinal malignitelerde kutanöz metastaz	9
2.4. Gastrointestinal malignitelerde kemoterapi ilişkili kutanöz bulgular	9
2.4.1. Sitotoksik kemoterapi.....	10
2.4.1.1. Alkilleyici ajanlar	10
2.4.1.2. Antimetabolitler	10
2.4.1.3. Mitotik inhibitörler	11
2.4.1.4. Topoizomeraz inhibitörleri	12
2.4.2. Hedefe yönelik tedaviler	12

2.4.2.1. Epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörleri	12
2.4.2.2. Multikinaz İnhibitörleri.....	14
2.4.2.3. Antianjiyogenik Ajanlar.....	15
2.5. Malignite hastalarında diğer sık karşılaşılan durumların irdelenmesi	15
2.5.1. Kaşıntı	15
2.5.2. Herpes virüs enfeksiyonları	15
2.5.3. Yüzeysel fungal enfeksiyonlar	16
2.5.4. Deri kanseri.....	17
2.5.5. Rozase	17
2.2.6. Seboreik dermatit	17
2.2.7. Tırnak değişiklikleri.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. İstatistiksel Yöntem.....	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR.....	54
7. KAYNAKLAR.....	56
8. EKLER.....	67

KISALTMALAR DİZİNİ

EGFR	: Epidermal growth factor receptor
TGF	: Transforming growth factor
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VEGFR	: Vascular endothelial growth factor receptor
MKI	: Multikinaz inhibitörü
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
HSV	: Herpes simplex virus
VZV	: Varicella zoster virus
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
UV	: Ultraviyole
LTS	: Leser-Trélat sendromu
AN	: Akantozis nigrikans
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ve Komorbiditeleri	21
Tablo 2. Hastaların Malignite Dağılımı ve Özellikleri	22
Tablo 3. Hastaların Malignite Tiplerine Göre Sosyodemografik ve Hastalık Özellikleri	23
Tablo 4. Deri kuruluğu saptanan hastaların özellikleri	24
Tablo 5. Paraneoplastik Deri Bulgularının Sıklığı	26
Tablo 6. Paraneoplastik Dermatozların Sıklığı ve İlişkili Özellikleri	29
Tablo 7. Yüz Bulguları ile İlgili Özellikler	31
Tablo 8. Tırnak Bulgularının Malignite Tiplerine Göre Sıklığı	32
Tablo 9. Sık Görülen Deri Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi	33
Tablo 10. Oral Mukoza Bulgularının Sıklığı	34
Tablo 11. Daha Az Sıklıkta Saptanan Diğer Dermatolojik Bulgular	36
Tablo 12. Kemoterapi Rejimlerinde Yer Alan İlaçlarının Sıklık Dağılımı	36
Tablo 13. Kemoterapi İlişkili Sık Görülen Dermatolojik Bulgular ve Hastaların Tedavi Rejimlerinde Bulunan İlaçların Sıklığı	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Dermatolojik bulguların yaşa göre karşılaştırılması.....	25
Şekil 2. Dermatolojik bulguların cinsiyete göre karşılaştırılması.....	25
Şekil 3. Paraneoplastik deri bulgularının malignite tiplerine göre dağılımı	26
Şekil 4. Seboreik keratoz sayı ve yerleşim özellikleri.....	27
Şekil 5. Kolon adenokarsinom hastasında edinilmiş hipertrikoz	30
Şekil 6. Kolon adenokarsinomu hastasında Bowen hastalığı	35
Şekil 7. Kemoterapi ajanları ilişkili dermatolojik bulgular	37
Şekil 8. Setuksimab ilişkili papülopüstüler döküntü	40
Şekil 9. Kemoterapi ilişkili ayak tırnaklarında pigmentasyon.....	41
Şekil 10. Kemoterapi ilişkili supravenöz hiperpigmentasyon	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal sistem maligniteleri, küresel kanser insidansının %26'sını ve kansere bağlı tüm ölümlerin %35'ini oluşturmaktadır [1]. Kanserde erken tanı, küratif tedaviye imkan kılabilirdiği için çok önemlidir. Derimiz, altta yatan sistemik bir hastalığın habercisi olabilir ve gastrointestinal maligniteler deride çeşitli şekillerde belirtiler verebilir. Sistemik maligniteler ile ilişkili olarak oluşabilecek kutanöz belirtiler deriye direkt tümör invazyonu veya uzak metastaz şeklinde görülebileceği gibi paraneoplastik fenomen olarak çeşitli inflamatuvar dermatozlar şeklinde de gelişebilir [2]. Gerek kutanöz metastaz gerek ise paraneoplastik durumlar henüz malignite tanısı almamış hastalarda tanıya imkan kılacağı, tanısı olan hastalarda da morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkileyebildiği için hastalığın yönetiminde son derece büyük öneme sahiptir.

Paraneoplastik deri hastalıkları terimi, kanserlerle ilişkili olan ancak kendileri malign karakterde olmayan deri hastalıklarını tanımlamak için kullanılmaktadır [2]. Ortaya çıkışı, ilişkili bir neoplastik sürecin saptanmasından önce, neoplazi ile benzer zamanda veya sonrasında meydana gelebilmektedir. Paraneoplastik dermatoz tanısı konulan sağlıklı bir bireyde eğer mevcut kanser tanısı yoksa gerekli kanser taramaları planlanmalı, kanser tanısı olan bir hastada da olası nüks veya yayılım açısından gerekli değerlendirmeler yapılmalıdır [3]. Bu kutanöz belirtiler tipik olarak kanserle paralel bir seyir izlediğinden birincil tümör çıkarıldığında kaybolur ve kanserin nüksü veya metastazı durumunda yeniden ortaya çıkar [4]. Paraneoplastik dermatozlar, bir onkoloji hastasında yayılımın veya nüksün en erken belirtisi olarak ortaya çıkabilir [3]. Örneğin bir paraneoplastik dermatoz olan Leser-Trélat sendromu (LTS), iç organ malignitesi ile ilişkili olarak sayı ve boyutunda ani artışla ortaya çıkan, çoklu seboreik keratozları ifade eder, bu durum hastalarda en sık mide ve kolorektal adenokarsinomlar ile ilişkilendirilmiştir [5,6]. Çeşitli kutanöz belirtiler değişen oranlarda altta yatan maligniteler ile ilişkilendirilmektedir. Ancak bilgimize göre, paraneoplastik deri hastalıklarının gerçek sıklığını ortaya koyan net bir insidans çalışması bulunmamaktadır. Klinikte, klinisyenler tarafından malignite ilişkili

dermatozların tanınabilmesinin erken teşhis ve tedaviye önemli katkı sağladığı bilinmektedir [7].

Gastrointestinal malignite hastaları, tedavilerinin önemli bir bölümünü oluşturan kemoterapi ilaçlarına ikincil gelişen deri bulgularıyla sıklıkla dermatoloji polikliniklerine başvurmaktadır. Kemoterapi ilaçlarına bağlı gelişen dermatolojik yan etkiler, ilaç gruplarına göre farklılık göstererek değişik şekillerde geniş bir spektrum halinde karşımıza çıkabilir. Dermatolojik ilaç yan etkilerinin gelişim mekanizmaları birçoğunda net olarak ortaya konulamamıştır. Bazen hayatı tehdit edebilen bu ilaç reaksiyonlarında erken tanı ve doğru yönetim çok önemlidir. İlaç reaksiyonları, klinik şiddetine göre ilacın kesilmesi, tedavinin değiştirilmesi ya da ilaca ara verilmesi veya dozun azaltılmasını gerektirebilmektedir. Bazen de dermatolojik ilaç yan etkileri ilacın yüksek etkinliğinin bir işaretçisi olarak görülebilmektedir [8]. Klinisyenler tarafından bu ilaç reaksiyonlarının erken dönemde tanınması ve gerekli önlemlerin alınması, tedavinin tolere edilebilirliği ve tedavi uyumu açısından önem taşımaktadır.

Onkoloji hastaları gerek aldıkları tedavi gerek ise malignitenin kendisi itibariyle immunsuprese bir grubu temsil etmektedir. Buna bağlı olarak herpes zoster [9], tinea unguium [10] gibi enfeksiyonların görülme sıklığı bu hasta grubunda sağlıklı popülasyona göre daha yüksektir. Örneğin, yeni tanı almış kanser hastalarında herpes zoster epidemiyolojisini araştıran bir çalışmada, bu hastalarda herpes zoster enfeksiyonu riskinin önemli ölçüde yüksek olduğu sonucu ortaya konulmuştur [9]. Benzer birçok durumda görece daha sık karşılaşılan, immunsupresyon ile ilişkili dermatolojik hastalıkların, yaşam kalitesini etkilemesinin yanı sıra toplumsal sağlık bakımı yükü oluşturduğu değinilmesi gereken önemli bir durumdur.

Tüm bu açılardan ele aldığımızda, literatürde, malignite hastalarında görülen dermatolojik bulguları inceleyen bir çalışmanın eksikliğini fark ettik. Dermatoloji kliniği başvurularında sıkça karşılaştığımız gastrointestinal malignite hastalarını, yukarıda belirtmeye çalıştığımız yönlerden değerlendirmek istedik. Toplumda sıklığı artmakta olan bu hasta grubunda, erken tanı, tedavi yönetimi, hasta konforu için dermatolojik alanda yapılabilecekler açısından farkındalık oluşturmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Gastrointestinal malignitelere genel bakış

Gastrointestinal maligniteler, 2018 yılında dünya çapında tahmini 4,8 milyon yeni vaka ve 3,4 milyon ölümle, küresel kanser insidansının dörtte birinden fazlasını (%26) ve kanser ilişkili ölümlerin üçte birinden fazlasını (%35) temsil etmektedir [11]. Bu sistemin başlıca malign durumları, yani mide (2018'de yaklaşık 1.0 milyon yeni vaka), karaciğer (840.000 vaka), özofagus (570.000 vaka), pankreas (460.000 vaka) ve kolorektum (1.8 milyon vaka) kanserleri, birkaç ortak risk faktörünü paylaşır, ancak etyolojileri ve tanımlayıcı epidemiyolojik profilleri bakımından büyük ölçüde farklılık gösterirler. Bunlar dışında görece daha az sıklıkta karşılaşılan ağız boşluğu, safra kesesi, safra yolu, ince bağırsak kanserleri de gastrointestinal sistem içinde değerlendirilmektedir.

Dünya nüfusunun yaş bileşiminde ve büyümesinde öngörülen değişikliklere dayanarak, 2040 yılına kadar gastrointestinal kanserlerinin küresel yeni vakalarının ve ölümlerinin sırasıyla %58 ve %73 artarak 7,5 milyon ve 5,6 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir [12]. ABD verilerinin son analizleri, 1995-2014 döneminde 25-49 yaşlarındaki genç erişkinlerde beş gastrointestinal kanserinin tümünün (yani özofagus, mide, kolorektal, karaciğer ve pankreas) alt tiplerinin insidans oranlarının önemli ölçüde arttığını göstermiştir [13]. Bu durum göz önüne alındığında, hem gastrointestinal kanserleri için gelecekteki klinik hizmet planlamasının gerekliliğini hem de gelecekteki birçok tanı ve ölümü önleyebilecek önleyici eylemleri önceliklendirme ve uygulama ihtiyacının önemi vurgulanmalıdır. Birincil ilişkili branşların yanı sıra, dermatoloji gibi diğer branşlar tarafından erken tanı veya tedavi sürecinde hasta konforunu, tedaviye uyumu arttırmaya yönelik tespitler ve uygulamalar yararlı olacaktır.

Gastrointestinal sistemin maligniteleri çok sayıda kutanöz bozukluk ile ilişkilendirilmiştir. Bazı durumlarda deri lezyonları, altta yatan bir malignitenin

habercisi olabilir veya doğrudan bir malignitenin metastatik yayılımını temsil edebilir [14].

2.2.Paraneoplastik deri hastalıkları

"Paraneoplastik" kelimesi, "yanında" anlamına gelen para, "yeni" anlamına gelen neo ve "oluşum" anlamına gelen plazma kelimelerinin birleşmesiyle bir tümörden veya metastazlarından uzak dokular anlamına gelen Yunanca köklerden türetilmiştir [15]. Yaygın olarak kullanıldığı şekliyle, "paraneoplastik" terimi, evrensel olarak doğru olmasa da, genellikle malign tümörlerle ilişkili sendromları ifade eder.

Paraneoplastik deri hastalıkları; kanser tanısından önce; kanser tanısı ile eş zamanlı veya tanıdan sonra ortaya çıkabilen, kanserlerle ilişkili, kötü huylu olmayan deri hastalıklarını tariflemek için kullanılmaktadır [2]. Genellikle altta yatan kanserin ilk klinik belirtisi olarak ortaya çıkmaları açısından klinisyenler için önem taşımaktadır. Gastrointestinal malignitelerle ilişkilendirilmiş birçok paraneoplastik deri hastalığı bulunmaktadır [16]. Bu bölümde görece daha sık karşılaşılan paraneoplastik hastalıklara yer verilmiştir.

2.2.1 Leser-Trelat işareti

Seboreik keratozlar, olgunlaşmamış keratinositlerin iyi huylu proliferasyonundan oluşan yaygın epidermal tümörlerdir [17]. Klinikte, verrüköz bir yüzeye ve tipik olarak yapışmış bir görünüme sahip, iyi sınırlı, yuvarlak veya oval lezyonlar olarak görülürler. Genellikle asemptomatikler, ancak sürtünme travmasına bağlı kronik tahriş bazen kaşıntı, ağrı veya kanamaya neden olabilir. Ten renginden açık kahverengiye, koyu kahverengiye veya siyaha kadar değişen renklerde olabilirler.

Altta yatan bir iç organ malignitesi ile ilişkili olarak çoklu kaşıntılı seboreik keratozların ortaya çıkması, literatürde Leser-Trelat işareti olarak tanımlanmıştır [18]. Leser-Trelat işaretinin patogenezi hala bilinmemektedir. Bu hastaların çoğunda en sık mide, kolon veya rektum ve daha az sıklıkla özofagus, duodenum, pankreas, safra kesesi veya hepatosellüler karsinom olmak üzere adenokarsinomların eşlik

ettiği belirtilmiştir [16]. Ek olarak palmoplantar hiperkeratoz ve akantozis nigrikans ile birlikteliği bildirilmiştir [19].

2.2.2 Akantozis nigrikans

Akantozis nigrikans (AN), paraneoplastik dermatozun klasik bir örneğidir ve 19. yüzyılın sonunda Darier tarafından gastrointestinal sistem maligniteleri ile sık ilişkisi vurgulanmıştır [20]. Klinik, koltuk altı ve kasık kıvrımlarında, meme altı bölgesinde, meme ve göbek çevresinde, anogenital bölgelerde deri pigmentasyonunda simetrik artış ile başlar. Zamanla bu lezyonlar infiltrate olabilir ve akrokordonlarla çevrili hafif hiperkeratotik pigmentli kadifemsi plaklar haline gelebilir [16]. Benzer pigmente papillomatöz lezyonlar ağız boşluğu, nazal ve laringeal ve vulva mukozalarında da görülebilir.

AN, sıklıkla endokrin bozukluklarla (obezite, insülin direnci veya diyabet) ilişkili olarak görülür [21]. Malignite ile ilişkili akantozis nigrikans lezyonları genellikle diğer durumlara göre daha yaygın ve şiddetlidir. Ayrıca, deri lezyonları genellikle, herhangi bir gastrointestinal semptomun başlangıcından önce ortaya çıkar. Malignite ile ilişkili akantozis nigrikans sıklıkla gastrointestinal malignitelerde görülür [16].

Patogenezi tam olarak bilinmemektedir; tümör hücrelerinden salınan transforme edici büyüme faktörü (TGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü ve reseptörünü aktive eden sitokinler aracılığıyla meydana geldiği düşünülmektedir. Ancak altta yatan tümörün tedavisi ile gerileyebilir [21,22].

Altta yatan malignite agresif davrandığı için malignite ile ilişkili akantozis nigrikansın prognozu kötü olma eğilimindedir [16]. Malignite ile ilişkili akantozis nigrikansın başlangıcından sonra ortalama sağkalım iki yıl olarak bildirilmiştir [23]. Yaşlı hastalarda yeni başlangıçlı durumlarda, iç organ malignitesi eşlik edebilir, bu nedenle hedefe yönelik araştırma yapılmalıdır.

2.2.3 Edinilmiş hipertrikoz lanuginoza

Edinilmiş hipertrikoz lanuginoza ilk olarak 1865 yılında meme kanserli bir hastada paraneoplastik sendrom olarak tanımlanmıştır [24]. Bu durum, yüzdeki ince pigmentsiz lanugo tüylerinin ani belirginleşmesinin yanı sıra kirpiklerin büyümesi ile karakterizedir. Gövde ve ekstremiteler de etkilenebilir. Paraneoplastik edinilmiş hipertrikoz lanuginoza kadınlarda baskındır ve kolorektal karsinom en sık ilişkili malignitedir, bunu akciğer ve meme kanseri izlemektedir [16].

Hastalar genellikle tanı anında metastatik hastalığa sahiptir ve kötü prognozludur [15]. Patogenezi aydınlatılamamakla birlikte androjen salgılayan tümörler (hirsutizm) ile ilişkili saç büyümesinde artış ayırıcı tanıda yer alır.

2.2.4 Akrokeratoz paraneoplastika

İlk olarak 1965 yılında Bazex tarafından tanımlanan akrokeratoz paraneoplastika, kulakları, burnu ve el ve ayak parmaklarının distal falankslarını etkileyen hiperkeratotik, sınırları belirsiz, psoriaziform plaklarla karakterizedir. Vakaların %75'inden fazlasında tırnak yatağı tutulumu ve onikodistrofi de bulunur. Daha sonra lezyonlar el ve ayakların arkasına yayılır ve sonunda ekstremiteleri, yüzü ve gövdeyi de etkiler. Bu genellikle altta yatan malignitenin ilerlemesi ve metastatik yayılım ile ilişkilidir [7]. Histoloji, akantoz, ortokeratoz ve hiperparakeratozun yanı sıra spesifik olmayan bir yüzeysel lenfositik infiltrat ile psoriasis ile benzerlik gösterir.

Bazex sendromu neredeyse sadece 40 yaşın üzerindeki erkekleri etkiler. Akrokeratoz paraneoplastika, hemen hemen tüm vakalarda, özellikle solunum-sindirim sistemi ile ilişkili malignitelerle ilişkilidir. Örnekler arasında dil, farinks, yumuşak damak, özofagus ve akciğer karsinomları yer alır. Gelişimi tipik olarak altta yatan malignitenin ilk semptomlarından ortalama 11 ay önce gelir. Olası nedenleri arasında belirli tümör antijenlerine yönelik bir bağışıklık tepkisi veya TGF-alfa gibi tümör kaynaklı enflamatuar aracılar bulunur [15].

2.2.5 Palmopantar keratoderma

Palmopantar keratoderma, çok çeşitli genetik bozukluklarda ortaya çıkabilir. Aynı zamanda, örneğin arsenik maruziyetini takiben veya pityriasis rubra pilaris gibi diğer dermatozların eşlik etmesi gibi çeşitli yollarla edinilmiş bir hastalık olarak

ortaya çıkabilir. Klinik olarak hiperkeratoz diffüz, fokal veya veya noktasal olabilir. Edinilmiş formu, çeşitli tiplerdeki iç organ maligniteleriyle de ilişkili olabilir [15]. Bu bulgu, ailesel bir sendromun parçası olarak gastrointestinal karsinomla da ilişkilendirilmiştir. En iyi bilineni, palmoplantar keratodermayı özofagus karsinomu gelişimi ile ilişkilendiren Howel-Evans sendromudur [26]. 1984'te Bennion ve Patterson, avuç içi ve ayak tabanlarında noktasal keratoderma ile kolon ve pankreas karsinomlarına sahip bir aile bildirmişlerdir [27].

2.2.6 İşkembe avuç içi

İşkembe avuç içi, belirgin dermatoglifikler ve avuç içlerinde (ve bazen ayak tabanlarında) kalınlaşmış, kadifemsi bir görünümle karakterize edilen ve ince bağırsak villusunun yüzey görünümüne benzeyen bir durumdur [28]. Yaklaşık %90'ında malignite ile ilişkilidir. Hastaların %30- 40'ında ise paraneoplastik bir belirti şeklinde gözlenmektedir. En sık birliktelik gösterdiği kanserler mide ve akciğer karsinomlarıdır [29].

2.2.7 Pitriyazis rotunda

Pityriasis rotunda, esas olarak gövde ve ekstremiteleri etkileyen, boyutu 0,5 ila 20 cm arasında değişen, oval, pullu, pigmentli yamalar ile karakterizedir. Klinik görünüm olarak farklılık oluşturmeyen iki tip tanımlanmıştır. Tip 1, yetişkin Asyalı veya siyahi hastalarda görülür ve genellikle altta yatan bir malignite ile ilişkilidir. Tip 2 ise 40 yaşından önce ortaya çıkar ve genellikle aileseldir, iç hastalıklar veya malign neoplazmlarla ilişkilendirilmemiştir [15]. Vakaların %6'sında iç organ maligniteleri ile ilişkilidir ve en sık görülen neoplazmalar mide karsinomu ve hepatik karsinomlardır [30].

2.2.8 Eritema giratum repens

Eritema giratum repens, gövde ve proksimal ekstremitelerde, hızlı büyüyen (günde 1 cm'ye kadar) konsantrik; genellikle palpabl ve eritematöz; tahta deseni görünümünde; dalga benzeri halkalar ile karakterizedir. Başlıca, 60 yaşın üzerindeki hastalarda görülür; erkekler kadınlardan iki kat daha sık etkilenir. Hastaların yaklaşık %80'inde altta yatan bir malignite vardır, en yaygın olanı akciğer (%32), özofagus

(%8) ve meme kanseridir (%6). Bununla birlikte, tüberküloz, Sjögren sendromu veya bazı ilaçlarla ilişkili vakalar da bildirilmiştir [7].

2.2.9 Dermatomyozit

Dermatomyozit, primer kütanöz inflamasyonun görüldüğü ve karakteristik deri bulguları ile seyreden idiyopatik bir inflamatuvar miyopatidir. Hastalık, erişkin veya juvenil dönemde başlayabilir. Juvenil tipte sistemik vaskülit bulguları, kütanöz ülserler ve distrofik kalsifikasyon daha fazla izlenirken, erişkin başlangıçlı tipte interstisyel akciğer hastalığı ve maligniteler ile birliktelik daha sıktır [31].

Dermatomyozite özgül olan deri bulguları; heliotrop döküntü, Gottron papülleri, Gottron bulgusu ve tırnak kıvrımındaki değişiklikler şeklinde özetleyebiliriz. Heliotrop döküntü, periorbital bölgede, simetrik, bazen ödem ve deskuamasyonun da eşlik ettiği, mor veya koyu kırmızı görünümlü renk değişimidir. Gottron papülleri, sıklıkla metakarpofalangeal , proksimal interfalangeal ve distal interfalangeal eklemler üzerinde görülen, skuam ve telanjiektazilerin de eşlik edebildiği morumsu papül ve plaklardır. Aynı bölgelerde görülebilen mor renkli eritem ise Gottron bulgusu olarak tanımlanmıştır [31].

Dermatomyozitin malignite ile birlikteliği ortalama %25'tir (%6-60), bu da 50 yaşın üzerindeki hastalarda daha sıktır. En sık over kanseri ile ilişkilidir, ayrıca akciğer, pankreas, mide ve kolorektal kanserler ve Hodgkin dışı lenfomalar da dermatomyozit ile ilişkilendirilmiştir [32].

2.2.10 Edinilmiş İktiyoz

Edinilmiş iktiyoz, klinik olarak iktiyozis vulgarise benzer, esas olarak üst ve alt ekstremitelerin ve gövdenin ekstansör bölgelerini etkiler. Genellikle yetişkinlerde görülür ve yetersiz beslenme, hipotiroidizm, sarkoidoz gibi bozuklukların yanı sıra AIDS, graft-versus-host hastalığı ve kemik iliği nakli gibi edinilmiş immünyetmezliklerle ilişkili olabilir. Paraneoplastik olduğunda, vakaların büyük bir kısmında lenfoproliferatif bozukluklarla ilişkili olup, solid organ tümörleri vakaların

küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Edinilmiş iktiyoz, sıklıkla malignitenin belirtilerinden birkaç hafta veya ay sonra ortaya çıkar, dermatomiyozit, eritema giratum repens gibi diğer paraneoplastik sendromlarla eş zamanlı bulunabilir [32].

2.3. Gastrointestinal malignitelerde kutanöz metastaz

İç organ malignitelerinde kutanöz tutulum nadirdir, %0,7-9 gibi değişen insidanslarda görülmektedir. Kutanöz infiltrasyonu hematojen, lenfatik, doğrudan doku invazyonu ve iyatrojenik implantasyon gibi birkaç farklı yolla meydana gelebilir [33].

Kutanöz metastazlarda, bölgeye göre özel isimlendirme yapılabilmektedir. Bu durumun en tipik örneği, umblikusa lokalize kutanöz metastaz olan "Sister Mary Joseph's nodülleri"dir. Umblikal metastazlar nadirdir ve cilde yayılmış tüm sekonder tümörlerin sadece %10'unu temsil eder. Altta yatan en sık maligniteler, gastrointestinal ve genitoüriner sistem maligniteleridir; umblikal metastaz, farklı görüşler olsa da genellikle kötü prognoz, ilerlemiş hastalığa işaret eder [34].

Kutanöz metastazlarının tedavisi tekil lezyonlara yapılan cerrahi eksizyon dışında genellikle palyatiftir. Lokal semptomların palyasyonu için radyoterapi ve kemoterapi kullanılabilir. Teşhis konulduğunda, kutanöz metastazlar kötü bir prognoza işaret eder [35]. İç organ malignitesi olan hastalarda, tedavisiz dönem de dahil olmak üzere iyileşmeyen yaralarda, sert nodüllerde kutanöz metastaz açısından dikkatli olunmalıdır. Derideki metastatik hastalığın erken tespitinin, bu vakalarda tedaviyi ve prognozu önemli ölçüde değiştirebileceği unutulmamalıdır.

2.4. Gastrointestinal malignitelerde kemoterapi ilişkili kutanöz bulgular

Yenilikçi araştırmalar sayesinde, malignite patogenezinin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılması ve buna paralel olarak kemoterapilerdeki gelişmeler gelişmektedir. Konvansiyonel kemoterapötikler, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler dahil olmak üzere bu genişleyen farmakolojik ajan yelpazesi, tedavinin kişiselleştirilmesini ve daha iyi tolere edilebilirliğini kolaylaştırmıştır.

Bununla birlikte, bu tedaviler, birçok sistemi etkileyebilen toksisite potansiyeli bulundurmaktadır. Dermatolojik toksisiteler en yaygın olanlarıdır; tedaviyi sınırlayabilir ve yaşam kalitesine zarar verebilirler [36]. Saç dökülmesi, deri kuruluğu gibi iyi seyirli yan etkilerin yanı sıra yaşamı tehdit eden durumlar da görülebilmektedir [37]. Ayrıca kanser hastalarındaki kutanöz reaksiyonların kemoterapiye ikincil gelişmesi dışında hastanın malignitesi, yardımcı tedavisi, enfeksiyonu veya hematolojik durumunun doğrudan bir sonucu olabilir.

Zamanında yapılan doğru tanı ve uygun tedavi, bu hasta grubunda morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. Buna göre, kanser hastalarını tedavi eden ekibin tüm üyeleri tarafından tedavi kaynaklı dermatolojik toksisiteler hakkında bilgi sahibi olmak, eksiksiz ve optimize bakım sağlamak için esastır. Bu bölüm, ilaç sınıfları arasındaki ortak noktaların yanı sıra kayda değer ilaca özgü belirtileri vurgulayarak gastrointestinal malignite tedavisinde sıklıkla tercih edilen kemoterapötiklerin başlıca dermatolojik yan etkilerini özetlemektedir.

2.4.1 Sitotoksik kemoterapi

Gelişinden bu yana, geleneksel sitotoksik kemoterapi kanser tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Bu ajanlar hücre döngüsünü bozar ve maligniteyi sürdüren zorunlu proliferasyona müdahale eder. Gastrointestinal malignitelerin tedavisinde, örneğin kolorektal veya mide adenokanserinde sıkça kullanılmaktadır [38]. Bu grup, alkilleyici ajanları, antimetabolitleri, antitümör antibiyotikleri, mitotik inhibitörleri ve topoizomeraz inhibitörlerini içerir [36]. Gastrointestinal malignite tedavisinde sık kullanılan ilaçların dermatolojik yan etkilerini ilaç grupları şeklinde ayrı ayrı ele alacağız.

2.4.1.1 Alkilleyici ajanlar

Sisplatin, okzaliplatin özofagus, mide, kolorektal gibi gastrointestinal malignitelerde kullanılan platin bazlı ilaçlardır [39].

Platin bazlı ilaçlar ile klasik alkilleyici ajanlarda olduğu gibi lokalize veya yama tarzında hiperpigmentasyon meydana gelebilse de, tip I aşırı duyarlılık reaksiyonları daha sıktır. İnfüzondan kısa bir süre sonra ortaya çıkan, kaşıntı, ürtiker

veya anafilaksi görülebilir, bu reaksiyonlar antihistamin ve kortikosteroidlere iyi yanıt verir [36].

2.4.1.2 Antimetabolitler

Antimetabolitler, normal metabolizmada gerekli kimyasal araçların kullanımını engeller, hücre bölünmesini durdurur ve tümör büyümesini yavaşlatır [36]. Gemsitabin, 5-florourasil, kapesitabin gibi gastrointestinal malignitelerin tedavisinde kullanılan ilaçlar bu grup içinde yer alır [38].

Gemsitabin ilişkili makülopapüler döküntü, alopesi, psödoselülit gibi reaksiyonlar tespit edilmiştir. Bir pirimidin analogu olan florourasil ve ayrıca ön ilaç olan kapesitabin, el-ayak sendromuna neden olan en yaygın kemoterapötik ajanlardan biridir. Bu durum, tedavinin ilk iki siklusunda prodromal ağrı ve karıncalanma olarak başlar ve ardından avuç içi ve ayak tabanlarında simetrik keskin sınırlı eritem izler. Veziküller ve büller görünebilir, deskuamasyon yapabilir. Doz azaltma ve tedavinin sonlandırılması iyileşme ile sonuçlanır; bununla birlikte, daha sonraki döngülerle tekrarlama gelenekseldir [36]. El-ayak sendromu, antimetabolitlere özgü değildir; doksorubisin ve sitarabin ile ilişkili görülebilmektedir.

Florourasil ile ilişkili hiperpigmentasyon görülebilir ve çeşitli klinik sunumlara sahiptir. Kapesitabin ise daha spesifik olarak akral pigmentasyona neden olur. Melanonişi, onikoliz, paronişi ve onikomadezis dahil olmak üzere tırnak değişiklikleri, antimetabolitlerin spektrumunda görülebilir. Işığa duyarlılık, önceden var olan aktinik keratozların inflamasyonu ve radyasyon hatırlama dermatiti de iyi belgelenmiştir [36].

2.4.1.3 Mitotik İnhibitörler

Mitotik inhibitörler, mikrotübüllerin fiziksel bozulması yoluyla mitozu doğrudan inhibe eder, malign hücrelerin yapısal büyümesini engeller. Mide, pankreas kökenli malignite tedavisinde kullanılır [40]. Bu sınıfta iki ilaç kategorisi vardır: taksanlar (örn., paklitaksel ve dosetaksel) ve vinka alkaloidleri (örn., vinkristin, vinorelbin, vinblastin). Her iki gruptaki ilaçlar da vezikandır ve lokalize ülserasyon ve nekrozun eşlik edebildiği ekstremitelerde reaksiyonlarına neden olabilir. İlginç bir şekilde, bu reaksiyon taksanlara ikincil olduğunda buz paketleri, vinka alkaloidlerine ikincil olduğunda sıcak kompres uygulanmalıdır [36].

Taksanlarla tedavi edilen hastaların %10'unda daha çok el ve ayak dorsumunu etkileyen bir el-ayak sendromu alt tipi görülür. Geleneksel palmoplantar dağılımlarının aksine, el ve ayakların dorsal yüzeylerinde, ayak malleolünde ve aşı tendonunda eritemli plaklar gelişir. İnfüzyondan 15 dakika önce, infüzyon sırasında ve infüzyondan 15 dakika sonra ellerin ve ayakların soğutulması semptomları büyük ölçüde azaltır. Onikoliz, Beau çizgileri, pigmentasyon, paronişi gibi tırnak değişiklikleri meydana gelebilir. İnfüzyon alanından başlayarak yüzeysel venöz ağların şeklindeki pigmentasyon olan supravenöz hiperpigmentasyon da oldukça karakteristiktir [36].

2.4.1.4 Topoizomeraz inhibitörleri

Topoizomeraz inhibitörleri, replikasyon sırasında DNA sargısına aracılık etmekten sorumlu enzimi bloke ederek DNA sentezini keser. Her biri ayrı bir topoizomeraz enzimini hedefleyen iki ilaç kategorisi mevcuttur: topoizomeraz I inhibitörleri (topotekan ve irinotekan) ve topoizomeraz II inhibitörleri (etoposid, teniposide ve amsakrin). Her iki sınıf da geri dönüşümlü saç dökülmesi ile ilişkilidir [36].

2.4.2 Hedefe yönelik tedaviler

Bu ilaçlar, malign patogenezin merkezinde yer alan farklı mekanik etkilere tam olarak müdahale eder ve geleneksel sitotoksik kemoterapinin neden olduğu spesifik olmayan, şiddetli tahribatı azaltır. Bununla birlikte, hedefe yönelik tedaviler birçok dermatolojik advers olayla ilişkilidir, çünkü sinyal yolları, malign hücreler ve normal mukokutanöz doku arasında paylaşılmaktadır [36].

Reseptör ve reseptör olmayan tirozin kinazlar, epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) inhibitörleri, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve reseptörü (VEGFR) inhibitörleri gastrointestinal malignitelerin tedavilerinde sıkça kullanılmaktadır [41].

2.4.2.1 Epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörleri

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), solid organ tümöründe anormal aktivasyon gösteren, ErbB ailesinden bir tirozin kinaz reseptörüdür. Günümüzde, EGFR inhibitörleri monoklonal antikolar (setuksimab, panitimumab, transtuzumab vd), küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörleri (gefitinib,erlotinib vd) ve çoklu kinaz inhibitörleri (vandetanib) olarak, kolon ve rektum dahil olmak üzere birçok solid organ kanseri tedavisinde kullanılmaktadır [42]. Fizyolojik farklılıklara rağmen, EGFR'leri hedef alan çoğu ajan benzer dermatolojik yan etkilere sebep olur. Bu yan etkiler çeşitlidir, çünkü EGFR, keratinositlerde ve kutanöz adneksiyal hücrelerde homeostatik düzenleme için kritiktir [36].

En yaygın ve karakteristik kutanöz yan etki, insan EGFR 1/EGFR inhibitörleri ile tedavi edilen hastaların %91'inde meydana gelen papülopüstüller döküntüdür. Bu döküntü doza bağlı meydana gelir ve monoklonal antikolarla ilişkili olduğunda daha sık ve şiddetlidir [36]. İlginç bir şekilde, bu döküntünün varlığı ve şiddeti tedavi etkinliği ile ilişkilidir. Aknenin aksine, bu hastalarda komedon gelişmez; dağılım alt gövdeyi, ekstremiteleri ve kalçaları içerebilir; ve ağrı ve kaşıntı ile güçlü bir ilişki vardır [43]. Karakteristik olarak, hastalar tedavi başlangıcından bir hafta sonra baş, boyun, göğüs ve sırtta püstüllere dönüşen folikülosentrik papüller geliştirir. Aşırı kaşıntı, şiddetli ağrı, spontan kanama ve ikincil enfeksiyon (hastaların %38 inde tanımlanmış), semptomların ciddiyeti rutin günlük işlevselliği tehlikeye attığında dozun azaltılmasını veya geçici olarak kesilmesini gerektirebilir. Tedavide topikal steroidler, topikal veya oral antibiyotikler veya sistemik retinoidler kullanılabilir. Önleyici seçenekler arasında hastalığın sıklığını olmasa da şiddetini azaltabilen güneş kremi, topikal steroidler ve topikal veya sistemik antibiyotikler bulunur. Deri kuruluğu, hastaların %50'sine kadar doza bağlı bir şekilde ortaya çıkan, ikinci en yaygın EGFR inhibitörü kaynaklı kutanöz yan etkidir. En fazla ekstremitelerde belirgindir ve akral fissür ve asteatotik egzamaya ilerleyebilir. Tedavi, nazik deri bakımı ve topikal yumuşatıcılar önerilir. Kırılabilirlik artışı, yavaş uzama, alopesi gibi saç değişiklikleri tedavinin ikinci ayı civarında başlar. Kirpiklerin kalınlaşması, uzaması ve kıvrılması, kaşların benzer kalınlaşması da görülebilir. Mukozal komplikasyonları arasında mukozit, stomatit, oral ve genital mukozanın aft benzeri ülserleri bulunur. Tırnak değişiklikleri genellikle iki aylık tedaviden sonra ortaya çıkar ve onikoliz, paronişi, piyojenik granülom benzeri

lezyonlar ve pigmentasyon gibi değişiklikler tüm tırnağı etkileyebilir. Özellikle paronişi varlığında süperenfeksiyon açısından takip önemlidir, tüm hastalar için tırnakların koruyucu tamponlanması, günlük antiseptik ve topikal kortikosteroid kullanımı süperenfeksiyon ve inflamasyonun önlenmesinde faydalıdır [36].

2.4.2.2 Multikinaz İnhibitörleri

Multikinaz inhibitörleri (MKI) (örn. sorafenib, sunitinib, regorafenib), hepatoselüler, kolorektal karsinom dahil olmak üzere çok sayıda solid organ malignite tedavisinde kullanılan çeşitli tirozin kinazların küçük molekülü inhibitörleridir [44]. Geniş kapsamlı inhibisyonun bir sonucu olarak, kutanöz toksisiteler diğer hedefe yönelik tedavi ilaç sınıfları ile örtüşmektedir. El-ayak sendromu, saç değişiklikleri (kırılgan saç, yavaş büyüme, depigmentasyon, alopesi) gibi dermatolojik yan etkiler ortak görülebilmektedir [36].

Multikinaz inhibitörü ilaçlar genellikle tedavinin ilk birkaç haftasında doza bağlı döküntülere yol açabilmektedir. Anti-EGFR ilaçlarla görülen papülopüstüler döküntünün aksine, bu döküntülerin etkinlikle ilgisi bulunmamıştır. Multikinaz inhibitörünün neden olduğu döküntüler, literatürde iyi tanımlanmamıştır ve genellikle spesifik olmayan döküntüler olarak tanımlanır. Morbiliform, egzamatöz veya likenoid yapıda yaygın hafif döküntülerden oluşurlar ve tedaviye devam edilmesine rağmen kendiliğinden düzelme eğilimindedirler. Sorafenib, regorafenib veya imatinib tedavisi alan hastaların %20-30'unda, sunitinib kullanan hastaların %10-20'sinde ve pazopanib tedavisi alanların %5-10'unda görüldüğü ortaya konulmuştur. Tedavinin ilk 6-8 haftasında ortaya çıkar ve esas olarak gövde ve ekstremiteler üst kısımlarında beliren, vücut yüzey alanının %30'undan daha azını içeren hafif döküntülerden oluşur. Lezyonlar esas olarak gövde ve uzuvların üst kısımlarına dağılır [45].

MKI'lerin diğer mukokutanöz etkileri arasında tırnak altı kıymık kanamaları, stomatit, cilt kuruluğu, inflamatuvar döküntüler ve cildin geri dönüşümlü sarı renk değişikliği (sunitinib) bulunur. Ek olarak, keratoakantom ve invaziv skuamöz hücreli

karsinom dahil olmak üzere bir dizi ikincil skuamoproliferatif lezyon bildirilmiştir. Bu nedenle, MKI kullanan tüm hastalar için yakın dermatolojik sürveyans önerilir. Bu rutin dikkatli tarama şimdiye kadar başarılı olmuştur ve bildirilen tüm MKI kaynaklı sekonder kutanöz malignite vakaları, cerrahi eksizyon veya lokal tedavi ile kolayca yönetilebilen erken evre hastalık olmuştur [36].

2.4.2.3 Antianjiyogenik Ajanlar

Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptör inhibitörleri (örn., bevacizumab), tümörlerin büyümeyi sürdürmek için oluşturduğu neovaskülarizasyona müdahale eden hedefe yönelik tedavilerdir. Bu hastalarda, genellikle burun kanaması ile kendini gösteren mukokutanöz kanama ve yara iyileşmesinin bozulması sık görülür ve bu durum, eşlik eden cerrahi müdahale planlandığında özellikle dikkate alınır [36]. Bevacizumab, cerrahi yara komplikasyonlarının (ayrılma ve gecikmiş iyileşme) daha yüksek insidansı ile ilişkilidir. Ameliyattan en az 6-8 hafta önce bu ilaçla tedavinin kesilmesi ve yeniden başlanmadan önce ameliyattan 4 hafta sonraya kadar beklenmesi tavsiye edilir [45].

2.5 Malignite hastalarında diğer sık karşılaşılan durumların irdelenmesi

Bu hasta grubunda, gerek malignitenin kendisi gerek ise tedavinin yol açtığı immunsupresyon sebebiyle bazı dermatolojik hastalıkların sıklığında artış görülmektedir.

2.5.1 Kaşıntı

Kaşıntı, kanser hastalarında önemli bir morbidite kaynağıdır. Malignite ile ilişkili kaşıntı, bir neoplazmanın doku üzerindeki lokal etkisinin veya maligniteye karşı sistemik reaksiyonun sonucu olabilir. Maligniteye karşı sistemik reaksiyon "paraneoplastik kaşıntı" olarak adlandırılmıştır ve altta yatan bir malignitenin ilk belirtisi olabilir [47]. Paraneoplastik kaşıntının gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte, çok sayıda malignitede bulunduğu fark edilmiştir [46]. Kaşıntı bağımsız olarak ortaya çıkabilmesine rağmen, sıklıkla kanser tedavisiyle ilgili diğer yan

etkilerle de ilişkilidir. Kuru deri veya kseroz, özellikle yaşlı hasta popülasyonunda kanser tedavisi sırasında yaygın olarak görülen bir yan etkidir [48].

2.5.2 Herpes virüs enfeksiyonları

Herpes simpleks virüsü (HSV), insanlarda geniş bir bulaşıcı hastalık yelpazesine neden olan bir gruptur. HSV1 ve HSV2 enfeksiyonlarının sık, kalıcı ve şiddetli nükslerini yaşayan bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, tekrarlayan HSV enfeksiyonu önemli bir morbidite ve ara sıra mortalite nedenidir [49]. Ayrıca, bu virüs ailesinin, onkojenik potansiyelini, premalign ve malign lezyonlarda belirteçlerinin kanıtlarını araştıran birçok çalışma yürütülmektedir.

Herpes zoster, latent varicella-zoster virüsünün (VZV) duysal gangliyonlarındaki reaktivasyonun neden olduğu, klinikte akut başlangıçlı, ağrılı dermatomal veziküler döküntüyle seyreden ve bunu takiben aynı dermatomda kalıcı zoster sonrası ağrı riski olan bir hastalıktır. Zoster ve zoster sonrası ağrı, sağlık hizmetlerinde yüksek maliyetlere yol açmakta ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Herpes zosterin başlangıcının, VZV'ye özgü hücre aracılı bağışıklığın azalmasından kaynaklandığına inanılır, bu da bağışıklık fonksiyonunu değiştiren koşullara veya tedavilere sahip hastaların herpes zostere daha duyarlı olmasına neden olur [50]. Bunun dışında, birkaç büyük popülasyona dayalı çalışma, herpes zoster hastalarının gizli kanser riskinin arttığını ileri sürmüştür [51].

2.5.3 Yüzeyel fungal enfeksiyonlar

Yüzeyel fungal enfeksiyonlar açısından özel risk taşıyan kanser hastaları, yüksek düzeyde immunsuprese kişilerdir; genel olarak bunlar, yüksek doz kemoterapi veya kemik iliği transplantasyonunu takiben nötropenik olan lösemi ve lenfoma hastalarıdır. Radyasyon tedavisi veya düşük doz kemoterapi alan solid organ malignitesi olan hastalar, bu tür enfeksiyonlar için görece daha düşük risk altındadır [52].

Dermatofit enfeksiyonlarının etkenleri olan Microsporum, Epidermophyton ve Trichophyton türleri tırnak, saç ve derinin kornifiye tabakasında yüzeyel enfeksiyonlara neden olabilir. İmmunsuprese hasta grubunda en sık görülenler tinea pedis ve tinea unguiumdur; ortaya çıkan çatlaklar, alt ekstremitte selülit gibi ikincil

bakteri veya fungal enfeksiyonlara eğilim yaratabilir. Tinea pedis ve tinea unguium, diğer kutanöz bölgelerdeki dermatofit enfeksiyonları için de en yaygın kaynaklardır. Tinea corporis ise immunsuprese hastalarda olağandışı morfolojiler veya olağandışı yerlerde ortaya çıkabilir [52].

Orofaringeal kandidiyazis kanser yönetimi sürecinde en yaygın görülen durumlardan olup önemli bir morbidite nedenidir. Orofaringeal kandidiyazis ağrı, tat alma bozukluğu, anoreksi, yetersiz beslenme ve disfajiye yol açan özofagus enfeksiyonu ile sonuçlanabilir [53]. Bu nedenle, immunsuprese olan kanser hastalarında oral kandidiyazis profilaksisi genellikle rutin olarak yapılmaktadır [54].

2.5.4 Deri kanseri

İmmunsupresyon, sık gördüğümüz deri kanserleri olan bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve primer kutanöz melanoma için tek başına risk faktörüdür. Yoğun güneş maruziyeti, iyonize radyasyon, UV radyasyona uzun süreli maruziyet, göz ve saç rengi, deri tipi, artmış ve yaygın nevüs sayısı ve güneş yanığına eğilim olması gibi hastaya ait faktörler deri kanseri için risk oluşturmaktadır [55,56].

2.5.5 Rozase

Rozase, kutanöz vasküler anormallikleri ve düzensiz inflamatuvar yanıt ile ilişkili sık görülen deri hastalığıdır [57]. Son çalışmalar, bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi etkileyebilecek kardiyovasküler, gastrointestinal ve psikiyatrik hastalıklarla önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir. Rozase hastalarında gastrointestinal bozuklukların görülme sıklığının arttığı, karaciğer hastalıkları, helicobacter pylori enfeksiyonu, malabsorpsiyon, çölyak hastalığı, irritabl bağırsak hastalığı gibi durumlar ile ilişkisi ortaya konulmuştur [58]. Genel popülasyona kıyasla rozase hastalarında kanser insidansını değerlendiren başka bir çalışmada ise, rozase hastalarında melanom dışı deri, meme ve karaciğer kanseri insidansı arttığı gösterilmiştir [57].

2.5.6 Seboreik dermatit

Seboreik dermatit, saçlı deri, yüz (nazolabial kıvrımlar, kulaklar ve kaşlar) ve gövdenin üst kısmı (göğüs/presternal bölge) dahil olmak üzere vücudun seboreik

bölgelerini etkileyen yaygın, kronik, tekrarlayıcı bir hastalıktır. Genel olarak, bağışıklığı normal yetişkinlerin %1 ila %3'ünü etkiler ve erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Patogenezinde endojen ve ekzojen predispozan faktörler yer almakla birlikte, Malassezia enfeksiyonu da önemli yere sahiptir. Çeşitli maligniteler, HIV enfeksiyonu, immunsupresyon risk faktörleri arasında yer alır [59].

2.5.7 Tırnak değişiklikleri

Tırnak değişiklikleri altta yatan sistemik bir hastalığın haberci olabilmektedir. Hastalarda gerek ileri yaş gerek ise sistemik hastalık, kemoterapi ilaçları sebebiyle tırnak değişiklikleri meydana gelebilmektedir. Tırnaklarda kolay kırılmayı ifade eden kırılğan tırnak bulgusu, toplumda %20 bildirilmiş olsa da aynı zamanda etyolojisinde kemoterapinin yer aldığı bulgulardan biridir [60].

Mees çizgileri, tırnak tabanına paralel uzanan 1 ila 2 mm genişliğinde bantlar veya şeritler halinde tırnak plağının beyaz renk değişikliği ile karakterizedir. Sistemik hastalıklar, kemoterapi dahil ilaçlar, tekrarlayan travma sonrası ortaya çıkan tırnak matriksinin anormal keratinizasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir [61].

Muehrcke çizgileri tipik olarak tırnağın tüm genişliği boyunca lunulaya paralel uzanan bir çift beyaz bant olarak görünmektedir. Birçok sistemik hastalık (örn., nefrotik sendrom, karaciğer hastalığı, yetersiz beslenme, organ nakli, HIV enfeksiyonu) ve kemoterapi ile ilişkili olarak rapor edilmiştir [62]. Muhtemelen tırnak yatağındaki vasküler değişikliklerden kaynaklanan bir tür görünür lökonişidir.

Terry'nin tırnakları olarak bilinen tırnak bulgusu, tırnak plağının proksimal üçte ikisinden fazlasını tutan lökonişi ve distal üçte biri kırmızı görünmesiyle karakterizedir, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, tip 2 diyabet ile ortaya çıkabildiği gibi normal yaşlanmanın patolojik olmayan bir belirtisi olarak da görünebilmektedir [63].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı tarafından ortak yürütüldü. Çalışmaya Nisan 2021- Nisan 2022 tarihleri arasında, dermatoloji, tıbbi onkoloji ve genel cerrahi polikliniklerine başvuran klinik ve histopatolojik olarak gastrointestinal sistem malignitesi tanılı hastalar alındı. Gastrointestinal sistem olarak tanımladığımız oral kavite, özofagus, mide, ince bağırsak, kolon, rektum, karaciğer, safra kesesi ve safra yoluna özgü malignitesi olan 18 yaşını doldurmuş, çalışmaya katılım onamı alınan bireyler dahil edildi. Gebeler veya emzirme dönemindeki bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan bireylerin demografik özellikleri, ek kronik hastalık, ilaç öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, güneşten korunma alışkanlıkları, birincil malignitelere ilişkin özellikleri ayrıntılı olarak kaydedildi. Hastaların sorgulamasında özgeçmiş ve soygeçmişinde deri malignitesinin varlığına da yer verildi.

Güneşten korunma alışkanlıkları açısından fiziksel veya kimyasal bariyer kullanımı, güneşten kaçınma davranışı ve maruziyet süresi sorgulandı. Hastaların birincil malignitelere ilişkin, hastalık süresi, evresi, almakta olduğu tedavinin içeriği ve süresi, kemoterapi ve radyoterapi öyküsü, uzak organ metastazının varlığı gibi bilgiler hasta dosyalarından elde edildi.

Çalışmaya başlamadan önce 2021/43 protokol numarası ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan çalışma ile ilgili 05.03.2021 tarihinde 242737859-240 sayılı onay alınmıştır. Çalışmaya alınan tüm bireylerin başvuru anında ayrıntılı tüm vücut dermatolojik muayenesi yapıldı. Standart bir form

hazırlanarak (Ek-1) her bir olgunun bilgi ve bulguları kaydedildi. Detaylı dermatolojik muayene bulgularına ek olarak paraneoplastik deri hastalıkları, kemoterapi ajanları ile ilişkilendirilebilecek bulgular da not edildi.

Veri formunda yer alan malignite bilgileri dışındaki bulgular klinik görünümüne göre değerlendirildi. Saçlı deri, tırnak bulguları değerlendirmesinde ve gerekli görülen diğer durumlarda dermatoskopi cihazı kullanıldı. Saçlı deri muayenesinde androgenetik alopesi, kadın bireyler için Ludwig sınıflaması, erkek bireyler için Norwood sınıflaması çerçevesinde evrelendirildi [64].

3.1. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede, ölçümsel veriler ortalama $\pm$ standart sapma, sayımla elde edilen veriler sayı (%) olarak ifade edildi. İstatistiksel olarak iki grubun ölçümsel verilerinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow Smirnow Testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyanların karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (student T,Z testi) , normal dağılıma uymayanların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi kullanılmıştır. Parametreler arasındaki ilişki Pearson veya Spearman Analizi ile incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 150 hasta dahil edildi, hastaların 96'sı erkek (%64), 54'ü kadın (%36), yaş ortalaması 62,47 ($\pm 10,7$) yılıdır. Hastaların Fitzpatrick deri tipleri sıklık sırasına göre tip 3 (%42,7), 4 (%29,3), 2 (%26,7) ve 5 (%1,3) şeklindeydi. Ortalama vücut kitle indeksi 25,86 ($\pm 5,7$) idi. Hastaların sosyodemografik özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir. Hastalarda en sık görülen ek hastalık hipertansiyon, ikinci sıklıkta diyabet olarak saptandı.

Tablo 1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ve Komorbiditeleri

Yaş, ortalama ($\pm$)	62,47 ($\pm 10,7$)
Cinsiyet, sayı (%)	
Erkek	96 (%64)
Kadın	54 (%36)
Vücut kitle indeksi (VKİ)	25,86 ($\pm 5,7$)
Alışkanlıklar, sayı (%)	
Sigara	11 (%7,3)
Alkol	2 (%1,3)
Fitzpatrick deri tipi, sayı (%)	
Tip 2	40 (%26,7)
Tip 3	64 (%42,7)
Tip 4	44 (%29,3)
Tip 5	2 (%1,3)
Komorbidite eşliği, sayı (%)	
Hipertansiyon	58 (%38,7)
Diyabet	33 (%22)
Kardiyovasküler hastalık	38 (%25,3)
Hiperlipidemi	23 (%15,3)
Deri kanseri öyküsü varlığı, sayı (%)	4 (%2,7)
Ailede deri kanseri öyküsü varlığı, sayı (%)	4 (%2,7)

Çalışmadaki hastalarda en sık karşılaşılan birincil maligniteler sırasıyla kolon (%32,7), mide (%32) ve rektum (%16,7), en sık görülen histolojik alt tip ise adenokarsinom (%93,3) idi. Tanı tarihinden itibaren çalışmaya dahil oldukları süre göz önüne alındığında ortalama hastalık süresi 12,72 ($\pm$ 20,5) aydı. Çalışmaya dahil edilenlerin %80,7'si ileri evre (evre 3 ve 4) hastalığa sahipti. Muayene esnasında hastaların 85'i (%56,7) kemoterapi altındaydı. Hastaların birincil malignitelere ilişkin özellikleri tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hastaların malignite dağılımı ve özellikleri

Malignite alt tipi, sayı (%)	
Oral kavite	1 (%0,7)
Özofagus	5 (%3,3)
Mide	48 (%32)
İnce bağırsak	1 (%0,7)
Kolon	49 (%32,7)
Rektum	25 (%16,7)
Pankreas	14 (%9,3)
Safra kesesi ve yolları	2 (1,3)
Karaciğer	5 (%3,3)
Malignite histolojik alt tipi, sayı (%)	
Adenokarsinom	140 (%93,3)
Skvamöz hücreli karsinom	5 (%3,3)
Hepatoselüler karsinom	4 (%2,7)
Lenfoma	1 (%0,7)
Hastalık süresi, sayı (%) (ay)	12,72 ($\pm$ 20,5)
Evre, sayı (%)	
Evre 1	3 (%2)
Evre 2	11 (%7,3)
Evre 3	34 (%22,7)
Evre 4	102 (%68)
Kemoterapi varlığı, sayı (%)	85 (%56,7)

Kolon ve rektum adenokarsinomu olan hastalar, benzer hastalık patogeneğine sahip oldukları için, istatistiksel olarak daha iyi karşılaştırma yapabilmek adına bazı

alanlarda, tablolarda kolorektal olarak birleştirilmiştir. Tablo 3'te malignite tiplerine göre sosyodemografik ve hastalık özellikleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 3. Hastaların malignite tiplerine göre sosyodemografik ve hastalık özellikleri

	Mide	Kolorektal	Diğer	p değeri
Yaş, sayı(%)				0,944
62 yaş ve altı	24 (%32,4)	37 (%50)	13 (%17,6)	
62 yaş üzeri	24 (%31,6)	37 (%48,7)	15 (%19,7)	
Cinsiyet, sayı(%)				0,068
Kadın	11 (%20,4)	32 (%59,3)	11 (%20,4)	
Erkek	37 (%38,5)	42 (%43,8)	17 (%17,7)	
Vücut kitle indeksi, sayı(%)				0,007
25,8 ve altı	28 (%38,9)	26 (%36,1)	18 (%25)	
25,8 üzeri	20 (%25,6)	48 (%61,5)	10 (%12,8)	
Sigara kullanımı, sayı (%)	6 (%54,5)	3 (%27,3)	2 (%18,2)	0,217
Hastalık süresi, sayı (%)				0,477
5 ay ve altı	25 (%32,5)	35 (%45,5)	17 (%22,1)	
5 ay üzeri	23 (%31,5)	39 (%53,4)	11 (%15,1)	

Hastalarımızda en sık karşılaşılan dermatolojik bulgu deri kuruluğuydu, 138 (%92) hastada mevcuttu. Deri kuruluğu çalışmamızda ortalama yaş olan 62 yaş üzerindeki hastalarda anlamlı olarak daha sıklıkla, $p=0,014$ olarak bulundu. En yüksek oran kolon adenokarsinom (%93,9) hastalarındaydı. Malignite tipi, hastalık süresi, kemoterapi tedavisi ile deri kuruluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. En sık deri kuruluğu ile ilişkilendirilen kemoterapi ilacı olan EGFR inhibitörleri kullananlarda deri kuruluğu sıklığı %88,9 bulunmuş olup, kullanmayanlarla istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Deri kuruluğu saptanan hastaların özelliklerine tablo 4'te yer verilmiştir.

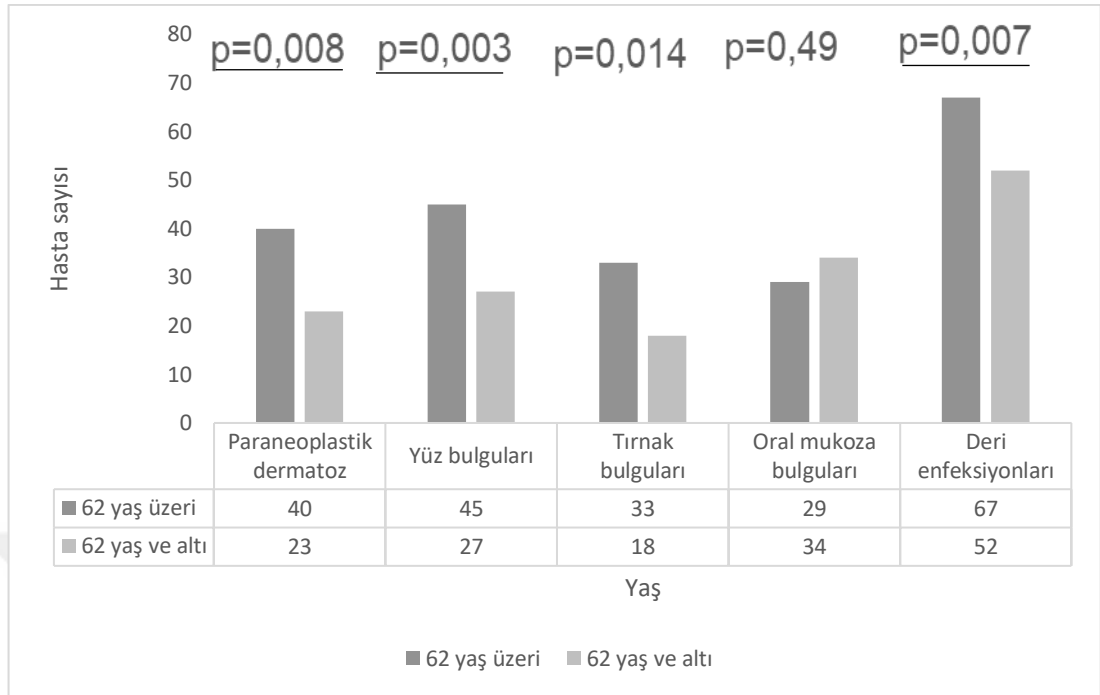
Tablo 4. Deri kuruluğu saptanan hastaların özellikleri

Özellikler	Deri kuruluğu	p değeri
Yaş, sayı(%)		<u>0,014</u>
62 yaş ve altı	64 (%86,5)	
62 yaş üzeri	74 (%97,4)	
Cinsiyet, sayı(%)		1,000
Kadın	50 (%92,6)	
Erkek	88 (%91,7)	
Vücut kitle indeksi, sayı(%)		0,885
25,8 ve altı	66 (%91,7)	
25,8 üzeri	72 (%92,3)	
Hastalık süresi, sayı (%)		0,193
5 ay ve altı	73 (%94,8)	
5 ay üzeri	66 (%89,0)	

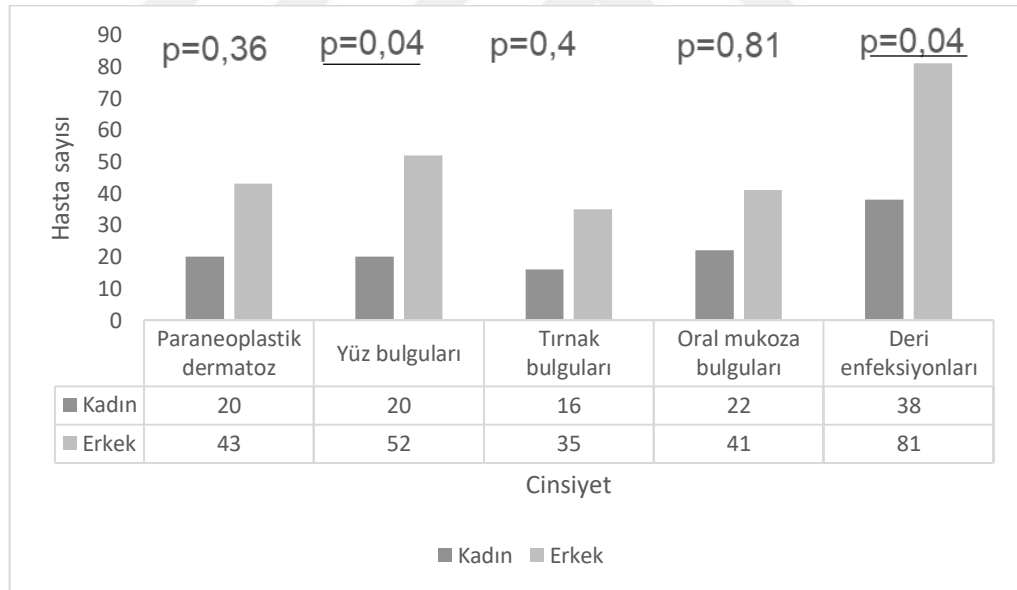
Kaşıntı şikayeti hastaların 47'sinde (%31,3) aktif olarak bulunuyordu. Sırasıyla kolorektal ve mide adenokarsinomlu hastalarda diğerlerine göre daha sık görüldü. Ortalama yaş olan 62 yaş üzerindeki hastalarda, altındakilere göre kaşıntı daha sık görülmüş olup, $p=0,007$ bulunmuştur. Kaşıntı sıklığının aynı yaş grubunda sık görülmesi , deri kuruluğu sıklığı ile ilişkilendirilmiştir. Malignite tipi, kemoterapi varlığı ile kaşıntı sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Aşağıda yer alan şekil 1 ve 2'de, dermatolojik bulguların gruplanmış şekilde yaş ve cinsiyet açısından görülme sıklıklarına yer verilmiştir. Bu değerlendirmelere göre paraneoplastik dermatoz, yüz bulguları, tırnak bulguları ve deri enfeksiyonları ortalama yaş olan 62 yaş üzerindeki hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Cinsiyete göre ele alındığında ise yüz bulguları ve deri enfeksiyonları kadın hastalarda erkeklere göre anlamlı olarak daha sık görülmüştür. Devamında, bu bulgular ayrıntılı ele alınacaktır.

Şekil 1. Dermatolojik bulguların yaşa göre karşılaştırılması



Şekil 2. Dermatolojik bulguların cinsiyete göre karşılaştırılması



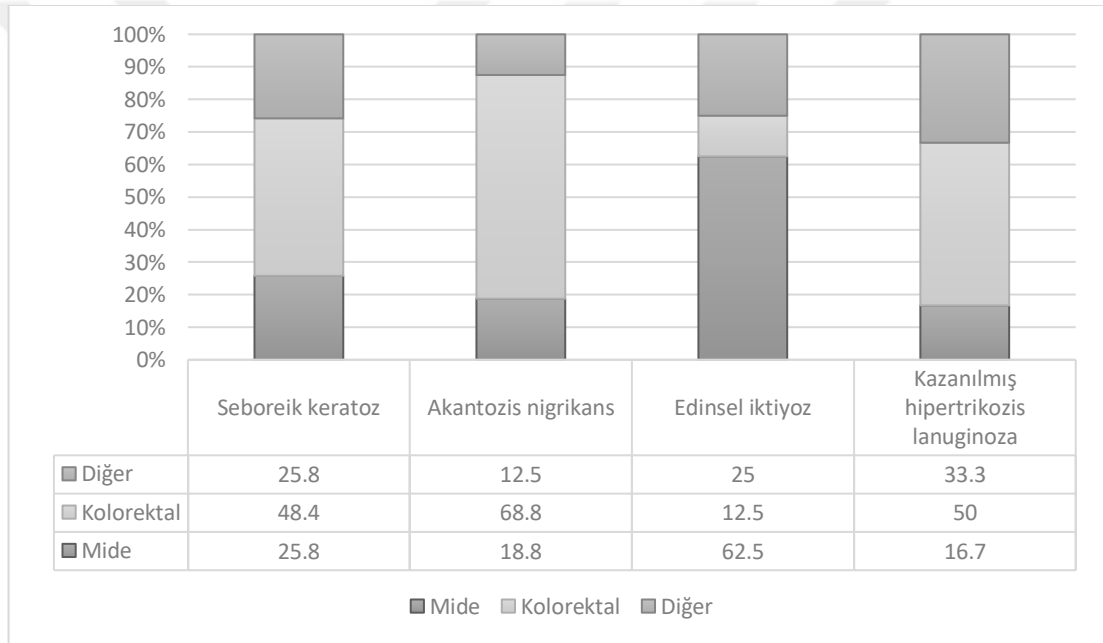
Hastalarımızda muayene esnasında saptadığımız paraneoplastik deri bulguları tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Paraneoplastik deri bulgularının sıklığı

Paraneoplastik dermatoz	Hasta sayısı,sayı (%)
Seboreik keratoz	31 (%20,7)
Akantozis nigrikans	16 (%10,7)
Edinilmiş iktiyoz	8 (%5,3)
Edinilmiş hipertrikoz lanuginoza	6 (%4)

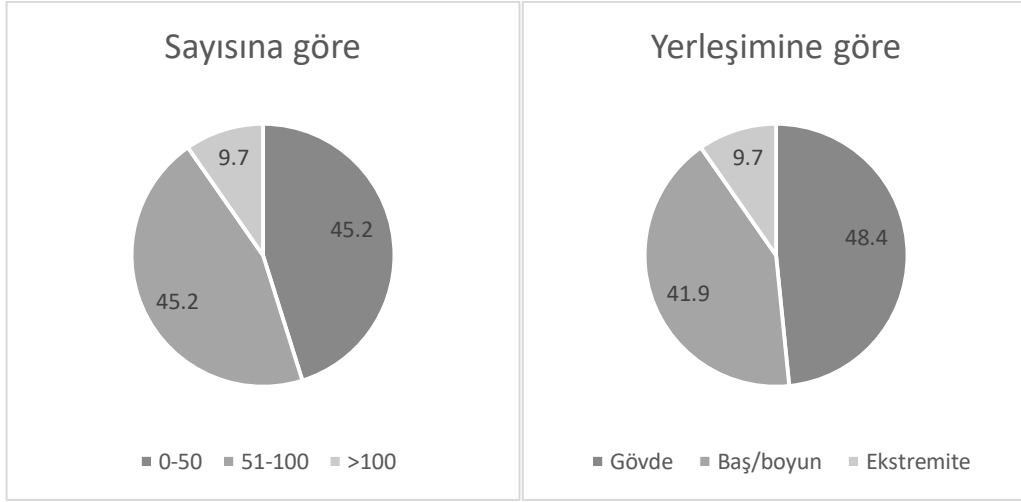
Mide, kolorektal ve diğer maligniteler ile paraneoplastik dermatozlar arasındaki ilişki şekil 3’te özetlenmiştir.

Şekil 3. Paraneoplastik deri bulgularının malignite tiplerine göre dağılımı



En sık paraneoplastik dermatoz, hastaların %20,7’sinde görülen yaygın seboreik keratoz olarak bulundu. Seboreik keratoz en sık gövde (%48,4), ikinci sıklıkta baş-boyun (%41,9) yerleşimli ve sayıca hastaların %45,2’sinde 50 ile 100 arasındaydı. Seboreik keratozların sayı ve yerleşim özellikleri şekil 4’te özetlenmiştir.

Şekil 4. Seboreik keratoz sayı ve yerleşim özellikleri



Ortalama yaş olan 62 yaş üzerindeki hastalarda, altındakilere göre yaygın seboreik keratoz daha sık görülmüş olup, $p=0,003$ bulunmuştur. Erkek hastalarda, kadın hastalara kıyasla daha sık görülmüş olup, $p=0,01$ bulunmuştur. Vücut kitle indeksi ve seboreik keratoz ilişkisine bakıldığında, çalışmamızda ortalama VKİ değeri olan 25,8'in altındaki hastalarda seboreik keratoz sıklığı artmış olup, $p=0,04$ bulunmuştur. Yaygın seboreik keratoz en sık kolorektal adenokarsinomu (%48,3), ikinci sıklıkta ise mide adenokarsinomu (%25,8) olan hastalarda görüldü. Ayrı ayrı ele alındığında seboreik keratoz sıklığı pankreas adenokarsinomu olan hastalarda %35,7, kolorektal adenokarsinomu olanlarda %20, mide adenokarsinomu olanlarda %16,7 olarak bulundu. Maligniteler arasında karşılaştırma yapıldığında seboreik keratoz görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Paraneoplastik dermatozlarda ikinci sıklıkta akantozis nigrikans (%10,7) görüldü. Akantozis nigrikans hastalarda en sık inguinal bölgede (%35,3) bulunuyordu. Diğer bölgeler ise sıklık sırası göre boyun (%29,4), aksilla (%23,5), aksilla ve inguinal (%11,8) idi. Akantozis nigrikans, yaş, cinsiyet ile karşılaştırıldığında, görülme sıklığında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Vücut kitle indeksi ve akantozis nigrikans ilişkisine bakıldığında, ortalama VKİ değeri olan 25,8'in üzerindeki hastalarda sıklığı artmış olup, $p<0,001$ olarak bulunmuştur. En sık kolorektal adenokarsinomu, ikinci sıklıkta ise mide adenokarsinomu olan hastalarda

görüldü. Maligniteler arasında karşılaştırma yapıldığında akantozis nigrikans görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Hastalarımızın 8'inde (%5,3) edinsel iktiyoz mevcuttu, malignite tanısıyla benzer zamanlarda başlangıç tariflenmekteydi. Edinsel iktiyozu olan beş hastada mide adenokarsinomu, birer hastada ise özofagus yassı hücreli karsinomu, kolon adenokarsinomu ve pankreas adenokarsinomu bulunuyordu. Erkeklerde, ortalama yaş olan 62 yaş üzerinde olan olgularda, ortalama VKİ değeri olan 25,8'in altındaki hastalarda daha sık görülmekle birlikte istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

Edinilmiş hipertrikoz lanuginoza, hastaların %4'ünde görüldü. Bu hastaların yarısında kolon adenokarsinomu (%50) tanısı mevcuttu. Diğer eşlik eden maligniteler eşit sıklıkta olup özofagus yassı hücreli karsinomu, hepatoselüler karsinom ve mide adenokarsinomu (%16,7) idi. Edinilmiş hipertrikoz lanuginoza kadın hastalarda daha sık saptanmış ve fark istatistiksel açıdan da anlamlı bulunmuştur ($p=0,023$). Ayrıca bu hastaların yarısında eş zamanlı EGFR inhibitörü (setuksimab veya panitumumab) kullanımı bulunmaktaydı. Paraneoplastik dermatozların sıklığı ve özelliklerine ilişkin detaylar tablo 6' da özetlenmiştir.

Tablo 6. Paraneoplastik dermatozların sıklığı ve ilişkili özellikleri

Özellikler	Seboreik sayı(%)	keratoz, p değeri	Akantozis sayı(%)	nigrikans, p değeri	Edinsel sayı(%)	iktiyoz, p değeri	Edinilmiş lanuginoza, sayı(%)	hipertrikoz p değeri
Yaş		<u>0,003</u>		0,310		0,160		0,090
62 yaş ve altı	8 (%10,8)		6 (%8,1)		2 (%2,7)		5 (%4)	
62 yaş üzeri	23 (%30,3)		10 (%13,2)		6 (%7,9)		1 (%1,3)	
Cinsiyet		<u>0,010</u>		0,890		0,150		<u>0,014</u>
Kadın	5 (%9,3)		6 (%11,1)		1 (%1,8)		5 (%9,2)	
Erkek	26 (%27,1)		10 (%10,4)		7 (%7,3)		1 (%1)	
Vücut kitle indeksi		<u>0,039</u>		<u><0,001</u>		0,120		0,920
25,8 ve altı	20 (%27,8)		1 (%1,4)		6 (%8,3)		3 (%4,2)	
25,8 üzeri	11 (%14,1)		15 (%19,2)		2 (%2,6)		3 (%3,8)	
Malignite tipi		0,460		0,250		0,084		0,550
Mide	8 (%16,7)		3 (%6,2)		5 (%10,4)		1 (%2,1)	
Kolorektal	15 (%20,3)		11 (%14,9)		1 (%1,3)		3 (%4,1)	
Diğer	8 (%28,6)		2 (%7,1)		2 (%7,1)		2 (%7,1)	

Şekil 5’ te kolon adenokarsinomu sebebiyle setuksimab tedavisi kullanan bir hastada edinilmiş hipertrikoz hasta izni alınarak paylaşılmıştır.



Şekil 5. Kolon adenokarsinom hastasında edinilmiş hipertrikoz

Çalışmamızda saptadığımız dermatolojik muayene bulgularımız aşağıda saç, yüz, oral mukoza, tırnak gibi bölümlere ayrılarak sıralanmıştır.

Hastalarımızda en sık görülen saç bulgusu androjenetik alopesi (%58,7) idi, erkek cinsiyet ve evre 2 baskınlığı mevcuttu. Erkeklerde kadınlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık gözlenmiştir ($p<0,001$).

En sık karşılaşılan yüz bulgusu ise rozase (%38,7) idi. Rozase alt tipleri içinde değerlendirildiğinde eritemotelenjiye tip (%93,1) baskınlığı saptandı. Rozase hastalarında en sık malignite kolorektal adenokarsinom (%48,3) idi. Fitzpatrick deri tipi 2 olanlarda görülme sıklığı daha yüksek bulundu. Cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı ile sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ortalama yaş olan 62 yaş üzeri hastalarda daha sık görülmüş olup istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,027$). Rozase hastalarına sık olarak hipertansiyon (%50), kardiyovasküler hastalıklar (%29,3), diyabet (%19) ve lipid bozukluğu (%19) eşlik ettiği görüldü. Rozase ile hipertansiyon arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,02$). Seboreik dermatit ise hastaların %6,7 sinde

saptandı. Seboreik dermatiti olan hastaların %80'inde kolorektal adenokarsinom mevcuttu. Yüz bulgularının özelliklerine tablo 7'de yer verilmiştir.

Tablo 7. Yüz bulguları ile ilgili özellikler

Özellikler	Rozase, sayı(%)	p değeri	Seboreik dermatit, sayı(%)	p değeri
Yaş		0,027		0,965
62 yaş ve altı	22 (%29,7)		5 (%4,9)	
62 yaş üzeri	36 (%47,4)		5 (%5,1)	
Cinsiyet		0,175		0,014
Kadın	17 (%31,5)		-	
Erkek	41 (%42,7)		10 (%6,4)	
Vücut kitle indeksi		0,341		0,890
25,8 ve altı	25 (%34,7)		5 (%4,8)	
25,8 üzeri	33 (%42,3)		5 (%5,2)	
Sigara kullanımı	6 (%54,5)	0,338	-	0,357
Kemoterapi		0,080		0,378
Var	38 (%44,7)		7 (%5,7)	
Yok	20 (%30,8)		3 (%4,3)	

Çalışmaya alınan hastalarda en sık görülen tırnak bulgusu longitudinal oluklanma (%20,7) , ikinci sıklıkta ise kırılğan tırnak (%9,3) idi. Longitudinal oluklanma bulgusu olanlarda en sık eşlik eden malignite kolorektal adenokarsinomu (%41,9) iken, kırılğan tırnak bulgusu olanlarda mide adenokarsinomu (%42,9) idi. Longitudinal oluklanma bulunanların %51,6, kırılğan tırnak bulunanların %57,1'si kemoterapi altındaydı. Longitudinal oluklanma ortalama yaşın üzerindeki hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık bulunmuştur (p=0,03). Lökonşi toplamda 10 (%6,7) hastada, kemoterapi altındakilerin ise %9,4 ünde tespit edildi, bu hastaların tümünde kolorektal adenokarsinom mevcuttu. Bu hastaların sekizi kemoterapi altındaydı ve hastaların yedisinde antimetabolit, yarısında platin bazlı alkiliyeci ajan kullanımı mevcuttu. Mees çizgileri hastaların %6'sında saptandı, kemoterapi alanlarda Mees çizgileri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık bulunmuştur (p=0,04). Muecker çizgileri %3,3, splinter hemoraji ise %4 oranında saptandı. Tırnak bulgularının sıklığı tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Tırnak bulgularının malignite tiplerine göre sıklığı

Tırnak bulgusu	Mide, sayı(%)	Kolorektal, sayı(%)	Diğer, sayı(%)	Toplam,sayı
Longitudinal oluklanma	10 (%32,3)	13 (%41,9)	8 (%25,8)	31
Kırılğan tırnak	6 (%42,9)	2 (%14,3)	6 (%42,9)	14
Lökonişi	-	10 (%100)	-	10
Mees çizgileri	4 (%44,4)	4 (%44,4)	1 (%11,1)	9
Muecker çizgileri	2 (%40)	1 (%20)	2 (%40)	5
Splinter hemoraji	3 (%50)	-	3 (%50)	6
Beau çizgileri	-	1 (%100)	-	1

Derinin fungal ve viral enfeksiyonları açısından değerlendirildiğinde genel olarak ortalama yaşın altındaki hastalarda bu enfeksiyonlar daha sık gözlenmiş olup, $p=0,007$ bulunmuştur. Erkek hastalarda kadınlara kıyasla sıklığı artmış olup, $p=0,04$ bulunmuştur. Vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, malignite tipi, kemoterapi varlığı gibi özellikler ile deri enfeksiyonları sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Deri enfeksiyonları sıklığı ve ilişkili özellikleri tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9. Sık görülen deri enfeksiyonlarının değerlendirilmesi

Özellikler	Tinea unguium	p değeri	Tinea pedis	p değeri	Tinea cruris	p değeri	Herpes zoster	p değeri
Yaş, sayı(%)		<u>0,006</u>		<u>0,003</u>		0,970		<u>0,050</u>
62 yaş ve altı	43 (%58,1)		37 (%50)		3 (%4)		2 (%2,7)	
62 yaş üzeri	60 (%78,9)		56 (%73,7)		3 (%3,9)		8 (%10,5)	
Cinsiyet, sayı(%)		0,692		<u>0,023</u>		0,314		0,682
Kadın	36 (%66,7)		27 (%50)		1 (%1,8)		3 (%5,5)	
Erkek	67 (%69,8)		66 (%68,7)		5 (%5,2)		7 (%7,3)	
Vücut kitle indeksi,sayı(%)		0,844		0,581		0,463		0,896
25,8 ve altı	50 (%69,4)		43 (%59,7)		2 (%2,8)		5 (%6,9)	
25,8 üzeri	53 (%67,9)		50 (%64,1)		4 (%5,1)		5 (%6,4)	
Kemoterapi, sayı(%)		0,057		0,209		0,179		0,123
Var	53 (%62,3)		49 (%57,6)		5 (%5,9)		8 (%9,4)	
Yok	50 (%76,9)		44 (%67,7)		1 (%1,5)		2 (%3,1)	
Toplam, sayı(%)	103 (%68,7)		93 (%62)		6 (%4)		10 (%6,7)	

Deri enfeksiyonları içerisinde en sık karşılaşılan tinea unguium (%68,7) , ikinci sıklıkta tinea pedis (%62) idi. Bu iki hastalık da ortalama yaş olan 62 yaş üzerindeki hastalarda anlamlı olarak daha sık görülmüştür. Tinea unguium hastalarının %40,8'inde hipertansiyon, %24,3 ünde diyabet eşlik ediyordu. Herpes zoster öyküsü sekiz hastada malignite tanısı almadan önceki iki yıl içinde, bir hastada ise malignite tanısı sonrası saptandı. Bir hastada ise muayene esnasında aktif enfeksiyon bulunuyordu.

Oral kandidiyazis en sık görülen oral mukoza bulgusuydu, toplamda 52 (%34,7) hastada, kemoterapi alan hastaların ise %31,7'sinde bulundu. Bu hastalarda en sık eşlik eden malignite, kolorektal adenokarsinom (%46,2) idi. Oral kandidiyazis, diyabeti olan hastalarda daha sık (%42,4) görülmüş olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Yaş, cinsiyet ve kemoterapi ile oral kandidiyazis sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Oral kandidiyazisi sıklık olarak sırasıyla atrofik glossit (%7,3) ve fissürlü dil (%2,7) takip etti. Atrofik glossit sıklığı ile yaş, cinsiyet, diyabet, kemoterapi varlığı ile istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Fissürlü dil, ortalama yaşın altındaki hastalarda (p=0,04) ve kadınlarda (p=0,007) istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık gözlenmiştir. Oral mukoza bulgularının genel görülme sıklığı ile yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi, kemoterapi varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Oral mukoza bulgularının sıklığı tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Oral mukoza bulgularının sıklığı

Bulgu	Hasta sayısı, sayı (%)
Oral kandidiyazis	52 (%34,7)
Atrofik glossit	11 (%7,3)
Fissürlü dil	4 (%2,7)
Coğrafik dil	3 (%2)
Siyah tüylü dil	3 (%2)
Oral aft	1 (%0,7)

Derinin premalign ve malign neoplazmları değerlendirildiğinde hastaların beşinde yaygın aktinik keratoz (>10) saptandı. Birer hastada ise muayene esnasında tespit edilip, histopatolojik konfirmasyonu sağlanan bowen hastalığı (%0,7) ve bazal

hücreli karsinom(%0,7) bulundu. Şekil 6’da kolon adenokarsinomu olan, aktif tedavi almayan hastanın sol skapula üzerinde, histopatolojik konfirmasyonu sağlanmış Bowen hastalığının biyopsi öncesi fotoğrafı hasta izni alınarak paylaşılmıştır.



Şekil 6. Kolon adenokarsinomu hastasında Bowen hastalığı

Yaygın akrokordon (>10), 9 (%6) hastada mevcuttu, bu hastaların beşinde kolon adenokarsinomu tanısı vardı. Yaygın akrokordon saptanan hastaların tamamı ortalama VKİ değeri olan 28,5’in üzerinde idi ($p=0,003$). Akrokordon sıklığı diyabeti olanlarda yüksek olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,023$). Yaygın akrokordonu olan hastaların üçte birinde eş zamanlı akantozis nigrikans bulunmaktaydı. Kemoterapi varlığı ile akrokordon sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Yaygın kiraz anjiom (>10), 32 (%21,3) hastada mevcuttu. Ortalama yaş olan 62 yaş üzerindeki hastalarda altındakilere göre daha sık görülmekle birlikte $p=0,007$ olarak bulunmuştur. Kolorektal adenokarsinom (15 olgu) hastalarında diğerlerine göre daha sık bulundu. Kolorektal adenokarsinomu olan hastaların %20,2’sinde, mide adenokarsinomu olanların ise %16,7’sinde yaygın kiraz anjiomu eşlik ediyordu. Cinsiyet, vücut kitle indeksi, kemoterapi alıp almama durumu ile yaygın kiraz anjiomu görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde kutanöz metastaz yoktu. Muayene esnasında tespit edilen ve görece daha az sıklıkta karşılaşılan diğer dermatolojik durumlar tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11. Daha az sıklıkta saptanan diğer dermatolojik bulgular

Bulgu	Hasta sayısı, sayı (%)
Palmar telenjektaziler	6 (%4)
Trichostasis spinulosa	4 (%2,7)
Keratosi piliaris	4 (%2,7)
Dekübit ülseri	3 (%2)
Skabiyes	1 (%0,7)
Zoster granümatöz dermatiti	1 (%0,7)

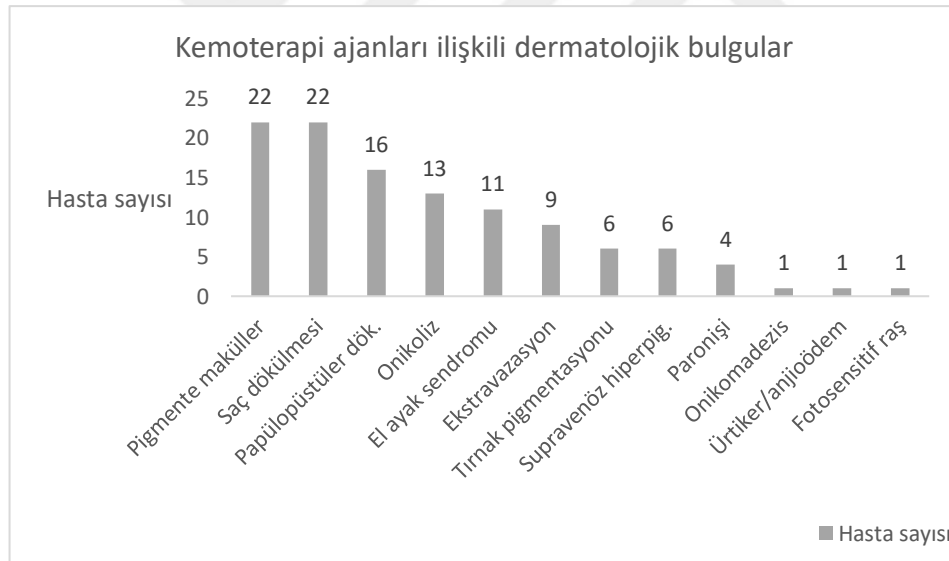
Bulguların bu bölümünde hastalarımızın aldıkları tedavilere ve ilişkili olabilecek deri bulgularına yer verdik. Hastaların 85'i (%56,7) çalışmaya alındıkları esnada tekil veya çoklu rejimde kemoterapi altındaydı. En sık kullanılan kemoterapi ajanı 5-florourasil, ikinci sıklıkta okzaliptatin olarak saptandı. Hastalarımızın kullanmakta olduğu kemoterapi rejimlerinde yer alan ilaçların dağılımı tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. Kemoterapi rejimlerinde yer alan ilaçlarının sıklık dağılımı

Kemoterapi ilaç sınıfı	Hasta sayısı, n=85, (%)
Antimetabolit	
5-Florourasil	54 (%63,5)
Kapesitabin	23 (%27,1)
Gemsitabin	3 (%3,5)
Alkilleyici	
Okzaliptatin	45 (%52,9)
Sisplatin	7 (%8,2)
Topoizomeras inhibitörü	
İrinotekan	20 (%23,5)
Mitotik inhibitörler	
Dosetaksel	12 (%14,1)
Paklitaksel	1 (%1,2)
Vinorelbin	1 (%1,2)
EGFR inhibitörleri	
Setuksimab	13 (%15,3)
Panitumumab	3 (%3,5)
Transtuzumab	1 (%1,2)
Multikinaz inhibitörler	
Regorafenib	1 (%1,2)
Antianjiyojenik	
Bevacizumab	6 (%7,1)

Tedavi altındaki hastalarda kemoterapi ilişkili dermatolojik bulgulardan en az biri hastaların 59’unda (%69,4) mevcuttu. Kemoterapi ilişkili dermatolojik bulgusu olan hastaların 39’unda 5-florourasil 1, 32’sinde okzaliplatin, 17’sinde irinotekan tedavi rejiminde yer alıyordu. En sık görülen bulgular eşit sıklıkta karşılaşılan kemoterapi ilişkili pigmente maküller (%25,9) ve saç dökülmesi (%25,9) idi. İkinci en sık kemoterapi ilişkili bulgu papülopüstüler döküntü (%18,8) idi. En az görülenler ise onikomadezis, fotosensitif raş ve ürtiker/anjioödem idi. Kemoterapi ilişkili dermatolojik bulgular şekil 7’de özetlenmiştir. Kemoterapi ilişkili sık görülen dermatolojik bulgular ve bu hastaların tedavi rejiminde yer alan ilaçların sıklığına tablo 13’te yer verilmiştir.

Şekil 7. Kemoterapi ajanları ilişkili dermatolojik bulgular



	Pigmente maküller	Saç dökülmesi	Papülopüstüler döküntü	El-ayak sendromu	Ekstravazasyon	Supravenöz hiperpigmentasyon	Onikoliz	Tırnak pigmentasyonu	Paronişi
Antimetabolit, sayı									
5-Flourourasil	13	18	12	7	8	6	9	3	3
Kapesitabin	8	1	3	3	1	-	4	1	1
Gemsitabin	1	1	-	-	-	-	-	1	-
Alkilleyiciler, sayı									
Okzaliptatin	10	11	8	4	9	5	8	4	3
Sisplatin	-	1	-	1	-	-	-	-	-
Topoizomeras inhibitörü, sayı									
İrinotekan	7	9	6	3	2	2	4	-	1
Mitotik inhibitörler, sayı									
Dosetaksel	2	7	-	2	4	4	1	1	-
Paklitaksel	-	1	-	-	-	-	-	1	-
Vinorelbin	-	-	-	-	-	-	-	1	-
EGFR inhibitörleri, sayı									
Setuksimab	2	3	12	2	-	-	2	1	1
Panitumumab	1	-	3	-	-	-	1	1	-
Transtuzumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Multikinaz inhibitörler,sayı									
Regorafenib	-	-	1	1	-	-	-	-	-
Antianjiojenik									
Bevacizumab	-	3	-	1	1	1	2	-	-

Tablo

13. Kemoterapi ilişkili sık görülen dermatolojik bulgular ve bu hastaların tedavi rejimlerinde bulunan ilaçların sıklığı

Bu bölümde kemoterapi ile ilişkilendirilmiş olan deri bulguları ayrı ayrı detaylandırılacaktır. Kemoterapi ilişkili pigmente maküller toplamda 22 hastada tespit edildi. Pigmente maküller 12 (%54,5) hasta ile en sık palmar ve plantar, beş (%22,7) hasta ile ikinci sıklıkta ise izole palmar bölgede görüldü. Hastaların dördünde (%18,2) palmar, plantar ve dudakta eş zamanlı maküller bulunurken, birinde (%4,5) izole plantar bölge tutulumu mevcuttu. Bu hastalarda en sık karşılaşılan ilaç grubu antimetabolitlerdi. Tedavi rejiminde 5-florourasil bulunan 54 hastanın 13'ünde (%24,1), kapesitabin alan 23 hastanın 9'unda (%39,1), gemsitabin alan 3 hastanın 2'sinde (%66,7) sinde tespit edildi. Hastaların tümünde tedavi rejiminde 5-florourasil veya kapesitabin tedavisi yer alıyordu.

Kemoterapi ilişkili saç dökülmesi (anagen effluvium) 32 hastada tespit edildi. En sık karşılaşılan ilaç grupları platin analogu alkilleyiciler, topoizomeras inhibitörleri ve mitotik inhibitörlerdi. İrinotekan tedavi alan 20 hastanın 9'unda (%45), dosetaksel tedavisi alan 12 hastanın 7'sinde (%58,3) görüldü. Anagen effluvium kadın hastalarda daha sık görülmüş olup, istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,041$).

Papülopüstüler döküntü, toplamda 16 hastada görüldü. En sık karşılaşılan ilaç grubu epidermal büyüme faktör inhibitörleriydi. 16 hastanın 14'ü (%87,5) EGFR inhibitörü kullanıyordu. En sık ilişkilendirilen ilaç ise bu grup içinde yer alan setuksimab oldu. Setuksimab tedavisi alan 13 hastanın 12'sinde (%92,3) farklı şiddetlerde papülopüstüler döküntü görüldü. Panitumumab tedavisi alan üç hastanın ikisinde papülopüstüler döküntü gelişti. Şekil 8'de setuksimab tedavisi alan bir hastada tedavinin ilk ayında gelişen papülopüstüler döküntü hasta izni alınarak paylaşılmıştır.



Şekil 8. Setuksimab ilişkili papülopüstüler döküntü

Çalışmamızda, kemoterapi alan hastalarda karşılaştığımız tırnak bulguları onikoliz, pigmentasyon, paronişi ve onikomadezis idi. Tırnaklarda yaygın onikoliz, 13 (%15,3) hastada görüldü. İlaç bazında ele alındığında görülme sıklığı, 5-florourasil için %16,7, kapesitabin için %17,4, setuksimab için %15,4, dosetaksel için %8,3 olarak bulundu. Bu hastaların birçoğu belirtilen ilaçları kombinasyon tedavileri şeklinde almaktaydı. Tırnaktaki pigmentasyon değişiklikleri birden fazla tırnakta olmak üzere 6 (%7,1) hastada tespit edildi. En sık ilişkilendirilen ilaç grubu antimetabolitler olup bunu sırasıyla alkilleyiciler ve mitotik inhibitörler takip etti. İlaç bazında bakıldığında okzaliptatin için %8,9, 5-florourasil için %5,6 olarak değerlendirildi. Tedavi rejiminde antimitotik (dosetaksel, paklitaksel, vinorelbin) ilaçlardan biri bulunan 14 hastanın 3'ünde (%21,4), EGFR inhibitörü (setuksimab, panitumumab) olan 16 hastanın 2'sinde (%12,5) tırnakta pigmentasyon değişikliği mevcuttu. Şekil 9'da tedavi rejimi 5-florourasil, okzaliptatin ve dosetaksel olan mide adenokarsinomlu hastanın ayak tırnaklarındaki yaygın pigmentasyon hasta izni alınarak paylaşılmıştır.



Şekil 9. Kemoterapi ilişkili ayak tırnaklarında pigmentasyon

Kemoterapi ilişkili paronişi 4 (%4,7) hastada mevcuttu. Bu hastaların tümünde tedavi rejminde antimetabolitler (5-florourasil, kapesitabin) yer almaktaydı, diğer ilişkili ajanlar alkilleyici (okzaliptatin), setuksimab idi. İlaç bazında değerlendirildiğinde 5-florourasil alanların %5,6'sında, setuksimab alanların %7,7'sinde, kapesitabin alanların %4,3'ünde görüldü. Paronişi için ortalama tedavi süresi 13,5 haftaydı. Bu hastaların hiçbirinde tedavi öncesi paronişi öyküsüne rastlanmadı. Tedavi rejimi 5-florourasil, sisplatin ve dosetaksel olan bir (%1,2) hastada, tedavinin 16.haftasında el ve ayak tırnaklarında onikomadezis görüldü. Daha önce bildirilmiş olgularla ele alındığında öncelikli olarak 5-florourasil ilişkili düşünüldü.

Kemoterapi alan hastaların 11'inde (%12,9) el ayak sendromu mevcuttu. Tedavi rejiminde dosetaksel bulunan 12 hastanın 2'sinde (%16,7), kapesitabin bulunan 23 hastanın 3'ünde (%13), 5-florourasil bulunan 54 hastanın 7'sinde (%12,9) değişen şiddetlerde el ayak sendromu tespit edildi. Tek ilaç olarak regorafenib tedavisi alan bir hastada da şiddetli el ayak sendromu görüldü. El ve ayak sendromunun bileşeni olarak düşünülen akral fissürler 6 (%7,1) hastada mevcuttu. En sık ilişkilendirildiği ilaç 5-florourasil, irinotekan ve panitumumab oldu. Panitumumab tedavi rejiminde olan hastaların tümünde akral fissürler görüldü.

Muayene esnasında 9 hastada (%10,6) ekstremitelerde ekstremitelerde tespit edildi. Kemoterapi rejimleri ile değerlendirildiğinde 4 hasta 5-fluorourasil, okzaliptatin ve dosetaksel, 2 hasta 5-fluorourasil okzaliptatin ve irinotekan, 2 hasta 5-fluorourasil ve okzaliptatin, 1 hasta ise okzaliptatin ve bevacizumab tedavisi altındayken görüldü. Verilen ilaç bazında bakıldığında ise dosetaksel kullanan hastaların %33,3'ü, okzaliptatin kullananların %20'si, 5-fluorourasil kullananların ise %14,8'inde ekstremitelerde ekstremitelerde gelişti. Ekstremitelerde ekstremitelerde hastaların tümünün kemoterapi rejiminde antimetabolit veya alkilleyici ajan bulunuyordu.

Kemoterapi sonrası supraveneöz hiperpigmentasyon hastaların 6'sında (%7,1) görüldü. Bu hastaların tümünde tedavi rejiminde 5-fluorourasil yer alıyordu. Hastaların yarısında tedavi rejimi ise 5-fluorourasil, okzaliptatin ve dosetaksel şeklindeydi. Şekil 10'da tedavi rejimi 5-fluorourasil, okzaliptatin ve dosetaksel olan mide adenokarsinomlu hastanın infüzyon yapılan kolunda supraveneöz hiperpigmentasyon hasta izni alınarak paylaşılmıştır.



Şekil 10. Kemoterapi ilişkili supraveneöz hiperpigmentasyon

Bir (%1,2) hastada kapesitabin kullanımı sonrası ürtiker ve anjiyoödem gelişti, tedavi kesildi. Başka bir (%1,2) hastada ise tedavinin 16. haftasında yüz ve boyun bölgesinde fotosensitif raş görüldü, dosetaksel ile ilişkilendirildi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, toplumda sıklığı giderek artmakta olan gastrointestinal malignitelerde karşılaşılabileceğimiz gerek paraneoplastik durumlar gerekse hastalığın ve tedavisinin karşımıza çıkarabileceği dermatolojik hastalıklara/bulgulara yer verilmiştir. Çalışmamızda bu verileri ortaya koyarak günlük pratiğimizde hasta yönetiminde, hasta konforunu artırırken toplumsal sağlık hizmeti yükünü azaltmaya yönelik önlemleri alınabilmesinde farkındalık oluşturmaya amaçladık.

Dermatolojide, uyarıcı bir işaret olabilen kaşıntının birçok sistemik hastalıkla ilişkisi incelenmiştir. Larson Valerie A. ve ark. yayınladığı çalışmada, 16925 kaşıntı hastası değerlendirilmiş, %17,1'i aynı zamanda malignite tanısı almış, kaşıntı en güçlü şekilde karaciğer, safra kesesi ve safra yolları, hematopoietik sistem ve deri kanserleri ile ilişkili bulunmuştur [46]. Lenfoma gibi hematolojik maligniteler ile ilişkisini ortaya koyan çalışmalar sık olsa da solid organ maligniteleri için sınırlı veri bulunmaktadır. Kılıç ve ark., 700 solid organ ve hematolojik malignite hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, aynı anda dermatolojik rahatsızlıkları olan hastalarının %13'ünde yaygın kaşıntı belirtilmiştir [65]. Bizim çalışmamızda %31,7 ile daha yüksek oranda ve en sık kolorektal adenokarsinom hastalarında görüldü.

Hastalarımızın %92'sinde deri kuruluğu mevcuttu. Bu oran en yüksek kolon ve pankreas adenokarsinomlarında saptandı. Deri kuruluğu olan hastaların %56,5'i tedavi altındaydı. Valentine J. ve ark. yayınlandığı meta analizde, hedefe yönelik tedaviler alan hastalarda deri kuruluğunun genel insidansı %17.9 hesaplanmıştır [48], bizim hastalarımızda çoklu kemoterapi rejimleri ön planda olduğu için tedavi bazlı ayırım yapmak mümkün değildi. Ortalama yaşın 62 olduğu hasta grubumuzda, deri kuruluğunun sıklığının, ileri yaş ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde bilgimize göre malignite hastalarında deri kuruluğu sıklığına ilişkin veri yoktur.

Maligniteler ve ilişkili oldukları deri bulguları uzun zamandır bilinen ve üzerine çalışılan konulardan biridir. Biz de çalışmamızda, klinisyenler için farkındalık düzeyini arttırmak için paraneoplastik deri bulgularına yer verdik. Literatürde bilgimize göre, gastrointestinal malignitelerde sıklığı değerlendiren bir çalışma olmadığı için kendi verilerimizi, bildirilen yayınlar üzerinden ayrı ayrı ele

aldık. Hastalarımızda yaygın seboreik keratoz olarak da bilinen Leser-trelat bulgusu, akantozis nigrikans, edinsel iktiyoz ve edinilmiş hipertrikoz lanuginoza bulgularına rastladık. En sık saptanan paraneoplastik deri hastalıkları seboreik keratoz ve akantozis nigrikans idi.

Fink AM ve ark.'nın çalışmalarında 62'si gastrointestinal olmak üzere 150 iç organ malignitesi olan hastada seboreik keratoz sıklığı değerlendirilmiş ve %42'sinde seboreik keratoz tespit edilmiştir. Seboreik keratoz en sık gövdede (%72.5) ve en nadir olarak baş bölgesinde (%5.6) bulunmuştur. Pankreas adenokarsinomu olan bir hasta ve özofagus skuamöz hücreli karsinomu olan bir hasta olmak üzere toplamda iki hastada Leser-Trelat işareti bulunmuştur [18]. 150 gastrointestinal malignite hastasını dahil ettiğimiz çalışmamızda seboreik keratoz için genel oran %20,7, en sık yerleşim yeri benzer olarak gövdede bulundu. Leser-trelat saptanan hastaların ilişkili oldukları maligniteler sıklık sırasına göre kolorektal (%48,3), mide (%25,8) ve pankreas adenokarsinomu olarak bulunmuştur. Mirali S. ve ark.nın yayınladığı derlemede ise ilişkili en yaygın solid tümör gastrointestinal adenokarsinom (%12.9), eşlik eden en sık komorbiditeler hipertansiyon (%21.7), obezite (%21.7) ve diyabet (%17,4) olmuştur [66]. Bizim çalışmamızda da yüksek oranlarda diyabet (%35,5), hipertansiyon (%32,2) ve obezite (%14,1) eşlik ettiği görüldü.

Hastalarımızın %10,7'sinde akantozis nigrikans mevcuttu, bu hastaların %37,5'ine diyabet , %93,7'sine obezite eşlik ediyordu. Akantozis nigrikansa diyabet ve obezitenin eşlik edebildiği iyi bilinen bir durumdur. Bahadursingh S. ve ark. çalışmasında 311 tip 2 diyabet hastası incelenmiş, akantozis nigrikans sıklığı çalışmamıza göre daha yüksek (%52.7) bulunmuştur [67]. Garcia-Hidalgo L. ve ark. yayınladığı, 156 obez hastada yapılan çalışmada hastaların %29.4 ünde ,bizim çalışmamızda ise aynı grup hastaların %19,2 sinde akantozis nigrikans saptanmıştır [68].74) Brown J. ve ark. yayınladığı çalışmada, malign akantozis nigrikansı olan 277 hastanın incelenmesinde en sık mide karsinomu (%55) ile ilişkilendirilirken bizim çalışmamızda en sık kolorektal (%68,7), ikinci sıklıkta ise mide adenokarsinomu (%18,7) ile ilişkilendirilmiştir [69].

Hastalarımızın %5,3'ünde edinsel iktiyoz mevcuttu, malignite tanısıyla benzer zamanlarda başlangıç tariflenmekteydi. Edinsel iktiyoz ile gastrointestinal malignite birlikteliğine dair nadir vaka raporları şeklinde bildiriler mevcuttur. Pérez R. ve ark. 1992'de edinsel iktiyoz ve mide adenokarsinomu ilişkisini literatürde ilk kez ortaya koymuştur [70]. Saldana M. ve ark.yayınladığı bir başka vaka raporunda 54 yaş erkek hastada mide adenokarsinomu ilişkili edinsel iktiyoz bildirilmiştir [71]. Bizim hastalarımızda da literatürde tanımlananlara benzer şekilde en sık mide adenokarsinomu ile ilişkilendirilmiştir.

Hastalarımızın 6'sında (%4) edinilmiş hipertrikoz lanuginoza bulundu. Literatüre baktığımızda, Hegedus ve ark. yayınladığı iki vakalık olgu serisinde kolon adenokarsinomu ile ilişkilendirmiştir [72]. Vaka raporlarını derleyen bir yayında 64 edinilmiş hipertrikoz lanuginoza hastasının, 17'sinde kolorektal adenokarsinom, bir hastada ise pankreas adenokarsinom bildirildiği yayınlanmıştır [73]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde %50 ile en sık kolon adenokarsinomu ile ilişkili bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise EGFR inhibe eden tedavilerin hipertrikoz ile sonuçlanabileceği ileri sürülmüştür [74]. Bu açıdan incelediğimizde de, yine bu durumu destekleyebilecek şekilde hastalarımızın yarısında eş zamanlı EGFR inhibitörü (setuksimab veya panitumumab) kullanımı olduğunu fark ettik.

Çalışmamızda, literatürlerde de nadir olarak tanımlanan akrokeratoz paraneoplastika, palmoplantar keratoderma, işkembe avuç içi gibi diğer paraneoplastik hastalıklara rastlamadık.

Hastalarımızda %38,7 ile en sık görülen yüz bulgusu olan Rozase prevalansı farklı coğrafik bölgelerde %5-22 arasında bildirilmiştir [75]. Haber R. ve ark.nın rozase ile komorbid durumları ele alan derlemesinde hipertansiyon, diyabet, lipid bozuklukları, kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere birçok hastalıkla önemli ilişki saptanmıştır [58]. Çalışmamızda da benzer şekilde hipertansiyon (%50), kardiyovasküler hastalıklar (%29,3), diyabet (%19) ve lipid bozukluğu (%19) ile ilişki ortaya koyulmuş, hipertansiyon ile rozase ilişkisi anlamlı bulunmuştur. Rozase ile kanser riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda tiroid kanseri, melanom dışı deri kanseri, meme kanseri ve karaciğer kanseri ile anlamlı ilişkiler ortaya koyulmuştur [76]. Çalışmalarda, altta yatan inflamasyonun bu ilişkileri açıklayan

potansiyel bir bağlantı olabileceği öne sürülmüştür. Aynı yerden yola çıkarak çalışmamıza göre, gastrointestinal malignite hastalarında en sık kolorektal adenokarsinom olmak üzere rozase sıklığının artmış olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızda seboreik dermatit sıklığı %6,7 olarak bulundu. Gupta AK. ve ark. yayınladığı derlemede, bağışıklığı normal yetişkinlerde seboreik dermatit sıklığı %1-3 olarak belirtilmiştir [76]. Adalsteinsson ve ark., insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte ve immün sistemi baskılanmış hastalarda %30 ila %83 arasında daha yüksek insidanslar bildirmiştir [77]. Malignite hastalarını içeren insidans çalışması bilgimize göre literatürde bulunmamakla birlikte çalışmamıza göre sıklığının artmış olduğunu söyleyebiliriz.

Hastalarımızın %57,3'ünde en az bir tırnak değişikliği mevcuttu. Kemoterapi altında olan hastaların ise %54.1'inde tırnak değişikliği tespit edildi. Trivedi ve ark.nın [78] çalışmasında hastaların %37.6'sında, Pavey ve ark.,[79] çalışmasında %62.2'sinde, Zawar V. ve ark.nın [80] çalışmasında %71.3 kemoterapi ilişkili tırnak değişikliği bulunmuştur. Saraswat ve ark.nın çalışmasında tırnak değişiklikleri sıklığı %60.4 bulunmuş olup çalışmamıza oldukça yakın bir oran ortaya koymuşlardır [81].

Longitudinal oluklanma, ileri yaş bireylerde de görülebilen genellikle simetrik tırnak değişikliği olarak, çalışmamızda neredeyse her beş hastanın birinde görülmüş olup, ileri yaş hastalarda anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunmuştur.

Kırılğan tırnakların, sağlıklı popülasyonun %20'sinde [82] bulunabildiğini bildiren bir yayına göre bizim çalışmamızda sıklığı daha düşük (%9,3) bulunmuştur. Bu durum normal yaşlanma sürecinde görülebildiği gibi enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, ilaç maruziyeti sonucunda da gelişebilmektedir. Hastalarımızın %57,1'i kemoterapi altındaydı.

Mees çizgileri hastaların %6'sında, kemoterapi alanlarda ise %9,4 ünde bulunmuştur. Kemoterapi alan hastalarda yapılmış çalışmalarda Mees çizgileri sıklığı %12 [81] ve %0,6 [78] gibi değişen oranlarda bildirilmiştir. Muehrcke çizgileri ise hastaların %3,3'ünde, kemoterapi alan hastaların ise %2,3'ünde bulunmuştur. Kemoterapi ilişkili tırnak değişikliklerini inceleyen bir çalışmada, benzer şekilde %3,2 [81] bulunurken, başka bir çalışmada ise %11,6 [79] ile daha sık gözlenmiştir.

Lökonişi hastalarımızın %6,7'sinde, kemoterapi altındakilerin ise %9,4'ünde gözlemlendi. Trivedi M. ve ark.nın çalışmasında lökonişi sıklığı %0,8 bulunmuş, ön planda rejiminde alkilleyici ve antimetabolit ilaçlar ile ilişkisi bildirilmiştir [79]. Praveen Kumar ve ark. yaptıkları çalışmada lökonişi sıklığı %3.2 olarak saptanmış ve okzaliptatin ile ilişkilendirilmiştir [83]. Çalışmamızda lökonişi kemoterapi hastalarında paylaşılan çalışmalara göre daha sık görülmüş olup, literatüre benzer şekilde antimetabolit (5-florourasil, kapesitabin) ve alkilleyici (okzaliptatin) ile ilişkili bulunmuştur. Zavar V. ve ark.nın çalışmasında splinter hemoraji sıklığı %4,6 [80] iken bizim çalışmamızda kemoterapi alanlarda %7 olarak daha sık görülmüştür. Diğer tırnak bulguları, sadece kemoterapi alan hastalarda gözlenmiş olup, ileriki bölümde ele alınacaktır.

Çalışmamızda en sık görülen oral mukoza bulgusu olan oral kandidiyazis ile ilgili literatürde farklı oranlar bildirilmiştir. Kemoterapi alanlarda oral kandidiyazis insidansı doz, süre ve rejim tipine bağlı olarak %20-40 arasında değişmektedir [84,85], Bizim çalışmamızda da oral kandidiyazis sıklığı malignite hastalarında %34,7, kemoterapi alanlarda ise %31,7 ile literatürü desteklemektedir. Malignite hastalarında kemoterapi altında olsun olmasın, oral kandidiyazis görülme oranının yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Bu oranda immunsupresyonun yanında aralıklı uzun hastane yatışları bu nedenle yeterli oral beslenme ve hijyenin sağlanamamasının da etkisinin olduğunu düşünmekteyiz. Beslenme yetersizlikleri ve sistemik hastalıklarla ilişkili olarak bilinen atrofik glossit %1.3-9 arasında değişen oranlarda görülmekte olup [86]. çalışmamızda benzer sıklıkta %7,3 olarak bulunmuştur. Kemoterapilerin, ağız içi mikrosirkülasyonda değişiklikler yaparak atrofik glossit yatkinlığını arttırdığı düşünülmekle birlikte bizim çalışmamızda kemoterapi alan ve almayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Coğrafik dil olarak da bilinen benign migratuvar glossit toplumda %1-2 oranında görülmektedir [87]. Avcu ve ark.nın çalışmasında toplumda sıklığı %1.2 bulunmuştur [88]. Çalışmamızda coğrafik dil sıklığı %2 olarak saptanmış olup, oranın genel toplum insidans çalışmalarına benzer olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamız verilerine göre gastrointestinal adenokarsinom hastalarında coğrafik dil sıklığında herhangi bir artış görülmemektedir. Fissürlü dil Avcu ve ark.nın çalışmasında popülasyonun %20 [88] kadarında bildirilmiş pernisiyöz anemi, psoriasis gibi hastalıklarla birlikteliği bilinen varyant bir durumdur

[87]. Çalışmamıza göre %2.7 oranında gözlenmiş olup, malignite hastalarında normal popülasyona göre fissürlü dil sıklığının düşük bulunduğunu belirtebiliriz. Sigara kullanımı, kötü ağız hijyeni, ilaçlar, kanser ile ilişkilendirilen siyah kıllı dil Motallebnejad ve ark.nın çalışmasında sağlıklı bireylerde prevalansı %1.2 bulunmuştur [89]. Çalışmamızda %1.2 olarak saptanmış olup, oran genel toplum insidans çalışmalarına benzer bulunmuştur.

Dermatofitoz dünya nüfusunun yaklaşık %20-25'ini etkilemektedir. Yetişkinlerin yaklaşık %30-70'inin asemptomatik dermatofit taşıyıcıları olduğu ve insidansın yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. Bağışıklık durumu gibi bireysel özellikler dermatofitozu kolaylaştırmasının yanında yaş, tırnaklardaki morfolojik anormallikler, genetik faktörler, kötü hijyen koşulları ve diyabet gibi çeşitli diğer risk faktörleri de onikomikoz ile ilişkilendirilmiştir [90]. Yakın zamanda yayınlanan altı epidemiyoloji çalışmasında, onikomikozun küresel prevalansının %5,5 olduğu tahmin edilmiş olup, daha önce bildirilen tahminler (%2-%8) aralığında olduğu ortaya konulmuştur [91]. Gunta ve ark.nın çok merkezli çalışmasında toplum temelli onikomikoz prevalansı %4,3, hastane temelli çalışmalarda ise %8,9 olarak bildirilmiştir [92]. Başka bir çalışmada ise yüksek riskli popülasyonlar arasında diyaliz hastalarının dermatofit onikomikoz prevalansının en yüksek olduğu (%12) rapor edilmiş, bunu HIV pozitif hastalar (%11) yakından takip etmiştir, malignite hastaları karşılaştırmada yer almamıştır [93]. Literatürde malignite hastalarında onikomikoz sıklığına değinen çalışma eksikliğine istinaden çalışmamızda onikomikoz sıklığı %68,7 olarak bulunmuştur. Kalekhan ve ark.nın çalışmasında onikomikoza en sık eşlik eden komorbiditeler hipertansiyon (%10) ve diyabet (%8.8) [90] iken çalışmamızda onikomikoz hastalarında bu komorbiditeler sırasıyla %40,8 ve %24,3 ile daha sık gözlemlenmiştir. Toplumdaki tinea pedis sıklığını %2.9 olarak bildiren Perea ve ark.nın [94] çalışması ile karşılaştırsak çalışmamızda sıklığının %62 ile arttığını, tinea cruris (%4) için ise toplumdaki sıklığıyla benzer olduğunu söyleyebiliriz. Pityriasis versicolor için en kapsamlı prevalans çalışmasında sıklığı %0,8 olarak bulunmuş [95], farklı çalışmalarda ise %1.1-5 bildirilmiştir[95]. Çalışmamızda da malignite hastalarında %2 oranında gözlenmiş olup literatüre göre sıklığında artış olmadığını söyleyebiliriz.

Herpes zoster insidansı ile ilişkili çalışmada toplumdaki sıklığı %4.8 bildirilmişken kanser hastalarında %11.7 ile sıklığında artış olduğu ortaya konulmuştur [50]. Bizim çalışmamızda ise hastaların %6.7 sinde herpes zoster saptanmıştır bu oran genel toplumdaki sıklıktan yüksek olmakla birlikte daha önce kanser hastalarında bildirilen sıklıktan daha düşük bulunmuştur. Bu farklılık kanser türündeki farklılıktan kaynaklanabilir. Herpes zosterin, paraneoplastik bir bulgu olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğine dair araştırmalar devam etmektedir. Bu konuda yapılan meta-analizde herpes zoster sonrası ilk yıl içinde kanser gelişimleri değerlendirilmiş, rölatif risk 1.42 (%95 GA: 1.18, 1.71) olarak saptanmıştır [51]. Bizim çalışmamızda da malignite tanısı öncesi iki yılda herpes zoster geçiren hastaların oranı %5.3 olarak tespit edilmiştir. Bu konu, herpes zosterin, henüz tüm belirtileri ortaya çıkmamış bir kanserin uyarıcı işareti olabilir mi sorusunu akla getirmektedir.

Muayenelerimiz esnasında hastalarımızın %21,3'ünde yaygın kiraz anjiom (>10) gözlemledik. Bilindiği üzere kiraz anjiomlar, genelde 40-50 yaş arasında ortaya çıkıp, zamanla artış gösterebilen en yaygın vasküler deri tümörleridir. Sıklıklarına rağmen, oluşumunun etiyojisi ve patogenezi nadiren araştırılmıştır. Kimyasallar, siklosporin vb ilaçlara bağlı immünosupresyon gibi potansiyel indükleyiciler veya gelişimine yatkınlık oluşturan çeşitli faktörler bildirilmiştir [97]. Espinosa ve ark. [98], bağışıklığı baskılanmış bir hastada ramucirumab tedavisi sırasında paradoksal bir vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü aktivasyonu bildirmiştir. Corazza ve ark.'nın çalışmasında, yaygın kiraz anjiom melanom hastalarında %15,5 , melanom dışı deri malignitesi olanlarda %14,4 oranında görülmüş, bu iki durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır [97]. Yaygın kiraz anjiom ile yapılmış çalışmalarda ileri yaş, erkek cinsiyet ve immunsupresyon durumunda daha sık bildirilirken [97,99], bizim çalışmamızda ileri yaş hastalarda anlamlı olarak daha sık görülmüştür. Yaygın kiraz anjiomun bir malignite habercisi olup olmadığı konusunda, gastrointestinal malignitelerle ilişkisini araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Günümüzde artan malignite insidansı ile birlikte kemoterapi ilaçlarına maruziyet de artmaktadır. Bu ilaçların etkinliklerinin yanında deride bazı yan etkilere

veya bulgulara yol açabileceğini bilmekteyiz. Biz de, hastalarımızda gözlemlediğimiz kutanöz bulgulara literatüre katkı açısından ayrı ayrı yer verdik.

Woodhouse ve Maytin [100], akral deride değişen immün sürveyans ve artmış büyüme faktörlerin, bu bölgelerdeki melanositik hücrelerin çoğalmasını ve ayrıca bu hastanın cildinin fizyolojik hiperpigmentasyon ve nevüs değişikliklerine benzer şekilde pigmentasyonuna sebep olduğunu düşünmüşlerdir. Bu durumun, vaka raporlarında özellikle 5-florourasil ve kapesitabin ile ilişkilendirilmiş pigmente nevüs benzeri makülleri açıklayacağı düşünülmüştür [101,102]. Bu makülleri saptadığımız hastaların tümünde, tedavi rejiminde antimetabolit ilaçlardan birinin (5-florourasil, kapesitabin, gemesitabin) bulunması yayınlanan vakalar ile uyumlu olduğunu göstermiştir. Literatüre benzer şekilde bizim de hastalarımızda farklı sıklıklarda palmar, plantar ve mukozal lezyonlar gözlemlendi. Daha önce aradaki ilişkiyi ortaya koyan insidans çalışması bilgimize göre yoktur. Bizim hastalarımızda ise genel insidans %25,9 iken 5-florourasil veya kapesitabin tedavisi alanlarda %28,6 olarak bulunmuştur.

Anagen effluvium sınıfında yer alan kemoterapinin neden olduğu skarsız saç dökülmesi, antimetabolitler, alkileyici ajanlar ve mitotik inhibitörler tarafından tetiklenebilmektedir [103]. Genel tahmini insidansı spesifik ilaçlara ve farklı rejimlere göre değişiklik göstermekle birlikte yaklaşık %65 olarak belirtilmiştir [104]. Çalışmamıza göre genel sıklığı %25,9 bulunmuş olup literatüre benzer olarak en sık sitotoksik ilaç grubunda gözlenmiştir. Kolorektal kanser nedeniyle irinotekan alan hastalarda saç dökülmesi sıklığı ortalama %58 olarak belirtilmişken [104], çalışmamızda ise %45 olarak bulunmuştur.

Papülopüstüler döküntü, hastaların yaşam kalitesinde önemli oranda bozulmaya sebep olabilen, genellikle hedefe yönelik tedaviler ile bildirilmiş kutanöz yan etkilerden biridir. EGFR inh. ilişkili papülopüstüler döküntü sıklığı çalışmalarda %25-%85 arasında değişen insidanslarda tanımlanmıştır [42,105,106]. Çalışmamızda %87,6 oranında bulunmuştur. Bu durumun, onkoloji ile bölümümüz arasındaki yakın ilişki ile birlikte tez çalışması kapsamında hastaların daha yakından takip edilebilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hastalarda, ağrı, yanma vb semptomlar ile kliniklerimizde sıkça karşılaşılabileceğimiz diğer bir yan etki palmopantar eritrodizestezi olarak da bilinen el ayak sendromudur. Sıklıkla antimetabolitler ve multikinaz inhibitörleri ile ilişkilendirilmiştir. Deutschve ark.a [36] göre en sık antimetabolit ilaçlarla ilişkilendirilmiş olup bu durumu destekler nitelikte bizim hastalarımızın %27,2'sinde kapesitabin, %91'inde ise antimetabolit ilaçlardan biri (kapesitabin, 5-florourasil) tedavi rejiminde bulunuyordu. Kapesitabin tek ajan tedavisinin erken faz II çalışmalarında palmopantar eritrodizestezi hastaların yaklaşık %50'sinde gözlenmiştir [107]. Ek olarak, okzaliptatin veya irinotekan ile kombinasyonlarda kullanılan daha düşük kapesitabin dozu, tek ajan tedavisine kıyasla düşük yan etki bildirilmiştir [108]. Hastalarımızda kapesitabin genellikle okzaliptatin, irinotekan gibi diğer ilaçlarla kombine olarak daha düşük dozlarda verildiği için literatürde bildirilene göre daha düşük (%13) oranda bulunduğu düşünülmektedir. Nonomiya ve ark. çalışmasında regorafenib ile el ayak sendromu insidansı %81 tanımlanmış [44], çalışmamızda ise izole regorafenib tedavisi altındaki bir hastada el ayak sendromu görüldüğü için insidans kıyaslaması yapılamamıştır.

Supravenöz hiperpigmentasyon, kemoterapötik ajanın intravenöz enjeksiyonundan sonra ven yolunu izleyen kutanöz döküntüdür. En sık ilişkilendirilen 5-florourasil olmakla birlikte alkilleyici ajanlar, mitotik inhibitörler, proteazom inhibitörleri de dahil olmak üzere diğer kemoterapi ilaçlarının da neden olduğu gösterilmiştir [109]. Çalışmamızda da benzer şekilde sıklık sırasına göre 5-florourasil, okzaliptatin ve dosetaksel ile ilişkili bulunmuştur. Literatürü destekler şekilde en sık 5-florourasil ile bildirilmiş, bu tedaviyi alanların %11,1'inde görülmüştür. Erkek hastalarda kadınlardan iki kat fazla gözlenmiş olup, yayınlanan vaka serilerinde de erkek hastalarda daha sık görüldüğüne değinilmiştir [109,110].

Ekstravazasyon, hastaların yaşam kalitesini bozabilmekte aynı zamanda lokalize nekroz ve sinir hasarını indükleyip kemoterapinin kesilmesine yol açabilmektedir. İnsidansı %0,1 ile %6,5 arasında değişen nadir bir durumdur ve ilişkili risk faktörleri belirsiz ve tespit edilmesi güçtür [111]. Ayrıca, etik kısıtlamalar sebebiyle risk faktörlerini ortaya koymada yol gösterebilecek prospektif araştırmalar sınırlandırılmıştır. Bizim çalışmamızda kemoterapi rejimi ile ekstravazasyon arasındaki ilişki kesitsel olarak sunulmuştur. Tagashira ve ark. [112] 12.475

kemoterapi hastasını içeren çalışmasından ekstrevasasyon insidansı %0.18 ile çalışmamıza göre (%10,6) daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada en sık 5-florourasil ve sisplatin (%68,2), ikinci sıklıkta mitotik inhibitör (paklitaksel, dosetaksel) tedavisi alanlarda gözlenirken [112], çalışmamızda ise en sık 5-florourasil, okzaliptatin ve dosetaksel (%44,4) tedavi rejiminde gözlenmiştir. Tagashira ve ark. antimetabolit ve platin analogu alkilleyici ajan kullanımında ekstrevasasyon riskinin belirgin yüksek bulurken, bizim vakalarımızın da her birinde bu ilaçlardan genellikle ikisinin birlikte yer alması bu sonucu desteklemektedir. Bu sonucun, ilişkili tedavi rejimi alan hastalarda ekstrevasasyonun erken tanınması ve dikkatli olunması açısından önemli olduğu kanaatindeyiz.

Kemoterapi ilişkili tırnak değişiklikleri, klinikte sıkça karşılaştığımız bulgulardan biridir. Mittal ve ark.nın derlemesinde kemoterapi ilişkili tırnak değişikliklerine yer verilmiş, ilaç gruplarına göre karşılabileceğimiz tırnak bulgularından bahsedilmiştir. Buna göre paronişi için antimetabolitler, mitotik inhibitörler ve EGFR inhibitörleri, onikoliz ve pigmentasyon için bu gruplara ek olarak platin bazlı alkilleyiciler suçlanırken, onikomadezis ön planda antimetabolitler ile ilişkilendirilmiştir [113]. Bizim çalışmamızda sadece kemoterapi altındaki hastalarda, tedavi sonrası ortaya çıkan paronişi, onikoliz, pigmentasyon ve onikomadezis tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastaların %4.7'sinde kemoterapi ilişkili paronişi gözlemlendi, ilişkili olabilecek ajanlar sıklık sırasına göre antimetabolitler (5-florourasil, kapesitabin), alkilleyici (okzaliptatin), EGFR inh. (setuksimab) olarak saptandı. Sarawat ve ark.nın çalışmasında paronişi %5.8 oranında bulunmuş, ön planda EGFR inhibitörleri ile ilişkilendirilmiştir [81]. Gupta ve ark.a göre setuksimab ilişkili paronişi sıklığı %12-18 olarak çalışmamıza kıyasla (%7,7) daha yüksek bildirilmiştir [114].

Kemoterapi ilişkili onikolizin gerçek insidansını ortaya koyan bir çalışma bulunmamakla birlikte, verilerimize göre kemoterapi alan hastaların %15.3'ünde yaygın onikoliz saptandı. Zawar ve ark.nın çalışmasında %3.1 ile çalışmamıza göre daha düşük oranda bildirilmiştir [80]. Onikoliz gelişen hastalarda ön planda antimetabolit ajanlar (5-florourasil, kapesitabin), setuksimab ve dosetaksel ilişkili bulunmuştur. Bir çalışmada, bildirilen 140 kemoterapinin neden olduğu onikoliz vakası arasında etoposid ve 5-florourasil suçlu ajanlar olarak gösterilmiştir [115]. Bir

vaka serisinde kapesitabin [116], başka bir vaka raporunda ise dosetaksel [117] kullanımı sonrası onikoliz paylaşılmıştır. İlişkili çalışmalar göz önüne alındığında onikoliz için suçlanan ajanların çalışmamızla benzer bulunduğu söyleyebiliriz.

Farklı malignitelere sahip kemoterapi altındaki hastalarda yapılan tırnak bulguları incelemelerinde pigmentasyon değişiklikleri %31,6 [78] , %54,2 [79] ile çalışmamıza göre daha yüksek bulunmuştur. Falkson ve Schulz, 5-florourasil ile tedavi edilen hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada 14/64 (%21.85) hastada melanonişi gözlemlerken [118], bizim çalışmamızda %5,6 ile daha az görülmüştür. Trivedi ve ark. çalışmasında pigmentasyon değişikliği en sık platin bazlı alkilleyici+ mitotik inhibitörler ve platin bazlı alkilleyici+5-florourasil tedavisi alanlarda bildirilirken [78], bizim çalışmamızda da benzer şekilde bulunmuştur. Onikomadezis, 5-florourasil alan bir hastada bildirilmiştir. Chen ve ark.nın vaka raporunda 5-florourasil ile aynı grupta yer alan kapesitabin ile ilişkili onikomadezis bildirilmiştir [119].

Çalışmamızda gastrointestinal malignite hastalarında en sık gördüğümüz paraneoplastik deri hastalıkları yaygın seboreik keratoz ve akantozis nigrikans idi. Bu sıklık, seboreik keratoz için ileri yaş ve erkek, akantozis nigrikans için obez hastalarda daha yüksek bulundu. En sık deri enfeksiyonu tinea unguium, en sık oral mukoza bulgusu ise oral kandidiyazis olarak saptandı. Kemoterapi ilişkili dermatolojik bulgular açısından 5-florourasil ve okzaliptatin ilaçları daha riskli bulundu. Prospektif çalışmamızın verilerinin çalışmamızın gastrointestinal malignite hastalarında sık rastlanan dermatolojik bulguları ortaya koyarak, hastaların erken tanısına ve doğru yönetimine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Araştırmaya alınan toplam 150 hastanın %64'ü erkek (%64), %36'sı kadın yaş ortalaması 62,47 ($\pm 10,7$) yılı. Hastaların Fitzpatrick deri tipleri sıklık sırasına göre tip 3 (%42,7), 4 (%29,3), 2 (%26,7) ve 5 (%1,3) şeklindeydi. Ortalama vücut kitle indeksi 25,86 ($\pm 5,7$) idi. Hastalarda en sık görülen ek hastalık hipertansiyon (%38,7), ikinci sıklıkta diyabet (%22) olarak saptandı.
2. Hastaların %11,3'ünde sigara kullanımı mevcut olup, %1,3'ünde alkol kullanımı bulunuyordu. Hastaların %2,7'sinde deri kanseri öyküsü mevcut iken %2,7 hastada ailede deri kanseri öyküsü saptandı.
3. Çalışmamızdaki hastalarda birincil maligniteler sırasıyla kolon (%32,7), mide (%32), rektum (%16,7), pankreas (%9,3), özofagus (%3,3), karaciğer (%3,3), safra kesesi ve yolları (%1,3), oral kavite (%0,7) ve ince bağırsak (%0,7) iken en sık görülen histolojik alt tip ise adenokarsinom (%93,3) idi. Çalışmaya dahil edilenlerin %80,7'si ileri evre (evre 3 ve 4) hastalığa sahip iken ortalama hastalık süresi 12,72 ($\pm 20,5$) aydı. Muayene esnasında hastaların 85'i (%56,7) kemoterapi altındaydı.
4. Paraneoplastik dermatozlar, yüz bulguları, tırnak bulguları ve deri enfeksiyonları ortalama yaş olan 62 yaş üzerindeki hastalarda, yüz bulguları ve deri enfeksiyonları ek olarak kadın hastalarda daha sık görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.
5. Hastalarımızda en sık karşılaşılan dermatolojik bulgu deri kuruluğu (%92) olarak saptanmış olup ileri yaş ve kolorektal adenokarsinom hastalarında sık gözlenmiştir. Kaşıntı hastaların %31,3'ünde mevcuttu ve deri kuruluğuna benzer şekilde ileri yaş ve kolorektal adenokarsinom hastalarında daha sık gözlenmiştir.
6. Çalışmamızda paraneoplastik dermatozlar içinde en sık yaygın seboreik keratoz (%20,7), ikinci sıklıkta ise akantozis nigrikans (%10,7) saptandı. Yaygın seboreik keratoz ve akantozis nigrikans en sık kolorektal adenokarsinomu, ikinci sıklıkta ise mide adenokarsinomu olan hastalarda

görüldü. Seboreik keratoz ortalama VKİ değeri olan 28,5'in altındaki hastalarda, akantozis nigrikans ise ortalama VKİ değeri olan 28,5'in üzerindeki hastalarda daha sık gözlenmiştir, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p=0,04$ ve $p<0,001$). Ek olarak seboreik keratoz, ortalama yaş olan 62 yaş üzerindeki hastalarda ve erkeklerde de daha sık gözlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

7. Çalışmamızda saptanan en sık saç bulgusu andogenetik alopesi (%58,7), yüz bulgusu ise rozase (%38,7) idi.
8. Çalışmaya alınan hastalarda en sık görülen tırnak bulgusu longitudinal oluklanma (%20,7) , ikinci sıklıkta ise kırılğan tırnak (%9,3) idi. Kemoterapi alan hastalarda en sık tırnak bulgusu ise onikoliz olarak saptandı.
9. En sık deri enfeksiyonu tinea unguium (%68,7) ,ikinci sıklıkta tinea pedis (%62) olarak saptandı. Her iki durum da ortalama yaş olan 62 yaş üzerinde istatistiksel olarak anlamlı daha sık görüldü.
10. Oral mukoza bulgularından en sık oral kandidiyazis (%34,7) görülürken, bu bulguyu sırasıyla atrofik glossit (%7,3) ve fissürlü dil (%2,7) bulguları takip etti.
11. Çalışmamızda, kemoterapi altındaki 85 hastada en sık kullanılan kemoterapi ajanı 5-florourasil, ikinci sıklıkta okzaliplatin olarak saptandı. Tedavi altındaki hastalarda kemoterapi ilişkili dermatolojik bulgulardan en az biri %69,4 hastada mevcuttu. Kemoterapi ilişkili dermatolojik bulgusu olan hastaların tedavi rejimlerinde en sık 5-florourasil, okzaliplatin, irinotekan bulunuyordu.
12. Kemoterapi ilişkili dermatolojik bulgulara bakıldığında; en sık görülenler eşit sıklıkta karşılaşılan kemoterapi ilişkili pigmente maküller (%25,9) ve saç dökülmesi (%25,9) iken, ikinci sıklıkta papülopüstüler döküntü (%18,8) saptandı. Pigmente maküller en sık antimetabolit ilaç grubuyla ilişkilendirilirken, saç dökülmesi sitotoksik ilaç grubuyla, papülopüstüler döküntü ise EGFR inhibitörleri ile ilişkilendirildi.

7. KAYNAKLAR

1. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, Bray F. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):335-349.e15.
2. Kleyn CE, Lai-Cheong JE, Bell HK. Cutaneous manifestations of internal malignancy: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(2):71-84.
3. Cohen PR, Kurzrock R. Mucocutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol*. 1997 Jun;24(3):334-59
4. Weismann K. Hudsymptomer som markører for intern lidelse. Paraneoplastiske dermatoser [Skin disorders as markers of internal disease. Paraneoplastic dermatoses]. *Ugeskr Laeger*. 2000 Dec 11;162(50):6834-9.
5. Rampen HJ, Schwengle LE. The sign of Leser-Trélat: does it exist? *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 50-55
6. Dourmishev L. Multiple seborrheic keratoses associated with rectal adenocarcinoma. *CEEDVA* 2004; 6: 27-30
7. Alter M, Mengoni M, Gaffal E. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020 May;18(5):456-469.
8. Saif MW, Kim R. Incidence and management of cutaneous toxicities associated with cetuximab. *Expert Opin Drug Saf*. 2007 Mar;6(2):175-82.
9. Habel LA, Ray GT, Silverberg MJ, Horberg MA, Yawn BP, Castillo AL, Quesenberry CP Jr, Li Y, Sadier P, Tran TN. The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Jan;22(1):82-90.
10. Woo TE, Somayaji R, Haber RM, Parsons L. Diagnosis and Management of Cutaneous Tinea Infections. *Adv Skin Wound Care*. 2019 Aug;32(8):350-357
11. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.fr/today>. Accessed January 15, 2020.
12. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>; 2018. Accessed January 15, 2020.

13. Sung H, Siegel RL, Rosenberg PS, et al. Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a population-based cancer registry. *Lancet Public Health* 2019;4:e137–e147.
14. Andreev VC. Skin manifestations in visceral cancer. *Curr Probl Dermatol* 1978; 8: 1-168
15. Wick MR, Patterson JW. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Diagn Pathol*. 2019 Jul;36(4):211-228.
16. Dourmishev LA, Draganov PV. Paraneoplastic dermatological manifestation of gastrointestinal malignancies. *World J Gastroenterol*. 2009 Sep 21;15(35):4372-9.
17. Hafner C, Vogt T. Seborrheic keratosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008 Aug;6(8):664-77. English, German.
18. Fink AM, Filz D, Krajnik G, Jurecka W, Ludwig H, Steiner A. Seborrheic keratoses in patients with internal malignancies: a case-control study with prospective accrual of patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Nov;23(11):1316-9.
19. Ekiz, Ozlem. (2016). Paraneoplastic Skin Disorders. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 6. 10.4328/JCAM.3653.
20. Andreev VC. Acanthosis nigricans. *Stomatologia* 1963; 11: 5 (in Bulgarian)
21. Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 1-19.
22. Thomas I; Schwartz RA. Cutaneous paraneoplastic syndromes: uncommon presentations. *Clinics Dermatol* 2005;23:593–600.
23. Silva JA, Mesquita Kde C, Igreja AC et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol* 2013; 88(1): 9–22.
24. Turner M. Case of a woman whose face and body in two or three weeks' time became covered with a thick crop of short and white downy hair. *Med Time Gaz* 1865; 2: 507.

25. Wendelin DS, Pope DN, Mallory SB. Hypertrichosis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 161-179; quiz 180-181
26. Howel-Evans W., McConnell R.B., Clarke C.A., Sheppard P.M.: Carcinoma of the esophagus with keratosis palmaris et plantaris (tylosis): a study of two families. *Q J Med* 1958; 27: pp. 413-429.
27. Bennion S.D., Patterson J.W.: Keratosis punctata palmaris et plantaris and adenocarcinoma of the colon: a possible familial association of punctate keratoderma and gastrointestinal malignancy. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: pp. 587-591.
28. Abreu Velez AM, Howard MS. Diagnosis and treatment of cutaneous paraneoplastic disorders. *Dermatol Ther.* 2010 Nov-Dec;23(6):662-75.
29. Cohen PR; Grossman ME; Silvers DN; Kurzrock R. Tripe palms and cancer. *Clin Dermatol* 1993;11:165–73.
30. Griffin LJ, Massa MC. Acquired ichthyosis and pityriasis rotunda. *Clin Dermatol* 1993; 11: 27–32
31. Ozcan, Deren, Güleç, A. Paraneoplastik özellik gösteren iki hastalık: Dermatomiyozit ve multisentrik retikülohistiyositoz. *Turkderm.* 2013; 47. 90-95. 10.4274/turkderm.47.s15.
32. Ramos-E-Silva M, Carvalho JC, Carneiro SC. Cutaneous paraneoplasia. *Clin Dermatol.* 2011 Sep-Oct;29(5):541-7.
33. Hu SC, Chen GS, Wu CS, Chai CY, Chen WT, Lan CC. Rates of cutaneous metastases from different internal malignancies: experience from a Taiwanese medical center. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Mar;60(3):379-87.
34. Gabriele R, Conte M, Egidi F, Borghese M. Umbilical metastases: current viewpoint. *World J Surg Oncol.* 2005 Feb 21;3(1):13.
35. Bittencourt MJS, Imbiriba AA, Oliveira OA, Santos JEBD. Cutaneous metastasis of colorectal cancer. *An Bras Dermatol.* 2018 Nov/Dec;93(6):884-886.
36. Deutsch A, Leboeuf NR, Lacouture ME, McLellan BN. Dermatologic Adverse Events of Systemic Anticancer Therapies: Cytotoxic Chemotherapy, Targeted Therapy, and Immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020 May;40:485-500.

37. Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Mar;40(3):367-98; quiz 399-400.
38. Gustavsson B, Carlsson G, Machover D, Petrelli N, Roth A, Schmoll HJ, Tveit KM, Gibson F. A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2015 Mar;14(1):1-10.
39. Wang Y, Lu JH, Wang F, Wang YN, He MM, Wu QN, Lu YX, Yu HE, Chen ZH, Zhao Q, Liu J, Chen YX, Wang DS, Sheng H, Liu ZX, Zeng ZL, Xu RH, Ju HQ. Inhibition of fatty acid catabolism augments the efficacy of oxaliplatin-based chemotherapy in gastrointestinal cancers. *Cancer Lett*. 2020 Mar 31;473:74-89.
40. van Eerden RAG, Mathijssen RHJ, Koolen SLW. Recent Clinical Developments of Nanomediated Drug Delivery Systems of Taxanes for the Treatment of Cancer. *Int J Nanomedicine*. 2020 Oct 22;15:8151-8166.
41. Rosenbaum MW, Gonzalez RS. Targeted therapy for upper gastrointestinal tract cancer: current and future prospects. *Histopathology*. 2021 Jan;78(1):148-161
42. Qi WX, Sun YJ, Shen Z, Yao Y. Risk of anti-EGFR monoclonal antibody-related skin rash: an up-to-date meta-analysis of 25 randomized controlled trials. *J Chemother*. 2014 Dec;26(6):359-68.
43. Segal S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425–1433.
44. Nonomiya Y, Yokokawa T, Kawakami K, Kobayashi K, Aoyama T, Takiguchi T, Sugisaki T, Suzuki K, Suenaga M, Wakatsuki T, Yamaguchi K, Sugimoto Y, Hama T. Regorafenib-Induced Hand-Foot Skin Reaction Is More Severe on the Feet Than on the Hands. *Oncol Res*. 2019 May 7;27(5):551-556.
45. Grávalos C, Sanmartín O, Gúrpide A, España A, Majem M, Suh Oh HJ, Aragón I, Segura S, Beato C, Botella R. Clinical management of cutaneous adverse events in patients on targeted anticancer therapies and immunotherapies: a national consensus statement by the Spanish Academy of Dermatology and Venereology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol*. 2019 May;21(5):556-571.

46. Larson VA, Tang O, Ständer S, Kang S, Kwatra SG. Association between itch and cancer in 16,925 patients with pruritus: Experience at a tertiary care center. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Apr;80(4):931-937.
47. Rowe B, Yosipovitch G. Malignancy-associated pruritus. *Eur J Pain*. 2016 Jan;20(1):19-23.
48. Fischer A, Rosen AC, Ensslin CJ, Wu S, Lacouture ME. Pruritus to anticancer agents targeting the EGFR, BRAF, and CTLA-4. *Dermatol Ther*. 2013 Mar-Apr;26(2):135-48.
49. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Nov;57(5):737-63;
50. Chen SY, Suaya JA, Li Q, Galindo CM, Misurski D, Burstin S, Levin MJ. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection*. 2014 Apr;42(2):325-34.
51. Schmidt SA, Mor A, Schönheyder HC, Sørensen HT, Dekkers OM, Cronin-Fenton D. Herpes zoster as a marker of occult cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2017 Mar;74(3):215-235.
52. Mays SR, Bogle MA, Bodey GP. Cutaneous fungal infections in the oncology patient: recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(1):31-43.
53. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, Popplewell L, Maghami E. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin*. 2012 Nov-Dec;62(6):400-22.
54. Brown AE. Overview of fungal infections in cancer patients. *Semin Oncol* 1990; 17 (3): 2-5
55. Schadendorf, D., van Akkooi, A. C., Berking, C., Griewank, K. G., Gutzmer, R., Hauschild, A., ... & Ugurel, S. Melanoma. *The Lancet*, 392(10151), (2018) 971-984.
56. Stratigos, A. J., Garbe, C., Dessinioti, C., Lebbe, C., Bataille, V., Bastholt, L., ... & Grob, J. J. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *European journal of cancer*, 128, (2020) 60-82.

57. Vera N, Patel NU, Seminario-Vidal L. Rosacea Comorbidities. *Dermatol Clin*. 2018 Apr;36(2):115-122.
58. Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: A systematic review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Apr;78(4):786-792.e8.
59. Dessinioti C, Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013 Jul-Aug;31(4):343-351.
60. Lee DK, Lipner SR. Optimal diagnosis and management of common nail disorders. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):694-712.
61. Zweegers J, Bovenschen HJ. Acitretin-induced transverse leukonychia. *Int J Dermatol* 2014; 53:e221.
62. MUEHRCKE RC. The finger-nails in chronic hypoalbuminaemia; a new physical sign. *Br Med J* 1956; 1:1327.
63. Witkowska AB, Jasterzbski TJ, Schwartz RA. Terry's Nails: A Sign of Systemic Disease. *Indian J Dermatol*. 2017 May-Jun;62(3):309-311. doi: 10.4103/ijd.IJD_98_17. PMID: 28584375; PMCID: PMC5448267.
64. Gupta M, Mysore V. Classifications of Patterned Hair Loss: A Review. *J Cutan Aesthet Surg*. 2016 Jan-Mar;9(1):3-12.
65. Kiliç A, Gül U, Soylu S. Skin findings in internal malignant diseases. *Int J Dermatol*. 2007 Oct;46(10):1055-60.
66. Mirali S, Mufti A, Lansang RP, Sachdeva M, Yeung J. Eruptive Seborrheic Keratoses Are Associated With a Co-Occurring Malignancy in the Majority of Reported Cases: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2022 Jan-Feb;26(1):57-62.
67. Bahadursingh S, Mungalsingh C, Seemungal T, Teelucksingh S. Acanthosis nigricans in type 2 diabetes: prevalence, correlates and potential as a simple clinical screening tool - a cross-sectional study in the Caribbean. *Diabetol Metab Syndr*. 2014 Jul 9;6:77.
68. García-Hidalgo L, Orozco-Topete R, Gonzalez-Barranco J, Villa AR, Dalman JJ, Ortiz-Pedroza G. Dermatoses in 156 obese adults. *Obes Res*. 1999 May;7(3):299-302.

69. Brown J, Winkelmann RK. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1968 Jan;47(1):33-51.
70. Pérez P, Pelaez P, Guerra-Rodriguez C, *et al.* Acquired ichthyosis caused by gastric neoplasm. Report of the first case in Cuba. *Rev Esp Enferm Dig* 1992; 82: 369–370
71. Saldaña M, Montes de Oca G, Tirado-Sánchez A, Mercadillo P, Arellano-Mendoza MI. Acquired ichthyosis associated with gastric adenocarcinoma. *Int J Dermatol*. 2018 Jun;57(6):713-714.
72. Hegedus SI, Schorr WF. Acquired hypertrichosis lanuginosa and malignancy. A clinical review and histopathologic evaluation with special attention to the ‘mantle’ hair of Pinkus. *Arch Dermatol* 1972; 106:84–8.
73. Slee PH, van der Waal RI, Schagen van Leeuwen JH, Tupker RA, Timmer R, Seldenrijk CA, van Steensel MA. Paraneoplastic hypertrichosis lanuginosa acquisita: uncommon or overlooked? *Br J Dermatol*. 2007 Dec;157(6):1087-92.
74. Kerob D, Dupuy A, Reygagne P *et al.* Facial hypertrichosis induced by cetuximab, an anti-EGFR monoclonal antibody. *Arch Dermatol* 2006; 142:1656–7.
75. Egeberg A, Fowler JF Jr, Gislason GH, Thyssen JP. Rosacea and risk of cancer in Denmark. *Cancer Epidemiol*. 2017 Apr;47:76-80.
76. Gupta AK, Bluhm R. Seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:13-26
77. Adalsteinsson JA, Kaushik S, Muzumdar S, Guttman-Yassky E, Ungar J. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2020 May;29(5):481-489.
78. Trivedi M, Mehta RD, Kumar HS, Ghiya BC, Soni P, Meena MK, Kumar V, Rekha S. Nail Changes Caused by Chemotherapy among Cancer Patients: A Cross-Sectional Study of Northwest Rajasthan. *Indian Dermatol Online J*. 2020 Sep 19;11(6):953-958.
79. Pavey RA, Kambil SM, Bhat RM. Dermatological adverse reactions to cancer chemotherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015;81:434.

80. Zawar V, Bondarde S, Pawar M, Sankalecha S. Nail changes due to chemotherapy: a prospective observational study of 129 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jul;33(7):1398-1404.
81. Saraswat N, Sood A, Verma R, Kumar D, Kumar S. Nail Changes Induced by Chemotherapeutic Agents. *Indian J Dermatol*. 2020 May-Jun;65(3):193-198.
82. Lee DK, Lipner SR. Optimal diagnosis and management of common nail disorders. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):694-712.
83. Praveen Kumar S, Shyam Prasad AL, Sumanthy TK, Reddy RV. Nail changes in patients undergoing cancer chemotherapy. *Int J Res Dermatol* 2017;3:49-54.
84. Lalla, R.V.; Latortue, M.C.; Hong, C.H.; Ariyawardana, A.; D'Amato-Palumbo, S.; Fischer, D.J.; Martof, A.; Nicolatou-Galitis, O.; Patton, L.L.; Elting, L.S.; et al. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer* 2010, 18, 985–992.
85. Diaz PI, Hong BY, Dupuy AK, Choquette L, Thompson A, Salner AL, Schauer PK, Hegde U, Burleson JA, Strausbaugh LD, Peterson DE, Dongari-Bagtzoglou A. Integrated Analysis of Clinical and Microbiome Risk Factors Associated with the Development of Oral Candidiasis during Cancer Chemotherapy. *J Fungi (Basel)*. 2019 Jun 13;5(2):49.
86. Erriu M, Pili FM, Cadoni S, Garau V. Diagnosis of Lingual Atrophic Conditions: Associations with Local and Systemic Factors. A Descriptive Review. *Open Dent J*. 2016;10:619-635. Published 2016 Nov 16. doi:10.2174/1874210601610010619
87. Mangold AR, Torgerson RR, Rogers RS 3rd. Diseases of the tongue. *Clin Dermatol*. 2016 Jul-Aug;34(4):458-69. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.018. Epub 2016 Mar 8. PMID: 27343960.
88. Avcu N, Kanli A. The prevalence of tongue lesions in 5150 Turkish dental outpatients. *Oral Dis*. 2003 Jul;9(4):188-95.
89. Motallebnejad M, Babaee N, Sakhdari S, Tavasoli M. An epidemiologic study of tongue lesions in 1901 Iranian dental outpatients. *J Contemp Dent Pract*. 2008;9:73–80.
90. Kalekhan FM, Asfiya A, Shenoy MM, Vishal B, Pinto M, Hegde SP. Role of Tinea Unguim and Other Factors in Chronic and Recurrent Dermatophytosis: A Case Control Study. *Indian Dermatol Online J*. 2020 Sep 19;11(5):747-752.

91. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH. Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. *J Cutan Med Surg*. 2017 Nov/Dec;21(6):525-539.
92. Gupta, AK, Gupta, G, Jain, HC. The prevalence of unsuspected onychomycosis and its causative organisms in a multicentre Canadian sample of 30 000 patients visiting physicians' offices. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(9):1567-1572.
93. Gupta, AK, Daigle, D, Foley, KA. The prevalence of culture-confirmed toenail onychomycosis in at-risk patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(6):1039-1044.
94. Perea S, Ramos MJ, Garau M, Gonzalez A, Noriega AR, del Palacio A. Prevalence and risk factors of tinea unguium and tinea pedis in the general population in Spain. *J Clin Microbiol*. 2000 Sep;38(9):3226-30.
95. Ingordo V, Naldi L, Colecchia B, Licci N. Prevalence of pityriasis versicolor in young Italian sailors. *Br J Dermatol*. 2003 Dec;149(6):1270-2.
96. Faergemann J, Fredriksson T. Tinea versicolor with regard to seborrheic dermatitis. An epidemiological investigation. *Arch Dermatol*. 1979 Aug;115(8):966-8.
97. Corazza M, Dika E, Maietti E, Musmeci D, Patrizi A, Borghi A. Eruptive cherry angiomas and skin melanoma: a fortuitous association? *Melanoma Res*. 2019 Jun;29(3):313-317.
98. Espinosa Lara P, Medina-Puente C, Riquelme Oliveira A, Jiménez-Reyes J. Eruptive cherry angiomas developing in a patient treated with ramucirumab. *Acta Oncol* 2018; 57:709–711.
99. Borghi A, Minghetti S, Battaglia Y, Corazza M. Predisposing factors for eruptive cherry angiomas: new insights from an observational study. *Int J Dermatol* 2016; 55:e598–e600.
100. Woodhouse J, Maytin EV. Eruptive nevi of the palms and soles. *J Am Acad Dermatol* 2005; 5: 96-100
101. Villalón G, Martín JM, Pinazo MI, Calduch L, Alonso V, Jordá E. Focal acral hyperpigmentation in a patient undergoing chemotherapy with capecitabine. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(4):261-3.

102. Fukushima S, Hatta N. Atypical moles in a patient undergoing chemotherapy with oral 5-fluorouracil prodrug. *Br J Dermatol* 2004; 151: 698-700
103. Saleh D, Nassereddin A, Cook C. Anagen Effluvium. 2021 Aug 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
104. Freitas-Martinez A, Shapiro J, Goldfarb S, Nangia J, Jimenez JJ, Paus R, Lacouture ME. Hair disorders in patients with cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2019 May;80(5):1179-1196.
105. Su X, Lacouture ME, Jia Y, Wu S. Risk of high-grade skin rash in cancer patients treated with cetuximab—an antibody against epidermal growth factor receptor: systemic review and metaanalysis. *Oncology*. 2009;77(2):124–33.
106. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Nov;19(Suppl 1):31-39.
107. Abushullaih, S., Saad, E.D., Munsell, M., Hoff, P.M., 2002. Incidence and severity of HFS in colorectal cancer patients treated with capecitabine: a single-institution experience. *Cancer Investigation* 20 (1), 3–10.
108. Lassere Y, Hoff P. Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda). *Eur J Oncol Nurs*. 2004;8 Suppl 1:S31-40.
109. Geddes ER, Cohen PR. Antineoplastic agent-associated serpentine supravenuous hyperpigmentation: superficial venous system hyperpigmentation following intravenous chemotherapy. *South Med J*. 2010 Mar;103(3):231-5. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181ce0f5e. PMID: 20134385.
110. Akyurek FT, Sari N, Ugurluoglu C, Kurtipek GS. Serpentine supravenuous hyperpigmentation related to carboplatin and vinorelbine chemotherapy: A case report. *Dermatol Ther*. 2019 Jul;32(4):e12981.
111. Reddy SS, Somayaji S, Krishna Murthy M, Maka VV. 5-Fluorouracil induced extravasation injury. *Indian J Cancer*. 2020;57(4):467–469.
112. Tagashira H, Izushi Y, Ikuta T, Koike Y, Kitamura Y, Yamamoto H. Regimen of 5-Fluorouracil and Cisplatin Increases the Incidence of Extravasation in Patients Undergoing Chemotherapy. *In Vivo*. 2021 Mar-Apr;35(2):1147-1150.

- 113.Mittal S, Khunger N, Kataria SP. Nail Changes With Chemotherapeutic Agents and Targeted Therapies. Indian Dermatol Online J. 2022 Jan 24;13(1):13-22.
- 114.Gupta MK, Lipner SR. Review of chemotherapy-associated paronychia. Int J Dermatol. 2021 Jul 9.
115. Hussain S, Anderson DN, Salvatti ME, Adamson B, McManus M, Braverman AS. Onycholysis as a complication of systemic chemotherapy: report of five cases associated with prolonged weekly paclitaxel therapy and review of the literature. Cancer. 2000 May 15;88(10):2367-71
- 116.Hogeling M, Howard J, Kanigsberg N, Finkelstein H. Onycholysis associated with capecitabine in patients with breast cancer. J Cutan Med Surg. 2008 Mar-Apr;12(2):93-5.
- 117.Lau, Chi-pan; Hui, Pun; Chan, Tak-cheung Docetaxel-induced nail toxicity: a case of severe onycholysis and topic review, Chinese Medical Journal: August 2011 - Volume 124 - Issue 16 - p 2559-2560.
- 118.Falkson G, Schulz EJ. Skin changes in patients treated with 5-fluorouracil. Br J Dermatol 1962;74:229-36.
- 119.Chen GY, Chen YH, Hsu MM, Tsao CJ, Chen WC. Onychomadesis and onycholysis associated with capecitabine. Br J Dermatol. 2001 Sep;145(3):521-2.

8. EKLER

EK-1

TARİH:

Tel:

Dosya no:

HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Ad-soyad:

Cinsiyet

Yaş:

Boy: Kilo:

Meslek:

Eğitim durumu:

Medeni durum:

Ailede deri kanseri öyküsü:

Sigara: 1-içiyor 2-içmiyor 3-bırakmış

Alkol: 1-içiyor 2-içmiyor

Hipertansiyon (tansiyon yüksekliği):

Diyabet (şeker hastalığı):

Hiperlipidemi (kolesterol yüksekliği)

Kalp hastalığı (ritm bozukluğu, kalp yetmezliği, damar tıkanıklığı):

Hipo-hipertiroidi (tiroit bezinin az ya da çok çalışması):

Deri kanseri :

Organ nakli:

Kullanılan ilaçlar nelerdir (ağrı kesici dahil- isimleri):

Daha önce alınmış immunsupresif tedavi öyküsü:

Kilo kaybı öyküsü:

Beslenme düzeni:

MALİGNİTE ÖYKÜSÜ

Malignite primeri: tanı aldığı tarih:

Evre:

Oral kavite Özefagus Mide İnce bağırsak Kolon Rektum
Karaciğer Pankreas Safra kesesi ve yolları

Eşlik eden ek malignite:

Hastalık süresi(ay):

Almakta olduğu tedavi ve süresi:

Geçmiş tedaviler: KT RT

Metastaz(bölge):

GÜNEŞTEN KORUNMA ALIŞKANLIKLARI

1-Güneşli havada geniş kenarlı şapka kullanımı: 1- evet, 2-hayır

2- Güneşli havada uzun kollu kıyafet tercihi : 1- evet, 2-hayır

3- Güneş gözlüğü kullanımı: 1- evet, 2-hayır

4- Güneş koruyucu krem kullanımı: 1- evet (... faktör), 2-hayır

5- 11:00-16:00 arasında gölgede kalma tercihi: 1- evet, 2-hayır

6- Günlük ev dışında açık alanda güneş altında yapılan aktivite süresi:

a- Günde 5 saatten az b- Günde 5-10 saat arasında c- Günde 10 saatten fazla

DERİ TİPİ

Tip I – Soluk beyaz ten,renkli göz, sarı-kırmızı saç, güneşte kızarır yanar ama bronzlaşmaz

Tip II– Açık tenli, renkli gözlü, kolay kızarıklık oluşur ama zor bronzlaşır

Tip III– Açık buğday tenli,güneş altında hafif kızarıklık oluşur, orta miktarda bronzlaşır

Tip IV- Açık kahverengi ten rengi, nadiren kızarır yanar, kolayca bronzlaşır

Tip V- Koyu kahverengi ten, hiç yanmaz, çok kolay bronzlaşır

Tip VI- Çok koyu ten rengi(siyaha yakın), hiç yanmaz, çok kolay bronzlaşır

DERMATOLOJİK SEMPTOM SORGUSU

Kaşıntı	1-var	2-yok
Kronik ürtiker öyküsü	1-var	2-yok

DERMATOLOJİK MUAYENE BULGULAR

Paraneoplastik dermatozlar; Seboreik keratoz (çoklu,erüptif)(0-50/50-100/>100) (Gövde ön/gövde arka/ yüz-saçlı deri) Akantozis nigrikans(boyun/aksilla/inguinal) Edinsel iktiyoz Palmar veya plantar hiperkeratoz Tripe palms Kazanılmış hipertrikozis lanuginoza Acrokeratosis paraneoplastica	1-var	2-yok
Kserosis	1-var	2-yok
Saç bulguları Androgenetik alopesi (skor) Telogen effluvium	1-var	2-yok
Yüz bulguları Akne Seboreik dermatit Rozase	1-var (a. hafif b.orta c.şiddetli) 2-yok 1-var 2-yok 1-var 2-yok	
Dermografizm	1-pozitif	2-negatif
Ön koldaki nevus sayısı	1->11	2-<11
El dermatiti	1-var b-Alerjik 2-yok	a-İrritan

Raynoud fenomeni	1-var	2-yok
Tırnak bulguları		
Yüzey bozuklukları a.Kırılğan tırnaklar	1-var	2-yok
b.Beau çizgileri	1-var	2-yok
c.Longitudinal oluklar	1-var	2-yok
Renk değişiklikleri a.Lökonişi	1-var	2-yok
b.Transvers	1-var	2-yok
lökonişi(mees çizgileri)	1-var	2-yok
c.Muerhcke çizgileri	1-var	2-yok
d.Longitudinal melonişi	1-var	2-yok
Onikoliz	1-var	2-yok
Subungal hiperkeratoz	1-var	2-yok
Enfeksiyonlar a.Fungal (tinea unguium)	1-var (Akut ,	Kronik/ilaç) 2-yok
(el-ayak)		
b.Paronişi	1-var	2-yok
c.Periungal siğiller		
Enfeksiyonlar		
Viral enfeksiyonlar 1-Herpes labialis ve diğer HSV enf	1-var	2-yok
	1-var	2-yok
2-Herpes zoster (tarih)		
Malignite tanısı öncesi-sonrası	1-var	2-yok
	1-var	2-yok
3-Siğil	1-var	2-yok
Fungal enfeksiyonlar 1-Tinea cruris	1-var	2-yok
2-Tinea pedis	1-var	2-yok
3-Pityriasis versicolor		
4-Oral kandidiyazis		
Kutanöz metastaz	1-var	2-yok
	Bölgesi:	
	Sayısı:	
	Biyopsi:	

