

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri ile ilişkili paraneoplastik romatolojik sendrom: Olgu sunumu ve paraneoplastik romatolojik sendromlara bir bakış

Paraneoplastic rheumatologic syndromes associated with non-small cell lung cancer: case report and review of paraneoplastic rheumatologic syndromes

Sernaz UZUNOĞLU,¹ Hakan KARAGÖL,¹ İrfan ÇİÇİN,¹ Mert SAYNAK²

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, ²Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Paraneoplastik romatolojik sendromlar, genellikle altta yatan malign hastalığın tanısından önce ya da onunla eş zamanlı olarak saptanır. Nadiren tanıdan yıllar sonra da karşımıza çıkabilmektedirler. Bu yazıda, yassı epitel hücreli akciğer kanseri tanısı konulduktan 8 ay sonra paraneoplastik romatolojik sendrom bulguları gelişen olgu ve bu olgu ile malign hastalıklara bağlı romatolojik sendromların genel bir değerlendirmesi yapıldı.

Anahtar sözcükler: Paraneoplastik romatolojik sendromlar/tanı/fizyopatoloji/terapi; malignite.

Paraneoplastic rheumatic syndromes are usually detected before or at the time of diagnosis of the underlying malign disease, occasionally is manifested years later. In this case report, we present a case of paraneoplastic rheumatic syndrome symptoms were developed eight months after the diagnosis of squamous cell lung cancer and also a review of the rheumatic syndromes related with malign diseases.

Key words: Paraneoplastic rheumatic syndromes/diagnosis/physiopathology/therapy; malign disease.

Birincil tümör ve metastazlarından uzakta ortaya çıkan organ işlev bozukluğu şeklinde tanımlanabilen paraneoplastik sendromlar çoğunlukla birincil tümörün radikal redavisi sonrasında regresyon ile sonuçlanmaktadır. Paraneoplastik bulgular, metastatik hastalıkla karıştırılarak gereksiz agresif tedavi yapılabilmekte ya da bunun tam tersi, gerçek metastaz bulguları paraneoplastik sendrom olarak yorumlanarak tedavi gecikebilmektedir. Paraneoplastik romatolojik bir sendromun çok sayıda klinik özellikleri olsa da kesin tanı için altta yatan malignitenin ortaya çıkarılması ve kemik, kas, eklemler ve periartiküler yapılarda direkt tümör invazyonunun dışlanmış olması gerekmektedir.^[1,2] Ma-

lignite ve romatolojik hastalıklar arasındaki ilişki oldukça karışık ve merak uyandırıcıdır. En sık gördüğümüz tablolar arasında hipertrofik osteoartropati (HOA), karsinoma poliartriti (KP) yer almaktadır.^[3] Bu sendromlar, malign hastalık tanısından önce, sırasında veya sonrasında karşımıza çıkabilmektedirler.^[4]

Bu yazıda, T₂N₂M₀ yassı epitel hücreli akciğer kanseri tanısı ile kemoradyoterapi uygulanan, ancak hastalığı progrese olan ve bu progresif seyir sırasında simetrik poliartriti gelişen bir olgu sunuldu. Bu olgunun tartışması ile malign hastalıklara bağlı romatolojik sendromlar değerlendirildi.

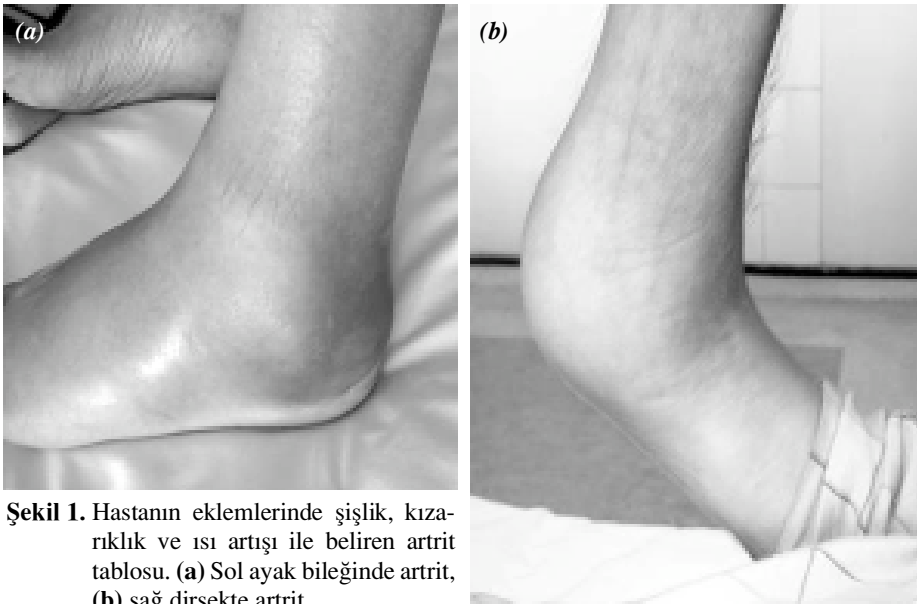
OLGU SUNUMU

Elli dört yaşında erkek hasta, öksürük ve göğsünde ağrı şikayeti ile eylül 2005 tarihinde başvurduğu sağlık kurumunda yapılan göğüs bilgisayarlı tomografisinde, akciğer sağ üst lob posterior segmentte subplevral yerleşimli tümoral kitle saptanarak hastanemize sevk edildi. Hastanemizde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucunda yassı epitel hücreli karsinom tanısı kondu. Mediastien lenf nodlarında çok istasyon tutulumu nedeniyle hastaya ameliyat uygun görülmedi. Ardışık kemoradyoterapi planlandı. İki kür sisplatin/doksetaksel kemoterapisi uygulandı. İkinci kür sonrası yanıt değerlendirmesinde progresyon saptanması üzerine radikal radyoterapi uygulandı.

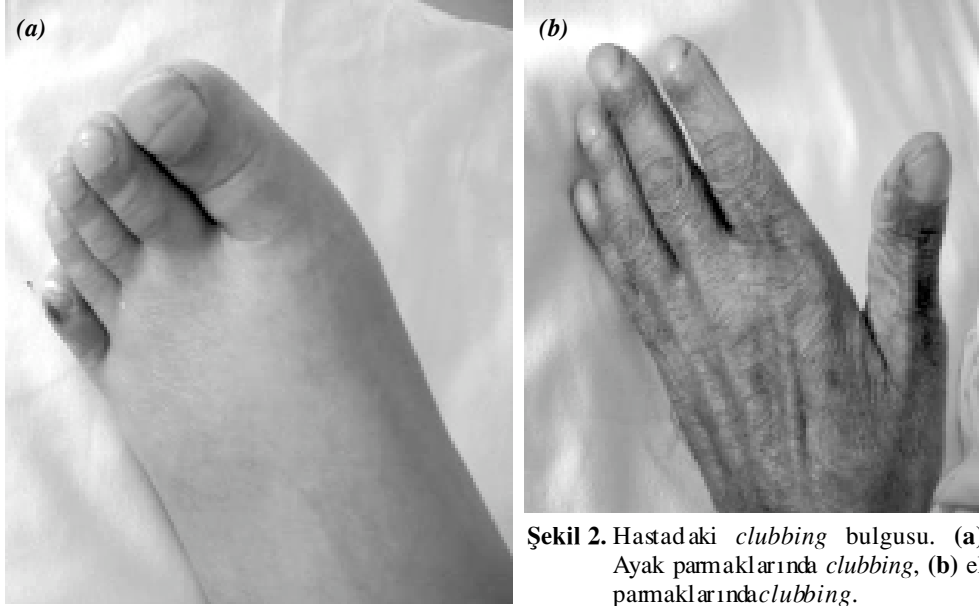
Hasta stabil olarak izlenirken mayıs 2006 tarihinde akciğerdeki lezyonda progresyon ve aynı zamanda her iki omuz ve ayak bileğinde ağrı şikayeti geliştiği saptandı. Progresyon nedeniyle ikinci kemoterapi seçimi olarak gemsitabin tedavisi başlandı. Ağrılarının etyolojisi açısından tüm vücut kemik sintigrafisi planlandı. İki kür gemsitabin tedavisinden sonra progresyonu gözlemlendi. İlk tanıdan 8 ay sonra, kemik sintigrafisinin çekildiği tarihte ağrılarının iyice arttığı, sol ayak bileği, sağ dirsek ve sağ omzunda şişlik, kızarıklık ve ısı artışı ortaya çıktı, her iki el parmaklarında çomaklaşma geliş-

tiği görüldü (Şekil 1, 2). Yapılan romatoloji konsültasyonu ile sağ omuz, sağ dirsek, sağ el bileği ve sol ayak bileğinde artrit geliştiği ve sol el bileği, metokarpofalangial eklemler ile diz ve metotarsafalangial eklemlerde ise hassasiyet olduğu saptanan hastaya simetrik poliartrit tanısı konuldu.

Hastada, anti-nükleer antikor (ANA), anti-DNA ve romatoid faktör (RF) negatif iken, c-reaktif protein (CRP) değeri 11.4 mg/dl bulundu. Kemik sintigrafisinde yaygın kemik metastazlarına ek olarak artrit saptanan eklemlerde yoğun aktivite tutulumu belirlendi. HOA için tipik bir bulgu olan periostitis ise görülmedi. Litik lezyonlar görülen direkt kemik grafilerinde periostal kalınlaşmaya ise rastlanmadı. Hastanın, HOA'nın bulgularının tam oturmadığı formu, KP ve metastatik karsinomatöz artriti ayırıcı tanısı için artritli bölgeden biyopsi planlandı. Biyopsiyi reddeden hastada kesin tanı konulamadı. Klinik olarak paraneoplastik romatolojik sendrom tablosu olduğu düşünülen hastaya steroid tedavisi (prednizolon 30 mg/gün) başlandı. Riskli litik kemik lezyonu bölgelerine de radyoterapi başlanan hastanın, steroid tedavisinin 7. gününe gelindiğinde klinik olarak belirgin düzelmesi olduğu görüldü. Ağrıları ve artrit bulguları azalan hastanın, CRP düzeyi de normale döndü. Performans skalası ECOG 3 olan hastaya malignitesi için 3. seçim kemoterapi düşünülme-ye karar verildi.



Şekil 1. Hastanın eklemlerinde şişlik, kızarıklık ve ısı artışı ile beliren artrit tablosu. (a) Sol ayak bileğinde artrit, (b) sağ dirsekte artrit.



Şekil 2. Hastadaki *clubbing* bulgusu. (a) Ayak parmaklarında *clubbing*, (b) el parmaklarında *clubbing*.

tek tedavi ile izlenmesine karar verildi. Artrit tablosu gerilemesine rağmen hiçbir zaman tamamen düzelmeyen hasta, eylül 2006'da malign hastalığın progresyonu nedeniyle kaybedildi.

TARTIŞMA

Maligniteye bağlı sık görülen paraneoplastik romatolojik sendromlar, HOA, KP, amiloid artrit, dermatomyozitis, polimiyozitis, Lambert-Eaton miyastenik sendromu, paraneoplastik palmar fasiitis-poliartrit sendrom, skleroderma benzeri sendromlar, eozinofilik fasiitis, lupus benzeri sendromlar, eritromelalji, paraneoplastik vaskülit olarak sıralanabilir.^[4]

Gizli bir malign hastalığın habercisi olabilecek bulgular, romatolojik hastalığın 50 yaş ve üzerinde başlaması, ani başlangıçlı alışıktır olmayan artrit, *clubbing* veya periostitis, kronik açıklanamayan kutanöz vaskülit, refrakter Reynaud sendromu, fasiit veya Lambert-Eaton miyastenik sendrom varlığı, artrit ile birlikte RF negatifliği, sinovyal sıvı kristal analiz ve kültür sonuçlarının negatifliği, konvansiyonel tedavilere iyi yanıt alınamamasıdır.

Paraneoplastik romatolojik sendromların oluşumunda çeşitli faktörler aracı olabilir. Bu faktörler sadece malign hücre tarafından üretilmemekte aynı zamanda indirekt olarak malign hastalığın te-

tiklediği otoimmün ve diğer mekanizmaların artmış aktivasyonuna bağlı da oluşabilmektedirler.^[5,6]

Hipertrofik osteoartropati, klinik triadı oligo veya poliartirit, el ve ayak parmaklarında çomaklaşma, uzun kemiklerde periostit olan bir hastalıktır. Artrit çoğunlukla dizler, ayak bilekleri, el bilekleri, dirsek, metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal eklemleri tutar. Çoğunlukla simetrik ve ağrılıdır. Tutulan eklemlere komşu uzun kemiklerde hassasiyet görülebilir. Sinovyal sıvının tipik özelliği non-enflamatuvar olmasıdır.^[7] Çomaklaşma, el ve ayak parmak uçlarında yanma benzeri ağrı ile birlikte olabilir. Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde %1 oranında HOA ilk semptom olabilmektedir.^[8] Alın ve boyun derisinde sertleşme ve bilateral jinekomasti ayrıca gelişebilir. Periostit dayanılmaz derin kemik ağrılarının neden olur.^[6] Bu sendrom birincil olabileceği gibi intratorasik birincil veya metastatik malign tümörler, kronik pulmoner ve plevral hastalıklar, konjenital siyanotik kalp hastalıkları, karaciğer sirozu ve enflamatuvar bağırsak hastalıklarına ikincil olarak da gelişebilmektedir. HOA ile ilişkili pulmoner lezyonların %80'inde akciğer kanseri saptanmıştır.^[9] Akciğer kanserli hastaların da yaklaşık %3-10'unda HOA saptanmaktadır. Özellikle akciğer adenokarsinomlu hastalarda daha sık görülür. Küçük hücreli akciğer kanserinde nadir rastlanır.

Akciğer kanseri hastalarında görülen HOA'nın etyolojisi halen net olarak bilinmemekle birlikte hormonal, vasküler, immünojenik, vagal nöral refleks mekanizmalar neden olarak gösterilmektedir.^[6,9-11] HOA ile ilişkili spesifik bir laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte kemik sintigrafisi bulguları önemlidir. Sintigrafik görünüm etkilenen eklemlerde, tibia, fibula, radius ve ulnar kemiklerin periosteal kenarlarında artmış paralel radyonüklid tutulum şeklindedir.^[12] Nadiren çomaklaşma görülen el ya da ayak parmaklarında da artmış tutulum saptanabilir. Radionüklid tetkikler, direkt radyografik bulgulardan daha duyarlıdır. Altta yatan hastalığın radikal tedavisi sonrası sintigrafik bulgular önemli ölçüde azalırken, radyografik bulgular uzun müddet sebat etmektedir.^[9,13]

Karsinoma poliartriti, seronegatif enflamatuvar bir artrittir. Gizli bir malignensinin ilk habercisi olabilir. Klinik olarak ortaya çıkışı farklı tablolar şeklinde olabilmesine karşın, bir takım özellikleri ile romatoid artritinden ayırt edilebilir. İleri yaşta ani ve alevli başlaması, asimetrik oligo veya poliartiküler tutulum olması, erezyon, RF negatifliği, aile öyküsü ve romatoid nodül olmaması, daha sık olarak alt ekstremiteleri tutması gibi. Tanıda, HOA'nın ve sinovya zarı ile periartriküler kemiğin metastatik invazyonunun dışlanması önemlidir. Gerçek bir paraneoplastik hastalık olduğuna dair en ikna edici gerçek, altta yatan malignitenin tedavisi ile artrit iyileşmesidir. Artrit, non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlara ve eklem içi steroidlere genelde iyi yanıt verir.^[14,15]

Amiloid artrit genelde multipl miyelom hastalarında görülür. Sinovya zarında monoklonal hafif zincir (AL amiloid) birikimi sonucunda oluşur. Artrit genelde simetriktir ve tipik olarak omuzlar, dizler ve el bileklerini tutar. Sinoviyal sıvı non-enflamatuvarıdır. Tanı, kemik iliği biyopsisi, serum ve idrar protein elektroforezi, sinovya zarı, rektal, abdominal cilt altı doku biyopsisi ile konur. Tedavi, multipl miyelomun tedavisi ve nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlarla semptomatik tedaviyi içerir.^[16]

Yaygın kaşektik miyopati, proksimal miyopati, dermatomiyozit (DM), polimiyozit (PM) ve Lambert-Eaton miyastenik sendromu malignite ile iliş-

kili olabilen non-metastatik kas hastalıklarıdır. Birçok çalışma PM ve DM hastalarında artmış malignite insidansını göstermiştir.^[17] Bu risk, DM hastalarında daha fazladır ve tanı çoğunlukla ilk üç yıl içinde konmaktadır. Altmış beş yaş üstü hastalar yüksek risk altındadır. Kadınlarda over kanseri daha baskın olmak üzere akciğer, GİS, meme, testis ve daha az sıklıkla da lenfoma, lösemi ve melanom PM/DM ilişkili maligniteler arasındadır.^[18,19] Miyozit ve kanser arasındaki ilişkinin patolojisi tam olarak bilinmemektedir. Yapılan bir meta-analizde, miyozit ve kanser arasında güçlü bir ilişki saptanmış ve DM için bu oran PM'ye göre daha yüksek olarak belirlenmiştir (sırasıyla %4.4 ve %2.1).^[20] Kanser ilişkili DM/PM klinik özellikleri idiyopatik miyozitle benzerdir. Proksimal kas zayıflığı başlıca ilk başvuru semptomudur. Hastaların %50'sinde enflamatuvar artrit gelişir. Kanser ilişkili DM/PM genelde kortikosteroid ve sitotoksik tedaviye dirençlidir. Birincil malignitenin tedavisi, her zaman olmasa da genelde DM/PM semptomlarında gerileme ile sonuçlanır.

Lambert-Eaton miyastenik sendrom, motor ve kolinerjik otonom sinir terminallerinden azalmış asetilkolin salınımı ile karakterize nadir görülen bir sendromdur. Klinik olarak aşırı yorgunluk, özellikle alt ekstremitelerde hiporefleksi ve proksimal kas zaafiyeti ile karakterizedir. Diğer semptomlar, diplopi, pitozis, dizartri, ortostatik hipotansiyondur.^[6] Lambert-Eaton sendromu olan hastaların %60'ında küçük hücreli akciğer kanseri vardır. Kas güçsüzlüğünün başlamasını takiben yaklaşık 1-2 yıl içinde tümör tanısı konur. Semptomların ilerlemesi çok daha hızlı olup antikolinesteraz ilaçlara miyastania gravisin aksine yanıt çok zayıftır. Asetilkolin salınımını arttıran 4-aminopiridin oldukça faydalıdır. Tümörün yok edilmesi ile de semptomlarda gerileme görülebilir.^[21]

Paraneoplastik palmar fasiit-poliartirit sendromu, over ve over dışı malignitelerle ilişkilidir. Klinik olarak palmar fasyanın kalınlaşması ve özellikle diz, ayak, el bilekleri ve dirsekleri tutan simetrik artrit şeklindedir. Artrit ve steroidlere dirençlidir. Birincil tümörün tedavisi ile gerileyebilir. Hastaların çoğunluğu kadındır. Sendrom genellikle hızlı ilerler ve kötü prognoza sahiptir. Ti-

pik olarak metastazı olan hastalarda ortaya çıkar. Serumda ANA genellikle pozitifdir. Palmar fasyal biyopsi sonuçlarında immün depolanmalar belirlenir.^[22] Paraneoplastik pannikülit-artrit sendromu, pankreas kanserinin ilk semptomu olarak ortaya çıkabilir.^[23]

Paraneoplastik eozinofilik fasiit, eklem kontraktürleri, eozinofil, hipergamaglobulinemi ve yüksek sedimentasyon değerlerinin eşlik ettiği ekstremitelerin ve göğüs duvarının yaygın fasiiti ile karakterize bir sendromdur. Daha çok lenfoproliferatif ve miyeloproliferatif hastalıklara eşlik eder.^[31] Familial eozinofilik fasiit ve meme kanseri arasında da ilişki tanımlanmıştır.^[24] İdiyopatik eozinofilik fasiitten farklı olarak kansere bağlı sendrom kadınlarda daha sık ortaya çıkar ve steroid tedavisine yanıtıdır.

Paraneoplastik skleroderma benzeri sendrom, mide, meme, akciğer kanserleri ve metastatik melanom ile osteosklerotik lokalize miyeloma hastalarında skleroderma benzeri deri değişiklikleri şeklinde ortaya çıkar.^[25]

Paraneoplastik vaskülit, miyeloproliferatif ve lenfoproliferatif hastalıklar, miyelodisplastik sendromlar ile ilişkili olup daha az sıklıkla akciğer, prostat, kolon, meme ve over kanseri ve malign melanom ile ilişkilidir.^[26]

Artritin eşlik ettiği ya da etmediği, muayenede ele gelen purpura, ürtiker veya makülopapüler erüpsiyon şeklinde ortaya çıkan kutanöz lökositoklastik vaskülit, kanser ile ilişkili vaskülitin en sık rastlanılan şeklidir.^[27] Etyolojisi bilinmemektedir. Ancak, tümör ve endotel hücreleri ile çapraz reaksiyon veren antikorlar tarafından oluşturulan vasküler yaralanmanın buna neden olduğu düşünülmektedir. Paraneoplastik vaskülit genelde kortikosteroide yanıtıdır; fakat yinelemeler sıktır.^[28] Böbrek hücreli karsinom ve Wegener granülomatozu gelişimi arasında etyopatolojisi bilinmeyen zamanla ilgili olarak yakın bir ilişki rapor edilmiştir.^[29]

Paraneoplastik Reynaud sendromu, 50 yaş ve üzerinde akciğer, over, ince bağırsak, meme, pankreas, lenfoma, lösemi ve miyelom ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Malign hastalığın teşhisinden aylar önce saptanabilmektedir. Hastaların %80'in-

de parmaklarda gangren gelişir ve %30'unda asimmetrik tutulum görülür. Vazodilatatör tedaviye dirençlidir. Tümörün radikal tedavisi ile gerileyebilir.^[30]

Paraneoplastik lupus benzeri sendrom, değişik primer ve yinelemiş malignitelere tarif edilmiştir.^[31] Klinik bulgular, plevral effüzyon, pnömonit, perikardit, Reynaud sendromu, artrit, glomerülo-nefrit, lökopeni, pozitif ANA ve anti-fosfolipid antikorlar şeklinde görülebilir; kortikosteroid tedaviye yanıtı iyidir.^[32,33]

Biz yassı epitel hücreli akciğer kanseri tanısından 8 ay sonra, primer hastalığının progresyonu sırasında ortaya çıkan poliartit, el parmaklarında çomaklaşma kliniği ile gördüğümüz ve paraneoplastik romatolojik sendrom tablosu olduğunu düşündüğümüz hastanın bu bulgularının ayırıcı tanısında HOA ve KP'yi de düşündük. Ancak biyopsinin yapılamaması her iki sendromdan hangisinin olduğunu kesin tanısına varmamızı engelledi. Artrit bulguları prednizolon tedavisine iyi yanıt vermesine rağmen, hiçbir zaman tamamen düzelmedi. Biz bu durumun birincil hastalığın devam etmesine bağlı olduğunu düşündük.

Sonuç olarak, malignite ve romatolojik sendromlar arasındaki ilişki çok karışık ve oldukça ilgi uyandırıcıdır. Kanser hastasında romatolojik bir sendromun ortaya çıkışı, özellikle iki hastalık arasında zamanla ilgili bir ilişki de söz konusuysa ortak bir patogenetik mekanizma olasılığını akla getirmektedir. Paraneoplastik romatolojik sendrom malign hastalığın ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Böyle durumlarda kas-iskelet sistemi ile ilgili belirtilerin tam zamanında fark edilebilmesi, altta yatan malignitenin erken tanı ve tedavisi açısından oldukça önemlidir. Halen paraneoplastik romatolojik sendromların patogeneziyle ilgili cevaplanamayan çok sayıda soru vardır. Bu konuda yapılacak daha fazla çalışma, altta yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayacaktır. Bu mekanizmaların belirlenmesi ise, malignitenin erken tanısı için kullanılacak yeni belirteçlerin bulunmasına olanak sağlayacağı gibi, ileri evre malignitesi olan hastalarda beliren ve klasik steroid tedavisi ile yanıt alınamayan romatolojik yakınmaların yatıştırılmasında işe yaraya-

çak tedavi yöntemlerinin belirlenmesine de olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Nathanson L, Hall TC. Introduction: paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol* 1997;24(3):265-8.
- Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E, Yeshurun D. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29(1):43-55.
- Caldwell DS, McCallum RM. Rheumatologic manifestations of cancer. *Med Clin North Am* 1986;70(2):385-417.
- Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14(3):515-33.
- Abu-Shakra M, Buskila D, Ehrenfeld M, Conrad K, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann Rheum Dis* 2001;60(5):433-41.
- Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18(2):129-34.
- Segal AM, Mackenzie AH. Hypertrophic osteoarthropathy: a 10-year retrospective analysis. *Semin Arthritis Rheum* 1982;12(2):220-32.
- Thomas CR Jr, Rest EB, Brown CR Jr. Rheumatologic manifestations of malignancy. *Med Pediatr Oncol* 1990;18(2):146-58.
- Mito K, Maruyama R, Uenishi Y, Arita K, Kawano H, Kashima K, et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with non-small cell lung cancer demonstrated growth hormone-releasing hormone by immunohistochemical analysis. *Intern Med* 2001;40(6):532-5.
- Nomori H, Kobayashi R, Kubo A, Morinaga S, Shintani Y, Sano T. Lung cancer containing growth hormone-releasing hormone associated with hypertrophic osteoarthropathy. Case report. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;28(3-4):149-52.
- Kim JH, Lee EB, Kim S, Kang HW, Suh JW, Yoon WJ, et al. A case of hypertrophic osteoarthropathy associated with epithelioid hemangioendothelioma. *J Korean Med Sci* 2004;19(3):484-6.
- Vandemergel X, Blocklet D, Decaux G. Periostitis and hypertrophic osteoarthropathy: etiologies and bone scan patterns in 115 cases. *Eur J Intern Med* 2004;15(6):375-80.
- Andrés R, Saenz A, Mayordomo JI, Zaballos P, Isla D, Escudero P, et al. Case 4. Hypertrophic osteoarthropathy associated with pulmonary metastasis of uterine leiomyosarcoma. *J Clin Oncol* 2003;21(18):3540-1.
- Bradley JD, Pinals RS. Carcinoma polyarthritis: role of immune complexes in pathogenesis. *J Rheumatol* 1983;10(5):826-8.
- Eggelmeijer F, Macfarlane JD. Polyarthritis as the presenting symptom of the occurrence and recurrence of a laryngeal carcinoma. *Ann Rheum Dis* 1992;51(4):556-7.
- Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992;326(6):363-7.
- Cohen AS, Canoso JJ. Rheumatological aspects of amyloid disease. *Clin Rheum Dis* 1975;1:149-61.
- Maoz CR, Langevitz P, Livneh A, Blumstein Z, Sadeh M, Bank I, et al. High incidence of malignancies in patients with dermatomyositis and polymyositis: an 11-year analysis. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27(5):319-24.
- Cherin P, Piette JC, Herson S, Bletry O, Wechsler B, Frances C, et al. Dermatomyositis and ovarian cancer: a report of 7 cases and literature review. *J Rheumatol* 1993;20(11):1897-9.
- Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994;21(10):1855-9.
- Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, O'Suilleabhain PE, Windebank AJ, Woppmann A, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995;332(22):1467-74.
- Pfinsgraff J, Buckingham RB, Killian PJ, Keister SR, Brereton WF, Weinblatt M, et al. Palmar fasciitis and arthritis with malignant neoplasms: a paraneoplastic syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1986;16(2):118-25.
- Virshup AM, Sliwinski AJ. Polyarthritis and subcutaneous nodules associated with carcinoma of the pancreas. *Arthritis Rheum* 1973;16(3):388-92.
- Watts RA, Merry P. Familial eosinophilic fasciitis and breast cancer. *Br J Rheumatol* 1994;33(1):93-4.
- Forbes AM, Woodrow JC, Verbov JL, Graham RM. Carcinoma of breast and scleroderma: four further cases and a literature review. *Br J Rheumatol* 1989;28(1):65-9.
- Castro M, Conn DL, Su WP, Garton JP. Rheumatic manifestations in myelodysplastic syndromes. *J Rheumatol* 1991;18(5):721-7.
- Greer JM, Longley S, Edwards NL, Elfenbein GJ, Panush RS. Vasculitis associated with malignancy. Experience with 13 patients and literature review. *Medicine (Baltimore)* 1988;67(4):220-30.
- García-Porrúa C, González-Gay MA. Cutaneous vas-

- culitis as a paraneoplastic syndrome in adults. *Arthritis Rheum* 1998;41(6):1133-5.
29. Tatsis E, Reinhold-Keller E, Steindorf K, Feller AC, Gross WL. Wegener's granulomatosis associated with renal cell carcinoma. *Arthritis Rheum* 1999;42(4):751-6.
30. DeCross AJ, Sahasrabudhe DM. Paraneoplastic Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1992;92(5):571-2.
31. Mertz LE, Conn DL. Vasculitis associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4(1):39-46.
32. Wallach HW. Lupus-like syndrome associated with carcinoma of the breast. *Arch Intern Med* 1977;137(4):532-5.
33. Freundlich B, Makover D, Maul GG. A novel antinuclear antibody associated with a lupus-like paraneoplastic syndrome. *Ann Intern Med* 1988;109(4):295-7.