

**TC.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA POLİNÖROPATİ VARLIĞI**

**Dr. Ali ZENGİN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**KOCAELİ 2012**

**TC.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA  
POLİNÖROPATİ VARLIĞI**

**Dr. Ali ZENGİN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**Prof. Dr. Ahmet YILMAZ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Kazım UYGUN**

**KOCAELİ 2012**

**Etik Kurul Onayının Tarih ve Numarası: 10.01.2011/ KAEK:2/11**

**Proje No: 2011/11**

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>i</b>
<b>ÖNSÖZ</b>	<b>ii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>iii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	<b>V</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
2.1. AKCİĞER KANSERİ	2
2.2. POLİNÖROPATİ	12
2.3. KANSER VE NÖROPATİ	17
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>22</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>24</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>34</b>
<b>6. SONUÇ</b>	<b>38</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>39</b>
<b>8. ABSTRACT</b>	<b>40</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>41</b>

## ÖNSÖZ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince tez çalışmamın her aşamasında bana yardımcı olan, desteğini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Kazım UYGUN 'a, asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Ahmet YILMAZ 'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki tüm hocalarıma, Tez hastalarımın sağlanmasında bana yardımcı olan Dr. Süleyman Temiz'e, bilgi ve görüşlerinden yararlandığım Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Faik BUDAK 'a tezimin istatistik aşamasında yardımlarını esirgemeyen Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Nilay ETİLER 'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ali ZENGİN

## TABLolar DİZİNİ

**Tablo 1.** Akciğer kanserin de en sık görülen semptomlar

**Tablo 2.** Akciğer kanseriyle ilişkili bazı paraneoplastik sendromlar

**Tablo 3.** IASLC tarafından geliştirilen TNM sınıflandırmasına göre KHDAK evrelemesi

**Tablo 4.** Çalışmaya alınmama kriterleri

**Tablo 5.** Demografik özellikler

**Tablo 6.** Hastaların klinik özellikleri

**Tablo 7.** EMG ile ölçülen motor sinir ileti parametrelerin hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

**Tablo 8.** EMG ile ölçülen duysal sinir ileti parametrelerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması

**Tablo 9.** EMG ile ölçülen motor sinir ileti parametrelerin KHAK hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

**Tablo 10.** EMG ile ölçülen duysal sinir ileti parametrelerin KHAK hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

**Tablo 11.** EMG ile ölçülen motor sinir ileti parametrelerin KHDAK hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

**Tablo 12.** EMG ile ölçülen duysal sinir ileti parametrelerin KHDAK hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

**Tablo 13.** EMG ile ölçülen motor sinir ileti parametrelerin KHAK ve KHDAK hastalarda karşılaştırılması

**Tablo 14.** EMG ile ölçülen duysal sinir ileti parametrelerin KHAK ve KHDAK hastalarda karşılaştırılması

**Tablo 15.** Polinöropati saptanan ve saptanmayan hastaların demografik ve patolojik özelliklerinin karşılaştırılması

**Tablo 16.** KHDAK hastaların evrelerine göre polinöropati sıklığı

**Tablo 17.** KHAK hastaların evrelerine göre polinöropati sıklığı



## SİMGELER VE KISALTMALAR

**A:** Amplitüd

**H:** Sinir ileti hızı

**RT:** Radyoterapi

**KT:** Kemoterapi

**ADH:** Antidiüretik hormon

**EMG:** Elektromyelografi

**PNP:** Polinöropati

**PTH:** Paratiroid hormon

**VKİ:** Vücut kitle indexi

**WHO:** Dünya sağlık örgütü

**ACTH:** Adrenokortikotropik hormon

**ANNA:** Antinöronal nükleer otoantikör

**BKAP:** Bileşik kas aksiyon potansiyeli

**DSAP:** Duyusal sinir aksiyon potansiyeli

**EBUS:** Endobronşial ultrasonografi

**TTİA:** Trans torasik iğne aspirasyonu

**VCSS:** Vena kava süperior sendromu

**KHAK:** Küçük hücreli akciğer kanseri

**IASLC:** Uluslararası akciğer kanseri araştırma derneği

**KHDAK:** Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

## 1. AMAÇ

Akciğer kanseri tüm dünyada her iki cinste kansere bağılı en sık ölüm nedenidir. Akciğer kanseri solunum yolları ve akciğer parankiminden kaynaklanan malignitedir. Tüm akciğer kanserlerinin %95'i küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak sınıflandırılır. Diğer hücre türlerinden kaynaklanan akciğer kanseri oranı %5'tir.

Polinöropati periferik sinirlerin aynı nedene ve fizyopatolojik süreçlere bağılı olarak hep birlikte simetrik olarak, birlikte tutulmasıyla ortaya çıkan; motor, duyu ve otonom belirtilerin görüldüğü bir klinik tablodur. Polinöropati kansere bağılı nörolojik komplikasyonlar arasında en yaygın olanıdır. Periferik nöropati kanser hastalarında kemoterapi, radyoterapi tedavileri, metabolik bozukluklar, beslenme yetersizliğı, tümör infiltrasyonu, paraneoplastik nedenlere bağılı olarak görülebilmektedir. Paraneoplastik neden olarak otoimmün mekanizmaların etkili olduğı düşünölmektedir. En sık KHAK'lerinde görölmesine karşılık, KHDAK, prostat, meme, endometrium, over kanserlerinde de görölebilmektedir. Polinöropati bazen kanser hastaların ilk belirtisi olabilmektedir. Literatürlerde periferik nöropati saptanan hastaların ileri tetkik ve incelemelerinde kanser tanısı konulmuş olgular bildirilmiştir. Yine idiyopatik periferik nöropati saptanan hastaların uzun dönem takiplerinde hastalarda kanser geliştiğı bildirilmiştir. Kanser hastalarında periferik nöropati çoğunlukla subakut ve kronik seyirlidir ve hastalarda klinik olarak saptanmayıp elektrofizyolojik testlerle tespit edilebilir. Az sıklıkla akut seyirli ve kanserin ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir.

Çalışmamızda yeni tanı almış akciğer kanserli hastalarda kemoterapi ve radyoterapi başlanmadan önce diğer polinöropati yapabilecek hastalıklar dışlanarak (diyabet, kronik böbrek yetmezliğı, tiroid fonksiyon bozukluğı, B12 düşüklüğü vs.) kansere bağılı polinöropati sıklığı ve ilişkili faktörleri araştırmayı hedefledik.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Akciğer Kanseri**

Akciğer kanseri, her iki cinste en sık kansere bağlı mortalite nedenidir. Dünya çapında yılda yaklaşık 1.3 milyon insan akciğer kanserinden ölmektedir(1). 2010 yılında Amerika birleşik devletlerinde 222.000 vaka yeni akciğer kanseri tanısı almış ve 157.000 ölüm görülmüş(2). Buna karşın kolorektal, meme ve prostat kanserlerin de toplam ölüm sayısı 118. 000 olarak bildirilmiştir.

Yirminci yüzyılın başında çok nadir olarak görülen bu kanser sigara içiminin artmasına bağlı olarak sıklığı dramatik olarak artmıştır. Erkeklerde 1930'dan kadınlarda 1960'dan önce sıklığı ve mortalitesi pankreas kanserine yakındı(3). 1953 yılında erkeklerde, 1985 yılında kadınlarda en çok öldüren kanserlerde ilk sıraya yerleşti. Erkeklerde bir miktar azalmaya başladıysa da kadınlarda görülmesi giderek artmaktadır.

Bugün için hem kadınlarda hem de erkeklerde kanser ölümlerinin yarısından akciğer kanseri sorumludur(4). Akciğer kanseri solunum yolları ve akciğer parankimin den kaynaklanan malignitedir. Tüm akciğer kanserlerinin %95' i küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak sınıflandırılır. Bu ayırım evreleme, tedavi ve prognoz için önemlidir. Diğer hücre türlerinden kaynaklanan akciğer kanseri oranı %5 tir(5).

#### **2.1.1. Etiyoloji**

Çevresel faktörler, yaşam tarzı ve sigara akciğer kanseri gelişiminde önemli risk faktörleridir.

##### **a- Genetik faktörler**

Genetik faktörler hem akciğer kanseri gelişiminde hem de prognoz da etkili olabilir. Akciğer kanserinde genetik tartışılan bir konu olmasına rağmen çok iyi belirlenmiş bir ailesel risk vardır(6).

## **b- Çevresel Faktörler**

Akciğer kanseri gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur. Pasif sigara içiciliği, asbest, radon, metaller (arsenik, nikel, krom), iyonize radyasyon ve polisiklik hidro karbonlar ile maruziyet kanser gelişiminde ilişkili bulunmuştur(6).

## **c- Sigara içimi**

Akciğer kanseri gelişiminde önemli risk faktörüdür. Sigara içme ve akciğer kanseri ilişkisi 1950'lerin başında tespit edilmiştir. Akciğer kanseri hastaların %90'ında sigara içimi söz konusudur(6). Kanser görülme sıklığı içilen miktar, süre ve asbest gibi diğer karsinojenlere maruziyet ile ilişkilidir. Kırk yıl bir paket günde sigara içen birinde içmeyen birine göre akciğer kanseri riski 20 kat artmaktadır(6).

Bu nedenle akciğer kanseri önlemenin en önemli unsuru sigara içmemek ve içenlere de bıraktırmasıdır. Sigara içimi, karmaşık kimyasal karsinojenlerin solunmasına neden olur. Sigara içindeki N-nitrozaminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar sigara içinde bulunan en önemli karsinojenlerdir. N-nitrozaminler, tütün işleme sırasında nikotinden ve alkaloid arekolinden kaynaklanırlar. Nitrozaminler, doğrudan hidroksilasyon ile aktive olurlar ve etkilerini DNA ile bileşik oluşturarak gösterirler.

Oluşan bileşik miktarı kullanılan sigara miktarı ile de ilişkilidir. Bu bileşikler insan vücudunda belirgin bir değişiklik olmaksızın 5 yıl kadar kalabilirler. Yoğun sigara içicilerinde her hücre genomunda 100 kadar mutasyona neden olur. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar benzopiren ve dimetil benzantrisen de DNA bileşikleri oluşturan karsinojenik maddelerdir(7,8 ).

## **d- Radyoterapi**

Diğer malignite nedeniyle RT alan hastalarda ikinci bir primer akciğer kanseri gelişimi riski artmaktadır. Mastektomi den sonra RT alan meme kanserli sigara içen kadınlarda akciğer kanseri gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir(9). Benzer şekilde Hodgkin lenfoma nedeni ile RT alanlarda da ikinci primer akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir(10). Geliştirilmiş RT teknikleri ve doz planlama ile ikincil akciğer kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir.

### **e- Pulmoner fibrozis**

Çeşitli çalışmalarda pulmoner fibrozis akciğer kanseri gelişiminde 7 kat riski artırmaktadır. Bu risk sigara içiminden ayrı bir risk faktörüdür(11).

### **f- Diyet**

Diyet akciğer kanserini etkileyebilir. Meyve alımı ve akciğer kanseri sıklığı ilişkisi birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Sonuçlar, tutarlı değildir ve birçok çalışmada meyve kullanımının koruyucu etkisi gösterilememiştir. Bazı çalışmalarda ise sebze kullanımı ile akciğer kanseri sıklığı arasında ilişki gösterilmiştir. Diyetle, vitamin C, beta karoten ve retinol alımının akciğer kanserinden koruyuculuğu ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Yapılan bir çalışmada sigara içicisi 29.133 erkek birey 5-8 yıl arası izlenmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde destek olarak beta karoten verilen bireylerde akciğer kanseri görülme sıklığı almayanlara göre artmış, akciğer kanserinden ölüm oranında da %8 oranında artış gösterilmiştir(12,13).

## **2.1.2. Tarama**

Akciğer kanseri tanısı esas olarak semptomu olan kişilerde yapılan tanısal testlerle konur. Akciğer kanserinde tarama testleri yaygın olarak kullanılmaz çünkü hiçbir tarama testinin (balgam sitoloji, akciğer grafisi, tomografi) mortaliteyi azalttığı gösterilememiştir(14).

## **2.1.3. Patoloji**

WHO sınıflandırmasına göre primer akciğer kanserinin dört ana histolojik hücre tipi vardır(5). Yaklaşık oranlar aşağıdaki gibidir(15).

a) Adenokarsinom: %38

b) Epidermoid karsinom: %20

c) Büyük hücreli karsinom: %5

d) KHAK: %13

e) Sınıflandırılmayan diğer küçük hücreli olmayan karsinoma: %18

f) Diğerleri: %6

#### 2.1.4. Klinik bulgular

Akciğer kanseri olan hastaların çoğunluğu ileri evrede tanı alır. Bu hastalığın agresif biyolojisini gösterir. Lokal ileri ve metastatik evre olana kadar birçok hasta da belirtiler görülmez. Ayrıca efektif bir tarama testi olmaması da ileri evrede tanı alınmasından sorumlu faktörlerden biridir. Semptomlar tümörün lokal etkilerinden, bölgesel ya da uzak metastazından ayrıca tümörün metastaz ile ilişkili olmayan uzak etkilerinden (paraneoplastik) kaynaklanabilir(16).

Akciğer kanserinin en sık görülen semptomları ve sıklıkları **Tablo 1'** de verilmiştir.

**Tablo 1.** 3500' ün üzerindeki hastada başlangıçtaki belirtilerinin sıklığı(17)

Belirtiler	Sıklık (%)
Öksürük	45-74
Kilo kaybı	46-68
Nefes darlığı	37-58
Göğüs ağrısı	27-49
Hemoptizi	27-29
Kemik ağrısı	20-21
Ses kısıklığı	8-18

### **a- Primer tümör ile ilgili semptomlar**

En sık görülen semptom öksürük iken en çok hastayı doktora getiren semptom hemoptizi dir. Lokal büyüme ve intratorasik yayılıma ait bulgular, tümörün yeri ve büyüklüğüne bağlıdır. Santral tümörler postobstrüktif pnömoniye yol açabilmektedir. Rekürren laringeal sinir tutulumu ses kısıklığına, kanserin özafagusa yayılımı veya basısı ise yutma güçlüğüne neden olabilir.

Tümörün vena kava superioru invaze etmesi ya da vena kava' ya bası yapması vena kava superior sendromuna (VCSS) yol açabilmektedir. VCSS, en sık KHAK'de, daha az epidermoid karsinomda görülebilir.

Apikal bölgede görülen Pancoast tümörü Horner sendromuna yol açabilir; en sık olarak epidermoid karsinomda bildirilmektedir. Perikarda metastaz nedeni ile kardiyomegali, aritmi ve tamponat gelişebilmektedir. Frenik sinir invazyonunda hıçkırık ve diyafragma paralizi görülebilir. Periferik tümörlerin en sık bulgusu plöretik göğüs ağrısıdır. Akciğer kanserli hastalarının % 15-50'sinde plevral efüzyon görülebilmektedir(18,19).

### **b- Metastazlara ait belirti ve bulgular**

Akciğer kanseri tüm organlara metastaz yapabilmektedir. Tanı konulduğunda KHAK'lerin % 60'ı, KHDAK'lerinin ise % 30-40'ı evre IV metastatik tümördür. Hastaların üçte birinde uzak metastazın sonucu olarak semptomlar görülür. Hematojen yayılım en sık merkezi sinir sistemi, kemik, karaciğer ve adrenal bezlere olmaktadır.

Kemik metastazları asemptomatik veya ağrılı olabilmektedir. Karaciğer metastazında sağ üst kadranda hassasiyeti, bulantı, kilo kaybı ve anemi görülebilmektedir. Adrenal bezlerin tutulumu genellikle asemptomatiktir. Merkezi sinir sistemi tutulumu ise asemptomatik olabileceği gibi baş ağrısı, bulantı, kusma, fokal nörolojik semptomlar, konvulziyon, paralizi, pareziye neden olabilmektedir(18,19).

### **c- Paraneoplastik sendromlar**

Paraneoplastik sendromlar, tümörün ve metastazının olmadığı organlarda kansere bağlı görülen belirti ve bulgulardır. Akciğer kanserlerinin % 7-15'inde paraneoplastik sendrom görülmektedir. Paraneoplastik sendromlar tümörün boyutuyla ilişkisiz olup tümörün tanısının önüne geçebilir. Tam olarak açıklanamamış olmakla beraber paraneoplastik sendromların bir kısmında tümörden salgılanan biyolojik aktif maddeler bir kısmında ise tümör dokusuna cevaben normal dokulardan salınan maddeler sorumludur.

Hiperkalseminin akciğer kanserli hastalardaki insidansı % 2-6 arasında olup en sık olarak epidermoid karsinomda görülmektedir. Paratiroid hormon (PTH) benzeri aktivite gösteren Paratiroid hormon ilişkili protein bu klinik durumdan sorumlu tutulmaktadır. Uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı, KHAK'lerinin % 10'nunda görülür. Düşük serum sodyum düzeyi ve düşük serum ozmolaritesiyle ilişkili semptomlara yol açar. Ektopik adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımına bağlı hiperadrenokortisizm KHAK'lerinin % 5'inde görülür, cushing sendromuna neden olur.

Nörolojik paraneoplastik sendromlar, otoimmün mekanizmalar ile olur ve en sık KHAK'de görülmektedir. KHAK'de görülen Eaton Lambert sendromu, proksimal kaslarda kuvvet kaybına yol açan psödomyastenik sendromdur. Çomak parmak ve hipertrofik pulmoner osteoartropati, sıklıkla KHAK'de görülmektedir(20,21).

**Tablo 2.** Akciğer kanseriyle ilişkili bazı paraneoplastik sendromlar(16)

<b>Endokrin sendromlar</b>	<b>Sistemik sendromlar</b>
Uygunsuz ADH salınımı	Anoreksi ve kaşeksi
Nonmetastatik hiperkalsemi	Ateş
Cushing sendromu	Kollajen-vasküler sendromlar
Jinekomasti	Dermatomyozit
Karsinoid sendrom	Polimiyozit
<b>Nörolojik sendromlar</b>	Vaskülit
Subakut sensöriyal nöropati	<b>Cilt</b>
Eaton Lambert sendromu	Tylosis
Mononörotis multipleks	Eritrodermi
Ensefalomyelitis	Eksfoliyatif dermatit
Kanser ilişkili retinopati	Akantozis nigrikans
<b>iskelet sistemiyle ilgili sendromlar</b>	Kasıntı ve ürtiker
Hipertrofik osteoartropati	<b>Hematolojik</b>
Çomak parmak	Anemi
<b>Renal sendromlar</b>	Lökositoz
Glomerulonefrit	Trombositoz
Nefrotik sendrom	Trombositopenik purpura

### **2.1.5. Tanı**

Akciğer kanserinden şüphelenilen her hastada detaylı hikâye alınması, fizik muayane yapılması ve akciğer grafisinin çekilmesi gerekmektedir. Ayrıca her hastada tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri bakılmalı, intravenöz kontrastlı toraks BT'si çekilmelidir.

Balgam sitolojisi, akciğer kanserinin tanısını koymakta uygulanan, duyarlılığı % 66, seçiciliği % 99 olan, kabul edilebilir bir yöntemdir. Fakat balgam sitolojisinin duyarlılığı akciğer kanserinin yerleşimine göre değişir. Merkezi endobronşial

lezyonlarda akciğer kanseri tanısını koymak için bükülebilir bronkoskopi yapılmalıdır, duyarlılığı % 88'dir.

Periferik lezyonlarda bronkoskopinin tanı değeri azalır. Son yıllarda endobronşial ultrasonografinin (EBUS); periferik lezyonlarda bu işleme risk katmadan, bronkoskopinin tanısal katkısını arttırdığı görülmüştür. Uygun durumlarda EBUS'u kullanmak daha başka invaziv testlere geçmeden önce düşünülebilir. Transtorasik iğne aspirasyonu (TTİA)' nun akciğer kanseri tanısı için duyarlılığı % 90'dır. 2 cm'den küçük çaplı lezyonlar için daha az duyarlıdır. Bireysel çalışmalarda KHAK ve KHDAK ayırımındaki başarısı % 94 ila %100 arasındadır(22). Ulaşılabilir plevral efüzyona sahip akciğer kanserinden şüphelenilen hastalarda, torasentez uygulanır. En az iki kez çalışılan sitolojik bulgu olumsuzsa, plevral efüzyonun nedenini belirlemek klinik olarak önemliyse, bir sonraki adımda torakoskopi önerilir.

Toraks dışı bir alanda metastazdan şüphelenilen hastalarda doku doğrulaması için ince iğne aspirasyonu veya biyopsi önerilir. Çok sayıda uzak metastazı olan hastalarda eğer bu metastatik alandan biyopsi alınması zorsa, primer akciğer lezyonuna tanı koymakta en kolay yöntem uygulanmalıdır (balgam sitolojisi, bronkoskopi, TTİA)(22).

### **2.1.6. Evreleme**

Akciğer kanserli hastalarda tedavi seçimi ve prognoz hastalığın tanı sırasındaki evresiyle yakından ilişkilidir. Akciğer kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktör tümörün evresidir. Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde IASLC tarafından geliştirilen TNM (T: primer tümör, N: bölgesel lenf bezi, M: uzak metastaz) evrelendirme sistemi kullanılır. On yıldan uzun süredir kullanılan TNM evrelendirilmesinde IASLC 2009 yılında yeni bazı değişiklikler yapmıştır(23).



**Tablo 3.** IASLC tarafından geliştirilen TNM sınıflandırmasına göre KHDAK Evrelemesi(23)

<b>Evre IA</b>	T1a-T1b	N0	M0
<b>Evre IB</b>	T2a	N0	M0
<b>Evre IIA</b>	T1a,T1b,T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
<b>Evre IIB</b>	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Evre IIIA</b>	T1a,T1b,T2a,T2b	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	N0,N1	M0
<b>Evre IIIB</b>	T4	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
<b>Evre IV</b>	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a veya M1b

	<b>Primer tümör</b>
<b>T0</b>	Primer tümöre ait belirti yok
<b>T1</b>	Tümör en büyük çapı $\leq 3$ cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör. T1a: Tümör en büyük çapı $\leq 2$ cm T1b: Tümör en büyük çapı $> 2$ cm fakat $\leq 3$ cm
<b>T2</b>	Tümör en büyük çapı $> 3$ fakat $\leq 7$ cm ya da; ana bronşa invaze ve ana karinaya uzaklığı $\geq 2$ cm, visseral plevraya invaze, hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni T2a: Tümör en büyük çapı $> 3$ fakat $\leq 5$ cm T2b: Tümör en büyük çapı $> 5$ , fakat $\leq 7$ cm

<b>T3</b>	Tümör > 7 cm veya göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), mediastinal plevra, diafragma, frenik sinir, parietal perikard yapılarından birine invaze ya da ana karina tutulumu olmadan ana karinaya uzaklık < 2 cm ya da bütün bir akciğeri kaplayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör ya da aynı lobda farklı bir nodül olması
<b>T4</b>	Tümör herhangi bir boyutta ve beraberinde; mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu ve ana karina yapılarından birine invazyon ya da aynı taraf akciğerde farklı bir lobda nodül
	<b>Bölgesel lenf nodu (N)</b>
<b>N0</b>	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
<b>N1</b>	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf nodlarına metastaz primer tümörün direkt yayılması ile intra pulmoner nodların tutulumu
<b>N2</b>	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
<b>N3</b>	Karşı taraf mediasten, hiler; aynı veya karşı taraf skalen veya supraklaviküler lenf nodu metastazı
	<b>Uzak metastaz</b>
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>M1</b>	M1a: Karşı taraf lobda nodül, tümörle birlikte plevral nodül veya malign plevral (veya perkardiyal) efüzyon M1b: Uzak metastaz

KHAK'de TNM evrelendirmesi yerine yaygın hastalık olma özelliği nedeniyle Veterans Administration Lung Cancer Group (VALG) tarafından önerilen ve IASLC tarafından düzenlenen sistem kullanılmaktadır. Buna göre; Sınırlı hastalık, bir hemitoraksa sınırlı tümör, aynı ya da karşı taraf hiler, mediastinal, supraklaviküler lenf nodu metastazı, aynı tarafta malign plevral efüzyon olması. Yaygın hastalık, sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümördür(24).

## 2.2. Polinöropati

Motor sinirin periferik uzantısını yapan motor nöron aksonları, spinal ganglion hücrelerinin çevreden gelen aksonları ve efferent sempatik sinir lifleri periferik sinir adı verilen yapılar içerisinde hep birlikte uzanırlar. Bu lifler değişik nedenlere bağlı olarak hep birlikte ya da seçici olarak tutulabilirler. Hasar aksonda, myelin kılıfta ya da sinir hücre cisminde görülebilir.

**Polinöropati:** Periferik sinirlerin aynı nedene ve fizyopatolojik süreçlere bağlı olarak hep birlikte simetrik olarak, birlikte tutulmasıyla ortaya çıkan; motor, duyu ve otonom belirtilerin görüldüğü bir klinik tablodur. Polinöropatilerde sadece motor aksonları içeren bir tutuluş söz konusu ise buna motor polinöropati denir. Eğer sadece duysal spinal ganglionlar ve çevresel aksonal uzantıları seçici olarak zedelenmişse bu kez duysal polinöropati olarak adlandırılır. Çok daha seyrek olarak çevresel otonomik efferent sinir lifleri selektif olarak tutulabilir. Bu durumda visseral organların sinirlerindeki tutuluşa tabloya eklenebilir ise otonomik polinöropati adını alır. Ancak çoğu kez tüm lifler birlikte tutulduğu için mikst polinöropati ya da sensorimotor polinöropati gibi adlar kullanılmaktadır. Polinöropatileri oluşturan hastalık süreçleri ön planda hücre gövdesini etkiliyorsa nöronopati, başlıca akson hasarına neden oluyorsa aksonopati ve sinir liflerinin miyelin kılıfı primer olarak hasara uğruyorsa miyelinopati söz konusudur.

Polinöropatiler başlangıç ve gidişlerine göre de sınıflandırılabilir.

**Akut Polinöropati:** Bir haftadan daha kısa bir sürede, genellikle alt ekstremitelerde pareteziler ve kuvvetsizlikle başlayıp, birkaç gün içinde yukarı doğru progresyon gösteren motor belirtiler yanında, daha hafif duysal ve otonom belirtilerle kendini gösteren polinöropatilerdir. Bunlara en iyi örnek olarak Gullain-Bare sendromu gösterilebilir. Alt ekstremitte tutuluşu daha ön plandadır. Acil sağaltım gereken bir grubu oluştururlar.

**Subakut Polinöropatiler:** Çoğunlukla duysal belirtilerle başlayıp birkaç hafta içinde tüm ekstremitelerde simetrik veya asimetric motor ve duysal bulgulara neden olan polinöropatilerdir. Alt ekstremitte tutuluşu üst ekstremitelerden çok daha ağır

olabilir. Diyabetik hastaların çoğunda, malignite, vitamin eksikliklerinde, alkolizm ve intoksikasyon gibi hastalıklarda subakut polinöropati görülebilir.

**Kronik Polinöropati:** Aylar, yıllar içinde yavaş ilerlerler. Ayırıcı tanıları zordur ve herediter polinöropatiler en sık görülen kronik polinöropatilerdendir(25,26,27).

### **Başlıca polinöropati nedenleri;**

#### **Metabolik ve endokrin nedenler**

- Diabetes mellitus
- Hipotiroidizm
- Akromegali
- Üremi
- Kronik Karaciğer hastalığı
- Kritik hastalık polinöropatisi

#### **Beslenme yetersizliği, emilim bozuklukları ve alkolizm**

- Alkolizm
- B1 (tiamin), B6 (pidoksin), B12, folik asit ve diğer vitamin eksiklikleri
- Çölyak hastalığı

#### **İlaç /toksinler**

- İzoniazid (pidoksin eksikliği)
- Vinkristin
- Sisplatin
- Taxol
- Oxaliplatin
- Nitrofurantoin
- Disulfiram
- Kloramfenikol
- Metranidazol
- Arsenik
- Talyum

- Kursun
- Civa

### **Enfeksiyonlar**

- Herpes zoster ve postherpetik nevralji
- HIV
- HBV VE HCV
- HTLV-1
- Lepra
- Lyme hastalığı

### **İmmün bozukluğa bağlı polinöropatiler**

- Akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (guillian barre sendromu)
- Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP)

### **Kollajen doku hastalıkları ve vaskülitler**

- Romatoid artrit
- Sjögren sendromu
- Sistemik lupus eritematozus
- Sarkoidoz
- Poliarteritis nodoza
- Churg-strauss sendromu
- Wegener granülomatozu
- Temporal arterit

### **Paraproteinemiler**

- Monoklonal gammopatiler (multipl miyelom, anlamı belirsiz monoklonal gammopati, waldenstrom makroglobülinemi)
- Primer ve sekonder amiloidoz

- Kriyoglobulinemi

### **Kanser**

- Kemoterapi, paraneoplastik etki ile (küçük hücreli akciğer kanseri, lenfoma ve diğer karsinomlar)

### **Kalıtımsal**

- Charcot-marie-tooth hastalığı
- Fabry hastalığı
- Familyal amiloid polinöropati
- Porifiria
- Refsum hastalığı

Başlıca nedenler arasındadır(26,27).

## **2.2.1. Klinik**

Polinöropatilerde genellikle simetrik klinik bulgular ortaya çıkar. Bir çok polinöropati tablosunun altında yatan aksonal dejenerasyon süreci, periferik sinir aksonlarının distalden başlayarak proksimale doğru ilerleyen hasarı ile seyredir. Bunun nedeni hücre gövdesinin akson distali için gerekli proteinleri ve enzimleri üretememesi ya da aksonal transport sistemindeki bozukluk olabilir. Bu durumda periferik nöropati bulguları en uzun aksonların ulaştığı ekstremitelerde distallerinden başlayarak ilerler. Polinöropatilerin bu tipik görünümünde duyu belirti alt ekstremitelerde distallerinden başlayan ağrı ve parestezilerdir. Hastalık ilerledikçe yakınmalar alt ekstremitelerde proksimale ilerlerken üst ekstremitelerde distallerinden başlar ve zaman içinde burada da proksimale yayılır.

Nörolojik muayenede ekstremitelerde eldiven ve çorap tarzında duyu kusuru saptanır. Kas kuvvetsizliği varsa, öncelikle alt daha sonra üst ekstremitelerde distallerindedir. Tendon reflekslerinin azalması veya kaybolması da ekstremitelerde distallerinden başlar. Aşıl reflekslerinin kaybını zaman içinde diğer tendon reflekslerinin azalması izler. Polinöropatide klinik tablo tutulan sinir liflerinin

özelliğine, tutuluşun şekline ve derecesine göre kendini belli eder. Eğer motor lifler tutulmuş ise sıklıkla distal el ve ayak kaslarında parezi ve atrofiler saptanır. Ancak parezi ve atrofinin şiddeti polinöropatinin sinirde demyelinizasyon veya aksonal dejenerasyon yapıp yapmadığına göre değişir. Eğer aksonal dejenerasyon ön planda ise kas atrofi ve parezileri daha sık görülür.

Duyusal sinir lifleri belirgin olarak tutulmuş ise hastada arefleksi, ekstremitelerde distallerinde duyu kusuru ön plandadır. Bunlara bazen altta belirgin vibrasyon/pozisyon duyu yitimi de eklenir. Bazen sensoriyal ataksi tabloya eklenir(26,27).

### **2.2.2. Tanı**

Polinöropatilerde tanı, bir hastada polinöropati tablosunun varlığının gösterilmesi ve daha sonra bunun hangi nedene bağlı olduğunun ortaya konmasından ibarettir. Bir hastada temel olarak amaçlanan, tedavisi olanaklı olan bir polinöropatinin belirlenmesidir. Bu nedenle hastada polinöropati varlığı saptandıktan sonra kan ve idrar tetkikleri, radyolojik tetkikler, lomber ponksiyon, sinir biyopsisi ve elektrofizyolojik testler polinöropatinin etyolojik nedenlerini aydınlatmada kullanılabilir(25,26,27).

#### **a- Elektrofizyolojik testler**

Hastaların değerlendirilmesinde en önemli objektif yöntemlerden biridir. Bu yöntem klinik tanının doğrulanmasında, karakteristik elektrofizyolojik değişikliklerin tanımlanmasında, hastalığın progresyonunun ya da remisyonunun izlenmesinde ve asemptomatik vakaların saptanmasında önemlidir. Bu test yardımı ile aksonal ve demiyelinizan nöropatiler arasında ayırım yapmak, böylece ayırıcı tanı listesini önemli ölçüde daraltmak mümkün olmaktadır. EMG incelemesi özellikle sinir ileti hızlarının ölçümü hakkında bilgi verir. Standart bir değerlendirmede median, ulnar, peroneal ve posterior tibial sinirlerin distal motor latansı, ileti hızı, amplitüdü; ulnar, median ve sural sinirlerin afferent liflerinin duyusal latansı, ileti hızı ve amplitüdü değerlendirilir(28,29).

### **b- Sinir biyopsisi**

Sinir biyopsisi oldukça az sayıdaki nöropati nedeninin tanısı için gereklidir. Sinir biyopsisinin tanısal değeri taşıdığı durumların başında vaskülitte bağlı nöropatiler ve amiloid nöropatileri gelir(28,29).

### **c- Lomber ponksiyon**

İnflamatuvar demiyelinizan poliradikülonöropatiler ve sinir köklerinde tutulmanın olduğu diğer bazı periferik nöropatilerde BOS proteini artar. Meningeal karsinomatozis ve lenfomatozise bağlı poliradikülopati ile seyreden olgularda BOS'ta habis hücrelere rastlanabilir(28,29).

## **2.3. Kanser ve Nöropati**

Periferik nöropati kansere bağlı nörolojik komplikasyonlar arasında en yaygın olanıdır. Kanser hastalarında periferik sinir sistemi bozukluğunun birçok nedeni vardır. Bunlar; tümör infiltrasyonu, kanser tedavisine bağlı nörotoksite, beslenme yetersizlikleri metabolik bozukluklar ve paraneoplastik nedenler sayılabilir.

### **2.3.1. Paraneoplastik nedenler**

Paraneoplastik bozukluklar tümörün direkt etkisi ile değil uzak etkileri ile oluşur. Paraneoplastik bozukluk santral ve periferik sinir sisteminin herhangi bir bölümünü etkileyebilir(30). Paraneoplastik polinöropati ilk kez Denny-BROWN (1948) tarafından hızlı progresif duyuşsal nöropati ve ataksi ile bulgu veren 2 hastanın otopsisinde küçük hücreli akciğer tümörünün tespit edilmesi ve dorsal kök gangliyonunda dejenerasyon ve nöron kaybının görülmesi ile belirlenmiştir.

Paraneoplastik nöropati kansere bağlı diğer nörolojik komplikasyonlarla karşılaştırıldığında oldukça nadirdir ancak çeşitli nedenlerle klinik öneme sahiptir.



Bunlar;

- a) Alta yatan tümörün tanısı konulmasında ipucu verebilir.
- b) Genellikle kalıcı ve şiddetli nörolojik morbiditeye yol açabilir.
- c) Erken tanı başarılı tümör tedavisi ve olumlu nörolojik sonuç olasılığını artırmaktadır.

Paraneoplastik nöropati çoğunlukla belirli neoplazmlarda görülür. Erişkinlerde en sık küçük hücreli akciğer kanserinde görülür. Buna rağmen paraneoplastik nöropati hastaların %1-3 oranında görülür(31). Meme, over, lenfoma, germ hücreli tm, timoma da da paraneoplastik nöropati görülebilir.

### **a- Etiyoloji**

Çoğu paraneoplastik nörolojik bozuklukların otoimmün hastalıklar olduğuna inanılmaktadır.1980'li yılların ortalarından beri paraneoplastik nöropati olan hastaların serumlarında antinöronal antikolar saptanmaya başlanmıştır. Bu antikolar hem paraneoplastik bozukluğu hemde tümör türleri için yol gösterici olmuştur. Son kanıtlar bazı paraneoplastik nöropatilerde hücresel aracılı otoimmün mekanizmaların rol aldığı ima edilmektedir. Ancak çoğu vakada alta yatan immünopatojenik mekanizma bilinmemektedir(32).

Paraneoplastik periferik sinir mikrovaskülit; lenfoma, akciğer, prostat, endometrium, böbrek, mide kanserlerinde periferik nöropatiye neden olabilmektedir. Yapılan sural sinir biyopsi ve otopsi çalışmalarında epinöral damar duvarında mono nükleer hücre infiltrasyonu, sinir liflerinde dejenerasyon gösterilmiştir(33,34).

### **b- Paraneoplastik nöropati de tanımlanmış antinöronal antikolar**

**1) Tip1 anti nöronal nükleer otoanikor (ANNA-1/anti-Hu):** 35-40 Kd nükleer proteinlerden oluşan RNA bağlama fonksiyonu olan nöronlara spesifik olan hu proteinlerine bağlanan serum Ig G yapısında antikordur. Hu proteinleri nöronlara spesifiktir, ancak çoğunlukla küçük hücreli akciğer kanseri olmak üzere diğer kanser hücrelerinden de exprese edilirler.

Anti hu antikorları sıklıkla arka kök ganglionlarında hasar oluşturarak subakut duyusal polinöropatiye neden olurlar. Anti hu antikoru pozitifse ve nöropati varsa özellikle küçük hücreli akciğer kanseri olmak üzere hemen daima neoplazm mevcuttur. Ancak ilk değerlendirmede hastaların %50 sinde neoplazm saptanır. Neoplazm saptanmayan vakalarda antikorun tümör gelişimini inhibe ettiğini ve bu nedenle tümörün geç ortaya çıktığı belirtilmektedir(35). Luccihinetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 162 malignite hastasının %88' inde anti hu antikorları saptanmış, bu hastaların %81'i küçük hücreli akciğer kanseri olduğu belirtilmiştir(36). Hastaların neredeyse tamamında sigara içme hikâyesi mevcuttu. Bu antikorlar kadınlarda erkeklere oranla daha fazla saptanmıştır. Prostat, meme, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, lenfoma, melanom kanserlerinde de anti hu antikorları saptanmıştır. Anti hu pozitif hastaların %97' sinde küçük hücreli akciğer kanseri tanısı konulmadan önce paraneoplastik bozukluk olduğu belirtilmektedir(36).

Anti hu pozitif hastalarda görülen en sık nöromusküler problem nöropatidir(%72), bunların %40 duyusal , %30 mixt (sensorimotor), %2 motor, %18 otonom nöropatidir. Daha az sıklıkla kranial nöropatiler, Lambert-eaton sendromu, poliradikulopati, motornöronopati, brakial plexopati ve myelopati görülebilmektedir(36).

**2) Tip2 antinöronal nükleer otoantikor (ANNA-2/anti-Rİ/nova):** RNA bağlama fonksiyonu olan nöronlara spesifik intraselüler Rİ proteinlerine karşı oluşan antikordur(35). Bu antikorlar çok nadir meme, jinekolojik ve küçük hücreli akciğer kanserleriyle ilişkilidir. Çoğunlukla beyin sapı ensefaliti, serebellar fonksiyon bozukluğu ve nadiren periferik nöropatiye neden olurlar(37).

**3) Anti nöronal stoplazmik otoantikor (anti -yo):** Fonksiyonu tam olarak bilinmeyen stoplazmik nöronal CRD1 proteinine karşı oluşan antikordur(35). Genellikle over ve meme kanserleriyle ilişkilidir ve çoğunlukla serabeller ataksi ye neden olurlar. Bu hastalarda % 6 oranında periferik nöropati görülebilir(38).

**4) Anti amphiphysin oto antikor:** Sinaptik veziküller görevi gören amphihysin proteine karşı oluşan antikordur. Sıklıkla meme kanseri olan hastalarda saptanır ve ensefalomiyelite neden olur. Çok nadirde olsa küçük hücreli akciğer kanserli

hastalarda saptanır ve sensorial ya da sensorimotor periferik nöropatiye neden olur (39).

**5) Anti CV2 oto antikör:** Nöron ve oligodentrosit stoplazmasında bulunan CV2 proteinlerine karşı oluşan antikörlerdir. Sıklıkla küçük hücreli akciğer kanseri ve timomalarda saptanır polinöropati, limbik ensefalit ve serabeller ataksiye neden olur(35).

### **2.3.2. Kanser infiltrasyonuna bağlı gelişen nöropati**

Tümörler doğrudan periferik sinirleri infiltre ederek nöropati yapabilirler. Brakial plexus, lumbosakral plexus, leptomeningeal metastazlar ile nöropati yaparlar. En sık lenfomalarda görülür(40). Lenfoma tanısı konulmadan önce hastaların yarısında nörolojik septomlar olduğu bildirilmiştir. Hastalarda en sık subakut progresif asimetrik polinöropati ya da poliradikülopati görülür. Çok az vakada Gullian barre benzer hızlı ilerleyen polinöropati görülür. Elektrofizyolojik testlerde nonspesifik aksonal veya axonal/demiyelizan özellik gösterir. Kesin tanı sinir biyopsisi ile konur. Hastalarda steroid ve kemoterapi ile önemli nörolojik düzelme görülebilir(41).

### **2.3.3. Radyoterapiye bağlı gelişen nöropati**

Periferik sinirler radyoterapiye oldukça dirençlidirler ancak brakial, lumbosakral plexuslar yaralanmaya hassastırlar(41).

### **2.3.4. Kemoterapiye bağlı gelişen nöropati**

Nöropati sisplatin, vinkristin, paclitaxel dahil olmak üzere kullanılan çok sayıda kemoterapik ajanların doz sınırlamasına neden olur.

**Vinka alkaloidleri:** Vinkiristin doza bağımlı olarak sıklıkla sensorimotor aksonal polinöropatiye neden olur. Nöronlarda mikrotübül oluşumu ve aksoplazmik transportun bozulması ile aksonal dejenerasyona yol açtığı düşünülmektedir. Vinkiristin tedavisi alan neredeyse tüm hastalarda nöropati gelişmektedir(41).

**Sisplatin:** Özellikle duyuusal nöropatiye neden olur. Nöropatinin sıklığı kümülatif sisplatin dozuna bağlıdır. Arka kök ganglion duyu nöronlarının aksonları üzerine doğrudan toksik etki yaparak duyuusal nöropatiye neden olur. Hastalarda subakut distal uyuşukluk, parestezi, disestezi, arefleksi, duyuusal ataksiye neden olur(41).

**Oxaliplatin:** İlaç infüzyonu sırasında geçici perioral ve akral disestezi görülebilir. Kalıcı duyuusal polinöropati yüksek dozlarda olur(42). Nöropati sisplatin kadar uzun ve şiddetli olmaz.

**Karboplatin:** Nöropatiye çok daha az neden olur, özellikle sisplatin tedavisi alan hastalarda sonrasında yüksek doz karboplatin tedavisi aldığıında nöropati geliştiği bildirilmiştir(43).

**Taxan:** Paklitaxel ve Dosetaxel doza bağımlı olarak sıklıkla sensorial ve sensorimotor aksonal polinöropati yaparlar(44,45). Mikrotübüller üzerin de hasar oluşturarak aksonal hasar yaparlar. Duyusal belirtiler genellikle distallerde uyuşukluk ve disestezidir. Belirti ve bulgular ilaç kesildikten sonra birkaç hafta devam edebilir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 01 Ocak 2011 ile 31 Aralık 2011 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji polikliniğine başvuran yeni tanı almış 15'i küçük hücreli 25' i küçük hücreli dışı akciğer kanserli toplam 40 hasta ile aynı yaş grubundan sağlıklı erişkin 40 olgu (kontrol grubu) toplam 80 olgu çalışmaya alındı. Çalışma projesi Çalışma projesi Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Hastalar yapılacak tetkikler konusunda bilgilendirildi ve yazılı onay formu ile izin alındı. Çalışmamızda yeni tanı almış akciğer kanserli hastalar kemoterapi ve radyoterapi almadan önce çalışmaya alınmıştır. Hasta ve kontrol grubunda polinöropati yapabilecek başka hastalığı olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmaya alınmama kriterleri **Tablo 4**'te belirtilmiştir.

**Tablo 4.** Çalışmaya alınmama kriterleri

Diabetes mellitus olanlar	Amiloidozisi olanlar,
Tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar	İkincil bir malignitesi olanlar
Renal fonksiyon bozukluğu olanlar	Kalp pili olan hastalar
Kronik karaciğer Hastalığı olanlar	Nörotoksik ilaç kullananlar
B12, folik asit, vitamin düşüklüğü olanlar	Gönüllü olmayanlar
Kemoterapi ve radyoterapi başlanmış olanlar	Kronik alkol alımı olanlar
Kollojen doku hastalığı olanlar	Malabsorbsiyon sendromları (çölyak vb.)
Hepatit B ve hepatit C hastalığı olanlar	Kronik akciğer hastalığı olan hastalar

Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubunun aynı nörolog tarafından nörolojik muayeneleri ve elektromyografik (EMG )incelemeleri yapıldı.

Nörolojik muayenede duyu muayenede yüzeysel duyu, ağrı duyusu ve derin duyu (vibrasyon duyusu) incelendi. Özellikle eldiven- çorap tarzı duyu kusuru saptanması nedeni ile bu alanlarda hipoestezi, hiperalzeji ve allodini araştırıldı. Motor muayenede ekstremitelerin proksimal ve distal kas gücü, kas atrofisi

değerlendirildi. Üst ve alt ekstremitelerde derin- tendon refleksi bakıldı. Nöroloji Polikliniği Elektrofizyoloji Laboratuvarında Nihon Cohden. EMG cihazı kullanıldı. EMG incelemesinde motor ileti çalışmasında üst ekstremitede N. Ulnaris, alt ekstremitede N. Tibialis'in sinir ileti hızı ve bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdü değerlendirildi. Duyusal ileti çalışmasında üst ekstremitede ulnar sinir duyusal ileti hızları ve duyusal aksiyon potansiyelleri ölçüldü. Alt ekstremitede ise sural sinir ileti hızı ve duyusal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) ölçüldü.

Bireylerde sıklıkla karpal tünel sendromuna bağlı bilek düzeyinde N. Medianus siniri zedelenmesi görüldüğünden, çalışmamızda N. Medianus sinir ileti çalışmaları kullanılmadı. N. Ulnaris, N. Tibialis posterior ve N. Suralis yanıtları değerlendirildi.

Polinöropati tanısı Motor sinir ileti çalışmalarında üst ekstremitede sinir ileti hızı 50 m/sn, alt ekstremitede 40 m/sn altında ve N. ulnaris amplitüd (BKAP) 4 mV altında, N. Tibialis posterior BKAP 4 mV altında ise; Duyusal sinir ileti çalışmalarında üst ekstremitede sinir ileti hızı 50m/sn, alt ekstremitede 40m/sn altında ve N. Ulnaris DSAP 15 mV, N. Suralis DSAP 10 mV altında ise kabul edildi.

Sinir ileti incelemeleri hasta grubu ile kontrol grubu arasında, küçük hücreli akciğer kanserli hastalar ile kontrol grubu, küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar ile kontrol grubu ve küçük hücreli ile küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Akciğer kanser tanılı hastaların nörolog tarafından EMG ve nörolojik muayeneleri tek tek değerlendirilerek polinöropati olan hastalar belirlendi. Polinöropati olan hastalar ile olmayan hastalar, yaş cinsiyet, VKİ, sigara kullanımı, patolojik tip ve tümör evresi verileri kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

### **İstatistiksel değerlendirme:**

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package For Social Science) 13.0 programı kullanıldı. Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı tanımlayıcı istatistiksel ölçütlerle (ortalama, standart sapma, median) yapılmıştır. İki grubun ortalamalarının karşılaştırmasında normal dağılıma uygunluk testlerine göre; normal

dağılıma uygun olanlara Student t testi, uygun olmayanlara Mann Whitney U testi yapılmıştır. Gruplar arası oranların karşılaştırılmasında ise ki-kare testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık (p değeri) düzeyi için sınır 0,05 olarak alındı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda yer alan 15 küçük hücreli 25 küçük hücreli dışı toplam 40 akciğer kanserli hastanın 33'ü erkek (%82,5), 7'si kadındı (%17,5). Yaş ortalaması 58±10 idi. Kontrol grubu olarak alınan 40 olgunun 27'si erkek (%67,5) 13'ü kadındı (%32,5). Yaş ortalaması 56 ±9 idi. Hastaların vücut kitle indexi (VKİ) ortalama 24±4 idi. Hastaların 28 'i (%70) sigara kullanıyordu.

**Tablo 5.** Demografik özellikler

	Hasta (n:40)	Kontrol (n:40)	p değeri
Yaş	58±10	56±9	0,228
Erkek	33 (%82,5)	27 (%67,5)	
Cinsiyet			0,197
Kadın	7 (%17,5)	13 (%32,5)	

P<0.05

Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir(P=0,228).

Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir(P=0,197).

**Tablo 6.** Klinik özellikler

	<b>KHAK (n:15)</b>	<b>KHDAK (n:25)</b>	<b>Toplam(%)</b>
<b>Sigara kullanımı</b>	11	17	28 (%70)
<b>Asbest maruziyeti</b>	0	2	2 (%5)
<b>Kemik tutulumu</b>	5	4	9 (%22,5)
<b>Hiperkalsemi</b>	0	2	2 (%5)
<b>Çomak parmak</b>	3	7	10 (%25)
<b>Artrit</b>	0	0	
<b>VCSS</b>	1	0	1 (%2,5)
<b>Tromboz</b>	0	0	
<b>Metastaz</b>	10	16	26 (%65)
<b>Kilo kaybı</b>	4	9	13 (%32,5)
<b>Kaşeksi</b>	2	4	6 (%15)
<b>Ateş</b>	0	2	2 (%5)

Çalışmamızda Akciğer kanserlerinde sık görülebilen klinik özellikler **Tablo 6** da gösterilmiştir. Hastaların 28' i (%70) sigara kullanıyordu. 2 (%5) hastada asbest maruziyeti mevcuttu. 9 (%22,5) hastada kemik metastazı mevcuttu. 2 (%5) hastada hiperkalsemi saptandı. 10 (%25) hastada çomak parmak mevcuttu. 26 (%65) hastada uzak metastaz mevcuttu. 1 hastada VCSS mevcuttu. 13 (%32,5) hastada kilo kaybı mevcuttu. 6 (%15) hastada kaşeksi gelişmişti. Hastalarda tromboz ve artrit saptanmadı. 2 (%5) hastada ateş mevcuttu.



**Tablo 7.** EMG ile ölçülen motor sinir ileti parametrelerin akciğer kanser hastaları ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

Motor sinir	Hasta (n:40)	Kontrol (n: 40)	P değeri
Ulnar H (m/s)	56,6±6,3	61,9±5,2	0,001*
Ulnar A (mV)	10,8±3,4	13,8±3,1	0,001*
Tibial H (m/s)	42,7±4,4	46,2±4,7	0,001*
Tibial A (mV)	8,7±3,9	11,5±4,9	0,013*

P<0,05, A: Amplitüd, H: İleti hızı

Akciğer kanserli hastalar ile kontrol grubu ulnar sinir motor ileti hızı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Akciğer kanserli hastalarda ileti hız ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur(P =0,001).

Akciğer kanserli hastalar ile kontrol grubu ulnar sinir motor amplitüd ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Akciğer kanserli hastalarda amplitüd ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur(P=0,001).

Akciğer kanserli hastalar ile kontrol grubu tibial sinir motor ileti hızı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Akciğer kanserli hastalarda ileti hız ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur(P=0,001).

Akciğer kanserli hastalar ile kontrol grubu tibial sinir motor amplitüd ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir akciğer kanserli hastalarda amplitüd ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur(P=0,013).

**Tablo 8.** EMG ile ölçülen duyuşal sinir ileti parametrelerinin akciğer kanser hastaları ve kontrol grubunda karşılaştırılması

Duyusal sinir	Hasta (n:40)	Kontrol (n:40)	P değeri
Ulnar H (m/s)	47,4±14,6	57,4±5,5	0,001*
Ulnar A (mV)	19±13,5	30,1±10,9	0,001*
Sural H (m/s)	38,1±12,5	43,6±3,6	0,021*
Sural A (mV)	9,3±6,6	15,6±7,2	0,001*

P<0,05, A: Amplitüd, H: İleti hızı

Akciğer kanserli hastalar ile kontrol grubu ulnar sinir duyuşal ileti hızı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Akciğer kanserli hastalarda ileti hız ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur(P=0,001).

Akciğer kanserli hastalar ile kontrol grubu ulnar sinir duyuşal amplitüd ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Akciğer kanserli hastalarda amplitüd ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur(P=0,001).

Akciğer kanserli hastalar ile kontrol grubu sural sinir duyuşal ileti hızı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Akciğer kanserli hastalarda ileti hız ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur(P=0,021).

Akciğer kanserli hastalar ile kontrol grubu sural sinir amplitüd ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Akciğer kanserli hastalarda amplitüd ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur (P=0,001).

**Tablo 9.** EMG ile ölçülen motor sinir ileti parametrelerin KHAK hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

Motor sinir	KHAK (n:15)	Kontrol (n:40)	P değeri
Ulnar H (m/s)	58,3±6,5	61,9±5,2	0,039*
Ulnar A (mV)	10,8±4,2	13,8±3,1	0,006*
Tibial H (m/s)	43,06±5,6	46,2±4,7	0,025*
Tibial A (mV)	7,8±4,5	11,5±4,9	0,019*

P<0,05, KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri, A: Amplitüd, H: İleti hızı

KHAK hastalar ile kontrol grubu ulnar sinir motor ileti hızı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. KHAK hastalarda ileti hız ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur(P=0,039).

KHAK hastalar ile kontrol grubu ulnar sinir motor amplitüd ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. KHAK hastalarda amplitüd ortalamaları kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur(P=0,006).

KHAK hastalar ile kontrol grubu tibial sinir motor ileti hızı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. KHAK hastalarda ileti hız ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur(P=0,025).

KHAK hastalar ile kontrol grubu tibial sinir motor amplitüd ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. KHAK hastalarda amplitüd ortalamaları kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur(P=0,019).

**Tablo 10.** EMG ile ölçülen duyuşal sinir ileti parametrelerin KHAK hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

Duyusal sinir	KHAK (n:15)	Kontrol (n:40)	P değeri
Ulnar H (m/s)	45,07±19,1	57,4±5,5	0,002*
Ulnar A (mV)	17,3±10	30,1±10,9	0,001*
Sural H (m/s)	38,8±12,3	43,6±3,6	0,294
Sural A (mV)	8,1±6,2	15,6±7,2	0,001*

P<0,05, KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri, A: Amplitüd, H: İleti hızı

KHAK hastalar ile kontrol grubu ulnar sinir duyusal ileti hızı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. KHAK hastalarda ileti hız ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur(P=0,002).

KHAK hastalar ile kontrol grubu ulnar sinir duyusal amplitüd ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. KHAK hastalarda amplitüd ortalamaları kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur(P=0,001).

KHAK hastalar ile kontrol grubu sural sinir duyusal ileti hızı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir(P=0,294). Amplitüd ortalamaları kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur(P=0,001).

**Tablo 11.** EMG ile ölçülen motor sinir ileti parametrelerin KHDAK hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

Motor sinir	KHDAK (n:25)	Kontrol (n:40)	P değeri
Ulnar H (m/s)	55,6±6,1	61,9±5,2	0,001*
Ulnar A (mV)	10,8±2,9	13,8±3,1	0,001*
Tibial H (m/s)	42,6±3,6	46,2±4,7	0,002*
Tibial A (mV)	9,2±3,4	11,5±4,9	0,071*

P<0,05, KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, A: Amplitüd, H: İleti hızı

KHDAK hastalar ile kontrol grubu ulnar sinir motor ileti hızı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. KHDAK hastalarda ileti hız ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur(P=0,001).

KHDAK hastalar ile kontrol grubu ulnar sinir motor amplitüd ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. KHDAK hastalarda amplitüd ortalamaları kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur(P=0,001).

KHDAK hastalar ile kontrol grubu tibial sinir motor ileti hızı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. KHAK hastalarda ileti hız ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur(P=0,002).

KHDAK hastalar ile kontrol grubu tibial sinir motor amplitüd ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir(P=0,071).

**Tablo 12.** EMG ile ölçülen duyuşal sinir ileti parametrelerin KHDAK hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

Duyusal sinir	KHDAK (n:25)	Kontrol (n:40)	P değeri
Ulnar H (m/s)	48,8±11,3	57,4±5,5	0,001*
Ulnar A (mV)	20,1±15,3	30,1±10,9	0,001*
Sural H (m/s)	37,7±12,8	43,6±3,6	0,013*
Sural A (mV)	10,08±6,9	15,6±7,2	0,003*

P<0,05 KHDAK: küçük hücreli dışı akciğer kanseri, A: amplitüd, H: ileti hızı

KHDAK hastalar ile kontrol grubu ulnar sinir duyuşal ileti hızı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. KHDAK hastalarda ileti hız ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur(P=0,001).

KHDAK hastalar ile kontrol grubu ulnar sinir duyuşal amplitüd ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. KHDAK hastalarda amplitüd ortalamaları kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur(P=0,001).

KHDAK hastalar ile kontrol grubu sural sinir duyuşal ileti hızı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. KHDAK hastalarda ileti hız ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur(P=0,013).

KHDAK hastalar ile kontrol grubu sural sinir duyuşal amplitüd ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. KHDAK hastalarda amplitüd ortalamaları kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur(P=0,003).

**Tablo 13.** EMG ile ölçülen motor sinir ileti parametrelerin KHAK ve KHDAK hastalarda karşılaştırılması

Motor sinir	KHAK (n:15)	KHDAK (n:25)	P değeri
Ulnar H (m/s)	58,3±6,5	55,6±6,1	0,190
Ulnar A (mV)	10,8±4,2	10,8±2,9	0,962
Tibial H (m/s)	43,06±5,6	42,6±3,6	0,868
Tibial A (mV)	7,8±4,5	9,2±3,4	0,376

P<0,05, KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri, KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, A: Amplitüd, H: İleti hızı

KHAK ve KHDAK hastaların motor sinir, ileti hız ve amplitüd ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir(P>0,005).

**Tablo 14.** EMG ile ölçülen duyuşal sinir ileti parametrelerin KHAK ve KHDAK hastalarda karşılaştırılması

Duyuşal sinir	KHAK (n:15)	KHDAK (n:25)	P değeri
Ulnar H (m/s)	45,07±19,1	48,8±11,3	0,978
Ulnar A (mV)	17,3±10,1	20,1±15,3	0,679
Sural H (m/s)	38,8±12,3	37,7±12,8	0,489
Sural A (mV)	8,1±6,2	10,08±6,9	0,267

P<0,005, KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri, KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, A: Amplitüd, H: İleti hızı

KHAK ve KHDAK hastaların duyuşal sinir, ileti hız ve amplitüd ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir(p>0,005).

Çalışmaya aldığımız 40 akciğer kanserli hastaların 25 (%62,5) 'inde polinöropati saptadık. Bu hastaların 8 'i KHAK, 17 'si KHDAK idi. Polinöropati saptanan hastaların yaş ortalaması 61,1 ± 8,9 olup 21' i erkek 4' ü kadın hastaydı. 10 hastada

duyusal özellikte polinöropati saptandı. Bu hastaların 4' ü KHAK, 6 'sı KHDAK hastalardı. 15 hastada duyusal – motor (mikst) özellikte polinöropati saptandı. Bu hastaların 4 'ü KHAK, 11'i KHDAK hastalardı. Hastaların hiçbirinde saf motor polinöropati saptanmadı.

**Tablo 15.** Polinöropati saptanan ve saptanmayan hastaların demografik ve patolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	<b>Grup 1 (n:25)</b>	<b>Grup2 (n:15)</b>	<b>P değeri</b>
Yaş	61,1 ± 8,9	53,9 ± 9,3	0,019*
Cinsiyet			
<b>Erkek</b>	21 (%63,6 )	12 (%36,4)	0,533
<b>Kadın</b>	4 (%57,1)	3 (%42,9)	
Sigara kullanımı			
<b>Var</b>	19 (%67,9)	9 (%32,1)	0,311
<b>Yok</b>	6 (%50,0)	6 (%50,0)	
VKİ	24,5 ± 4,3	23.0 ± 3,9	0,292
Tümörün tipi			
<b>KHAK</b>	8 (%53,3)	7 (%46,7)	0,555
<b>KHDAK</b>	17 (%68,0)	8 (%32,0)	

P<0,005, Grup1: Polinöropati saptanan hastalar, Grup 2: Polinöropati saptanmayan hastalar

Polinöropati olan hastalar ile olmayan hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Polinöropati saptanan hastaların yaş ortalaması polinöropati olmayanlara göre yüksek saptandı(P=0,019). İki grup arasında cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık saptanmadı(P=0,533). İki grup arasında sigara kullanımı yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık saptanmadı(P=0,311). İki grup vücut kitle indeksi (VKİ) yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık

saptanmadı(P=0,292). İki grup tümör patolojik tipi yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık saptanmadı(P=0,555).

**Tablo 16.** KHDAK hastaların evrelerine göre polinöropati sıklığı

	<b>Grup1a (n:17)%</b>	<b>Grup 2a (n:8)%</b>
<b>EVRE 1</b>	1 (%100)	0 (%0)
<b>EVRE 2</b>	1 (%50)	1 (%50)
<b>EVRE 3</b>	4 (%66,7)	2 (%33,3)
<b>EVRE 4</b>	11 (%68,8)	5 (%31,3)

Grup 1a: PNP olan KHDAK, Grup 2a: PNP olmayan KHDAK

Çalışmaya alınan KHDAK hastaların evre 4, 16 hastanın 11 (%68,8) 'inde, evre3, 6 hastanın 4 (%66,7)'ünde, evre2, 2 hastanın 1 (%50)'inde, evre 1, 1 (%100) hastada polinöropati saptandı.

**Tablo 17.** KHAK hastaların evrelerine göre polinöropati sıklığı

	<b>Grup1b</b>	<b>Grup2b</b>	<b>P değeri</b>
<b>Sınırlı evre</b>	3 (%60,0)	2 (%40,0)	1,000
<b>Yaygın evre</b>	5 (%50,0)	5 (%50,0)	

P<0,005, Grup 1b: PNP olan KHAK, Grup 2b: PNP olmayan KHAK

Çalışmaya alınan KHAK hastaların sınırlı evre, 5 hastanın 3 (%60)'ünde yaygın evre, 10 hastanın 5 (%50)'inde polinöropati saptandı. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(P=1,000).



## 5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri, her iki cinste en sık kansere bağlı mortalite nedenidir. Dünya çapında yılda yaklaşık 1.3 milyon insan akciğer kanserinden ölmektedir(1). Kanserli olgularda görülen nöropatiler genellikle tedavi yan etkileri, metabolik bozukluklar, leptomeningeal metastaz veya tümör hücrelerinin doğrudan invazyonu gibi nedenler ile ortaya çıkmaktadır(46). Paraneoplastik polinöropati malignitelere bağlı veya birlikte ortaya çıkan ender olmakla birlikte, kanser hastalarının yaklaşık %1-3 'inde görülen klinik tablodur(31). Malignite süresi ve hastalık evresi, tedaviye bağlı yan etkiler ve nöropati tanısının klinik veya elektrofizyolojik bulgulara göre değerlendirilmesi gibi etkenler paraneoplastik nöropati görülme sıklığının net olarak belirlenememesine neden olmaktadır. Genellikle subakut veya kronik başlangıçlıdır ve spesifik olmayan duyuşsal semptomlar ön plandadır. En sık küçük hücreli akciğer kanseri, daha ender olarak da diğer organ malignitelerine (gis, meme, prostat, KHDAK, hemotolojik maligniteler vb.) sekonder olabilir(47).

Çalışmamızda 25 küçük hücre dışı, 15 küçük hücreli akciğer kanseri olan hasta polinöropati açısından EMG ve klinik olarak değerlendirildi. 25 küçük hücre dışı akciğer kanseri hastasının 17'sinde, 15 küçük hücreli akciğer kanserinin 8'inde EMG ile polinöropati tespit edildi. Bu hastalarda klinik olarak belirgin polinöropati bulgusu saptanmadı. 21'i erkek, 4'ü kadın hastada polinöropati tespit edildi. Polinöropati saptanan hastaların yaş ortalaması  $61\pm 8,9$  saptanmayan hastaların yaş ortalaması  $53\pm 9,3$ ' idi. Polinöropati olan ve olmayan hastalar yaş ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $P<0,05$ ). Polinöropati gelişen grupta yaş ortalaması daha yüksek tespit edildi. Literatürde küçük hücreli akciğer kanseri olgularında polinöropati sıklığı küçük hücre dışı akciğer kanserine göre daha fazla görülmesine rağmen çalışmamızda iki grup arasında tümör tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Bu durumu hasta sayısının az olması ile açıklayabiliriz.

Sigara kullanımı ve VKi ile polinöropati arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi. Hastalığın evresi ile polinöropati karşılaştırıldığında küçük hücre dışı akciğer kanserinde evre 3 ve 4 hastalarda evre 1-2'ye göre daha fazla polinöropati saptandı. Polinöropati saptanan küçük hücreli akciğer kanserinde sınırlı

evre ve yaygın evre arasında anlamlı fark tespit edilmedi. McLeod ve ark. yaptığı çalışmada tümörün patolojik tipi, evresi, VKI gibi faktörler ile polinöropati arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir(48). 44 akciğer kanseri hastasında yapılan bir çalışmada hastalar tümörün patolojik tipi, evresi, VKI, yaş ve cinsiyet ile polinöropati arasında ilişkisi karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır(49).

Çalışmamızda yeni tanı almış akciğer kanseri hastalarına tedavi öncesinde EMG yapıldı. EMG’de üst ekstremitede ulnar sinir duyuşal ve motor, alt ekstremitede tibial sinir motor, sural sinir duyuşal ileti parametreleri bakıldı ve aynı yaş grubundan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Akciğer kanserli hastalar üst ekstremitede ulnar sinir motor, alt ekstremitede tibial sinir motor ileti hızları ortalamaları ve amplitüd ortalamaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüklük saptandı( $P<0,05$ ). Akciğer kanserli hastaların motor sinir ileti hızları kontrol grubundan daha yavaş ve amplitüdüleri düşük tespit edildi. Üst ekstremitede ulnar sinir duyuşal ve alt ekstremitede sural sinir duyuşal ileti hızları yavaşlamış, amplitüdüleri düşük bulundu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır( $P<0,05$ ).

KHDAK hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ulnar sinir motor, tibial sinir motor ileti hızları yavaşlamış ve amplitüdüleri düşük bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır( $P<0,05$ ). İki grup arasında ulnar sinir duyuşal ve sural sinir duyuşal ileti hızları ve amplitüdüleri karşılaştırıldığında KHDAK hastalarda ileti hızları yavaşlamış amplitüdüleri düşük olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır( $P<0,05$ ).

KHAK hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ulnar sinir motor, tibial sinir motor ileti hızları yavaşlamış amplitüdüleri düşük bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır( $P<0,05$ ). İki grup arasında ulnar sinir duyuşal ve sural sinir duyuşal ileti hızları ve amplitüdüleri karşılaştırıldığında ulnar sinir duyuşal ileti hızları yavaşlamış amplitüdüleri düşük bulunmuştur. İki grup ulnar sinir duyuşal ileti hızı ve amplitüd değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır( $P<0,05$ ). Sural sinir ileti hızları kontrol grubuna göre yavaşlamış ancak

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır( $P>0,05$ ). Sural sinir amplitüdü düşük tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır( $P>0,05$ ).

KHAK ve KHDAK hastalar motor ve duyuşal sinir ileti parametreleri yönünden karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamıza katılan 40 hastanın 25'inde (% 62,5) EMG ile periferik nöropati tespit edildi. 10 hastada duyuşal özellikte, 15 hastada duyuşal – motor özellikte periferik nöropati tespit ettik. Literatürde periferik paraneoplastik nöropatinin duyuşal, duyuşal – motor özellikte ortaya çıkması ile ilgili çelişkilili sonuçlar vardır. Bazı çalışmalarda duyuşal nöropatinin en sık görülen tip olduğu vurgulanırken bazı çalışmalarda duyuşal – motor özellikte nöropati daha sık bulunmuştur. Biz çalışmamızda duyuşal – motor özellikte nöropati daha sık tespit ettik.

Çalışmamızda polinöropati yapabilecek faktörler çalışma dışı bırakıldığı için sinir iletim çalışmasında tespit edilen değişikliklerin, büyük olasılıkla paraneoplastik nedenlerden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Periferik nöropati kanser hastalarında sık gözükmektedir. Periferik nöropati klinik olarak solid tümör olan hastaların yaklaşık %10-15'inde görülmektedir. Fakat EMG çalışmaları ile %35-50 hastada subklinik anormallik tespit edilmektedir(50).

Graus F ve arkadaşların yaptığı 144 hastanın akciğer kanseri olduğu 200 hastalık bir çalışmada nörolojik paraneoplastik sendromların ağırlıklı olarak duyuşal nöropati olarak saptanmıştır. %54 hastada duyuşal nöropati görülmüştür. Sensorimotor nöropati bu çalışmada %4 olarak tespit edilmiştir(51).

51 açıklanamayan duyuşal nöropatisi olan hastalar ile yapılan bir çalışmada duyuşal nöropati semptomlarının ortaya çıkışından ortalama 2 yıl sonra hastalarının üçte birinde kanser tanısı konulmuş. Bu çalışmada nöropati ve kanser arasında kuvvetli bir ilişki olduğu, duyuşal nöropatinin kanser tanısı öncesi ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır. Çalışmada açıklanamayan nöropati olgularında kanser riski nedeniyle uzun dönem takibi önerilmektedir(32).

Storsoein ve ark. yaptığı 187 idiyopatik periferik nöropati hastasının 14 yıllık takiplerinde hastaların 14'ünde kanser tespit edilmiş. Bu hastaların 4 tanesi küçük

hücreli akciğer kanseri olarak saptanmış. Hastalarının KHAK teşhisi ve nöropati semptomları başlangıcı arasında yaklaşık 1 yıllık bir süre olduğu görülmüş(52).

Paraneoplastik sendrom patofizyolojisinde yer aldığı düşünülen anti-Hu antikorunun pozitif tespit edildiği 20 hasta ile yapılan bir çalışmada fizik muayene ve elektrofizyolojik çalışmalar ile %70 duyuşal, %25 duyuşal ve motor nöropati saptanmış. Bu hastaların 13 tanesi KHAK olduğu görülmüş. KHAK hastalarının EMG çalışmalarında 7 tanesinde subakut nöropati, 4 tanesinde duyuşal – motor, 9 hastada duyuşal nöropati olarak tespit edilmiştir(53).

Turgut ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yeni tanı almış 44 akciğer kanseri hastasında kemoterapi ve radyoterapi öncesinde klinik bulgular ve EMG ile nöropati sıklığı bakılmış. 15 KHAK olgusunun 1 tanesinde, 29 KHDAK olgusunun 9 tanesinde EMG ile nöropati saptanmış. 10 periferik nöropati gelişen hastanın 3'ünde duyuşal, 7'sinde duyuşal-motor özellikte nöropati olduğu görülmüş(49). Çalışmamızla KHDAK daha sık polinöropati görülmesi ve duyuşal – motor özellikte daha sık tespit edilmesi ile benzerlik gösteren bu çalışmada periferik nöropati sıklığı % 22,7 olarak saptanmış. Bizim çalışmamızda periferik nöropati sıklığı daha fazla oranda tespit edildi (%62,5). Turgut ve ark nöropati çalışması yeni tanı almış evre 1-2 akciğer kanseri hastaları ile yapılırken biz çalışmamıza tüm evrelerden akciğer kanseri hastaları alındı. Çalışmamızda nöropati sıklığının fazla olması ileri evre akciğer kanseri olgularının daha yoğun olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda evre ve nöropati arasında anlamlı korelasyon olması bu veriyi desteklemektedir.

Erlington ve ark. yaptığı 150 KHAK hastasında nörolojik paraneoplastik sendromlar belirti ve bulgular ile araştırılmış. Şüpheli bulgu ve belirtileri olan hastalar ileri elektrofizyolojik çalışmalar ile değerlendirilmiş. 24 hastada daha çok vibrasyon kaybı ile kendini gösteren duyuşal bozukluklar saptanmış. Bu hastalara yapılan EMG incelemesinde 1 hastada duyuşal nöropati ile uyumlu bulgular tespit edilmiş(54).

## 6. SONUÇ

Paraneoplastik periferik nöropati kanser hastalarında sık görülmektedir. En sık küçük hücreli akciğer kanserinde görülmesine rağmen KHDAK, prostat, meme, nöroendokrin tümörlerde de görülebilmektedir. Hastalar tanı aşamasında nöropati açısından değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda KHDAK olgularında periferik nöropati sıklığı KHAK oranla daha fazla tespit edildi. Literatürde benzer bulgular mevcut olmasına rağmen bu hasta sayısının az olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda hastalık evresi ve hasta yaşı ile periferik nöropati arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi.

Çalışmamızda akciğer kanseri hastalarında %62 oranında polinöropati tespit edildi. KHAK grubunda 8 hastada, KHDAK grubunda 17 hastada periferik nöropati saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında akciğer kanseri grubunda elektrofizyolojik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi. Hasta seçiminde diğer nöropati yapan faktörlerin (DM, KBY, Vitamin eksikliği, tiroid fonksiyon bozukluğu v.s) çalışma dışı tutulması nedeniyle tespit edilen nörolojik bozukluğun paraneoplastik olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde nedeni açıklanamayan periferik nöropati olgularında uzun dönem takiplerinde kanser tanısı konulmuş. Periferik nöropatinin kanser tanısı öncesi ortaya çıkan bir bulgu olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle idiopatik periferik nöropati hastaları uzun dönem yakın takipte tutulmalıdır.

Periferik nöropati ve kanser arasında yakın bir ilişki mevcuttur. Tedavi öncesi kanser hastalarında nöropati saptamak kemoterapi seçimini, hastanın takibini, hayat kalitesini düzenlemekte hekime yardımcı olabilir.

Kanser hastaların takibinde nöropati gelişmesi tek başına kemoterapiye bağlı olarak düşünülmemelidir. Paraneoplastik nörolojik sendrom göz önünde bulundurulmalı ve hastalarda klinik olarak polinöropati saptanmasa bile elektrofizyolojik incelemeler ile polinöropati varlığı gösterilebilir.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Periferik nöropati kanser hastalarında kemoterapi, radyoterapi tedavileri, metabolik bozukluklar, beslenme yetersizliği, tümör infiltrasyonu, paraneoplastik nedenlere bağlı olarak görülebilmektedir. Paraneoplastik neden olarak otoimmün mekanizmaların etkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda yeni tanı almış akciğer kanserli hastalarda kansere bağlı polinöropati sıklığı ve ilişkili faktörleri araştırmayı hedefledik.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamızda Ocak 2011 ile Aralık 2011 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji polikliniğine başvuran yeni tanı almış 15'i küçük hücreli 25' i küçük hücreli dışı akciğer kanserli toplam 40 hasta ile aynı yaş grubundan sağlıklı erişkin 40 olguya EMG ve nörolojik muayene yapıldı. İki grup arasında sinir ileti parametreleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Polinöropati saptanan ve saptanmayan akciğer kanser tanılı hastalar tümör tipi, tümör evresi, yaş cinsiyet, VKİ, sigara kullanımı verileri kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Akciğer kanserli hastaların sinir ileti parametreleri ortalamaları kontrol grubuna göre düşük saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. KHAK ve KHDAK hastaların sinir ileti parametreleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi. Çalışmaya aldığımız 40 akciğer kanserli hastaların 25 (%62,5) 'inde 8'i KHAK 17'si KHDAK hastada EMG ile polinöropati saptandı. 10 hastada duyusal, 15 hastada duyusal-motor özellikte polinöropati saptandı. Tümör evresi ve yaş ile polinöropati arasında ilişki saptandı.

**Sonuç:** Polinöropati akciğer kanserinde sık gözükmetedir ve patogenezinde paraneoplastik faktörler yer almaktadır. Hastalarda klinik olarak polinöropati saptanmasa bile elektrofizyolojik incelemeler ile polinöropati varlığı gösterilebilir. Kanser hastalarında polinöropati nedenleri arasında paraneoplastik faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Akciğer kanseri, polinöropati, EMG

## 8. ABSTRACT

**Object:** Peripheral neuropathy may be seen in cancer patients depending on the causes such as chemotherapy and radiotherapy treatments, metabolic failures, nutrition deficiency, tumour infiltration and paraneoplastic diseases. It is considered that the autoimmune mechanisms are effective as the paraneoplastic reasons. In this study we aim to seek the frequency of cancer-related polyneuropathy in the newly diagnosed lung cancer patients.

**Material and Method:** In the study, a total of 40 newly diagnosed patients including 15 SCLC and 25 NSCLC cases who applied to the oncology polyclinic of Kocaeli University Medical School between January 2011 and December 2011 and a group of healthy adult subjects from the same age group both received EMG test and were neurologically examined. The nerve conduction parameters of the groups were statistically compared. The lung cancer patients with and without polyneuropathy were statistically compared in terms of types and stages of tumours, age, sex, body mass index (BMI) and smoking parameters.

**Findings:** The averages of nerve conduction parameters of lung cancer patients were detected low compared to the control group. The statistically significant difference was determined between the groups. No statistical difference was determined between the averages of nerve conduction parameters of SCLC and NSCLC patients. Polyneuropathy was determined in 25 (8 with SCLC and 17 with NSCLC) out of 40 lung cancer patients (62,5 %) by EMG. Sensory polyneuropathy was detected in 10 patients and sensory-motor polyneuropathy was detected in 15 patients. The correlation was detected between tumour stage, age and polyneuropathy.

**Conclusion:** Polyneuropathy is frequently seen in lung cancer and paraneoplastic factors take place in its pathogenesis. Even if the polyneuropathy is not clinically detected, its existence can be displayed by electrophysiological analysis. Paraneoplastic factors should be taken into consideration as the causes of polyneuropathy in cancer patients.

**Key Words:** Lung Cancer, polyneuropathy, EMG

## 9. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
2. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:212.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 58:71, 2008.
5. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, IARC, 2004.
6. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 123:21-49, 2003.
7. Garfinkel L, Silverberg E. Lung cancer and smoking trends in the United States over the past 25 years. *CA Cancer J Clin* 41:137-145, 1991.3282.
8. Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD, Kris MG, Tate RC, Barnett MJ, Hsieh LJ, Begg CB. Variations in lung cancer risk among smokers. *J Natl Cancer Inst* 95:470-478, 2003.
9. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol* 26:392-8, 2008.
10. Hodgson DC, Koh ES, Tran TH, Heydari M, Tsang R, Pintilie M, Xu T, Huang L, Sachs RK, Brenner DJ. Individualized estimates of second cancer risks



- after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Cancer* 110:2576-86,2007.
11. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 161:5-8,2000.
  12. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 330:1029-1035, 1994.
  13. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, Belanger C, LaMotte F, Gaziano JM, Ridker PM, Willett W, Peto R. Lack of effect of long term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 334:1145-1149, 1996.
  14. Humphrey LL; Teutsch S; Johnson M. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 140(9):740-53, 2004.
  15. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/results\\_merged/sect\\_15\\_lung\\_bronchus.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf) (Accessed on February 25, 2011).
  16. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes; Diagnosis And Management Of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (Alberts WM) 2nd Edition *CHEST*, 132:149–160, 20.
  17. Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestation of lung cancer. *Chest* 65:299-306, 1974.

18. Kraut M, Wozniak A. Clinical Presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, Eds. Lung cancer. 2nd Ed. Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins 2000; 29:521-534.
19. Carr DT, Holoye PY, Hong WK. Broncogenic Carcinoma. Murrey JF, Nadel JA, Eds. Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994: 1528–1596.
20. Johnson DH, Blanke CD. Small cell lung cancer: diagnosis, treatment and natural history. In Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, Eds. Fishman’s Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd Ed. New York: Mc Graw Hill, 1998; 1819–1831.
21. Çildag O, Zamani A, Çelik P, Yagız D, Oymak S, Yakıt C. Paraneoplastik sendromlar. In: Çavdar T, Ekim N, Eds. Akciger kanseri multidisipliner yaklaşım. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999; 192–201.
22. Rivera MP, Mehta AC, Initial Diagnosis of Lung Cancer, Diagnosis And Management Of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (Alberts WM) 2nd Edition CHEST 132:131–148, 2007.
23. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. Chest 136(1):260-271, 2009.
24. Aysan T, Göksel T. Akciger kanserlerinde evreleme ve prognostik faktörler. In Haydaroglu A. Eds. Akciger Kanseri Tanı ve Tedavi. izmir: Ege üniversitesi basımevi, 2000; 91-101.
25. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Diseases of the peripheral nerves. Principles of Neurology.6 th ed. Mc Graw-Hill, New York, 1997.pp, chapter 46; 1302-1370.

26. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, David Marsden C. Disorders of Perihheral Nerves. Neurology in Clinical Practice 3 th ed. Butterworth-Heinemann, Boston, 2000.pp, chapter 80;2045-2127.
27. Bromberg MB, Gordon Smith A. Handbook of Peripheral Neuropathy. Taylor-Francis Group, Nev York, 2005.pp, chapter 1;1-127.
28. Dyck PJ. Peripheral Neuropathy, New Concepts and Treatment, Neurological clin. Nort Am.10 (3);1992: 601-813.
29. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC. Advances in Neuropathic Pain. Diagnosis, Mechanisms and treatment Recommendations. Arch Neurol 2003;60:1524- 1534.
30. Dropcho EJ. Remote neurologic manifestations of cancer. Neurol Clin 2002;20 (1):85-122.
31. Van Oosterhout AG, van de Pol M, ten Velde GP, Twijnstra A. Neurologic disorders in 203 consecutive patients with small cell lung cancer. Cancer 1996;77:434-441.
32. Camerlingo M, Nemni R, Ferraro B, et al. Malignancy and sensory neuropathy of unexplained cause: a prospective study of 51 patients. Arch Neurol 1998;55:981-984.
33. Younger DS, Dalmau J, Inghirami G, Sherman WH, Hays AP. Anti-Hu-associated peripheral nerve and muscle microvasculitis. Neurology 1994;44:181-183.
34. Oh SJ. Paraneoplastic vasculitis of the peripheral nervous system. Neurol Clin 1997;15(4):849-863.
35. Harrison's principles of internal medicine fifteenth edition -2001.

36. Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology*. 1998; 50:652-657.
37. Dalmau JO, Posner JB. Neurological paraneoplastic syndromes. *Neuroscientist*. 1998; 4:443-453.
38. Lennon VA. Calcium channel and related paraneoplastic disease autoantibodies. In *Autoantibodies*. Peter JB, Shoenfeld Y (eds). Elsevier Science B. V. New York. 1996; 139-147.
39. Dropcho EJ. Antiampiphysin antibodies with small-cell lung carcinoma and paraneoplastic encephalomyelitis. *Annals of Neurology*. 1996; 39: 659-667.
40. Vallat JM, De Mascarel HA, Bordessoule D, et al. Non-Hodgkin's malignant lymphomas and peripheral neuropathies-13 cases. *Brain* 1995;118:1233-1245.
41. Edward J.Dropcho, MD cancer –related neuropathies december 2002.
42. Taieb S, Trillet-Lenoir V, Rambaud L, et al. Lhermitte sign and urinary retention: atypical presentation of oxaliplatin neurotoxicity in four patients. *Cancer* 2002;94:2434-2440.
43. Heinzlef O, Lotz JP, Rouillet E. Severe neuropathy after high dose carboplatin in three patients receiving multidrug chemotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998;64:667-669.
44. Forsyth PS, Balmaceda C, Peterson K, et al. Prospective study of paclitaxel-induced peripheral neuropathy with quantitative sensory testing. *J Neuro-Oncol* 1997;35:47-53.
45. New PZ, Jackson CE, Rinaldi D, et al. Peripheral neuropathy secondary to docetaxel (Taxotere). *Neurology* 1996;46:108-111.

46. Antoine JC, Camdessanché JP. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol* 2007; 6: 75-86.
47. Noto Y, Shiga K, Fujinami J, Mizuno T, Nakagawa M, Tanaka K. Subacute sensory neuropathy associated with squamous cell carcinoma of the lung: a case report. *Rinsho Shinkeigaku* 2009; 49: 497-500.
48. Mcleod JG (1993) Paraneoplastic neuropathies. Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Podusto JF, editors. 3.Edition: Saunders, 1583.
49. Nilda T, Tabakoğlu E, Balcı K, Altıay G, Hatipoğlu O, Çakır E, Varol G, yeni symposium 42(4):164-167 2004.
50. Paul T, Katiyar BC, Misra S, Pant GC. Carcinomatous neuromuscular syndromes. A clinical and quantitative electrophysiological study. *Brain*. 1978 Mar;101(1):53-63.
51. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C (2001) Anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*; 124:1138-1148.
52. Storstein A, Vedeler C, *J Neurol* (2001) 248:322-327.
53. Camdessanche JP, Antoine JC, Honnorat J, Vial C, Petiot P, Convers P, Michel D (2002) Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies: a clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain*; 125: 166-175.
54. Elrington GM, Murray NM, Spiro SG, *J Neurol Neurosurg psychiatry* 1991 54:764-767.