

AKCİĞER KANSERİNE EŞLİK EDEN NÖROLOJİK SORUNLAR

NEUROLOGIC PROBLEMS ACCOMPANYING LUNG CANCER

Şenay Aydın¹, Melis Sohtaoğlu²

¹Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

e-mail: aydin.senay@hotmail.com; melis.sohta@yahoo.com

DOI: 10.5152/tcb.2015.076

Özet

Akciğer kanserinde oluşabilecek nörolojik sorunlar, hem kansere hem de uygulanacak tedaviye bağlı olarak gelişebilir. Tanı ve tedavi süresince intrakranial ve ekstrakranial sinir sistemi metastazları, serebrovasküler hastalıklar, paraneoplastik nörolojik hastalıklar (PNH) ve tedaviye bağlı gelişen periferik ve santral sinir sistemi hastalıkları gözlemlenir. Akciğer kanserinde en sık gözlenen nörolojik sorun intrakranial beyin metastazıdır. Hastaların takipleri sırasında nörolojik semptomların dikkate alınarak erken tanı ve tedavinin yapılması, hem hastaların uzun süre nörolojik fonksiyonlarının korunması hem de daha uzun sağkalım sağlanması açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, beyin metastazı, serebrovasküler hastalıklar, paraneoplastik nörolojik hastalıklar

Abstract

Neurological problems that may occur in lung cancer are caused by both the cancer and treatment to be applied. Intracranial and extracranial nervous system metastases, cerebrovascular diseases, paraneoplastic neurologic disorders and treatment-induced peripheral and central nervous system diseases can be observed during diagnosis and treatment. The most common neurological problems of lung cancer are intracranial brain metastases. Making early diagnosis and administering treatment by considering the neurological symptoms in follow-up patients are important for both in terms of long-term preservation of neurological function of the patients and to provide longer survival.

Keywords: Lung cancer, brain metastases, cerebrovascular disease, paraneoplastic neurologic disorders

GİRİŞ

Toplumun en büyük sağlık sorunlarından biri olan kanser, nüfusun yaşlanması ve artışı ile giderek artmaktadır. Akciğer kanserine bağlı mortalite oranı tüm dünyada ilk sıradadır. GLOBOCAN 2012 verilerine göre yaklaşık 14,1 milyon yeni kanser olgusu ve 8,2 milyon kansere bağlı ölüm gözlenmektedir (1).

Akciğer kanserine bağlı oluşabilecek nörolojik sorunlar, hem kansere hem de uygulanacak tedaviye bağlı olarak gelişebilir. Akciğer kanserinde en sık görülen nörolojik sorun intrakranial beyin metastazıdır. Ayrıca serebrovasküler hastalıklar, ekstrakranial sinir sistemi metastazları, paraneoplastik nörolojik hastalıklar (PNH), cerrahi - radyoterapi (RT) - kemoterapi (KT) tedavisine bağlı gelişebilen periferik ve santral sinir sistemi hastalıkları gözlemlenir.

I. METASTAZLAR

1. İNTRAKRANİAL METASTAZLAR

Beyin metastazı

Erişkinde beyin metastazlarının en sık kaynağı %40-50 oranında akciğer kanseridir. Akciğer kanseri tanı aşamasında beyin metastazı ile başvuru özelliğine sahiptir. Ayrıca diğer sistemik metastazlar olmadan sadece beyin metastazının geliştiği en sık saptanan tümördür (2, 3). Seute ve ark. (4) bir çalışmada yeni tanı konulmuş küçük hücreli akciğer kanserli (KHAK) hastalarda senkronize beyin metastaz oranının %25'in üzerinde olup hastaların yarısında evreleme sırasında çekilen magnetik rezonans incelemesi (MRI) ile saptandığı bildirilmiştir. Semptomatik beyin metastazları KHAK'li hastalarda yaşamları süresince %25-40

arasında görülebilmektedir (5). Akciğer kanserlerinde KHAK'e göre küçük hücre dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda beyin metastaz oranı daha düşüktür. Ancak total semptomatik beyin metastazlarının 2/3'ünü KHDAK oluşturmaktadır (6).

Tedavilerdeki gelişme ile yeni tanı almış KHDAK'li hastalarda metakron beyin metastaz insidansı artmaktadır. Ayrıca birçok seride daha genç ve özellikle adenokarsinomlu hastalarda yüksek beyin metastaz gelişimi gözlenmiştir (7). Akciğer kanserinde beyin metastazı, hematogen yayılım ile olur ve sıklıkla gri-beyaz madde bileşkesinde arteriyel dolaşımın terminal (watershed) alanında gözlenir. Metastaz yayılımı kabaca ağırlık ve kan akımına göre; beyin sapında %5, serebellumda %15 ve serebral hemisferlerde %85 oranında dağılım gösterir (8-10). Klinik prezentasyon, diğer subakut beyin kitlelerine benzer şekilde lokalizasyon ve lezyon sayısına göre değişir. Çoğu hastada gözlenen baş ağrısı, bilişsel ve zihinsel değişiklikler gibi genel semptomlara anatomik lokalizasyona bağlı değişen fokal semptom ve bulgular eşlik eder. Jeneralize semptomlar, genellikle hastalarda kitle etkisi sonucu artmış intrakranial basınç sonucu oluşmaktadır. Hastaların yaklaşık %15'inde başlangıç semptomu olarak gözlenen epileptik nöbetler, hastalık gelişimi ve takibi sırasında da görülebilmektedir. Tanıda beyin metastazlarının görüntülemesi için en iyi yöntem kontrastlı MRI'dir (11).

Beyin metastazlarının yönetiminde tüm beyin RT, profilaktik tüm beyin RT, cerrahi rezeksiyonlar, steriotaktik radyocerrahi, interstisyel brakiterapi, sistemik KT, moleküler hedefli ajanlar ile ayrıca antikonvülzan ya da kortikosteroid gibi medikal tedaviler kullanılmaktadır. Her bir hastanın tedavi planında primer tümör histolojisi, sistemik yayılım, sağ kalım beklentisi, tanı sırasında nörolojik durumu ve metastaz lokalizasyonu ve sayısı gibi çeşitli faktörler dikkate alınmalıdır. Tedavinin amacı beyin lezyonlarını ortadan kaldırmaktan ziyade nörolojik semptomlarda iyileşme, beyin lezyonlarının kontrolü, mümkün oldukça uzun süre hastaların nörolojik fonksiyonlarının korunması yönünde olmalıdır.

Profilaktik tüm beyin RT'si, öncelikli olarak beyin metastaz prevelansı ve RT duyarlılığı yüksek olan KHAK'li hastalarda tercih edilmektedir (12). Çeşitli randomize çalışmalar, sınırlı evre KHAK olan hastalar için ilk sistemik tedavi sonrası profilaktik tüm beyin RT'nin %25-30 ile %50-60 arasında anlamlı ölçüde beyin metastazı kümülatif insidansını azalttığı ve genel sağ kalım oranlarını iyileştirdiğini gösterilmiştir (13, 14).

Metastaza yönelik cerrahi rezeksiyon, genellikle KHDAK'li ve özellikle tek lezyonu olan hastalarda, multipl beyin metastazı ya da sistemik yayılımın göz-

lendiği hastalara göre daha çok tercih edilmektedir. Ayrıca belirgin nörolojik semptom oluşturan büyük lezyonlarda ya da özellikle posterior fossa lezyonlarında multipl metastaz olmasına rağmen rezeksiyon cerrahisi kullanılabilir. Birden fazla beyin metastazı olan hastalarda özellikle steriotaktik radyocerrahinin gelişimi ile rezeksiyon cerrahisinin geri planda kaldığı görülmektedir. Ancak tedavi olarak tüm beyin RT ve cerrahi rezeksiyon ile radyocerrahinin karşılaştırıldığı net veriler elimizde bulunmamaktadır. Ayrıca intrakranial metastazlar içinde hipofiz, kafa tabanı ve dural metastazlar nadir olmakla birlikte özellikle akciğer kanserlerinde sık gözlenmektedir. Daha çok kranial sinir tutulumu ile semptomatik olurlar ve tedavilerinde de sıklıkla RT kullanılır (11).

2. EKSTRAKRANİAL METASTAZLAR

a) Spinal epidural metastaz

Spinal kord ve cauda equina kompresyonu ile nörolojik semptom oluşturan spinal epidural metastazlar oldukça sık gözlenmektedir. Metastatik spinal kord tümörleri içerisinde en sık akciğer, sonrasında meme ve prostat gelmektedir. Akciğer kanserleri içinde spinal epidural metastaz oranı %3-6 arasında değişmektedir (5). Akciğer kanserinde spinal kordun tüm bölümlerinde metastaz gözlenmekle birlikte torasik bölgede bu oran %60-70'dir. Metastaz genellikle komşu vertebral kemiğe hematogen yayılım ile olur (11).

Klinik olarak bakıldığında hastaların çoğunda ilk başlangıç semptomu sürekli, progressif, özellikle gece artış gösteren, hassasiyetin eşlik ettiği lokal ağrıdır. Lokal ağrı dışında sıklıkla lomber ve servikal bölgede radiküler ağrıda gözlenebilir. Ağrı döneminde tanı konulup tedavi edilmediği takdirde hastalarda kısa sürede geriye dönüşsüz duyuşsal ve motor sistemin etkilendiği nörolojik kayıplar gözlenebilir. Spinal MRI tanı için ilk tercihtir. Epidural spinal metastaz için spinal kord kompresyonu tek gerçek medikal acildir. Tedavi seçenekleri arasında deksametazon, destekleyici bakım, ağrı yönetimi için analjezikler, RT ve cerrahi rezeksiyon uygulanabilir. Kortikosteroid ve konvansiyonel fraksiyone RT'nin kombine uygulandığı durumda %70-80 hastada ağrı kontrolü ve yaklaşık 1/3 hastada motor fonksiyonlarda iyileşme gösterilmiştir (15). Cerrahi rezeksiyonlar, spinal kord ve sinir köklerinin dekompresyonu ve spinal kordun stabilizasyonu için uygulanmaktadır. 1980' den beri yapılmış randomize olmayan çalışmalarda tedavi öncesi yürüme güçlüğü olan hastalarda, agresif cerrahiye standart RT'nin eklendiği vakalarda, RT'nin eklenmediği vakalara oranla iyileşmenin daha fazla olduğu gösterilmiştir (16).

b) Spinal intrameduller metastaz

Spinal intrameduller metastazların en sık kaynağı akciğer kanseridir (17-19). Akciğer kanserine bağlı gelişen spinal epidural metastazlara oranla daha az sıklıkta gözlenirler ve genellikle hematojen yayılım ile oluşurlar. İntrameduller spinal kord metastazı olan hastaların en az %50' inde yeni ya da daha önceden bilinen beyin metastazı ve en az %25'inde leptomeningial tümör yayılımı gözlenmektedir. Hastaların çoğu, epidural metastazlarda olduğu gibi tanı anında non-ambulatorudur. MRI tanıda en iyi yöntemdir. Fraksiyone RT ile KHAK'li hastalarda KHDAK'ne göre daha iyi düzelme görülmektedir (11).

c) Leptomeningial metastaz

Leptomeningial metastaz, diğer ekstrakranial metastazlar içinde nadir görülmektedir. KHAK'li hastalarda yapılmış geniş serili bir çalışmada leptomeningial metastaz prevalansı %2.2, yıllık kümülatif insidansı ise %10 olarak saptanmıştır. KHDAK ve özellikle adenokarsinom subtiplerinde daha sık gözlenir. Yayılım, çoğunlukla hematojen ve perinöral kılıf boyunca ya da kranial sinir ve köklerin lenfatik drenajıyla olmaktadır. Çoğu hastada sistemik ya da parankimal beyin metastazı ile birlikte görülmektedir (5, 20). Leptomeningial metastaza bağlı klinik bulgular BOS akışında oluşan yetersizliğe bağlıdır. Bu yetersizlik, beyin tabanında ve cauda equina boyunca pial yüzeyde tümöral hücrelerce oluşturulan ince tabaka ya da multifokal nodüller nedeniyle gelişir. Tutulum yerine göre değişik nörolojik semptomatoloji gözlenebilir. Tedavi nörolojik fonksiyonları olabildiğince uzun süre koruyabilmek amacıyla genellikle palyatiftir. Bu nedenle çoğunlukla RT ve özellikle ensefalopati, kranial nöropati gibi durumlarda tüm beyin RT'si tercih edilir. Ayrıca bazı vakalarda RT sonrasında intratekal ya da intraventriküler kemoterapi de uygulanabilir.

d) Brakial pleksus metastazları

Brakial pleksus metastazları, özellikle akciğerin apikal yerleşimli tümörlerinde brakial pleksusun inferior trunkus ve medial kord bölümlerine ya da C8 ve T1 köklerine direkt yayılım şeklindedir. KHDAK'inde daha sık gözlenir. En iyi görüntüleme MRI veya ince kesit BT'dir. Hastalarda Horner sendromu ile birlikte C8- T1 innervasyonlu el kaslarında güç kaybı ve duyuşsal kayıp gelişebilir. Tedavide kullanılan RT özellikle ağrı kontrolünde etkili olmaktadır (11). KHDAK'li neoadjuvan KT ve RT sorası komplet rezeksiyon ile hastalarda kür elde etmek mümkün olabilmektedir (21).

II. SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

Kanser hastalarında gözlenen serebrovasküler hastalıklar, yaklaşık %15 oranında olup metastazlardan sonra ikinci sıklıkta görülür (22).

Kanser hastalarında görülen inmeyi,

- Kanser ilişkili mekanizmalar
- Kanser ilişkisiz konvansiyonel inme mekanizmaları (ateroskleroz, kardioembolizm, laküner infarkt vb),
- Tedavi ilişkili mekanizmalar

şeklinde üç başlık altında değerlendirebiliriz (23). Kanser ilişkili mekanizmalar içinde hiperkoagülasyon, tümör embolizmi ve tümör hücrelerinden salınan sitokinlerin (TNF ve İL) yarattığı vasküler endotelial doku hasarının yer aldığı ve hiperkoagülasyonun önemli bir kısmından sorumlu olduğu görülmektedir (24-27). Ayrıca D-dimer seviyelerindeki yüksekliğin kansere bağlı inme ile ilişkili olduğu ve etiyolojide rol oynayan hiperkoagülasyonun bir göstergesi olduğu bilinmektedir (27, 28). Serebrovasküler hastalık geçiren kanserli hastalarda en sık gözlenen primer tümör akciğer kanseridir. Akciğer kanserleri içinde adenokarsinomlarda kanser ilişkili inme daha sıktır ve hastaların %30'unda iskemik, %14'ünde hemorajik serebrovasküler hastalık gözlenir (28, 29). Kansere bağlı artmış inme riskinin akciğer, pankreas ve kolorektal kanserlerde çok yüksek olduğu gözlenmektedir (30). İnme geçiren kanserli hastalarda multipl rekkürren inme ve metastaz varlığının mortalite oranları üzerinde olumsuz etkisi bilinmektedir (28).

III. PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK HASTALIKLAR

Akciğer kanserinde gözlenen paraneoplastik nörolojik hastalıklar (PNH) nadir görülmekle birlikte, hastaların bu açıdan dikkate alınmaları ile alta yatan hastalığın erken tanı ve tedavisi mümkün olabilir. Ayrıca bu hastaların takipleri sırasında özellikle nörolojik disfonksiyonların kontrol ve yönetimi de mümkün olabilir. Semptomatik PNH, kanserli hastaların yalnızca %0,01'inde görülmekte olup spesifik kanserler ile birlikteliği daha sıktır. Bu sıklıkla timomalı hastalarda %15-20, B hücreli lenfoma ya da plazmositoma da %3-10, KHAK'li hastalarda %3-5 arasında görülmektedir (31).

Genel olarak bakıldığında Lambert-Eaton miyastenik sendromu (LEMS), subakut duyuşsal nöropati, dermatomyozit, limbik ensefalit, subakut serebellar dejenerasyon, opsoklonus-myoklonus gibi sendromlar özellikle klasik PNH düşündürmelidir. Birçok hastada aynı anda birden fazla ayrı paraneoplastik hastalık göz-

lenebilir. Akciğer kanseri ile ilişkili paraneoplastik hastalıklar, sinir sisteminin santral ya da periferik kısmını etkileyebilir. Paraneoplastik multifokal ensefalomyelit, paraneoplastik limbik ensefalit, serebellar dejenerasyon, opsoklonus-miyoklonus sendromu ve daha seyrek gözlenen ancak %75 KHAK birlikteliği bilinen paraneoplastik retinopatiler gibi santral PNH ile, periferik PNH içinde yer alan subakut duyusal nöropati, LEMS, dermatomyozit varlığının saptanması akciğer kanseri varlığı açısından güçlü göstergelerdir (32, 33).

Akciğer kanseri ile ilişkili PNH'nin, nöronal yüzey antijenlerine karşı oluşan (onkonöronal) antikörlere karşı gelişmiş otoimmün bir cevap olduğuna inanılmaktadır (34). KHAK ve KHDAK akciğer kanserlerinde anti-Hu ve anti-CV2 onkonöronal antikörlar daha yaygındır. Özellikle KHAK'li hastalarda birden fazla onkonöronal antikörl saptanabilir. Paraneoplastik nörolojik hastalık ile KHAK arasındaki bu özel ilişki KHAK'nin nöroendokrin kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir (35, 36). En iyi bilinen paraneoplastik sendromlardan olan LEMS'de, nöromüsküler bileşkede presinaptik voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına (Anti-VGCC) karşı gelişen onkonöronal otoantikörlar sorumlu tutulmuştur ve KHAK'de %1-4 oranında gözlenir. Ayrıca paraneoplastik nöromiyotoni de voltaj bağımlı potasyum kanalları ile ilişkili aksonal protein kompleksi (Anti-VGKC kompleksi), Stiff-Person sendromunda amfizinin antikörlarına, retinal dejenerasyonda antrecovery atikörlar, serebellar dejenerasyonda voltaj bağımlı kalsiyum kanal antikörlarına (Anti-VGCC) karşı gelişmiş antikörların varlığı bilinmektedir (11, 37).

1. Santral paraneoplastik hastalıklar

Santral sinir sistemini etkileyen PNH'lar içinde sıklıkla multifokal ensefalomyelit, subakut serebellar dejenerasyon, limbik ensefalit, Opsoklonus-miyoklonus sendromu, ekstrapiramidal sendromlar, beyin sapı ensefaliti, miyelopati, motor nöron hastalığı, Stiff-Person sendromu, optik nöropati, retinal dejenerasyon yer almaktadır. Birçok santral PNH'da tanı anında gerçekleşen nöronal hücre ölümü ile orantılı geriye dönüşsüz nöronal hasar gerçekleşir. Bu nedenle santral PNH'da nörolojik sonuçlar, tedaviye rağmen yüz güldürücü olmayabilir. Erişkinlerde paraneoplastik Opsoklonus-Miyoklonus sendromunda tedaviye yanıtın, serebellar dejenerasyon ve multifokal ensefalomyelitlere oranla daha iyi olduğu bildirilmiştir (38). Paraneoplastik limbik ensefalitlerde nörolojik sonuçlar değişkendir ve çoğunlukla onkonöronal antikörların tipi ile ilişkilidir. Hastaların %30-50' sinde tümör tedavisi ile iyileşme görülmekte olup, ayrıca herhangi bir tedavi almamasına rağmen spontan nörolojik düzelmenin gözlemlendiği az sayıda vaka da bildirilmiştir (39). En kötü

nörolojik sonuçlar ise serebellar dejenerasyon, ensefalomyelit ya da Anti-Hu antikörl birlikteliği olan diğer sendromlarda gözlenmektedir (40, 41).

2. Periferik paraneoplastik hastalıklar

Periferik sinir sistemi tutulumu ile seyreden PNH'lar, KHAK'inde daha sık görülür. Tek başına ya da diğer periferik veya santral sistem tutulumları ile birliktelik gösterebilirler. Periferik sinir sistemini etkileyenler arasında subakut duyusal nöropati, LEMS, dermatomyozit, mikst tip polinöropati, motor nöropati, nöromiyotoni, otonomik nöropati, nekrotizan miyopati tanımlanmıştır. Bunların içinde motor nöron hastalığı ile multifokal ensefalomyelit, subakut duyusal nöropati ile multifokal ensefalomyelonörit, LEMS ile multifokal ensefalomyelit ve serebellar dejenerasyon birlikteliği sık görülmektedir.

Birçok sendrom için, başarılı tümör tedavisinin nörolojik sonucunu belirlemede önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. İmmünoterapinin ise, primer tümörün başarıyla tedavi edildiği vakalarda muhtemelen daha etkili olduğuna dair giderek artan kanıtlar mevcuttur. KHAK ilişkili paraneoplastik LEMS vakalarının birçoğunda potasyum kanal antagonisti olan 3,4 diaminopiridin tedavisi ile önemli ölçüde iyileşme görülmektedir. Yanıt alınmaması halinde azotipirin, kortikosteroid ya da siklosporin gibi immünoteropatik ajanlar ile plazma değişimi veya intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi de kullanılabilir (42). Ayrıca tedavide rituximabın kullanıldığı vakalar da literatürde bulunmaktadır (43). Paraneoplastik retinal dejenerasyon ve Opsoklonus-Miyoklonus sendromunda, cerrahi ya da KT'nin uygulandığı tümör tedavisine ek olarak kortikosteroid, plazma değişimi ya da intravenöz immünglobulin tedavileri uygulanabilmektedir (38).

IV. POSTOPERATİF DÖNEM NÖROLOJİK SORUNLAR

Postoperatif dönemde özellikle yoğun bakım takibi sırasında en sık karşılaşılan kardiyak ritim bozukluklarından sonra, yaklaşık %8 oranında deliryum tablosu gözlenmektedir (44, 45). Bununla birlikte hipertansif ve metabolik ensefalopatiler, iskemik ya da hemorajik serebrovasküler olaylar yoğun bakım takibi ve sonrasında %1-2 oranında gözlenebilir (45). Nadir olmakla birlikte spinal kordun iskemik yada hemorajik vasküler hastalıkları, spinal dural yaralanmaya sekonder gelişebilecek BOS fistülizasyonu, pnömosefali gibi klinik tablolarda gözlenmektedir (46, 47).

Ayrıca n.phrenicus, n.laryngeus recurrens, n.vagus, n.toracicus longus, n.sempaticus ve brakial pleksusun intraoperatif hasarları gözlenebilmektedir (48, 49). Yine klinik gözlemimizde nadirde olsa görmekte olduğumuz intraoperatif dönemde tansiyon manşonunun uygun-

suz kullanımı ya da hastaya doğru pozisyon verilemesi ile lokal basıya bağlı üst ya da alt ekstremitelerde periferik sinir yaralanmaları gelişebilmektedir.

Postoperatif dönemde en sık rastlanan durumlardan biri olan post-torakotomi sendromu (PTS) literatürde %25-60 oranında belirtilmiştir. PTS da bilinen medikal tedaviler dışında literatürde ağrı kontrolü ve kronikleşmeyi önleyebilmek için çeşitli çalışmalar da bildirilmiştir (50-53).

V. TEDAVİ İLE KARŞILAŞILABİLECEK DİĞER NÖROLOJİK SORUNLAR

Akciğer kanserinin tedavi süresince sıklıkla kemoterapötik ajana bağlı gelişen duysal, motor ya da mikst tip polinöropati sendromları ile RT sırasında uygulama alanı içerisinde kalan brakial veya lomber pleksusların akut ya da kronik dönem pleksopatileri gözlenebilir. Tanı çoğunlukla elektromiyografi ve kontrastlı MRI ile desteklenen klinik değerlendirme ile konulur. Tedavide çoğu zaman ağrı ve duysal semptomlara yönelik paliyatif ajanlar kullanılır. Özellikle son zamanlarda uygulanacak kemoterapötik ajana bağlı gelişme riski yüksek olan polinöropatiye karşı koruyucu olabileceği düşünülen asetil-L-karnitin, Guilongtongluofang, kanabinoid gibi ajanların tedavide kullanılabileceği bildirilmiştir (38, 54, 55). Ayrıca gen poliformizine bağlı bireysel değişkenlerin kemoterapötik ajanların toksisitesinde etkili olduğu ve dolayısıyla primer korumada dikkate alınması gerektiği vurgulanmaktadır (56).

SONUÇ

Akciğer kanserinde tanı öncesi, klinik takip ve tedavi sırasında hem primer hastalığa hem de uygulanacak tedavilere bağlı gelişebilecek nörolojik sorunlar sık gözlenmektedir. Klinik seyir boyunca en sık gözlenen nörolojik problem intrakranial beyin metastastazdır ancak aynı zamanda santral ve periferik sinir sisteminde çok çeşitli lokalizasyonlarda, bir veya birden fazla sayıda ve farklı klinik tablolar ile de karşımıza çıkabilmektedir. Bu nedenle akciğer kanseri tanı, takip ve tedavisinde nörolojik semptomların dikkate alınması nörolojik sorunlar açısından erken tanı ve tedavinin yapılabilmesi, dolayısıyla hastaların nörolojik fonksiyonlarının korunması ve daha uzun sağkalım sağlanması açısından önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86. [\[CrossRef\]](#)
2. Giordana MT, Cordera S, Boghi A. Cerebral metastases as first symptom of cancer. *J Neurooncol* 2000;50:265-73. [\[CrossRef\]](#)
3. Mavrakis AN, Halpern EF, Barker FG, Gonzalez RG, Henson JW. Diagnostic evaluation of patients with a brain mass as the presenting manifestation of cancer. *Neurology* 2005;65:908-11. [\[CrossRef\]](#)
4. Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI). *Cancer* 112:1827-34. [\[CrossRef\]](#)
5. Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Neurologic disorders in 432 consecutive patients with small cell lung carcinoma. *Cancer* 2004;100:801-6. [\[CrossRef\]](#)
6. Rodrigus P, de Brouwer P, Raaymakers E. Brain metastases and non-small cell lung cancer. Prognostic factors and correlation with survival after irradiation. *Lung Cancer* 2001;32:129-36. [\[CrossRef\]](#)
7. Robnett TJ, Machtay M, Stevenson JP, Algazy KM, Hahn SM. Factors affecting the risk of brain metastases after definitive chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:1344-9.
8. Gaspar LE, Chansky K, Albain KS, Vallieres E, aspar et al. Time from treatment to subsequent diagnosis of brain metastases in stage III non-small-cell lung cancer: a retrospective review by the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2955-61. [\[CrossRef\]](#)
9. Mamon HJ, Yeap BY, Jänne PA, et al. High risk of brain metastases in surgically staged IIIA non-small-cell lung cancer patients treated with surgery, chemotherapy, and radiation. *J Clin Oncol* 2005;23:1530-7. [\[CrossRef\]](#)
10. Chen AM, Jahan TM, Jablons DM, Garcia J, Larson DA. Risk of cerebral metastases and neurological death after pathological complete response to neoadjuvant therapy for locally advanced nonsmall-cell lung cancer: clinical implications for the subsequent management of the brain. *Cancer* 2007;109:1668-75. [\[CrossRef\]](#)
11. Dropcho EJ. Neurologic complications of lung cancer. *Handb Clin Neurol* 2014;119:335-61. [\[CrossRef\]](#)
12. Blanchard P, Le Péchoux C. Prophylactic cranial irradiation in lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2010;22:94-101. [\[CrossRef\]](#)
13. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C et al., Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1999;341(7):476-84. [\[CrossRef\]](#)
14. Arriagada R, Le Chevalier T, Rivière A, et al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. *Ann Oncol* 2002;13:748-54. [\[CrossRef\]](#)
15. Rades D, Veninga T, Stalpers LJ, et al. Outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression in patients with oligometastases. *J Clin Oncol* 2007;25:50-6. [\[CrossRef\]](#)

16. Kim JM, Losina E, Bono CM, et al. Clinical outcome of metastatic spinal cord compression treated with surgical excision ± radiation versus radiation therapy alone: a systematic review of literature. *Spine* 2012;37:78-84. [\[CrossRef\]](#)
17. Payer S, Mende KC, Westphal M, Eicker SO. Intramedullary spinal cord metastases: an increasingly common diagnosis. *Neurosurg Focus* 2015;39:E15. [\[CrossRef\]](#)
18. Kalayci M, Çağavi F, Gül S, et al. Intramedullary spinal cord metastases: diagnosis and treatment-an illustrated review. *Acta Neurochir (Wien)* 2004;146:1347-54. [\[CrossRef\]](#)
19. Dam-Hieu P, Seizeur R, Mineo JF, et al. Retrospective study of 19 patients with intramedullary spinal cord metastasis. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111:10-7. [\[CrossRef\]](#)
20. Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Leptomeningeal metastases from small cell lung carcinoma. *Cancer* 2005;104:1700-5. [\[CrossRef\]](#)
21. Demir A, Sayar A, Kocaturk CI, et al. Surgical treatment of superior sulcus tumors: results and prognostic factors. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009;57:96-101. [\[CrossRef\]](#)
22. Arboix A. Cerebrovascular disease in the cancer patient. *Rev Neurol* 2000;31:1250-2.
23. Bang OY, Seok JM, Kim SG, et al. Ischemic stroke and cancer: stroke severely impacts cancer patients, while cancer increases the number of strokes. *J Clin Neurol* 2011;7:53-9. [\[CrossRef\]](#)
24. Kim SJ, Park JH, Lee MJ, et al. Clues to occult cancer in patients with ischemic stroke. *PLoS One* 2012;7:e44959. [\[CrossRef\]](#)
25. Navi BB, DeAngelis LM, Segal AZ. Multifocal strokes as the presentation of occult lung cancer. *J Neurooncol* 2007;85:307-9. [\[CrossRef\]](#)
26. Seok JM, Kim SG, Kim JW, et al. Coagulopathy and embolic signal in cancer patients with ischemic stroke. *Ann Neurol* 2010;68:213-9. [\[CrossRef\]](#)
27. Kim SG, Hong JM, Kim HY, et al. Ischemic stroke in cancer patients with and without conventional mechanisms: a multicenter study in Korea. *Stroke* 2010;41:798-801. [\[CrossRef\]](#)
28. Mai H, Xia J, Wu Y, et al. Clinical presentation and imaging characteristics of occult lung cancer associated ischemic stroke. *J Clin Neurosci* 2015;22:296-302. [\[CrossRef\]](#)
29. Navi BB, Reichman JS, Berlin D, et al. Intracerebral and subarachnoid hemorrhage in patients with cancer. *Neurology* 2010;74:494-501. [\[CrossRef\]](#)
30. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Association between incident cancer and subsequent stroke *Ann Neurol* 2015;77:291-300. [\[CrossRef\]](#)
31. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008;7:327-40 [\[CrossRef\]](#)
32. Ohguro H, Yokoi Y, Ohguro I, et al. Clinical and immunologic aspects of cancer-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2004;137:1117-9. [\[CrossRef\]](#)
33. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-40. [\[CrossRef\]](#)
34. Maddison P, Lang B. Paraneoplastic neurological autoimmunity and survival in small-cell lung cancer. *J Neuroimmunol* 2008;201-202:159-62. [\[CrossRef\]](#)
35. Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, et al. Onconeural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:412-6. [\[CrossRef\]](#)
36. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: A European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010;67:330-5. [\[CrossRef\]](#)
37. Rossato M, Zabeo E, Burei M, et al. Lung Cancer and Paraneoplastic Neurologic Syndromes. Case Report and Review of the Literature. *Clin Lung Cancer* 2013;14:301-9. [\[CrossRef\]](#)
38. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear autoantibody type 2: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2003;53:580-7. [\[CrossRef\]](#)
39. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123:1481-94. [\[CrossRef\]](#)
40. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003;126:1409-18. [\[CrossRef\]](#)
41. Oh SJ, Gürtekin Y, Dropcho EJ, et al. Anti-Hu antibody neuropathy: a clinical, electrophysiological, and pathological study. *Clin Neurophysiol* 2005;116:28-34. [\[CrossRef\]](#)
42. Sanders DB. Lambert-eaton myasthenic syndrome: diagnosis and treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998:500-8. [\[CrossRef\]](#)
43. Maddison P, McConville J, Farrugia ME, et al. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:671-3. [\[CrossRef\]](#)
44. Berry MF, Onaitis MW, Tong BC, Harpole DH, D'Amico TA. A model for morbidity after lung resection in octogenarians. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:989-94. [\[CrossRef\]](#)
45. Shiono S, Abiko M, Sato T. Postoperative complications in elderly patients after lung cancer surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16:819-23. [\[CrossRef\]](#)
46. Reddy HV, Queen S, Prakash D, Jilaihawi AN. Tension pneumocephalus: an unusual complication after lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:171-3. [\[CrossRef\]](#)

47. Olarra J, Longarela A. Massive pneumocephalus and cerebrospinal fluid fistula after thoracotomy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2008;55:504-7. [\[CrossRef\]](#)
48. Simón Adiego C, Amor Alonso S, Cladellas Gutiérrez E, Pastor Martínez E. Surgical complications of pulmonary resection. *Arch Bronconeumol* 2011;47(Suppl 8):26-31. [\[CrossRef\]](#)
49. Kurihara N, Imai K, Minamiya Y, et al. Hoarseness caused by arytenoid dislocation after surgery for lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62:730-3. [\[CrossRef\]](#)
50. Pluijms WA, Steegers MA, Verhagen AF, et al. Chronic post-thoracotomy pain: a retrospective study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:804-8. [\[CrossRef\]](#)
51. Mongardon N, Pinton-Gonnet C, Szekely B, et al. Assessment of chronic pain after thoracotomy: a 1-year prevalence study. *Clin J Pain* 2011;27:677-81. [\[CrossRef\]](#)
52. Hopkins KG, Rosenzweig M. Post-thoracotomy pain syndrome: assessment and intervention. *Clin J Oncol Nurs* 2012;16:365-70. [\[CrossRef\]](#)
53. Madabushi R, Tewari S, Gautam SK, Agarwal A, Agarwal A. Serratus anterior plane block: a new analgesic technique for post-thoracotomy pain. *Pain Physician* 2015;18:E421-4.
54. Liu Y, Zhu G, Han L, et al. Clinical study on the prevention of oxaliplatin-induced neurotoxicity with guilong-tongluofang: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;541217. [\[CrossRef\]](#)
55. Rahn EJ, Deng L, Thakur GA, et al. Prophylactic cannabinoid administration blocks the development of paclitaxel-induced neuropathic nociception during analgesic treatment and following cessation of drug delivery. *Mol Pain* 2014;10:27. [\[CrossRef\]](#)
56. Xu JJ, Diaz P, Bie B, et al. Spinal gene expression profiling and pathways analysis of a CB2 agonist (MDA7)-targeted prevention of paclitaxel-induced neuropathy. *Neuroscience* 2014;260:185-94. [\[CrossRef\]](#)