AKÇIĞER KANŞERLİ HASTALARDA SİNİR İLETİMİ ve UYARILmiş KORTIKAL CEVAPLAR*

Dr. Orhan DEMİR**, Dr. Mehmet GÖK***, Dr. Nurhan İLHAN**, Dr. Bülent OĞUZ GENÇ**

** S.Ü.T.F. Nöroloji Anabilim Dalı, *** S.Ü.T.F. Göğüş Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET:
Akciger kanserlerinin paraneoplastik polinöropati sendromlarının bašlica nedenlerinden olduğu bilinmektedir. Ancak periferik sinir etkilediği bilinmesine rağmen santral nöronal yolların etkilenip etkilenmediğine dair taraan literatürde bir bilgiye rastlanmamıştır. Bu çalışmada Akciger kanserli hastalarda görülen, işitsel ve somatosensoriyel uyaranmış kortikal cevaplar (VEP, BAEP, SEP) kaydederek santral yolların etkilenip etkilenmediği araştırıldı. Bilgisayarlı tomografi incelemesinde seerebral metastaza rastlanmayan 28 Akciger kanserli hastada çalışma yapıldı. Vakaların 7'sinde (%25) duysal polinöropati tespit edildi. VEP latansların (P100) grup olarak normal kontrol grubu ile karşılaştırmasında bir farklılık görülmemiş(P>0.05). Ancak 4 vakadan VEP tespit edilmiş olan patolojik olgu içinde görüldü. PNP tespit edilememeyen vakalarda yapılan SEP incelemesinde (median ve posterior tibial uyarm) 4 vakada (%19.4) patolojik latans uzaması görülüldü. Beş hasta BAEP bilateral elde edilmedi (%17.24).

Sonuç olarak Akciger kanserli hastalarda, PNP nisbetinde yüksek olmakla beraber santral yolların paraneoplastik olarak etkilenebildiği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler:Akciger kanseri, Sinir ilerim, Uyarılmış kortikal cevaplar.

SUMMARY:
Nerve Conduction And Evoked Potentials In The Patients With Lung Cancer
It is well known that lung cancer is one of the main causes of the paraneoplastic neuropathy syndromes. Although the lung cancer has remote effect on peripheral nerves, whether it affects central neuronal pathways is not clear.

In this study visual, auditory and somatosensory evoked potentials (VEP, BAEP, SEP respectively) are recorded in the 28 patients with lung cancer in whom no cerebral metastase were founded. Nerve conduction study showed sensory neuropathy in 7 patients (25%). VEP latencies were pathologically delayed in 4 patients (19.4%). Frequency in the abnormal delay of SEP (N19 and P1) is also 19.4%. BAEP could not be elicited in 5 patients (17.24%). We concluded that central neuronal pathways are also be influenced by remote effect of the lung cancer. However its central effect is not so frequent as peripheral one.

Key words:Lung cancer. Nerve Conduction Velocities, Evoked Potentials, VEP, BAEP, SEP.
sisteminde olduğu gibi santral sinir sistemi üzerinde de kendini göstermektedir.

Akciğer Kanserleri paraneoplastik sendromlar nedeni olarak ön de gelmektedir (1) Malginite santral sinir sistemini non metabolik etkilediğinde ağır nörolojik klinik bulgular ortaya çıkmaktadır (1-3). Bu çalışmada periferik sinirlerin subklinik tutulumuna benzer şekilde somatosensoriyel, vizüel ve oditif santral yollarnın etkilenip etkilenmediği araştırılmak istenmiştir.

MATERIAL ve METOD


SEP çalışması: Yaşları 41-75 yıl arasında değişen (ort:53.8±10.8) 18 sağlıklı vakadan median uyum ile kontralateral C3 noktasından kayıt alınan ile edile edilen potansiyellerin N19 latans değerlerini elde edildi. Posterior tibial uyumunda Cz noktasının 2 cm arka noktasından kayıtlı edilen P1 latansları elde edildi. Ortalamasına standart sapmanın iki katı eklenerek normal üst sınırlar tespit edildi. SEP incelemesinde sinir iletim değerleri normal bulunan 21 Akciğer kanserli hastada yapıldı. Edelen edilen N19 ve P1 latans değerlerinin normal üst sınırları değerlendirmesi edildi.

VEP çalışması: 26 akciğer kanserli hasta yavaldı. 150 cm pupil ekran mesafesinde (Pattern görüş açısı: 1.03 derece) rahat bir koluğa oturtulan vakânın ÖZ noktasına yapıtılan 0,5 cm çaplı gumüş disk elektroddan sağ göz ve sol göz yüksek kontrastlı dengeşken data taşı pattern uyarmı ile (1 Hz) kayıtlama yapıldı (Referans elektroları Fz’de idi). İkiyüzd uyarma cevabin ortalaması VEP olarak alınmıştır. P10 latans değerleri ve N1-N2 noktaları arası amplitüd değerleri olarak alınmıştır. Elde edilen latans ve amplitüd değerleri, yaşları 32 ile 74 (Ort: 56.5±11.1) arasında değişen 15 sağlıklı kontrol vakasından elde edilen değerlerle istatistik analize tabi tutuldu. İstatistik analizlerde t testi, lineer basit korelasyon uygulandı.


BULGULAR:


Kontrol grubunun yaş artışı ile SEP değerleri arasında korelasyon aranlığında N19 için r=0.56, P1 için r=0.36 idi. Akciğer kanserli hastaların yaşları ile SEP değerleri arasındaki korelasyon değerlerindir N19 için r=0.11, P1 için r=0.05 idi.

Kontrol grubu ile hasta grubu VEP (P100) latans
<table>
<thead>
<tr>
<th>No</th>
<th>Adı</th>
<th>Cins</th>
<th>Yaş</th>
<th>Kanser Tipi</th>
<th>BT</th>
<th>DSM</th>
<th>NM</th>
<th>Sinir İletimi</th>
<th>SEP N 19</th>
<th>P1</th>
<th>VEP Latans</th>
<th>BAEP Sağ</th>
<th>Sol</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>IH</td>
<td>E</td>
<td>30</td>
<td>?</td>
<td>N</td>
<td>Kc</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>YD</td>
<td>E</td>
<td>47</td>
<td>?</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>YE</td>
<td>E</td>
<td>50</td>
<td>?</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>D.PNP</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>I-V†</td>
<td>III-I†</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>ZO</td>
<td>E</td>
<td>50</td>
<td>Epi</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>AT</td>
<td>E</td>
<td>52</td>
<td>Ad</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>EDM</td>
<td>EDM</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>YT</td>
<td>E</td>
<td>53</td>
<td>Kh</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>YK</td>
<td>E</td>
<td>55</td>
<td>?</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>FK</td>
<td>E</td>
<td>55</td>
<td>Epi</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>↑</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>IB</td>
<td>E</td>
<td>58</td>
<td>?</td>
<td>N</td>
<td>Kc</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>AŞ</td>
<td>E</td>
<td>58</td>
<td>Ad</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>D.PNP</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>EDM</td>
<td>EDM</td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>MA</td>
<td>E</td>
<td>59</td>
<td>Kh</td>
<td>N</td>
<td>Kc</td>
<td>N</td>
<td>D.PNP</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>OB</td>
<td>E</td>
<td>59</td>
<td>Epi</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>13</td>
<td>OB</td>
<td>E</td>
<td>60</td>
<td>?</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>↑</td>
<td>↑</td>
<td>↑</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td>KZ</td>
<td>E</td>
<td>60</td>
<td>Ad</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>EDM</td>
<td>EDM</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>ME</td>
<td>E</td>
<td>62</td>
<td>Epi</td>
<td>N</td>
<td>Kc</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>16</td>
<td>MY</td>
<td>E</td>
<td>63</td>
<td>?</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>17</td>
<td>HI</td>
<td>E</td>
<td>63</td>
<td>Kh</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>18</td>
<td>MG</td>
<td>E</td>
<td>65</td>
<td>Epi</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>D.PNP</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>I-III†</td>
</tr>
<tr>
<td>19</td>
<td>RÜ</td>
<td>E</td>
<td>67</td>
<td>?</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>ME</td>
<td>E</td>
<td>68</td>
<td>Epi</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>21</td>
<td>MKY</td>
<td>E</td>
<td>70</td>
<td>?</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>↑</td>
<td>↑</td>
<td>↑</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>22</td>
<td>ALS</td>
<td>E</td>
<td>70</td>
<td>?</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>KVR O</td>
<td>D.PNP</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>23</td>
<td>FG</td>
<td>E</td>
<td>70</td>
<td>Ad</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>24</td>
<td>KY</td>
<td>E</td>
<td>72</td>
<td>Epi</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>UY</td>
<td>K</td>
<td>72</td>
<td>?</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>↑</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>26</td>
<td>RA</td>
<td>E</td>
<td>72</td>
<td>?</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>D.PNP</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>↑</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>27</td>
<td>RC</td>
<td>K</td>
<td>75</td>
<td>Epi</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>28</td>
<td>AÜ</td>
<td>E</td>
<td>85</td>
<td>?</td>
<td>N</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>KVRØ</td>
<td>D.PNP</td>
<td>-</td>
<td>N</td>
<td>EDM</td>
<td>EDM</td>
</tr>
</tbody>
</table>

ve amplitud değerlerinin karşılaştırılması (unpaired t testi) ile bir farklılık görülmemiş (sirasi ile P>0.4 ve P>0.7) latanslarının normal kontrol grubunda yaş artışı ile korelasyon arandoğında r:0.20; amplitudleri ile yaş arasındaki korelasyon arandoğında ise r:0.38 değerlerinde idi. Akciğer kanserli hastalarda latansla yaş arasındaki korelasyon arandoğında r=0.41, amplitudle yaş arasındaki korelasyon arandoğında r=0.19 idi.

BAEP inceleme sonuçlarına bakıldığında mutlak ve relatif latans değerlerinin normal kontrol grubundan elde edilenlerle hasta grubundan elde edilenler arasında istatistik bir farklılık görülmemiş (P>0.05)

Gerek kontrol gerek hasta grublarının yaşları artıkça BAEP latans değerlerinde korele bir azalış olup olmadığı araştırıldı. Hasta grubun yaşla latans değerleri arasındaki korelasyon, normal kontrol grubundaki değişiklik seviyesindeydi. İstatistik değerlendirme sonuçları Tablo-2 ve 3te görülmektedir.

**TARTIŞMA:**

Maliyeti bazı hastalarda santral veya periferik sinir sistemlerinin, kasların, tümörün direkt bir invazyonu olmaksızın uzak etkisi ile tutulup nörolojik sendromlar çıktığı 35 yıldır bilinmektedir(4). Kanserin bu uzak etkisinin patogenezi tam anlamıyla anlaşılması değildir. Bununla birlikte tümörle karşı gelisen otoantikorların sinir sistemindeki homolog antijenlere de yönelik sinir dokusunu tahrip ettiği, bu suretle paraneoplastik nörolojik sendromların ortaya çıktığı görüşü reşavatıdır(4).


| **Tablo 2. Normal kontrol grubu ve akciğer kanserli hastalarda uyarılmış potansiyel latans ve amplitud değerleri arasında t testi sonuçları** |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|
| **KONTROL GRUBU** | **HASTA GRUBU** | **p** |
| SEP | No 19 n=19 Ort=19.88±0.9 | n=13 Ort=19.4±0.58 | 0.03 |
| P1 | n=19 Ort=44.04±4 | n=14 Ort=41.31+3.4 | 0.008 |
| VEP | Lat: n=15 Ort=109.69±8.41 | n=15 Ort=112.27±8.9 | 0.4 |
| (P100) Amp n=15 Ort=10.93±7.78 | n=15 Ort=10.47±4.78 | 0.7 |

**Tablo 3. Normal kontrol grubu ve akciğer kanserli hastalarda yaş ile uyarılmış potansiyel latans ve amplitud değerleri arasında lineer regresyon sonuçları.**

<table>
<thead>
<tr>
<th><strong>SEP</strong></th>
<th><strong>VEP</strong></th>
<th><strong>BAEP</strong></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>N19</td>
<td>P1</td>
<td>Lat</td>
</tr>
<tr>
<td>Kontrol r=</td>
<td>0.56</td>
<td>0.36</td>
</tr>
<tr>
<td>Akc. Ca.r=</td>
<td>0.11</td>
<td>0.05</td>
</tr>
</tbody>
</table>

seri tiplerine göre yorumlanması mümkün olmamıştır.

Hastaların %19.4’ünde SEP incelemesinde N19 latans uzaması, %14.3’ünde P1 latans uzaması görüldü (kontrol grubunda hiç görülmedi). Bu konuda bir literatür bilgisesine rastlanmamıştır. Bilinen histopatolojik incelemlerin dorsal ganglionların yanı sıra arka kordonda da dejenerasyon görülebildiğidir. Bu bakımından vakalarnın önemli sayılabilecek bir yüzden SEP latanslarında uzama beklenen bir bulgu sayılabilir. Ancak bu vakalarda m.spinalis üzerinde parankimal veya epidural bir metastaz varlığı CT veya MRI ile ekarte edilmiş değildir. Keza leptomeningeal metastaz varlığının ekarte edilmiş olduğu için bir inceleme yapılmamıştır,


Bulgular bölümünde görüleceği üzere uyanılmış kortikal potansiyellerle ilgili değerlere yaş ile korelasyonu bağıldığı zaman hasta grupta, kontrol grubundakilere göre korelasyonu bozuluğu dik-
kati çekmektedir. Kontrol grubunda yaş arttıkça SEP N19 latans artışı arasında korelasyon aran-
dığında r:0.56 iken hasta grupta r:0.11 olmaktadır. Normal kontrol grubunda P1 için r:0.36 iken hasta
grupta r:0.05 olmaktadır.

VEP P100 latansları için benzeri korelasyon aran-
dığında kontrol grubu ile hasta grup arasında bir disosiyasyon dikkati çekmemektedir.

Bu bulgular, kanserin paraneoplastik etkisinin, 
uyaranmış kortikal cevapların latans değerleri ile yaş 
arasındaki belirli korelasyonu bozduğunu ayrıca 
yansıtmaktadır. BAEP için aynı yarışma net de- 
giildir.

Hastalardan 4’ünde karaciğer metastazi söz konusudur. Bunlardan birisinde polinöropatı vardır. 
Burada bir hususu tartışmak yararlı olacaktır. Pa-
reneoplastik sendromların patogenezinde tümöre 
zıtğı gelişen oto antikorların sinir dokusunun, tür-
mörele birleştigi gibi reaksiyona girdiği ve sinir do-
kusunun bu suretle tahrip ettiği görüştü revaçtırıldır 
(10). Öyleki bu antikor cevabı tümörü baskılamakta, 
hatta "occult" kalacak ölçüde onun büyümessini, me-
tastazını engelleyebilmektedir. (Ne var ki führe oto 
antikor cevabı paraneoplastik sendrom neden ol-
maktadır). Bu bilgiler haturlanırmca 4 karaciğer me-
tastazi olan hastadan birisinde polinöropati şeklinde 
paraneoplastik sendrom çıkma olması rağmen metastazın da çıkma olması bu bilgilere ters düş-
müş görülmektedir. Diğer 3’ünde ise aynı bilgiler 
ışığında paraneoplastik sendrom beklememek ge-
recektir. Bu gözlemleimiz paraneoplastik send-
romların patogenezi ile ilgili bu teorinin test edil-
mesi için yeni araştırmaları motive edici olmaktadır. 
Gerçekten yeterli sayıda metastaz yapmış ve yap-
mamış iki ayrı grup kanserli hastada paraneoplastik 
sendrom çıkma şıkları, tümörün büyüklükleri ki-
yaslanabilir idi. Hele bu parametrelerle kan ve 
BOS’taki otoantikor tıratlarının karşılaştırmaları 
ideal olurdu.

Bu çalışmada incelenen 28 akciğer kanserli hast-
anın 26’sının erkek olduğu anlaşılacağı üzere toplu-
mumuzda sigara tıraykılığını erkeklerde yaygın 
oluştu, dolayısıyla bu cinsde akciğer kanserlerinin 
böylesine çok görülüğünü vurgulamaktadır.

Sonuç olarak bu çalışma, akciğer kanserli hast-
alarda polinöropatı kadar olmasa bile, subklinik dü-
zeyde santral yolların da paraneoplastik olarak et-
kilenebileceği kanısını vermektedir.

KAYNAKLAR


5- Lipton RB, Galer BS, Dutcher JP et al. Quantitative sensory testing demonstrates that subclinical sensory neuropathy is prevalent in patients with cancer. Arch.Neurol.1987, 44: 944,

6- Lipton RB, Galer BS, Dutcher JP et al. Large and small fibre type sensory dysfunction in patients with cancer. J Neurosurg Psychiatry. 1991. 54: 706,


urol.1990, 27: 544,