

CASE REPORT

## 肺癌による傍腫瘍性神経症候群としての嚥下機能障害が オシメルチニブ投与により改善した1例

蛭田ゆり野<sup>1,2</sup>・鈴木繁紀<sup>1</sup>・松田康平<sup>1</sup>・  
坂巻寛之<sup>1</sup>・山本倫子<sup>2</sup>・風間暁男<sup>3</sup>

### A Case of Dysphagia Due to Paraneoplastic Neurological Syndrome Arising from Lung Cancer Successfully Treated with Osimertinib

Yurino Hiruta<sup>1,2</sup>; Shigeki Suzuki<sup>1</sup>; Kohei Matsuda<sup>1</sup>;  
Hiroyuki Sakamaki<sup>1</sup>; Michiko Yamamoto<sup>2</sup>; Akio Kazama<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of General Thoracic Surgery, <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>3</sup>Department of Pathology, Sagamiyama Kyodo Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Lung cancer is the most common cause of paraneoplastic neurological syndrome (PNS), but there are few reports of its occurrence in cases of non-small cell lung cancer. **Case.** A 75-year-old woman visited our hospital with a chief complaint of dysphagia, but no organic or neurological abnormalities that could cause dysphagia were found. Chest computed tomography (CT) detected a lung nodule 1.5 cm in size in the right middle lobe and another 1.9 cm in size in the left lower lobe. Based on these CT findings, PNS due to lung cancer was suspected. Positron emission tomography (PET)/CT showed the uptake of fluorodeoxyglucose (FDG) with a maximum standardized uptake value of 5.0 only in the right middle lobe lesion, suggesting right middle lobe lung cancer (cT1bN0M0, stage IA2). Based on these findings, right middle lobectomy and lymph node dissection were performed. Pathologically, the patient was diagnosed with EGFR mutation (Exon21 L858R)-positive pulmonary adenocarcinoma (pT2aN2M0, stage IIIA). At that time, the other lesion in the left lower lobe was clinically judged to be intrapulmonary metastasis from lung cancer in the right lung, so the patient was administered osimertinib (80 mg/day). Dysphagia improved seven days after administration, and there has been no recurrence for 10 months. **Conclusion.** Molecular-targeted therapy for a tumor can improve PNS in EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma.

(JLCC. 2023;63:188-194)

**KEY WORDS** — Paraneoplastic neurological syndrome, Osimertinib, Non-small cell lung cancer

Corresponding author: Shigeki Suzuki.

Received January 12, 2023; accepted February 13, 2023.

**要旨** — **背景.** 傍腫瘍性神経症候群の原疾患としては肺癌が最多であるが、非小細胞肺癌における報告は少ない。**症例.** 75歳、女性。嚥下困難を主訴に当院を受診したが、嚥下障害の原因となる器質的・神経学的異常所見は認めなかった。CTで右中葉に1.5 cm、左下葉に1.9 cmの結節性病変を認めたため、肺癌による傍腫瘍性神経症候群が疑われた。PET/CTでは、右中葉病変にのみSUVmax 5.0のFDG集積を認め、右中葉肺癌疑い(cT1bN0M0, IA2期)として、診断的治療的に右中葉切除術とリンパ節郭清を施行した。病理ではEGFR遺伝

子変異(Exon21 L858R)陽性の肺腺癌(pT2aN2M0, IIIA期)と診断された。術後も神経症状は改善せず、左下葉病変は臨床的に右肺病変からの肺内転移であると判断し、全身薬物療法としてオシメルチニブ(80 mg/day)の投与を開始した。投与後7日目から嚥下障害は改善し、現在10か月目で再燃なく経過している。**結論.** 傍腫瘍性神経症候群を合併するEGFR遺伝子変異陽性の肺腺癌に対しては、腫瘍に対する分子標的治療が傍腫瘍性神経症候群の改善にも寄与することがある。

**索引用語** — 傍腫瘍性神経症候群, オシメルチニブ, 非

## 小細胞肺癌

## 背景

腫瘍が産生する生理活性物質や腫瘍が誘導した異常な自己免疫反応による間接的な症状を腫瘍随伴症候群と呼ぶが、特に神経組織間との自己免疫的機序により神経傷害を来す疾患を傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic

neurological syndrome : PNS) と呼ぶ。<sup>1</sup> PNSは悪性腫瘍患者全体の0.01~1%に生じ、<sup>2</sup> 原因疾患としては小細胞肺癌が多いとされるが、<sup>3</sup> 非小細胞肺癌での報告は少ない。今回、肺腺癌に合併したPNSがオシメルチニブの投与により改善した1例を経験したため報告する。

## 症例

症例：75歳、女性。

主訴：嚥下障害。

既往歴：腎盂腎炎、虫垂炎。

家族歴：なし。

喫煙歴：15本/日×30年間。

現病歴：1か月前に急性発症した嚥下障害を契機に耳鼻科を受診した。嚥下障害の精査の際に施行した胸部CTで肺結節を認めたため、肺癌疑いで呼吸器内科に紹介された。

入院時現症：体温36.6℃、血圧160/105 mmHg、脈拍105回/分、SpO<sub>2</sub>98% (室内気)、意識清明、頸部リンパ節腫脹なし、心雑音なし、呼吸音清、下腿浮腫なし。

入院時検査所見：血液生化学検査では、腫瘍マーカーはCEA 6.8 ng/ml、CYFRA 1.2 ng/ml、ProGRP 56.8 pg/mlであり、軽度のCEA上昇の他に異常所見を認めなかった。抗GM1IgG抗体・抗GQ1bIgG抗体は陰性で

Table 1. Laboratory Test Findings

【Biochemistry】		【Hematology】	
T-Bil	1.3 mg/dl	WBC	11400/μl
AST	22 U/l	Neutro	92.50%
ALT	16 U/l	Lymph	5.20%
ALP	55 U/l	Mono	2.20%
γ-GTP	18 U/l	Eosino	0.00%
LDH	263 U/l	Baso	0.10%
Na	151 mEq/l		
K	3.9 mEq/l	【Tumor markers】	
Cl	109 mEq/l	CEA	6.8 ng/ml
Ca	10.5 mEq/l	CYFRA	1.2 ng/ml
BUN	44.6 mEq/l	ProGRP	56.8 pg/ml
Cr	0.6 mg/dl		
TP	7.5 g/dl	【Antineuronal antibodies】	
Alb	4.5 mg/dl	Anti-GM1IgG	(-)
CRP	0.9 mg/dl	Anti-GQ1bIgG	(-)

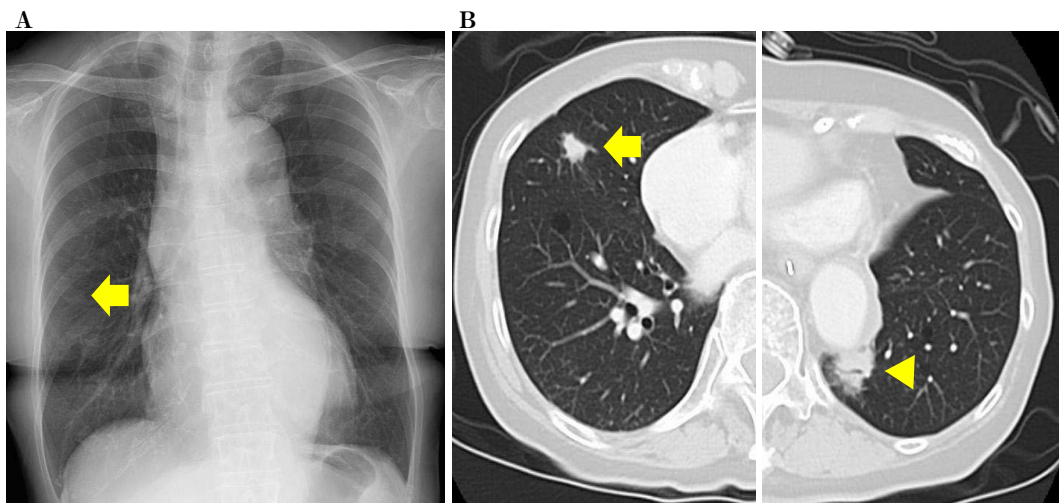
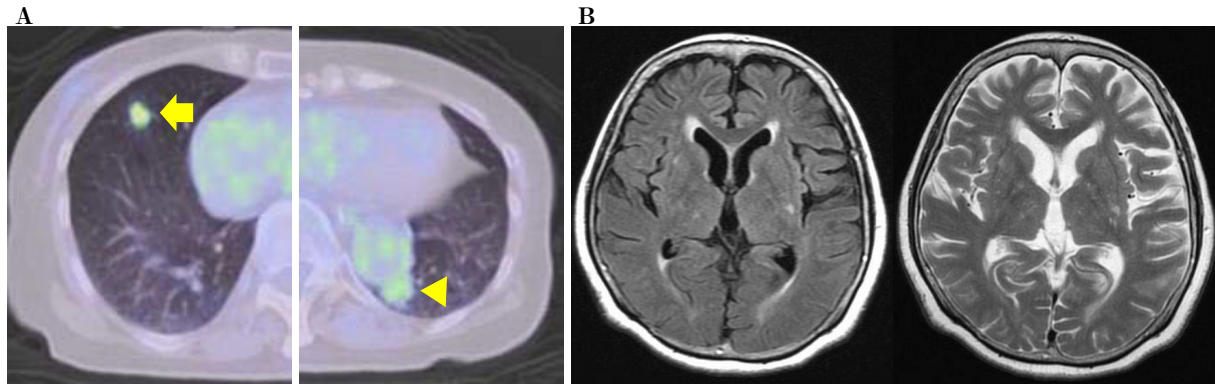
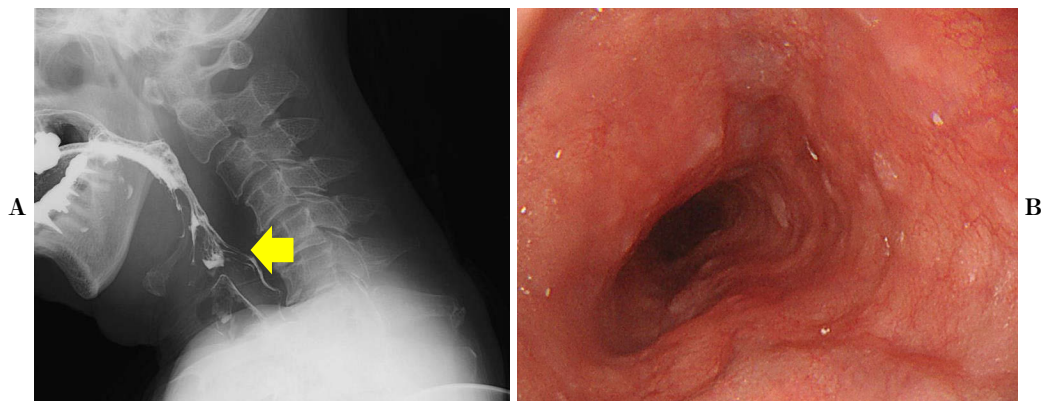


Figure 1. Radiological findings of the tumor at the initial examination. A. Chest X-ray findings. A nodule is shown in the right middle lung field on chest X-ray (arrow). B. Chest computed tomography (CT) findings. Chest CT shows an irregularly shaped nodule 15 mm in size in the right middle lobe (arrow). At the same time, another nodule adjacent to the descending aorta 19 mm in size is also detected in the left lower lobe (arrowhead).



**Figure 2.** Radiological findings at the further examination. **A.** Positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) findings. The fluorodeoxyglucose (FDG) uptake is increased in the nodule in the right middle lobe (arrow), and the maximum standardized uptake value is 5.0. In contrast, the FDG uptake is not increased in the nodule in the left lobe (arrowhead). There are no other lesions with an FDG uptake suspected of being metastases. **B.** Head magnetic resonance imaging findings. No apparent abnormalities are detected on T1- or T2-weighted imaging in the head.



**Figure 3.** Findings of a further examination for dysphagia. **A.** Findings of a video fluoroscopic examination of swallowing. This examination revealed that the entrance to the esophagus did not open, and there was evidence that the contrast medium flowed into the trachea (arrow). **B.** Upper gastrointestinal endoscopy revealed no apparent organic abnormalities at the esophagus.

あった (Table 1).

入院時胸部 X 線写真：右下肺野に 10 mm 大の結節影を認めた (Figure 1A).

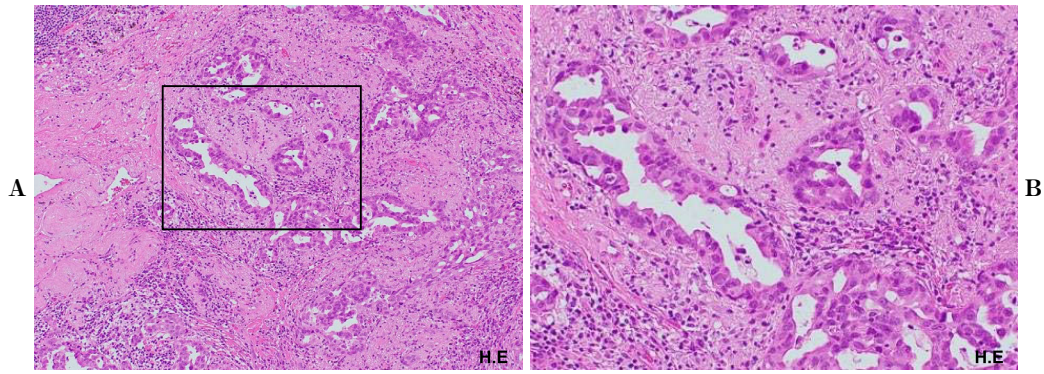
胸部 CT 写真：右中葉に 15 mm 大の辺縁不整な結節性病変を認めた。また、左下葉にも下行大動脈背側に接する 19 mm 大の淡い結節性病変を認めた (Figure 1B)。

PET/CT：右中葉の結節性病変に SUVmax 5.0 の FDG 集積を認めた。左下葉病変には FDG 集積を認めなかった。リンパ節や他臓器に FDG 集積を認めなかった (Figure 2A)。

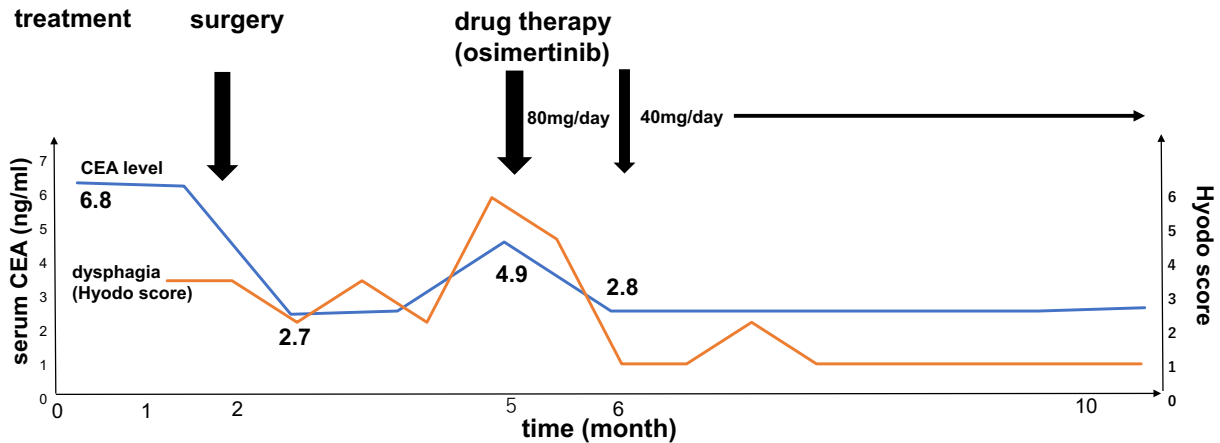
頭部 MRI：明らかな異常所見を認めなかった (Figure 2B)。

臨床経過：嚥下障害の原因精査として各種検査を行っ

た。嚥下造影検査では下向き嚥下でも造影剤が食道入口部を通過せずに溢れ、気管内に流入する所見を認めた (Figure 3A)。喉頭ファイバーでは咽頭・喉頭に器質的異常所見を認めなかった。上部消化管内視鏡検査では食道の通過障害の原因となる器質的な異常所見を認めなかった (Figure 3B)。神経内科を受診して精査を行い、嚥下障害の原因として、皮膚筋炎、ギラン・バレー症候群、ランバート・イートン筋無力症候群、Fisher 症候群、球麻痺型 ALS などが鑑別に挙がったが、神経学的精査所見からはいずれも否定的であった。頭部 MRI でも脳炎など明らかな異常所見は認めなかった。血液・脳脊髄液検査では抗神経抗体は陰性であった。以上から、嚥下障害の器質的・神経学的原因は不明であったが、Graus らに



**Figure 4.** Histopathological findings. HE staining, (A) low magnification and (B) high magnification of the black frame in (A). Tumor cells form circular or oval ductal structures. The tumor cells are round to oval in shape with marked nuclear atypia and eosinophilic cytoplasm.



**Figure 5.** Clinical course and changes in the serum CEA level and degree of dysphagia (Hyodo score).

よって提唱された PNS の診断基準<sup>34</sup>に照らし、PNS と診断した。PET/CT では右中葉病変にのみ有意な FDG 集積を認めたため、右中葉肺癌を疑い経気管支肺生検を施行したが、悪性所見を認めなかった。この時点では左肺病変は板状無気肺などの非悪性病変と考えて経過観察とし、右中葉病変を肺癌疑い (cT1bN0M0, IA2 期) として、嚥下障害の発症から 2 か月目で診断的治療目的に右中葉切除術とリンパ節郭清を施行した。最終病理では上縦隔リンパ節転移 (#2R, 4R) を伴う肺腺癌 (acinar adenocarcinoma, pT2aN2M0, IIIA 期), EGFR 遺伝子変異 (Exon21 L858R) 陽性と診断された (Figure 4)。臨床経過を血清 CEA 値の推移と兵頭スコア<sup>5</sup>とともに Figure 5 に記す。兵頭スコアは嚥下内視鏡検査を用いた嚥下障害の判定基準であり、唾液貯留、咳嗽反射の惹起性と声門反射、水分による嚥下反射およびその後の咽頭クリアランスの 4 項目をスコア化したものである。<sup>5</sup> 7 点以下はペースト食から経口摂取可で、9 点以上は経口摂取困

難と判定される。右肺病変の切除後も嚥下障害が改善しなかったため、左下葉病変の精査を行った。左下葉結節は経気管支肺生検では悪性所見を認めなかった。左下葉結節については、1) 原発巣である右肺癌からの対側肺転移、2) 同時多発肺癌、3) 良性肺結節を鑑別に挙げたが、手術による外科的肺生検は患者の同意が得られなかった。左肺病変が悪性腫瘍である組織学的診断はなく、また、PNS は一般的に悪性腫瘍の治療後も残存する場合もあるが、患者の強い治療希望も考慮し、院内のキャンサーボードで協議し、左下葉結節は前述の 1) の肺内転移として扱い、術後補助化学療法としてではなく、IV 期肺癌に対する全身薬物療法としてオシメルチニブ (80 mg/day) の投与を行った。投与後 7 日目から徐々に嚥下障害は改善した。血清 CEA 値もオシメルチニブ投与前後で 4.9 ng/ml から 2.8 ng/ml へ低下した。副作用としての下痢症状が強く、投与開始約 2 週間後にオシメルチニブは 40 mg/day に減量し、投与後 5 か月目には嚥下障害も寛解

**Table 2.** Previous Reports of PNS Associated with Non-small Cell Lung Cancer Since 2000

No.	Year	Age (years)	Sex	Histology	Tumor stage	Neurological symptoms	Antineuro-nal antibodies	Treatment	Therapeutic effect on PNS
1	2008	63	F	AD	Stage IV	Dizziness, vertigo, and gait instability	Anti-Ri (+)	IVIG and mPSL 1000 mg/day	Improved
2	2009	59	M	SQ	Stage III	Paresthesia of extremities	(-)	Chemoradiotherapy	Improved 2 weeks after treatment
3	2012	75	M	AD	Stage IIA	Progressive muscle weakness of extremities and gait disturbance	P/Q-type VGCC (+)	Surgery	Improved on postoperative day 5
4	2012	63	F	AD	Stage IV	Dementia	Anti-Hu (+)	A palliative care approach	No changed
5	2013	65	M	AD	Stage IV	Pain in both legs	NA	Chemotherapy	NA
6	2013	78	M	SQ	Stage IV	Urinary retention and difficulty walking	(-)	Chemotherapy and mPSL 1000 mg/day	Partially improved
7	2014	75	F	AD	Stage I	Ocular flutter	(-)	Surgery	No changed
8	2014	60	F	SQ	Stage IIIA	Blurred vision, tremulousness, extremity twitching, visual/auditory hallucinations	P/Q-type VGCC and (ANNA)-2/Ri (+)	Radiotherapy and IVIG	No changed
9	2015	54	M	SQ	Stage IIIA	Nocturnal myoclonus, insomnia, and occasional disorientation	(-)	Surgery and chemotherapy	Improved after surgery
10	2015	60	M	SQ	Stage IV	Numbness in the hands and feet	Anti-Hu (+)	Chemotherapy and plasmapheresis	No changed
11	2018	80	M	AD	Stage IIIB	Muscle weakness in the legs and arms	Anti GM1 IgG (+)	Best supportive care for tumors, and mPSL at 80 mg for PNS	Improved in arms but no changes in legs
12	2020	78	M	AD	Stage IIIB	Myoclonus	P/Q-type VGCC (+)	Chemotherapy and mPSL 1000 mg/day	Improved
13	2021	54	F	AD	Stage IV	Memory disturbances	NA	Best supportive care	No changed
14	2021	76	M	SQ	Stage IB	Weakness and numbness of the lower limbs and urinary retention	Anti-AQP4 (+)	Surgery, mPSL 1000 mg/day and plasmapheresis	No changed
15	2022	57	NA	AD	Stage IV	Drowsiness, unsteady gait, and memory lapses	Anti-Zic4 (+)	Molecular targeted therapy (afatinib, osimertinib JAK-2 inhibitor), cytotoxic chemotherapy, IVIG, and mPSL 1000 mg/day	No changed
Present	2022	75	F	AD	Stage IIIA	Dysphagia	(-)	Surgery and molecular targeted therapy	Improved

AD: adenocarcinoma, F: female, IVIG: intravenous immunoglobulin, M: male, mPSL: methylprednisolone, NA: not available, PNS: paraneoplastic neurological syndrome, SQ: squamous cell carcinoma

した。嚥下障害の程度はオシメルチニブ投与直前には兵頭スコアで5点であったが、投与後は1点に軽快し、維持している。現在はオシメルチニブ投与後10か月目で、CT上の左肺結節に変化は認めず、嚥下障害の再燃なく、無再発経過観察中である。

## 考 察

PNSの診断基準は2004年にGrausらにより初めて提

唱され、<sup>3</sup> 2021年にその改訂版<sup>4</sup>が発表された。新たなPNSの診断基準<sup>4</sup>では、PNS-Care Score(臨床表現型、抗神経抗体の有無、および癌の有無でスコアリングしたもの)によって診断の確実性の3つのレベル(possible, probable, and definite PNS)に分類される。臨床表現型は高リスク型(ランバート・イートン筋無力症候群などの代表的な病型にあてはまるもの)、中間リスク型(癌の有無にかかわらず起こりうる神経障害)、低リスク型に分

けられている。自験例は中間リスク型に該当し、肺癌の診断があるものの神経抗体は検出されておらず、PNS-Care Score 6点の probable PNS と診断した。

PNS では腫瘍組織内の免疫原性の高い抗原に誘導された免疫応答によって、交差反応性に発現した抗神経抗体による液性免疫反応や、細胞障害性 T 細胞による細胞性免疫反応が、自己の神経組織をも障害することで、急性・亜急性の神経症状が出現する。<sup>1,2</sup> PNS 症例の約 80% では腫瘍の診断前に神経症状と抗神経抗体が出現するとの報告もある。<sup>6</sup> 自験例では亜急性に嚥下障害が出現し、1 か月後に肺癌による PNS が疑われた。

PNS に対する治療として、ステロイド薬、免疫抑制薬、血漿交換が試みられることもあるが、血液脳関門の存在により、髄液中の自己抗体除去や、薬剤の髄液中への移行が制限されるため、いずれも有効性は低いとされる。<sup>7</sup> 上記の理由で PNS に対する治療は原疾患の腫瘍の治療が最も有効とされるが、治療後に神経症状の改善を認める症例は 30% 程度と低く、<sup>7</sup> 特に神経症状が長期化した場合には、障害された神経細胞の再生が難しく、改善が困難との報告もある。<sup>7</sup> 神崎らの肺癌に伴う PNS の剖検例の報告<sup>8</sup> では、肺癌に対して化学療法を行うも奏効せず、剖検では神経線維の高度の脱髄所見と軸索の消失を認めた。神経線維が不可逆的変性を生じるまでの時間は定かではないが、症状発生から治療までの期間が短いほど、症状が改善する可能性は高いと考える。濱川らは、PNS による不可逆性の神経障害が生じる前に、早期に腫瘍組織量を減少させることで、腫瘍抗原が減少し、結果的に抗神経抗体および自己の組織に反応する細胞障害性 T 細胞の産生が減少するため、腫瘍の早期の治療介入が重要と述べている。<sup>9</sup> 自験例では発症 2 か月後に手術を行うも PNS は改善せず、5 か月目にオシメルチニブによる分子標的治療を行い、嚥下障害が改善した。左肺結節はオシメルチニブ投与後も縮小せず、結果的には非悪性病変であったと考える。術後も残存した微小転移を誘引とする自己免疫反応が、オシメルチニブによる残存腫瘍細胞への治療に反応し、PNS が軽快した可能性を考える。

肺癌における PNS の病勢の指標を考えるうえで、本報告では症状の変化と合わせて血清 CEA 値を取り上げた (Figure 5)。自験例では原発巣切除後に一時血清 CEA 値は低下し、その後再上昇を認め、オシメルチニブ投与後は低値を維持し、神経症状も改善、消失している。PNS 症状と血清 CEA 値の関連を示した報告はこれまでにないが、血清 CEA 値は腫瘍抗原量を反映することが広く知られており、<sup>10</sup> PNS 症状が腫瘍抗原に起因することを考えると、CEA 値が PNS 症状における病勢の指標の一つとして、今後検討の余地はある。

PNS の原疾患としては小細胞肺癌が多く、非小細胞肺癌の報告は少ない。医学中央雑誌と PubMed で検索すると、2000 年以降、自験例を含めて 16 例の PNS を伴う非小細胞肺癌の報告<sup>8,11-24</sup>がある (Table 2)。それらの特徴として、組織型は腺癌 10 例、扁平上皮癌 6 例で、病期は IV 期 7 例、III 期 6 例、I/II 期 3 例と進行癌の症例が多く見られた。治療への反応性として、16 例中 8 例 (50%) で PNS 症状の改善が見られた。EGFR 遺伝子変異陽性の肺腺癌に対して分子標的治療を行った症例は、自験例の他には Pozas らの 1 例のみであった。<sup>24</sup> 彼らの報告では IV 期肺癌に対して分子標的治療薬を用いて CR を得たが、約 2 年後に新規肺転移を生じると同時に初めて PNS を発症し、その後の化学療法が奏効せず死亡した。自験例は Pozas らの報告<sup>24</sup>とは異なり、PNS を伴う肺癌に対して分子標的治療を行い、PNS 症状の改善が見られた。

## 結 論

肺腺癌に合併した PNS としての嚥下機能障害が、オシメルチニブ投与により改善した 1 例を報告した。EGFR 遺伝子変異陽性の肺腺癌に対しては、早期に分子標的治療薬を導入することで、PNS の改善も期待できる可能性がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med*. 2003;349:1543-1554.
2. 田中恵子. 傍腫瘍性神経症候群と抗神経抗体. *臨床神経*. 2010;50:371-378.
3. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1135-1140.
4. Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Antoine JG, Desestret V, Dubey D, et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8:e1014.
5. 兵頭政光, 西窪加緒里, 弘瀬かほり. 嚥下内視鏡検査におけるスコア評価基準 (試案) の作成とその臨床的意義. *日耳鼻*. 2010;113:670-678.
6. Rees J. Paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Neurol*. 1998; 11:633-637.
7. Graus F, Abos J, Roquer J, Mazzara R, Pereira A. Effect of plasmapheresis on serum and CSF autoantibody levels in CNS paraneoplastic syndromes. *Neurology*. 1990;40: 1621-1623.
8. 神崎拓磨, 吉井康裕, 関根一真, 原田尚子, 清水興一, 宮尾直樹. 傍腫瘍神経症候群を伴った肺扁平上皮癌の 1 例. *肺癌*. 2015;55:36-41.
9. 濱川侑介, 太田真一郎, 淡島舞子, 藤倉雄二, 叶宗一郎,

- 川名明彦. 自然退縮を示した傍腫瘍性神経症候群合併抗Hu抗体陽性小細胞肺癌の1例. 日呼吸誌. 2018;7:146-150.
10. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372:2509-2520.
  11. Musunuru K, Kesari S. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus ataxia associated with non-small-cell lung carcinoma. *J Neurooncol*. 2008;90:213-216.
  12. 能登祐一, 滋賀健介, 藤並潤, 水野敏樹, 中川正法, 田中恵子. 肺扁平上皮癌に対する治療により改善をみた亜急性感覚性ニューロノパチーの1例. 臨床神経. 2009;49:497-500.
  13. Arai H, Inui K, Hashimoto K, Kan-O K, Nishii T, Kishida H, et al. Lung adenocarcinoma with Lambert-Eaton myasthenic syndrome indicated by voltage-gated calcium channel: a case report. *J Med Case Rep*. 2012;6:281.
  14. Shahani L. Paraneoplastic neurological syndrome as initial presentation of pulmonary adenocarcinoma. *BMJ Case Rep*. 2012;2012:bcr0320126059 doi: 10.1136/bcr-03-2012-6059.
  15. Esra E, Ozkok A, Ertugrul NK. Paraneoplastic mononeuritis multiplex as a presenting feature of adenocarcinoma of the lung. *Case Rep Oncol Med*. 2013;2013:457346 doi: 10.1155/2013/457346.
  16. Mori H, Yamada O, Ohno Y, Kaito D, Yanase K, Ito F, et al. Paraneoplastic neurological syndrome in a patient with squamous cell lung cancer. *Inter Med*. 2013;52:1967-1970.
  17. Kruger JM, Yonekawa Y, Skidd P, Cestari DM. Ocular flutter as the presenting sign of lung adenocarcinoma. *Digit J Ophthalmol*. 2014;20:4-6.
  18. Hoque R, DelRosso L. Paraneoplastic overlap syndrome in non-small squamous cell lung carcinoma. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2013201571 doi: 10.1136/bcr-2013-201571.
  19. Sauri T, Izquierdo À, Ramió-Torrentà L, Sanchez-Montañez À, Bosch-Barrera J, Porta R. Paraneoplastic limbic encephalitis in a male with squamous cell carcinoma of the lung. *J Clin Neurol*. 2015;11:87-91.
  20. Wang Y, Yang S, Fang L, Liu Y, Jiang G, Ding X, et al. pulmonary adenocarcinoma associated with Guillain-Barré syndrome: A case report. *Medicine*. 2018;97:e10737.
  21. Nichols JL, Lee BJ, Chung KA. A case of paraneoplastic myoclonus attributed to non-small cell lung cancer. *Tremor Other Hyperkinet Mov*. 2020;10:7.
  22. Snene H, Zayen K, Salah NB, Bilbech H, Farhat LB, Ayadi A, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis complicating pulmonary adenocarcinoma: a case report. *Pan Afr Med J*. 2021;39:95.
  23. Eba S, Nishiyama S, Notsuda H, Oishi H, Noda M, Aoki M, et al. Development of paraneoplastic neuromyelitis optica after lung resection in a patient with squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2023;29:49-52 doi: 10.5761/atcs.cr.21-00144.
  24. Pozas J, Albarrán-Fernández V, González-Campo L, Olmedo-García ME, Corral de la Fuente E, Corral-Corral I, et al. Anti-Zic4 paraneoplastic cerebellar degeneration in a patient with EGFR-mutated NSCLC: a case report. *Transl Lung Cancer Res*. 2022;11:1497-1502.