

CASE REPORT

神経症状を契機に診断された 傍腫瘍性神経症候群関連抗体陽性の小細胞肺癌の2例

岡崎優太¹・吉岡弘鎮¹・上裕敬介¹・奥野祐希子¹・中西健太郎¹・
生駒龍興¹・竹安優貴¹・勝島詩恵¹・山中雄太¹・倉田宝保¹

Paraneoplastic Neurological Syndrome-associated Antibody-positive Small-cell Lung Cancer Diagnosed with Preceding Neurological Symptoms: a Case Series

Yuta Okazaki¹; Hiroshige Yoshioka¹; Keisuke Kamisako¹; Yukiko Okuno¹; Kentaro Nakanishi¹;
Tatsuki Ikoma¹; Yuki Takeyasu¹; Utae Katsushima¹; Yuta Yamanaka¹; Takayasu Kurata¹

¹Department of Thoracic Oncology Medicine, Kansai Medical University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Patients with malignant tumors are sometimes complicated with various neurological disorders, a group of which is known as paraneoplastic neurological syndrome (PNS) and is caused by autoimmune mechanisms. We herein report two cases of PNS in which preceding neurological symptoms led to the diagnosis of small-cell lung cancer (SCLC), and PNS-related antibodies decreased in response to treatment. **Case 1.** A 63-year-old woman was presented to the emergency department with impaired consciousness. Imaging tests could not identify the cause of her impaired consciousness. Subsequently, a growing mass was found in her chest. Accordingly, the patient was diagnosed with PNS associated with limited-stage SCLC, and treatment was initiated with cisplatin, etoposide, and accelerated hyperfractionation radiotherapy. Her neurological symptoms disappeared with the tumor reduction and decrease in PNS-related antibodies. **Case 2.** A 73-year-old woman patient presented with an abnormal shadow in her chest. Previously, the patient had her several epileptic seizures. Extensive-stage SCLC and PNS were diagnosed. Treatment was initiated with carboplatin, etoposide, and atezolizumab. The tumor shrank with treatment, and her neurological symptoms improved, while her PNS-related antibodies disappeared. **Conclusion.** In both cases, the neurological symptoms improved with the response of the primary tumor to treatment, and PNS-related antibodies decreased.

(JLCC. 2024;64:124-132)

KEY WORDS — Paraneoplastic neurological syndrome (PNS), PNS-related antibodies, Small-cell lung cancer, Sry-like high mobility group box 1 (SOX1)

Corresponding author: Hiroshige Yoshioka.

Received December 20, 2023; accepted January 18, 2024.

要旨 — **背景.** 悪性腫瘍患者は時に様々な神経障害を合併するが、自己免疫学的機序により生じる一群を傍腫瘍性神経症候群 (PNS) という。PNS に併存する悪性腫瘍として、小細胞肺癌が最も多いと知られる。腫瘍の発見に先行した神経症状により、小細胞肺癌の診断に至り、治療奏効と共に PNS 関連抗体価が低下した PNS の2例を報告する。 **症例 1.** 63 歳。女性。意識障害で救急搬送となった。画像検査では、意識障害の原因は特定できなかった。その後、胸部に増大傾向の腫瘤を認めた。精査

の結果、限局型小細胞肺癌に伴う PNS の診断となりシスプラチンとエトポシド、加速過分割照射で治療を開始した。神経症状は治療奏効により改善し、PNS 関連抗体の低下を得られた。 **症例 2.** 73 歳。女性。胸部異常陰影で紹介となった。紹介前は数回の痙攣発作を認めていた。精査の結果、進展型小細胞肺癌と PNS の診断となり、カルボプラチンとエトポシド、アテゾリズマブで治療を開始した。治療奏効により神経症状が改善し、PNS 関連抗体は消失した。 **結論.** 原疾患の改善により2例共神経症

¹関西医科大学呼吸器腫瘍内科学講座。
論文責任者：吉岡弘鎮。

受付日：2023 年 12 月 20 日，採択日：2024 年 1 月 18 日。

状が軽快し、PNS 関連抗体の低下を認めた。

胞肺癌，SOX1

索引用語—— 傍腫瘍性神経症候群，PNS 関連抗体，小細

はじめに

悪性腫瘍患者は時に様々な神経障害を合併するが、自己免疫学的機序により生じる一群を傍腫瘍性神経症候群 (PNS) という。PNS に併存する悪性腫瘍として、小細胞肺癌が最も多いと知られ、悪性腫瘍の約 80% で神経症状の発症と抗体の検出が、腫瘍の発見に数ヶ月から数年先行すると言われている。¹⁻⁵ 腫瘍の発見に先行した神経症状により、小細胞肺癌の診断に至り、治療奏効と共に PNS 関連抗体価が低下した PNS の 2 例を報告する。

症 例

症例 1：63 歳。女性。

主訴：意識障害。

既往歴：なし。

家族歴：母 乳癌。(てんかんの家族歴なし)。

アレルギー：なし。

喫煙歴：20 本/day (20~63 歳)。

飲酒歴：機会飲酒。

常用薬：なし。

現病歴：生来健康。一過性意識障害で当院へ救急搬送となった。搬送後、身体所見では明らかな神経学的異常

所見を認めず、体幹部 CT 検査や頭部 MRI 検査、髄液検査等を行ったが、意識障害の原因は特定できなかった。

入院後 3 ヶ月の間に、数回の痙攣発作および過活動型せん妄を呈していた。入院 2 ヶ月後の胸部 CT で救急搬送時には認めなかった縦隔リンパ節の腫大を認め、当科紹介となった。

現症：Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) 0, 身長 164.5 cm, 体重 76.9 kg, 血圧 137/75 mmHg, 脈拍 78 回/分, 体温 36.4°C, SpO₂ 98% (室内気), 明らかな神経学的異常所見はなし。

血液生化学検査：血球、肝・腎機能に異常はなく、腫瘍マーカーは ProGRP と NSE の上昇を認めた。PNS 関連抗体の SOX1 抗体が 3+ で陽性であった (Table 1)。

胸部 X 線：左第 2 弓の突出を認め、シルエットサイン陽性であった (Figure 1A)。

胸部 CT：左肺門部に腫瘤と左下部気管傍リンパ節、大動脈傍リンパ節の腫大を認めた (Figure 1B)。

PET-CT：縦隔から左肺門に FDG の集積亢進 (SUV_{max} 13) を認めた (Figure 1C)。

頭部 MRI：転移性脳腫瘍や脳炎を疑う異常所見は認めなかった (Figure 2)。

Table 1. Laboratory Test Findings (Case 1)

| [Biochemistry] | | [Hematology] | | [Paraneoplastic neurological syndrome-related antibodies] | |
|----------------|------------|-----------------|----------------------------|---|------|
| Na | 137 mEq/l | WBC | 6500/μl | SOX1 antibody | (3+) |
| K | 4.3 mEq/l | Neutro | 68.5% | Hu antibody | (1+) |
| Cl | 101 mEq/l | Mono | 4.9% | zic antibody | (1+) |
| BUN | 6 mg/l | Eosino | 2.5% | AMPH | (-) |
| Cre | 0.61 mg/l | Hb | 13.0 g/dl | CV2 | (-) |
| Ca | 9.2 mg/l | PLT | 26.4 × 10 ³ /μl | PNMA2 | (-) |
| ALB | 4.0 g/dl | | | Ri | (-) |
| AST | 11 U/l | [Hemostasis] | | Yo | (-) |
| ALT | 6 U/l | APTT time | 33.2 sec | titin | (-) |
| ALP | 104 U/l | PT (%) | 115.5% | GAD65 | (-) |
| GGT | 16 U/l | D-dimer | 1.4 μg/ml | Tr (DNER) | (-) |
| LD | 187 U/l | | | | |
| CK | 52 U/l | [Tumor markers] | | | |
| CRP | 0.12 mg/dl | ProGRP | 502.7 pg/ml | | |
| KL-6 | 503 U/ml | NSE | 40.5 ng/ml | | |
| | | CEA | 1.3 ng/ml | | |
| | | SLX | 21 U/ml | | |
| | | SCC antigen | 0.5 ng/ml | | |
| | | CYFRA | 0.6 ng/ml | | |

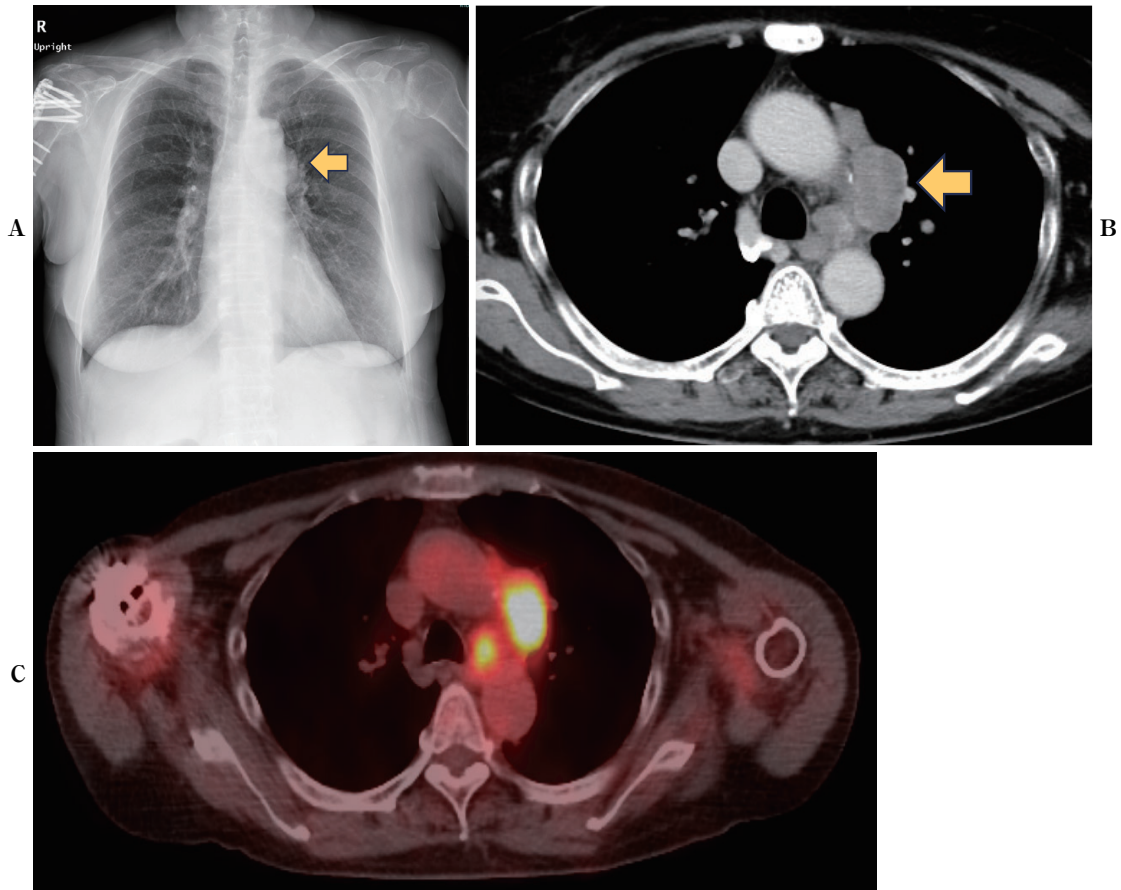


Figure 1. Radiological findings of the tumor at the initial examination. **A.** Chest X-ray findings. Protrusion of the left second arch was noted, and the silhouette sign was positive. **B.** Chest computed tomography (CT) findings. A mass in the left hilar region and enlargement of the left lower paratracheal lymph node and para-aortic lymph node. **C.** Positron emission tomography (PET)/CT findings. There was an increased fluorodeoxyglucose uptake from the mediastinum to the left pulmonary hilum ($SUV_{max} = 13$).

組織診断：小細胞癌(超音波気管支鏡ガイド下生検)。

脳波検査：明らかでないかん波の出現は認めなかった。

髄液検査：髄液総細胞数 4 個/ μ l, 髄液糖 68 mg/dl, 髄液蛋白 21 mg/dl と正常範囲内で脳炎を示唆する所見は認めなかった。髄液細胞診断では、異型細胞を認めなかった。

臨床経過：各種精査の結果、限局型小細胞肺癌 (cT4N2M0 stage IIIB) の診断となり、PNS 関連抗体を測定すると、SOX1 抗体が 3+ と陽性であり、PNS care score に基づき PNS と診断した (Table 2)。初回治療にシスプラチン、エトポシド療法と加速過分割照射を開始した。化学療法を 2 コース行った後に部分奏効が得られ、4 コースまで行い治療を完遂した。治療効果により腫瘍マーカーは低下し、SOX1 抗体は 1+ と低下した (Figure 3)。紹介前には頻回に痙攣発作を来していたが、抗てん

かん薬の調整や抗癌剤治療を行い、治療開始後の 1 回の発作の後には、痙攣発作は出現せず、ラモトリギン 3000 mg/day とレベチラセタム 150 mg/day の投与により痙攣発作のコントロールは良好となった。以降は病勢の悪化なく経過観察中である。

症例 2：73 歳。女性。

主訴：なし (胸部異常陰影)。

既往歴：なし。

家族歴：父 肺癌。母 喉頭癌。(てんかんの家族歴はなし)。

アレルギー：なし。

喫煙歴：15 本/day (20~23 歳)。

飲酒歴：機会飲酒。

常用薬：なし。

現病歴：初診から約 4 ヶ月前に突然の痙攣発作により前医へ救急搬送された。その際に体幹部 CT 検査や頭部

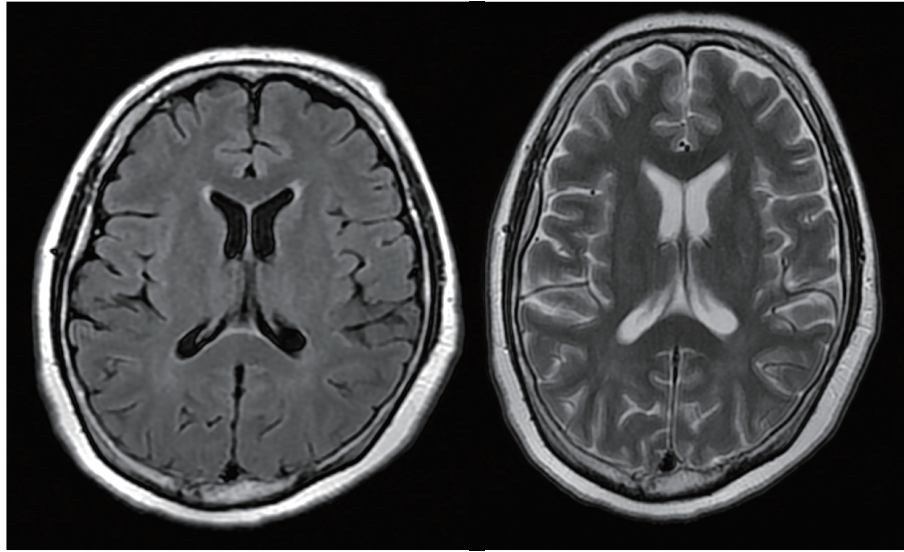


Figure 2. Head magnetic resonance imaging findings. There were no abnormal findings suspicious for metastatic brain tumor or encephalitis.

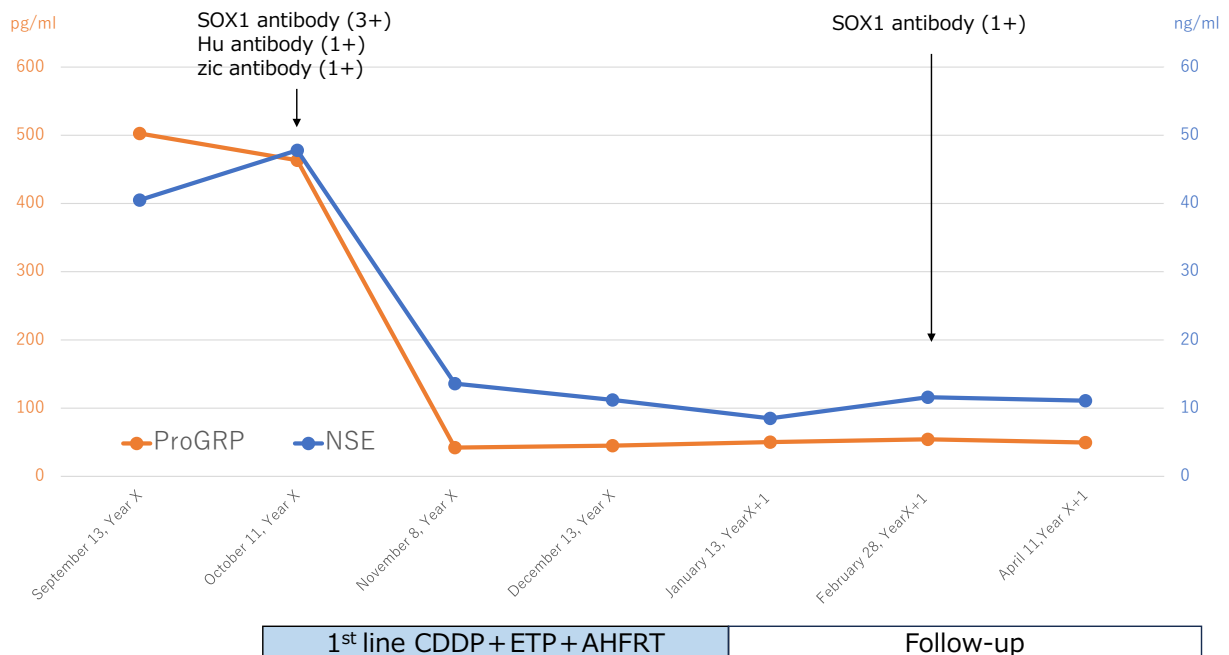


Figure 3. Treatment course and tumor markers and PNS-related antibodies. CDDP, cisplatin; ETP, etoposide; AHFRT, accelerated hyperfractionation radiotherapy.

MRI 検査を施行されたが、原因は特定できず、抗てんかん薬により加療され外来通院をしていた。今回、定期健康診断の胸部 CT 検査で右肺に腫瘤影を認め、精査加療目的で当科紹介となった。

現症：ECOG PS 0, 身長 149 cm, 体重 42 kg, 血圧 111/87 mmHg, 脈拍 75 回/分, 体温 36.3℃, SpO₂ 98%(室内気)。明らかな神経学的異常所見はなし。

血液生化学検査：末梢血で白血球の上昇と、生化学では血清 Na の低下、肝胆系酵素の軽度上昇を認めた。腫瘍マーカーは、ProGRP と NSE の上昇を認めた。PNS 関連抗体は SOX1 抗体 2+ と陽性であった (Table 3)。

胸部 X 線：右胸肋横隔膜角は鈍で右肺野に透過性低下、右肺門部に腫瘤影を認めた (Figure 4A)。

CT 検査：胸部 CT で右肺門部に縦隔リンパ節と一塊

Table 2. PNS Care Score for Cases 1 and 2

| | points | Case 1 | Case 2 |
|--|--------|--------|--------|
| Clinical level | | | |
| High-risk phenotypes | 3 | ○ | ○ |
| Intermediate-risk phenotypes | 2 | | |
| Defined phenotype epidemiologically not associated with cancer | 0 | | |
| Laboratory level | | | |
| High-risk antibody (>70% cancer association) | 3 | ○ | ○ |
| Intermediate-risk antibody (30-70%) | 2 | | |
| Lower risk antibody (<30%) or negative | 0 | | |
| Cancer | | | |
| Found, consistent with phenotype and antibody, or not consistent but antigen expression demonstrated | 4 | ○ | ○ |
| Not found (or not consistent) but follow-up<2y | 1 | | |
| Not found and follow-up≥2y | 0 | | |
| Diagnostic level | | | |
| Definite ≥8 | | ○ | ○ |
| Probable 6-7 | | | |
| Probable 4-5 | | | |
| Non-PNS ≤3 | | | |

となった腫瘍影と右胸水貯留を認めた。腹部 CT では、肝臓に低吸収腫瘍影が多発していた (Figure 4B)。

PET-CT：右肺門部から対側縦隔へかけて (SUV_{max} 8.4)、右胸水貯留 (SUV_{max} 1.5)、全身骨 (SUV_{max} 1.6～4.8)、肝両葉全域 (SUV_{max} 5.5～8.2) へ FDG の異常集積を認めた (Figure 4C)。

頭部 MRI：右前頭葉へ FLAIR 像で 1 箇所境界明瞭な高信号域と造影 T1 強調画像でリング上に増強される低信号域を認めた (Figure 5)。

脳波検査：明らかなたんかん波は認めなかった。

組織診断：小細胞癌 (超音波気管支鏡ガイド下生検)。

臨床経過：各種精査の結果、進展型小細胞肺癌 (cT4N3M1c stage IVB) の診断となった。痙攣については脳波に異常はなく、MRI 検査で脳炎を示唆する所見はなく、単発の脳転移を認めたが、脳神経外科の診察では腫瘍の占拠領域から症候性てんかんは否定的であった。PNS 関連抗体の SOX1 抗体が 2+ と陽性であり、PNS care score に基づき PNS と診断した (Table 2)。初回化学療法としてカルボプラチン、エトポシド、アテゾリズマブ療法を行った。2 コース後に、部分奏効が得られ、再度 PNS 関連抗体を測定し、消失を認めた。しかし、アテゾリズマブによる維持療法を 2 コース行った時点で、多発肝転移の増大、腹水の出現と共に腫瘍マーカーは上昇し、病勢悪化となった (Figure 6)。2 次治療にアムルピシンの投与を行い、病勢安定で経過した。治療経過中に、痙攣発作はなかった。

考 察

PNS は 2004 年に Graus らにより診断基準が提唱され、その後 2021 年に改訂版⁶が発表された。診断基準では神経症候の表現型、PNS 関連抗体の種類、癌の有無によりスコアリングされ、診断に至る。症例 1・2 共に診断基準を満たし、過活動型せん妄症状や痙攣発作は PNS と診断した (Table 2)。PNS と診断するには、頭部への器質的疾患による影響や治療に関連する有害事象、代謝障害、感染症等を否定することが必要である。

SOX1 抗体が陽性となる癌種は小細胞癌で最も多く、神経症状はランバート・イートン筋無力症候群が最も頻度が高い。その他に小脳変性症、辺縁系脳炎、感覚神経障害を呈することが報告されている。⁷⁻⁹我々が経験した 2 例は腫瘍の発見に先行した神経症状を認め、SOX1 抗体が陽性の PNS と診断した。SOX1 抗体は小細胞肺癌の血清学的マーカーとして存在し、PNS の存在とは無関係に約 15% で発現すると報告される。腫瘍抗原の曝露により SOX1 抗体が産生され、その後の免疫応答が引き起こされなければ、神経症状を認めない場合がある。^{7,10,11}また、抗体が併存する場合には PNS の原因となる抗体を特定することが困難となる場合もある。

細胞内抗原である Hu/Yo/Ri/SOX1/zic4 などに反応する抗体を生じる群では、病初期から高い力価で抗体が検出される。細胞内抗原と類似した腫瘍抗原の呈示が引き金となり抗体の産生が生じ、神経障害を引き起こす可能性が高いとされ、一般に神経症状は急性・亜急性に進

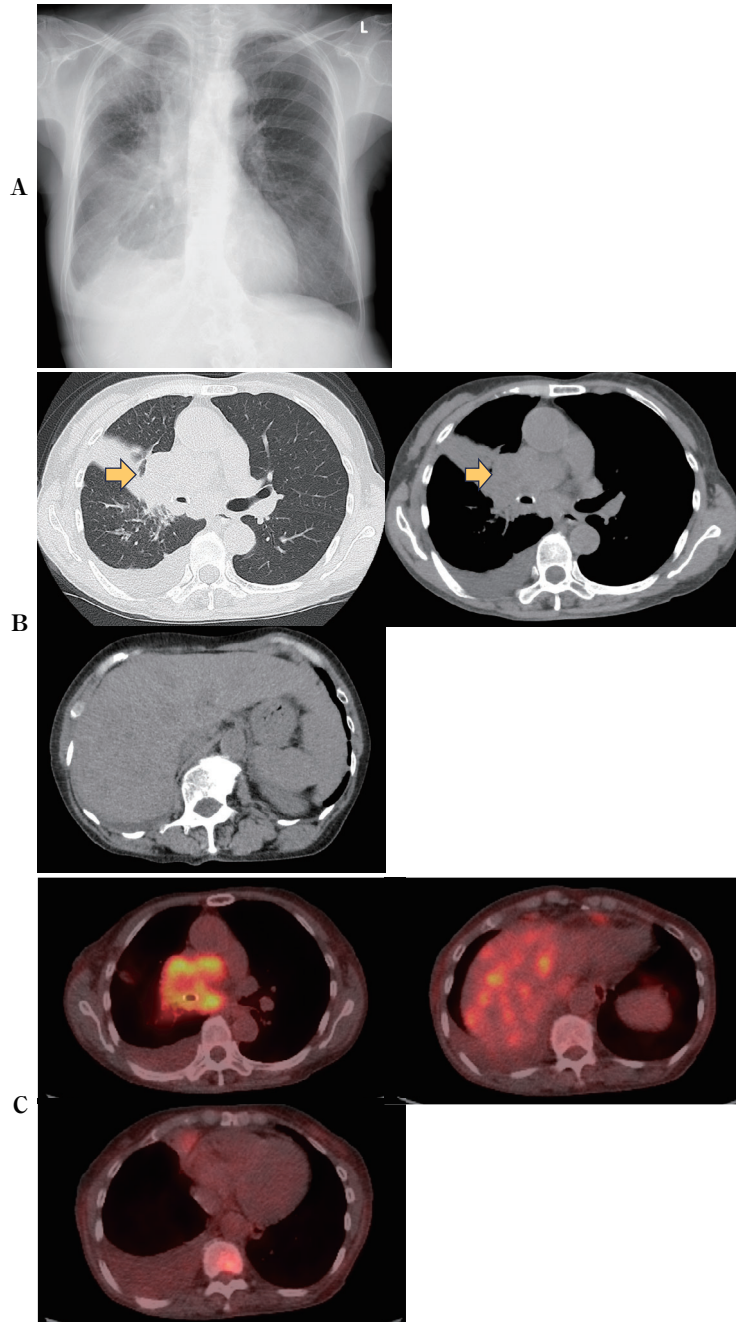


Figure 4. Radiological findings of the tumor at the initial examination. **A.** Chest X-ray findings. Opacification was seen in the right lung field, and a mass shadow was seen in the right pulmonary hilum. Blunting of the right costophrenic angle was noted. **B.** Chest and abdominal computed tomography (CT) findings. A mass shadow was seen in the right pulmonary hilum, which was lumped together with the mediastinal lymph nodes. Right pleural effusion was noted. Multiple low-absorption areas suggestive of metastasis were seen in the liver. **C.** Positron emission tomography (PET)/CT findings. There was an increased fluorodeoxyglucose uptake from the right pulmonary hilum to the contralateral mediastinum ($SUV_{max} = 8.4$). The fluorodeoxyglucose uptake was scattered in the bone of the whole body ($SUV_{max} = 1.6-4.8$) and liver ($SUV_{max} = 5.5-8.2$).

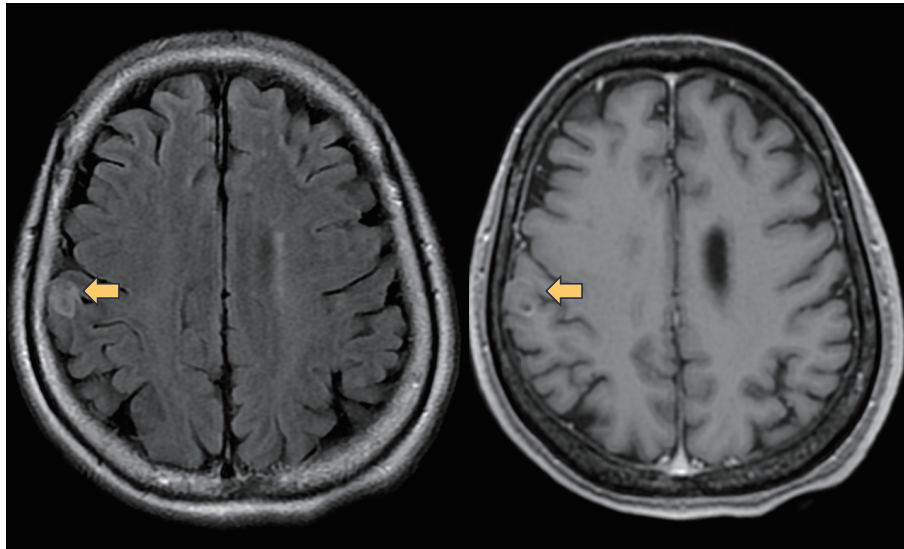


Figure 5. Head magnetic resonance imaging findings. FLAIR imaging showed one well-circumscribed high signal in the right frontal lobe, and a contrast-enhanced T1-weighted image showed a ring-enhanced low-signal area.

Table 3. Laboratory Test Findings (Case 2)

| [Biochemistry] | | [Hematology] | | [Paraneoplastic neurological syndrome-related antibodies] | |
|----------------|------------|-----------------|----------------------------|---|------|
| Na | 126 mEq/l | WBC | 9300/μl | Hu antibody | (-) |
| K | 4.2 mEq/l | Neutro | 77.9% | SOX1 antibody | (2+) |
| Cl | 88 mEq/l | Mono | 5.5% | zic antibody | (-) |
| BUN | 7 mg/l | Eosino | 1.4% | AMPH | (-) |
| Cre | 0.53 mg/l | Hb | 11.3 g/dl | CV2 | (-) |
| Ca | 8.9 mg/l | PLT | 32.7 × 10 ³ /μl | PNMA2 | (-) |
| ALB | 2.9 g/dl | | | Ri | (-) |
| AST | 49 U/l | [Hemostasis] | | Yo | (-) |
| ALT | 43 U/l | APTT time | 29.0 sec | titin | (-) |
| ALP | 366 U/l | PT (%) | 93.5% | GAD65 | (-) |
| GGT | 191 U/l | D-dimer | 3.1 μg/ml | Tr (DNER) | (-) |
| LD | 279 U/l | | | | |
| CK | 131 U/l | [Tumor markers] | | | |
| CRP | 2.51 mg/dl | ProGRP | 12353 pg/ml | | |
| KL-6 | 378 U/ml | NSE | 15.2 ng/ml | | |
| | | CEA | 9.6 ng/ml | | |
| | | SLX | 35 U/ml | | |
| | | SCC antigen | 0.4 ng/ml | | |
| | | CYFRA | 4.2 ng/ml | | |

行し、高度の身体機能障害を生じる傾向がある。^{1-6,12-14} 我々が経験した2症例でも、痙攣発作およびせん妄症状は急激に出現した。症例1は抗癌剤治療前から神経内科介入のもと抗てんかん薬の調整を行い、症状は落ち着いていた。しかし、抗癌剤治療開始翌日に、痙攣発作が1度だけ出現した。その原因として治療開始に伴い、急速な腫瘍の崩壊が生じ腫瘍細胞内の抗原が血中へ急増したことにより急速な抗体の産生が進み、PNSによる痙攣発

作を生じた可能性がある。¹⁵ その他には、制吐予防のオランザピンによる痙攣の可能性や、アプレピタントやパロノセトロン、ラモトリギン、レベチラセタムの代謝における相互作用により抗てんかん薬の効果減弱の可能性も考えられた。2コース目以降の抗癌剤投与にオランザピンは用いず、治療を行った。

PNSの治療方法としては、PNSは免疫介在性と考えられており、免疫抑制剤や免疫グロブリンの投与、血漿交

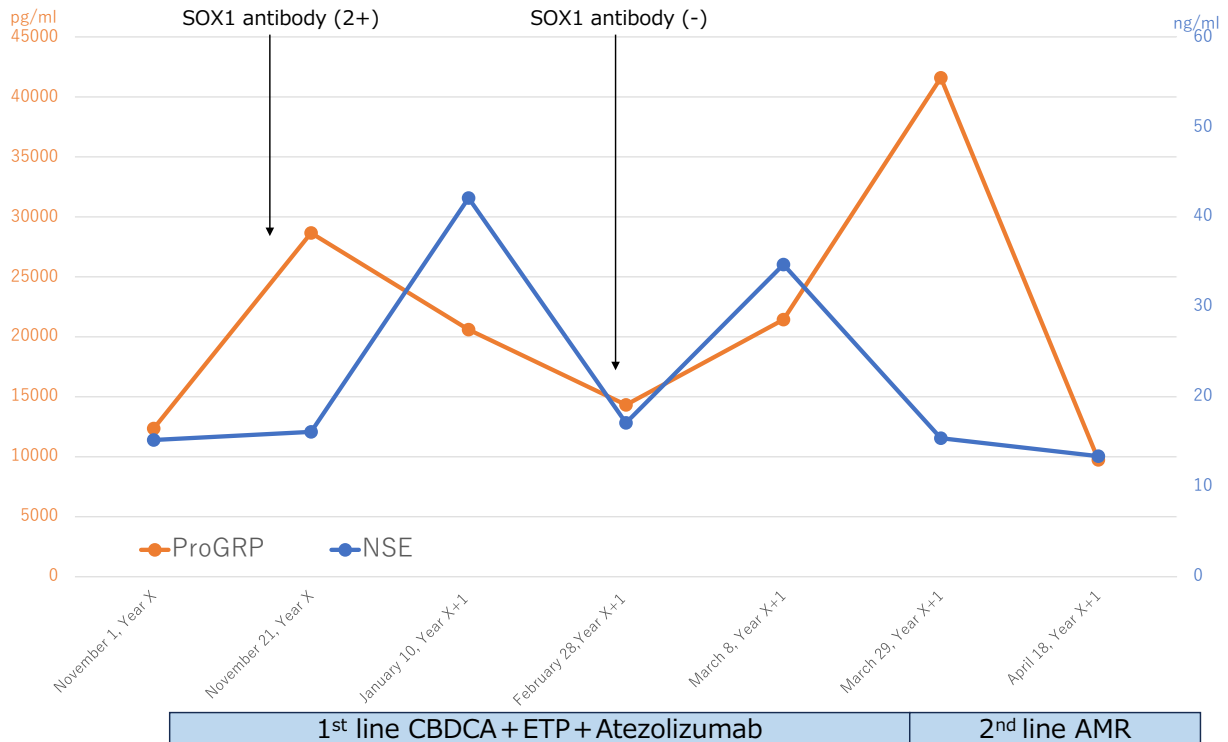


Figure 6. Treatment course and tumor markers and PNS-related antibodies. CBDCA, carboplatin; ETP, etoposide; AMR, amrubicin.

換は治療選択肢となりうるが、有効となる症例はまれである。⁴ 原疾患の治療を優先して行うことが、第1選択となり、約73%の症例で神経症状の改善が得られたという報告もある。¹² 症例1・2においても原疾患への治療を行うことで神経症状の改善が得られた。

我々の2症例では、PNS関連抗体の経過を追うことができた。症例1は初回治療を終え、経過観察中に再度PNS関連抗体を測定したところ、SOX1抗体は1+へ低下した (Figure 3)。症例2では初回治療4コース後に、PNS関連抗体を再測定し、抗体は消失していた (Figure 6)。初回治療の奏効により、PNSによる症状は改善し、それに並行してPNS関連抗体の低下を認めた。我々が知る限りでは、PNS関連抗体の経過を追った報告は他になかった。

今後、PNS関連抗体の変動はPNSによる症状をコントロールするための抗てんかん薬を漸減および終了する指標となる可能性が示唆される。しかし、症例1・2共に肺癌の病勢進行に伴い再度症状が出現する可能性を懸念し、現在も抗てんかん薬は継続中である。

結 論

原疾患の治療奏効により、PNSによる神経症状は改善し、PNS関連抗体の消失および低下を認めた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：吉岡弘鎮 [日当・講演料] 日本イーライリリー株式会社、武田薬品工業株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、日本化薬株式会社、中外製薬株式会社、デルタフライファーマ株式会社、大鵬薬品工業株式会社、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社 [研究費・助成金などの総額] 第一三共株式会社、アストラゼネカ株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、MSD株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、デルタフライファーマ株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、倉田宝保 [日当・講演料] アストラゼネカ株式会社、日本イーライリリー株式会社、小野薬品工業株式会社、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社、中外製薬株式会社、MSD株式会社、ファイザー株式会社、日本化薬株式会社 [研究費・助成金などの総額] アストラゼネカ株式会社、MSD株式会社、武田薬品工業株式会社、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、第一三共株式会社

REFERENCES

1. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med.* 2003;349:1543-1554 doi: 10.1056/NEJMra023009.
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. Sebastian M, Koschade S, Stratmann JA. SCLC, paraneo-

- plastic syndromes, and the immune system. *J Thorac Oncol.* 2019;14:1878-1880 doi: 10.1016/j.jtho.2019.07.033.
4. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:22 doi: 10.1186/1750-1172-2-22.
 5. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol.* 2006 ; 13 : 682-690 doi : 10.1111 / j. 1468-1331.2006.01266.x.
 6. Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Antoine JG, Desestret V, Dubey D, et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 ; 8 : e1014 doi : 10.1212 / NXI.0000000000001014.
 7. Sun X, Tan J, Sun H, Liu Y, Guan W, Jia J, et al. Anti-SOX 1 antibodies in paraneoplastic neurological syndrome. *J Clin Neurol.* 2020;16:530-546 doi: 10.3988/jcn.2020.16.4.530.
 8. Cho HJ, Kim R, Lee HW, Jun JS. Encephalitis with anti-SOX1 antibodies presenting with new-onset refractory status epilepticus. *J Clin Neurol.* 2019;15:564-565 doi: 10.3988/jcn.2019.15.4.564.
 9. Stich O, Klages E, Bischler P, Jarius S, Rasiyah C, Voltz R, et al. SOX1 antibodies in sera from patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Acta Neurol Scand.* 2012;125:326-331 doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01572.x. Epub 2011 Jul 14.
 10. Ruiz-García R, Martínez-Hernández E, García-Ormaechea M, Español-Rego M, Sabater L, Querol L, et al. Caveats and pitfalls of SOX1 autoantibody testing with a commercial line blot assay in paraneoplastic neurological investigations. *Front Immunol.* 2019;10:769 doi: 10.3389/fimmu.2019.00769.
 11. Vural B, Chen LC, Saip P, Chen YT, Ustuner Z, Gonen M, et al. Frequency of SOX Group B (SOX1, 2, 3) and ZIC2 antibodies in Turkish patients with small cell lung carcinoma and their correlation with clinical parameters. *Cancer.* 2005;103:2575-2583 doi: 10.1002/cncr.21088.
 12. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol.* 2014;5:197-223 doi: 10.5306/wjco.v5.i3.197.
 13. Devine MF, Kothapalli N, Elkhooley M, Dubey D. Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:1756286420985323 doi: 10.1177/1756286420985323.
 14. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain.* 2000;123:1481-1494 doi: 10.1093/brain/123.7.1481.
 15. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015;14:1023-1036 doi: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3.