

AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA AKCİĞER DIŞI METASTAZ İLE KLİNİK DEĞERLENDİRMENİN İLİŞKİSİ

Ahmet Selim YURDAKUL, Can ÖZTÜRK, Devrim TAŞKIN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Akciğer kanserli hastalarda uzak metastazlara özgül semptom ve bulgular ile metastaz varlığı arasındaki ilişki tartışmalı bir konudur. Çalışmamıza akciğer kanseri tanısı alan ve uzak metastazı olan 131 akciğer kanserli olgu alınmıştır. Hastaların 106 (%80.9)'sı küçük hücreli dışı akciğer kanseri, 25 (%19.1)'i ise küçük hücreli akciğer kanseri idi. Uzak metastazı olan hastaların 63 (%48.1)'ünde kemik metastazı, 27 (%20.6)'sinde karaciğer metastazı, 24 (%18.4)'ünde ise beyin metastazı ve diğerlerinde (%12.9) ise surrenal, karşı akciğer, cilt, intraabdominal ve servikal lenf bezleri metastazı vardı. Uzak metastazı olan hastalar içinde, kemik metastazı olanların %39.7 (25/63)'sinde, beyin metastazı olanların %54.2 (13/24)'sinde ve karaciğer metastazı olanların ise %37.1 (10/27)'inde organa özgül semptomlar, fizik muayene ve laboratuvar bulguları müspet olarak saptandı. Klinik değerlendirmenin, kemik, karaciğer ve beyin metastazlarını tahmin etmedeki sensitiviteyi sırasıyla %39.7, %37.1, %54.2, spesifisiteyi %79.4, %82.7, %94.4, pozitif prediktif değerleri %64.1, %35.7, %68.4, negatif prediktif değerleri %58.7, %83.5, %90.2, ve likelihood değerleri 1.9, 2.1, ve 9.7 olarak bulundu.

Akciğer kanserli hastaların uzak metastaz varlığı açısından sadece organa özgül semptom, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilmesinin, özellikle kemik ve karaciğer metastazlarında yeterli olmadığı görülmektedir.

Anahtar kelimeler: akciğer kanseri, evreleme, klinik değerlendirme, metastaz

SUMMARY

The Correlation Between the Distant Metastases and Clinical Evaluation in Lung Cancer Patients

The relationship between metastatic organ-specific abnormalities and distant metastases is controversial. The study included 131 lung cancer patients with distant metastases. Hundred and six patients (80.9%) were non-small cell lung cancer and 25 (19.1%) were small-cell lung cancer. Of the whole patients with distant metastases, 63 (48.1%) had bone, 27 (20.6%) liver, 24 (18.4%) brain and remainders (12.9%) had surrenal, lung, skin and intraabdominal – cervical lymph node metastases. Organ specific symptoms, physical examination findings and laboratory data were detected in 39.7% (25/63) patients with bone metastases, in 54.2% (13/24) patients with brain metastases, in 37.1% (10/27) patients with liver metastases. Sensitivity of prediction of clinical evaluation of the patients, for putting forward bone, liver and brain metastases were 39.7% , 37.1% , 54.2% , specificity 79.4%, 82.7% , 94.4% positive predictive value 64.1% , 35.7% , 68.4% , negative predictive value 58.7% , 83.5% , 90.2% and likelihood value 1.9 , 2.1 , 9.7 respectively.

As a result, in lung cancer patients with bone and liver metastases, clinical evaluation of organ-specific symptoms, physical findings and laboratory data were not so effective to predict distant metastases.

Key words: clinical evaluation, lung cancer, metastases, staging

GİRİŞ

Akciğer kanserinde en önemli prognostik faktör tümörün evresi olup, ikinci sırada histopatolojik hücre tipi gelmektedir⁽¹⁾. Hastaların evrelendirilmesinin amacı, hastaları belirli alt gruplar içinde toplayarak uygulanacak tedavi yaklaşımı ve prognozlarının belirlenmesidir. Akciğer kanserli tüm hastalarda rutin olarak uzak metastaz taraması yapılmasının gerekliliği ile akciğer metastazına özgül semptom ve bulgular ile metastaz arasında ilişkinin olup olmadığı tartışmalı bir konudur^(2,3).

Çalışmamızda akciğer dışı metastazı olan akciğer kanserli hastalarda, klinik değerlendirme ile uzak organ metastazı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1998-2004 yılları arasında kliniğimizde akciğer kanseri tanısı alan ve yapılan tetkikler (radyolojik tetkikler, biyopsi vb.) sonucu en az bir organda uzak metastazı saptanan 131 hasta demografik özellikler, semptom ve fizik muayene, tam kan sayımı, rutin biyokimya ve radyolojik bulgular açısından incelendi.

Hastaların evrelendirilmesinde toraks bilgisayarlı tomografi (BT), kranial BT, batin ultrasonografisi (USG), kemik sintigrafisi kullanılmıştır. Bunlara ek olarak metastaz açısından şüpheli durumlarda, kemik metastazlarında direkt grafiler ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), karaciğer metastazlarında dinamik batin BT veya MRG, beyin metastazlarında kranial MRG'den faydalanılmıştır.

Akciğer kanserinin en fazla kemik, karaciğer ve beyine metastaz yapması ve bu organların organa özgül semptom ve bulgularının olmasından dolayı, çalışmamızda bu organlara ait semptom ve bulgular incelendi. Hastaların semptom, fizik muayene ve laboratuvar bulguları değerlendirilirken doğrudan akciğer dışı organ tutulumuna bağlı gelişen değişiklikler ile karakterize organa özgül semptom ve bulgular kullanıldı⁽³⁻⁵⁾.

Organa özgül semptom ve bulgular değerlendirilirken; beyin metastazında baş ağrısı, epilepsi, kusma, yürüyüş bozukluğu, afazi, ataksi, hemiparezi, mental bozukluk ve diplopi varlığı, kemik metastazında lokalize ağrı, alkalin fosfataz ve kalsiyum değerinde yükselme,

karaciğer metastazında sağ üst kadranda ağrı, karaciğer enzimlerinde artma ve hepatomegali varlığı dikkate alınmıştır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastaların evrelendirilmesinde TNM sistemi kullanılırken, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olan hastalar sınırlı ve yaygın olarak evrelendirilmiştir⁽⁶⁾.

BULGULAR

Çalışmaya 114 erkek, 17 kadın toplam 131 akciğer kanseri tanısı alan ve uzak metastazı olan hasta alındı. Hastaların 56 (%42.7)'sı epidermoid karsinom, 22 (%16.8)'si adenokarsinom, 2 (%1.5)'si büyük hücreli karsinom, 22 (%16.8)'si ayırım yapılamayan KHDAK, 24 (%18.4)'ü KHAK ve 5 (%3.8)'i ise mikst tip (Epidermoid karsinom+KHAK ve epidermoid + adenokarsinom) idi (Tablo I).

Tablo I: Uzak metastazlı olguların demografik ve klinik özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	114	87.1
Kadın	17	12.9
Hücre tipi		
Epidermoid karsinom	56	42.7
Adenokarsinom	22	16.8
Büyük hücreli karsinom	2	1.5
Tip ayırımı yapılamayan KHDAK	22	16.8
Küçük hücreli akciğer karsinomu	24	18.4
Mikst tip akciğer karsinomu	5	3.8
Metastaz yeri		
Kemik metastazı	63	48.1
Karaciğer metastazı	27	20.6
Beyin metastazı	24	18.4
Diğer metastazlar	17	12.9
Organa özgül semptom ve bulgu müspetliği		
Kemik metastazı olan hastalar	25/63	39.7
Beyin metastazı olan hastalar	13/24	54.2
Karaciğer metastazı olan hastalar	10/27	37.1

Uzak metastazı olan hastaların, 63 (%48.1)'ünde kemik metastazı, 27 (%20.6)'sinde karaciğer metastazı, 24 (%18.4)'ünde ise beyin metastazı ve diğerlerinde (%12.9) ise srenal, karşı akciğer, cilt, intraabdominal ve servikal lenf bezleri metastazı vardı. Kemik metastazı en çok küçük hücreli dışı akciğer kanserinde görülürken, karaciğer ve srenal metastazı ise en çok küçük hücreli akciğer kanserinde tespit edildi (Tablo II).

Tablo II: Uzak metastazı bulunan olgularda patolojik hücre tiplerine göre metastaz yerlerinin sıklığı

Hücre tipleri	Olgu sayısı (n)	Kemik n (%)	Beyin n (%)	Karaciğer n (%)	Surrenal n (%)	Diğer* n (%)
Epidermoid karsinom	56	24 (42.9)	9 (16.1)	5 (8.9)	7 (12.5)	21 (37.5)
Adenokarsinom	22	12 (54.5)	3 (27.3)	6 (27.3)	-	11 (50)
Büyük hücreli karsinom	2	1 (50)	-	1 (50)	2 (100)	-
Tip ayrımı yapılamayan KHDAK	22	14 (63.6)	6 (27.3)	6 (27.3)	3 (13.6)	3 (13.6)
Küçük hücreli akciğer kanseri	24	9 (37.5)	5 (20.8)	9 (37.5)	8 (33.3)	4 (16.7)
Mikst tip (KHDAK+KHAK)	5	3 (60)	1 (20)	-	2 (40)	1 (20)

*Karşı akciğer, intraabdominal ve servikal lenf bezleri, cilt metastazları

Uzak metastazı olan hastalar içinde, kemik metastazı olanların %39.7 (25/63)'inde, beyin metastazı olanların %54.2 (13/24)'inde ve karaciğer metastazı olanların ise %37.1 (10/27)'inde organa özgül semptomlar, fizik muayene ve laboratuvar bulguları müspet olarak saptandı.

Uzak metastazı olan 131 kişi kemik metastazı açısından değerlendirildiğinde; 39 hastada organa özgül semptom ve bulgular mevcuttu. Hastaların 25'inde kemik metastazı müspet bulunurken, 14'ünde menfi olarak tespit edilmiştir. Herhangi bir semptom ve bulgusu olmayan 92 hastanın ise 38'inde metastaz tespit edilirken, 54'ünde metastaz bulunamamıştır. Hastalar yapılan uzak metastaz taramaları ile birlikte değerlendirildiğinde; organa özgül semptom ve bulguların kemik metastazını tahmin etmedeki sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD) ve likelihood değerleri sırasıyla %39.7, %79.4, %64.1, %58.7 ve 1.9 olarak bulunmuştur (Tablo III).

Hastalar karaciğer metastazı açısından değerlendirildiğinde; 28 hastada organa özgül semptom ve bulgular mevcuttu. Hastaların 10'unda karaciğer metastazı müspet bulunurken, 18'inde menfi olarak tespit edilmiştir. Herhangi bir semptom ve bulgusu olmayan 103 hastanın ise 17'sinde metastaz tespit edilirken, 86'sında metastaz bulunamamıştır. Hastalar yapılan uzak metastaz taramaları ile birlikte değerlendirildiğinde; organa özgül semptom ve bulguların karaciğer metastazını tahmin etmedeki sensitivite, spesifisite, PPD, NPD ve likelihood değerleri

sırasıyla %37.1, %82.7, %35.7, %83.5, ve 2.1 olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Ayrıca hastalar beyin metastazı açısından değerlendirildiğinde; 19 hastada organa özgül semptom ve bulgular mevcuttu. Hastaların 13'ünde beyin metastazı müspet bulunurken, 6'sında menfi olarak tespit edilmiştir. Herhangi bir semptom ve bulgusu olmayan 112 hastanın ise 11'inde metastaz tespit edilirken, 101'inde metastaz bulunamamıştır. Hastalar yapılan uzak metastaz taramaları ile birlikte değerlendirildiğinde; organa özgül semptom ve bulguların beyin metastazını tahmin etmedeki sensitivite, spesifisite, PPD, NPD ve likelihood değerleri sırasıyla %54.2, %94.4, %68.4, %90.2, ve 9.7 olarak bulunmuştur (Tablo III).

TARTIŞMA

Akciğer kanserli hastaların doğru bir şekilde evrelendirilmesinin önemi, hastalara uygulanacak tedavi yaklaşımının seçiminde ve prognozlarının belirlenmesinde yatmaktadır. Akciğer kanserli tüm hastalarda rutin olarak uzak metastaz taraması yapılmasının gerekliliği ile akciğer metastazına özgül semptom ve bulgular ile metastaz arasında ilişkinin olup olmadığı tartışmalı bir konudur^(2,3). Yapılan çalışmalarda, akciğer kanserli hastalarda kemik metastazlarında %2.5-30.3, beyin metastazlarında %2.7-26.6 ve karaciğer metastazlarında %9.3 oranında sessiz metastazlar olduğu belirtilmektedir^(2,5,7,8).

Tablo III: Uzak metastazlarda organa özgül semptom varlığının sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri ve likelihood değeri

Organa özgül semptom varlığı	Sensitivite	Spesifisite	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer	Likelihood değeri
Kemik metastazında organa özgül semptom varlığı	%39.7	%79.4	%64.1	%58.7	1.9
Karaciğer metastazında organa özgül semptom varlığı	%37.1	%82.7	%35.7	%83.5	2.1
Beyin metastazında organa özgül semptom varlığı	%54.2	%94.4	%68.4	%90.2	9.7

Akciğer kanserlerinde kemik metastazları % 25 oranında görülmektedir ve %80'den fazlası aksiyal iskelettedir. Sintigrafide birden fazla metastaz ile uyumlu belirgin aktivite artışı veya FDG-PET, MRG tetkiklerinde pozitiflik saptanırsa daha ileri bir inceleme yapılmasına genellikle gerek kalmamaktadır^(9,10). Çalışmamızda uzak metastazı olan hastalar içinde kemik metastazı %48.1 oranıyla ilk sırada yer almaktadı ve ancak %39.7'sinde klinik değerlendirmede metastazı düşündürecek semptom ve bulgular mevcuttu. Bilgin ve arkadaşları⁽⁵⁾ uzak metastaz varlığı ile organa özgül semptom ve bulguların korele olmadığını, sessiz metastaz oranının %12.2 olduğunu ve tüm yeni tanı konulan akciğer kanserli hastalarda rutin olarak tüm taramaların yapılması gerektiğini belirtmektedir. Ayrıca akciğer kanserinin en çok metastaz yaptığı karaciğer, kemik, beyin ve surrealin tüm hastalarda rutin olarak taranmasının gereksiz cerrahi tedavi girişimlerini azaltacağı belirtilmektedir^(2,11). Ancak bu görüşlerin aksine sadece uzak metastazı düşündürecek semptom ve bulguları olan hastalarda uzak metastaz araştırması yapılmasının önerildiği çalışmalarda mevcuttur^(12,13). Yapılan çalışmalarda kemik metastazlarında organa özgül semptom ve bulgularının kemik metastazlarını saptamadaki duyarlılığı düşük bulunmuştur^(14,15). Kemik metastazlarında klinik olarak değerlendirmenin sensitivitesi %87, spesifitesisi %67, NPD %90, PPD %36 olarak bulunmuştur⁽¹⁶⁾. Çalışmamızda ise klinik değerlendirmenin, kemik metastazlarını tahmin etmedeki sensitivitesi %39.7, spesifitesisi %79.4, PPD %64.1, NPD %58.7 ve likelihood değeri 1.9 olarak bulunmuştur.

Hastalarımız içinde beyin metastazı olanların %54.2'sinde, karaciğer metastazı olanların ise %37.1'inde organa özgül semptom ve bulgular müspet olarak saptandı. Beyin metastazı olan hastalarda, kemik ve karaciğer metastazı olanlara göre daha yüksek oranda organa özgül semptom ve bulgular tespit edilmektedir. Uzak metastazı düşündüren semptom ve bulgularının bulunması ile uzak metastaz varlığı arasındaki ilişkinin araştırıldığı birçok çalışmada; beyin metastazında sensitivite ve spesifitesinin %74-79 ile %76-91.3, kemik metastazında %67-72 ile %82.2-86 ve karaciğer metastazında %39-43 ile %83.6-90 olarak bulunmuştur^(2,4). Çalışmamızda ise kemik ve karaciğer metastazında sensitivite ve spesifitesinin düşük olduğu, ancak beyin metastazında ise daha yüksek olduğu görüldü. Akciğer kanserleri, beyin parenkiminde yer alan

kitlelerin %40-60'a varan oranlarıyla en sık karşılaşılan primer tümör odağıdır⁽¹⁰⁾. Klinik değerlendirmenin negatif olduğu durumlarda beyin metastazı hastaların %3'ünden azında bulunmaktadır. Ancak beyin BT, beyin sapını çok iyi görüntüleyememekte ve beyin BT'de özellikle tek lezyon saptanan olguların %11'inde beyin BT'nin yanlış pozitif sonuçlar verdiği belirtilmektedir. Bu nedenle beyin BT sadece pozitif klinik bulgusu olan yeni tanı konulmuş KHDAK'li hastalara ya da başka bir yerde metastatik hastalık saptanmamış ancak uzak metastazı düşündüren semptom ve bulguları olan hastalarda önerilmektedir^(9,10,17). Beyin metastazlarının araştırılmasında genellikle kranial BT ilk olarak istenmekle beraber nörolojik semptom ve bulguların varlığına rağmen BT'nin normal olması veya radiocerrahi tedavisinin uygulanacağı durumlarda kontrastlı kranial MRG ilk planda yer almaktadır^(9,10,17,18). Beyin metastazlarında klinik olarak değerlendirmenin sensitivitesi %76, spesifitesisi %87, NPD %94, PPD %54 olarak bulunmuştur⁽¹⁶⁾.

Çalışmamızda ise klinik değerlendirmenin, beyin metastazlarını tahmin etmedeki sensitivitesi %54.2, spesifitesisi %94.4, PPD %68.4, NPD %90.2 ve likelihood değeri 9.7 olarak bulunmuştur. Bu değerler beyin metastazlarında klinik değerlendirmenin, kemik ve karaciğer metastazlarına göre metastazı tahmin etmede ve metastaz olmadığını ortaya koymada daha etkili olduğunu göstermektedir.

Akciğer kanserinde karaciğer metastazları genellikle hastalığın ilerlemiş dönemlerinde ve %1-35 oranında görülmektedir⁽¹⁹⁾. Toraks BT istenilirken karaciğer ve adrenal bezleri içerecek şekilde istenmelidir. Aksi takdirde batın BT veya USG çekilmelidir⁽¹⁹⁾. Bir seride klinik bulgu ve semptomu olmayan KHDAK'de %3 oranında karaciğer metastazı saptanmıştır⁽¹⁷⁾. Ancak USG, BT veya FDG-PET tetkikinde karaciğer metastazı kuşkusuna varsa ve tedavi şeklimizi değiştirecekse karaciğer biyopsisi yapılmalıdır⁽²⁰⁾. Karaciğer metastazlarında klinik olarak değerlendirmenin sensitivitesi %92, spesifitesisi %49, NPD %95, PPD %32 olarak bulunmuştur⁽¹⁶⁾. Çalışmamızda ise klinik değerlendirmenin, karaciğer metastazlarını tahmin etmedeki sensitivitesi %37.1, spesifitesisi %82.7, PPD %35.7, NPD %83.5 ve likelihood değeri 2.1 olarak bulunmuştur. Uzak metastazların olup olmadığını değerlendirirken kullandığımız parametrelerin ilk önce sensitivite ve spesifitesisi yüksek olmalıdır. Ancak

önemli bir nokta da kullanılan parametrelerin NPD ve PPD'nin yüksekliğidir.

Uzak metastaz taramalarında bazı sorunlarla karşılaşılabilir. İlk sorun yanlış pozitif taramalardır. Bu durumlarda ek tetkikler veya biyopsi gerekebilir. Ancak bu durumlarda da işlemlere ait komplikasyonlar ve maliyet analizleri gündeme gelmektedir. İkinci durum ise yanlış negatif durumlardır. Pagani ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada radyolojik olarak negatif metastaz bulguları mevcutken biyopsi ile % 12 oranında müspet metastaz tespit edilmiştir (21). Son olarak, uzak taramalardaki müspetliğin biyopsi ile doğrulanamamasıdır. Çünkü hastalarda biyopsi yapmak, anatomik nedenler, hastanın kabul etmemesi ve diğer klinik özelliklerin metastazın lehinde özellik göstermesi gibi nedenlerle kolay değildir. Bu sorunlar nedeniyle taramalardan önce klinik değerlendirmeler gözönüne alınmakla beraber uzak metastaz taramalarında yeri ve önemi hala tartışmalıdır. Sonuç olarak, akciğer kanserli hastaların uzak metastaz varlığı açısından sadece organa özgül semptom, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilmesinin, özellikle kemik ve karaciğer metastazlarında yeterli olmadığı görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Işıtmangil T, Balkanlı K. Akciğer kanserinde yeni evrelendirme sistemi. In:Hastürk S, Yüksel M, eds. Akciğer Kanseri. İstanbul, Bilmedya grup yayınevi;2000:79-101.
2. Salvaterra A, Baamande C, Lamas JM, ve ark. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. Chest 1990;97:1052-1058.
3. Hooper RG, Beechler CR, Johnson MC. Radioisotope scanning in the initial staging of bronchogenic carcinoma. Am Rev Respir Dis 1978;118:279-286.
4. Alpar S, Uçar N, Turgut A, ve ark. Akciğer kanseri hastalarda uzak metastaz ile organa özgül semptomları ilişkisi. Tüberküloz ve Toraks 2004;52:14-18.
5. Bilgin S, Yılmaz A, Özdemir F, ve ark. Extrathoracic staging of non-small cell bronchogenic carcinoma: Relationship of the clinical evaluation to organ scans. Respirology 2002;7:57-61.
6. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. Chest 1997;111:1710-1717.
7. Tornoyos K, Garcia O, Karr B, LeBeaud R. A correlation study of bone scanning with clinical and laboratory findings in the staging of non-small cell lung cancer. Clin Nucl 1991;16:107-109.
8. Jacobs L, Kinkel WR, Vincent RG. 'Silent' brain metastases from lung carcinoma determined by computerized tomography. Arch Neurol 1977;34:690-693.
9. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer: A meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:225-230.
10. Çok G. Akciğer kanserlerinde evreleme ve prognoz. In: Akkoçlu A, ed. Akciğer Tümörleri. Ankara:Türkiye Klinikleri, Ortadoğu reklam tanıtım ve yayıncılık A.Ş. 2004;3:222-230.
11. The Canadian Lung Oncology Group. Investigating extrathoracic metastatic disease in patients with apparently operable lung cancer. Ann Thorac Surg 2001;71:425-433.
12. Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, ve ark. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1996;62:246-250.
13. Klein JS, Webb WR. The radiologic staging of lung cancer. J Thorac Imaging 1991;7:29-47.
14. Metintaş M, Özdemir N, Ekici M, ve ark. Bronş kanserli olgularda akciğer dışı metastaz ile metastazla ilgili semptom, fizik muayene ve laboratuvar bulgularının ilişkisi. Solunum Hastalıkları 1994; 3:327-337.
15. Yılmaz U, Utkaner G, Kopcuoğlu R, Kalenci D. Bronş kanserinin başlangıç evrelemesinde kemik sintigrafisi (klinik değerlendirme ile ilişkisi). Tüberküloz ve Toraks 1997;45:1-6.
16. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer. In:Block AJ, Collop NA, Mann DL, eds. Lung cancer guidelines. Chest 2003;123:137-146.
17. Margolis ML. Non-small Cell Lung Cancer—Clinical aspects, diagnosis, stagings and natural history. In:Fishman AP, ed. Pulmonary Diseases and Disorders. New York: McGraw Hill; 1998;1759-1781.
18. Kormas P, Bradshaw JR, Jeyasingham K. Preoperative computed tomography of the brain in non-small cell bronchogenic carcinoma. Thorax 1992;47:106-108.
19. Moğulkoç N. Akciğer kanserlerinin semptomları ve bulguları. In: Haydaroğlu A, ed. Akciğer Kanseri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi;2000:57-76.
20. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, ve ark. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: Update 2003. J Clin Oncol 2004; 22:1-24.
21. Pagani JJ. Non-small cell lung carcinoma adrenal metastases: computed tomography and percutaneous needle biopsy in their diagnosis. Cancer 1984;53:1058-1060.