

Primer Akciğer Kanseri Hastalarda Proteinüri Prevalansı

Habibe Oflaz*, Ahmet Emin Erbaycu*, Ayşe Özsoz**, Filiz Hekimgil***

* İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Akciğer kanseri ve diğer solid tümörleri olan bazı olgularda gelişen glomerüler hasara bağlı proteinüri oluşabilmektedir. Bu çalışmanın amacı; primer akciğer kanserli hastalarda proteinüri prevalansı ve proteinüri prevalansı ile yaş, cinsiyet, hastalığın histopatolojik tipi ve yaygınlığı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Çalışmaya primer akciğer kanserli 14'ü kadın, 61'i erkek toplam 75 olgu alındı. Kontrol grubunda; üst solunum yolu infeksiyonu, akut ve kronik bronşit, pnömoni veya bronşektazili 37 olgu yer aldı. İdrarda protein varlığı albümin için pozitif kalitatif dipstick testi kullanılarak araştırıldı. Akciğer kanserli 75 olgunun 24'ünde (%32), kontrol grubunda 37 olgunun üçünde (%8.1) proteinüri saptandı. İki grup arasında proteinüri prevalansında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Akciğer kanserli grupta histopatolojik tip, evre, yaş ve cinsiyet ile proteinüri prevalansı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Sonuç olarak, primer akciğer kanserli olgularda idrarda protein ekskresyonu artmış olarak bulundu.

Akciğer Arşivi: 2001; 4: 149-155

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, proteinüri

SUMMARY

Proteinuria can occur related with glomerular injury that is seen in some cases with lung cancer and other solid tumour. The aim of the study is to determine the prevalence of proteinuria and the relation between prevalence of proteinuria and age, gender, histopathological type and stage in patients with primary lung cancer. Totally 75 cases - 14 women and 61 men - having primary lung cancer included to study. In control group; there were 37 cases of upper airway infection, acute and chronic bronchitis, pneumonia or bronchiectasis. The existence of protein in urine is searched using positive qualitative dipstick test. Proteinuria was found in 24 (32%) of 75 cases with lung cancer and 3 (8.1%) of 37 cases in control group. There was statistically a significant difference for the prevalence of proteinuria between two groups. In lung cancer group, there was not any significant relation between the prevalence of proteinuria and histopathological type, stage, age and gender. In conclusion; the excretion of protein in urine was found to be increased in primary lung cancer.

Archives of Pulmonary: 2001; 4: 149-155

Key words: Lung cancer, proteinuria

Giriş ve Amaç

Yirminci yüzyılda adeta bir epidemiyi oluşturan akciğer kanseri, halen gelişmiş ülkelerde erkeklerde ve hatta kadınlarda en sık görülen kansere bağlı ölüm nedenidir ve tüm kanser ölümlerinin %28'inden sorumludur. Akciğer kanserli hastalarda klinik bulgu ve semptomların çok çeşitli ve nonspesifik olması klinisyenlere tanıda güçlükler yaratmaktadır. Hastaların çoğu heki-

me ilk başvurularında ilerlemiş hastalığa sahip bulunmaktadır (1,2,3,4).

Normal bir şahsın idrarında, standart laboratuvar yöntemleri ile yapılan incelemede protein bulunmaz. Ancak duyarlı yöntemler kullanıldığında (radioimmünoassey veya özel stick ile) günde 150 mg'ı geçmeyen proteinüri söz konusudur. Sağlıklı adolesanlarda bu sınır günde 300 mg'a kadar çıkabilir (5,6). Akciğer kanseri ve diğer solid tümörleri olan bazı olgularda gelişen glomerüler hasara bağlı proteinüri oluşabilmektedir (7). Nefrotik sendrom ve glomerülo-nefrit akciğer kanserlerinde sıkça görülen paraneoplastik sendromlar içinde yer almaktadır (8).

Yazışma Adresi: Dr Ahmet Emin Erbaycu
İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenisehir, İzmir, 35110
E-mail: drerbaycu@yahoo.com

Bu çalışmada, akciğer kanserli hastalarda proteinüri prevalansı ve proteinüri ile yaş, cinsiyet, hastalığın histopatolojik tipi ve yaygınlığı arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 1999-2000 yılları arasında histopatolojik olarak primer akciğer kanseri tanısı konulan ve bu nedenle daha önce bir tedavi verilmeyen 75 olgu alındı. İdrar protein ekskresyonuna yol açtığı bilinen diabetes mellitus, hipertansiyon, ciddi kalp hastalığı, üriner sistem infeksiyonu ve diğer üriner sistem hastalığı olanlar ile anormal serum kreatin değerleri (>2.0 mg/dl) ve akciğer dışı başka organ malignitesi bulunanlar çalışma dışı bırakıldı.

Klinik bulgular, akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) değerlendirmesi sonunda akciğer kanseri şüphesi olan olgularda, kesin tanı ve histolojik tip belirlenmesi amacıyla; bronkoskopi, perkütan trans torasik iğne aspirasyon biyopsisi ve plevral ponksiyon-biyopsi gibi tanısal girişimler uygulandı. Elde edilen biyopsi materyalleri 1981'de WHO tarafından önerilen sınıflamaya göre hastanemiz patoloji laboratuvarında değerlendirildi ve tüm olgulara histopatolojik tanı konuldu. Evreleme için batin ultrasonografisi (USG) veya üst batin BT, klinik olarak beyin ve kemik metastazı şüphesi olan olgularda kemik sintigrafisi, beyin BT tetkikleri yapıldı. KHDAK'nin evrelendirilmesinde "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) ve "International Union Against Cancer" (UICC)'nin önerdiği TNM sistemi küçük hücreli akciğer kanseri için "Veterans Administration Lung Cancer Group" 'un (VALG) önerdiği sınıflama kullanılmıştır (9-11).

Kontrol grubuna; anamnez, fizik muayene, akciğer grafisi, laboratuvar bulguları ile üst solunum yolu infeksiyonu, akut ve kronik bronşit, pnömoni, bronşektazi tanıları alan 37 olgu alındı. Çalışma dışı bırakma kriterleri kontrol grubunda da aynı özellikleri taşıdı.

Alınan idrar örneklerinde albumin için pozitif,

kalitatif dipstick metodu kullanılarak proteinüri araştırıldı. Dipstick'de sarı rengin yeşil ve yeşilin tonlarına dönüşümüne göre idrarda proteinüri bir ve dört pozitif arasında değerlendirildi. İstatistiksel analizler Fischer'in tam olasılık testiyle yapıldı. %95 güven aralığında p değeri 0.05'in altında olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 14'ü kadın, 61'i erkek olmak üzere 75 olgu alındı. Olguların yaş aralığı 38-90 arasında olup, yaş ortalaması 59.96 ± 10.13 ve erkek/kadın oranı 4.35 idi. Kontrol grubuna yedisi kadın, 30'u erkek olmak üzere toplam 37 olgu alındı. Bu grubun yaş aralığı 36-76 arasında olup, yaş ortalaması 58.13 ± 11.63 ve erkek/kadın oranı 4.28 idi. Akciğer kanserli olguların histopatolojik tiplere göre dağılımı Tablo-I, evrelere göre dağılımı ise Tablo-II ve III'de gösterilmiştir. Akciğer kanserli 75 olgunun 24'ünde (%32) kontrol grubunda ise 37 olgunun üçünde (%8.1) idrarda albumin için pozitif kalitatif dipstick testi ile proteinüri saptandı. Akciğer kanserli olgular ile kontrol grubu proteinüri görülme sıklığı yönünden karşılaştırıldığında aralarında is-

Tablo 1: Histopatolojik tiplere göre akciğer kanserli olgular.

Histopatolojik Tip	Olgu Sayısı	%
KHAK	6	8
KHDAK	69	92
1. Skuamöz hücreli karsinom	24	34.8
2. Adenokarsinom	18	26.1
3. Tip tayini yapılamayan	27	39.1
Toplam	75	100

Tablo 2: KHAK'li olguların evrelere göre dağılımı.

Evre	Olgu Sayısı	%
Sınırlı hastalık	2	33.3
Yaygın hastalık	4	66.7
Toplam	6	100

tatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p=0.01$) (Tablo-IV).

KHAK'li altı olgunun üçünde (%50), KHDAK'li 69 olgunun 21'inde (%30.4) proteinüri saptandı. KHAK ve KHDAK'li olgular arasında proteinüri görülme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.37$) (Tablo-V ve VI).

KHAK'li olgularda sınırlı ve yaygın hastalık; KHDAK'li olgular da evre I, II ile evre IIIA, IIIB, IV arasında Fishcher'in tam olasılık testi ile prote-

Tablo 3: KHDAK'li olguların evrelere göre dağılımı.

Evre	Olgu Sayısı	%
Evre IA-IB	5	7.3
Evre IIA-IIIB	1	1.4
Evre IIIA	3	4.4
Evre IIIB	35	50.7
Evre IV	25	36.2
Toplam	69	100

inüri görülme sıklığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.1$, $p=0.1$) (Tablo-V ve VI).

Akciğer kanserli 14 kadın olgunun dördünde (%28.6), 61 erkek olgunun 20'sinde (%37.8) idrarda proteinüri saptandı. Kontrol grubunda yedi kadın olgunun birinde (%14.3), 30 erkek olgunun ikisinde (%6.7) proteinüri tespit edildi. Akciğer kanserli olgular ve kontrol grubunda cinsiyet açısından proteinüri prevalansında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=1.00$, $p=0.55$) (Tablo-VII).

Akciğer kanserli ve kontrol grubundaki olgular 50 yaş üstü ve altı olarak ayrılıp; yaş ile proteinüri görülme sıklığı arasındaki ilişki değerlendirildi. 50 yaş ve üstündeki akciğer kanserli 64 olgunun 20'sinde (%31.3), kontrol grubunda 25 olgunun üçünde (%10.7) proteinüri bulundu. 50 yaş altı akciğer kanserli 11 olgunun dördünde (%36.4) proteinüri saptanırken kontrol grubundaki dokuz hastanın hiçbirisinde (%0.0) proteinüri saptanmadı. Yaş ve proteinüri prevalansı

Tablo 4: Akciğer kanserli olgular ve kontrol grubunda proteinüri prevalansının karşılaştırılması.

	Proteinüri (+)		Proteinüri (-)		Toplam
	n	%	n	%	
Çalışma Grubu	24	32	51	68	75
Kontrol Grubu	3	8.1	34	91.9	37

Tablo 5: KHAK'li olgularda evrelere göre proteinüri yüzdeleri.

	Sınırlı Hastalık		Yaygın Hastalık		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Proteinüri (+)	1	50	2	50	3	50
Proteinüri (-)	1	50	2	50	3	50
Toplam	2	33.3	4	66.7	6	100

Tablo 6: KHDAK'li olgularda evrelere göre proteinüri yüzdeleri.

	Evre I, II		Evre III, IV		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Proteinüri (+)	2	33.3	19	30.2	21	30.4
Proteinüri (-)	4	66.7	44	69.8	48	69.5
Toplam	6	8.7	63	91.3	69	100

açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0.067$, $p=0.094$) (Tablo-VIII ve IX).

Tartışma

Proteinüri, malign hastalıklarda görülebilen bir klinik durumdur. Tümör mediatörlerinin neden olduğu mikrovasküler değişikliği yansıtan nonspesifik bir marker olduğu ileri sürülmektedir. Yapımı artan küçük molekül ağırlıklı proteinlerin, glomerül bazal membranından süzülmesi ve proksimal tübülüsün geri emilim kapasitesinin aşılması, glomerül bazal membranının hasar görmesi, glomerüler hemodinamik değişiklikler proteinüriye neden olmaktadır (5,6,7).

Akciğer kanseri ve diğer solid tümörlü olgularda genellikle nefrotik sendromla kendini gösteren glomerüler lezyon bulunur (12,13). Bununla birlikte belirgin paraneoplastik renal hastalığın nadir olduğu düşünülmektedir (14). Neoplastik hastalığın seyri esnasında çeşitli renal kompli-

kasyonlara (obstrüktif üropati, akut renal yetmezlik, renal ven trombozu, iskemi, tümör lizis sendromu vb) bağlı olarak da proteinüri oluşabilmektedir (12,15).

Malignite ve nefrotik sendrom birlikteliği ile ilgili ilk histopatolojik çalışma Lee ve ark. tarafından yapılmış ve farklı malignitelere sahip 101 hastanın 11'inde (%10.9) idiyomatik nefrotik sendrom bulunmuştur (13). Membranöz glomerülonefrit, akciğer kanseri ve diğer solid tümörlerle en sık (%60-70 oranında) birliktelik gösteren glomerülopatidir (7,16,17). Küçük hücreli ve skuamöz hücreli akciğer kanserli olgularda IgA nefropatisi de geliştiği bildirilmiştir (18). Lipoid nefroz ise genellikle lenfoproliferatif hastalıklarla, özellikle Hodgkin lenfoma ile birliktelik göstermektedir (12,13). Solid tümörler ve lipoid nefroz birlikteliği ile ilgili çok az olgu yayınlanmıştır (13,19).

Maligniteli hastalarda görülen glomerüler hastalığın ve proteinürinin sebebi tam olarak açıklanamamıştır. Nefrotik sendromda glomerüler

Tablo 7: Akciğer kanserli olgular ve kontrol grubunda cinsiyete göre proteinüri yüzdeleri.

	Akciğer Kanserli Olgular						Kontrol Grubu					
	Erkek		Kadın		Toplam		Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Proteinüri(+)	20	37.8	4	28.6	24	32	2	6.7	1	14.3	3	8.1
Proteinüri(-)	41	67.2	10	71.4	51	68	28	93.3	6	85.7	34	91.9
Toplam	61	81.3	14	18.7	75	100	30	81.1	7	18.9	37	100

Tablo 8: 50yaş ve üstü akciğer kanserli olgular ve kontrol grubunda proteinüri yüzdeleri.

	Proteinüri (+)		Proteinüri (-)		Toplam
	n	%	n	%	
Çalışma Grubu	20	31.3	44	68.7	64
Kontrol Grubu	3	10.7	25	89.3	28

Tablo 9: 50 yaş altı akciğer kanserli olgular ve kontrol grubunda proteinüri yüzdeleri.

	Proteinüri (+)		Proteinüri (-)		Toplam
	n	%	n	%	
Çalışma Grubu	4	36.4	7	63.6	11
Kontrol Grubu	0	0.0	9	100	9

membranın hem ekstrasellüler, hem de intraselülüler komponentlerinde patolojik değişiklikler izlenmiştir (20). Bazı deliller bu glomerulopatilerin oluşumunda immün mekanizmaların ve dolaşan faktörlerin rol oynadığını göstermektedir. Maligniteli hastalarda yüksek sıklıkta dolaşan immün kompleksler ve kriyoglobulinler tespit edilmiş, nefrotik sendrom geliştiğinde tümör antijenleri ve immün komplekslerin glomerüler depozitlerinin varlığı tarif edilmiştir. Akciğer kanserli hastaların yaklaşık %10'unda böbreklerde immün kompleksler bulunmuştur (21). Membranöz glomeronefrit ve akciğer kanseri olan hastaların böbreklerinden elde edilen immünglobulinler tümör antijenleri ile reaksiyon gösterebilmektedir (22). Ayrıca klinik veya histolojik renal hastalık belirtisi olmayan hastalarda da immün kompleks depozitleri bildirilmiştir. Tümörle birlikte olan antijenlerin kesin olarak glomerüler hasarın ve immün komplekslerin primer sorumlusu olduğunu göstermek oldukça güçtür (21).

Paraneoplastik glomerulonefrit tanısında çeşitli kriterler belirlenmiştir. Bunlar; neoplastik hastalık ile klinik renal hastalığın ortaya çıkışı arasında 12 aydan az süre olması, tümörün remisyonu veya tamamen çıkarılması ile renal hastalıkta da remisyon izlenmesi, tümör rekürrensinde nefropatide de rekürrens izlenmesi, tümör antijen-antikor komplekslerinin glomerüler birikiminin gösterilmesidir (12,13). Proteinüri, lenfoproliferatif hastalığın aktivitesi ile paralellik göstermektedir. Hodgkin lenfomada radyoterapi ve/veya kemoterapi ile elde edilen remisyon sonrası proteinüride de remisyon izlenmektedir (12,17,19). Paraneoplastik proteinürinin prevalansı ile ilgili kesin veriler yoktur. Maligniteli hastalarda proteinüri prevalansı %10-50 arasındaki oranlarda bildirilmiştir (23,24-27). Çalışmamızda ise primer akciğer kanserli hastaların %32'sinde proteinüri saptandı.

Proteinüri sıklığı konusundaki farklı sonuçlar; alınan numune, hasta seçimi ve proteinürinin tanımlanmasındaki farklılığa bağlı olabilir. Düşük dozda üriner protein ekskresyonuna sebep olan fakat klinik belirti vermeyen renal hastalığın pre-

valansı daha siktir. Ciddi glomerüler hasar ve belirgin paraneoplastik renal hastalık ise daha azdır (28,29). Üriner protein ekskresyonu çeşitli durumlardan etkilenebildiği için proteinüri sıklığını yorumlamada güçlükler mevcuttur. Bu nedenle çalışmamızda malign hastalıkla ilgisi olmayan proteinürinin diğer sebepleri (diabetes mellitus, hipertansiyon, ciddi kalp hastalığı, üriner sistem infeksiyonları ve diğer üriner sistem hastalıkları) dışlanmıştır.

Pederson ve ark.; 1026 akciğer kanserli hastada yaptıkları çalışmada, KHAK'li hastalarda proteinüri prevalansını daha sık bulmuşlar ve bu durumu bu tip tümörü olan hastalarda hastalığın daha fazla yaygın olması ile açıklamışlardır. Üriner protein ekskresyonu ileri evredeki hastalarda daha sık görülmektedir. Muhtemelen daha fazla tümör hücrelerinin bulunması renal fonksiyonu daha çok etkilemektedir (26). Çalışmamızda, KHAK'li altı olgunun üçünde (%50) proteinüri saptadık. KHAK ve KHDAK'li olgulardaki proteinüri görülme sıklığı karşılaştırıldığında arada istatistiksel farklılık bulunmadı. Bu durum akciğer kanserli olgularımız arasında az sayıda olgunun (%8) KHAK'li olmasına bağlandı.

Kandemir ve ark.; 127 akciğer kanserli hastada yaptıkları retrospektif çalışmada proteinüri prevalansını KHAK'inde %42.1, KHDAK'nde %19.4 olarak bulmuşlardır. KHDAK'lilerde histopatolojik tiplere göre proteinüri prevalansı bakımından istatistiksel farklılık bulunmamışlardır. Hastalığın yaygınlığı ile proteinüri prevalansı arasında korelasyon saptamışlardır (25). Çalışmamızda, KHDAK'li olgularda tip tayini yapılamayan gruptaki olgu sayısının yüksek olması (%39.1) nedeniyle KHDAK histopatolojik tipleri arasında proteinüri prevalansı değerlendirilmedi. KHAK'li olgularda sınırlı ve yaygın hastalık; KHDAK'li olgularda evre I, II ve IIIA, IIIB, IV arasında proteinüri görülme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. KHAK'li olgularımızın %33.3'ü sınırlı evrede; KHDAK'li olgularımızın %8.7'si evre I ve II'de bulunmaktadır. Olgularımızın genelde ileri evrelerde tanı almış olması nedeniyle erken evrede az sayıda olgu bulunmaktadır.

Literatürde, akciğer kanseri ve proteinüri prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda idrar protein ekskresyonu ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki bulunmamıştır (23,25,26). Çalışmamızda kadın olguların %28.6'sında; erkek olguların %37.8'inde proteinüri saptanmış olup cinsiyet açısından proteinüri prevalansında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir. Proteinüri 50 yaş ve üstü akciğer kanserli olguların %31.3'ünde, 50 yaş altı olguların da %36.4'ünde bulunmuş, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hematolojik malignitelerde radyoterapi ve/veya kemoterapi sonrası proteinüride de remisyon izlenmektedir (12). Meyrier ve ark. 52 yaşında KHAK ve lipoid nefroz saptanan bir olguda kortikosteroid tedavi vermeden kemoterapi ile proteinüride remisyon saptamışlardır (19). Pederson ve ark. da akciğer kanserli hastalarda, preoperatif ve postoperatif dönemde proteinüri prevalansında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu bildirmişlerdir (%25.5, %10.7) (26). Proteinüri ve neoplastik hastalığın survisi arasındaki ilişkiyi değerlendiren oldukça az çalışma mevcuttur. Pederson ve ark.; proteinürinin diğer faktörlerden (evre, performans, yaş (50 yaş ve üstü, 50 yaş altı), cinsiyet, histolojik tip) bağımsız olarak kısa survi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (23,26). Çalışmamızda akciğer kanserli olgulardaki proteinüri görülme sıklığı değerlendirilmiş; proteinürinin hastalığın prognozu üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Pederson ve ark.; 1026 akciğer kanserli olguda proteinüriyi albumin için pozitif kalitatif dipstick metodu ile araştırdıklarında proteinüri prevalansını %30.1 bulmuşlardır. Aynı çalışmacılar daha sonra 102 olguda idrarda düşük konsantrasyonlardaki albuminüri için duyarlılığı daha yüksek olan immünoturbidimetrik metod ile proteinüri prevalansını %32.4 olarak saptamışlardır. Bu son yöntemin daha önceki çalışmalarda kullanılan laboratuvar metodlarına üstün olduğunu belirtmişlerdir (23,26). Kantitatif inceleme yapılmaması, verilerin yorumlanmasında bazı sorunlar yaratabilmektedir. Biz çalışmamızda albumin için pozitif dipstick metodu ile kalitatif olarak

proteinüri prevalansını araştırdık ve olgularımızda %32 oranında proteinüri tespit ettik. Sonuç olarak, primer akciğer kanserli hastalarda üriner protein ekskresyonu artmaktadır. Artmış üriner protein ekskresyonu paraneoplastik bir semptom olarak açıklanabilir. Proteinüri varlığının paraneoplastik glomerülopati ile ilgili olup olmadığı bilinmemektedir. Proteinüri prevalansını daha iyi değerlendirmek için üriner protein ekskresyonunu daha duyarlı olarak ölçen yöntemlerin kullanıldığı, daha fazla hasta içeren, histolojik ve immünohistokimyasal incelemelerin yapıldığı çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Postmus PE. Epidemiology of lung cancer. In: Fishman AP (ed). Pulmonary diseases and disorders. New York: Mc Graw Hill Book Company, 1998: 1707-17.
2. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G. Epidemiyoloji. Akkoçlu A, Öztürk C (eds). Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşımı'nda. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1999: 17-22.
3. Carr DT, Holoye PY, Ki Hong W. Bronchogenic carcinoma. In: Murray JF, Nadel JA(eds). Textbook of respiratory medicine. Philadelphia: Saunders, 1994: 1504-72.
4. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etiyolojisi. Haydaroğlu A (ed). Akciğer kanserleri tanı ve tedavisinde İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 2000: 15-34.
5. Erek E, Süleymanlar G. İdrar analizi ve böbrek fonksiyonlarının incelenmesi. İliçin İ (ed). Temel iç hastalıkları'nda. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 704-16
6. Glassock RJ. Proteinuria. Massry SG, Glassock RJ (eds). Textbook of nephrology. Philadelphia: Saunders, 1992: 600-5.
7. Eagen JW, Lewis E. Glomerulopathies of neoplasia. Kidney Int 1977; 11: 297-306.
8. Johnson BE, Chute JP. Extrapulmonary syndroms associated with lung tumors. In:

- Fishman AP (ed). Pulmonary diseases and disorders. New York: Mc GrawHill Book Company, 1998: 1841-9.
9. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
 10. Mountain FC. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111: 1718-23.
 11. Göksel T, Savaş R, Soyer S. Evreleme. Akkoçlu A, Öztürk C (eds). Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşımı'nda. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1999: 44-58.
 12. Norris SH. Paraneoplastic glomerulopathies. *Semin Nephrol* 1993; 13: 258-72
 13. Lee JR, Yamuchi H, Hopper Jr. The association of cancer and nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1966; 64: 41-51.
 14. Kaplan BS, Klassen J, Gault MH. Glomerular injury in patients with neoplasia. *Annu Rev Med* 1976; 27: 117-25.
 15. Mehmet FF, McKinney TD, Richardson RL, et al. Cancer and the kidney: Renal complications of neoplasms. *Am J Med* 1981; 71: 704-18.
 16. Brueggemeyer CD, Kamirez G. Membranous nephropathy: A concern for malignancy. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 23-6.
 17. Maeseka JK, Mittal SK, Fishbane S. Paraneoplastic syndromes of the kidney. *Semin Oncology* 1997; 24: 373-81.
 18. Mustunen J, Henn H, Pasternack A. IgA nephropathy associated with bronchial small cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1981; 76: 652-6.
 19. Meyrier A, Delahousse M, Callard P, et al. Minimal change nephrotic syndrome revealing solid tumors. *Nephron* 1992; 61: 220-3.
 20. Savin VJ. Mechanisms of proteinuria in non-inflammatory glomerular diseases. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 347-62.
 21. Beaufils H, Jovanneau C, Chomette G. Kidney and cancer: Results of immunofluorescence microscopy. *Nephron* 1985; 40: 303-8.
 22. Lewis MG, Loughridge LW, Philips TM. Immunological studies in nephrotic syndrome associated with extrarenal malignant disease. *Lancet* 1971; 2: 134-5.
 23. Pedersen LM, Milman N. Microalbuminuria in patients with lung cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34: 76-80.
 24. Poulijoki H, Mustonen J, Petterson E, et al. Proteinuria and haematuria are frequently present in patients with lung cancer. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 947-50.
 25. Kandemir EG, Işıtmangil T, Önde ME ve ark. Akciğer kanserli hastalarda proteinüri prevalansı. *Heybeliada Tıp Bülteni* 1998; 4: 18-20.
 26. Pederson LM, Milman N. Prevalance and prognostic significance of proteinuria in patients with lung cancer. *Acta Oncologia* 1996; 6: 691-5.
 27. Sawger N, Wadsworth J. Wijnen M, et al. Prevalance, concentration and prognostic importance of proteinuria in patients with malignancies. *Br Med J* 1988; 296: 1295-8.
 28. Davidson AM, Thomson D. Malignancy-associated glomerular disease In: Cameron JS (ed). *Oxford textbook of clinical nephrology*. New York: Oxford, 1992: 1280-368.
 29. Alpers CE, Cotran RS. Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int* 1986; 30: 465-73.