

## 肺癌の診断時における脳転移の頻度

多田敦彦<sup>1,2</sup>・瀧川奈義夫<sup>1,2</sup>・柴山卓夫<sup>1,2</sup>・斎藤龍生<sup>2</sup>・  
本廣 昭<sup>2</sup>・前田 元<sup>2</sup>・深井志摩夫<sup>2</sup>・小松彦太郎<sup>2</sup>・  
河原正明<sup>2</sup>

**要旨** **目的**．肺癌の診断時における脳転移の頻度を検討した．**方法**．肺癌患者 31450 例（非小細胞癌 27730 例，小細胞癌 3720 例）の診断時における脳転移の頻度を cT 因子・cN 因子別に retrospective に検討した．**結果**．非小細胞癌では 1104 例（4.0%），小細胞癌では 279 例（7.5%）に脳転移が認められた．脳以外に遠隔転移が認められなかった症例は非小細胞癌 653 例，小細胞癌 163 例であった．非小細胞癌での組織型別の脳転移頻度は，腺癌 4.8%，扁平上皮癌 2.5%，大細胞癌 6.4%，腺扁平上皮癌 1.7% であった．cT 因子・cN 因子が進行するほど，非小細胞癌では特に cN 因子が進行するほど，脳転移の頻度は高い傾向が認められた．脳転移症例の 50% 生存期間（median survival time: MST）は非小細胞癌では 21.4 週，小細胞癌では 28.1 週であった．脳以外に遠隔転移が認められなかった症例と他臓器にも転移が存在した症例の MST は各々非小細胞癌では 24.0 週，18.4 週，小細胞癌では 30.7 週，25.3 週であり，いずれも後者の方が有意に短いという結果であった（各々  $p < 0.001$ ， $p < 0.05$ ）．**結論**．肺癌の診断時における脳転移の頻度は非小細胞癌では 4.0%，小細胞癌では 7.5% であった．（肺癌．2003;43:259-264）

**索引用語** 脳転移，肺癌，頻度

## Frequency of Brain Metastasis in Lung Cancer at the Time of Diagnosis

Atsuhiko Tada<sup>1,2</sup>; Nagio Takigawa<sup>1,2</sup>; Takuo Shibayama<sup>1,2</sup>; Ryusei Saito<sup>2</sup>;  
Akira Motohiro<sup>2</sup>; Hazime Maeda<sup>2</sup>; Shima Huka<sup>2</sup>; Hikotaro Komatsu<sup>2</sup>;  
Masaaki Kawahara<sup>2</sup>

**ABSTRACT** **Objective.** To determine the frequency of brain metastasis in lung cancer at the time of diagnosis. **Methods.** The frequency of brain metastasis at the time of diagnosis was studied retrospectively in 31450 patients with lung cancer (27730 non-small cell carcinomas and 3720 small cell carcinomas) according to clinical tumor status (cT factor) and nodal status (cN factor). **Results.** Brain metastasis was observed in 1104 (4.0%) patients with non-small cell carcinoma and in 279 (7.5%) patients with small cell carcinoma. In 653 patients with non-small cell carcinoma and 163 patients with small cell carcinoma, there was no other metastatic lesion except brain metastasis. Frequency of brain metastasis was 4.8% in adenocarcinoma, 2.5% in squamous cell carcinoma, 6.4% in large cell carcinoma and 1.7% in adenosquamous cell carcinoma. Frequency of brain metastasis was higher in advanced clinical tumor status and nodal status, especially in non-small cell carcinoma with advanced nodal status. Median survival time (MST) of patients with brain metastasis was 21.4 weeks in non-small cell carcinoma and 28.1 weeks in small cell carcinoma. MST in patients

<sup>1</sup> 国立療養所南岡山病院内科；<sup>2</sup> 国立療養所肺がん研究会．  
別刷請求先：多田敦彦，国立療養所南岡山病院内科，〒701-0304  
岡山県都窪郡早島町早島 4066 (e-mail: tadaa@s-okayama.hosp.go.jp)．

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, National Minami-Okayama Hospital, Japan; <sup>2</sup>National Chest Hospital Study Group for Lung Cancer, Japan.

Reprints: Atsuhiko Tada, Department of Internal Medicine, National Minami-Okayama Hospital, 4066 Hayashima, Hayashima-cho, Tsukubo-gun, Okayama 701-0304, Japan (e-mail: tadaa@s-okayama.hosp.go.jp)

Received November 12, 2002; accepted March 19, 2003.

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

with other metastatic lesions together with brain metastasis was significantly shorter than in patients without other metastatic lesion in both non-small cell carcinoma( 24.0 weeks versus 18.4 weeks,  $p < 0.001$  )and small cell carcinoma( 30.7 weeks versus 25.3 weeks,  $p < 0.05$  ) **Conclusion.** Brain metastasis of lung cancer was observed in 4.0% of patients with non-small cell carcinoma and in 7.5% of patients with small cell carcinoma at the time of diagnosis. ( *JJLC*. 2003;43:259-264 )

**KEY WORDS** Brain metastasis, Lung cancer, Frequency

## はじめに

肺癌は悪性腫瘍の中でも脳転移を来す頻度が高いことが知られており、肺癌における脳転移の頻度は、肺癌の全臨床経過では 12.5 ~ 20.6%<sup>1,2</sup> 剖検例では 28 ~ 42%<sup>3</sup> と報告されている。脳転移はさまざまな神経症状を来し患者の quality of life を大きく損い生命予後にも重大な影響を与える。一方、脳以外に遠隔転移が認められず、原発病巣と脳転移病巣の両者に積極的な治療が行われた場合には予後が改善される可能性も報告されている<sup>4,5</sup>。肺癌の診断時における脳転移の頻度を組織型別および進行度別に検討することは肺癌診療上有意義であると考えられ、今回、われわれは 31450 例というきわめて多数の肺癌患者の診断時における脳転移の頻度を組織型別、cT 因子・cN 因子別、および脳以外の遠隔転移の有無も含めて検討し、あわせて肺癌脳転移症例の予後も調査したので報告する。

## 対象と方法

1982 年から 1997 年までに国立療養所肺がん研究会に登録された肺癌患者 31450 例( 腺癌 14718 例、扁平上皮癌 10888 例、大細胞癌 1769 例、腺扁平上皮癌 355 例、小細胞癌 3720 例 )の診断時における脳転移の頻度を、組織型別、cT 因子・cN 因子別に retrospective に検討した。脳転移の診断は造影頭部 CT 検査あるいは頭部 MRI 検査により行われた。病期は肺癌取扱い規約第 5 版に拠って分類した。また、脳転移症例 1383 例中経過を追跡しえた 1334 例( 非小細胞癌 1064 例、小細胞癌 270 例 )の予後を非小細胞癌・小細胞癌別、脳以外の遠隔転移の有無別に検討した。比率の差の検討には  $\chi^2$  検定、生存期間の計算には Kaplan-Meier 法を用い有意差検定は log-rank 法を用いた。

今回検討した肺癌症例は国立療養所肺がん研究会に参加している、またはかつて参加していた以下の国立療養所から登録された(「国立療養所～病院」を省略)。札幌南、西札幌、道北、青嵐荘、西群馬、栗生楽泉園、松戸、東京、中野、神奈川、南横浜、西新潟中央、中信松本、岐阜、天竜、富士、清澄、中部、南京都、宇多野、近畿中央、刀根山、兵庫中央、松江、南岡山、広島、山陽、

**Table 1.** Frequency of brain metastasis in non-small cell lung cancer at the time of diagnosis

cTN factor	No. of patients	M1	Brain metastasis (%)	Brain metastasis only (%)
T1 N0	4234	187	21 (0.5)	17 (0.4)
T2 N0	3816	386	56 (1.5)	39 (1.0)
T3 N0	1306	211	26 (2.0)	20 (1.5)
T4 N0	627	143	20 (3.2)	11 (1.8)
T1 N1	429	70	13 (3.0)	10 (2.3)
T2 N1	2097	395	79 (3.8)	51 (2.4)
T3 N1	1018	266	28 (2.8)	17 (1.7)
T4 N1	443	131	14 (3.2)	13 (2.9)
T1 N2	742	213	36 (4.9)	25 (3.4)
T2 N2	4250	1444	271 (6.4)	171 (4.0)
T3 N2	3515	1493	186 (5.3)	97 (2.8)
T4 N2	2826	1137	150 (5.3)	77 (2.7)
T1 N3	168	69	10 (6.0)	7 (4.2)
T2 N3	853	421	80 (9.4)	44 (5.2)
T3 N3	387	197	27 (7.0)	17 (4.4)
T4 N3	1019	594	87 (8.5)	37 (3.6)
Total	27730	7357	1104 (4.0)	653 (2.4)

愛媛、福岡東、南福岡、大牟田、東佐賀、再春荘、熊本南、宮崎、南九州、沖縄。

## 結 果

登録された肺癌患者 31450 例のうち IV 期症例は 8947 例、脳転移が認められた症例は 1383 例であり全体の 4.4% であった。脳以外に遠隔転移が認められなかった症例は 816 例であった。非小細胞癌では 27730 例のうち IV 期症例 7357 例、脳転移症例 1104 例( 4.0% )、脳以外に遠隔転移が認められなかった症例 653 例( 全体の 2.4% )、脳転移症例の 59.1% ) であった( Table 1 )。小細胞癌では 3720 例のうち IV 期症例 1590 例、脳転移症例 279 例( 7.5% )、脳以外に遠隔転移が認められなかった症例 163 例( 全体の 4.4% )、脳転移症例の 58.4% ) であった( Table 2 )。

非小細胞癌での組織型別の脳転移頻度は、腺癌では 14718 例中 708 例( 4.8% )、扁平上皮癌では 10888 例中 277 例( 2.5% )、大細胞癌では 1769 例中 113 例( 6.4% )、

**Table 2.** Frequency of brain metastasis in small cell lung cancer at the time of diagnosis

cTN factor	No. of patients	M1	Brain metastasis (%)	Brain metastasis only (%)
T1 N0	135	10	2 (1.5)	2 (1.5)
T2 N0	133	21	3 (2.3)	2 (1.5)
T3 N0	53	15	1 (1.9)	1 (1.9)
T4 N0	16	5	1 (6.3)	1 (6.3)
T1 N1	57	8	1 (1.8)	1 (1.8)
T2 N1	194	54	10 (5.2)	6 (3.1)
T3 N1	85	31	8 (9.4)	6 (7.1)
T4 N1	32	9	2 (6.3)	1 (3.1)
T1 N2	128	44	9 (7.0)	5 (3.9)
T2 N2	820	326	74 (9.0)	45 (5.5)
T3 N2	581	312	42 (7.2)	27 (4.6)
T4 N2	577	287	42 (7.3)	22 (3.8)
T1 N3	55	20	3 (5.5)	1 (1.8)
T2 N3	254	121	29 (11.4)	15 (5.9)
T3 N3	116	47	6 (5.2)	2 (1.7)
T4 N3	484	280	46 (9.5)	26 (5.4)
Total	3720	1590	279 (7.5)	163 (4.4)

**Table 3.** Frequency of brain metastasis in non-small cell lung cancer at the time of diagnosis

cTN factor (n)	Adeno (14718)	Sq (10888)	Large (1769)	Adenosq (355)	Total (27730)
T1 N0	0.5%	0.5%	0%	1.6%	0.5%
T2 N0	1.7%	0.7%	5.0%	0%	1.5%
T3 N0	3.0%	1.2%	0.9%	0%	2.0%
T4 N0	3.3%	3.6%	0%	0%	3.2%
T1 N1	2.4%	2.4%	14.3%	33.3%	3.0%
T2 N1	6.0%	1.6%	7.7%	2.9%	3.8%
T3 N1	3.6%	1.6%	6.0%	0%	2.8%
T4 N1	4.8%	1.6%	0%	0%	3.2%
T1 N2	5.3%	3.8%	6.1%	0%	4.9%
T2 N2	8.2%	4.1%	9.6%	1.8%	6.4%
T3 N2	7.0%	3.2%	7.3%	3.4%	5.3%
T4 N2	7.0%	3.6%	4.5%	12.5%	5.3%
T1 N3	8.1%	0%	0%	0%	6.0%
T2 N3	11.9%	6.4%	7.6%	0%	9.4%
T3 N3	8.9%	2.9%	14.9%	0%	7.0%
T4 N3	10.2%	4.9%	11.3%	0%	8.5%
Total	4.8%	2.5%	6.4%	1.7%	4.0%

Adeno: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, Large: large cell carcinoma, Adenosq: adenosquamous carcinoma.

腺扁平上皮癌では 355 例中 6 例 (1.7%) であった (Table 3)。脳転移症例中で脳以外に遠隔転移が認められなかったものは、腺癌では 708 例中 389 例 (54.9%)、扁平

**Table 4.** Frequency of brain metastasis in lung cancer at the time of diagnosis according to clinical tumor status (cT) and nodal status (cN)

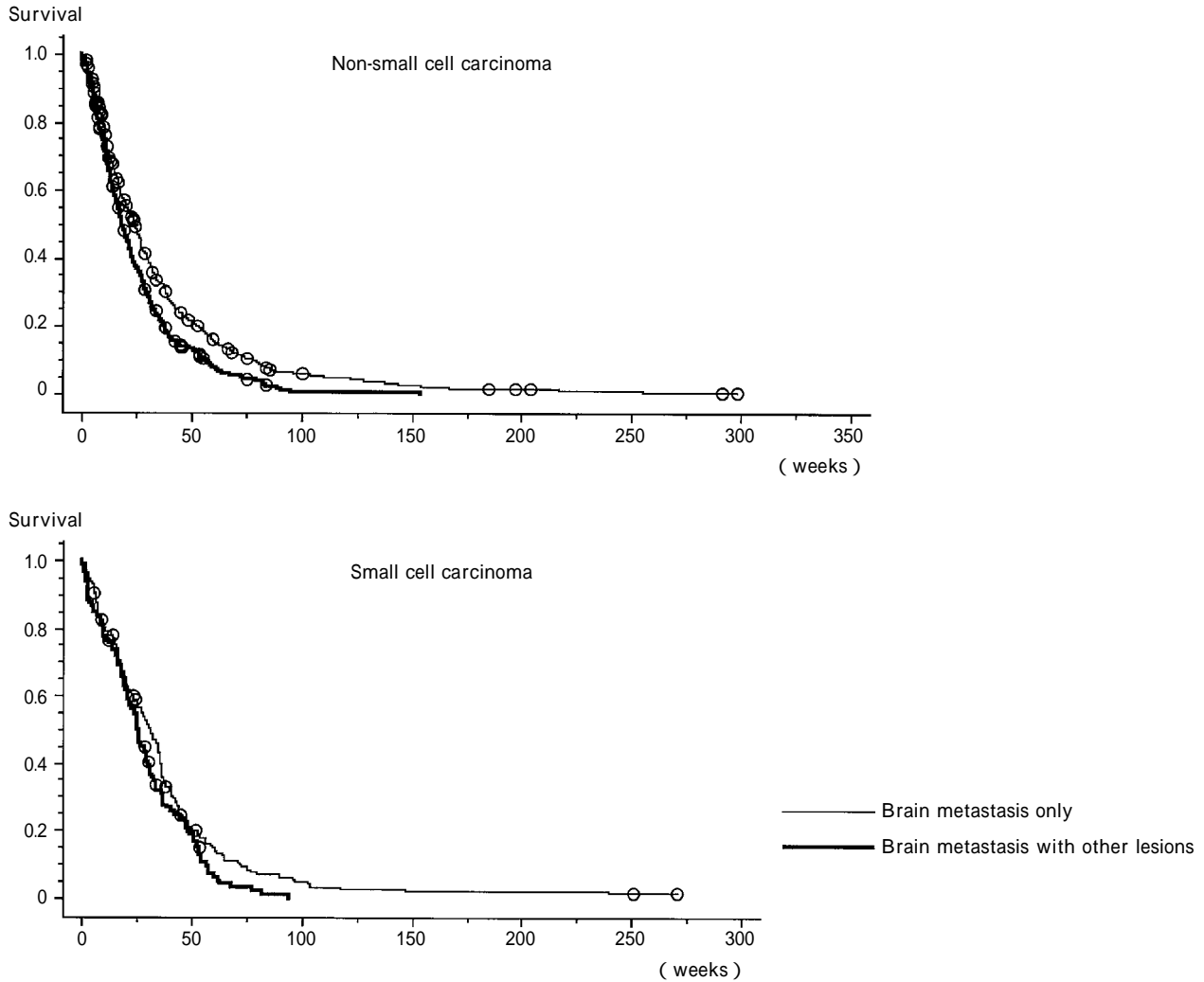
(A) Non-small cell carcinoma					
	cN0	cN1	cN2	cN3	Total
cT1	0.5%	3.0%	4.9%	6.0%	1.4%
cT2	1.5%	3.8%	6.4%	9.4%	4.4%
cT3	2.0%	2.8%	5.3%	7.0%	4.3%
cT4	3.2%	3.2%	5.3%	8.5%	5.5%
Total	1.2%	3.4%	5.7%	8.4%	4.0%
(B) Small cell carcinoma					
	cN0	cN1	cN2	cN3	Total
cT1	1.5%	1.8%	7.0%	5.5%	4.0%
cT2	2.3%	5.2%	9.0%	11.4%	8.3%
cT3	1.9%	9.4%	7.2%	5.2%	6.8%
cT4	6.3%	6.3%	7.3%	9.5%	8.2%
Total	2.1%	5.7%	7.9%	9.2%	7.5%

上皮癌では 277 例中 186 例 (67.1%)、大細胞癌では 113 例中 74 例 (65.5%)、腺扁平上皮癌では 6 例中 4 例 (66.7%) であった。

cT 因子・cN 因子と脳転移の頻度との関連性を検討したが、非小細胞癌、小細胞癌ともに cT 因子・cN 因子が進行するほど脳転移の頻度は高い傾向が認められた (Table 4)。

次に非小細胞癌で胸部 CT 検査の段階では病期 IA あるいは IB が期待されるような症例、すなわち cT1N0 あるいは cT2N0 での脳転移の頻度を検討した。cT1N0 あるいは cT2N0 の非小細胞癌症例 8050 例においては、M1 であった症例は 573 例、そのうち 77 例 (8050 例の 1.0%) に脳転移が認められた。腺癌では 4974 例中 50 例 (1.0%)、扁平上皮癌では 2611 例中 16 例 (0.6%)、大細胞癌では 316 例中 10 例 (3.2%)、腺扁平上皮癌では 149 例中 1 例 (0.7%) であった。このうち、脳以外に遠隔転移が認められなかった症例は、腺癌 33 例、扁平上皮癌 14 例、大細胞癌 8 例、腺扁平上皮癌 1 例であった。また、cT1N0・cT2N0・cT1N1・cT2N1 症例で同様に検討すると脳転移の頻度は 10572 例中 169 例 (1.6%) であった。

年代別の脳転移の発見頻度は、1982~1986 年 (年代区分 1) では 4.2% (399/9588)、1987~1990 年 (年代区分 2) では 3.6% (303/8534)、1991~1994 年 (年代区分 3) では 4.8% (399/8291)、1995~1997 年 (年代区分 4) では 5.6% (282/5037) であった。年代区分 3 では年代区分 1, 2 よりも (各々,  $p < 0.05, 0.01$ )、年代区分 4 では年代区分 1, 2, 3 よりも (各々,  $p < 0.01, 0.01, 0.05$ ) 有意に



**Figure 1.** Survival curves of patients with brain metastasis of lung cancer.

**Table 5.** Median survival time of patients with brain metastasis of lung cancer

	Brain metastasis only (weeks)	Brain metastasis with other lesions (weeks)	Total (weeks)
Non-small cell ca	24.0	18.4	21.4
Small cell ca	30.7	25.3	28.1
Total	25.1	20.3	22.7

$p < 0.001$  (comparing Non-small cell ca brain metastasis only vs with other lesions)  
 $p < 0.05$  (comparing Small cell ca brain metastasis only vs with other lesions)  
 $p < 0.001$  (comparing Total brain metastasis only vs with other lesions)  
 $p = 0.11$  (comparing Non-small cell ca Total vs Small cell ca Total)

Non-small cell ca: non-small cell carcinoma, Small cell ca: small cell carcinoma.

脳転移の発見頻度は高いという結果であった。

脳転移症例 1383 例中経過を追跡しえたものは全体で 1334 例, 非小細胞癌 1064 例, 小細胞癌 270 例, 死亡数は全体で 1245 例 (93.3%), 非小細胞癌 991 例 (93.1%), 小細胞癌 254 例 (94.1%) であった。50% 生存期間 (median survival time: MST) は脳転移症例全体では 22.7 週であった。非小細胞肺癌では 21.4 週, 小細胞肺癌では 28.1 週であったが, 両者間に有意差は認められなかった。脳以外に遠隔転移が認められなかった症例と他臓器にも転移が存在した症例の MST は, 非小細胞癌では各々 24.0 週と 18.4 週, 小細胞癌では各々 30.7 週と 25.3 週であり, いずれにおいても, 脳以外の他臓器にも転移が存在した症例の方が有意に短く予後不良という結果であった (各々,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.05$  (Figure 1, Table 5))。

## 考 察

肺癌における脳転移の頻度は、肺癌の全臨床経過では山沢らは720例中90例(12.5%)<sup>1)</sup>、酒井らは1586例中327例(20.6%)<sup>2)</sup>、剖検例ではPosnerらは28~42%<sup>3)</sup>と報告している。肺癌の診断時においては、三枝らは脳症状を呈していない肺癌患者では360例中10例(2.8%)<sup>6)</sup>、酒井らは1586例中125例(7.9%)<sup>2)</sup>、山沢らは720例中61例(8.5%)<sup>1)</sup>、Satohらは701例中92例(13.1%)<sup>7)</sup>と報告している。今回の検討では、肺癌患者31450例における診断時の脳転移の頻度は4.4%(1383例)、非小細胞癌4.0%、小細胞癌7.5%であった。これまでの報告による頻度の差は、母集団の組織型、進行期などの患者背景の差によるものと推察されたが検証はできなかった。

組織型別の脳転移の頻度は、腺癌4.8%、扁平上皮癌2.5%、小細胞癌7.5%、大細胞癌6.4%、腺扁平上皮癌1.7%であり、小細胞癌、大細胞癌、腺癌では扁平上皮癌、腺扁平上皮癌よりも頻度が高い傾向が認められた。

cT因子・cN因子と脳転移の頻度との関連性の検討では、非小細胞癌、小細胞癌ともにcT因子・cN因子が進行するほど脳転移の頻度は高いという結果であった。しかし、非小細胞癌での脳転移の頻度は、cT4N0はcT1N0の6.4倍、cT4N1はcT1N1の1.1倍、cT4N2はcT1N2の1.1倍、cT4N3はcT1N3の1.4倍であるのに対し、cT1N3はcT1N0の12.0倍、cT2N3はcT2N0の6.3倍、cT3N3はcT3N0の3.5倍、cT4N3はcT4N0の2.7倍であり、cT因子よりもcN因子の方が脳転移により深く関与している可能性が示唆された。小細胞癌での脳転移の頻度は、cT4N0はcT1N0の4.2倍、cT4N1はcT1N1の3.5倍、cT4N2はcT1N2の1.0倍、cT4N3はcT1N3の1.7倍であり、cT1N3はcT1N0の3.7倍、cT2N3はcT2N0の5.0倍、cT3N3はcT3N0の2.7倍、cT4N3はcT4N0の1.5倍であり、小細胞癌でも同様にcT因子よりもcN因子の方が脳転移により深く関与しているという傾向が認められたがその差は小さいという結果であった。

Yokoiらは手術可能と考えられた非小細胞肺癌症例332例を検討し術前検査にて7例(2.1%)に脳転移が認められたと報告している<sup>8)</sup>。Satohらは肺癌脳転移症例92例を検討しT1N0、T2N0であった症例を各々4例、2例報告している<sup>7)</sup>。また、OsadaらはcT1N0・cT2N0・cT1N1・cT2N1症例では91例中2例(2.2%)に脳転移が認められたと報告している<sup>9)</sup>。今回の検討では、非小細胞癌においてはcT1N0・cT2N0症例の脳転移の頻度は8050例中77例(1.0%)であり、胸部CT検査の段階ではIA期あるいはIB期の早期肺癌が期待された症例でも1.0%と少数ながら脳転移が認められたという結果であった。また、cT1N0・cT2N0・cT1N1・cT2N1症例では

10572例中169例(1.6%)であった。

OsadaらはcT1N0・cT2N0・cT1N1・cT2N1症例ではcost-effectivenessの観点からは頭部CT検査は省略しようとしている<sup>9)</sup>。今回の検討では経費に関する計算はしていないが、cT1N0・cT2N0で脳転移を有する症例77例中56例は脳のみ転移であり、56例中17例は1年を超えて生存したことから、このうちの幾割かは原発病巣と脳転移病巣との両者への積極的治療により予後の改善が期待できると考えられ、脳転移の検索はcT因子・cN因子が進行していなくても施行すべきと考えた。

年代別の脳転移の発見頻度は、1982~1986年では4.2%、1987~1990年では3.6%、1991~1994年では4.8%、1995~1997年では5.6%と有意な上昇が認められた。CT検査での画質が向上していることやMRI検査が増加しているためと考えられた。

診断時に脳転移が認められた肺癌症例のMSTは、酒井らは5月<sup>2)</sup>、非小細胞癌では、Chidelらは6.9月<sup>4)</sup>、Jacotらは28週<sup>10)</sup>と報告しており、今回の検討では非小細胞癌では21.4週、小細胞癌では28.1週であった。臨床経過中に発見されたものを含めた場合のMSTは、Zimmらは扁平上皮癌2.9月、腺癌3.7月、小細胞癌3.8月と報告している<sup>11)</sup>。診断時に脳転移が認められたものの方がMSTは長い、いずれの報告も脳転移症例は予後不良であることを示唆している。診断時に脳転移を有する肺癌症例の予後因子としては、今回の検討では非小細胞癌、小細胞癌ともに脳以外にも遠隔転移が存在した症例の方が予後不良であったが、Satohらも非小細胞癌において同様の報告をしている<sup>7)</sup>。その他の予後不良因子としては、Jacotらは非小細胞癌において男性、全身状態不良、64歳以上、NSE高値、神経症状あり、低ナトリウム血症などを報告している<sup>10)</sup>。また、脳が唯一の遠隔転移であり原発病巣への積極的治療とともに脳転移病巣には手術あるいはstereotactic radiosurgeryに全脳照射を追加するなど積極的治療をした場合は予後の改善が期待できることも報告されている<sup>4,5)</sup>。

## 結 語

肺癌患者31450例の診断時における脳転移の頻度を検討した。

1. 非小細胞癌では4.0%(腺癌4.8%、扁平上皮癌2.5%、大細胞癌6.4%、腺扁平上皮癌1.7%)、小細胞癌では7.5%に脳転移が認められた。
2. cT因子・cN因子が進行するほど、非小細胞癌では特にcN因子が進行するほど、脳転移の頻度は高い傾向が認められた。
3. 脳転移症例のMSTは非小細胞癌では21.4週、小細胞癌では28.1週であった。

4. 脳以外にも遠隔転移が存在した症例は予後不良であった。

#### REFERENCES

1. 山沢英明, 石井芳樹, 板東政司, 他. 原発性肺癌における脳転移症例の臨床的検討 脳転移診断時の神経症状の有無に注目して. *肺癌*. 1998;38:661-668.
2. 酒井 洋, 米田修一, 砂倉瑞良, 他. 原発性肺癌脳転移例の予後因子解析と長期生存例の検討. *肺癌*. 1995;35:407-415.
3. Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol*. 1978;19:579-592.
4. Chidel MA, Suh JH, Greskovich JF, et al. Treatment outcome for patients with primary nonsmall-cell lung cancer and synchronous brain metastasis. *Radiat Oncol Investig*. 1999;7:313-319.
5. Shahidi H, Kvale PA. Long-term survival following surgical treatment of solitary brain metastasis in non-small cell lung cancer. *Chest*. 1996;109:271-276.
6. 三枝智恵子, 足立秀治, 今中一文, 他. 肺癌における無症状脳転移症例の臨床的検討. *肺癌*. 1990;30:521-526.
7. Satoh H, Ishikawa H, Yamashita YT, et al. Patterns of brain metastasis in lung cancer. *Oncol Rep*. 2001;8:781-783.
8. Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, et al. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI. *Chest*. 1999;115:714-719.
9. Osada H, Kojima K, Tsukada H, et al. Cost-effectiveness associated with the diagnosis and staging of non-small-cell lung cancer. *JJTCVS*. 2001;49:1-10.
10. Jacot W, Quantin X, Boher JM, et al. Brain metastases at the time of presentation of non-small cell lung cancer: a multi-centric AERIO analysis of prognostic factors. *Br J Cancer*. 2001;84:903-909.
11. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, et al. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer*. 1981;48:384-394.