Comparison of PFT and Anatomic Resection Methods in Patients Undergoing Multiple Thoracic Surgery for Malignancy

Synchronous, Metachronous, Metastatic Lung Tumors

Birden Fazla Torasik Cerrahiye Giden Malign Olguların SFT ve Anatomik Rezeksiyon Açısından Karşılaştırılması

Senkron, Metakron, Metastatik Akciğer Tümörleri

Figen Türk, Gökhan Yuncu, Levent Aksoy
Göğüs Cerrahisi Kliniği, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Denizli, Türkiye.

Özet

Amaç: Akciğer kanserlerinin her geçen yıl erken tanısının daha fazla konması ve küratif rezeksiyonunun daha başarılı bir şekilde uygulanması nedeniyle senkron ve metakron tümörlerin görülme oranları da artmaktadır. Akciğere metastaz yapmış metastatik tümörleri veya diğer organ kanserlerinin komplet cerrahi tedavisinden sonra oluşan primer akciğer tümörleri de tanı ve tedavide karmaşıklıklara neden olabilir. Bu çalışmada, daha önce akciğer veya başka bir organ malignitesi nedeniyle komplet cerrahi uygulanmış ve daha sonra tekrar akciğer malignitesi saptanarak toraks cerrahisi uygulanan olgular birinci ve ikinci operasyonlardaki preoperatif SFT ve uygulanan cerrahi teknikler yönünden karşılaştırıldı. Gereç ve Yöntem: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahi kliniğinde 2006-2012 yılları arasında iki veya daha fazla toraks cerrahisi uygulanan olgular retrospektif olarak incelenerek senkron, metakron ve metastatik olarak sınıflandırıldı. Gruplar yaş, cinsiyet, solunum fonksiyon testleri, uygulanan cerrahi teknik, histopatolojik tanı ve evre ile postoperatif komplikasyonlar ve operasyonlar arasında geçen süreler açısından değerlendirildi. Bulgular: Olguların kadın/erkek oranı 2/9, yaş ortalaması 61.80±8.53 yıl idi. Olguların 1'i senkron, 7'si metakron, 3'ü ise matastatik olarak değerlendirildi. En fazla uygulanan cerrahi teknik ilk operasyonda 9 olgu ile lobektomi iken, ikinci operasyonda 8 olgu ile wedge rezeksiyon oldu. Her iki operasyonda da en fazla gözlenen histopatolojik tip sırasıyla 8 olgu ve 6 olgu ile adeno karsinom oldu. SFT yönünden ilk ve ikinci torakotomi öncesi değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ($p>0.05$), uygulanan cerrahi teknik açısından anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$). Tartışma: Akciğerde kitle nedeniyle opere edilecek hastaların ilk operasyonlarında lezyon metastatik değilse anatomik rezeksiyon yapılması uygunken, metastatik ve metakron tümörlerde parankim koruyucu cerrahi yapılmasının uygun olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler

Senkron Akciğer Kanseri; Metakron Akciğer Kanseri; Metastatik Akciğer Kanseri

Abstract

Aim: The incidence of synchronous and metachronous lung cancers has been due to early diagnosis and curative resection of the first tumor. Tumors from other organs that metastasize to the lungs or primary lung lesions that develop after complete surgical treatment of other cancers can cause confusion regarding the diagnosis and treatment. We compared the preoperative pulmonary function tests (PFT) and surgical technique used in the first and second surgeries in cases undergoing thoracic surgery when a malignancy was found after the first complete resection of malignancy in the lung or another organ. Material and Method: We retrospectively evaluated cases undergoing multiple thoracic surgery between 2006 and 2012 at the Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery, and classified them as synchronous, metachronous and metastatic. The groups were evaluated for age, gender, respiratory function tests, surgical technique used, histopathological diagnosis and stage, postoperative complications and duration between surgeries. Results: The mean age was 61.80±8.53 years with a female/male rate of 2/9. There were 1 synchronous, 7 metachronous and 3 metastatic cases. The most common surgical technique for the first surgery was lobectomy with 9 cases and wedge resection for the second surgery with 8 cases. The most common histopathological type for both surgeries was adenomacarcinoma with 8 cases and 6 cases for the first and second surgeries respectively. There was no statistically significant difference between the first and second thoracotomies regarding PFT values ($p>0.05$), while a significant difference was present for the surgical technique used ($p<0.05$). Discussion: Anatomic resection should be performed at the first surgery for lung cancer if it is not metastatic while parenchyma-preserving surgery should be performed for metachronous or metastatic tumors seen during follow up, once the diagnostic tests are carried out without delay.

Keywords

Synchronous Lung Cancer; Metachronous Lung Cancer; Metastatic Lung Cancer

DOI: 10.4328/JCAM.1206 Received: 11.07.2012 Accepted: 23.08.2012 Printed: 01.03.2014 J Clin Anal Med 2014;5(2): 93-96
Corresponding Author: Figen Türk, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Denizli, Türkiye.
T.: +90 2583739834 F.: +90 2582962433 E-Mail: figenturk@pau.edu.tr

Giriş

Genel olarak, birden fazla odakta gelişen kanserler, multipl primer kanser ve ikinci tümörün oluşma süresine göre, senkron veya metakron olarak sınıflandırılmaktadır. Senkron akciğer tümörü, aynı anda akciğerlerde farklı loblarda ya da farklı taraflarda iki farklı pulmoner tümörün saptanması iken, "sekonder" veya "metakron" akciğer tümörü ise primer tümörden 6 ay veya sonrasında gelişmiş akciğer tümörü olarak tanımlanmaktadır [1, 2]. İlk tümörün erken saptanması ve küratif cerrahi rezeksiyonlara bağlı olarak, metakron akciğer kanserlerinin görülme sıklığı 0.5% 'ten %4.5'lere kadar değişmektedir [3-6]. Özellikle eğer ikinci tümör, ilk tümörle aynı histolojide ise, genetik tiplendirmenin pratikte yaygın kullanılmaması nedeniyle, metakron oluşmuş tümörü lokal rekürrens veya pulmoner metastazdan ayırmak oldukça güçtür [7]. Yine akciğere metastaz yapmış diğer organ metastatik tümörleri (renal hücreli karsinom, leiomyosarkom gibi) veya diğer organ kanserlerinin komplet cerrahi tedavisinden sonra oluşan primer akciğer tümörleri de tanı ve tedavide karışıklıklara yol açabilir [8].

Bu çalışmada, daha önce akciğer veya başka bir organ malignitesi nedeniyle komplet cerrahi uygulanmış ve daha sonra tekrar akciğer malignitesi saptanarak kliniğimizde bilateral toraks cerrahisi uygulanan olgular birinci ve ikinci operasyonlardaki preoperatif SFT ve uygulanan cerrahi teknikler yönünden karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahi kliniğinde 2006-2012 yılları arasında en az iki kez toraks cerrahisi uygulanan olgular retrospektif olarak incelendikten sonra senkron, metakron, metastatik olarak üç gruba ayrıldı. Olgular yaş, cinsiyet, ilk SFT ve ilk histopatolojik tanı ile ikinci SFT ve ikinci histopatolojik tanı, komplikasyonlar ve operasyonlar arasında geçen süreler açısından değerlendirildi.

Tüm olgulara iki yönlü akciğer grafi ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) rutin olarak çekilirken, seçilmiş olgularda PET-BT ve kranial MR yapıldı. Operatif mortalite, postoperatif 30 gün içindeki ölüm şeklinde tanımlandı. Mediastinoskopi, toraks BT'de 1 cm'den büyük lenfadenopati varlığında veya PET-BT'de mediastinal tutulumu olan tüm olgularda lenf nodu büyüklüğüne bakılmaksızın yapıldı. Tüm olgulara ilk operasyon öncesi ve ikinci operasyon öncesi SFT yaptırıldı. Segmentektomi ile mediastinal lenf nodu rezeksiyonu ve daha büyük rezeksiyonlar anatomik rezeksiyon, wedge rezeksiyon ise sınırlı rezeksiyon olarak kabul edildi.

Senkron ve metakron tümörlerin tanımlanmasında Martini ve Melamed'in kriterleri kullanıldı [2, 9]. Birinci ve ikinci tümör evrelemesi 2009'da revize edilen son evreleme sistemine göre yapıldı [10]. Gruplar birbirleriyle istatistiksel olarak Mc Nemar testi kullanılarak karşılaştırıldı, $p<0.05$ olması ise anlamlı olarak kabul edildi.

Sonuçlar

Olguların kadın/erkek oranı 2/9, yaş ortalaması 61,80±8,53 yıl (49-75) idi. Sigara içimi 7 olguda pozitif, 4 olguda negatifti. Olguların 1'i senkron, 7'si metakron, 3'ü ise metastatik akciğer tümörü (1 olgu ikinci primer ve metastatik, 1 olgu ayni akciğerde metastatik, 1 olgu ise diğer organdan metastatik bilateral akciğer tümörü nedeniyle opere) idi.

Toplam 22 torakotomi ve 1 VATS olmak üzere 23 cerrahi prosedür uygulandı. İlk operasyonda en sık uygulanan cerrahi prosedür lobektomi iken ikinci sıklıkta wedge rezeksiyon uygulandı. İkinci operasyonda ise en sık uygulanan prosedür wedge rezeksiyon iken ikinci sıklıkta lobektomi uygulandı. Pnömonektomiye

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

Cins	Yaş	Yapılan operasyon	1.operatif evre	Patolojik tanı	2.yapılan operasyon	2.operatif evre	Patolojik tanı	Aradaki Geçen süre	2. Tümörün tipi
E	49	Sağ Üst Lobektomi	T2aN1Mo Evre IIa	Adeno ca	Sol üst wedge	T1bN0M0 Evre 1a	Adeno ca	1.5 yıl	Metakron
K	65	Sağ Üst Lobektomi	T2aN0M0 Evre 1b	Adeno ca	Sol üst wedge	T1aN0M0 Evre 1a	Adeno ca	1 yıl	Metakron
E	73	Sol üst lobektomi	T2aN0M0 Evre 1b	Squamoz hücreli ca	Sağ alt wedge	T1aN0M0 Evre 1a	Squamoz hücreli ca	3 yıl	Metakron
E	59	Sağ üst lobektomi	T1aN0M0 Evre 1a	Adeno ca	Sol üst wedge	T1aN0M0 Evre 1a	Adeno ca	2 yıl	Metakron
E	75	Sağ üst lobektomi 2,3,4 kot rezeksiyonu	T3N0M0	Evre IIb	Squamoz hücreli ca	Sol alt wedge	T1aN0M0 Evre 1a	Adeno ca	4 ay Senkron
E	63	Sol üst lobektomi	T1aN0M1 Evre 4	Adeno ca	Sol alt lob wedge	T1aN0M1 Evre 4	Adeno ca	1,5 yıl	Ayni akciğer Metastaz
K	66	Sağ sleeve üst lobektomi	T1aN0M0 Evre 1a	Karsinoid tm	Sol alt VATS wedge	T1aN0M0 Evre 1a	Adeno ca	3 yıl	Metakron
E	59	Sağ üst lobektomi	T2aN1M0 Evre IIa	Adeno ca	Sol üst wedge	T1aN0M0 Evre 1a	Adeno ca	2.5 yıl	Metakron
E	50	Sol alt wedge	T1aN0M1 Evre 4	Leiomyom Sarkom met	Sağ alt wedge	T1aN0M1 Evre 4	Leiomyo Sarkom met	2 ay	Başka organ metastaz
E	59	Sol alt lobektomi	T2aN1M0 Evre IIa	Büyük hücreli ca	Sağ alt wedge	T1aN0M1 Evre 4	Renal ca metastazı	1.5 yıl	İkinci primer ve Metastaz
E	61	Sağ orta lobektomi	T1bN0M0 Evre 1a	Adeno ca	Sol üst lobektomi	T1aN0M0 Evre 1a	Adeno ca	2 yıl	Metakron Ve ikinci primer

giden hiçbir olgu olmadı. Üçüncü kez torakotomiye giden tek olguda ise wedge rezeksiyon uygulanmıştı. İlk operasyonda anatomik rezeksiyon %81,8 iken, ikinci operasyonda %18,2 idi. İlk ve ikinci torakotomiye giden olgulara uygulanan cerrahi teknikler arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,039). Her iki seansta da en sık saptanan histopatolojik tanı sırasıyla 6 olgu ve 8 olguda saptanan adeno karsinomdu (Tablo 1).

Metakron tümörlü 5 olguda, iki tümör arasındaki süre 2 yıl veya daha fazla, iki olguda ise 2 yıldan daha kısa sürede idi. Senkron tek olguda sağ akciğerde üst lobta squamoz hücreli karsinom, sol alt lobta adeno karsinom mevcuttu. Metastatik grupta ise renal hücreli kanser nedeni ile nefrektomi yapılan bir olguda sol alt lobta oluşan metakron tümör büyük hücreli karsinom, 1 yıl sonra ortaya çıkan sağ alt lobtaki soliter pulmoner nodül ise renal hücreli karsinom metastazı olarak bildirildi. İkinci olgu sol akciğerde, sol üst lobektomi sonrası 1,5 yıl sonra oluşan sol alt lobtaki metastatik nodüle wedge rezeksiyon uygulandı. Son olgu ise retroperitoneal kitle nedeniyle splenektomi ve sol surrenalektomi olduktan 6 yıl sonra bilateral akciğerlerde oluşmuş metastatik nodüllere yapılan multipl wedge rezeksiyon ve histopatolojik tanı leiomyosarkom metastazıydı.

SFT yönünden ilk ve 2. torakotomi öncesi değerler mukayese edildiğinde SFT1 ve SFT2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05). Ancak yüzdeler açısından bakıldığında klinik olarak SFT1'de 2 lt'nin altı %9,1 olgu iken, SFT2'de FEV1'i 2 lt'nin altında olan olgu sayısı %54,5'tu (Tablo 2).

Olguların 7'si adjuvan kemoterapi, 2'si neoadjuvan radyoterapi ve kemoterapi, 1'i adjuvan radyoterapi, 1 olgu ise neoadjuvan kemoterapi almıştı. Olgularımızın onunda komplikasyon gözlenmezken yalnızca 1 olguda postoperatif dönemde pulmoner emboli izlendi ve uygun medikal tedavi ile tedavi edildi. Postoperatif mortalite gözlenmedi.

Tablo 2. Grupların her iki operasyon öncesi yapılan SFT'lerinde FEV1 değerleri

Hasta sayısı (n=11 olgu)	1. SFT FEV1 değeri	2. SFT FEV1 değeri
Senkron		
1	2.60	1.78
Metastatik		
2	3.50	3.44
3	2.70	1.90
4	2.10	1.50
Metakron		
5	1.99	1.93
6	3.11	3.08
7	2.60	1.78
8	3.50	3.17
9	2.28	1.30
10	2.17	1.80
11	3.07	2.27

Tartışma

Akciğer kanseri komplet tedavisinden sonra yeni akciğer kanseri gelişime riski her yıl %1-2 civarındadır [11]. Multipl akciğer kanseri görülme sıklığı ortalama %1,6 olup, bu sıklık %0,5-3,9 arasında değişmektedir [12, 13]. Bu kanserler metakron veya senkron olarak karşımıza çıkabilmekte ve senkron tümörler, metakron tümörlere göre çok daha az görülmektedir [13, 14]. Çalışmamızda da 11 olgunun 7'si (%63,6) metakron iken yalnızca 1 olgu (%9) senkron tümör olarak saptandı. Bilateral torakotomi veya bilateral VATS, bilateral hemotoraks, pnömotoraks, akciğer kisthidatikleri veya sempatektomi gibi durumlarda sık uygulanmasına rağmen, akciğer kanserinde veya metastatik akciğer lezyonlarında ikinci kez cerrahi kararı vermek daha da önem taşır [15, 16].

Metastatik akciğer tümörleri tümör davranışı açısından incelendiğinde, hematojen, lenfatik, aerojen ve direkt invazyon şeklinde yayılım gösterebilirler [17]. Neoplastik hücreler sıklıkla yakınlarındaki efferent dolaşıma karışır ve karıştıkları ilk kapiller yatakta tutulurlar. Venöz drenajı portal sisteme olanlar hariç, diğer tüm yapıların primer tümörlerinde bu ilk kapiller yatak akciğerlerde bulunur. Bu da, metastatik akciğer tümörlerinin neden çoğunlukla akciğerde multipl, bilateral ve periferik olduklarını ve neden primer tümörün cerrahi manipülasyonundan ya da rezeksiyonundan sonra daha sık ortaya çıktığını açıklar [17]. Üç metastaz olgumuzdan ikisi diğer organlardan ve biri de ayni akciğerde diğer loba idi. Diğer organlardan akciğere metastaz yapmış tümörlerin metastazektomi sonrası prognostik faktörleri arasında, yaş, cinsiyet primer tümörün evresi ve yerleşimi, hastalıksız geçen süre, preoperatif radyolojik tetkiklerdeki nodül sayısı, tek yada iki taraflı metastaz, tümörün ikiye katlanma zamanı, senkron veya metakron metastaz sayılabilir. Ameliyat sonrası ise, rezeksiyon tekniği, nodal yayılım, metastaz sayısı ve yerleşimi, hastalıksız sağ kalım süreleri araştırılarak ileriye yönelik sağ kalım analizleri yapılabilir. Olgu sayısı oldukça az olduğu için survi analizlerinde daha büyük serilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Martini-Melamed'in ve Antaklı ile arkadaşlarının tanımladığı senkron ve metakron ikinci primer akciğer kanseri tanımlamasında, tümörün aynı veya çok kısa zaman aralığı içinde saptanması senkron tümör olarak tanımlanırken, metakron, tümörün farklı histolojide olması veya aynı histolojide ise en az iki kriteri içermesidir ki bu kriterler; en az 2 yıl geçmiş olması, ayrı bir premalign lezyondan köken alması, farklı lobta veya ortak lenfatik yayılım bölgesinde olmaması, farklı DNAploidi, ve ikinci primer tümör tanısında ekstrapulmoner metastaz olmaması şeklinde tanımlanmaktadır [2, 9, 18]. Hastalarımızın 5'inde tümörün ortaya çıkması arasında geçen süre süre 2 yıldan fazla, iki olguda ise ayni histolojik tip ve arada geçen sürenin 2 yıldan az olmasına rağmen, farklı akciğerlerde ve ortak lenfatik drenaj bölgesinde hastalık olmaması nedeniyle metakron tümör olarak kabul edilmiştir. Ayni histolojili metakron tümörlerin daha iyi prognoza sahip olduğu ve adenokarsinom tipinin, en sık görülen histolojik tip olduğu birçok otör tarafından bildirilmiştir [1, 4, 5, 18]. Bu seride de ayni şekilde adenokarsinom en fazla görülen histopatolojik tipti. Senkron tümörlerde ise en sık görülen tümör tipi epidermoid karsinom olup, olguların çoğunda epidermoid karsinomun, epidermoid karsinom veya diğer tümör tipleri ile kombinasyonuna rastlanmaktadır [19, 20]. Tek senkron olgumuzda da epidermoid karsinom ve adenokarsinom birlikteliği mevcuttu.

Cerrahi olarak total rezeksiyon planlanırken, T ve N durumu kadar pulmoner rezervde oldukça önemlidir [21]. Sunulan bu makalede ilk cerrahi yaklaşım sıklıkla anatomik rezeksiyonken, ikinci cerrahilerde sıklıkla sınırlı rezeksiyon tercih edilmiştir. İkinci torakotomi sonrası da, bizim bir olgumuzda olduğu gibi, hasta-

ların üçüncü kez cerrahiye her zaman aday olabileceği unutulmamalıdır. SFT yönünden ilk ve ikinci torakotomi öncesi FEV1 değerleri mukayese edildiğinde SFT1 ve SFT2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen, yüzdeler açısından bakıldığında ikinci torakotomi öncesi yapılan SFT2'de FEV1'i 2 lt'nin altında olan olgu sayısının daha yüksek olduğu saptandı. Bu durumun ilk operasyonlarda sıklıkla anatomik rezeksiyon yapılmış olmasına ve akciğer rezeksiyonu sonrasında fonksiyonel kayıplara uğramasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Ayrıca pratikte moleküler ve genetik çalışmaların yapılamıyor olması, ana tümör ve ek nodülün klinik özelliklerine göre ayrım yapılabilecek net kriterlerin olmaması da, her olguyu kendine ait özellikleri ile değerlendirilmesini gerekli kılar.22

Sonuç olarak ilk operasyonlarda akciğerdeki lezyon metastatik değilse, SFT uygun olduğu sürece anatomik rezeksiyonlar uygulanması, ikinci operasyonlarda ise komplet rezeksiyon olacak şekilde parankim koruyucu cerrahi yapılmasını önermekteyiz.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Adebonojo SA, Moritz DM, Danby CA. The results of modern surgical therapy for multiple primary lung cancers. Chest 1997;112(3):693-701.
2. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. J Thorac Cardiovasc Surg 1975;70(4):606-12.
3. Aziz TM, Saad RA, Glasser J, Jilaihawi AN, Prakash D. The management of second primary lung cancers. A single centre experience in 15 years. Eur J Cardiothorac Surg 2002;21(3):527-33.
4. Battafarano RJ, Force SD, Meyers BF, Bell J, Guthrie TJ, Cooper JD, et al. Benefits of resection for metachronous lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2004;127(3):836-42.
5. Doddoli C, Thomas P, Ghez O, Giudicelli R, Fuentes P. Surgical management of metachronous bronchial carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg 2001;19(6):899-903.
6. Pastorino U. Lung cancer: diagnosis and surgery. Eur J Cancer 2001;37 Suppl 7:75-90.
7. Önen A, Şanlı A. Senkron ve metakron akciğer kanserlerinde cerrahi tedavi. Toraks Dergisi 2004;5(3):201-7.
8. Okur E, Cankurtaran M, Baysungur V, Kır A, Halezeroğlu S, Atasalihi A. MetastatiK akciğer tümörlerinde cerrahi. Toraks Dergisi 2002;3(2):132-7.
9. Antakli T, Schaefer RF, Rutherford JE, Read RC. Second primary lung cancer. Ann Thorac Surg 1995;59(4):863-6; discussion 7.
10. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2009;15(1):4-9.
11. Johnson BE, Cortazar P, Chute JP. Second lung cancers in patients successfully treated for lung cancer. Semin Oncol 1997;24(4):492-9.
12. Aydiner A, Karadeniz A, Uygun K, Tas S, Tas F, Disci R, et al. Multiple primary neoplasms at a single institution: differences between synchronous and metachronous neoplasms. Am J Clin Oncol 2000 23(4):364-70.
13. Wu SC, Lin ZQ, Xu CW, Koo KS, Huang OL, Xie DQ. Multiple primary lung cancers. Chest 1987;92(5):892-6.
14. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 1999;354(9173):99-105.
15. Çaylak H, Yücel O, Gözübüyük A, Aydemir C, Gürkök S, Dakak M, et al. İzole pulmoner metastazlarda cerrahi tedavi (22 olgunun retrospektif analizi). Gülhane Tıp Dergisi 2006;48:195-9.
16. Kurnaz M, Çobanoğlu U, Yalçınkaya İ. Eşzamanlı bilateral torakotomi uygulanan iki hemotoraks olgusu. Van Tıp Dergisi 2004;11(3):102-4.
17. Sırmalı M. Pulmoner metastazlarda cerrahi yaklaşım. Tıp Araştırmaları Dergisi 2006;4(1):36-9.
18. Rosengart TK, Martini N, Ghosn P, Burt M. Multiple primary lung carcinomas: prognosis and treatment. Ann Thorac Surg 1991;52(4):773-8; discussion 8-9.
19. Carey FA, Donnelly SC, Walker WS, Cameron EW, Lamb D. Synchronous primary lung cancers: prevalence in surgical material and clinical implications. Thorax 1993;48(4):344-6.
20. Tuksavul F, Aktoğu S, Güçlü SZ. Multiple primer bronşiyal karsinom. Solunum 1996;20:641-5.
21. Detterbeck FC, Jones DR, Kernstine KH, Naunheim KS. Lung cancer. Special treatment issues. Chest 2003;123(1 Suppl):244-58.