

Endobronşiyal Girişimsel Yöntemler ve İntratümöral Kemoterapinin Akciğer Kanserinin Tedavi Stratejisindeki Yeri

Firuz ÇELİKOĞLU¹, İrfan PAPİLA², Çiğdem PAPİLA³, İ. Seyhan ÇELİKOĞLU⁴

¹ İstanbul Üniversitesi Akciğer ve Tüberküloz Enstitüsü, İstanbul

² İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İstanbul

³ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

⁴ Med. İstanbul Kliniği, İstanbul

Özet

Son yıllarda yapılan klinik araştırmalar "küçük hücreli dışı akciğer kanserinde" proksimal hava yollarında tümör yerleşimine bağlı obstrüksiyonun hastanın prognozunu olumsuz yönde etkilediğini, buna karşılık havayolu obstrüksiyonunun girişimsel bronkoskopi yöntemleri ile ortadan kaldırılmasının standart kanser tedavilerinin daha başarılı olmasını ve hastaların yaşam süresinin uzamasını sağladığını göstermiştir. Bu derleme yazısında girişimsel endobronşiyal tedavi yöntemleri aşağıdaki gibi iki ana guruba ayrılarak incelenmiştir: 1- non-spesifik yöntemler: a) termik yöntemler: elektro koter, lazer foto rezeksiyonu, argon plazma koagülasyonu ve krioterapi; b) mekanik yöntemler: forseps rezeksiyonu, balon kateter ile dilatasyon ve stent uygulaması. 2- kanser hücrelerini (normal hücreleri zedelemeyen) spesifik olarak etkileyen yöntemler: brakiterapi, fotodinamik tedavi, endobronşiyal intratümöral kemoterapi. Yazıda yeni bir paradigma olan "endobronşiyal intratümöral kemoterapinin" tanımlaması yapılarak endikasyonları ve bronkoskopik girişimsel yöntemler arasındaki yeri belirlenmiştir. Endobronşiyal intratümöral kemoterapinin etki prensibinin fotodinamik tedavi ve brakiterapide olduğu gibi kanserli hücreleri normal hücrelere zarar vermeksizin nekrozlaştırdığı için spesifik olduğu vurgulanmıştır. Buna ek olarak, endobronşiyal intratümöral kemoterapinin loko-rejyonel neoadjuvant bir kemoterapi olarak radyoterapi, intravenöz kemoterapi ve diğer endobronşiyal girişimsel yöntemler ile eş zamanlı veya birbiri ardına kullanılmasının potansiyel yararları gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Girişimsel bronkoskopi, endobronşiyal intratümöral kemoterapi, akciğer kanseri tedavisi, lokorejyonel neoadjuvant kemoterapi

Cerrahpaşa Tıp Derg 2007; 38: 69 - 80

The place of endobronchial interventional procedures and intratumoral chemotherapy in the therapeutic strategy of lung cancer

Abstract

The clinical studies in the last decades have demonstrated that the obstruction in the proximal airways due to non-small-cell- lung-cancer influences a negative effect on the outcome of disease. Moreover the clinical studies have demonstrated that the alleviation of the obstruction in the airways by the available interventional bronchoscope procedures ameliorates the efficiency of the standard therapeutic modalities of lung cancer as well as the survival rates of patients. In this present paper the advantages and disadvantages of different interventional endobronchial therapeutic modalities in the treatment of endobronchial malignancies were reviewed. Especially the effectiveness of using different methods sequentially or concomitantly in the same patient is emphasized. The interventional endoscopic procedures were studied in two main groups: 1- Ablative destructive methods with non-specific effects on the tissue: a) thermic procedures, such as electrocautery, laser photoresection, argon- plasma coagulation, cryotherapy; b) mechanical procedures, such as piecemeal resection with forceps, dilatation with balloon catheter, installation a stent. 2- Procedures with specific effects, destroying exclusively the cancerous cells: brachytherapy, photodynamic therapy. In addition to these, the novel paradigm of endobronchial intratumoral chemotherapy was described as interventional therapeutic modalities with specific effect on malignant cells alike brachytherapy and photodynamic therapy. The potential synergistic efficiency of EITC when combined with standard lung cancer therapies, brachytherapy and with photodynamic therapy was discussed.

KeyWords: Interventional bronchoscopy, endobronchial intratumoral chemotherapy, therapy of lung cancer, locoregional neoadjuvant chemotherapy

Cerrahpaşa J Med 2007; 38: 69 -80

Alındığı Tarih: 21 Ağustos 2007

Yazışma Adresi (Address): Dr. Firuz ÇELİKOĞLU

Ürgüplü Caddesi No. 16

Yeşilyurt / Bakırköy - İstanbul

E-posta: seyhan@celikoglu.biz

A akciğer kanseri dünyada en sık rastlanan habis tümörlerden birisidir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl kanserle ilgili ölümlerin üçte birinden sorumludur. Akciğer kanserinden ölenlerin sayısı meme,

kolon ve prostat kanserlerine bağlı ölümlerin toplamından daha fazladır [1]. Akciğer kanserinde cerrahi dahil, uygulanan bütün tedavilere rağmen olguların ancak % 8 -15'de 5-yıl yaşam süresi sağlanabilir [2, 3].

Bilindiği gibi akciğer kanseri histopatolojik olarak aşağıdaki gibi sınıflanır [4]:

- 1- Küçük hücreli kanser
- 2- Adeno- kanser
- 3- Skuamöz hücreli kanser
- 4- Büyük hücreli kanser
- 5- Çok seyrek rastlanan hücre tipleri

Küçük hücreli akciğer kanseri, hızla yayıldığından hastalar, altın seçenek olan cerrahi tedaviden (çok özel durumlar hariç) yararlanamazlar ve diğer bütün tedavilere rağmen ortalama yaşam süreleri nadiren 2 yılı geçer. Buna karşılık akciğer kanserinin küçük hücreli olmayan diğer bütün hücre tiplerinde tümör nispeten yavaş gelişir ve başka organlarda metastaz yapmadan uzun bir süre toraksa sınırlı kalır. Böyle hastalar cerrahi tedaviden yararlanabilirler. Bu olumlu ortak özellik nedeni ile tümörü histolojik olarak küçük hücre tipinde olmayan bütün hastalar "küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)" adı altında ayrı bir grupta incelenirler.

Toraksa sınırlı küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK): Akciğer kanseri bulunan hastaların yaklaşık % 80'i KHDAK grubunda yer alır [5]. Matthews [6], KHDAK'den ölen hastalarda yapılan otopsilere dayanarak skuamöz hücre tipinde olanların % 48'inde; nispeten seyrek rastlanan adenokarsinom tipinde olanların %18'inde tümörün oldukça uzun bir süre başka organlarda metastaz yapmadan toraksa sınırlı (M0) kaldığını bildirmektedir. Cerrahi tedavi gördükten sonra hastalığı nüksetmiş önemli sayıda KHDAK'li hasta üzerinde yapılan iki araştırmanın birinde olguların % 34'ünde; bir diğerinde olguların % 41'inde tümörün toraksa sınırlı (M0) olduğu bildirilmiştir [7, 8].

Ancak, tümörü toraksa sınırlı KHDAK hastalarında cerrahi dahil uygulanan bütün tedavilere rağmen 5-yılın üstünde bir yaşam süresi olguların ancak % 8-15'inde sağlanabilmektedir. Bu olumsuz durum halen uygulanmakta olan tedavi yöntemlerinin yeterli olmadığını ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinin gerekliliğini göstermektedir. Aşağıdaki bölümlerde KHDAK'da halen uygulanmakta olan tedavi yöntemleri kısaca gözden geçirilerek sonuçların daha başarılı olması için hangi yeni stratejilerin kullanılması gerektiği incelenecektir.

Toraksa sınırlı KHDAK de standart tedavi yöntemleri:

Bilindiği gibi KHDAK'de, bütün solid kanserlerde olduğu gibi, 4 ana tedavi prensibi vardır:

Cerrahi rezeksiyon: Toraks-dışı organlarda metastazı bulunmayan (M0) toraksa sınırlı KHDAK hastalarında (tek-nik ve fonksiyonel bir engel yoksa) cerrahi rezeksiyon 5-yıldan uzun bir yaşam-süresi sağlayabilen tek seçenektir.

Cerrahi tedavi olanağı prognoz bakımından o derece önemlidir ki KHDAK hastaları: 1-cerrahiden yararlanabilen (operabl); ve 2- cerrahiden yararlanamayan (inoperabl), olmak üzere iki genel grupta toplanarak incelenirler. KHDAK hastaları aşağıdaki nedenlerden dolayı hayat kurtarıcı cerrahi tedaviden mahrum kalırlar: 1- tümörün karina ya 2 cm'den daha yakın bir yerleşimde olması; 2- medias-tinal lenf bezlerinde kanser metastazlarının bulunması; 3- rezeksiyon tekniği bakımından anatomik engellerin bulunması; 4- hastanın genel sağlık durumunun cerrahi müdahaleye uygun olmaması, 5-ameliyattan sonra geride kalacak akciğer dokusunun fonksiyonlarının yetersiz kalma ihtimali; 6-hastanın cerrahi tedaviyi ret etmesi.

Ne yazık ki KDHAK' li hastaların ilk teşhis anında ancak % 25-30'unda cerrahi rezeksiyon olanağı bulunur [9]. Rezeksiyon yapılan olgular arasında da Evre I de olanların % 50-80'inde , Evre II de olanların % 22-50'sinde 5 yıl-yaşam süresi sağlanabilmektedir [10]. Bu veriler akciğer kanserinde prognoz ne kadar olumsuz olduğunu göstermektedir.

Cerrahi müdahale yapılamayan hastalarda rutin olarak aşağıdaki tedavi stratejileri uygulanır:

Radyoterapi (tek başına): Toraksa sınırlı inoperabl KHDAK hastalarında yakın zamanlara kadar radyoterapi tek seçenek olarak kabul edilmekteydi. Günümüzde radyoterapi rutin olarak sistemik kemoterapi ile beraber kullanılmaktadır.

Sistemik kemoterapi (tek başına): Çeşitli sitotoksik ilaçların bir arada kullanılması ile uygulanan intravenöz kemoterapi (İVK) küçük hücreli kanserlerde, bazı adenokarsinom olgularında ve toraks dışı organ metastazı olan hastalarda tek başına kullanılmaktadır. Buna karşılık bütün KHDAK olgularının % 80 gibi çok yüksek oranını ilgilendiren skuamöz hücreli akciğer kanserlerinde sistemik kemoterapi (yol açtığı şiddetli toksisite'ye karşılık yaşam süresinde fazla anlamlı bir uzama sağlayamadığından) yalnız başına sık kullanılmamaktadır [11].

Radyo-kemoterapi: Son zamanlarda yayınlanan klinik çalışmalarda Cisplatin, carboplatin, paclitaxel gibi bazı sitotoksik ilaçların kanser hücrelerini X-ışınlarına karşı hassaslaştırdığı (sensitize ettiği) gösterilmiş ve bu ilaçları içeren kemoterapi kombinasyonlarının radyoterapi ile eş-zamanlı (konkomitant) veya birbiri ardına (sekansiyel) uygulanmasının yaşam süresini uzattığı öne sürülmüştür.

Bunun üzerine günümüzde inoperabl KHDAK'li (M0) hastalarda radyoterapi ile beraber rutin olarak sözü geçen ilaçları içeren kemoterapi kombinasyonları uygulanmaktadır [12-18]. Ancak, inoperabl hastalar arasında radyo-kemoterapi uygulanmasına rağmen ortalama yaşam süresi 2 yılı aşan hasta sayısı gene de düşük kalmaktadır [11, 19]. Bu olumsuz sonuçlar klinik araştırmacıları inoperabl hastalarda yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yönlendirmiştir. Son zamanlarda hava yollarında meydana gelen tümöre bağlı obstrüksiyonların standart tedavi yöntemlerini olumsuz yönde etkilediğini gösteren bir çok çalışma yayımlanmıştır. Buna karşılık son on yıllarda yaygın olarak kullanılan endobronşiyal girişimsel yöntemler ile obstrüksiyon giderildikten sonra uygulanan standart tedavilerin daha yararlı olduğu ileri sürülmektedir. Bu yazıda endobronşiyal tümör yerleşiminin olumsuz etkileri ve endobronşiyal girişimsel yöntemler ile obstrüksiyonun ortadan kaldırılmasından sonra standart akciğer kanseri tedavilerinin uygulanmasının yararları gözden geçirilmektedir.

TRAKEO-BRONŞİK AĞAÇTA TÜMÖRÜN YERLEŞİMİ VE MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Hava yollarında trakeanın her seviyesi, karina ve/veya karinadan itibaren ana bronşlarda tümörün yerleşmesi ilgili sorunları anlatmak için "proksimal hava yolu yerleşimi" terimi kullanılır. Proksimal terimi ile eş anlamlı olarak "merkezi , santral veya major hava yolu obstrüksiyonu" terimleri de kullanılmaktadır. Tümörün trakeo-bronşiyal ağacın lop, segment veya daha aşağı seviyelerdeki bronşlara yerleşimleri için de " distal veya periferik hava yolu yerleşimi" terimi kullanılır. Son yıllarda endobronşiyal tedavi yöntemlerinin klinikte sıklıkla kullanılması üzerine tümörlerin hava yollarında "proksimal" veya "distal" olarak yerleşmeleri önem kazanmıştır. Proksimal hava yollarında yerleşen tümörlerin yaptığı daralma hava akımını ve bronş sekresyonunun drenajını engelleyerek klinik belirtilere yol açar. Hava yolunda tümöre bağlı tam veya tama yakın tıkanmaların atelettazi, post obstrüktif pnömoni ve solunum yetersizliğine sebep olarak radyo-kemoterapiden başarılı sonuç alınmasını engellediği gösterilmiştir. Proksimal hava yollarındaki obstrüksiyonun tedavi ile açılmasının hayat kurtarıcı olması yanında standart kanser tedavilerinin daha başarılı olmasını sağladığı gösterilmiştir. Bundan dolayı bronkoskopik tedavi yöntemlerinin uygulanması günümüzde rutin bir hale gelmiştir. Yakın zamanlara kadar girişimsel bronkoskopi yöntemleri sadece proksimal hava yollarında obstrüksiyon yapan tümörler için öneriliyor, distal hava yollarında yerleşen tümörlerde uygulanmaları gereksiz kabul ediliyordu. Brakiterapi ve fotodinamik tedavi ile yapılan yeni klinik araştırmalar distal yerleşimli erken ev-

redeki tümörlerde dahi prognoz bakımından olumlu sonuçlar alındığı gösterilmiştir [20 - 22]. Bu konu biraz ileride ele alınacaktır.

Proksimal hava yolu obstrüksiyonunun tedavisi: Akciğer kanseri bulunan hastaların yaklaşık % 20- 30'unda ilk başvuru anında proksimal hava yolu obstrüksiyonuna bağlı solunum yetersizliği, atelettazi, pnömoni, hemoptizi v.s. gibi komplikasyonların bulunduğu bildirilmiştir [23]. Luomanen ve Watson [24], ilk defa teşhis edilen ve standart tedavilerden sonra tümörü nükseden hastalar bir arada ele alındığı takdirde % 50'den fazla olguda semptomlu proksimal (santral) hava-yolu obstrüksiyonu bulunduğunu bildirmektedirler. Klinik gözlemler proksimal hava yollarında tümör yerleşimine bağlı obstrüksiyonun KHDAK'li hastalarda mutad tedavileri olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir [25 - 27]. Gerçekten de proksimal hava yolları lümeninde % 50'nin üzerindeki daralmaların sebep olduğu komplikasyonlar hastanın hayat kalitesini bozar, standart kanser tedavilerini olumsuz yönde etkiler ve acilen kontrol edilemedikleri takdirde hayati bir tehlike bile oluşturur. Gerçektende % 50'nin üzerinde hava yolu obstrüksiyonu bulunan hastaların önemli bir kısmı standart kanser tedavilerinden yararlanma fırsatını bulamadan hayatlarını kaybedebilirler [25, 26]. Son yıllarda geliştirilen çeşitli endobronşiyal girişimsel tedavi yöntemleri sayesinde obstrüksiyonun giderilebileceği gösterilmiştir [28- 35]. Obstrüksiyonun açılmasının hayat kurtarıcı olduğu kadar standart kanser tedavilerini de olumlu yönde etkilediğini öne süren çalışmalar yayımlanmıştır [25, 26, 36]. Akciğer kanserinin yüksek insidansı göz önüne alınırsa endobronşiyal tedavilerden ne kadar çok sayıda insanın yararlanabileceği kolaylıkla anlaşılır.

Distal (periferik) hava yollarındaki tümör yerleşiminin bronkoskopik tedavisi: Yakın zamanlara kadar lazer, elektrokoter v.s. gibi termik veya forsepsle temizleme gibi mekanik girişimsel bronkoskopi yöntemlerinin sadece proksimal havayollarındaki % 50'nin üzerindeki obstrüksiyonları açmak üzere paliyatif amaçla kullanılması önerilmekteydi. Semptom bulunmadığı takdirde proksimal hava yollarındaki % 50'nin altındaki obstrüksiyonlarda lop ve segment veya daha periferik bronşların orifislerinde yerleşen tümörlerde girişimsel bronkoskopi yöntemlerinin kullanılmasına gerek olmadığı görüşü üstünlükteydi. Son yıllarda yapılan bazı yayınlarda, proksimal bronşların lümeninde % 50'nin altında daralmalarda ve distal yerleşimdeki tümörlerde radyoterapi, cerrahi ve sistemik kemoterapi gibi standart tedavilerden önce fotodinamik terapi, brakiterapi ve EİTK'nın kullanılmasının yaşam süresini uzattığı öne sürülmektedir. Hatta spesifik etkili bu girişimsel yöntemlerin semptom

yapmayan proksimal ve distal hava yollarındaki çok daha ufak habis lezyonlarda veya en erken evre kanserlerde neoadjuvant tedavi olarak kullanılmasının yararlı olduğu ileri sürülmektedir [20 – 22, 37].

Obstrüksiyonun hava yolunun lümeninin içinde, duvarında veya duvarının dışında yerleşimine göre sınıflandırılmasının yöntem seçimi bakımından önemi: Ders kitaplarında tümöre bağlı obstrüksiyonların tedavileri incelenirken tedavi amaçlı girişimsel bronkoskopi teknikleri önce ayrıntıları ile anlatılmakta, buna karşılık asıl tedavi edilmesi gereken obstrüksiyonun özelliklerine göre yöntem seçimi arka planda ele alınmaktadır. Kanımızca, amaç obstrüksiyonun ortadan kaldırılması veya bronşla ilgili tümörün tedavisi olduğuna göre, obstrüksiyona sebep olan tümörün klinik ve morfolojik özelliklerinin önce incelenmesi ve bundan sonra gereken tedavi yöntemlerinin anlatılması konunun daha iyi kavranmasını sağlayacaktır.

En uygun tedavinin belirlenmesi bakımından, tümörün özelliklerine göre havayolu obstrüksiyonları üç ana guruba ayrılabilir [28, 30]:

Intrinsik (endoluminal) obstrüksiyon: Hava yolu lümeninde ekzofitik olarak gelişen tümörler kısmi veya tam bir tıkanmaya yol açar. Tam tıkanmalarda tıkanmanın distalinde bulunan akciğer dokusunda atelektazi veya post-obstrüktif pnömoni oluşur. Bazı periferik tümörler trakeo-bronşik ağacın distalinden kaynağını alarak, temas ettiği normal bronş mukozasını infiltre etmeksizin, havayolu lümeni içinde gelişerek bir ana bronşun tam tıkanmasına yol açabilir. Böyle durumlarda tümörün ortadan kaldırılması radyoterapinin daha başarılı olmasını sağladığı gibi bazı olguların evresini aşağıya çekerek ameliyat olanağını bile sağlayabilir [36, 37]. Termik ve mekanik terapötik bronkoskopi yöntemleri intrinsik obstrüksiyona yol açan ekzofitik ve polipoid tümörlerin ortadan kaldırılmasında yeterli olabilir.

Ekstrinsik (kompresyona bağlı) obstrüksiyon: Tümörün bronş-duvarı dışında (ekstra-müral) gelişmesine bağlı obstrüksiyon tipidir. Mediastindeki tümör kitlesi veya mediastinal lenf bezi toplulukları bronş duvarına dıştan baskı (kompresyon) yaparak lümeninde obstrüksiyona sebep olur. Bu obstrüksiyon tipinde hava-yolunun duvarında ve lümeni içinde tümör bulunmaz. Bu olgularda termik ve mekanik yöntemler asla kullanılamaz. Bu obstrüksiyon tipinin tedavisinde sadece endobronşiyal brakiterapi, fotodinamik tedavi, intratümöral kemoterapi ve açıklığın devamını sağlamak için de stent kullanılabilir.

Karma (mikst) obstrüksiyon: Sık rastlanan bu obstrüksiyon tipinde bronşun lümeni içinde, duvarının çeşitli tabakalarında ve duvarın dışında tümör yerleşimi bulunur. Tümörün bronş lümeni içinde bulunan kitlesi ile beraber

bronş duvarı dışında yer alan komponentinin baskısı obstrüksiyona sebep olur. Böyle durumlarda tümörün bronş içindeki kısmı ilk önce termik ve mekanik yöntemlerle ortadan kaldırılır; bundan sonra tümörün bronş duvarında ve bronş duvarı dışındaki kısmı fotodinamik tedavi, brakiterapi ve/veya intratümöral tedavi ile ortadan kaldırılmaya çalışılır. Bu olgularda açıklığın kalıcılığını sağlamak üzere stent kullanılabilir.

GENEL OLARAK ENDOBRONŞİYAL GİRİŞİMSEL TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Endobronşiyal girişimsel yöntemlerinin inoperabl olgularda kullanılma amacı: Radyoterapi, sistemik kemoterapi veya kemo-radyoterapi gibi standart kanser tedavi yöntemleri tümör kitlesinde gerektiği kadar hızlı ufalmasını sağlayamadıklarından acil durumlarda fazla yararlı olamazlar [38, 39]. Bu nedenle proksimal hava yollarındaki % 50'nin üzerindeki obstrüksiyonun hızla ortadan kaldırılması amacı ile çeşitli bronkoskopi yöntemleri geliştirilmiştir.

Girişimsel bronkoskopi yöntemlerinin klasik sınıflandırılması: Girişimsel bronkoskopi yöntemlerinin genel kabul gören sınıflaması Freitag ve ark. [28] esinlenerek aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1) Mekanik yöntemler: Bu yöntemler, tümör kitlesinin biyopsi forseps ile kopartılması (piece-meal resection), fleksibl bronkoskopun ucunun ileri geri hareket ettirilmesi ile bronş duvarındaki tümör kalıntılarının kazınması; fizyolojik serum ile lavaj yapıldıktan sonra ufak parçaların aspirasyonla çıkarılması veya bir anjioplasti balon kateteri ile dilatasyon yapılması işlemlerini içerir. Özellikle rijit bronkoskopun revaçta olduğu dönemlerde çok daha sıklıkla uygulanan en eski yöntemdir. Mekanik forseps ile temizleme yöntemi, kanama tehlikesi sebebi ile, genellikle elektro-koter veya lazer fotorezeksiyonu gibi koagülasyon yapan yöntemlerle beraber uygulanır.

2) Termik yöntemler: Lazer fotorezeksiyonu, elektro-koter, argon plazma koagülasyonu ve krioterapi gibi çok yüksek sıcaklık veya soğukluk kullanılarak uygulanan bu teknikler ile tümör dokusu tahrip edilerek ve aynı zamanda koagülasyon sağlanarak obstrüksiyon ortadan kaldırılır. Bu yöntemlere genellikle mekanik yöntemler eşlik eder.

3) Tıkanmanın bulunduğu seviyede endobronşiyal bir protez (stent) yerleştirilmesi: Bu yöntemde saf ekstrinsik kompresyona bağlı obstrüksiyon veya karma obstrüksiyon bulunan olgularda tümörün bulunduğu bölgeye yerleştirilen

özel bir protez (stent) ile hava yolu açıklığının devamlılığı sağlanır.

4) Endobronşiyal radyoterapi (“ brakiterapi” adı da verilir): Bu yöntem özel bir kateterin ucuna yerleştirilen aktivitesi yüksek radyo-izotopların bronkoskop aracılığı ile bronş lümeni içine iletilerek tümör dokusuna lokal bir radyoterapi uygulamasından ibarettir. Böylece normal hücrelere fazla zarar vermeksizin seçici olarak kanser hücrelerinin tahrip edilmesi sağlanır.

5) Foto-dinamik tedavi (PDT): Bu yöntemde, önce belirli dalga uzunluğundaki lazer ışınlarına karşı kanser hücrelerini hassaslaştıran bir madde intravenöz yoldan verilir. Bu madde normal hücrelerden kısa bir sürede atıldığı halde kanser hücrelerinin içinde daha uzun bir süre kalır. Hücreleri ışınlarla hassaslaştırıcı maddenin intravenöz enjeksiyonunu müteakip yeterli bir süre (48-72 saat) beklenir. Bundan sonra, kırmızı spektrumdaki dalga uzunluğu hassaslaştırıcı madde ile uyumlu lazer ışınları bronkoskop aracılığı ile tümör dokusuna yönlendirilir. Sadece kanserli hücrelerin içinde bulunmakta olan hassaslaştırıcı madde lazer ışınlarına maruz kalınca değişime uğrayarak, oksijen muvacehesinde sitotoksik aktivitesi olan maddelere dönüşür ve kanser hücreleri spesifik olarak tahrip edilir.

6) İntra tümöral sitotoksik ilaç enjeksiyonu ile loko-rejyonel kemoterapi: Fleksibl bronkoskop kanalından geçirilen bir kateter-iğnenin tümöre batırılarak doku içine sitotoksik bir ilacın enjekte edilmesi ile uygulanır. İlacın sitotoksik etkisi ile tümör hücreleri spesifik olarak öldürülürler. Yazımızın amacı bu yöntemin tanımlanmasıdır.

7) İntra tümöral gen tedavisi: Son zamanlarda p 53 gen’inin zararsız bir adenovirüs’e bağlanarak bronkoskop aracılığı ile tümör içine enjekte edilmesinden ibaret seçici spesifik bir tedavi yöntemidir. Enjekte edilen adenovirüs kendisine bağlanan p 53 geni ile beraber hücre içine girer ve hücredeki eksik geni tamamlar. Henüz araştırma safhasında olan bu yöntemde akciğer tümörlerinin yaklaşık % 50’sinde eksik olan P 53 geninin sağlanması sayesinde kanser hücrelerinde apoptosis’in gerçekleştiği öne sürülmektedir [40-42].

Etki prensiplerine göre girişimsel yöntemlerin sınıflandırılması: Yukarıda verilen girişimsel terapötik bronkoskopi yöntemleri etki prensipleri dikkate alınmadan sıralanmıştır. Etki prensipleri göz önüne alınarak yapılan aşağıdaki gibi bir sınıflamanın konunun kavranmasında daha yararlı olacağını düşünüyoruz:

I. Non-spesifik endobronşiyal girişimsel yöntemler:

Dokuları, normal veya patolojik hücre ayırımı yapmadan tahrip ederek, tümör kitlesini basitçe ortadan kaldırmayı amaçlayan spesifik olmayan yöntemlerdir. Uygulama sırasında kanserli hücrelerle beraber normal hücreler de aynı şekilde etkilenir. Bu yöntemler üç ana grupta toplanır:

a) Termik prensiplere dayanan yöntemler: (lazer foto-rezeksiyonu, argon-plazma koagülasyonu, elektro koter, krioterapi). Bu teknikler çok yüksek veya çok düşük ısı ile koagülasyon yaparak tümör dokusunu tahrip ederler. Birbirlerinden fazla bir üstünlükleri yoktur ve biri diğerinin yerine kullanılabilir.

b) Mekanik yöntemler: Nekrotik tümör kalıntılarının forsepsle parçalanarak ve bronkoskopun ucu ile kazınarak mekanik olarak ortadan kaldırılmasından ibaret bir yöntemdir. Bronkoskopik lavaj ve aspirasyon da mekanik yöntemin tamamlayıcısıdır. Genellikle kullanılan bütün yöntemlerden sonra mekanik yöntemlerden mutlaka yararlandığını hatırlatmak isteriz.

II. Hava yolundaki açıklığın devamlılığı sağlayan pasif yöntem Endobronşiyal protez (stent) yerleştirilmesi. Ekstrinsik kompresyonlarda tek başına ve karma tümörlerde, diğer yöntemlerle açılan bronş lümeninde açıklığın devamını sağlamak amacı ile, kullanılan yöntemdir.

III. Spesifik (seçici) yöntemler: Normal dokuya fazla zarar vermeden seçici (spesifik) olarak özellikle kanser hücrelerini etkileyen yöntemlerdir.

1- Endobronşiyal radyoterapi (brakiterapi)

2- Foto dinamik tedavi (PDT)

3- Endobronşiyal intratümöral kemoterapi (EİTK)

Brakiterapi ve fotodinamik tedavi ve EİTK gibi spesifik etkili yöntemler kanserli hücreleri normal hücrelere zarar vermeden spesifik olarak nekrozlaştırır. Ancak özellikle vurgulanması gereken husus bu yöntemlerle tümör hücreleri nekrozlaştıkları halde ortadan kaldırılamazlar [20-22]. Hayati tehlike oluşturan ve hava yolundaki tıkanmanın derhal açılması gereken durumlarda kullanışlı değildirler. Hava yolu lümeni içinde bu yöntemlerle nekrozlaştırılan ekzofitik – polipoid tümör kalıntılarının termik ve mekanik yöntemlerle ortadan kaldırılması gerekir. Bu bakımdan ekzofitik ve polipoid tümörlerde spesifik yöntemler pek fazla tercih edilmez. Buna karşılık bronş duvarı tabakalarını infiltre eden ve bronş duvarının dışında yer alan habis hücrelerin tahrip edilmesinde stent dışında sadece spesifik yöntemler kullanılabilir. Son zamanlarda yapılan bazı yayınlarda endobronşiyal brakiterapi ve fotodinamik tedavinin erken dönem inoperabl bronş kanseri vakalarında küratif amaçla da başarı ile kullanılabileceği öne sürülmektedir [20 - 22]. Bu bakımdan spesifik etkili yöntemler gelecekte çok önemli bir yer alacaklardır.

Etki prensiplerine göre yöntemlerin sınıflanmasının yararları:

Bu sınıflama sayesinde laser fotorezeksiyonu, kriyoterapi, elektro-koter, argon plazma koagülasyonu, mekanik rezeksiyon ile yapılan işlemin amacının sadece tümör kitlesini ortadan kaldırmak olduğu daha iyi belirlenmiş ve açıklığa kavuşmuş oluyor. Bu tekniklerinde tümör dokusu ve normal dokuların aynı derecede etkilendiği gerçeği daima göz önünde tutulmalıdır. Bu bakımdan bu yöntemlere (ortadan kaldırıcı metotlar = ablasyon metotları) adı da verebilir. Gerçekte hava yolu lümeni içindeki obstrüksiyona sebep olan kitlenin ortadan kaldırılmasında bu yöntemlerin hiç birisinin diğerinden bir üstünlüğü yoktur. Hava yolunda semptomu yol açan obstrüksiyonun kaldırılması amacı ile işlem yapacak hekim el alışkanlığına, sağlık merkezindeki mevcut imkanlara göre bu yöntemlerin herhangi birisini seçebilir. Bu sınıflama termik ve mekanik-ablasyon yöntemlerinin bronş duvarının çeşitli tabakalarında ve bronş duvarının dışında yer alan kanser enfiltrasyonlarında kullanılamayacağını belirlemesi bakımından da büyük önem taşır. Buna karşılık spesifik olan yöntemlerde hedef sadece habis hücrelerdir. Normal hücreler teorik olarak etkilenmez. Gerçekten de foto-dinamik tedavi ve brakiterapide bronş duvarının çeşitli tabakalarını enfilte eden ve duvar-dışında yer alan kanser hücreleri de selektif olarak etkilenirler. Ancak fotodinamik tedavi ve brakiterapinin tümör yüzeyinden 5- 10 mm den daha derin bölgelere etkisinin zayıfladığı göz önünde tutulmalıdır [32]. Buna karşılık intratümöral kemoterapi sitotoksik maddenin moleküllerinin diffüzyonu ve lenf yollarının drenajı ile çok daha derinleri etkileyebileceği teorik olarak düşünülmektedir.

Seçici (spesifik) etkili yöntemlerin, ablasyon amacı ile kullanıldıkları takdirde, laser fotorezeksiyonu, elektro koter ve mekanik girişimler kadar başarılı olamayacakları da bir gerçektir. Zaten bu durumlarda kullanılmasının bir gereği de yoktur. Bu sınıflamanın sağladığı diğer bir yarar spesifik etkili yöntemlerinin kullanılma endikasyonlarının ablasyon metotlarındakinden tamamen farklı olduğunun iyice belirginleşmesidir. Bu durum göz önünde tutulduğu takdirde spesifik yöntemlerin kullanılma alanları çok daha iyi belirginleşecektir [20-22].

Hangi endobronşiyal girişimsel yöntem hangi durumda kullanılmalıdır?

Yukarıdaki açıklamalara göre halen kullanılmakta olan endobronşiyal girişimsel yöntemlerin hiç birisinin santral hava yollarındaki her tip obstrüksiyonun açılmasında yalnız başlarına başarılı olamayacakları kolaylıkla anlaşılır. Gerçekten de obstrüksiyonun özelliğine göre farklı prensiplere dayanan birden fazla girişimsel metodun aynı olguda beraberce veya birbiri ardına kullanılmasının daha yararlı olduğu konusunda araştırmacılar arasında fikir birliği oluşmuştur [28-32]. Buna rağmen halen kullanılmakta olan çeşitli girişimsel yöntemlerin beraber kullanılsalar bile

bazı obstrüksiyon formlarında başarılı olamadıkları bir gerçektir [28]. Dolayısıyla farklı prensiplere dayanan yeni metotların geliştirilmesine hala bir gereksinim vardır. Son yıllarda kanserli hücreleri spesifik olarak etkileyen sitotoksik ilaçları doğrudan tümörün içine enjekte ederek uygulanan "endobronşiyal intratümöral kemoterapi (EİTK)" tekniğinin endobronşiyal tümörlerin tedavisinde yardımcı bir yöntem olabileceğini düşünüyoruz [28, 36, 43-48]. EİTK da prensip itibarı ile brakiterapi ve fotodinamik tedavi gibi spesifik olarak kanser hücrelerini etkileyen bir yöntemdir. Bu bakımdan sözü edilen bu yöntemlerin uygulanması için endikasyon bulunan bütün durumlarda EİTK yardımcı bir tedavi olarak kullanılabilir.

GİRİŞİMSSEL SPESİFİK YÖNTEM OLARAK ENDOBRONŞİYAL İNTRATÜMÖRAL KEMOTERAPİ (EİTK)

"EİTK" yönteminin tanımlaması: İntratümöral kemoterapi hava yollarında yerleşen tümörlerde kanserli hücreleri tahrip etmek üzere sitotoksik ilaçların tümör kitlesi ve çevresindeki dokulara direkt enjeksiyonu ile uygulanan endobronşiyal yeni bir paradigmadır. Bu yöntemde anti-kanser ilaçlar, fleksibl fiber optik bir bronkoskopun işlem kanalından geçirilen bir kateter-iğne aracılığı ile tümör dokusu içine enjekte edilir. EİTK'de hava yolu lümeni içinde yer alan habis hücre toplulukları (hücre tipi ne olursa olsun) normal dokulara zarar vermeksizin seçici olarak tahrip edilir. EİTK bu spesifik etki mekanizması bakımından endobronşiyal girişimsel bronkoskopik tedavi yöntemleri arasında sadece brakiterapi ve fotodinamik tedavi ile benzerlik gösterir. Tümör dokusu içine verilen ilaç genel kan dolaşımına çok az bir miktarda geçtiğinden sistemik toksik yan etkiler görülmez. Bu tedavi yöntemi "loko-rejyonel" gerçek bir kemoterapi olarak düşünülmelidir [43, 49-51].

EİTK'nin etki mekanizması: Yapılan hayvan deneyleri ile elde edilen verilere dayanarak tümör içine direkt olarak verilen sitotoksik ilaçların etki mekanizmaları aşağıdaki gibi özetlenebilir [43, 50, 51]:

1- Sitotoksik ilaç tümör içine direkt olarak enjekte edildiği zaman kanserli hücrelerin çevresinde - intravenöz (iv) yoldan verilmesine kıyasla- yaklaşık 10 kat daha yüksek bir ilaç konsantrasyonu sağlanır. Buna karşılık ilaç kan dolaşımına çok az miktarda karışır. Dolayısı ile anti-kanser ilaçların iv kullanılmasında sıklıkla rastlanan ilaca bağlı toksik etkiler oluşmaz.

2- Sitotoksik ilaçlar iv yoldan verildiği zaman, sistemik toksik etkilerin oluşma tehlikesi sebebi ile belirli bir dozun üstüne çıkılamaz. Bu durumda tümöre ulaşabilen

nisbeten düşük ilaç konsantrasyonları ile kanserli hücreler üzerinde ancak programlı ölüm (apoptosis) meydana gelir. Buna karşılık ilaçların tümör içine doğrudan verilmesi ile elde edilen iv verilmesine göre 10 misli daha yüksek konsantrasyonlarda kanserli hücrelerde derhal nekroz oluşur.

3- Mediastinumdaki sentinel lenf bezlerinin operasyon sırasında görüntülenmesi için yapılan klinik uygulamalar EİTK'nın etki mekanizmasının aydınlanmasında çok yardımcı olmuştur [52, 53]. Lardinois ve ark. [52], pre-operatuar olarak bronkoskop aracılığı ile tümöre ve tümörün çevresindeki bronş mukozasına enjekte edilen radyoaktif marker solüsyonlarının interstisyel alandan lenf yollarına geçerek tümörün bulunduğu bölgeyi drene eden sentinel lenf bezlerini görüntülemişlerdir. Baitchev ve ark. [53]'da meme kanserinde peri-operatuar olarak tümör içine enjekte edilen mavi renkli mitoxantron'un lenf drenajı ile bölgesel lenf bezlerine geçtiğini göstermişlerdir. Bu bakımdan sitotoksik ilaçların tümör içine direkt olarak enjekte edilmesi sayesinde rejyonel lenf bezlerindeki mikro metastazların da etkileneceği teorik olarak kabul edilebilir.

4- Tümör içine ve çevresine enjekte edilen sitotoksik ilaç direkt olarak temas ettiği kanserli hücreleri nekroze etmesine rağmen tümör kalıntılarını ortadan kaldıracı (ablative) girişimsel yöntemlerdeki gibi hemen ortadan kaldırmaz. Bu bakımdan obstrüksiyonun acilen açılması gereken durumlarda termik veya mekanik yöntemler ile nekrotik hücre kalıntılarının ortadan kaldırılması gerekir.

Neoadjuvant tedavi olarak EİTK endikasyonları ve hasta seçimi:

1- *Operabl hastalarda EİTK endikasyonu:* Yukarıda toraksa sınırlı KHDAK'de en başarılı sonuçların cerrahi rezeksiyon ile elde edilebildiğini ısrarla vurguladık. Ne yazık ki, Evre I ve II gibi en erken dönemde bile uygulanan cerrahi rezeksiyondan sonra yaklaşık % 25 olguda hastalık nüksetmektedir [54]. Bunun önlenmesi için yukarıda belirttiğimiz gibi cerrahlar mediastinal lenf bezlerinin tamamının çıkarılması için büyük bir çaba sarf etmektedirler [52]. Buna rağmen cerrahi müdahaleden sonra 5 yıllık yaşam süresi oranında istenilen düzeyde bir artış elde edilememektedir. Bu bakımdan cerrahi müdahaleden önce hiç bir sistemik toksik yan etkisi olmayan EİTK uygulanması, rejyonel lenf bezlerindeki metastazların ortadan kaldırılma gerekçesi ile önerilebilir [37].

2- *İnoperabl hastalarda EİTK endikasyonu:* İnoperabl KHDAK hastalarının yarısından fazlasında ilk teşhis edildiği zaman hastalığın toraksa sınırlı olması hasta için bir avantajdır. Hastalık belirli bir bölgede lokalize olduğuna göre böyle olguların loko rejyonel tedavi olanaklarından maksimum bir şekilde yararlanmalarının sağlanması gerekir. Bazı araştırmacılar, standart loko-rejyonel bir tedavi olan

radyoterapiye sistemik kemoterapi'nin eklenmesinin (kemoradyo terapi) yaşam süresinde nispi bir uzama sağladığını; hatta bazı olgularda evre indirilerek cerrahi rezeksiyon olanağı bile sağlandığını ileri sürmektedirler [55]. Ancak sistemik kemoterapinin bazı olgularda yol açtığı toksik sistemik yan etkiler bu tedavi stratejisinin başarısını gölgelemektedir. Bronş lümeninde yer alan tümör kitlesi içine doğrudan doğruya stotoksik ilaç enjeksiyonunun toraksa lokalize tümörlerde sistemik toksik etki yapmadan radyoterapi için neo-adjuvant bir kemoterapi görevi yapması beklenir [36]. Etki prensipleri EİTK'ya çok yakın iki girişimsel bronkoskopi yöntemi olan brakiterapi veya fotodinamik tedavi ile bronşa lokalize tümörlerde elde edilen başarılı sonuçlar EİTK'nın da aynı amaçla kullanılabileceğini desteklemektedir [20-22].

EİTK ile diğer endobronşiyal girişimsel yöntemlerin

birlikte kullanılması: Bronş duvarına dışarıdan baskı yaparak obstrüksiyona sebep olan fakat bronş lümeni içinde tümör yerleşimi bulunmayan obstrüksiyon formlarında genellikle termik veya mekanik yöntemler kullanılamaz. Böyle olgularda halen uygulanmakta olan strateji bronkoskopun gövdesi veya balon-kateter kullanılarak hava yolunda kısmi bir açıklık sağlayarak brakiterapi ve/veya fotodinamik tedavi ile tümörün küçülmesine çalışmaktır. Bundan sonra bir stent uygulanarak açıklığın devamı sağlanır. Böyle vakalarda brakiterapi ve fotodinamik tedavi ile birlikte veya bu olanaklar sağlık merkezinde yoksa yalnız başına EİTK'nın da kullanılması düşünülebilir [49, 56, 57]. Ana bronş lümeninin tümör tarafından tam tıkalı olduğu durumlarda lazer, elektrokoter ve argon plazma koagülasyon yöntemlerinin uygulanması risklidir. Çünkü tıkanan ana bronşun yönü tayin edilemez. Bundan dolayı normal bronş duvarının delinerek fistül oluşma tehlikesi vardır. Buna karşılık böyle olgularda intratümöral kemoterapi kullanılabilir. Çünkü lokal uygulanan sitotoksik ilaç kanserli hücrelerde apoptoz yolu ile programlı ölüm ve selektif nekroz yaptığı halde normal hücreleri zedelemeyiz. Bu şekilde kısmi olarak açılan hava yolu lümenindeki nekrotik tümör kalıntıları diğer termik ve mekanik yöntemler kullanılarak ortadan kaldırılabilir ve ek olarak stent yerleştirilebilir.

İRDELEME

Bilimsel olarak kesinlikle kanıtlandığı gibi primer akciğer kanserinin sebebi, olguların % 90-95'inde en aşağı 20 yıl, günde bir paket sigara içilmesine bağlıdır. Şu halde insanlar sigara dumanını nefes yollarına çekmekten vazgeçerlerse akciğer kanseri neredeyse yok denecek kadar azalacaktır. Ancak teorik olarak bütün dünyada bütün kullananlar alışkanlıklarını bir anda bıraksalar bile daha önce sigara içmiş

olanlarda akciğer kanserine bağlı ölümler (daha düşük bir oranda olsa bile) en aşağı 30- 40 yıl daha devam edecektir. Bu bakımdan şu anda insanların bir taraftan sigara içmeyi bırakmalarını teşvik ederken, diğer taraftan da sigara kullananlarda ortaya çıkacak akciğer kanserinin kötü gidişini düzeltmeğe çalışmak gerekmektedir. Bu durumda en etkili yaklaşım hastalığın erken döneminde teşhisini sağlayacak önlemlerin alınmasıdır. Böylece kanser erken evrede teşhis edilerek hastaların yaşam süresinin uzamasında en olumlu sonucu verecek cerrahi tedaviden yararlanma olanağı sağlanabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile sigara içenlerde ve halen içmediği halde daha önce sigara içmiş olanlarda (şikayetleri olmasa bile) en aşağı yılda bir defa düşük doz bilgisayarlı tomografi ve oto fluoresan bronkoskopi muayenesinin akciğer kanserinin erken dönemde teşhisinde önemli bir aşama sağladığı gösterilmiştir [62]. Bu yazımızda odaklanılan konu, ilk teşhis konduğu anda inoperabl olduğu kabul edilen çok yüksek sayıdaki toraksa sınırlı kanseri olan hastaların yaşamlarını bir nebze uzatabilecek tedavi stratejisinde EİTK'nın yerinin irdelenmesidir.

Inopeabl akciğer kanserlerinde konvansiyonel tedaviler ile berabe kullanılarak yaşam süresini uzatabilecek adjuvan yöntemler: Akciğer kanseri teşhisi konulduktan sonra inoperabl olduğuna karar verilmiş bir hastada, halen tıp alanında mevcut bütün tedavi olanaklarının aynı anda uygulanmasının nispi bir başarı sağlayabileceği klinikçilerin çoğunluğu tarafından öne sürülmektedir. Başka bir ifade ile cerrahi olanağı bulunmayan bu hastalarda bir tedavi yönteminden başarı elde edilemeyince diğerine geçme yerine bütün tedavi olanaklarının aynı anda kullanılmasının daha yararlı olacağı öne sürülmektedir. Bunun en tipik örneği günümüzde kemoterapi ile radyoterapi'nin rutin olarak beraber kullanılmasıdır (kemo-radyoterapi). İkinci altın kural, ilk değerlendirmelerde inoperabl kabul edilen toraksa sınırlı M0 KHDAK olgularında tüm tedavi yöntemleri kullanıldıktan sonra tekrar durum değerlendirilmesi yapılarak rezeksiyon olanağının oluşup oluşmadığının araştırılmasıdır. Gerçekten de toraks onkolojisi ile uğraşan uzmanlarca inoperabl, özellikle III A/B evresindeki hastalarda kemo-radyoterapi sonucunda operabilite şansının ihmal edilemeyecek bir oranda yükseldiği gözlenmiştir. Bunun karşıtı olarak, ilk değerlendirilme sırasında uygulanan - PET ve mediastinoskopi dahil- bütün incelemelerde mediastinal lenf bezi tutulumu saptanmayarak torakotomi yapılan I-II evre hastalarda yaklaşık % 25' e yakın nüksetme oranı bildirilmektedir [58-60]. Bu durum büyük bir olasılıkla mevcut görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan (occult) mikro-metastazlara bağlıdır. Bazı klinikçiler opeabl kabul edilen evre I- II hastalarda bile yaşam süresini uzatmak

üzere ameliyat öncesi neoadjuvant olarak sistemik kemoterapi uygulaması önermektedirler. Ancak böyle neoadjuvant sistemik bir kemoterapinin genelde şikayetleri olmayan bir insanda yaptığı toksik komplikasyonlar nedeni ile uygulaması yaygınlaşmamıştır. Cerrahlar, pre-operatuar metataz saptanmayan hastalarda, ameliyat sırasında lenf bezlerinde metastaz bulunursa post-operatuar sistemik kemoterapiyi tercih etmektedirler. Gerçekten de Evre I-II kanserli hastalarda uygulanan pre-operatuar neoadjuvant sistemik kemoterapi çalışmaları 5 yıllık yaşam süresinin uzaması bakımından - toksik komplikasyonları göze alacak kadar önemli -avantajlı sağlamadığını göstermektedir [11]. Son yıllarda yapılan çalışmalar toraksa sınırlı KHDAK hastalarında tümörün trakeo-bronşik ağaç içindeki yerleşimine göre uygulanan endobronşiyal tedavi girişimlerinin standart tedavi sonuçlarını olumlu yönde etkilediğini göstermektedir [25, 26, 36, 37]. Moghissi ve Dixon [21], genel olarak toraksa sınırlı bütün KHDAK hastalarının en düşük ihtimalle % 60-75'inde bronkoskop ile tümöre ulaşarak forseps biyopsisi ile teşhis konulabildiğini vurgulamaktadırlar. Buna göre bronkoskopistlerin " teşhis için bu kadar büyük bir oranda tümöre ulaşma olanakları bulunduğu halde neden girişimsel tedavi yöntemlerinden yararlanmıyorlar ?" sorusu derhal akla geliyor [32, 61]. Nitekim, Moghissi ve Dixon [21], bronş içi yerleşimi olan erken evre akciğer kanseri olgularında standart tedavi ile beraber uygulanan fotodinamik tedaviden daha olumlu sonuçlar alındığını belirtmektedirler.

Freitag ve ark. [20] aynı hastada brakiterapi ve fotodinamik tedavinin beraber kullanılmasından çok başarılı sonuçlar alındığını göstermişlerdir. Çelikoğlu ve ark. [36, 37] radyoterapi ve cerrahiden önce uygulanan EİTK'dan da olumlu sonuçlar alındığını bildirmişlerdir. Liu ve ark. [48], Çin'de carboplatin'i intratavenöz yoldan ve intratümöral olarak beraber kullandıkları hastalarda yalnız sistemik kemoterapi kullandıkları hastalara kıyasla yaşam süresinde istatistik olarak anlamlı bir uzama sağlandığını bildirmişlerdir. Şu halde EİTK uygulanmasının gerek operabl gerekse inoperabl olgularda diğer tedavilere neoadjuvant olarak düşünülmesi yararlı olacaktır.

SONUÇ

Bugüne kadar yapılan klinik çalışmalarda endobronşiyal intratümöral kemoterapide uygulamaya bağlı hiç bir olumsuz sistemik toksik etkinin görülmediği bildirilmiştir [36, 37, 43-46, 48, 49, 56]. Hastalar mutataz bronkoskopi işleminde karşılaştıklarının dışında bir rahatsızlık hissetmemektedirler. EİTK, bronkoskopi yapılan her tıp merkezinde ek bir donanıma gereksinim olmadan uygulanabilen bir yöntemdir. Kolaylıkla temin edilebilen "transbronşik iğne

aspirasyon biopsi kateterleri" intratümöral enjeksiyon için de rahatlıkla kullanılabilir. Bu bakımdan "endobronşiyal intratümöral kemoterapi" yönteminin üniversite ve araştırma hastanelerinde çok merkezli randomize klinik bir araştırma projesi çerçevesinde kolaylıkla ele alınabilir. Bu çalışmalar sonucunda EİTK' nin akciğer kanserinin tedavi stratejisinde neoadjuvant bir tedavi olarak değeri anlaşılacaktır. Yazımızı, Nappen'ın çok esprili bir başlık kullandığı giriş yazısında ifade ettiği "bronkopistler endoskopi yapan gastroenterologlar kadar cesaret göstererek çalışma alanlarını genişletmelidirler" görüşünü hatırlatarak bitiriyoruz [61].

KAYNAKLAR

1. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533-543.
2. Minna JD, Higgins GA, Glastein E. Cancer of the lung. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Principles and practice of oncology, 2nd edn. Lippincott, Philadelphia, 1985; 518-526.
3. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics. 2005. *Ca Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
4. World health organization: Histological typing of lung cancer and pleural tumors. Berlin, Springer 1999.
5. Cersosomo RJ. Lung cancer: a review. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 611-642.
6. Matthews M.J. Problems in morphology and behavior of bronchopulmonary malignant disease. Israel L, Chahinian A.P. eds. Lung cancer: Natural History, prognosis and therapy. Academic press New York 1976: 23-62.
7. Group L.L.C.S. Patterns of failure in patients with resected stage I and II non-small-cell carcinoma of the lung. *Ann Surg* 1987; 205: 67-71.
8. Kotlyarov EV, Rukosuyev AA. Long-term results and patterns of disease recurrence after radical operations for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 24-28 [Abstract].
9. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics 1995. *Cancer J Clin* 1995; 45: 8-30.
10. Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, et al. Survival in early stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 466-472.
11. Spiro SG, Porter JC. Lung Cancer—Where Are We Today? Current Advances in Staging and Nonsurgical Treatment. *Am J Resp Critcl Care Med* 2002; 166: 1166-1196.
12. Gatzemeir U, Von Pawel L, Gottfried M, et al. Phase III comparative study of high dose Cisplatin versus a combination of paclitaxel and Cisplatin in patients with advanced non-small lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 454a.
13. Ning S, Yu N, Brown D.M., Kanekal S, Knox SJ. Radiosensitization by intratumoral administration of cisplatin in a sustained-release drug delivery system. *Radiother Oncol* 1999; 50: 215-223.
14. Trovo MG, Minatel E, Veronesie A, Roncadin M, De Paoli A, Franchin G, et al. Combined radiotherapy and chemotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced bronchogenic carcinoma: a randomized study. *Cancer* 1990; 65: 400-404.
15. Trovo MG, Minatel E, Franchin G, Bocchieri MG, Nascimben O, Bolzicco G, et al. Radiotherapy (RT) versus RT enhanced by cisplatin (CDPG) in stage III non small-cell lung cancer (NSCLC): randomized cooperative study. *Lung Cancer* 1991; 7: 158.
16. Shaake -Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 524-530.
17. Shaake-Konig C, van den Bogaert W, Daleiso O, Festen J, Hoogenhout J. Radiosensitization by cytotoxic drugs. The EORTC experience by radiotherapy and lung cancer cooperative groups. *Lung Cancer* 1994, 10: 263-270.
18. Pradier O, Laderer K, Hille A, Weiss E, Christinsen H, Schmidberger. Concurrent low-dose cisplatin and thoracic radiotherapy in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: a phase II trial reference to the hemoglobin level as prognostic parameter. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 261-269.
19. Koca S, Oner -Dinçbaş F, Serdengeçti S, Yaman M, Ongen G, Demirci S, Molinas Mandel N, Turkan S, Atkovar G, Okkan S, Sozer K, Celikoglu S. Radiotherapy alone vs combined chemotherapy and radiotherapy in non-resectable non-small cell lung cancer: A phase III randomized clinical trial. *Cerrahpasa J Med* 1996; 27: 63-69.
20. Freitag L, Ernst A, Thomas M et al. Sequential photodynamic therapy (PDT) and high dose brachytherapy for endobronchial tumor control in patients with limited bronchogenic carcinoma. *Thorax* 2004; 59: 790-793.
21. Moghissi K, Dixon K. Is broncoscopic photodynamic therapy a therapeutic option in lung cancer? *Eur Respir J* 2003; 22: 535-541.
22. Kato H, Konaka C, Ono J, Kawate N, Nishimiya K, et al. Preoperative laser photodynamic therapy in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 420-429.
23. Ginsberg RJ, Vokes EE, Ruben A. Non-small cell lung

- cancer. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology, 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott-Raven; 1997; 858-911.
24. Luomanen RKJ, Watson WL. Autopsy findings. In: Watson WL, ed. Lung cancer. A study of five thousand memorial hospital cases. St Louis, Mo: CV Mosby Co. 1968; 504-510.
 25. Eichenhorn MS, Kvale PA, Miks VM et al. Initial combination therapy with laser photoresection and irradiation for inoperable non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 1986; 89: 782-785.
 26. Vergnon JM, Schmitt T, Alamartine E et al. Initial combined cryotherapy and irradiation for unresectable non-small cell lung cancer. 1992; 102: 1436-1440.
 27. Stanley K, Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 25-32.
 28. Freitag I, Macha HN, Lodenkemper R. Interventional bronchoscopic procedures. *Eur Respir Monogr.* 2001; 6: 272-304.
 29. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1278-1297.
 30. Bolliger CT, Mathur PN, Beamis JF, et al. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. European Respiratory Society/American thoracic society. *Eur Respir J* 2002; 19: 356-373.
 31. Bolliger CT, Sutudja TG, Strausz J, Freitag L. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. *Eur Resp J* 2006; 27: 1258-1271.
 32. Vergnon JM, Huber RM, Moghissi K. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. *Eur Resp J* 2006; 28: 200-218.
 33. Vergnon JM. Traitement palliative de l'obstruction bronchique tumorale. Pour qui, Pour quoi, Comment? *Rev Mal Resp* 1995; 12: 331-334.
 34. Bolliger CT. Multimodality's treatment of advanced pulmonary malignancies. (In: CT Bolliger, PN Mathur 8WDS) Interventional bronchoscopy. *Progress in Respiratory research.* Basel, Karger AG, 2000 Vol 30:187-196.
 35. Vergnon JM. Cancer bronchique de stade IIIb et endoscopie interventionnelle. *Rev Mal Resp* 2006; 23: 68-71.
 36. Celikoglu F, Celikoglu SI, York AM, Goldberg PE. Intratumoral administration of cisplatin through a bronchoscope followed by irradiation for treatment of inoperable non-small cell obstructive lung cancer. *Lung Cancer* 2006; 51: 225-236.
 37. Celikoglu SI, Celikoglu F, Goldberg PE. Endobronchial intratumoral chemotherapy (EITC) followed by surgery in early non-small-cell lung cancer with polypoid growth causing erroneous impression of advanced disease. *Lung Cancer* 2006; 54: 339-346.
 38. Chetty KG, Moran EM, Sassoon CSH, et al. Effect of radiation therapy on bronchial obstruction due to bronchogenic carcinoma. *Chest* 1989; 95: 582-584.
 39. Parrat E, Pujol J-L, Gautier, et al. Chest tumor response during lung cancer chemotherapy. Computed tomography versus fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1993; 103: 1495-1501.
 40. Roth JA, Nguyen D, Lawrence DD, et al. Retrovirus-mediated wild type p53 gene transfer to tumors of patients with lung cancer. *Nat Med* 1996; 2: 985-999.
 41. Weill D, Mack M, Roth J. et al. Adenoviral-mediated p53 gene transfer to non-small cell lung cancer through endobronchial injection. *Chest* 2000; 118: 966-970.
 42. Liebers U, Kuhn H, Arnold W, Wolf G, Witt G. Gene transfer into solid tumors- mechanical determinants for efficiency of adenovirus-mediated gene transfer. *Am J Resp Crit Care Med* 2000: A89.
 43. Goldberg EP, Hadba HR, Almond BA, Marotta JS. Intratumoral cancer chemotherapy and immunotherapy: opportunities for non-systemic preoperative drug delivery. *J Pharm Pharmacol.* 2002; 54: 159-180.
 44. Celikoglu SI, Karayel T, Demirci S, Celikoglu F, Serdengeci S, et al. Direct injection of several anticancer drugs into endobronchial malignant tumor in the palliation of major airway obstruction (abstract). *Eur Respir J* 1991; 4: 303.
 45. Celikoglu SI, Celikoglu F, Karayel T, Demirci S, Cagatay T. Direct injection of anticancer drugs into endobronchial tumors for major airway obstruction. *Post Grad Med J* 1997; 73: 159-162.
 46. Celikoglu F, Celikoglu SI. Intratumoral chemotherapy with 5-Fluorouracil for palliation of bronchial cancer in patients with severe airway obstruction. *J Pharmacy and Pharmacology* 2003; 55: 1441-1444.
 47. Seymour CW, Krinsky WS, Sager J, Kruklitis J, Lund ME et al. Transbronchial needle injection : A systemic review of a new diagnostic and therapeutic paradigm. *Respiration* 2006; 73: 78-89.
 48. Liu M, Ma P, Lu Z. Local chemotherapy by fibrobronchoscopy for advanced bronchogenic carcinoma. *Chin J Tuberc Respir Dis* 2000; 23: 550-551.
 49. Celikoglu SI, Celikoglu F, Goldberg PE. Intratumoral chemotherapy through a flexible bronchoscope. *J Bronchol* 2004; 11: 260-265.
 50. McLaughlin CA, Goldberg EP, Chap. 10 in Targeted Drugs, ed. EP Goldberg, Local chemo- and immuno-

- therapy by intratumor drug injection: opportunities for polymer-drug compositions. Wiley Interscience, NY 1983, 231-268.
51. Goldberg EP, Almond BA, Hadba AR et al. Nano-mesosphere drug carriers for localized cancer chemotherapy. Proc NSTI Nanotech 2006; 2: 1-4.
 52. Lardinois D, Brack T, Gaspert A, et al Bronchoscopic radioisotope injection for sentinel lymph-node mapping in potentially resectable non-small-cell-lung cancer. Eur J Cardio-Thorac Surg 2003; 23: 824-827.
 53. Baitchev G, Gorchev G, Deliisky T, Popovska S, Raitcheva TZ. Perioperative locoregional application of mitoxantron in patients with early breast carcinoma. J Chemother 2001; 13: 440-443.
 54. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg 1995; 60: 615-622.
 55. Yokomise H, Gotoh M, Okamoto T et al. Induction chemotherapy (carboplatintaxane and concurrent 50-Gy radiayion for bulky cN2, N3 non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 133: 1179-1185.
 56. Çelikoğlu S, Karayel T, Çelikoğlu F, Demirci S, Yanardağ H, Gülbaran Z, Serdengeçti S. Büyük hava yollarında obstrüksiyon yapan bronş kanserlerinde fleksibl bronkoskop aracılığı ile çeşitli antikanser ilaçların direkt enjeksiyonunun palyatif tedavideki değeri (ön bildiri). İstanbul Tıp Fak Mecm 1993; 56: 32-40.
 57. Çelikoğlu S, Karayel T, Demirci S, Çelikoğlu F, Gülbaran Z, Yanardağ H. Bronkojenik karsinomda fleksibl fiberoptik bronkoskop aracılığı ile lazer fotorezeksiyonu. İstanbul Tıp Fak Mecm 1994; 57: 60-63.
 58. Seely JM, Mayo JR, Millers RR, Mullers NL. T1 lung cancer: prevalence of mediastinal nodal metastases and diagnostic accuracy of CT. Radiology 1993; 186: 129-132.
 59. Harvey LR, Glazer GM, Gross BH, Francia IR, Orringer MB, The role of CT in staging radiographic T1N0M0 lung cancer. Am J Roentgenol 1986; 146: 285-290.
 60. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. The importance of surgery to non-small cell carcinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis. Ann Thorac Surg 1960; 39: 555-572.
 61. Noppen M, Amjadi K. Do pulmonologists need to tighten up their sphincter tone? Do pulmonologists need more guts? Respiration 2006; 73: 18-19.
 62. Lam S, Kennedy T, Ungar M, et al. Localisation of bronchial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. Chest 1998; 113: 696-702.