

# ENDOBRONŞİYAL İNTRATÜMÖRAL KEMOTERAPİ (EİTK)'NİN TEKNİK ÖZELLİKLERİ

**Firuz ÇELİKOĞLU<sup>1</sup>, Çiğdem PAPİLLA<sup>2</sup>, Seyhan İbrahim ÇELİKOĞLU<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi Akciğer Hastalıkları ve Tüberküloz Enstitüsü, İSTANBUL

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı, İSTANBUL

<sup>3</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Pnömojji Bölümü, İSTANBUL

Endobronşiyal intratümöral kemoterapi (EİTK), intravenöz yoldan kullanılmakta olan bir veya birden fazla sitotoksik ilacın fleksibl bir bronkoskoptan kateterli bir iğne aracılığı ile doğrudan doğruya tümör dokusu içine enjekte edilmesinden ibaret yeni bir girişimsel bronkoskopi yöntemidir. İntratümöral kemoterapi diğer endoskopik ablasyon yöntemlerinde olduğu gibi tümör kitlesini basitçe ortadan kaldırmayı amaçlayan bir yöntem olarak düşünülmemelidir. EİTK bir taraftan tıkanmaya yol açan endobronşiyal tümör kitlesinin ortadan kaldırılmasını sağlarken; diğer taraftan da brakiterapi ve fotodinamik tedavide olduğu gibi normal hücrelere zarar vermeksizin kanser hücreleri üzerinde spesifik sitotoksik bir etki yapar. EİTK, intravenöz kemoterapiden sadece veriliş yolu bakımından fark gösteren gerçek bir lokal kemoterapidir. İntratümöral enjeksiyon ile terapötik maddelerin lokal olarak verilmesinin üstünlüğü tümör dokusu içinde ilacın eşit dağılımı ile beraber intravenöz yol ile asla elde edilemeyecek yükseklikte bir konsantrasyonun sağlanması; buna karşılık önemli sistemik yan etkilerin ortaya çıkmamasıdır.. Bu derlemenin amacı yöntemin tekniğinin ayrıntılı olarak tanıtılması ve girişimsel bronkoskopi yöntemleri arasındaki yerinin belirlenmesidir.

**Anahtar kelimeler:** akciğer kanseri, endobronşiyal intratümöral kemoterapi, girişimsel bronkoskopi, loko-rejyonel kemoterapi

## SUMMARY

### Endobronchial Intratumoral Cancer Chemotherapy: Technical Details

Intratumoral injection of one or several conventional cytotoxic drugs directly into the tumoral tissue through a flexible bronchoscope by means of an ordinary needle-catheter which is called "endobronchial intratumoral chemotherapy (EITC)" is a novel therapeutic paradigm of bronchoscopic interventional procedures.

The achievement of intratumoral chemotherapy should never be considered merely an ablation technique of endobronchial tumor bulk alike the other endoscopic ablative procedures; but, it exerts most importantly an additional chemotherapeutic specific effect on malignant cells through the action of cytotoxic drug. Owing to its specific effect it has a similarity to brachytherapy and photodynamic therapy. Indeed, EITC in addition to the advantage of the initial eradication of tumoral burden inside the airway lumen, intratumoral delivery of cytotoxic drugs also provides a loco-regional neo-adjuvant therapy for irradiation or surgery. It is a real chemotherapy which differs from intravenous chemotherapy only by its route of delivery. The advantages of intratumoral injection technique include an increased precision in the local delivery of therapeutic materials, complete perfusion of the lesion, higher local tissue concentrations, as well as fewer systemic side effects. In this comprehensive review of "endobronchial intratumoral chemotherapy via-needle catheter", our objective is to present the details of its technique.

**Key words:** endobronchial intratumoral chemotherapy, interventional bronchoscopy, loco-regional chemotherapy, lung cancer

## **“EİTK” YÖNTEMİNİN TANIMLANMASI**

Intratümöral kemoterapi havayollarında ve rejyonal lenf bezlerinde bulunan kanserli hücreleri etkilemek üzere tümör dokusu içine ve çevresine fleksibl bronkoskop aracılığı ile sitotoksik ilaçların doğrudan enjeksiyonu ile uygulanan yeni girişimsel bir yöntemdir. Bu yöntemde, fleksibl fiberoptik bronkoskopun işlem kanalından geçirilen bir kateter-iğne ile sitotoksik ilaçlar tümör kitlesine ve çevresindeki bronş mukozasına enjekte edilir. EİTK, normal dokuya zarar vermeksizin seçici olarak habis hücreleri tahrip eden ve kan dolaşımına çok az geçtiğinden sistemik toksik etkisi bulunmayan lokal bir kemoterapi uygulamasıdır. EİTK akciğer kanserinin bütün hücre tiplerinde kullanılabilir.

## **İNTRATÜMÖRAL KEMOTERAPİNİN BİLİMSEL TEMELLERİ**

Goldberg, 2002 yılında yayınladığı intratümöral kemoterapi konusundaki kapsamlı gözden geçirme yazısında<sup>(1)</sup> hayvan deneyleri ile elde edilen şu gerçeklere dikkati çekmektedir:

- A. Sitotoksik bir ilaç tümör içine direkt olarak enjekte edildiği takdirde, aynı dozda intravenöz yoldan verilmesine kıyasla, tümör dokusunda 8-10 defa daha yüksek bir ilaç konsantrasyonu elde edilir.
- B. Buna karşılık, (radyoaktif izotop ile yapılan hayvan deneylerinde kanıtlandığı gibi), sitotoksik ilaçlar intratümöral yoldan verildikleri zaman periferik kan dolaşımına çok az miktarda geçerler. Bu nedenle intratümöral kemoterapide önemli bir sistemik toksik etki asla ortaya çıkmaz. Çok yüksek konsantrasyon sağlanması dışında EİTK da sitotoksik ilaçların kanserli hücreler üzerindeki etkisi sistemik yoldan verilmesindeki tamamen aynıdır.

## **SİTOTOKSİK İLAÇLARIN TÜMÖR İÇİNE VERİLME YÖNTEMİNİN TARİHÇESİ VE EİTK KONUSUNDA LİTERATÜR TARAMASI**

Intravenöz yoldan verilmek üzere hazırlanmış ilaçlarının direkt olarak tümör içine enjeksiyonu konusundaki ilk klinik bildiri 40 yıl öncesine uzanır. Bu çalışmada çok ilerlemiş meme ve karaciğer kanseri bulunan hastalarda tümör içine enjeksiyon yolu ile sitotoksik ilaç verilmesinden olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir<sup>(2)</sup>. Brincher, intratümöral kemoterapi hakkındaki genel gözden geçirme yazısında<sup>(3)</sup>

intratümöral kemoterapi sonucunda tümör kitlesinde belirgin bir ufalma olduğuna dikkati çekmiştir. Bu çalışmalarda intratümöral enjeksiyon ile tedavi başlangıçta, haftada bir defa olmak üzere 3-4 defa uygulanmış; iyileşme görüldükten sonra dört-beş haftalık aralarla EİTK sürdürülmüştür.

Yetmişli yılların başlarında, Hayata ve arkadaşları<sup>(4)</sup> Japonya’da, “Tokyo Medical University” de ilk defa fleksibl bronkoskop aracılığı ile tümör veya kanserli hücrelerle enfilte bronş mukozası içine doğrudan ilaç enjekte etme amacı ile fleksibl bir kateter- iğne imal etmişlerdir. Bu araştırmacılar havayollarında obstrüksiyon yapan akciğer kanseri vakalarında, BCG deriveleri ve bazı sitotoksik ilaçları tümör içine enjekte etmişlerdir. Bu uygulamadan sonra tümörde ufalma ve obstrüksiyonda azalma olduğunu gözlemişlerdir.

Çelikoğlu ve ark tarafından İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde 1986 yılında proksimal hava yollarındaki habis tümörlere bağlı obstrüksiyonu ortadan kaldırmak amacı ile endobronşiyal intratümöral kemoterapi konusunda klinik çalışmalar başlatılmış ve 1993 de ilk Türkçe yayın yapılmıştır. Çalışmaların ilk zamanlarında EİTK, geleneksel kanser tedavilerinin tamamlanmasından sonra santral hava yollarında tıkanma yaparak nükseden ve hayati tehlike oluşturan tümörlerde uygulanmıştır. Bu çalışmalarda iki hafta içinde uygulanan 3 intratümöral kemoterapi seansı (1, 8, 15. günler) sonucunda olguların yaklaşık %80’inde hava yolu obstrüksiyonunda % 25’ten fazla açılma sağlandığı bildirilmiştir<sup>(5-7)</sup>. Goldberg ve ark.<sup>(1)</sup> hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda habis tümörlerin içine enjeksiyon ile verilen sitotoksik ilaçların tümör kitlesini ufaltarak veya ortadan kaldırarak sağladığı yarar yanında rejyonal bir kemoterapi ve immunoterapi etkisi de yaptığını göstermişlerdir. Çelikoğlu ve ark.<sup>(8)</sup> yeni teşhis edilmiş ve havayolunda %50 den fazla obstrüksiyon bulunan inoperabl akciğer kanseri olgularında “lokal-rejyonal neoadjuvant bir tedavi” olarak radyoterapiden önce EİTK uygulamasından alınan sonuçları yayınlamışlardır. Araştırmacılar EİTK uygulandıktan sonra radyoterapi yapılan hastalarda medyan yaşam süresini 472 gün olarak bildirmişlerdir. Bu sonuçlar, tedaviden sonra ortalama yaşam süresinin havayolundaki obstrüksiyonun lazer fotorezeksiyonu<sup>(9)</sup> veya krioterapi<sup>(10)</sup> ile açıldıktan sonra radyoterapi uygulanan hastaların ortalama yaşam sürelerine nazaran anlamlı olarak daha uzun olduğunu göstermektedir

Çelikoğlu ve ark.<sup>(11)</sup> ana bronşlarda obstrüksiyon yapan tümörün karinanın 2 cm yakınında bulunduğu için inoperabl kabul edilen mediastende metastazı olmayan (M0) 17 (onyedi) küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)

olgusunda intratümöral kemoterapiden sonra primer tümörün bir lop bronşundan kaynaklandığını saptamışlardır. Bu olguların EİTK sonrası değerlendirilmede operabl olduklarının anlaşılması üzerine cerrahi rezeksiyon gerçekleştirilmiştir. Post operatuar mortalite bulunmayan bu vakaların % 65'inde 3 yıldan uzun bir yaşam süresi sağlanmıştır.

Liu ve ark.<sup>(12)</sup>, inoperabl bronkojenik karsinomlu 20 hastada, tümör ve çevresindeki dokulara fleksibl bronkoskop aracılığı ile intra-lezyonal 300 mg carboplatin enjeksiyonu ile eş-zamanlı olarak intravenöz yoldan carboplatin+etoposid ile kombine kemoterapi uygulamışlardır. Kontrol olarak aynı vasıflara sahip 20 hastada yalnız intravenöz carboplatin+etoposid kemoterapisi uygulanmıştır. Araştırmacılar, intravenöz kemoterapi ile beraber lokal kemoterapi uygulanan hastaların %35'inde tamamen iyileşme; %55'inde kısmi düzelme olduğunu; sadece 2 hastada hiç bir sonuç alınmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada intratümöral kemoterapi eklenen hastaların % 95'inde düzelme olmasına karşılık, yalnız intravenöz kemoterapi uygulanan hastalarda %55 oranında düzelme olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlar EİTK eklenmesinin istatistik bakımdan anlamlı olarak başarılı bir etkisi bulunduğunu ( $p<0.05$ ) göstermektedir.

## SİTOTOKSİK İLAÇLARIN TÜMÖR İÇİNE ENJEKSİYONUNUN TEKNİK AYRINTILARI

Endobronşiyal intratümöral kemoterapi tekniği rutin bir bronkoskopi uygulanması sırasında bronkoskopun işlem kanalından bir kateter-iğne geçirilerek tümör içine ilaç enjekte edilmesinden ibarettir. Bu teknik, girişimsel bronkoskopi uygulayan hekimler için hiç de yabancı değildir. Bronkoskopi uzmanları transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisini (TBIAB) uygularken intratümöral kemoterapi tekniğini de bir bakıma kullanmaktadırlar. Şöyle ki, her iki işlemde de tümör kitlesine veya enfilte bronş mukozasına iğne batırılıyor. Fakat iğneyi batırdıktan sonra transbronşiyal iğne biyopsisinde enjektör aracılığı ile tümör dokusundan bir miktar madde emiliyor, halbuki intratümöral kemoterapi esnasında bir ilaç tümör dokusu içine enjekte ediliyor<sup>(13, 14)</sup>.

### A. Araçlar

#### a. Bronkoskop

EİTK her tip ve markadaki fleksibl fiberoptik bronkoskop aracılığı ile uygulanabilir.

### b. Enjeksiyon aygıtı

Sitotoksik ilaçlar, ucunda metal iğne bulunan bir kateter (buna kateter-iğne denir) aracılığı ile tümör içine enjekte edilir. Metalden yapılan iğnenin sivri ucunun bronkoskopun işlem kanalını zedelememesi için kateter- iğne bir "taşıyıcı kanülün" içine yerleştirilmiştir. Taşıyıcı kanül ve bunun içinde yer alan kateter-iğne'ye "enjeksiyon aygıtı" adı verilir. Enjeksiyon aygıtı, bronkoskopun işlem kanalından geçirilirken kateterin ucundaki metal iğne kanülün içine çekilmiş durumda olmalıdır. Bu sayede bronkoskopun işlem kanalının içinden geçerken iğnenin sivri kısmının kanalın çeperini zedelemesi önlenir. Tümör içine enjeksiyon için kullanılan bu aygıt, transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi (TBIAB) uygulanmasında kullanılan aygıtın tamamen benzeridir. Bu bakımdan TBIAB uygulamasında kullanılan aygıtlar doku içine ilaç enjekte etmek için de kullanılabilir<sup>(13,14)</sup>. Kateterin ucundaki metal iğnenin kalınlığı ve uzunluğu, tümörün genişliğine ve vaskülariteye; sebep olduğu obstrüksiyonun tipine ve lokalizasyonuna göre seçilir. Havayolu lümeni içinde yer alan ekzofitik veya polipoid tipteki lezyonlar için 19-23 gauge, 10-13 mm uzunlukta iğne; submukozada yerleşen enfiltratif lezyonlar için 23 gauge, 5-6 mm uzunlukta iğne; bronş duvarı dışında mediastende veya hilusta yerleşmiş lezyonlar için 19-21 gauge, 15 mm uzunlukta, taşıyıcı kanülü daha sert olan iğneler kullanılır.

### B. Bronkoskopi işlemi

#### a. Hastanın hazırlanması

Rutin diyagnostik bronkoskopi yapılan tam teçhizatlı her bronkoskopi salonunda EİTK uygulanabilir.

Bronkoskopiden önce anamnez ve klinik muayeneye ek olarak arter kan gazları, koagülasyon parametreleri ve kan- idrar biyokimyası dahil olmak üzere tüm rutin laboratuvar incelemeleri yapılır. P-A ve lateral göğüs radyografisi ve tümörün bronş duvarı dışındaki lokalizasyonunu, büyük damarlarla ilişkisini ve yaygınlığını saptamak amacı ile hastanın bilgisayarlı tomografisi (BT) dikkatle gözden geçirilir. PET-BT incelemesi yapılarak bronş duvarı dışında enjeksiyon yapılacak yerin daha iyi belirlenmesi sağlanır. Eğer mevcutsa, bronş duvarı dışındaki tümörlerin lokalizasyonu için endobronşiyal ultrasonografi (EBUS)'den yararlanılabilir.

Bronkoskopi işleminden önce damar yolu açılır ve fizyolojik serum enfüzyonu başlatılır. İşlem sırasında elektrokardiyogram, non-invazif kan basıncı ve kan oksijen saturasyonu devamlı gözlenir. 2-7 L/dakika olmak üzere burun yolundan ek oksijen verilir. %4 lidokain ile larenks

ve orofarenksin lokal anestezisi yapılır. İntravenöz yoldan 3-5 mg midazolam ve 25-50 mg meperidine verilerek şuuru açık bırakan sedasyon uygulanır. İşlem sırasında bronkoskopi yapan hekime yardım etmek üzere deneyimli bir veya iki asistana gereksinim vardır.

#### b. Bronkoskopinin Uygulanması

Bronkoskopi işlemi hasta oturur durumda yapılır. Fleksibl bronkoskop hastanın burun veya ağız yolundan larenks ve trakeaya iletilir. Bronş ağacı tümüyle gözden geçirilir. Operatör, bronkoskopik gözlem sırasında özellikle tümörün ekzofitik veya polipoid tipte olup olmadığını, havayolu lümeninin içinde nasıl geliştiğini, bronş mukozasını enfiltre edip etme-diğini araştırır. Bronştaki daralmanın durum ve derecesini ve özellikle dıştan gelen bir baskıya bağlı olup olmadığını tayin eder. Bundan sonra fleksibl bronkoskopun işlem kanalından enjeksiyon aygıtı (kateter-iğne kanül'ün içine çekilmiş durumda) geçirilerek endobronşiyal intratümöral tedavi uygulanır.

#### C. Sitotoksik ilaç tümör içine nasıl enjekte edilir?

Sitotoksik ilaç enjeksiyonu bronş lümeni içinde bulunan ekzofitik tümör kitlesine, bronş duvarı tabakalarındaki tümör infiltrasyonuna ve varsa bronş duvarının dışındaki tümör dokusu içine yapılır. Bronş duvarı içindeki ve bronş duvarı dışındaki tümör dokusuna uygulanabilmesi EİTK'nın brakiterapi ve fotodinamik terapi hariç, diğer girişimsel bronkoskopi yöntemlerinden en önemli üstünlüğünü teşkil eder. Operatör, tedavi edilecek lezyonun yukarıda tarif edilen özelliklerine göre iğnenin çapı, uzunluğu ve tümörün içine batırma tarzı hakkında karar verir.

#### a. Enjeksiyon aygıtı bronkoskopun işlem kanalına nasıl yerleştirilir?

1. Bronkoskopun ucu trakeaya sokulduktan sonra lezyona doğru yönlendirilir..
2. Enjeksiyon aygıtı bronkoskopun işlem kanalının üst deliğinden geçirilir. Taşıyıcı kanül yukarıdan itilerek ucu bronkoskopun işlem kanalının alt deliğinden dışarı çıktığı operatör tarafından görülünceye kadar ilerletilir.
3. Operatör, bronkoskopun işlem kanalının alt ucundan taşıyıcı kanülün ucunun çıktığını görünce, bu sefer kateter-iğneyi üst ucundan itmeğe başlar. Bu itme işlemi metal iğnenin tamamı ile taşıyıcı kanülün alt ucundan dışarı çıktığı görülünceye kadar devam eder.
4. Bundan sonra bronkoskopun gövdesi hareket ettirilerek, metal iğnenin sivri ucu enjeksiyonun yapılacağı yerin yaklaşık 20 mm yukarısına getirilir.

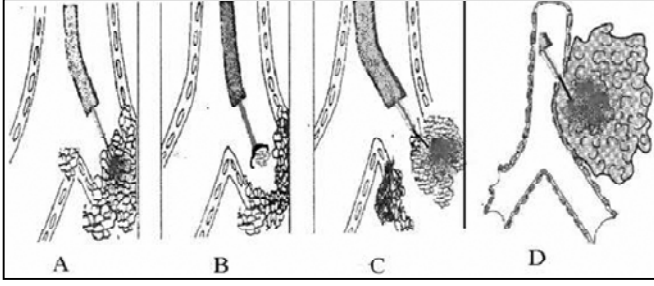
5. Operatör taşıyıcı kanülü yukarı kısmından tutarak (içindeki kateter-iğne ile birlikte) bronkoskopun işlem kanalının içine geri çekmeğe başlar. Bu çekme işlemi, tümöre batırılacak madeni iğne, (kanül gözükmeksizin) bronkoskopun ucunda tek başına açıkta kaldığı operatör tarafından görülünceye kadar devam eder. Bu manevra sayesinde, kanül bütünüyle (ucundan çıkan metal iğne dışarıda kalmak şartı ile) işlem kanalının içinde yer alır. Eğer kanülün bir kısmı iğne ile beraber bronkoskopun işlem kanalının dışında kalırsa iğneyi batırırken kanülden bükülme olur. Buna karşılık iğne hariç kateterin bükülebilir kısmı tamamen bronkoskopun işlem kanalının içinde yer alırsa bu manevra sayesinde metal iğne bronkoskop gövdesi ile tek bir blokmuş gibi hareket ettirilebilir.

#### b. Batırma manevrası

Operatör, işlem kanalının ucunda metal iğneyi gördükten sonra enjeksiyon aygıtının bronkoskopun işlem kanalının üst deliğinin dışında kalan kısmının manüplasyonunu asistana devreder. Asistan kanülü (işlem kanalının üst deliğinde baş ve orta parmağı arasında tutarak) sabitleştirir. Bu sayede operatörün sağ eli serbest kalır. Böylece, operatör sol eli ile bronkoskopu yukarıdan kavarken sol elin baş parmağı ile yön manivelasını kullanır; serbest kalan sağ eli ile bronkoskopun fleksibl gövdesini ortasından tutar. Bu pozisyonda operatör bronkoskopu işlem kanalının alt deliğinden çıkan iğne ile beraber tek bir blok halinde hareket ettirebilir. Bu sayede istenilen açı ile iğne tümöre batırabilir. Asistan yukarıda sabitleştirdiği için, iğne batarken işlem kanalının üst deliğinde kateter yukarı aşağı yer değiştirmez. İğneyi batırırken hasta öksürtülürse, ekspirasyonda bronşlar ve lezyon yukarı doğru hareket ettiğinden iğnenin tümöre batması kolaylaşır. Bu manevra özellikle bronş duvarı dışındaki lezyonlar için önemlidir. Ekzofitik ve polipoid tümörlere iğnenin batırılması çok daha kolay olur.

Eğer bronkoskopide tümör, bronş lümeninin içini dolduran polipoid veya ekzofitik bir kitle olarak görülüyorsa bu takdirde iğne vertikal olarak tümör kitlesine veya etrafındaki bronş mukozasına batırılır (Şekil 1-A). Eğer tümör bronş duvarını çepeçevre enfiltre ederek obstrüksiyona sebep olmuşsa iğne oblik bir açı ile tümörün enfiltre ettiği bronş duvarındaki veya submukozadaki kanserli lezyonlara batırılır (Şekil 1-C). Havayolundaki obstrüksiyon bronş duvarının dışında bulunan bir tümör kitlesinin veya metastatik lenf bezlerinin baskısına bağlı ise bu takdirde iğne, bronş duvarına dik açığa yakın bir eğimle batırılır (Şekil 1-D).

Şekil -1:



### c. Tümör içine ilaç nasıl enjekte edilir?

İğne tümör dokusunun içine iyice girdikten sonra asistan ilacı kateter iğnenin üst ucunda enjekte etmeğe başlar. Tümör kitlesinin her tarafına eşit olarak ilacın dağılmasını sağlamak için, iğne tümör yüzeyinin değişik noktalarına batırılıp çıkarılarak enjeksiyon yapılmalıdır. Şöyle ki, iğne bir noktaya batırılarak bir miktar ilaç enjekte edildikten sonra enjeksiyon durdurulur. İğne geri çekilip tümörün başka noktasına tekrar batırılarak gene ufak bir miktar ilaç enjekte edilip enjeksiyon durdurulur. İlacın verilmesi gereken dozu tamamlanincaya kadar bu batırıp çıkarma işlemi (tümörün büyüklüğüne göre) tekrarlanır. Burada ayrıca şu hususa dikkat etmelidir: Belirli bir noktada ilaç enjekte edilirken, iğne tümörün içinde değişik açılarda (ucu tümörden dışarı çıkarılmadan bir yelpaze gibi) ileri itilip geri çekilerek hareket ettirilmelidir. Bu manevraların amacı ilacın, tümör dokusunun her tarafına, eşit dağılmasını sağlamaktır. Özetle, sitotoksik ilacın kararlaştırılan hacmine ulaşıncaya kadar iğne tümörün çeşitli noktalarına batırılıp çıkarılarak enjeksiyona devam edilir. Bazı sert tümörlerde ise enjeksiyona başladıktan kısa bir süre sonra enjektörün pistonunda çok şiddetli bir dirençle karşılaşılır. Bu durumda verilebildiği kadar sitotoksik ilaç enjekte edilip iğne geri çekilir; başka bir noktaya tekrar batırılır; bu işlem istenen doza ulaşıncaya kadar tekrarlanır. Her bir batırışta genellikle 0.25- 0.50 mL ilaç solüsyonu enjekte edilir. Gerekli miktarda ilaç enjekte edildikten sonra iğne (bronkoskopun işlem kanalını zedelememek için) taşıyıcı-kanülün içine geri çekilir. Bundan sonra ucunda iğne bulunan kateter ile beraber enjeksiyon aygıtı, bronkoskopun işlem kanalından dışarı çıkarılır.

### D. Tümör içine enjeksiyon ile verilecek sitotoksik ilaç solüsyonunun hacmi nasıl tayin edilir?

Havayolu lümeni içindeki tümör hacmi bronkoskopik görünüşe göre tahmin edilir. Genellikle tümörün her santimetre küpü içine 0,25- 0.50 mL sitotoksik ilaç solüsyonu enjekte edilebilir. Tümör kitlesi nekrozlaşıp büzüştükçe ve

hacmi ufaldıkça ilacın tümör içindeki dağılımı kolaylaşır. Tümör kitlesinin önemli bir kısmı ekstra-müral yerleşimde olan dıştan kompresyona bağlı tümörlerde bilgisayarlı tomografi verilerine göre tümörün hacmi hesaplanır. Bu amaçla sağlık kurumunda varsa EBUS da kullanılabilir. Tümör içine ilaç enjeksiyonunu ilk defa kullanacak olanlar genellikle bronş içindeki bir kitleye fazla miktarda sıvı verilebileceği fikri karşısında tereddüde düşerler. Ancak pratik uygulamaları sırasında havayollarındaki süngere benzeyen ekzofitik veya polipoid tümörlerin içine, şaşılacak kadar yüksek hacimde sıvı verilebileceğini görecektir. Diğer bir tereddüt sebebi de enjeksiyon ile verilen sıvının tümör hacmini genişleterek mevcut tıkanmayı daha da arttırabileceği düşüncesidir. Klinik gözlemlerimiz tümör içine verilen sıvının tümörün total hacmini fazla arttırmadığını göstermektedir. Bunun sebeplerinden birisi muhtemelen tümör dokusu içine verilen ilaç solüsyonunun tümör içindeki kan ve lenf damarlarını baskılayarak içlerindeki kan ve lenf sıvısı hacminin yerini almasıdır. Yukarıda değindiğimiz gibi bazı olgularda ilaç enjeksiyonla verilirken bir süre sonra şırınganın pistonunda şiddetli bir dirençle karşılaşılır. Bu durumda iğne geri çekilir ve tümörün başka bir yerine tekrar batırılarak ufak dozlarla enjeksiyona devam edilir. Bazı bronş obstrüksiyonlarında bilgisayarlı toraks tomografisinde (BT) bronş duvarının dışında yerleşimi bulunan büyük bir tümör kitlesinin saptanmasına rağmen bronkoskopide havayolu lümeni içinde ufak hacimde bir tümör kitlesi görülür. Bu tümörlere "mikst tümör=karma tümör" adı verilmektedir. EİTK'nın diğer girişimsel bronkoskopi yöntemlerine göre en önemli avantajı bronş duvarı dışında kalan tümör komponentine de enjeksiyon yapılabilmesidir. Bronş duvarı dışındaki tümör kitlesine 15 mm uzunluktaki iğneler ile ulaşılabilir. Klinik uygulamamızda, sitotoksik maddenin (sadece bronş içindeki tümör komponentine verilmesine rağmen), daha sonra yapılan BT'de tümörün duvar dışında kalan kısmının da küçüldüğü saptanmıştır. Bu gözleme dayanarak tümörün bronş içindeki kısmına verilen ilacın, bronş duvarı dışında bulunan tümör komponentine (moleküllerin diffüzyonu ve lenf yolu ile) yayıldığını düşünebiliriz.

Bronş duvarı dışında kalan tümör komponenti içine enjeksiyonla verilecek ilaç solüsyonunun total hacmi, bilgisayarlı tomografide veya EBUS'ta saptanan boyutlarına göre hesaplanır. Tümör hacmi; bilgisayarlı tomografide görülen tümör imajının ölçümlerine dayanılarak aşağıdaki formül ile tayin edilebilir:

**Tümör hacmi(santimetre küp olarak)= 0.5 x U x D**

(Burada, radyografide saptanan tümör imajının cm olarak en uzun kısmı U, en geniş kısmı G, en derin kısmı D ile gösterilmiştir). Havayolu lümenini dolduran bazı ekzofitik veya polipoid süngerimsi tümörlerin içine bir dirençle karşılaşmadan belirli bir enjeksiyon yerinde bir defada 1-2 ml sıvı (dolayısı ile daha yüksek dozda ilaç) hiçbir lokal yan tesiri olmaksızın verilebilir.

### **E. Tümörün içine sitotoksik ilacın enjeksiyonu sırasında ve sonrasında bronkoskopide tümörde ne gibi değişimler görülür?**

Bronkoskopide, havayolunu dolduran ve polipoid veya ekzofitik bir kitle halinde görülen tümörlerin içine iğne ile ilaç verilirken enjeksiyon yerinin etrafındaki tümör dokusunun hafifçe kabardığı, ilacın enjekte edildiği yerde tümör yüzeyinin renginin soluklaştığı veya beyazlaştığı gözlenir. Bunun sebebi muhtemelen tümörün sabit kalan hacminin içine ek olarak verilen sıvının doku içindeki basıncı arttırarak damarları baskılamasına bağlıdır. Bu durum ödemli deri yüzeyinin renginin soluklaşmasına benzetilebilir. İntratümöral kemoterapi sırasında enjeksiyondan kısa bir süre sonra tümörde bir büzüşme, hacminde bir küçülme meydana gelebilir. Yapılan klinik araştırmalarda intratümöral kemoterapiden sonra, intravenöz kemoterapide hastalarda sık rastlanan kemik iliği yetmezliği, nefropati, nöropati, hepatopati, gastro entestinal bozukluklar, kusma, bulantı ve saç dökülmesi gibi belirtilerin görülmediği bildirmektedirler (5-8,13). Tümör dokusunun içine enjeksiyonla verilen sitotoksik ilaç, kanserli hücreleri öldürdüğü veya devitalize ettiği halde onları ortadan kaldıramaz<sup>(13)</sup>. Brakiterapi, fotodinamik tedavi ve krioterapide de aynı durum söz konusudur<sup>(15)</sup>. Havayolu tıkanıklığının derhal ortadan kaldırılması gereken acil bir durum varsa bunun için lazer foto-rezekasyonu kullanılabilir<sup>(16)</sup>. Ancak Çelikoğlu ve ark.<sup>(13)</sup> EİTK den sonra bir hemostasis oluştuğunu, dolayısı ile nekrotik kalıntıların forseps rezeksiyonu ile mekanik olarak da ortadan kaldırılabileceğini ileri sürmektedirler.

### **CİSPLATİN İLE İNTRATÜMÖRAL KEMOTERAPİ**

Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda "küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)" olgularında intravenöz yoldan kullanılan cisplatinin en etkili ilaçlardan biri olduğu gösterilmiştir. Bu bakımdan son yıllarda sistemik kemoterapi protokollerinde diğer ilaçlarla beraber hemen daima Cisplatin ve benzerleri kullanılmaktadır<sup>(17,18)</sup>. Buna ek olarak Cisplatin'in kanserli hücreleri radyoterapiye hassaslaştırdığı

gösterilmiştir<sup>(19)</sup>. Çeşitli organlardaki kanserlerin lokal-rejyonel tedavisinde cisplatin ile yapılan intratümöral enjeksiyonla yapılan klinik çalışmalardan başarılı sonuçlar alındığını bildirilmiştir. Örneğin baş-boyun kanserlerinde deri yüzeyinden<sup>(20)</sup> ve habis karaciğer tümörlerinde bilgisayarlı tomografi eşliğinde trans-paryatal iğne batırılarak<sup>(21)</sup> yapılan intratümöral kemoterapiden başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Mide tümörlerinde<sup>(22)</sup> ve özofagusun obstrüktif kanserlerinde<sup>(23)</sup> endoskopi aracılığı ile intratümöral yoldan verilen cisplatin ile tümörün önemli derecede ufaldığı bildirilmiştir.

### **A. Tümör içine enjeksiyon ile verilen cisplatinin dozajı**

Çelikoğlu ve ark.<sup>(8)</sup> ilk defa başvuran inoperabl obstrüktif hastalarda cisplatin ile EİTK'den sonra uygulanan küratif radyoterapi sonuçlarını incelemişlerdir. Bu çalışmada intratümöral kemoterapi için 4 mg/mL cisplatinin sudaki tamponlu eriyiği kullanılmıştır. Her intratümöral enjeksiyon seansında verilecek ilaç miktarı tümörün tahmini hacminin her santimetre küpü için yaklaşık 2 mg cisplatin (0,5 ml solüsyon) olarak hesap edilmiştir. Teknik bölümünde de belirttiğimiz gibi ilacın tümörün her tarafına eşit dağılmasını sağlamak için verilmesi gereken doz tamamlanıncaya kadar tümörün değişik taraflarına iğne batırılıp çıkarılarak ilaç enjekte edilmiştir. Her bir noktaya genellikle 0.25- 0.5 mL solüsyon enjekte edilebilir. Hem bronş lümeni içinde ve hem de bronş duvarı dışında yerleşimi bulunan tümörlerde önce bronş lümeni içindeki ekzofitik ve polipoid tümörün tahmin edilen hacmine göre gereken doz cisplatin enjekte edilir. Nekroz olan tümör parçaları ister mekanik isterse diğer termik ablasyon metotları ile kaldırıldıktan sonra (önce verilen miktar dikkate alınmaksızın) bronş duvarında ve bronş duvarı dışında kalan tümör komponenti içine ikinci bir cisplatin dozu verilmiştir. Bronş duvarı dışındaki tümör komponentine intratümöral enjeksiyonla verilen cisplatin miktarı 40 mg'ı aşmamıştır.

Intratümöral kemoterapi daha önce tedavi gördükten sonra nükseden hastalarda birer hafta ara ile (1, 8, 15, 22, ... günler) uygulanmıştır. 4 kürden sonra hiç bir cevap alınmıyorsa tedavi terkedilir. Eğer cevap alınıyorsa 8 küre kadar tedavi sürdürülebilir. Bu hastaların üçer ayda bir bronkoskopi ile kontrolleri yapılmalıdır. Eğer tümör yerinde tekrar gelişme olursa, hastanın genel durumu uygunsa EİTK kürleri tekrarlanabilir. Yeni teşhis edilmiş inoperabl küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olgularında radyoterapiden önce, neoadjuvant tedavi amacı ile üç haftalık (1, 8, 15, 22 inci günler) intratümöral cisplatin kemoterapisi uygulanabilir. Çelikoğlu ve ark EİTK ile bronş

obstrüksiyonu açılan hastalarda yaşam süresinin lazer fotorezeksiyonu<sup>(9)</sup> veya krioterapi<sup>(10)</sup> ile tıkanmanın açıldığı çalışmalara kıyasla daha olumlu sonuçlar alındığını bildirmektedirler<sup>(8)</sup>.

## SONUÇ

Bu derleme yazısında gözden geçirilen klinik ve laboratuvar araştırmalarının sonuçları hava yolunda obstrüksiyona sebep olan inoperabl habis tümörlerde intratümöral kemoterapinin, neoadjuvant lokal bir terapi olarak, radyoterapi ve sistemik kemoterapi ile beraber kullanıldığı zaman sinerjik bir etki yapabileceğini desteklemektedir. Intratümöral olarak enjekte edilen sitotoksik ilaçların, sistemik dolaşıma geçmediklerinden, toksik yan bir etki yapmamaları yöntemin en önemli avantajını teşkil etmektedir. Gözden geçirilen araştırmalara göre EITK, akciğer kanserinin tedavisinde mutad olarak kullanılan cerrahi, radyoterapi ve intravenöz kemoterapi gibi konvansiyonel yöntemlerin etkinliğini arttıran tamamlayıcı girişimsel bir yöntem olarak kabul edilebilir. Ancak, yöntemin etkinliğinin iyice belirlenmesi için diğer tedavi yöntemleri ile birlikte çok sayıda hastada mukayeseli olarak uygulanması gerekmektedir. Rutin bronkoskopi yapılan bütün tıp merkezlerinde ek bir donanım masrafı gerektirmeden uygulanabilecek, hasta için hiç bir risk taşımayan bu yöntemin üniversite ve araştırma hastanelerinde konunun uzmanları tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- Goldberg EP, Hadba HR, Almond BA, Marotta JS. Intratumoral cancer chemotherapy and immunotherapy: opportunities for non-systemic preoperative drug delivery. *J Pharmacol* 2002; 54: 159-80.
- Bateman JC. Palliation of cancer in human patients by maintenance therapy with NN'N"- triethylene thiophosphoramidate and N-(3-oxapentamerthylene)-NN"-diethylene phoshoramidate. *Ann NY Acad Sci* 1958; 68: 1057- 71.
- Brincher H. Direct intratumoral chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993; 15: 91-8.
- Hayata Y, Ohbo K, Ogawa I, Taira O. Immunotherapy for lung cancer cases using BCG or BCG cell-wall skeleton: intratumoral injections. *Gann Monogr Cancer Res.* 1978; 21: 51.
- 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.
- 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- 62.
- 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- 4.
- 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- 36.
- Eichenhorn MS, Kvale PA, Mijs VM, Seydel GH, Horowitz B, Radke JR. Initial combination therapy with laser photoresection and irradiation for inoperable non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 1986; 89: 782- 5.
- Vergnon JM, Schmitt T, Alamartine E, Barthelemy JC, Fournel P, Emonot A. Initial combined cryotherapy and irradiation for unresectable non-small cell lung cancer. 1992; 102: 1436- 40.
- 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- 46.
- Liu M, Ma P, Lu Z, et al. Local chemotherapy by fibrobronchoscopy for advanced bronchogenic carcinoma. *Chin J Tuberc Respir Dis* 2000; 23: 550- 1.
- Celikoglu SI, Celikoglu F, Goldberg PE. Intratumoral chemotherapy through a flexible bronchoscope. *J Bronchol* 2004; 11: 260- 5.
- Seymour CW, Krinsky WS, Sager J, Kruklytis J, Lund ME, et al. Transbronchial needle injection: A systemic review of a new diagnostic and therapeutic paradigm. *Respiration* 2006; 73: 78- 89.
- Freitag I, Macha HN, Loddenkemper R. Interventional bronchoscopic procedures. *Eur Respir Monogr.* 2001; 6: 272- 304.
- Çelikoğlu S, Karayel T, Demirci S, Çelikoğlu F, Gülbaran Z, Yanardağ H, ve ark. Bronkojenik karsinomda fleksibl fiberoptik bronkoskop aracılığı ile lazer fotorezeksiyonu. *İstanbul Tıp Fak Mecm.* 1994; 57: 60-3.
- Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus Cisplatin versus Cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 122-30.
- 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 nonsmall lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 454a.
- 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- 23.
- Burris HA III, Vogel CL, Castro D, et al. Intratumoral Cisplatin/epinephrine-injectable gel as a palliative treatment for accessible solid tumors:

- a multicenter pilot study. *Otolaryngol Head Neck surg* 1998; 118: 496- 503.
21. Vogl TJ, Engelmann K, Mack MG, Straub R, Zangos S, Eichler K, Hochmuth K, Orenberger E. CT-guided intratumoral administration of Cisplatin/epinephrine gel for treatment of malignant liver tumors. *Brit J Cancer* 2002; 86: 524- 9
22. Monga SPS, Wadleigh RW, Adib H, Harman JW, Berlin M, Mishra L. Endoscopic treatment of gastric cancer with intratumoral Cisplatin/epinephrine injectable gel: a case report. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 415- 7.
23. Monga SPS, Wadleigh RW, Sharma A, Adip H, Strader D, Singh G, et al. Intratumoral therapy of Cisplatin/Epinephrine injectable gel for palliation in patients with obstructive esophageal cancer. *Am J Clin Oncol (CCT)* 2000; 23: 386- 92.