

Fotodinamik tedavinin erken dönem endobronşiyal akciğer kanseri tedavisindeki yeri

Firuz ÇELİKOĞLU

Istanbul Üniversitesi Akciğer Hastalıkları ve Tüberküloz Enstitüsü, İstanbul

ÖZET

Fotodinamik tedavi (FDT), ışına hassaslaştırıcı kimyasal bir maddenin intravenöz yoldan verildikten sonra, bu maddenin - absorpsiyon bandına uygun dalga uzunluğunda bir ışın tarafından - aktifleşmesine dayanan endobronşiyal girişimsel bir işlemdir. Halen, lisansı bulunan en fazla denenmiş ışına-hassaslaştırıcı kimyasal madde photofrin (porfimer sodium). Photofrin kullanılarak yapılan klinik araştırmalar bronkoskopik FDT'nin erken dönem akciğer kanserinde oldukça etkili ve emniyetli bir tedavi metodu olduğunu göstermiştir. Tedaviden sonra görülebilen ışık hassasiyetine bağlı deri reaksiyonlarına (güneş yanığı), hasta önerilen önlemlere riayet ettiği takdirde seyrek rastlanır. FDT, bronş ağacında bronkoskopi muayenesinde görülebilen ve sito/histolojik olarak kesin teşhis konulmuş her evredeki ve hücre tipindeki akciğer kanseri hastasında adjuvan bir tedavi olarak kullanılabilir. Bu hastaların iki gruba ayrılarak incelenmesi FDT'nin etkisinin değerlendirilmesi ve endikasyon kararının verilmesi bakımından yararlı olur:

1- İleri evre kanseri olan hastalar: Bu hastalarda FDT semptomların giderilmesi amacı ile uygulanır. Ancak, bu hastalarda laser fotoreseksiyonu veya elektrokoter gibi diğer bir bronkoskopik girişimsel tedavi aynı amaçla kullanılabilir.
2- Genel sağlık sorunu nedeniyle rezeksiyonun mümkün olamadığı erken dönem kanserli hastalar: Erken dönem medikal sebeplerle operasyon yapılamayan akciğer kanserli hastalarda FDT ile uzun bir yaşam süresi sağlanabildiği gösterilmiştir. Yapılan klinik araştırmalar ile fotodinamik tedavi ve brakiterapi beraber kullanıldığı takdirde birbirinin tamamlayıcısı olduğu gösterilmiştir. FDT Türkiye genelinde pek fazla tanınmamaktadır. Yazıda literatürdeki son araştırmalar gözden geçirilerek Türkiye de fazla tanınmayan FDT'nin kullanılma endikasyonları gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: akciğer kanseri, bronkoskopik tedavi, endobronşiyal girişimsel yöntemler, fotodinamik tedavi

SUMMARY

The place of photodynamic therapy in the management of early lung cancer

Photodynamic therapy (PDT) is an endobronchial interventional procedure which relies upon the excitation of an intravenously administered chemical photo-sensitizer by an appropriate light whose wavelength matches the absorption band of the drug. The clinical trials demonstrated that bronchoscopic PDT is a safe and effective method of therapy for early lung cancer using sensitizers that are currently tried and licensed. Photofrin (Porfimer Sodium) is commonest in use as an intravenously administered chemical photo-sensitizer. Photosensitivity skin reaction (skin burn) should not be a prohibitive factor; its incidence and severity can be reduced to a minimal proportion with effective counselling. Bronchoscopic PDT is indicated in two groups of patients with bronchoscopically identifiable tumor in the bronchial tree, confirmed of its malignancy by cyto/histology:

Yazışma adresi (Address for correspondence)

Prof. Dr. Firuz Çelikoğlu, İstanbul Üniversitesi Akciğer Hastalıkları ve Tüberküloz Enstitüsü, Cerrahpaşa, İstanbul

Tel.: (0212) 296 48 48

e-posta: seyhan@celikoglu.biz

Alındığı tarih: 16.09.2007, revizyon sonrası alınma: 26.03.2008, kabul tarihi: 11.06.2008

1- Patients with advanced disease; the aim of PDT in these patients is palliation of existing or impending symptoms. Such cases should be offered other bronchoscopic treatment such as laser photoresection or electrocoagulation.
2- Patients with early stage cancer in which resection is impossible because of general health conditions. In these cases, the aim is curative intent and PDT is shown to provide long survival.

The studies also showed that the brachytherapy and photodynamic therapy should be complementary. Currently the PDT has not been recognized widely by general practitioners in Turkey. The purpose of this paper is to review the recent clinical studies in order to demonstrate the efficacy of putting into practice the use of PDT as an adjuvant therapy in the treatment of early lung cancer in Turkey.

Key words: bronchoscopic therapy, endobronchial interventional procedures, lung cancer, photodynamic therapy

GİRİŞ

Yakın zamanlara kadar herhangi girişimsel bir endobronşiyal tedavi yönteminin kullanılmasına karar verilmesi için hava yolunda tümöre bağlı %50'nin üzerinde bir daralmanın ve semptomların bulunması şart koşuluyordu. Son yıllarda, hava yolu lümeninde %50'den daha az bir tıkanmaya yol açan akciğer kanserli hastalarda, tümöre bağlı semptom bulunmasa bile, kanser hücreleri üzerinde spesifik etkisi olan yöntemlerin neoadjuvan olarak uygulanmasının standart kanser tedavi sonuçlarını olumlu yönde etkilediğini gösteren klinik çalışmalar yayınlanmıştır^(1,2). Bu yazıda, kanser hücreleri üzerinde spesifik etki yapan yöntemlerden birisi olan fotodinamik tedavinin tanımı, tekniği ve endikasyonları anlatılacaktır. Bildiğimiz kadarı ile memleketimizde fazla kullanılmayan FDT'nin erken dönem kanserlerde uygulanmasından elde edilen başarılı sonuçlar göz önüne alındığı takdirde Türkiye'de uygulanmasının yararlı olacağını düşünüyoruz.

FOTODİNAMİK TEDAVİNİN TANIMLANMASI VE ETKİ MEKANİZMASI

FDT, ışına hassaslaştırıcı kimyasal bir maddenin intravenöz yoldan verilmesinden sonra, bu maddenin absorpsiyon bandı ile uyumlu dalga uzunluğunda bir ışın ile karşılaşması sonucunda aktifleşerek kanserli hücrelerin içinde sitotoksik etkenlerin oluşmasına dayanan endobronşiyal bir tedavi yöntemidir. FDT'de esas unsur oksijendir. Hücre nekrozunu sağlayan fotodinamik reaksiyon, atomik (singlet) oksijen ve diğer oksijene bağımlı (oxygen-dependent) sitotoksik maddelerin

oluşmasından ibarettir. FDT'de kanserli hücrelerin tahrip olmasına yol açan mekanizmalar 30 yıldan beri süren kesintisiz araştırmalar sonucunda aydınlığa kavuşmuştur. Von Tappeiner ve arkadaşlarının 20. asrın başlarındaki çalışmaları fotodinamik fenomenin hücre tahrip edici etkisinin anlaşılmasını sağlamıştır⁽³⁻⁵⁾.

Fotodinamik tedavinin tarihçesi

Bronkoskopik FDT Tokyo Tıp Üniversitesinde (Tokyo, Japonya) Hayata ve ark. tarafından ilk defa 1982 de uygulanmıştır. Bu araştırmacılar operabl erken akciğer kanseri olan fakat ameliyatı reddeden bir hastada sadece FDT uygulamışlar ve tedavi sonucunda tümörün tamamen ortadan kalktığı gözlemlenmiştir⁽⁶⁾. Yaklaşık dört yıl yaşayan bu hasta kanserle ilgili olmayan başka bir hastalıktan dolayı kaybedilmiştir⁽⁷⁾. Klinik FDT çalışmaları ilk zamanlarda deri ve deri altı kanserlerinde çok sıklıkla kullanılmıştır. Ancak, daha sonraları FDT çalışmaları insidansı ve mortalitesi çok yüksek olduğundan akciğer kanserine odaklanmıştır⁽⁸⁻¹¹⁾.

YÖNTEM

Akciğer kanseri için FDT iki aşamada uygulanır:

- 1- Kanserli hücrelerinin ışığa karşı duyarlaştırılması
- 2- Hücrelerin ışınlanması

Kanserli hücrelerin ışına karşı duyarlaştırılmasında kullanılan ilaçlar

Bu ilk aşamada ışığa duyarlık kazandıran kimyasal bir madde (ilaç) intravenöz yoldan verilir. FDT uygulanmasında en sık kullanılan ilaçlar kimyasal yapı bakımından bir hematoporphyrin

derivatının (HPD) işlenerek saflaştırılması sonucunda elde edilmiştir. Avrupa Birliği Lisans verme bürosu (European Union Licencing Authorities) tarafından photofrin (porfimer sodium photophrin) için ileri evre akciğer kanserinde kullanıma lisansı verilmiştir. Photofrin, bronkoskopik FDT'de güvenilirliği uzun deneyimlerden sonra kanıtlanmış en sık kullanılan ışığa hassaslaştırıcı (photosensitiser) ilaçtır⁽¹¹⁻¹³⁾. Halen piyasada bulunan en önemli hassaslaştırıcı maddelerin marka isimleri aşağıda verilmiştir:

1. Photofrin (Axcan Pharma Inc., Houdan, Fransa),
2. Photosan (Seehof Laboratorium Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH, Wesselburenerkoog, Almanya).

Doz

Photofrin için önerilen doz hastanın vücut ağırlığının kg'ı başına 2 mg'dır⁽¹⁾. Bu dozda kullanıldığı takdirde ilaç güvenilir olup toksik değildir. Bununla beraber kanserli hücreler için fazla spesifik değildir; rasgele ışınlanırsa bronş duvarlarındaki normal alanlarda ödem ve enflamasyona yol açabilir. Fakat bunun fazla bir zararı olmaz.

Işın kaynağı

Foto dinamik reaksiyon, intravenöz yoldan verilen ışına-hassaslaştırıcı (photosensitiser) maddenin kendisi için özel bir dalga uzunluğu olan bir ışın aracılığı ile aktifleşmesi sonucunda oluşur. Fotodinamik reaksiyonun anahtarı hassaslaştırıcı kimyasal maddenin absorpsiyon (emme) bandı ile bu madde için spesifik dalga uzunluğundaki ışın arasındaki eşleşme veya uyumdur. Işığa-hassas madde, ışın ile kilitlenince zincirleme bir reaksiyon başlar; bu reaksiyon sonucunda ortaya çıkan maddeler sitotoksik veya sitolitiktir ve içinde oluştukları kanser hücrelerinin ölümüne ve nekrozuna yol açar. Bu madde, 1000 mW, 630 nm de, spektrumun kırmızı bölgesinde yer alan ışın ile aktif hale gelir. Bu ışını elde etmek için son zamanlarda en sık diode laser kullanılmaktadır. Bu dalga uzunluğundaki kırmızı ışını oluşturmak üzere argon/dye laser, metal buharlı laser gibi daha başka ışık kaynakları da kullanılabilir⁽¹⁴⁾.

Işını iletici sistem

Diode laser ile üretilen ve yayımlanan ışını endobronşiyal tümöre yönlendirmek için optik fiberler kullanılır. Bu fiberler bronkoskopun işlem kanalından geçirilerek yukarı ucundan verilen spesifik dalga uzunluğundaki ışın alt ucundan tümöre iletilir. Bu fiberlerin ucunda ya silindir şeklinde "difüzyon ucu" veya bir "mikro-lens" bulunur. Silindir şeklindeki uçlarda ışın, çevreye dairesel olarak yayımlanır. Bu tip fiberler ekzofitik tümör kitlesinin içine sokularak tümörün içinde interstisyel tedavi de yapılabilir. Buna karşılık mikrolens ile ışın, ileriye ve ön tarafa doğru yönlendirilerek bronş yüzeyinde yüzeysel gelişen tümörlerde yararlı olur.

FDT uygulanmasının teknik ayrıntıları

Bazı araştırmacılar FDT'nin havayolu lümeninde %50'nin üzerinde obstrüksiyon yapan ekzofitik veya polipoid tümörlerde genel anestezi altında rijit bronkoskop ile uygulanması gerektiğini ileri sürmektedirler. Ancak, yazımızın amacı erken evre akciğer kanseri olgularının tedavisi olduğundan, burada sadece lokal anestezi altında fiberoptik fleksibl bronkoskop ile FDT uygulanmasının ayrıntıları anlatılacaktır. FDT işleminden önce hastalarda her bronkoskopi işleminde uygulanan standart klinik ve laboratuvar muayeneleri yapılır. Bu arada trakeobronşiyal ağacın otofluoresan bronkoskopi ile incelenmesinin erken akciğer kanserinin teşhis ve tedavisinde çok büyük bir önem taşıdığını özellikle vurgulamak isteriz. Bu sayede mukoza üzerinde normal beyaz ışıpta hiç görülemeyen habis hücre odakları ve bronkoskopta beyaz ışıpta görülen tümörlerin ise sınırları ve yaygınlığı daha iyi belirlenir. Bunlara ek olarak otofluoresan ışında primer tümörün komşuluğunda veya bronş ağacının başka bir yerinde bulunma ihtimali olan çokodaklı habis lezyonlar (histopatolojik kanıt bulunması şartı ile) belirlenerek FDT ile ışınlanmaları sağlanır.

FDT işleminin basamaklarını aşağıdaki gibi özetleyebiliriz:

1. Hastaya evvela hücreleri ışığa hassaslaştıran ilaç (photofrin) bronkoskopi işleminden önce intravenöz olarak verilir.
2. İlaç enjeksiyondan sonra vücuttaki bütün hücrelerin içine girer (absorbe olur). Fakat

normal hücrelerin içinde fazla kalmaz; 24-48 saat içinde hücre dışına atılır. Buna karşılık kanserli hücrelerde çok daha uzun bir zaman kalır. (FDT'nin temel etki prensibi buna dayanır). Bu nedenle normal hücrelerden atılması için belirli bir süre beklenir. Bu bekleme süresi kullanılan ışığa ve hassaslaştırıcı maddenin yapısına bağlıdır. Photofrin kullanıldığı takdirde bu bekleme süresi enjeksiyondan sonra 48 saattir.

3. Bu sürenin tamamlanmasından sonra FDT uygulamak üzere bronkoskopi yapılır. Tümörün bronş ağacı içinde görülmesi üzerine bronkoskopun işlem kanalından ışını ileten fiber geçirilir.
4. Fiberin alt ucundan çıkan özel dalga uzunluğundaki ışın ile daha önceden hassaslaştırılmış tümör hücreleri ışınlanır. Ekzofitik tümörlerde silindirik uçlu fiber kullanılır ve fiberin ucu istenirse tümör kitlesinin içine batırılarak ışınlama uygulanır. Bronş mukozasının üzerinde yüzeysel yerleşmiş olan tümör alanları için ucu lensli fiber kullanılır; bu fiberlerde uç lezyonla temas etmeden yüzeysel olarak ışınlama yapılır.
5. Işınlama süresi yaklaşık 10 dakika devam eder.

Photofrin kullanıldığı zaman kırmızı spektrumdaki özel dalga uzunluğundaki laser ışını ile ışınlamada lezyonun ancak 10 mm derinliğine kadar kanserli hücreler etkilenir. Bu bakımdan bronş duvarının yüzeyinden 10 mm'den daha derindeki lezyonlarda -fotodinamik reaksiyon oluşmadığından- FDT yararlı olmaz⁽¹⁵⁾.

Işınlamadan sonra gelişen olaylar Havayollarında geride kalan tümöre ait nekrotik doku kalıntılarının temizlenmesi (debridment)

FDT de ışınlamadan sonra kanserli hücreler ölür, fakat ortadan kalkmaz. Spesifik etkili brakiterapi ve intratümöral kemoterapide de aynı durum söz konusudur. Eğer ana bronşlarda yerleşen ekzofitik veya polipoid tümörlerde obstrüksiyona bağlı hayati tehdit eden bir durum varsa nekrotik kalıntıların aynı seansta forseps rezeksiyonu, laser fotorezeksiyonu veya elektrokoter ile ortadan kaldırılması gerekir. Böyle olgularda genellikle ışınlamadan sonra nekrozlaşan tümör kitlesi biyopsi forsepsi

ile parçalanarak çıkarılır, fizyolojik tuzlu su ile lavaj yapılarak ufak kırıntılar, sekresyon ve kan pıhtıları aspire edilir. Tıkanmanın arkasında kalan bronş alanında biriken postobstrüktif sekresyon ve cerahatin de dikkatle aspire edilmesi gerekir. Işının ilk uygulamasından birkaç gün sonra, tekrar bir kontrol bronkoskopisi yapılmalıdır. Bu sayede daha sonra nekrozlaşan artıkların ve tıkanmanın arkasındaki devam eden süpüratif birikintilerin aspirasyonu sağlanır.

İkinci ışınlama seansı

Intravenöz yoldan verilen ışına hassaslaştırıcı ilaç olan Photofrin'in etkisi 6-7 gün devam eder. Bundan dolayı kontrol bronkoskopisi 6 gün içinde yapılmalıdır. Bu süre içinde hücreler içindeki ilaç konsantrasyonu hala yeterli terapötik bir seviyede bulunur. Kalıntılar temizlendikten sonra bunların altında kalan bölgelerde var olması muhtemel habis hücrelerin de öldürülmesini sağladığından ışınlamanın ikinci bir seansta tekrarı çok yararlı olur.

İstenmeyen yan etkiler

Bronkoskopik FDT tehlikesiz bir yöntemdir. Bugüne kadar işleme bağlı bir ölüm bildirilmemiştir⁽¹⁾. FDT'nin yan etkilerinin en önemlisi intravenöz photofrin enjeksiyonundan sonra hastanın derisinin güneşe maruz kalan kısımlarında ışın hassasiyet oluşması ve buna bağlı güneş yanığı ihtimalidir. Çok merkezli çalışmalarda Photofrin'e bağlı olarak olguların %20'sinde bu reaksiyona rastlandığı bildirilmiştir. Hasta, enjeksiyondan sonra 2-6 hafta süre ile şapka, eldiven kullanarak ve boynunu bir eşarp ile örterek çıplak derisini güneş ışığına maruz kalmaktan korursa bu komplikasyon önlenir⁽¹⁶⁾. Son zamanlarda yapılan yayınlarda bu tedbirler alındığı takdirde tedavi gören hastaların çok azında güneş yanığı bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. Bunun dışında kolaylıkla kontrol edilebilen öksürükte artma ve hafif göğüste ağrı, çok nadir olarak ışınlamaya bağlı mukoza ödemeine bağlı dispne gibi şikayetler ortaya çıkabilir. Bu da kortikosteroidlerle kolaylıkla tedavi edilebilir.

FDT ENDİKASYONLARI

Girişimsel bronkoskopik tedavi yöntemleri arasında FDT'nin yeri

Akciğer kanserli hastaların genel olarak %80 'inde bronkoskopi muayenesinde bronşlarda tümör yerleşimi saptanır. Bu, bütün akciğer kanseri olgularının yaklaşık 4/5'inde histopatolojik teşhis amacı ile forseps biyopsisi, fırça biyopsisi veya transbronşiyal iğne biyopsisi gibi işlemlerin rutin olarak uygulanabildiği anlamına gelir. Gerçekten de trakea ve ana bronş lümeninde %50'nin üzerinde bir daralma bulunan akciğer kanseri olgularında lümeni açmak için termik ve mekanik girişimsel bronkoskopi yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Bu işlemler şiddetli semptomu olan inoperabl hastalarda hayat kurtarıcı oldukları gibi yaşam kalitesini arttırma hususunda da çok başarılı olmaktadır. Ancak böyle olguların çoğunluğu çok ilerlemiş evrede olmaları nedeni ile endobronşiyal tedavilerden sonra hastaların 5 yıllık yaşam oranında fazla bir artış gözlenmemektedir.

Girişimsel yöntemlerin kullanılmasında araştırmacıların görüşlerinin birleştiği ortak nokta, girişimsel yöntemlerin hiç bir zaman tek başlarına yeterli olmadıkları ve iki veya daha fazla yöntemin birbirinin tamamlayıcısı olarak beraber kullanılmasının gerekliliğidir. Görüş birliği sağlanan diğer bir husus da havayolu lümeninde %50'nin üzerinde obstrüksiyon yaparak şiddetli semptomlara yol açan tümörlerde genellikle tümör kitlesinin derhal ortadan kaldırılmasını sağlayan laser fotorezeksiyonu, elektro-koter gibi termik ve forseps rezeksiyonu gibi mekanik yöntemlerin fotodinamik tedaviden ve brakiterapiden çok daha pratik olduklarıdır⁽¹⁵⁾.

Yukarıda sözünü ettiğimiz hayati tehlikesi veya şiddetli semptomu bulunan hastalar, akciğer kanseri olgularının ancak 1/3'ünü teşkil etmektedir. Buna karşılık olguların büyük çoğunluğunda bronş lümeninde %50'den daha az bir daralma yapan semptomsuz endobronşiyal tümörler bulunmaktadır. Böyle olgularda ise girişimsel bronkoskopik tedavi yöntemleri yakın zamanlara kadar önerilmemekteydi. Bu görüş laser fotorezeksiyonu, elektrokoter, kriyoterapi ve forsepsle mekanik rezeksiyon gibi obstrüksiyonu sadece palyatif olarak ortadan kaldırma amacı ile kullanılan yöntemler için doğrudur. Buna karşılık son

zamanlarda yapılan bazı klinik çalışmalar fotodinamik tedavi ve brakiterapiden - genel sağlık veya teknik sebepleri ile cerrahi müdahale yapılamayan- T1N0M0 ve bronş mukozasının yüzeysel (T1N0M0) tümörlerinde çok başarılı sonuçlar alınabileceğini göstermektedir^(1,2,21).

FDT hangi olgularda en fazla yararlı olur?

Fotodinamik tedavinin yararlılığının iyi anlaşılması için girişimsel bronkoskopi yöntemlerinin etki prensipleri bakımından aşağıdaki gibi iki ayrı kategoride mütalaa edilmesinin kolaylık sağlayacağını düşünüyoruz:

1. Non-spesifik ortadan kaldırıcı yöntemler (laser fotorezeksiyonu, elektro koter, kriyoterapi, mekanik rezeksiyon v.b.)
2. Normal hücrelere zarar vermeksizin spesifik olarak kanserli hücreleri tahrip eden yöntemler (fotodinamik tedavi, brakiterapi, intratümöral kemoterapi)

Son zamanlara kadar fotodinamik tedavi ve brakiterapi, genel olarak laser fotorezeksiyonu ve elektrokoter gibi bronş lümeninde %50'nin üzerinde tıkanma bulunan semptomlu olgularda kullanılmıştır ve böyle olgularda diğer yöntemlere göre bir üstünlükleri olmadığı da görülmüştür. Buna karşılık bu spesifik etkili yöntemlerin araç ve gereçleri, diğer yöntemlere kıyasla çok daha pahalı ve uygulamaları da çok komplikedir. Ayrıca operatörün önemli bir eğitimden geçmesi gerekmektedir. Bu nedenle bu yöntemler bugüne kadar bilimsel klinik araştırmaların dışında fazla bir uygulama alanı bulamamışlardır.

Genel olarak ele alındığı takdirde küçük hücreli dahil bütün histolojik tipteki endobronşiyal kanserlerde FDT kullanılabilir. Moghissi, teorik olarak bronkoskop muayenesinde histositopatolojik kanser teşhisi konulan bütün hastalarda FDT uygulamasının yaşam süresinin uzamasında etkili olacağını öne sürmektedir. Daha önce cerrahi operasyon yapılmış, kemoradyoterapi görmüş veya diğer endolümenal girişimsel tedaviler uygulanmış hastalarda FDT yararlı olabilir⁽¹⁶⁾. Bununla beraber son yıllarda yayınlanan klinik çalışmalar erken evredeki inoperabl endobronşiyal kanserlerin tedavisinde fotodinamik tedaviden

(tek başına veya başka endoskopik girişimsel yöntemlerle beraber kullanıldığı takdirde) başarılı sonuçlar alınabileceğini göstermektedir^(1,2).

FDT uygulanacak inoperabl hastalar iki gruba ayrılabilir:

1. İlk başvuru anında ileri evrede olan inoperabl hastalar: (Evre III b ve IV)
2. Erken evredeki hastalar: (Tümörün yerleşimi bakımından ve teknik olarak rezektabl oldukları halde çeşitli genel sağlık sebepleri ile cerrahi rezeksiyon yapılamayan hastalar).

FDT bu her iki hasta grubunda farklı amaç ve beklentiler ile uygulanabilir. Birinci gruptaki hastalarda kullanılma amacı sadece semptomların giderilmesidir. Böyle hastalarda yukarıda da işaret ettiğimiz gibi standart non-spesifik etkili diğer yöntemler ile de aynı sonuçlar alınabilir. Buna karşılık ikinci gruptaki hastalarda FDT uygulanmasında yaşam süresinin uzaması hatta bir şifa beklentisi vardır. Gerçekten debronkoskopik FDT nin günümüzde en verimli sonuç veren ve ümit vaat eden kullanılma alanı genel sağlık problemleri nedeni ile cerrahi müdahale uygulanamayan erken evre akciğer kanseri hastalarıdır.

Hava yolunda tıkanmaya bağlı semptom bulunan ileri evre akciğer kanseri hastalarında FDT

Endobronşiyal FDT konusunda 1980'li yıllarda başlayan ilk çalışmalarda kabul edilen uygulama kriteri bronş lümeninde %50 üzerinde bir daralmaya yol açan endolüminal ekzofitik veya polipoid tümörün bulunması idi. Gerçekten de son zamanlara kadar FDT çoğunlukla dispne, öksürük, hemoptizi gibi semptomlara yol açan endobronşiyal tıkaçıcı lezyonların ortadan kaldırılması amacı ile kullanılmıştır. Bu hastalarda genellikle FDT tümörün nekrozlaşmasını sağlar. Fakat işlemden sonra nekrozlu kitle hemen ortadan kalkmaz. Şikayetlerin hızla kaybolması gereken durumlarda nekrotik kalıntıların lazer fotorezeksiyonu, elektrokoter veya forseps rezeksiyonu ile ortadan kaldırılması gerekir. Basitçe tıkanıklığın giderilmesi amacı ile uygulandığı zaman çoğu kez temizlik için başka bir yöntemi de gerektirdiğinden FDT fazla bir rağbet görmemiştir. Bu yüzden de en fazla yararlı olacağı

erken evre olgularda kullanılmasının yaygınlaşması engellenmiş ve gecikmiştir⁽⁹⁾. Gerçekten de bronş lümenindeki şiddetli tıkanıklığın giderilmesinde, lazer fotorezeksiyonu, elektro-koter gibi nekrotik kalıntıları hızla ortadan kaldırabilen yöntemler daha ekonomik ve pratik olmaktadır. Bu yüzden donanımının pahalılığı, iki aşamada uygulanması ve hızlı netice vermeyip tamamlayıcı başka bir yöntemi gerektirmesi yüzünden FDT kullanımı yaygınlaşmamıştır. Yurdumuzda da haklı olarak FDT bu sebeplerden dolayı fazla bir rağbet görmemiştir.

Semptom vermeyen erken evredeki endobronşiyal kanserlerde FDT

Bronkoskopik FDT kullanılmasına karar verme bakımından "erken evredeki küçük hücreli dışı akciğer kanseri" terimi, yaygınlık itibarı ile bronş ağacının dışına taşmayan, derinlik bakımından ise bronş duvarının iç tabakalarında sınırlı kalan habis tümörleri tanımlamak için kullanılır. Diğer bir anlatımla yalnız bronş ağacında yerleşimi bulunan ve bronş duvarının kıkırdak kısmını tecavüz etmemek şartı ile bronş lümeni içinde yer alan tümörler "erken evre akciğer kanseri" kabul edilir. Yukarıdaki kriterlere göre halen kullanılmakta olan standart görüntüleme yöntemlerinin erken evre kanserlerinin kesin tanısını her zaman sağlayamayacağı bir gerçektir. Bronş epitelinin yüzeysel tabakalarını tutan in situ bir karsinom, bilgisayarlı tomografide saptanamadığı gibi çapı 5 mm'den ufak olduğu takdirde PET ile de görüntülenemez. Bronş mukozasında başlangıç aşamasındaki kanserlerin bronkoskopik olarak erken dönemde teşhisinin sağlanmasında son zamanlarda geliştirilen iki yöntem devrim yaratmıştır.

I. Oto-fluoresan bronkoscopi

Bu yöntemde kullanılan bronkoskopun bir özelliği yoktur. Teknik, mavi spektrumdaki özel bir dalga uzunluğundaki ışının kanserli hücrelerin olduğu bölgede fluoressansa bağlı bir renk değişimi meydana getirmesine dayanır. Henüz başlama evresindeki bir tümör bronkoscopi işlemi sırasında, bronş mukozasının yüzeyinde beyaz ışık kullanıldığı zaman fark edilemediği halde, mavi ışık kullanıldığı zaman oto- fluoressansa bağlı değişik renkte bir

görünüm kazanarak ayırt edilebilir^(17,18). Bu yöntem tedaviden önce hangi bölgenin FDT ile ışınlanacağına karar verilmesini sağladığı gibi tedaviden sonra canlı habis hücrelerin kalıp kalmadığının belirlenmesinde de yardımcı olur.

II. Endobronşiyal ultrasonografi

Endobronşiyal ultrasonografi incelemesi bronkoskopiye erken dönemde olduğu düşünölen yüzeysel habis bir tümörün bronş duvarındaki yerleşiminin derinliğinin belirlenmesini sağlar^(19,20).

Erken evredeki kanser olgularının çoğunluğu semptomsuzdur. Bu nedenle FDT uygulanmasından elde edilen sonuçlar semptomların kaybolması veya tıkanıklığın azalma oranı ile değil, tedavi sonrası biyopsilerde patolojik bulguların kaybolmasına ve yaşam süresinin uzama oranına göre değerlendirilir. FDT den sonra bir süre geçmesinin gerekmesine rağmen, bütün erken dönem hastalarında belirli bir süre sonra bir cevap ve düzelme elde edilir. Erken evre akciğer kanserinde FDT den elde edilen sonuçların fluoresan bronkoskopi ile izlenmesi daha başarılı olur. Çünkü sadece beyaz ışıklı bronkoskopi kullanılırsa, biyopsi almak üzere tedavi yapılan alanın belirlenmesi güç olabilir. Otofluoresan bronkoskopinin diğer bir avantajı tedaviden sonra yeniden oluşabilen başlangıç dönemindeki kanser odaklarının saptanması olanağını sağlamasıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bronkoskopik FDT ile bronş duvarında sınırlı kalan yüzeysel erken dönem akciğer kanseri hastalarında şifa kabul edilebilecek kadar uzun biryaşam süresi sağlanabildiği bildirilmiştir. Erken akciğer kanserinde uygulama bakımından en uzun FDT deneyimi bulunan Tokyo Tıp Fakültesi'nde yapılan çalışmalarda hastaların genel olarak yaklaşık %60'ında 5 yıl yaşam süresi sağlandığı bildirilmiştir. Bu hastaların yalnız akciğer kanseri ile ilgili 5 yıllık yaşam süresi yaklaşık %90'a ulaşmaktadır^(2,7). Dünya literatüründe incelenen 12 bildiride FDT uygulanmış toplam 650 erken kanser olgusunda ortalama %50 oranında 5 yıldan uzun yaşam süresi elde edildiği saptanmıştır⁽¹⁾. Farklı araştırmacılar tarafından elde edilen sonuçların değişik olması muhtemelen bronş kanserinin "erken evre" tanımındaki kriterlerin farklı oluşuna bağlıdır.

Son yıllarda ameliyat olanağı bulunmayan erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri

(KHDAK) olgularında (diğer yöntemlere adjuvan olarak) FDT'nin kullanılmasından elde edilen sonuçlar, bu yöntemin gelecekte akciğer kanserinin tedavisinde çok önemli bir yer alacağına işaret etmektedir^(1,2). Freitag ve ark. inoperabl erken evre kanser hastalarında brakiterapi ve fotodinamik tedavinin beraber kullanılmasından çok başarılı sonuçlar alındığını bildirmektedirler^(14,21).

SONUÇ

Son yıllarda gelişen otofluoresan bronkoskopi ve endobronşiyal ultrasonografi yöntemlerinin yaygın olarak uygulanması erken dönemde endobronşiyal kanser teşhis edilen hastaların sayısında çok önemli bir artış sağlamıştır. Çoğunluğunda sigara içmeğe bağlı KOAH, başka bir serebral veya kardiyak vasküler hastalık bulunan bu hastalarda kanser tedavisinin altın kuralı olan cerrahi rezeksiyonun riskleri- bu derece ufak bir lezyon için- göze alınabilecek mi? Cerrahi rezeksiyon için karşımıza çıkan bu sorun kemo-/ radyoterapi için de söz konusu olacaktır.

İşte böyle riskli durumdaki hastalarda FDT'nin kullanılması konusunda araştırmacılar arasında aşağıdaki ortak görüş oluşmuştur^(1,2,16,21):

1. Genel sağlık durumundaki önemli bozukluklar nedeni ile cerrahi rezeksiyon yapılamayacak hastalar,
2. Rezeksiyon yapıldığı takdirde geride kalan akciğer dokusunun yetersiz olması beklenen hastalar,
3. Bronş ağacında mukoza yüzeyinin çeşitli yerlerinde yerleşmiş çok odaklı erken kanser yerleşimi sebebi ile teknik olarak cerrahi rezeksiyon yapılamayan; veya çeşitli odakların hepsi çıkarıldığı takdirde akciğerde çok büyük parankim kaybının olacağı olgular,
4. Daha önce akciğer kanseri sebebi ile akciğer parankiminin önemli bir kısmı çıkarılmış bir hastada yeniden bronş yüzeyinde erken kanserin oluştuğu durum,
5. Cerrahi rezeksiyona razı olmadığı halde FDT'yi kabul eden hastalar.

KAYNAKLAR

1. Moghissi K, Dixon K. Is bronchoscopic photodynamic therapy a therapeutic option in lung cancer? *Eur Resp J* 2003; 22: 535- 41.
2. Kato H, Harada M, Ichinose S, et al. Photodynamic therapy (PDT) of lung cancer experience of the Tokyo Medical University. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy* 2004; 1: 49- 55.
3. Von Tappeiner H, Jodlbauer A. The sensitising action of fluorescent substance. An overall account of investigations on photodynamic phenomena. Leipzig, FCW Vogel, 1907.
4. Jodlbauer A, v Tappeiner H. On the participation of oxygen in the photodynamic effect of fluorescent substances. *Munch Med Wochenschr* 1904; 52: 1139- 41.
5. Jesionek A, von Tappeiner H. On the tretment of skin cancers with fluorescent substances. *Arch Klin Mrd* 1905; 82: 223- 7.
6. Hayata Y, Kato H, Kanoka C, et al. Fiberoptic bronchoscopic laser photo-radiation for tumor localisation in lung cancer. *Chest* 1982; 82: 10- 4.
7. Kato H. Photodynamic therapy for lung cancer. A review of 19 years experience. *J Photochem Photobiol B Biol* 1998; 42: 96- 9.
8. Hayata Y, Kato H, Konaka C, et al. Haematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer. *Chest* 1982; 81: 269- 77.
9. Balchum OJ, Doiron ER, Huth GC. PDT for endobronchial lung cancer employing the photodynamic action of the haematoporphyrin derivative. *Laser Surg Med* 1984; 14: 13- 30.
10. Edel ES, Cortese DA. Bronchoscopic photodynamic therapy with haematoporphyrin for treatment of localised bronchogenic carcinoma: a 5 year experience. *Mayo Clinic Proc* 1987; 14: 62- 8.
11. Allison R, Downie G, Cuenca R, et al. Photosensitisers in clinical PDT. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy* 2004; 1: 27- 42.
12. Mccaughan JS Jr, Williams TF. Photodynamic therapy for endobronchial malignant disease: a prospective 14 year study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 940- 7.
13. Moghissi K, Dixon K, Stringer MR, et al. The place of bronchoscopic photodynamic therapy in advanced unresectable lung cancer: experience with 100 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 14: 281- 7.
14. Mang TS. Lasers and light sources for PDT: past, present and future. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy* 2004; 1: 111-22.
15. Freitag L, Macha H-N, Loddenkemper. Interventional bronchoscopic procedures. *Eur Respir Mon* 2001; 17: 272- 304.
16. Vergnon JM, Huber RM, Moghissi K. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancer. *Eu Respir J* 2006; 28: 200- 18.
17. Lam S, Kennedy T, Ungar M, et al. Localisation of bronchial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 1998; 113: 696- 702.
18. Lam S, Zeng H, McWilliams A. Optical spectroscopy and imaging for early lung cancer detection: a review article. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy* 2004; 1: 111- 22.
19. Herth F, Becker HD, Locicero J, Ernst A. Endobronchial ultrasound in therapeutic bronhoscopy. *Eur Respir J* 2002; 20: 118- 21.
20. Takahashi H, Sagawa M, Sato M, et al. A prospective evaluation of transbronchial ultrasonography for assessment of depth of invasion in early bronchogenic squamous cell carcinoma. *Lung Cancer* 2003; 42: 43- 9.
21. 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- 3.