

Kombine Tip Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Olgular

Cases of Combined Type Small Cell Lung Cancer

Yasemin Benderli Cihan, Alaettin Arslan

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, Kayseri

ÖZET

Amaç: Kombine tip küçük hücreli akciğer kanseri nadir bir antite olup, tüm akciğer kanserli olguların %1-3'ünü oluşturur. Bu yazıda, bölümümüzde tedavi ve takipleri yapılan kombine tip küçük hücreli akciğer kanserli olguların etyolojik, radyolojik, klinik, patolojik özellikleri ve tedavi yaklaşımları değerlendirilmekte ve literatür eşliğinde tartışılmaktadır.

Gereç ve yöntem: 2005-2010 yılları arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümünde kombine tip küçük hücreli akciğer kanseri nedeniyle tedavi ve takipleri yapılan 6 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların beşi erkekti ve yaş ortalaması 54,5 (44-75) idi. Hastaların hepsinde sigara kullanma öyküsü, bir hastada ise asbest maruziyeti öyküsü vardı. En sık görülen semptomlar nefes darlığı, öksürük ve yorgunluktu. Olgulara bronkoskopik biyopsi ile tanı konuldu. Dört olguda sınırlı hastalık tespit edildi. Histopatolojik incelemede küçük hücreli komponenti epidermoid, large cell ve adenokarsinom komponenti ile birlikte görüldü. Histopatolojik sonuçlara göre kemoterapi ve radyoterapi uygulandı. Tedavi sonrası 3 olguda stabil hastalık, geri kalan olgularda tam cevap elde edildi. Dört olgu hastalığın progresyonuna bağlı olarak 8., 14., 20. ve 56. aylarda vefat etti. İki olgu halen remisyonunda izlenmektedir.

Sonuç: Kombine tip küçük hücreli akciğer kanserinin evrelemesi, tedavisi ve takibi küçük hücreli akciğer kanserine benzerdir.

Anahtar kelimeler: kombine tip küçük hücreli kanser, akciğer kanseri

ABSTRACT

Aim: Combined type small cell lung cancer is very rare and constitutes 1-3% of all cases with small cell lung cancer. The aim of this retrospective study is to analyze the epidemiological, radiological, pathological, clinical and therapeutic profiles of combined type small cell lung cancer and discussing them in view of the literature.

Material and methods: In this study we reported 6 cases of combined type small cell lung carcinoma treated at Kayseri Education and Research Hospital Department of Radiation Oncology from 2005 to 2010.

Results: Five cases were male. Median age at presentation was 54.5 (44-75) years. All patients were smokers and one patient had a history of asbestos exposure. The main presentation symptoms were dispnea, cough and fatigue. The initial diagnostic material was obtained by bronchoscopy. Four patients presented with limited disease. All of the cases showed a combination of small cell carcinoma with adenocarcinoma, large cell or squamous cell component. All of the patients received chemotherapy and radiotherapy. Three of them had stable disease and rest of them had complete response, gave partial response. Four patients died with the progression of disease at 8, 14, 20, and 56 months. Two patients are still at remission.

Conclusion: This study shows that combined type small cell lung cancer is similar to small cell lung cancer in terms of diagnosis, treatment and follow up.

Keywords: combined type small cell carcinoma, lung cancer

GİRİŞ

Akciğer kanseri, tüm dünyada hem kadınlar hem de erkeklerde kansere bağlı ölüm sebeplerinin başında yer alır. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), tüm akciğer kan-

serlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur. Dünyada sigara içiminin yaygınlaşması ile birlikte KHAK'nin görülme sıklığında da büyük bir artış görülmektedir. KHAK'de yüksek proliferasyon hızı nedeniyle erken ve yaygın metastaz sık görülür.¹⁻⁴

Alındığı tarih: 3 Ocak 2011; Revizyon sonrası alınma: 26 Temmuz 2011; Kabul tarihi: 26 Temmuz 2011

Yazışma adresi (Address for correspondence): Uzm. Dr. Yasemin Benderli Cihan, Hastane Cad. Kayseri; E-posta: cihany@erciyes.edu.tr

© 2011 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2011;13(3): 161-165

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

World Health Organization/International Association for the Study of Lung Cancer (WHO/IASLC), KHAK'yi saf, mikst ve kombine küçük hücreli tip olmak üzere üç alt grupta incelemektedir. Mikst tip tüm KHAK'li olguların %3-6'sını, kombine tip ise %1-3'ünü oluşturmaktadır. "Kombine tip küçük hücreli akciğer kanseri" KHAK'nin, küçük hücreli dışı akciğer kanseri komponenti ile birlikte olmasıdır. KHAK'de kombine tip, sıklıkla adenokanser, skuamöz, *large cell* komponenti ile birlikte görüldüğü gibi, daha nadir olarak *spindle* ve *giant* hücreli de görülebilmektedir.⁵⁻⁸

Kombine tip küçük hücreli akciğer kanserinin evrelemesi, tedavisi ve takibi KHAK gibidir. Hastaların üçte birinde hastalık toraks içinde sınırlıdır. Tedavisiz izlem hızlı bir şekilde ölümle sonuçlanır. Günümüzde kombine tip KHAK'nin tedavisinde temel yaklaşım kemoterapi ve radyoterapiden oluşur. Hastalığın kemoterapiye duyarlı olmasına rağmen uzun dönem prognozu KHAK'den daha kötüdür. Yeni tedavi yollarının geliştirilmiş olmasına rağmen tanı konduktan sonra ortalama yaşam süreleri sınırlı hastalıkta 12-16 ay, yaygın hastalıkta ise 9-11 aydır.^{1,2,3,7-11}

Bu çalışmada, 2005–2010 yılları arasında bölümümüzde tedavi ve takipleri yapılan kombine tip KHAK'li hastaların genel demografik verileri, uygulanan tedavileri ve alınan cevaplar retrospektif olarak değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 2005–2010 yılları arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü'nde kombine tip küçük hücreli akciğer kanseri tanısı ile tedavi ve takipleri yapılan 6 olgunun dosya kayıtları retrospektif olarak gözden geçirildi. Hastaların demografik özellikleri, başvuru sırasındaki yakınmaları, yapılan tetkikler, tümörün histopatolojik özellikleri, uygulanan tedaviler, hastalısız ve genel sağkalım süreleri gözden geçirildi.

BULGULAR

Tablo I'de hastaların yaş, cinsiyet, etyoloji, semptom, semptom süresi, tümörün yerleşim yeri, tanı tarihi ve patoloji bilgileri yer almaktadır. Erkek/kadın oranı: 5/1, ortalama yaş 54,5 (44-75) idi. Bütün hastalarda sigara kullanma öyküsü ve bir hastada ayrıca asbeste maruziyet öyküsü vardı. En sık tespit edilen semptomlar nefes darlığı, öksürük, kilo kaybı ve yorgunluktu. Tanı öncesi semptomların başlama süresi ortalama 57 (50-67) gündü. Üç olguda kitle sağ hiler yerleşimliydi. Olguların hepsine bronkoskopik biyopsiyle tanı konuldu. Histopatolojik incelemede 3 olguya küçük hücreli+epidermoid, 2 olguya küçük hücreli+*large cell*, bir olguya ise küçük hücreli+adeno kanser tanısı konuldu.

Tablo II'de evreler, uygulanan tedaviler ve sağkalım süreleri gösterilmektedir. Histopatolojik olarak kombine tip KHAK ta-

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve patolojik bulguları.

Hasta No	Yaş/cinsiyet	Etiyoloji	Semptomlar	Semptom süresi (gün)	Yerleşim yeri	Tanı tarihi	Patolojik tanı
1	75/E	Sigara, asbest	Nefes darlığı, öksürük, yorgunluk	65	Sol hiler	23.06.2005	Küçük h.+large
2	51/E	Sigara	Öksürük, kilo kaybı, hemoptizi	60	Sol hiler	10.10.2005	Küçük h.+epidermoid
3	54/E	Sigara	Göğüs ağrısı, halsizlik, hemoptizi	54	Sağ hiler	06.02.2006	Küçük h.+large
4	44/K	Sigara	Nefes darlığı, öksürük, kilo kaybı	45	Sağ hiler	03.09.2007	Küçük h.+adeno
5	51/E	Sigara	Nefes darlığı, öksürük, yorgunluk	50	Sol hiler	01.09.2008	Küçük h.+epidermoid
6	52/E	Sigara	Öksürük, halsizlik, kilo kaybı	67	Sol hiler	27.03.2010	Küçük h.+epidermoid

nısını takiben evreleme için abdominal ultrasonografi ve/veya bilgisayarlı tomografi (BT), toraks BT, kemik sintigrafisi ve kranial tomografi veya kranial manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri yapıldı. Evreleme “the Veterans Administration Lung Cancer Group” tarafından önerilen yöntem dahilinde yapıldı.¹ Dört olguda sınırlı hastalık, geri kalan 2 olguda yaygın hastalık vardı. Tüm olgulara 3 haftada bir sisplatin (80 mg/m², 1. gün)+etoposid (100 mg/m², 1.-3. gün) kombinasyon tedavisi uygulandı. Bir olguya 4 kür, beş olguya 6 kür sisplatin+etoposid verildi. Sınırlı hastalıkta, 2 kür kemoterapi sonrası hastaya torasik radyoterapi uygulamasını takiben kemoterapiye devam edildi. Kemoterapi sonrası değerlendirilmede tam cevap elde edilen hastalara profilaktik kranial radyoterapi uygulandı. Yaygın hastalıkta ise progresyon olmadığı takdirde kemoterapi 6 kür verildi. Olguların tümüne toraks bölgesine 45 Gy/300 cGy radyoterapi uygulandı. Tedavi sonrası yanıt değerlendirmesinde WHO kriterleri kullanıldı. Buna göre hastalar tam cevap, kısmi cevap, stabil hastalık ve progresyon olarak dört gruba ayrıldı. Kemoterapi sonrası 4. hafta değerlendirmesinde görülebilir tüm lezyonların ortadan kaybolması tam cevap, görülebilir lezyonlarda en az %50 azalma olması kısmi cevap, ölçülebilir lezyonlarda %25 artış olması veya yeni lezyonların ortaya çıkması progresif hastalık olarak sınıflandırıldı. Progresif, tam ve kısmi cevap kriterlerine uymayan hastalar ise stabil olarak değerlendirildi. Tedavi sonrası değerlendirmede 3 olgu tam cevap, 3 olgu ise stabil hastalık olarak değerlendirildi. Tedavi sonrası hastalar ilk iki yıl 3'er aylık takibe alındı. Dört olgu hastalığın progresyonuna bağlı olarak 8., 14., 20. ve 56. aylarda vefat etti. İki olgu halen remisyonda izlenmektedir.

TARTIŞMA

Akciğer kanseri, tüm dünyada ve ülkemizde en önemli sağlık problemlerinden birisidir. Kansere bağlı ölüm sıralamasında ilk sırada yer alıp, hem rölatif hem de mutlak frekansında

dramatik bir artış izlenmektedir. Akciğer karsinomlarının %85'ten fazlasını küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, geri kalanını ise küçük hücreli akciğer karsinomu oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde KHAK'nin tüm akciğer kanseri içinde görülme oranının giderek azaldığı izlenmiştir. Bu ülkede 1986 yılında görülme oranı tüm akciğer kanserlerinin %17'si iken 2002 yılı verilerinde bu oranın %13'e düştüğü görülmüş; bu vakaların içerisinde kadınların yüzdesinde artış olduğu rapor edilmiştir. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı'nın 1996 yılı istatistiklerine göre KHAK %13 civarında olup, görülme sıklığında artış olduğu bildirilmiştir.^{1,2,4,9,11}

KHAK'nin patolojik sınıflaması uzun yıllar içinde değişim göstermiştir. Başlangıçta Dünya Sağlık Örgütü (WHO) KHAK'yi *oat*, ara, kombine *oat* hücreli ve skuamöz veya adenokarsinomların birlikte olduğu tipler olarak üç sınıfa ayırmıştır. Ancak, klasik *oat* hücreli ve ara tiplerin farklı biyolojik davranış göstermediğinin görülmesi üzerine Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Birliği'nin (IASLC) önerisi ile saf KHAK ve daha az görülen varyantlar olan mikst küçük hücreli ve kombine küçük hücreli tip olarak yeniden sınıflandırılmıştır. KHAK'nin %3-6'sını mikst küçük hücreli, %1-3'ünü kombine küçük hücreli tip oluşturmaktadır. “Kombine tip” terimi adenokarsinom, skuamöz, büyük hücreli, işçi hücreli veya dev hücreli karsinom gibi küçük hücreli dışı komponentini taşıdığına kullanılmaktadır. Kombine tip en sık büyük hücreli karsinomla birlikte görülür. Birbirine eşit olmayan oranlarda küçük hücreli dışı karsinom elementlerine sahip kombine tip küçük hücreli akciğer karsinomunun sık olmadığı düşünülmektedir. Değişik serilerde kombine tip KHAK'nin görülme oranı %1-14,6 olarak bildirilmekle birlikte, gerçek sıklığı hâlâ bilinmemektedir. Nedeniyse bronkoskopik biyopsi veya transtorasik ince iğne aspirasyonlarındaki materyalin küçük olmasından dolayı küçük hücreli dışı komponentin çoğunlukla gözden kaçabilmesidir.^{5-8,12} Hage ve arkadaşları akciğer kanseri nedeniyle opere ettikleri 2115 hastadan 26'sının kombine akciğer kanseri olduğunu ve tüm

Tablo II. Uygulanan tedavinin özellikleri ve sağkalım süreleri

Hasta No	Evre	Kemoterapi rejimi	Radyoterapi (Gy/fr)	Cevap	Sağkalım süresi (ay)
1	Sınırlı hastalık	6 sisplatin+etoposid	45 Gy/300 cGy	Stabil hastalık	14
2	Sınırlı hastalık	6 sisplatin+etoposid	45 Gy/300 cGy	Tam cevap	56
3	Yaygın hastalık	6 sisplatin+etoposid	45 Gy/300 cGy	Stabil hastalık	8
4	Sınırlı hastalık	6 sisplatin+etoposid	45 Gy/300 cGy	Stabil hastalık	20
5	Sınırlı hastalık	6 sisplatin+etoposid	45 Gy/300 cGy	Tam cevap	Yaşıyor
6	Yaygın hastalık	4 sisplatin+etoposid	45 Gy/300 cGy	Tam cevap	Yaşıyor

akciğer kanserlerinin %1,2'sine karşılık geldiğini rapor etmişlerdir.⁴ Nitekim bizim hastalarımızın da hepsine bronkoskopik biyopsi ile tanı konuldu. Üç olguya histopatolojik olarak küçük hücreli+epidermoid, 2 olguya küçük hücreli+*large cell* ve bir olguya küçük hücreli+adeno kanseri tanısı konuldu.

Kombine tip KHAK'li olguların semptomları, tedavisi ve takibi KHAK gibidir. Kombine tip KHAK, KHAK gibi kısa sürede ikiye katlanma zamanı, yüksek büyüme fraksiyonuna sahip olması ve çok erken yaygın metastaz yapması nedeniyle, küçük hücreli dışı akciğer kanserinden ayrılır. Genellikle santral yerleşimlidir. Kemoterapi ve radyoterapiye çok duyarlı olmasına rağmen çok çabuk nüks eder ve 1–2 yıl içinde tedaviye dirençli hale gelir. Hemen daima sigara içenlerde görülür. Sigaranın en önemli etiyolojik neden olmasına karşılık asbeste, radyasyona maruz kalmak, radon gazı da sorumlu etkenler içinde yer alır.^{1,3,4,9,10,11} Olgularımızın hepsinde sigara öyküsü, bir olgumuzda asbest maruziyeti vardı. Kitleler santral yerleşimli idi.

KHAK'nin hızlı büyümesi ve erken metastaz yapması nedeniyle asemptomatik hastalara nadiren tanı konulmaktadır. Bu semptomların ortaya çıkışıyla tanı arasında geçen süre oldukça kısadır. Çoğu hastada tanı öncesi semptomlar 8 hafta içinde gelişir. Hastalar genellikle konstitüsyonel, pulmoner, ekstratorasik yayılım sonucu ve paraneoplastik hastalıklar ile ilgili şikâyetlerle başvurur.^{1,4,10,11,13} Hollen ve arkadaşları akciğer kanserli hastalarda semptom ölçeği kullanarak yaptıkları çalışmada, yorgunluğun en sık rastlanılan şikâyet olduğunu bildirmişlerdir. Azalmış fiziksel kapasite, öksürük, nefes darlığı, azalmış iştah, kilo kaybı gibi semptomları, hastalığın seyri boyunca çoğu hastada izlemişlerdir.¹⁴ Başka bir çalışmada ise olgularda %14 oranında hemoptizi olduğu rapor edilmiştir.¹⁵ Olgularımızda en sık tespit edilen semptomlar nefes darlığı, öksürük, kilo kaybı ve yorgunluktu. Tanıdan önceki semptom süresi ortalama 57 (50-67) gündü. Bulgularımız literatür ile uyumlu bulundu.

Tanı bronkoskopik biyopsiler, ince iğne aspiratları, kor biyopsiler ve sitolojiler ile elde edilen küçük örneklerle konulmaktadır. Doku tanısı konulan hastalardan evreleme için tam kan sayımı, biyokimya, batın ultrasonografisi, kontrastlı toraks bilgisayar tomografisi, kontrastlı kranyal magnetik rezonans görüntüleme ve kemik sintigrafisi istenmektedir. Klinik olarak başka bölge tutulumundan şüphe ediliyorsa o bölgelerin tutulumunun doğrulanması gerekir. Basitliği ve klinik yararlılığı nedeni ile KHAK evrelemesinde Veterans' Affairs Lung Study Group'un (VALSG) sınırlı ve yaygın hastalıktan oluşan ikili evreleme sistemi kullanılmaktadır. Başvuru sırasında hastaların %60-70'i yaygın evrededir.^{9,10,12,13,16} Olgularımıza tanı bronkoskopik biyopsi ile konuldu. Hiçbir olgumuza cerrahi tedavi uygulanmadı. Evrelemede 4 olgu sınırlı hastalık iken geri kalan 2 olgu yaygın hastalık idi. Başvuru sırasında genel olarak yaygın evrenin daha fazla görülmesine karşılık bizim olgularımızda sınırlı evre daha fazlaydı.

Sınırlı evrede hastalar genellikle kombine tedavi modaliteleri ile tedavi edilirken, yaygın evrede kemoterapi uygulanır. Platin bazlı rejimler, yüksek olan genel yanıt oranları ve daha uzun sağkalım sağlaması nedeniyle daha çok tercih edilmektedir. Sınırlı hastalıkta kabul edilen tedavi yaklaşımı ise 4-6 kür halinde uygulanan, platin temelli birden fazla ajanlı kemoterapi ile kombine edilen radyoterapiden oluşmaktadır. Kombine tip küçük hücreli akciğer karsinomunun küçük hücreli komponentinin tedaviye daha iyi cevap verdiği düşünülmektedir. Tedaviden sonra incelendiğinde küçük hücreli dışı komponentinin arttığı görülmektedir. Bundan dolayı kombine tip KHAK'nin çoğu kez kemoterapiye dirençli olduğu bildirilmiştir.^{11,12,13,16,17} Fushimi ve arkadaşlarının 175 KHAK'li olguyu inceledikleri çalışmada, primer bölgede kombine küçük hücreli-büyük hücreli kanser sıklığının otopside %14,3, biyopsi ve sitoloji örneklerinde %8,6 oranında olduğu görülmüştür. Bu çalışma sonucunda, primer saf hücreli akciğer kanserinin, kombine tipe progresyon gösterebileceği ve bunun uzak metastaz potansiyelini artırdığı gösterilmiştir.⁹ Kasimis ve arkadaşları 25 küçük hücreli karsinom olgusunu tedaviden önce ve sonra inceleyerek, olguları kemoterapiye cevap verenler ve vermeyenler diye ikiye ayırmışlardır. Sonuçta kemoterapiye cevap verenlerin %18'inin, cevap vermeyenlerin ise %71'inin küçük hücreli komponente sahip olduğunu bildirmişlerdir. Aynı şekilde tedaviyi takiben otopside %15–20 oranında kombine tip küçük hücreli karsinom bulmuşlardır.¹⁸ Olgularımızın hepsi KHAK'de uygulanan tanı ve tedavi yöntemleriyle takip edildi. Olgularımız hem kemoterapi hem de radyoterapi aldılar ve bu tedavileri iyi tolere ettikleri görüldü.

KHAK, kemoterapi ve radyoterapiye duyarlıdır ama nüks oranının yüksek olmasından dolayı uzun dönem prognozu kötüdür. Ortalama yaşam süreleri KHAK'de sınırlı hastalıkta 12-16 ay, yaygın hastalıkta 9-11 ay olarak rapor edilmiştir. Sınırlı evre küçük hücreli kanserlerinde kemoterapi ve radyoterapi ile 5 yıllık yaşam süresi %20'dir.^{2,5,8,10,13} Kombine tip akciğer kanserlerinin incelendiği çeşitli çalışmalarda, küçük hücreli dışı komponentin kemoterapiye daha az cevap verdiği, küçük hücreli komponentin ise daha iyi cevap verdiği düşünülmektedir.^{6,8,17} Bu durum novo bir tümörü veya daha önce tanımlanmamış bir küçük hücre dışı karsinom komponentinin varlığını düşündürmektedir. Kombine tip KHAK'nin prognozu, saf küçük hücreli akciğer kanserinden daha kötüdür. Bununla birlikte Hage ve arkadaşları, akciğer kanseri tanısı konulan 2115 hastada %1,2 oranında kombine tip akciğer kanseri olduğunu; küçük hücreli akciğer kanseri ile kombine tip arasında prognoz açısından fark bulunmadığını belirtmişlerdir.⁴ Mangum ve arkadaşları kombine ve pür küçük hücreli akciğer kanserinin prognozunun aynı olduğunu bildirmişlerdir.⁷ Radice ve arkadaşları ise, kombine tip KHAK'nin kemoterapiye daha az cevap verdiği ve yaşam süresinin daha kısa olduğunu açıklamışlardır.¹⁹ Olgularımızda kombine tip patolojide küçük hücreli dışı komponentin kemoterapiye di-

rençli olmasına rağmen, tedaviye cevap oranları yüksek bulundu. Ayrıca sağkalım sürelerinin de daha uzun bulunması, tedaviyi olumlu etkileyen başka parametrelerin olabileceğini düşündürdü.

Kombine tip KHAK nadir görülür. Kombine tip küçük hücreli akciğer kanserinin teşhisi, tedavisi ve takibi küçük hücreli akciğer kanserine benzemektedir. Klinik davranışı ve prognozunu daha iyi belirlemek için yapılacak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2005;366:1385-96.
2. Jänne PA, Freidlin B, Saxman S, Johnson DH, Livingston RB, Shepherd FA, et al. Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America. *Cancer* 2002;95:1528-1538.
3. Gaspar LE, Gay EG, Crawford J, Putnam JB, Herbst RS, Bonner JA. Limited-stage small-cell lung cancer (stages I-III): Observations from the National Cancer Data Base. *Clin Lung Cancer* 2005;6:355-360.
4. Hage R, Elbers JRJ, Riviere AB, Bosch MM. Surgery for combined type small cell lung carcinoma. *Thorax* 1998;53:450-453.
5. Schwartz AM, Henson DE. Diagnostic surgical pathology in lung cancer. *ACPP Evidence based Clinical Practise Guidlines* (2nd Ed). *Chest* 2007;132:79-93.
6. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink K, Harris CC. Tumors of the lung. In: *World Health Organization Classifications of Tumors, Pathology and Genetics, Tumors of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC, 2004:9:124.
7. Mangum MD, Greco FA, Hainsworth JD, Hande KR, Johnson DH. Combined small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989;7:607-612.
8. Yekeler H, Dağlı AF, Devci F, Karaoğlu A, Çobanoğlu B. Bronkoskopik fırça ve lavaj sitolojisi ile tanı konulan kombine tip primer akciğer karsinomu: Olgu sunumu, *FÜ Sağlık Bil. Der* 2004;18:243-246.
9. Fushimi H, Kikui M, Morino H, Yamamoto S, Tateishi R, Wada A, et al. Histologic changes in small cell lung carcinoma after treatment. *Cancer* 1996;77:278-283.
10. Patel AM, Dunn WF, Trastek VF. Staging system of lung cancer. *Mayo Clinic Proc* 1993;68:475-482.
11. Cooper S, Spiro SG. Small cell lung cancer. Treatment review. *Respirology* 2006;11:241-248.
12. Tokat AO, Yüksel C, Kumbasar Ö, Güngör A. Kombine küçük hücreli ve büyük hücreli akciğer kanseri ile Lambert-Eaton myastenik sendromu birlikteliği: Olgu sunumu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005;53:177-180.
13. Chute JP, Chen T, Feigal E, Simon R, Johnson BE. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer; perceptible progress. *J Clin Oncol* 1999;17:1794-1801.
14. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Potanovich LM. Quality of life assessment in individuals with lung cancer: testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *Eur J Cancer* 1993;29:51-58.
15. Sculier JP, Evans WK, Feld R, DeBoer G, Payne DG, Shepherd FA, et al. Superior vena caval obstruction syndrome in small cell lung cancer. *Cancer* 1986;57:847-851.
16. Cohen MH, Ihde DC, Bunn PA Jr, Fossieck BE Jr, Matthews MJ, Shackney SE, et al. Cyclic alternating combination chemotherapy for small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1979;62:163-170.
17. Özbudak İH, Gökhan GA, Özbilim G, Özbudak Ö, Özel E, Sarper A. Three cases of combined small cell lung carcinoma with the literature. *Turkish Journal of Pathology* 2008;24:174-178.
18. Sen F, Borezuk AC. Combined carcinoid tumor of the lung: A combination of carcinoid and adenocarcinoma. *Lung Cancer* 1998;21:53-8.
19. Radice PA, Matthews MJ, Ihde DC, Gazdar AF, Carney DN, Bunn PA, et al. The clinical behavior of "mixed" small/cell/large cell bronchogenic carcinoma compared to "pure" small cell subtypes. *Cancer* 1982;50:2894-902.