

Küçük Hücreli Akciğer Kanserlerinde Güncel Tedavi Yaklaşımı

*Orhan Seyfi SARDAS**

*Haluk KOÇ***

*Osman İLHAN***

*Hamdi AKAN***

Tüm dünyada olduğu gibi, Türkiye'de de akciğer kanserleri yeterince büyük istatistikî sonuçlar olmamasına rağmen ilk 5 kanser türü arasında yer almakta ve oran olarak %10-25 arasında bir sıklıkta görülmektedir. Bilhassa erkeklerde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (3,6,15).

Akciğer kanserlerinin etyolojisinde; sigara çok çarpıcı bir etkiye sahiptir. Bunun yanı sıra, bazı maddeler de; krom, nikel, asbestoz, mustard gazı, ionize radyasyon, arsenik, kömür tozları ve hava kirliliği de etyolojide suçlanmıştır (3,6,15).

Dünya Sağlık Teşkilatının son klasifikasyon şemasına göre, kötü huylu epitelyal akciğer tümörleri 8 grupta toplanmıştır (16):

1. Skuamöz hücreli karsinoma (epidermoid karsinoma)
 - a. Spindle celi karsinoma
2. Küçük hücreli karsinoma
 - a. Oat celi karsinoma
 - b. Intermediate tip
 - c. Kombine oat celi karsinoma
3. Adenokarsinoma
 - a. Asiner adenokarsinoma
 - b. Papiller adenokarsinoma
 - c. Bronşiol- alveoler karsinoma
 - d. Mukus oluşturan solid karsinoma
4. Large celi karsinoma
 - a. Giant celi karsinoma
 - b. Gearcell karsinoma
5. Adeno skuamöz karsinoma
6. Karsinoid tümör
7. Bronşial bez karsinomları
 - a. Adenoid kistik karsinoma
 - b. Mukoepidermoid karsinoma
 - c. Diğerleri
8. Diğerleri

* A.Ü Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı ve Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

** A.Ü.Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, ANKARA

Genel Patogenez

Genel olarak hangi malign tümör olursa olsun, değişik etkiler sonunda somatik DNA'nın transformasyon yada mutasyon yoluyla tümöral DNA'ya dönüştüğü bilinmektedir. Bu sonuç tipik mitozun atipik mitozla dönüşmesidir. Tipik mitoz, bütün dokuların bazal laminaları üzerinde yer alan ve diferansiyasyonla fonksiyonel hücreleri oluşturan germinatif epitel ile oluşmaktadır.

Bu geniş bakış açısıyla, tüm malign tümörlerin germinatif hücrelerden oluştuğu görülmektedir ki, akciğer kanserlerinde bu hücre, bronş mukozasında bazal tabaka, alveollerde tip II alveol hücreleri, plevra endotelinde mezotel hücrelerdir. Buna göre çeşitli tümöral diferansiyasyon örnekleri ortaya çıkmaktadır. Örneğin yassı epitel Ca'leri ve bunun subgrupları (zayıf, orta ve iyi diferansiyasyon tipleri), adeno Ca ve subgrupları (zayıf, orta ve iyi diferansiyasyon tipleri), indiferansiyasyonlu tümörler (küçük ve büyük hücreli tipleri), bronşioalveoler Ca ve mezotelyomalar oluşmaktadır.

Epidermoid karsinoma: %45-50 oranında görülürler. Bronş epitel bazal membranına paralel yer alan bazal hücrelerden ürerler. Merkezi lokalizasyon ve lokal invazyon gösterirler ve diğer histolojik tiplere nazaran daha az metastaz yaparlar.

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK): %25-30 oranında görülürler. Bronş mukozasında yer alan, muhtemelen nöroektodermal orijinli Kulchitsky tipi granüler bazal hücrelerden köken alırlar. Bu hücre orijini yüzünden endokrin ve kemoreseptör fonksiyonlar gösterebilirler

(Paraeneoplastik Sendromlar) (25). Bu tip kanserlerin gelişimi oldukça hızlıdır. Sıklıkla akciğer periferinde lokalize olmakla beraber, hematogen yayım yanında hilusa ve mediastene erkenden yayılarak göğüs içinde de büyük kitlelere yol açabilirler. Metastaz yeri sıklıkla beyin, kemik, kemik iliği, karaciğer ve surrenal glanddır. Tedavi edilmezse veya eğer sadece cerrahi girişim uygulanmışsa prognoz çok kötüdür. Radyoterapi ve kemoterapiden fayda görür. Cerrahi olarak rezektabl görünen olgularda bile operasyon sırasında sıklıkla hematogen uzak mikrometastaz odakları bulunabilmektedir (8,15).

Adenokanser: %2()-25 oranında görülür. Bronş epitelinin müsin salgılayan bezlerinden veya daha nadir olarak da bronkoalveoler epitelden köken alır. Bu tip kanserler, genellikle periferik lokalizasyonlu, çapı 4 cm den küçük nodüller olarak görülürler ve gelişmeleride oldukça yavaştır. Sıklıkla plevraya ve skalen lenf nodlarına yayılma gösterir. Sigara içme alışkanlığının en az etkili olduğu gruptur. Kadında veya erkekte görülme sıklığıda birbirine yakındır (6,15).

Büyük Hücreli Anaplastik Kanser: %8-10 oranında görülür. Hem periferik, hem santral lokalizasyonlu olabilir. Oldukça hızlı gelişirler ve hızı yayılırlar (6,15).

Bronş Kanserinin Devreleri (21):

T N M sistemine göre bronş kanserleri şöyle sınıflandırılabilir;

- TO :Primer tümöre ait bulgu yok.
 Tx :Bronkopulmoner sekresyonda malign hücre var, fakat radyolojik veya bronkoskopik kanıt yok.
 T IS in situ kanser.
 T1 :Büyük çapı < 3sm., akciğer dokusu veya viseral plevra ile çevrili, bronkoskopide lob bronşunun proksimal ucuna kadar yayılma göstermeyen tümör.
 T2 :Büyük çapı >3 cm., veya viseral plevraya yayılmış, ya da hilusa kadar yayılarak, atelektazi veya obstrüktif pnömoniye neden olan herhangi bir büyüklükteki tümör.
 T3 :Pareyatal plevra, göğüs duvarı, diafragma, mediasten ve bunun kapsadığı komşu bölgelere direkt yayılma gösteren, veya bronkoskopide karinanın distalinde 2 cm den daha yakın mesafeye kadar yayılan yada bir hemitoraksın tümünde atelektazi veya obstrüktif pnömonitiz geliştirecek büyüklükte bir tümör.
 NO :Bölgesel lenf bezlerinde yayılma yok
 N1 :Peribronşiyal veya aynı taraf hilus bezlerinde ya da her ikisinde metastaz, bulunması
 N2 :Mediastende lenf bezi tutulumu

MO:Uzak metastaz yok

M1:Skalen, boyun, karşı taraf hilus lenf bezlerine veya bemyin, kemik, karaciğer yada karşı akciğerde uzak metastazlar.

T1s	NO	MO	
T1	NO	MO	I. EVRE
T1	N1	MO	
T2	NO	MO	
T2	N1	MO	II. EVRE
T3	N veya	N	
N 2	+ T veya	M	III. EVRE
M 1	+ T veya	N	

Tedavi Yöntemleri

Ancak az sayıdaki hastaya cerrahi tedavi şansı uygulanabilmektedir. Burada tam anındaki tümörün yaygınlığı manipülasyonakontrendikasyon göstermektedir. Supraklaviküler ve karşı taraf mediastinal lenf nodülü metastazı olan vak'alarda cerrahi uygulama kontrendikedir. Aslında aynı tarafta mediastinal lenf düğümü bulunan hastalar da cerrahi sınır dışında bulunurlar. Ancak özellikle yassı hücreli Ca'da, uzak metastaz yoksa, mediastinal lenf nodülü disseksiyonu ve radyoterapi ile daha uzun bir yaşam şansı yakalanabilmektedir.

Radyoterapi akciğer kanserinde tedavi ve palyasyon amacıyla kullanılabilir. Radyoterapi tedavi amacı ile cerrahi yaklaşım düşünülmeyen I. ve II. evredeki KHAK dışındaki olgularda kullanıldığında etkilidir. Diğer yandancerrahi tedavi görmüş hastalarda da bu amaçla kullanılabilir. Tedavi sırasında tüm tümör alanı, radyoterapi sahasına alınır. Bu alan marjinal nükslerin önlenmesi için görülen tümör alanının 2-3 sm. dışına kadar uzatılmalıdır.

Merkezi lezyonlarda hilus ve mediasten tek taraflı olarak radyoterapi alanına alınır. Apikal tümörlerde, aynı taraf supraklaviküler sahada ışınlamaya alınmalıdır.

Merkezi lezyonlarda hilus ve mediasten tek taraflı olarak radyoterapi alanına alınır. Apikal tümörlerde, aynı taraf supraklaviküler saha da ışınlamaya alınmalıdır.

Önerilen doz günde 200 rad. dan total 4500-5000 rad.dır.

Akciğer Kanserlerinde Kemoterapi

İleri akciğer kanserlerinde tedavi şekli kemoterapidir.

Kemoterapi: Küçük hücreli akciğer kanseri, çok defa daha tanı sırasında yayılma gösterdiğinden, bilhassa bu grupta iyi sonuç vermektedir. Bilhassa lokal hastalığı kontrol etmek için radyoterapi ile birlikte kullanıldığında daha etkili olmaktadır.

Küçük hücreli akciğer kanserinde her evrede kemoterapi endikasyonu vardır.

Küçük hücreli akciğer kanseri tedavi edilmezse ortalama yaşam 6-17 hafta kadar olup, sadece cerrahi tedavi uygulanırsa, 5 yıllık yaşam %0,5 in altındadır (20). Randomize çalışmalarda, sınırlı hastalığı olan KHAK'nde, sadece radyoterapinin tek başına uygulanan cerrahi tedaviye üstünlüğü gösterilmiştir. Bununla birlikte bu hastalarda da ortalama yaşam oldukça kısa, ortalama 10 ay kadar olup, 5 yıl yaşayan hasta sayısında %1-5 kadardır (11). Devreye sistemik kemoterapinin girmesiyle çarpıcı sonuçlar elde edilmektedir. Sistemik kemoterapi uygulanan **büyük** hasta gruplarını içeren randomize çalışmaların sonuçları, daha önce cerrahi tedavi yapılanlara göre farklı yaşam sonuçları vermiştir (9). KHAK'nin preoperatif olarak tanı alması, torakotomi için bugün artık kontrendikasyon kabul edilmektedir (4).

KHAK'nde sadece radyoterapi ile, sadece kemoterapi uygulananın mukayesesinde ise yine sistemik kemoterapi üstünlük göstermektedir. Bir çalışmada radyoterapi + sistemik kemoterapi uygulanan KHAK'li hastalarda ortalama yaşam 9-10 ay iken, sadece radyoterapi ile 5-6 aylık bir süre elde edilmiştir (18). Özet olarak; KHAK diğer birçok solid tümörün tersine, erken evrelerde bile tam alsa, sistemik kemoterapi seçilmesi gereken ana tedavi yöntemidir. Deneysel çalışmalarda, in vitro hücre kültürlerinde çoğalma hızı çok süratli olan tümör hücrelerinin ikilerime katsayıları ("doubling time") çok hızlı, mitotik indeksleri de çok yüksek bulunmuştur. Bu agresif biyolojik davranış biçimi, erkenden metastazlar oluşturması bakımından, seçilen tedavi yöntemi olan sistemik kemoterapiye destek oluşturmaktadır (1),

KHAK'nde sınırlı hastalık deviminden, toraksa sınırlı kalan olguları» yaygın hastalık durumun-

dan ise, toraks dışına yayılmış olguları anlamaktayız.

KHAK'nde cerrahi tedavi ancak toraksa sınırlı kalan hastalarda, kemoterapi eşliğinde kullanılabilir.

İlk kez 1979'da GREEN ve arkadaşları (13) yaygın hastalığı bulunan KHAK'nde, 3 kürük tek ajan (siklofosfamid) uygulaması ile, plasebo alan gruba göre 2 kat fazla bir yaşam süresi elde etmişlerdir.

Tek ajan kemoterapisi, KHAK'nde objektif tümör gerilemesi sağlamasına rağmen nadiren tam remisyona yol açabilmektedir. Kombine kemoterapi ise %40-85 tam tümör cevabı (tam remisyon) sağlayabilmektedir. Literatür bilgisine göre kombine kemoterapi, tek ajan tedavisine göre 10 kat daha fazla etki yapabilmektedir diyebiliriz.

Tek ajan olarak KHAK'nde etkili olan sitostatikleri şöyle sıralayabiliriz (6,15).

Akciğer Küçük Hücreli Kanserinde Tek Ajana Cevap Oranları

İL A C	HASTA SAYISI	CBVAP CEVAP(%)
-VP-16(Ktopside)	29	43
-Vincristine	43	42
-Menelorethamine	80	39
-Cyclophosphamide	307	32
-Cyclophosphamide (Yüksek doz.)	23	70
-Adriamycin	86	27
-Hexamethylmelarnine	83	26
-Methotrexate	110	26
-Procarbazine	44	25
-CCNU/BCNU	63	21
-Oisplatin	54	17

Kombine kemoterapi şemaları ile daha yüksek oranda objektif cevap elde edildiği randomize çalışmalarla ortaya konulduktan sonra, bilhassa siklofosfamid içeren üçlü tedavi protokollerinden alınan sonuçlar yayınlanmaya başlamıştır. Genellikle 3 kür uygulanan bu şemalarda, daha sonraları standart dozların, özellikle siklofosfamid dozunun arttırıldığı intansif protokoller geliştirilmiştir (Siklofosfamid standart olarak 500-700 mg/m² dozda, intansif şemalarda ise 1000-1500 mg, m² dozda kullanılmıştır) (5). Bu şekilde siklofosfamid dozunun yüksek tutulduğu protokoller

ile objektif cevap oranı %80 lere ve üstüne çıkmaya başlamıştır.

Kullanılan başlıca kemoterapi protokolleri ve sağladıkları cevap oranlarını şu şekilde özetleyebiliriz:

CMC-VAP PROTOKOLÜ: (5)

I. Birinci hafta: (CMC Tedavisi)

— Siklofosfamid	1500 mg/m ² iv.	1. ve 22. gün
— Metotreksat	15 mg/m ² po.	1.4.8.11,22.25.29. ve 32. günler

-CCNU **100 mg/m² po.** 1.gün

II. İkinci 6 hafta:

— Vinkristin	1,4 mg/m ² iv.	1 ve 21. gün
— Adriamisin	60 mg/m ² iv.	1. ve 21. gün
— Prokarbazin	100 mg/m ² po.	1-10. günler ve 22-31. günler arasında

III. İDAMI; TEDAVİSİ olarak : (CMC)

— Siklofosfamid	500 mg/m ² iv.	(Aynı günlerde)
— Metotreksat	10 mg/m ² po.	(Aynı günlerde)
-CCNU'	50mg/m ²	(Aynı günlerde)

ve normal dozlarda VAP (ikinci 6 haftalık dozlarda ve sürelerde).

(1 yıl dolayında komplet cevap almaya kadar veya toksisite sınırına ulaşılan kadar sürdürülür).

(Objektif cevap oranı %67-95).

CAV PROTOKOLÜ: (12)

I. Başlangıç kemoterapisi

-Siklofosfamid	1000mg/m ² iv.	1. gün
— Adrimisin	40 mg/m ² iv	1. gün
-Vinkristin	14 mg/m ² iv.	1. gün

(21. günde bir 6 kür uygulanır ve 18 hafta sürer).

Bu tedaviye ilaveten 1. günde 300 rad olmak üzere 300 rad göğüs ışınlanması da başlanır.

II. İdame tedavisi olarak

a) VP-16	200mg/m ² iv.	1. ve 8. gün
	ilekzametilmelamin 8 mg/kg	1-14. günler arası po.

30. günde bir, 3 kür uygulanır
(Objektif cevap oranı 9<65%).

CAVP-16 PROTOKOLÜ: (2)

I. Başlangıç kemoterapisi:

Siklofosfamid	1000 mg/m ² iv.	1. gün
Adriamisin	45 mg/m ² iv.	1.gün
VP-16	50 mg/m ² iv.	1-5. günler arası

21. günde bir 3 kür uygulanır.
(Radyoterapi uygulamaksızın)

II. İdame tedavisi olarak

CCNU	75 mg/m ² po.	1. gün
Metotreksat	40 mg/m ² iv.	1ve 21. günler
Vinkristin	1 mg/m ² iv.	1ve 21. günler
Prokarbazin	75 mg/m ² po.	1-5. günler ve 21-25. günler arası

(6 haftada bir CAVP-16 ile dönüşümü olarak, idame tedavisi 3 kür uygulanır).

CCMV PROTOKOLÜ: (14)

Siklofosfamid	1000 mg/m ² iv.	1. gün
CCNU	70 mg/m ² po.	1.gün
Metotreksat	20 mg/m ² po.	18. ve 21. günler
Vinkristin	14 mg/m ² iv.	1,8,15 ve 22 günler

4 haftada bir 6 kür uygulanır. Bazen Adriamisin + VP-16 ile alterne olarak, bazen de, vak'a progresyon gösteriyorsa sadece Adriamisin + VP-16 ile devam edilir.

Adrimisin	30 mg/m ² iv.	1.gün
VP-16	100 mg/m ² iv.	1-4. günler arası

(4 haftada bir vak'a'nın prognozuna göre)

Bu protokelle birlikte radyoterapi uygulandığında sonuçlarda bir fark görülmemiştir.

CIS-PLATİN + VE-16 PROTOKOLÜ: (8)

Cis-platinum	20 mg/m ² iv.	1 ve 5 günler arasında
VP-16	80 mg/m ² iv	1 ve 5 günler arasında

(4 haftada bir 6 kür uygulanır)

Objektif cevap oranı %71-94 arasındadır.

KHAK'nde Genel Tedavi Politikası (3)

I.Kademe:Histopatolojik tanının doğru konulması;

Bunun için patologa uygun doku örneği gönderilmesi ve yeterli klinik bilgi verilmesi gerekmektedir.

KHAK veya diğer akciğer kanserli arasında ayırım yapma patoloj tarafından güçlük arz ediyor, elektron mikroskopik bulgulara, biyokimyasal veya immünolojik marker'ların incelenmesine de gerek duyulabilir. Bilhassa nöron spesifik enolaz (NSE)'m KHAK'nde, hastalık yaygınlığına paralel olarak arttığı ve tanıda değerli bir marker olarak kullanılabilir. (1). Yine KHAK'i hücre membranındaki glikolipit yapılar karşı etkili olabilen SMİ ismi verilen bir monoklonal antikor geliştirilmiş ve bu tedavi edilmemiş KHAK'li hastaların %47 sinde serumda tesbit edilebilirken, sağlıklı kişilerde %2 oranında ve diğer akciğer kanserlerinde %3 oranında belirlenmiştir.

APUD (Amine precursor uptake and decarboxylation) kökenli Kultchinsky hücreleri primer odakta veya metastaz bölgelerinde, ACTH, ADH

gibi ektojik peptid salgılanmasına da yol açabilmektedirler (1). Bu belirtilenler tanıda destekleyici unsurlar oluşturabilirler.

2. Kademe:Hastalığın evrelendirilmesi:

KHAK'de belirlenen evreye göre tedavi politikası değişmeyeceği halde, sınırlı hastalık durumunda, yüksek cevap oranı ve uzun süreli yaşam elde etmek olanağı bulunduğundan, prognostik bir faktör olarak evrelmeye ihtiyaç vardır. Bugün için göğüste sınırlı bulunan bir KHAK'nde göğüs ışınlaması kombine kemoterapi programına eklenmektedir.

3.Kademe:Hastanın performans durumunun belirlenmesi:

Hastalığın evrelendirilmesinin yanısıra, seçilecek kemoterapi programının düzenlenmesi açısından çeşitli sistemlerinde (pulmoner, kalp, böbrek, karaciğer, hematopoetik sistemler gibi) değerlendirilmesigereklidir.

4.Kademe:Seçilen inisyel kemoterapi şemasının uygulanması:

Hasta bu süre içerisinde sıkı olarak mümkünse klinikte izlenmelidir. İnisyel kemoterapi bitiminde hastalık durumu ölçülebilir primer lezyonlar açısından atekrar değerlendirilir ve WHO kriterlerine göre objektif cevap oranı (tam veya kısmi cevap şeklinde) ölçülür. Paraneoplastik sendromun laboratuvar yansımaları (örn.hiponatremi, 5 hidroksiindol asetik asit (5 HLA) ölçümü, plazma kortizol ölçümü gibi...) varsa tedavi sonrası bunlar tekrar edilir.

5.Kademe: İdame Tedavisi; Tüm bunları takiben tam cevap veren hastalarda 6-12 aylık bir süre için yukarıda verilen idame şemalarından biri verilir. Bitiminde hastalar tam remisyonda kalırlarsa, kemoterapi genellikle durdurulur. Bu süre sonunda cevapsız kalan hastalar veya progresyon gösteren hastalar, non-kros aktivite gösteren ajanlarla alterne "sandwich" tedavisine alınabilirler.

6.Kademe:Profliktik kafa ışınlaması sorunu; Uygulanan kemoterapi protokolleri ile tam remisyona ulaşan hastalara, mutlaka profilaktik kafa ışınlaması yapılmalıdır.

Eğer inisyel kemoterapi şeması sırasında tümör progresyonu belirlenirse, uygulanan protokol kesilerek yeni bir şemaya geçilmelidir.

Göğüste veya diğer kritik bölgelerde tedavi altında progresyon saptanırsa, başlangıçta radyoterapi programlanmamışsa, göğüsteki tümör kitlesine tam doz (yaklaşık 4000-5000 rad) ışınlama yapılmalıdır.

1979-1988 arası yürütülen klinik çalışmalarda, genellikle siklofosfamidin içinde bulunduğu üçlü kombine kemoterapi ile indüksiyona başlanan hastalarda, ikinci aşama olarak otolog kemik iliği transplantasyonu koruyuculuğunda, çok yüksek doz kemoterapi şeması kullanımı içeren randomize çalışmalar yapılmıştır. Bu şekilde; KHAK'nin biyolojik davranışı gözönüne alınarak en yüksek klinik tümör cevabı elde edilmeye çalışılmıştır. Bu konu halen güncelliğini korumaktadır (7,17,2,24).

1984-198 yılları arasında yukarıda verilen tedavi protokolleri ile gerileme sağlanamayan KHAK'ında bilhassa cis-platinumun majör kemoterapötik olarak kullanıldığı tedavi rejimleri geliştirilmiştir. Burada germ hücreli tümörlerdeki gibi Cis-platin + Vinblastin + Bleomisin'e (PVB) cevapsız kalındığı durumlarda cis-platin + VP-16 kombinasyonu ile olumlu tümör cevabı alındığı da göz önüne alınarak; böylesi KHAK'de cisplatin + VP-16 kombinasyonu ile %50'ye yakın objektif tümör cevabı elde edilmiştir (7). Cis-platin + VP-16 kombinasyonunda görülen önemli sinerjik tümörosidal etkiden cesaretle ilk seçenek olarak da bu kombinasyon denenmiş ve %71 - %94 oranında objektif cevap elde edilmiştir (bunların %30-53'ü tam remisyonda (8).

Yine cis-platin + VP-16 kombinasyonunun CAV protokolü ile alterne edilerek yapılan klinik çalışmalarda da yaygın hastalık bulunan gruplarda, sadece CAV'a göre daha anlamlı cevap oranları elde edilmiştir (10).

KHAK'nde Tam İyileşme Şansı

Yukarıda belirtilen tedavi stratejileri uygulanarak, tam iyileşme şansı elde edilebilen KHAK'i olguları var mıdır? Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü 3 yıl üzerinde komplet remisyonda bulunan hastaları iyileşme olarak kabul etmektedir. Büyük merkezlerin kayıtlarına dayanılarak, başlangıçta sınırlı hastalığı bulunan olguların %15'inin yaygın hastalık tablosu bulunan olguların ise %2,3'nün (iki grupta toplam olarak %8 olgu) bu safhaya ulaştıkları belirtilmektedir (19).

KHAK'nde İmmünoterapinin Yeri

KHAK'nde gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu, ienfoblastik transformasyon ve diğer immündaagnostik yöntemlerle yapılan incelemelerde hastaların immünsüpresyonda oldukları gösterilmiştir (22).

Bu hastalarda BCG ve Corynebacterium Parvum ile yapılan immünoterapinin, standart kemoterapi şemalarına eklenmesiyle farklı sonuçlar elde edilmemiştir. Bugün için klinik çalışmalar dışında, immünoterapinin KHAK'nde kullanılmasının yarar getirmeyeceği vurgulanmaktadır (3).

1. Abrams J, Döyle AL; Aisner J, : Staging, prognostic factors, and special considerations in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 15(3): 261-277,1988.
2. Aisner J, Whitacre M, Van Echo DA, et al: alternatig noncross resistant combination chemotherapy for small cell carcinoma of the lung. *Proc ASCO* 21: 453, 1980.
3. Berk AÖ: Onkolojide Genel İlkeler, Tedavi Olanakları. GATayayınları, Ankara pp: 297-320,1986.
4. Bunn PA, Cohen MU, Ihde DC, et al: Advances in small cell carcinoma. *Ca cer Treat Rep* 61: 333-342,1977.
5. Cohen MH, Ihde DC, Bunn PA, et al: Cyclic alternating combination chemotherapy of small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 63: 163-170, 1979.
6. De Vita VT; Helman S, Rosenberg SA: *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. JB Lippincott Company. Philadelphia pp: 396-462, 1982.
7. Einhorn i l: Cisplatin plus VP-16 in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 13 (3): 3-4 1986.
8. Ethhorn LH: Initial therapy with Cisplatin plus VP-16 in small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 13(3): 5-9 1986.
9. Einhorn LH; Bond WH, Hornback N; et al: Ix>ng-tem results in combined modality treatment o small cell carcinoma of the lung *Semin Oncol* 5:309-313,1978.
10. Evans WK, Held R; Murray N, et al: The use of VP-16 plus cis-hlatin during induction chemotherapy for small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 13(3): 10-16, 1986.
11. Hox W, Scadding JG: Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-cell carcinoma of bronchus. Ten-years follow-up. *Lancet* 2;63-65, 1973.
12. Greco HA; Richardson RL; Schulman SF et al: Treatamnt of oaüt cell carcinoma of the lung: Complete remissions, acceptable complications, and improved survival. *Br Med J* 2:10-11,1978.
13. Green RA, Humphrey E; Close H et al: Alkylating agent in bronchogenic carcinoma. *Am J Med* 46:516-525, 1969.
14. Hansen HH, Dombemowsky P, Hansen M, et al: Chemotherapy of advanced small cell anaplastic carcinoma. *Ann Int Med* 89: 177-181, 1978.
15. Haskell CM: *Cancer Treatment*. WB Saunders Company Philadelphia pp: 180-192, 1985.
16. Hinson Kew, Miller AB, Tall R: An assessment of the World Health Organisation Classification of the histologic typing of lung tumors applied to biopsy and resected materiel. *Cancer* 35: 399-405,1975.
17. Humblet Y, et al: Late intensification chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in selected small-cell carcinoma of the Lung. *J Clin Oncol* 5(12): 1864-1873,1978.
18. Mathiessen W: Controlled clinical trial of radiotherapy alone, against radiotherapy plus chemotherapy in small cell carcinoma of the lung. *Scand J Respir Dis* 192: 209-211, 1978.
19. Matthews MJ, Rozenweig M. Staquet MJ, et al: Long-term survivors with small cell carcinoma of the lung. *Eur J Cancer* 16:527-531,1980.
20. Mountain CF: Clinical biology of small cell carcinoma: Relationship to surgical therapy. *Semin Oncol* 5:272-279, 1978.
21. Mountain CH, Carr DT, Anderson WAD.: A system for the clinical staging of lung cancer. *Am J Roentgenol* 120: 130-138, 1974.
22. Sarna GP, Lowitz BB, Haskell C et al: Chemoimmunotherapy for unresectable bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 62: 681-687, 1978.
23. Spitzer G, Haha P, Valdiviesco M, et al: High doseintensification therapy with autologous bone marrow support for limited small cell bronchogenic carcinoma. *J clin Oncol* 4:4-13 1986.
24. Sardaş OS; Uysal VA; Koç H ve ark.: Konvansiyonel kemoterapiye dirençli solid tümörlerde yüksek doz kemoterapi ve otolog kemik iliği transplantasyonu (ilk uygulama sonuçları) XX. Ulusal Hematoloji Kongresi Tebliğ Özetleri Kitabı, Ankara 1988.
25. Tischler AS: Small cell carcinoma of the lung: Cellular origin and relationship to other neoplasm. *Semin Oncol* 5:244-252,1978.