

40019

T.C.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
Prof.Dr.Ayfer HAYDAROĞLU

**EVRE-III KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER
KANSERLERİNDE EKSTERNAL RADYOTERAPİ İLE KOMBİNE
ENDOBRONŐIAL HDR BRAKİTERAPİ**

Dr.Yavuz ANACAK

Uzmanlık Tezi

Tez Yöneticisi

Prof.Dr.Ayfer HAYDAROĞLU

İzmir-1994

İÇİNDEKİLER

sayfa no:

I.	GİRİŞ VE AMAÇ	1
II.	GENEL BİLGİLER	
	1. Tarihçe	3
	2. Akciğer Kanseri	5
	a. Epidemiyoloji	5
	b. Klinik Bulgular	5
	c. Tanı	5
	d. Histoloji	6
	e. Evreleme	7
	f. Tedavi	9
	3. Brakiterapi	11
	4. Endobronşial Brakiterapi	13
III.	GEREÇ VE YÖNTEM	15
	1. Eksternal radyoterapi	17
	2. Brakiterapi	18
	3. İzlem	21
	4. Değerlendirme	21
IV.	BULGULAR	23
	1. Olgulardan Örnekler	31
V.	TARTIŞMA	39
VI.	SONUÇLAR	54
VII.	ÖZET	55
VIII.	KAYNAKLAR	56

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri Türkiye'de ve tüm dünyada en sık görülen kanser türlerinden olup, kanser ölümleri içinde de ilk sırayı almakta ve görülme sıklığı giderek artmaktadır (17,20,28,37). Erken evrelerde yakalandığında cerrahi ile kür elde etme şansı yüksek olduğu halde (17,21,28,38) ne yazık ki tanı anında çoğu hastada primer tümör çevre doku ve organları invaze etmiş, mediastinal ve/veya supraklavikuler lenf bezlerini tutmuş, cerrahi rezeksiyon sınırlarını aşmıştır(4,16,17,21,28). Küçük hücreli akciğer kanseri bir yana bırakıldığında bu hastalarda başlıca tedavi seçeneği radyoterapidir(4,14,39). Akciğer kanseri ile radyasyon dozu arasında belirgin doz-yanıt ilişkisi olduğu bilinmektedir(14,17,39), ancak tümörün etrafındaki sağlam akciğer dokusunun ve çevre organların radyasyona duyarlılığı nedeniyle tedavi dozu 60-65 Gy'i aşmamakta ve inoperabl hastalarda bu dozlarla tümörü tamamen yoketmek mümkün olmayıp, elde edilen 2 yıllık yaşam oranları %10-20 arasında değişmektedir(4,10,15,17).

Çevredeki sağlam doku ve organlar korunarak tümör üzerine yüksek dozların verilmesi başarı şansını arttıracaktır(15). Bunu sağlayabilecek en etkili yöntemin brakiterapi olduğu kabul edilmektedir. Brakiterapi radyoaktif kaynakların doku içine veya vücut boşluklarına yerleştirilmesi yoluyla tümöre yüksek dozlar verilmesini sağlarken kaynaklar etrafında hızlı doz düşümü nedeniyle çevre dokuların aldığı dozun minimumda kalmasını sağlayan bir yöntemdir. Akciğer kanserinde önceleri interstisyel implantasyonlar şeklinde başlayan brakiterapi uygulamaları(7,28,53), son yıllarda yüksek doz hızlı(HDR) kaynakların geliştirilmesi, kaynak boyutlarının birkaç milimetreye indirilebilmesi sonucu endobronşial uygulamalara olanak vermiş, brakiterapi özellikle endobronşial komponenti olan ileri evre akciğer kanserlerinde giderek daha yaygın kullanılan bir yöntem olmuştur(2,30,57).

Endobronşial brakiterapi ile bugüne dek yapılan çalışmaların hemen tamamında yüksek palyasyon oranları bildirilmekle beraber(4,5,11,12,18,24,31,47), eksternal radyoterapiyle kombine edilip yüksek tedavi dozlarına çıkılarak küratif amaçlı kullanımına ilişkin çalışmalar sınırlıdır ve lokal kontrol oranlarında artışa, yaşam sürelerinde uzamaya neden olup olmadığı henüz tam olarak bilinmemektedir(4,12,42,55,64).

Bu çalışmada eksternal radyoterapi ile kombine edilen endobronşial brakiterapinin inoperabl nonmetastatik (Evre-III) küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde lokal kontrol oranlarında artışa, yaşam sürelerinde uzamaya neden olup olmadığı ve yöntemin yan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.



II. GENEL BİLGİLER

1.TARİHÇE

"X" ışınlarının 1895'te W.Konrad Roentgen tarafından keşfinden hemen sonra 1896'da Curie'ler radyumu bulmuşlar, yüzyılın başlarında radyum kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve kısa bir süre içinde çeşitli brakiterapi teknikleri geliştirilerek birçok vücut bölgesine uygulanabilir hale gelmiştir(40).

İlk endobronşial brakiterapi uygulaması muhtemelen 1921'de Yankauer tarafından gerçekleştirilmiştir. Yankauer rijid bronkoskop yoluyla tümöre radyum kaynakları yerleştiği bir olguyu ancak 1929'da yayınlamıştır (36). Bindokuzyüz-otuzüçte Graham ve Singer torakotomi sırasında tümöre radon²²² implante ederek tedavi ettikleri olguları yayınlamış(53), yine aynı yıl Kernan rijid bronkoskop yoluyla trakea ve ana bronş tümörlerine radon²²² yerleştirerek tedavi ettiği 10 olguyu bildirmiştir(36).

Sonraki yıllarda implantasyon ve dozimetri sistemlerinin geliştirilmesi, radyoaktif Iridyum¹⁹² tellerinin kullanıma girmesi brakiterapinin pekçok organ tümöründe başarıyla kullanılmasına neden olurken ,teknik zorluklardan dolayı akciğer brakiterapisi sınırlı kalmış, 1980'lere dek interstisyel implantasyon yönteminin kullanıldığı birkaç çalışma dışında kullanım alanı bulmamıştır(20,36).

Teknolojik ilerlemeler sonucu 1970'lerde çok küçük boyutlu yüksek doz hızlı (HDR) Ir¹⁹² kaynakların geliştirilmesi , uzaktan kumandalı sonradan yüklemeli sistemlerin geliştirilerek "stepping source" tekniğinin kullanıma girmesi tedavi ekibinin radyasyon riskini minimuma indirmiş, radyoaktif kaynakların vücudun hemen her noktasına uygulanabilmesi olanaklı hale gelmiştir. Bu gelişmelerden kaçınılmaz olarak akciğer brakiterapisi de etkilenmiş, 1983'te sonradan yüklemeli kateterler aracılığıyla endobronşial brakiterapi uygulanan ilk olgular Mendiondo tarafında yayınlanmıştır(53).

2.AKCIĞER KANSERLERİ

a) Epidemiyoloji

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanser türlerinden biri olup (17,28,37), görülme sıklığı bakımından ülkemizde erkeklerde ilk sırayı almaktadır. Akciğer kanserine yolaçan en önemli etyolojik ajanın sigara olduğu bilinmekte, hemen tüm etyolojik çalışmalar sigaranın akciğer kanserine neden olduğu konusunda birleşmektedir. Sigara dışında hava kirliliği, radon ve çeşitli kimyasal karsinojenler etyolojik ajan olarak suçlanmaktadır(6,21).

b) Klinik Bulgular

Akciğer kanserinden kuşulanılmasına yolaçan başlıca semptomlar öksürük, hemoptizi, dispne, sırt ve göğüs ağrısıdır. Bu semptomlar diğer birçok hastalıkta da sıklıkla görüldüğü için hasta ve hastayı gören hekimler tarafından başlangıçta önemsenmeyebilir, özellikle öksürük çoğunlukla sigaraya bağlanır, dolayısıyla tanı konduğunda hastaların büyük çoğunluğu ileri evrelere ulaşmıştır(6,16,17,21,28).

c)Tanı

Akciğer kanseri tanısı akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi kesitleri, bronkoskopi ve bronkoskopik veya transtrakeal biopsi ile konur, balgam sitolojisinde de tümör hücreleri görülebilir(6). Akciğer kanserinden kuşulanılmasına neden olan semptomlar nedeniyle ya da başka bir nedenle çekilen akciğer grafisinde akciğer kanseri tanısı konulabilir. Evrelendirme, tedavi seçimi ve radyoterapi planlaması nedeniyle bilgisayarlı tomografi mutlaka çekilmelidir. Histolojik tanının konması, özellikle küçük hücreli akciğer kanserinin ekarte edilmesi tedavi seçimi açısından son derece önemlidir(21).

d) Histoloji

En yaygın görülen akciğer kanseri tipi epidermoid karsinomdur, hastaların %50'si epidermoid karsinom tanısını alırlar, adenokarsinom %20, büyük hücreli karsinom %10 ve küçük hücreli karsinom %20 oranında görülür (21). Bu tiplerden küçük hücreli karsinom bir tarafa bırakılırsa diğerleri yayılım, metastaz , tedaviye yanıt ve prognoz açısından benzer özellikler taşırlar, bu nedenle akciğer kanseri başlıca küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanserleri olarak iki gruba ayrılarak incelenir. Küçük hücreli akciğer kanseri çok hızlı metastaz yapması , kemoterapiye duyarlılığı ve prognozunun çok daha kötü olması nedeniyle diğerlerinden ayrılır(6,21).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde erken evrelerde cerrahi ile %20-30 kür elde etmek mümkündür, ancak ileri evre hastalıkta başlıca tedavi seçeneği kemoterapidir ve kombine kemoterapi şemaları ile sınırlı hastalıkta %30-40 ve ileri evrelerde %15-20 kür sağlamak mümkündür. Kemoterapiye erken yanıtın iyi olmasına rağmen hastalık 10-12 ay içinde çoğunlukla nüks eder ve ortalama yaşam süresi 8-10 ayı geçmez(6,56).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri başlıca epidermoid karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomdan oluşur. Köken aldıkları hücreler farklı olmasına rağmen klinik gidişleri ve tedavi yanıtları birbirinden fazla değişik olmadığı için ortak bir isim altında toplanır ve benzer şekilde tedavi edilirler.

Epidermoid karsinom en sık rastlanan histolojik tiptir. Segmental ve lobar bronşlardan köken alır.Histopatolojik olarak iyi diferansiye, orta derece diferansiye ve kötü diferansiye olarak ayrılabilir.Üst lobları daha sık tuttuğu ve tanı anında büyük boyutlara ulaştığı bilinmektedir(6,56).

Akciğer adenokarsinomu bez benzeri yapılar oluşturur ve sekretuar kapasiteye sahip olabilir.Histolojik olarak asiner, papiller, bronkioloalveolar ve solid tipler olarak ayrılabilir.Çoğunlukla periferik yerleşimli olup bronkiolar veya alveolar epitelden gelişirler(6). Adenokarsinomun kadınlarda sıklıkla görüldüğü ve son yıllarda görülme sıklığının giderek arttığı bildirilmektedir(21).

Büyük hücreli karsinom çoğunlukla periferik yerleşimlidir. Skuamöz veya glandular diferansiasyon göstermeyen hücrelerden oluşmuştur. Berrak hücreli karsinom ve dev hücreli karsinom olarak iki alttipi vardır(6). Diğer tiplere göre daha nadir görülür.

e)Evreleme

UICC-1992'ye göre(63) akciğer kanseri evrelemesi şöyledir:

Tx :Tümör hücreleri balgamda veya bronşial yıkama sıvılarında görülmekle birlikte, bronkoskopi ve görüntüleme yöntemleri ile tümör görülmemekte.

T0 : Primer tümör kanıtı yok.

Tx : Karsinoma in situ.

T1 : Tümör 3 cm veya daha küçük boyutta olup, akciğer veya visseral plevra ile çevrelenmiş, bronkoskopik olarak lobar bronştan daha proksimale yayılmamıştır.

T2: Tümör şu özelliklerden birine sahiptir: 3 cm'den büyük boyutta, ana bronşu tutmuş, karinaya en az 2 cm uzaklıkta, visseral plevrayı tutmuş, hiler bölgeye dek uzanan ancak tüm akciğeri tutmayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni oluşturmuştur .

T3: Tümör herhangi bir boyutta olup, toraks duvarı, diyafram, mediastinal plevra, parietal perikard tutulmuş, karinaya 2 cm'den daha az yaklaşmış ancak karinayı tutmamış, tüm akciğerde atelektazi veya obstrüktif pnömoni oluşturmuştur.

T4: Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özofagus, vertebra korpusu, karina tutulmuş veya malign plevral efüzyon oluşturmuştur.

Nx : Bölgesel lenf bezleri değerlendirilmemiştir.

N0 :Bölgesel lenf bezi metastazı yoktur.

N1: İpsilateral peribronşial veya ipsilateral hiler lenf bezi metastazı veya direkt tümör yayılımı.

N2 : İpsilateral mediastinal veya subkarinal lenf bezi metastazı.

N3:Kontrlaterale mediastinal ve hiler, ipsilateral veya kontrlaterale supraklavikuler lenf bezi metastazı.

Mx : Uzak metastaz araştırılmamış.

M0 : Uzak metastaz yok.

M1 : Uzak metastaz var.

Gizli karsinom :Tx N0 M0

Evre 0 :Tis N0 M0

Evre I :T1-2 N0 M0

Evre II :T1-2 N1 M0

Evre IIIA :T1-2 N2 M0

T3 N0-2 M0

Evre IIIB :T4 Herhangi N M0

Evre IV :Herhangi T, herhangi N, M1

f) Tedavi

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) prognozu kötü olan bir hastalıktır. Evre I-II tümörlerde cerrahi ile %40-60 oranında 5 yıllık yaşam şansı vardır, ancak tanı konduğunda hastaların çok büyük bir çoğunluğunda tümör opere edilebilecek sınırları aşmış, klinik evre IIIA-IIIB olmuştur(4,6,17,57). Bu hastalarda ise başlıca tedavi yöntemi radyoterapidir (10,16,17,39), ne yazık ki radyoterapi tekniklerindeki tüm gelişmelere rağmen evre III hastalarda 2 yıllık yaşam oranları %10-20 arasında değişmektedir(16,21,28). Bu başarısızlığın temel nedenleri lokal kontrolün sağlanamamasından ve metastaz oranının yüksekliğinden kaynaklanmakta, hastalar lokal progresyona bağlı hava yolu obstruksiyonu, kanama , enfeksiyon ve/veya uzak metastazlarla kaybedilmektedirler (4,5,14,15,31,57).

Radyoterapi ile KHDAK arasında doz yanıt ilişkisi olduğu gösterilmiştir(4,14,17,39). Buna göre tedavi dozu ne kadar yüksek olursa lokal başarı şansı o derece artacaktır, ancak konvansiyonel fraksiyonasyon olarak adlandırılan haftada 5 gün 2 Gy'lik fraksiyonlarla uygulanan eksternal radyoterapi ile verilebilecek maksimum doz , eksternal radyoterapi sahasına giren kalp, perikard, ve sağlam akciğer dokusu gibi yapıların tolerabilitesi nedeniyle 60-65 Gy'i aşamaz(15), bu dozlarla tümörün ancak %17-54 oranında yokedilebildiği bildirilmiştir(4,10,14,17). Hiperfraksiyone tedavi şemaları ile verilebilecek maksimum radyasyon dozu 70-75 Gy'e ulaşabilir, bu teknikte günlük tedavi dozu iki küçük parçaya bölünerek 6-8 saat ara ile günde iki kez verilir ve iki tedavi seansı arasında normal dokuların kendini onarması amaçlanır(17). Radyoterapinin kemoterapi ile simultane kullanımı da lokal kontrol oranlarını arttırmak için kullanılmaktadır.

Lokal başarıyı arttırmak için değişik fraksiyonasyon şemaları, intraoperatif radyoterapi, değişik radyoterapi-kemoterapi kombinasyonları da denenmiş ve halen denenmektedir, ancak tüm çabalara rağmen lokal kontrol oranlarında belirgin bir artış ve yaşam sürelerinde uzama elde edilemediği gibi standart bir tedavi şeması da oluşmamıştır(15,39,56).



3. BRAKİTERAPİ

Brakiterapi lokal sınırlı bir bölgeye yüksek radyasyon dozu verilmesini sağlayan bir tedavi yöntemi olup, radyoaktif kaynakların tümör içine veya yakınına yerleştirilmesiyle uygulanır(8,40). Kaynaklar etrafında çok hızlı doz düşümü nedeniyle kaynakların yerleştirildiği hedef volümün hemen etrafındaki dokuların aldığı doz çok düşüktür. Brakiterapinin bu özelliği pek çok organ tümöründe tek başına veya eksternal radyoterapi ile kombine kullanılmasına neden olmuştur. Çevredeki sağlam dokuların eksternal radyoterapi ile aldığı doz maksimuma ulaştıktan sonra brakiterapi ile bu dokuların aldığı dozlarda artışa neden olmadan tümöre yüksek dozlar verilebilir(47).

Brakiterapi kullanılan kaynakların radyoaktivite şiddetine göre "High Dose Rate" (HDR) ve "Low Dose Rate" (LDR) ve "Intermediate Dose Rate" (IDR) olmak üzere üçe ayrılır. ICRU (International Commission of Radiation Units) tanımlamasına göre kaynak şiddeti 12 Gy/metre/saat ' den yüksek olan kaynaklara HDR, 2-12 Gy/metre/saat olanlara IDR , daha düşük olanlara LDR kaynaklar adı verilir(40).

LDR kaynaklar brakiterapi tarihinin başlangıcından beri kullanılmaktadır, dolayısıyla radyobiyojik özellikleri, çeşitli doku ve organlara erken ve geç yan etkileri iyi bilinmektedir. LDR brakiterapide kaynak şiddeti düşük olduğu için hedeflenen radyasyon dozu günler içinde verilir. Bu süre içerisinde kaynaklar ve kaynakların yerleştirildiği implant sistemi hastada kalmak zorundadır, bu da çoğunlukla hastanın immobilize edilmesini ve radyoproteksiyonlu bir odada tek başına tutulmasını gerektirmektedir(8,40).

HDR brakiterapi son onyılıda teknolojik gelişmelere paralel olarak radyoaktivitesi yüksek, küçük boyutlu kaynakların geliştirilmesi ve uzaktan kumandalı "stepping source" tekniğine dayanan sonradan yüklemeli sistemlerin kullanıma girmesi sonucu popüler olmuştur(53,57). LDR ' nin aksine HDR brakiterapinin radyobiyojisi, özellikle geç yan etkileri hakkındaki bilgiler sınırlı olup, bu etkiler çeşitli radyobiyojik deneyler sonucu geliştirilen matematiksel modeller ile açıklanmaya çalışılmaktadır(62). HDR brakiterapi ile tedavi dozu kaynak şiddetinin yüksek olması nedeniyle çok kısa

sürede, dakikalar içinde verilebilir(53). İmplantın yerleştirilip tedavinin verilmesi yaklaşık 1-1.5 saatte tamamlanır, bu da günler boyunca yatakta yatması gerekli olmadığından hastanın tedaviye tolerabilitesini ve konforunu arttırdığı gibi , implant sisteminde uzun süre içerisinde oluşabilecek olası pozisyon değişikliklerinin önlenmesini sağlar, ayrıca uzaktan kumandalı sistemlerin kullanılması görevli personelin aldığı radyasyon dozunu minimuma indirir(53). HDR brakiterapiyi LDR den ayıran bir diğer özellik HDR brakiterapinin yüksek doz şiddeti nedeniyle olası geç yan etkilerini önlemek için total dozun fraksiyone edilmesi gerekliliğidir. LDR brakiterapi ile 20-30 Gy 3-4 günde verilirken , HDR ile bu doz birkaç fraksiyona bölünerek verilmelidir(5,62).



4. ENDOBRONŞİAL BRAKİTERAPİ

Akciğer kanseri tanısı olan hastaların %50'sinde semptomatik endobronşial tutulum olduğu ve yeni tanı konmuş hastalarda %20-30 oranında endobronşial tümöre bağlı atelektazi ve pnömoni geliştiği, dolayısıyla endobronşial obstruksiyonun sık görülen ve ciddi bir komplikasyon olduğu ,prognozu kötüleştirdiği ve ölümlerin %60'undan hava yolu obstruksiyonunun sorumlu olduğu bildirilmiştir(5,8,13,57).

Endobronşial tümörü tedavi etmek için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin başlıcaları eksternal radyoterapi, lazer tedavisi ve endobronşial brakiterapidir(31,57).

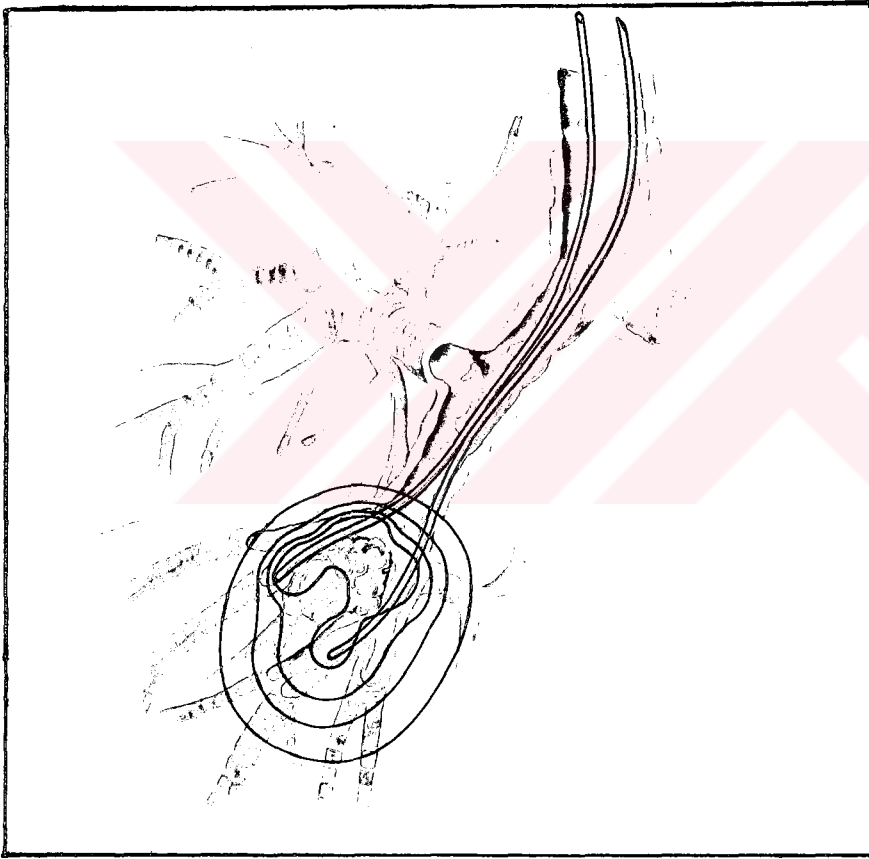
Eksternal radyoterapi primer tümörle beraber lenf bezlerinin de tedavisinde kullanılmaktadır. Eksternal radyoterapi endobronşial tümöre etkili olsa bile tümörün yokolup akciğerin havalanması endobronşial brakiterapiye göre daha uzun bir sürede gerçekleşmekte ve yüksek dozlar gerekmektedir(5,9,31).

Lazer tedavisi 1980 'lerde endobronşial tümör tedavisinde sıklıkla kullanılmıştır. Lazer tümörün görülebilen mukozal komponentini etkili biçimde yok edebilmekte ancak submukozal tümör komponentine etkili olamamaktadır, bu nedenle elde edilen yanıt kısa süreli olmakta ve çoğunlukla 3 ay içinde aynı yerde nüks gelişmektedir (3,31,46,47).

Endobronşial tümörlerin tedavisinde ışığa duyarlı bileşiklerin fotoaktivasyonu sonucu oluşan kimyasal bileşiklerin tümörü yoketmesi esasına dayanan fotodinamik tedavi, kriocerrahi ve elektrocerrahi de diğerlerine göre daha az olmakla beraber halen kullanılan yöntemlerdendirler(19,22).

Endobronşial brakiterapi ise diğerleri arasında en son gelişen yöntem olmasına ve önceleri lazer tedavisi ile beraber kullanılmasına rağmen (3,26,34) artık tamamen lazer tedavisinin yerini almış gibi görünmektedir(32)(Resim-1). Endobronşial brakiterapi ile elde edilen uzun süreli yanıt ve yüksek palyasyon oranları (%70-90) bu yöntemin endobronşial tümörlerdeki etkisini kanıtlamıştır (5,11,12,18,24,31,47). Endobronşial brakiterapinin eksternal radyoterapi ile kombinasyonu ile primer tümöre

verilebilecek yüksek radyasyon dozları özellikle operasyon şansı olmayan evre-III hastaların yaşam sürelerinde uzamaya neden olabilir. Endobronşial brakiterapinin küratif kullanımına ilişkin çalışmaların yeni başlamasına ve optimal dozun henüz saptanmamasına rağmen (12,57), konuya ilgi giderek artmakta ve halen çok sayıda merkez değişik eksternal radyoterapi - endobronşial brakiterapi kombinasyonları ile küratif amaçlı çalışmalar yürütmektedir (2,4,12,18,31,49).



Resim-1: Endobronşial brakiterapinin şematik görünümü. İki endobronşial brakiterapi kateteri tümörü çevreleyecek şekilde yerleştirilmiş ve izodozu çizdirilmiş olarak görülüyor.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 1993 - Ağustos 1994 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı ' na tedavi amacıyla başvuran yeni tanı konmuş Evre-III küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısı olan 20 hastaya eksternal radyoterapi ile kombine endobronşial HDR brakiterapi uygulanmış olup, bulgular Aralık 1994' te değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan olguların yaşları 49-72 arasında değişmektedir, ortalama yaş 59'dur. Çalışma için uygun bulunan olguların seçim kriterleri Tablo 1'de görülmektedir.

TABLO-1: ÇALIŞMAYA ALINAN OLGULARIN SEÇİM KRİTERLERİ

1. Histopatolojik olarak küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısı olması.
2. Karnofsky performans skalası en az 80 olması.
3. Endobronşial tümör komponenti olması.
4. UICC-1992 sınıflamasına göre bronkoskopik ve/veya radyolojik olarak Evre III-A veya Evre III-B olması.
5. Daha önce akciğerdeki tümöre yönelik cerrahi veya radyoterapi uygulanmamış olması.
6. Daha önceden bilinen başka bir malignitesi olmaması.
7. Çalışmaya katılmayı kabul etmesi.

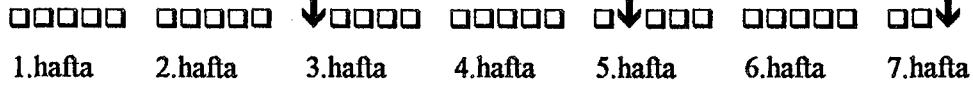
Çalışmaya alınan tüm olgulara uygulanan tedavi öncesi işlem ve tetkikler Tablo-2 'de görülmektedir.

TABLO-2 :TEDAVİ ÖNCESİ İŞLEM VE TETKİKLER

1. Anamnez
2. Fizik bakı
3. Akciğer grafisi
4. Toraks BT
5. Kemik sintigrafisi
6. Bronkoskopik bakı
7. Hemogram
8. Ürogram
- 9.Kan biyokimyası
- 10.Batın ultrasonografisi

Evrelemesi yapılan, tedavi öncesi işlem ve tetkikleri tamamlanan olgulara Şekil-1 'de görülen radyoterapi şeması uygulanmıştır.

ŞEKİL-1: OLGULARA UYGULANAN TEDAVİ ŞEMASI



□ Eksternal radyoterapi 2 Gy /gün x 30

Toplam Ekst.RT dozu: 60 Gy

↓ Brakiterapi 5 Gy x 3 (11.,22. ve 33. tedavi günlerinde)

Toplam Brakiterapi dozu: 15 Gy

1. EKSTERNAL RADYOTERAPİ:

Eksternal radyoterapi Co-60 teleterapi cihazları ile uygulanmıştır. Tedavi anteroposterior karşılıklı paralel sahalardan, radyolojik olarak görülebilen tümör sınırları en az 2 cm geçilecek şekilde planlanmış, mediasten ve gerekli olgularda supraklavikuler bölgeler tedavi sahasına dahil edilmiştir.

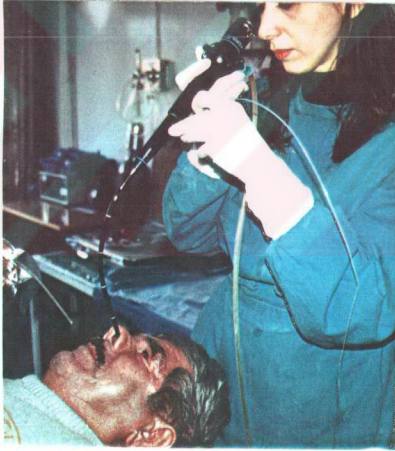
Tedavi dozu anteroposterior hatta orta noktaya verilmiştir.Tüm olgulara haftada 5 gün ve günlük 2 Gy'lik fraksiyonlarla 6 haftada toplam 60 Gy radyoterapi planlanmış, 44 Gy sonrası posteriordan yerleştirilen 2 cm genişliğinde 5 HVL kalınlığında serobend blok ile medulla spinalis korunarak tedaviye devam edilmiş, 50 Gy'de yeni akciğer grafisi çekilip tümördeki gerileme değerlendirilerek yalnızca tümör üzerine 10 Gy "boost" dozu uygulanarak toplam eksternal radyoterapi dozunun 60 Gy'e ulaşması sağlanmıştır.

2. BRAKİTERAPİ:

Radyoterapi programının 11., 22. ve 33. tedavi günlerinde tüm olgulara brakiterapi uygulanmıştır.

Brakiterapi uygulamasından birkaç gün önce olgulara bronkoskopi yapılarak endobronşial tümörün yapısı, obstruksiyon derecesi, kanamaya eğilimi ve olgunun işlemi tolerans düzeyi değerlendirilerek, uygulamaları tolere edebilecek, kateterler tümörde kanamaya yolaçmadan tümörün distaline itilebilecek kadar bronş pasajı açık olan olgular brakiterapi için uygun bulunmuşlardır.

Brakiterapi kateterleri Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nın Bronkoskopi Salonu'nda lokal anestezi altında Olympus fiberoptik bronkoskop aracılığıyla yerleştirilmiştir(Resim-2).



Resim-2: Fleksibl bronkoskop ile endobronşial kateterin yerleştirilmesi

Uygulamada kullanılan endobronşial kateter fleksibl plastikten yapılmıştır. Uzunluğu 995 mm, dış çapı 1.7 mm ve iç çapı 1.3 mm olup bir ucu kapalıdır. Bu kateter lokal anesteziyi takiben kılavuz teliyle birlikte, bronkoskopun biopsi kanalından

bronş ağacına gönderilmiş, ve tümörün en az 3-4 cm distaline geçecek şekilde itilmiştir. Bronkoskop geri çekilip kılavuz tel kateterin içinden çıkarıldıktan sonra kateter flaster ile buruna sabitlenmiş ve bronkoskop ile diğer burun deliğinden girilip kateterin pozisyonu kontrol edilerek gerekli durumlarda bir miktar geriye çekilmiş veya ileriye itilmiştir (Resim 3).



Resim-3: Brakiterapi kateteri yerleştirilip sabitlendikten sonraki görünümü

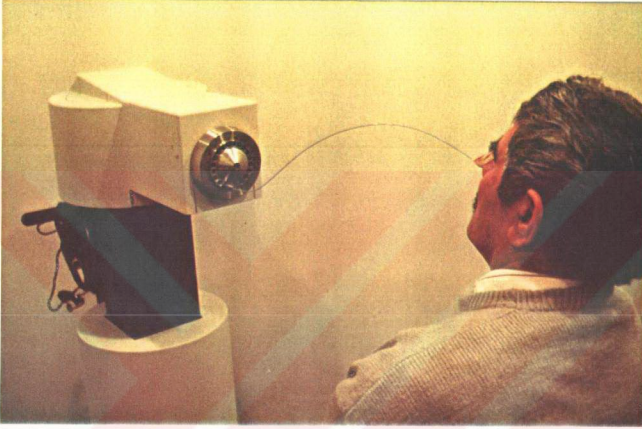
Lober bronş veya lobuler bronş karinasına yerleşmiş veya birden fazla bronşu tutmuş tümörlerde ikinci bir kateter aynı şekilde diğer bronşa yerleştirilerek pozisyonu kontrol edilmiş ve işlem tamamlanmıştır.

Tüm olgularda tümörün endobronşial görünümü videoya kaydedilmiş ve bu kayıtlar tümör regresyonunun objektif olarak saptanmasında kullanılmıştır.

Kateterlerin yerleştirilmesini takiben olgular simulatöre alınarak kateterlere yalancı kaynaklar yerletirilip anteroposterior ve lateral filmler elde edilmiştir. Bu filmler Nucletron PLATO Bilgisayarlı Planlama Sistemi' ne girilerek ortogonal yöntemle rekonstruksiyon uygulanmış ve izodozlar çizdirilmiştir. Hedef tedavi volümü bronkoskopik ve radyolojik olarak görülebilen tümörün 2 cm proksimal ve distalini içerecek şekilde saptanmış, referans doz noktası hedef volümün orta düzleminde

kateter aksından 1 cm uzakta olacak şekilde seçilmiş ve referans doz noktasına her seansta 5 Gy verilmesi planlanmıştır.

Planlama bilgileri ve tedavi süreleri manyetik planlama kartı aracılığıyla Microselectron HDR cihazının kumanda konsoluna girilerek cihaz tedaviye hazır hale getirilmiş, hasta tedavi odasına alınarak kateterler cihazın uygun kanallarına bağlanarak tedavi ekibinin odayı terketmesinden sonra tedavi başlatılmıştır(Resim-4).



Resim-4: Kateter Microselectron-HDR cihazına bağlanmış durumda , hasta tedavi pozisyonunda ve tedavi başlamadan hemen önce görülüyor.

Brakiterapi için kullanılan Microselectron HDR, 10 Ci başlangıç aktivitesine sahip 3.6 mm uzunluğunda ve 0.9 mm kalınlığında tek bir Ir¹⁹² kaynağı kullanan ve 18 tedavi kanalı bulunan uzaktan kumandalı sonradan yüklemeli bir cihazdır , "stepping source" özelliğiyle kaynak her bir kanalda istenilen pozisyonlarda ve istenilen sürelerde durdurulmak suretiyle lineer kaynakların doz dağılımına benzer bir doz dağılımı elde edilmektedir.

Ir¹⁹² kaynağının yarı ömrü 74.3 gündür.Yeni bir kaynak 10 Ci aktiviteye sahipken, her 3 ayda bir kaynak değiştirilmesi gerekmektedir. Hastalara kullanılan kaynak aktiviteleri 3.8 - 9.4 Ci arasında olup, kaynak aktivitesi ve hedef volümün

büyüklüğüne bağlı olarak her bir tedavi fraksiyonunun süresi 98.0 - 415.0 saniye arasında değişmiştir.

3. İZLEM

Radyoterapi programının tamamlanmasını takiben tüm olgular izleme alınmıştır. İlk kontrol tedaviden 1 ay sonra , sonraki kontroller üçer aylık periyodlarla yapılmış, olgular akciğer grafisi, toraks BT ve bronkoskopi ile kontrol edilmişler ve tedavi öncesi bulgularıyla birlikte değerlendirilerek tedaviden alınan yanıt saptanmıştır. Gerekli olgulara kemik sintigrafisi ve BBT gibi tetkikler yapılmış, 5 olguya radyoterapi sonrası kemoterapi de uygulanmıştır.

4. DEĞERLENDİRME

Tedavi bulguları Aralık 1994'de değerlendirilmiş, lokal kontrol oranları, yaşam süreleri, tedavi komplikasyonları ayrı ayrı değerlendirilerek tedavinin lokal kontrole ve yaşam sürelerine katkısı araştırılmış, yan etkileri ve tedavi tolerabilitesi saptanmış, elde edilen bulgular istatistiksel olarak ANOVA, Khi-kare ve Kaplan-Meier analizleri uygulanarak literatür ile karşılaştırılmıştır.

Olgulardaki bronş obstruksiyonunun derecesi bronkoskopi sırasında kaydedilen video görüntüleri ile saptanmış ve Tablo-3 'de görülen Speiser ve Spratling tarafından geliştirilen skorlama sistemi uygulanmıştır.

TABLO-3: OBSTRUKSİYON SKORU

	%50'den fazla	%10-50	%10'dan az
Trakea	10	5	2
Ana bronş	6	3	1
Lober bronş	2	1	0

Atektazi veya obstruktif pnömonide 2 puan ilave edilir.

Eksternal radyoterapi ve brakiterapiye alınan yanıtlar bilgisayarlı tomografi kesitleri ve bronkoskopi ile değerlendirilmiş ve makroskopik olarak tümör saptanamaması "tam yanıt", tümörde %50'den fazla küçülme "kısmi yanıt" ve %50'den az küçülme ya da hiç küçülme olmaması "yanıtsız" olarak değerlendirilmiştir (Tablo-4).

TABLO-4: TEDAVİ YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tam Yanıt	:Radyolojik ve bronkoskopik olarak tümör saptanamaması
Kısmi Yanıt	: %50'den fazla küçülme saptanması
Yanıtsız	: %50'den az küçülme saptanması veya küçülme olmaması, veya tümörde büyüme saptanması

IV. BULGULAR

Eksternal radyoterapi ile kombine brakiterapi uyguladığımız 20 olgunun tamamı erkektir. Olguların yaşları 49-72 arasında değişmekte olup ortalama yaş 59.5 ± 6.44 'dir.

Tüm olguların histopatolojik tanısı küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) olup, 18 olguya epidermoid karsinom tanısı konmuş, 2 olguda ise KHDAK tanısı konduğu halde ileri tip tayini yapılamamıştır.

UICC-1992 sistemine göre 9 olgu Evre-IIIa ve 11 olgu Evre-IIIb olarak evrelendirilmiştir(Tablo-5)

TABLO-5: UICC-1992'YE GÖRE TÜMÖR EVRELERİ

T3 N0....3	Evre-IIIa:...9	%45
T3 N1....4	Evre-IIIb:...11	%55
T3 N2....3		
T4 N0....2		
T4 N1....6		
T4 N2....2		
Toplam...20		

Onbir olguda (%55) tümör sol akciğerde, 9 (%45) olguda ise sağ akciğerde yerleşmiş olup tümör yerleşim yerleri Tablo-6 'da görülmektedir.

TABLO-6: ENDOBRONŞİAL TÜMÖR YERLEŞİM YERLERİ

Sol ana bronş	3	%15
Sol st lob bronşu	7	%35
Sol alt lob bronşu	1	%5
Sağ ana bronş	5	%25
Sağ st lob bronşu	4	%20
Toplam	20	%100

Olgularda en sık görülen yakınma öksürük (%100) olup, bunu kilo kaybı (%80), hemoptizi(%70) izlemektedir(Tablo-7).

TABLO-7: OLGULARDA GÖRÜLEN SEMPTOMLAR

Öksürük	20	%100
Kilo kaybı	16	%80
Hemoptizi	14	%70
Sırt-göğüs ağrısı	11	%55
Dispne	9	%40
Disfoni	3	%15
Disfaji	2	%10

Tüm olgularda Karnofsky Performans Skalası 80-100 arasındadır.

Olguların 12'sinde (%60) brakiterapi tek bir kateter ile uygulanmış, 8 olguda (%40) iki kateter kullanılmıştır.

Tedavide kullanılan Ir¹⁹² kaynağının ortalama aktivitesi 6.34 ± 1.60 Ci olup, tedavi fraksiyonlarına göre ortalama aktiviteler birbirinden anlamlı farklılık göstermemektedir(Tablo-8)

TABLO-8: ORTALAMA KAYNAK AKTİVİTESİ VE FRAKSİYONLARA GÖRE ORTALAMA KAYNAK AKTİVİTELERİ

1.Fraksiyon	6.51 ± 1.85 Ci
2.Fraksiyon	6.14 ± 1.41 Ci
3.Fraksiyon	6.38 ± 1.54 Ci
Ortalama	6.34 ± 1.60 Ci
$F > 0.05$	

Kullanılan ortalama aktif kateter uzunluğu 9.13 ± 2.6 cm olup, 2. ve 3. tedavi fraksiyonlarında kullanılan ortalama aktif uzunlukların 1.fraksiyondan daha fazla olduğu bulunmuş, ancak arada istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.(Tablo-9)

TABLO-9: TEDAVİ FRAKSİYONLARINA GÖRE ORTALAMA AKTİF KATETER UZUNLUKLARI

1.Fraksiyon	8.97 ± 2.87 cm
2.Fraksiyon	9.18 ± 2.64 cm
3.Fraksiyon	9.83 ± 2.54 cm
Ortalama	9.13 ± 2.68 cm
$F > 0.05$	

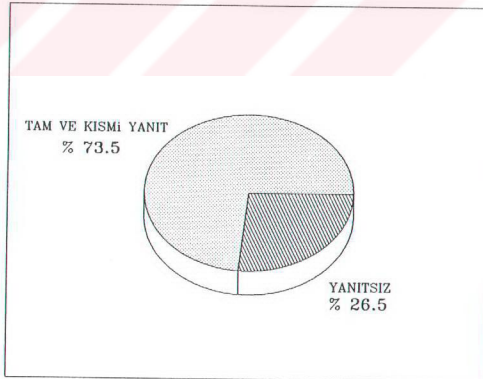
Halen sağ ve semptomsuz olduğu halde tedaviden sonra bronkoskopi ve BT ektirilemeyen bir olgu değerlendirme dışı bırakılırken, tedavi sonrasında bronkoskopik ve BT kontrolu yapılamadığı halde, semptomlarında gerileme olmadan eksitus olan 5 olgu yanıtız olarak değerlendirilmiştir. Onbir olguda tam yanıt alınmış (Tablo-10), kısmi yanıt alınanlarla beraber 14 olgu (%73.5) tedaviye yanıt vermiştir (şekil-2)

TABLO-10: OLGULARIN TEDAVİYE YANITLARI

Tam Yanıt	11	%57.8
Kısmi Yanıt	3	%15.7
Yanıtız	5	%26.3
Toplam	19*	%100

**Bir olgu değerlendirme dışı bırakılmıştır*

şEKİL-2: TEDAVİYE ALINAN TAM + KİSMİ YANITLAR



Üçüncü fraksiyonda bronş obstruksiyonunun sıfıra yaklaştığı görülmüştür (Tablo-11). Obstruksiyondaki bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($F < 0.01$).

**TABLO-11: TEDAVİ FRAKSİYONLARINA GÖRE ORTALAMA
OBSTRUKSİYON SKORU**

1.Fraksiyon	3.45 ± 2.32
2.Fraksiyon	1.85 ± 1.87
3.Fraksiyon	0.63 ± 1.01
Ortalama	1.97 ± 1.73
<i>F < 0.01</i>	

Tedavi sonunda yapılan değerlendirmede olguların başlangıç semptomlarında belirgin gerileme olduğu, sırt-göğüs ağrısı, dispne ve hemoptizinin % 5-10 düzeylerine indiği saptanmıştır (Tablo-12)

TABLO-12: SEMPTOMLARDA SAPTANAN GERİLEME

	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		% gerileme
Öksürük	20	%100	11	%55	45.0
Hemoptizi	14	%70	1	%5	92.8
Ağrı	11	%55	2	%10	81.8
Dispne	9	%45	2	%10	77.7

Kaynak aktivitesinin radyasyona yanıt ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmek için tam yanıt alınanlar ile alınmayanlarda ortalama kaynak aktiviteleri saptandığında arada anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (Tablo-13).

TABLO-13: ALINAN YANITA GÖRE KAYNAK AKTİVİTESİ

Tam yanıt	6.33 ± 1.13 Ci
Kısmi yanıt + yanıtız	6.11 ± 0.54 Ci
$F > 0.05$	

Olguların yaşları ile yanıt oranları değerlendirildiğinde tam yanıt alınanlarla alınmayanlar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo-14)

TABLO-14: YANITLARA GÖRE YAŞ ORTALAMASI

Tam yanıt	58.16 ± 6.34
Kısmi yanıt + yanıtız	61.75 ± 6.40
$F > 0.05$	

Evrelere göre yanıt oranlarında ise Evre III-A lehine anlamlı bir farklılık saptanmıştır (Tablo-15).

TABLO-15: EVRELERE GÖRE YANITLAR

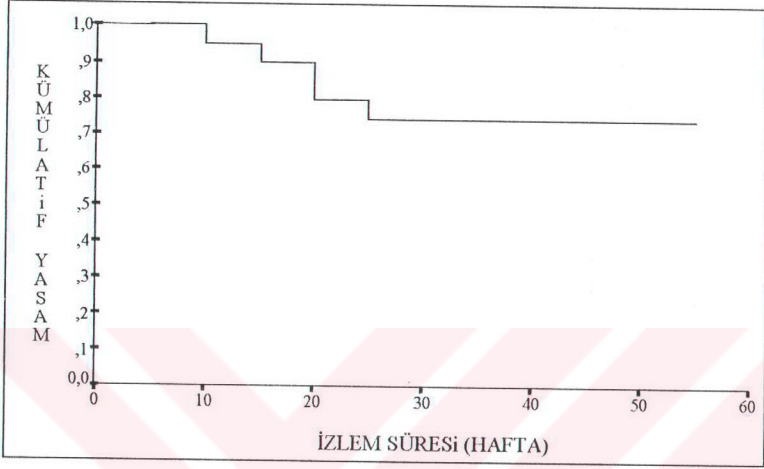
	III-A	III-B
Tam Yanıt	6	5
Kısmi yanıt + yanıtız	2	6
Toplam	8	11
$p < 0.05$		

Tedavi sırasında olguların hiçbirinde hayatı tehdit edecek ya da agresif tedavi gerektirecek kadar ciddi bir komplikasyon görülmemiştir. Çoğu olguda öksürük ve irritable dışında yakınma olmamıştır. Brakiterapi sırasında 12 olguda (%60) mukozit saptanmış , ancak kortikosteroid ve antibiyotik profilaksisi dışında ek bir tedavi gerekmemiştir.

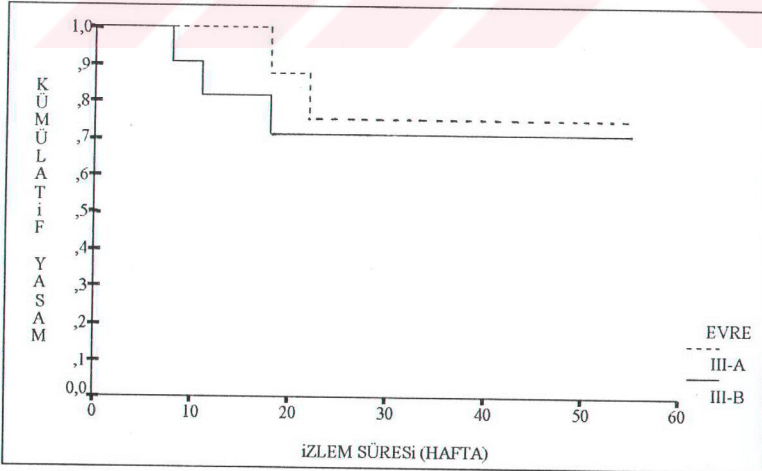
Tedavi sonrası kontrol bronkoskopilerinde 14 olgudan 7'sinde radyasyon bronşiti ve fibrozis saptanmış, ancak hiçbirinde dispne ya da obstruksiyona yol açacak ya da ilave tedavi gerektirecek şiddette olmadığı görülmüştür.

Şu ana dek 5 olgu eksitus olmuştur. Bu olgularda lokal progresyonun ölüme yolaçtığı kabul edilmiştir. İki olgu lokal hastalık ile ve bir olgu da lokal hastalık ve beyin metastazı ile yaşamaktadır. Kaplan Meier yöntemi ile yapılan analizde tedavi başlangıcından itibaren 6 aylık sağkalım %73 olarak bulunmuştur. (Şekil-3). Evrelere göre yaşam süreleri bakımından bir farklılık saptanmamıştır (Şekil-4).

ŞEKİL-3 : OLGULARIN YAŞAM SÜRELERİ



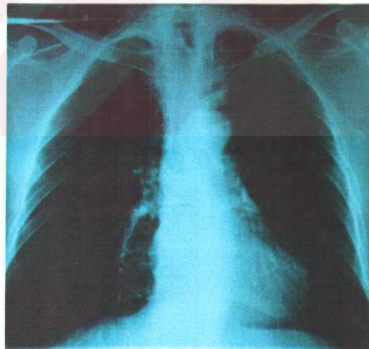
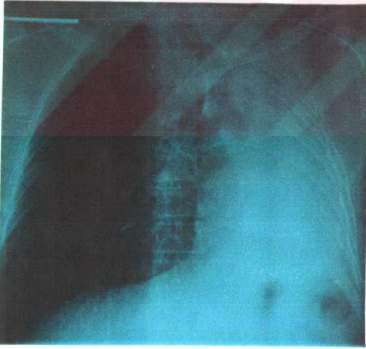
ŞEKİL-4: EVRELERE GÖRE YAŞAM SÜRELERİ



1. OLGULARDAN ÖRNEKLER

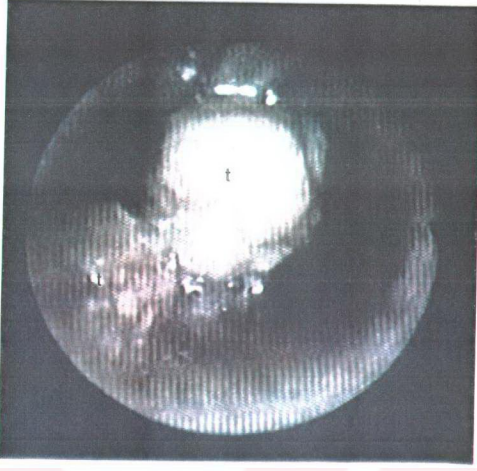
1. Bay M.Z. 49 yaşında

Bir iki ay süren öksürük yakınması nedeniyle çekilen akciğer grafisinde sol akciğerde total atelektazi görülmesi üzerine yapılan bronkoskopide sol ana bronşu tamamen tıkayan tümöral kitle saptanarak buradan yapılan biopside epidermoid karsinom tanısı almıştır. Evre-IIIa akciğer karsinomu olarak evrelendirilen olguya eksternal radyoterapi ile kombine endobronşial brakiterapi kararı alınmış ve protokole uygun olarak 60 Gy eksternal radyoterapi ve 15 Gy brakiterapi uygulanmış, tedavi sonrasında atelektazinin açıldığı ve bronkoskopide tümörün kaybolduğu izlenmiş, tam yanıt alınmıştır. Olgu 51 haftadır izlemde olup hastaliksız olarak yaşamını sürdürmektedir (Resim 5-8).

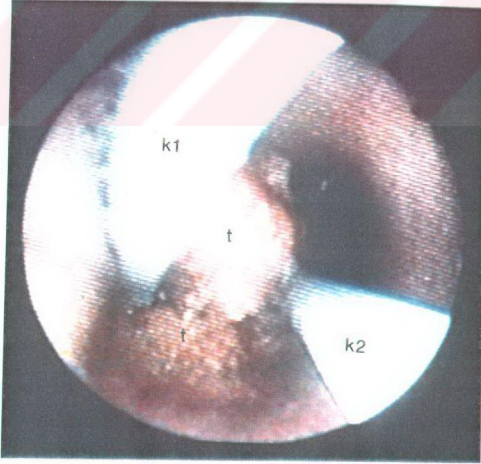


Resim-5a: Tedavi öncesi akciğer grafisinde sol akciğerde total atelektazi izlenmektedir

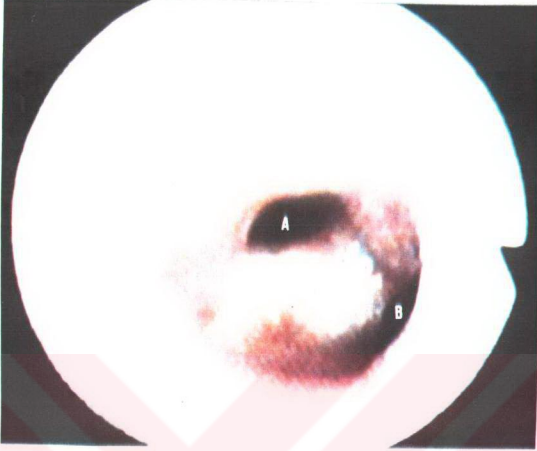
Resim-5b: Tedavi sonrası akciğer grafisinde atelektazinin açıldığı görülüyor



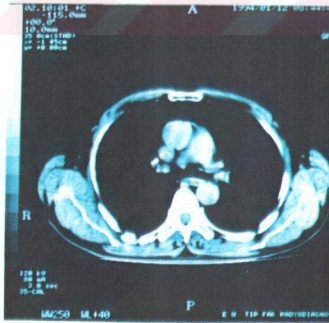
Resim-6a: Brakiterapi öncesi bronkoskopik görünüm. Brakiterapiden önce uygulanan eksternal radyoterapi sırasında tümör kısmen küçüldüğü için kateter yerleştirecek kadar bronş pasajının açık olduğu görülmekle beraber %50 obstruksiyon oluşturan tümör(t) sol ana bronşta lobar bronş orifislerinin önünde izleniyor.



Resim-6b: Brakiterapi kateterleri yerleştirilmiş durumda bronkoskopik görünüm. İlk kateter(k1) ve 2. kateter (k2) tümörün(t) yanından üst ve alt loblara yerleştirilmiş durumda.



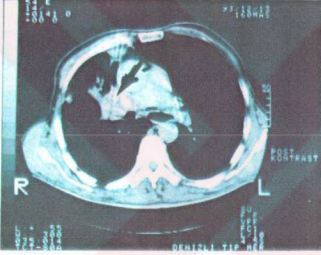
Resim-6c: Tedaviden sonraki 6. haftada bronkoskopik görünüm. Tümörün tamamen yokolduğu görülüyor. Daha önce tümörün olduğu yerde radyasyon bronşiti izlenmekte. (A: sol üst lob orifisi, B: Bazal segmentlerin ortak orifisi)



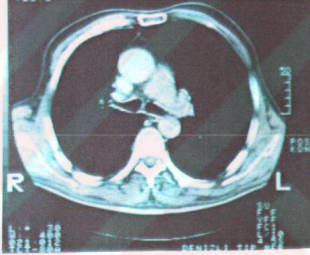
Resim-7: Olgunun tedaviden 2 ay sonraki BT filminde tümörün tamamen kaybolduğu izleniyor. Tam yanıt olarak değerlendirilmiştir.

2. Bay N.İ. 55 yaşında

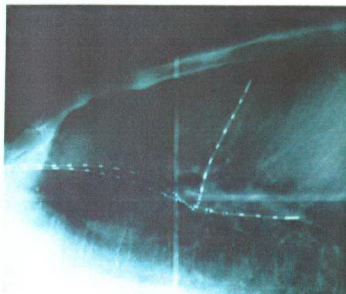
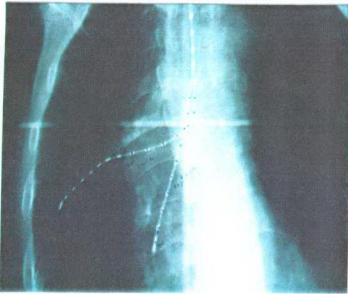
Öksürük yakınması nedeniyle yapılan radyolojik incelemelerde sağ akciğer hilusunda tümoral kitle ve mediastinal lenfadenopati izlenen olguya uygulanan bronkoskopide sağ ana bronş üst lob ağzında tümoral kitle saptanarak buradan yapılan biopside epidermoid karsinom tanısı konmuştur. Evre IIIA akciğer karsinomu tanısı alan olguya 60 Gy eksternal radyoterapi ve 15 Gy brakiterapi uygulanmıştır. Tedavi sonrası kontrollarda lokal nüks veya uzak metastaz saptanmayan olgu 48 haftadır hastaliksız olarak izlenmektedir (Resim 8-10).



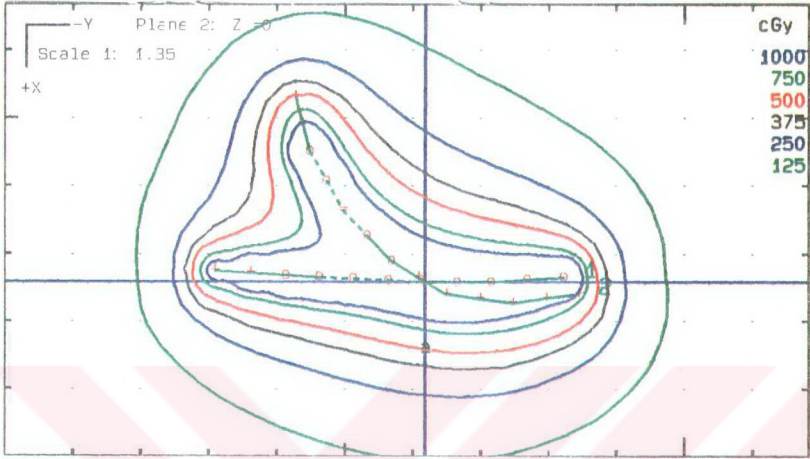
Resim-8a: Tedavi öncesi BT kesitinde sağ hililer kitle izlenmektedir.



Resim-8b: Tedavi sonrası BT filminde kitlenin kaybolduğu görülüyor (tam yanıt)



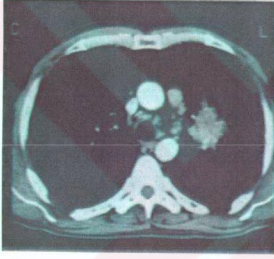
Resim 9a-9b: Ön-arka ve sol yan simulasyon filmlerinde brakiterapi kateterleri içlerinde yalancı kaynaklar yerleştirilmiş halde görülmektedir.



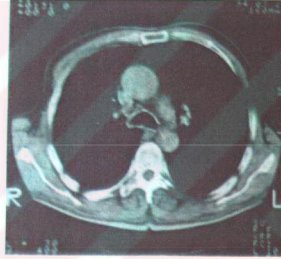
Resim-10: Olgunun izodozu görülmektedir. 500 cGy'lik hat referans izodozdur.

3. Bay S.B. 54 yaşında

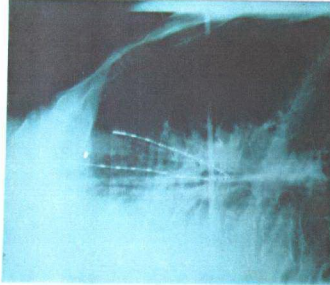
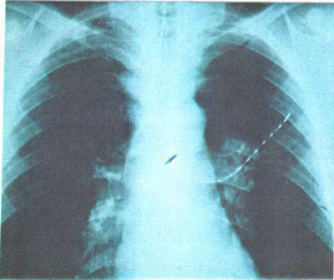
Öksürük, dispne ve göğüs ağrısı yakınmaları nedeniyle yapılan radyolojik incelemelerde sol hiler 4x5 cm boyutlarında kitle ve paraaortik, pretrakeal lenfadenopatiler saptanan olguya yapılan bronkoskopide sol akciğer üst lob ağzının tümöral kitle ile tama yakın tıkalı olduğu görülmüş ve buradan alınan biopside epidermoid karsinom tanısı almıştır. Evre-IIIB akciğer karsinomu olarak evrelendirilen olgu protokole uygun olarak 60 Gy eksternal radyoterapi ve 15 Gy brakiterapi ile tedavi edilmiştir. Tedavi sonrası kontrollarda kitle saptanmayan olgu 38 haftadır hastalısız olarak izlenmektedir (Resim 11-13).



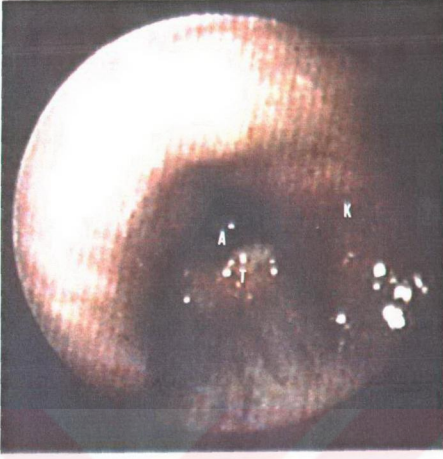
Resim-11a: Tedavi öncesi BT kesitinde sol hiler kitle görülüyor.



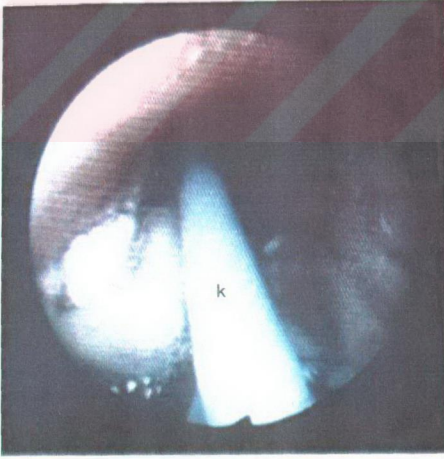
Resim-11b: Tedavi sonrası BT kesitinde kitle kaybolmuştur.



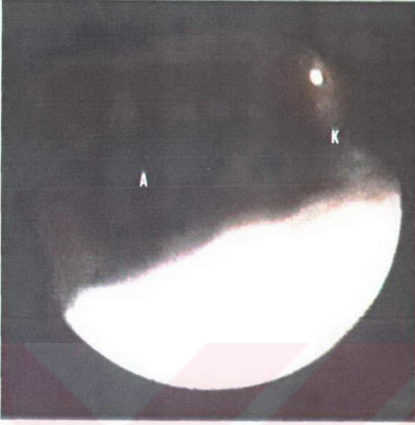
Resim12a-12b: Sol üst loba yerleştirilen endobronşiyal kateterin ön-arka ve sol-yan filmlerde görünümü.



Resim-13a: Brakiterapi öncesi bronkoskopik görünümde sol ana bronş üst lob ağzında (A) tümöral kitle (T) izleniyor. Resmin sağında ana karina (K) görülmektedir.



Resim-13b: Brakiterapi kateteri tümörün yanından sol üst lob bronşu içine yerleştirilmiş durumda görülmektedir.



Resim-13c: Tedavi sonrası kontrol bronkoskopisinde tümörün kaybolduğu ve sol üst lob ağzının(A) açık olduğu görülmektedir. (K: ana karina)

V. TARTIŞMA

Lokal ileri evre KHDAK tedavi şansı az olan bir hastalıktır. Çevre doku ve organlara invazyon nedeniyle cerrahi şansını yitirmiş olan bu hastalarda başlıca tedavi seçeneği olan radyoterapi ile sağlanan ortalama yaşam süresi 7-12 ayı aşmamaktadır(4,39). Lokal progresyona bağlı komplikasyonlar ve uzak metastazlar ölüme yol açmaktadır(15,32,47,57).

Lokal hastalığın 60-65 Gy eksternal radyoterapi dozlarıyla kontrol altına alınamaması ve akciğer kanseri ile radyasyon dozu arasındaki doz-yanıt ilişkisi tümör üzerine daha yüksek dozlar verildiğinde lokal kontrol oranlarının yükselip yaşam süresinin uzamasına neden olabilir(4,15,42).Lokal kontrolün sağlanması uzak metastaza bağlı ölümleri önleyemez ancak lokal hastalığa bağlı komplikasyonların ölümlerin %50-75 'inde rol oynadığı gözönüne alınırsa (13,31,45,47,57) lokal kontrolün yaşam süresine olan etkisi daha iyi anlaşılabilir.

Lokal hastalık komplikasyonlarından başlıcası olan bronş obstruksiyonu çoğunlukla primer tümörün, bazen de büyümüş lenf bezlerinin endobronşial ve/veya dıştan basısıyla oluşmaktadır. Ciddi bir komplikasyon olan bronş obstruksiyonunun akciğer kanserli hastaların yaklaşık %50'sinde geliştiği belirtilmiştir(31). Bronş obstruksiyonu öksürük, dispne ve enfeksiyona yol açmakta, tam tıkanma durumunda atelettazi gelişebilmektedir. Yeni tanı konmuş akciğer kanserli hastaların %30'unda endobronşial tümöre bağlı atelettazi ve pnömoni geliştiği bildirilmiştir(8).

Endobronşial brakiterapi çoğunlukla bronş obstruksiyonunun açılması ve buna bağlı semptomların giderilmesi amacıyla kullanılmaktadır ve bugüne dek yapılan çok sayıda çalışmada %70-100 oranında başarılı olduğu bildirilmektedir (4,5,11,12,18,24,34,47).

Daha 1920'lerde endobronşial tümörlerde etkili olduğu anlaşılan bu yöntem uygulama zorlukları nedeniyle ancak son 10 yılda popüler olmuş ve yaygın biçimde kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle HDR brakiterapinin yeni bir yöntem olması ideal tedavi dozu ve fraksiyon sayısının henüz bulunmamasını beraberinde getirmekte, brakiterapinin özelliği olan kaynaklar etrafında hızlı doz düşümü nedeniyle hedef volüm dozunda oluşan inhomojenite tedavi dozunun hesaplanacağı nokta ya da noktaların saptanmasında da tartışmalar neden olmaktadır (30,51).

Bu çalışmada tedavi dozu kateter aksından 1 cm uzakta hesaplanmıştır. Literatürde dozun tedavi amacına, kullanılan tekniğe, eksternal radyoterapi ile birlikte olup olmamasına, doz hızına ve verilen doza bağlı olarak çok çeşitli noktalarda hesaplandığı görülmektedir (30). Literatürde tedavi dozunun kateter aksı, kaynak kenarı veya bronş mukozası referans alınarak hesaplandığı görülmektedir(51). Bronş mukozasının simulasyon filmlerinde ayırt edilememesi ve kaynak kenarının da doz hesaplaması için uygun olmaması nedeniyle pek çok merkezde kateter aksı referans olarak alınmakta, ancak literatürde tedavi dozunun hesaplandığı noktanın da yine merkezlere göre büyük değişiklikler gösterdiği ve 0.5 ile 2.0 cm arasında olduğu görülmektedir(30,51). Marinello ve ark. Paris Sistemi terimlerini ve kurallarını tek bir lineer kaynağın kullandığı endoluminal radyoterapiye uyarlayarak yaptıkları çalışmada tedavi dozunun iki katını alan doz bölgesi olarak tanımlanan "hiperdoz" bölgesinin kateter aksının referans noktaya olan uzaklığının %50 -70'i olduğunu ve özellikle ince çaplı kateterler kullanıldığında komplikasyonlara neden olmamak için bunun gözönüne alınması gerektiğini bildirmişlerdir(30). Doz noktalarındaki çeşitliliği inceleyen Speiser en uygun noktanın kateter aksından 1 cm ilerisinin olduğunu belirtmiş ve tedavi dozunun bu noktaya verilmesini hararetle önermiş(51), ancak tedavi dozu için tek bir noktanın kullanılmasına karşı çıkan Mehta distal bronşlar ile ana bronşlar ve trakea arasında anatomik olarak büyük kalibrasyon farkları olduğunu öne sürerek tek bir noktanın kullanılmasının distalde yeterli olabileceğini ancak ana bronşlar ve trakeada yetersiz kalacağını bildirecek ve trakeobronşial ağacın yapısına uygun şekilde değişik doz noktalarının kullanılmasını önermiştir(33).

Çalışmada kullanılan 1 cm doz noktası hiperdoz volümünde fazla bir artışa neden olmadan tümöre yeterli bir doz verilebilmesini sağladığı için seçilmiş, her uygulamada aynı noktanın seçilmesinin tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması açısından daha uygun olacağı düşüncesiyle kateter lokalizasyonuna göre herhangi bir düzenleme yapılmamıştır.

Brakiterapi tarihinin başlangıcından beri kullanılan LDR tedavilerde tüm tedavi dozu bir fraksiyonda verilir, ancak tedavi süresi verilen doza bağlı olarak kaynağın gücünün az olması nedeniyle birkaç gün sürmekte, bu süre içerisinde hasta radyoproteksiyonlu bir odada tek başına tutulmaktadır. HDR tedavilerde ise tedavi dozu kaynağın yüksek şiddeti nedeniyle dakikalar içinde verilir, hastanın günler boyunca yatması gerekmez, ancak radyobiyojileri birbirinden tamamen farklı olan bu iki yöntem tedavi dozlarında ve uygulamada bazı modifikasyonlara gidilmesini gerektirmiştir.

HDR brakiterapide total radyasyon dozunun birkaç fraksiyonda verilmesi gerekmektedir(62). Burada amaç olası yan etkilerin özellikle fibrozisin önlenmesidir. Endobronşial brakiterapinin kaç fraksiyonda uygulanması gerektiğine dair bir konsensus henüz oluşmamıştır. Tedavinin amacına, verilen radyasyon dozuna, eksternal radyoterapi ile beraber uygulanıp uygulanmamasına ve teknik olanaklara bağlı olarak bağlı olarak çoğunlukla 2-4 fraksiyon uygulanmaktadır. Bu çalışmada tercih edilen 15 gün arayla 3 fraksiyon hastayı gereğinden fazla yormayacak, görevli personelin iş yükünü fazla arttırmayacak ve ekonomik maliyeti gereğinden fazla zorlamayacak bir sayıdır. Her fraksiyonda uygulanan 5 Gy'in hızlı doz düşümü nedeniyle fazla geç yan etkiye yol açmayacak bir doz olduğu düşünülmektedir. Speiser ve ark. önceleri 10 Gy'lik fraksiyon dozlarıyla başladıkları çalışmalarında dozu önce 7.5 Gy'e daha sonra da 5 Gy'e indirmişler ve lokal kontrol oranlarında değişme olmadığını bildirmişlerdir(48). Fransa'da Goustave Roussy Enstitüsü'nde halen yürütülen bir çalışmada 3-4-5-6 Gy'lik fraksiyon dozları kullanılarak en uygun fraksiyon dozunun belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Endobronşial brakiterapinin eksternal radyoterapi ile kombine edildiği ve total dozun 75 Gy olduğu bu çalışmada 5 Gy'lik brakiterapi dozlarının mukozit dışında akut komplikasyona neden olmadığı, brakiterapiden birkaç ay sonra görülen radyasyon fibrozisinin de ancak 2 hastada görüldüğü ve çok ciddi semptomlara yol açmadığı gözönünde bulundurularak bu dozun fraksiyone tedaviler için uygun olduğu kabul edilebilir.

Eksternal radyoterapinin yeterli bir tümör kontrolü sağlanması için dozun 80-85 Gy olması gerektiği ve bu dozla tümörün %90 kontrol edilebileceği , 60-65 Gy ile tümörün ancak %14 gibi düşük bir oranda yokedilebileceği bildirilmektedir. Bu çalışmada total doz 75 Gy olarak belirlenmiştir. Bu dozun 60 Gy'i eksternal radyoterapi ile verilmektedir ve eksternal radyoterapi şemasının kliğimizde akciğer kanserlerinde rutin olarak kullanılan şemadan farkı yoktur. Brakiterapi dozu ise 15 Gy olarak belirlenmiş ve tümör üzerine "boost" dozu etkisinin elde edilmesi hedeflenmiştir. Şu aşamada daha yüksek dozların uygulanması düşünülmemekle beraber çalışmanın lokal kontrol, erken ve geç yan etkileri değerlendirildikten sonra doz modifikasyonlarına gidilebilir.

Tümörün tek bir bronşta yerleştiği olgularda 1 kateter, karina veya birden fazla bronşa yerleştiği 8 olguda 2 kateter kullanılmış, daha fazla kateter kullanma gereksinimi doğmamıştır. Ancak hastaların kateterleri kolay tolere etmesi, gerekli durumlarda 3 hatta 4 kateterin fazla bir sorun yaratmadan kullanılabileceğini göstermekle beraber kateter sayısı arttıkça fizik planlamanın zorlaştığı ve tedavi volümünde doz homojenitesinin olumsuz etkilenebileceğini gözönünde tutmak gereklidir.

Kullanılan ortalama aktif kateter uzunluğu 9.13 ± 2.68 cm. olup bu uzunluk Trédaniel tarafından 7.8 ± 4.4 cm. ve Taulle tarafından 6.8 (2-18) cm. olarak bildirilmiştir (60,61). Tümördeki küçülme ve obstruksiyonun açılması sonucu 2. ve 3. fraksiyonlarda çoğunlukla tümör daha iyi lokalize edilebilmekte , örneğin bronkoskopun tümör distaline ulaşamadığı durumlarda obstruksiyonun ortadan kalkması sonucu kolayca distale ulaşmak olanaklı olmaktadır(52). Tümörün daha iyi

lokale edilmesi 2. ve 3. fraksiyonlardaki aktif kateter uzunluklarının 1. fraksiyondan daha farklı olmasına neden olmaktadır. Çalışmada fraksiyonlara göre aktif kateter uzunluklarında küçük oynamalar olmuş ancak fraksiyonlar arasında ortalama aktif kateter uzunluğu bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Küçük hücreli akciğer kanserinin bu çalışmaya dahil edilmemesi bu hastalığın diğer akciğer kanseri tiplerinden ayrı bir antite olması ve sistemik bir hastalık olarak kabul edilmesinden kaynaklanmaktadır. Daha tanı konduğunda metastaz yapma olasılığı çok büyük olan bu hastalıkta başlıca tedavi seçeneği kemoterapidir ve lokal kontrolün sağlanmasının yaşam süresine fazla bir etkisi olmamaktadır. Bu düşünceden hareketle yalnız küçük hücreli dışı akciğer karsinomları çalışmaya dahil edilmiştir.

Özellikle bazı evre III tümörlerin radikal operasyonlar ile çıkarılabileceği ve kür sağlanabileceği düşünülebilir(27), ancak bu tür geniş cerrahi rezeksiyon gerektiren radikal operasyonlar çeşitli nedenlerle yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bu nedenlerle bu hastalar diğer evre III-A ve evre III-B hastalarla beraber inopere kabul edilerek çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Uygulanan tedavinin semptomları gidermede oldukça başarılı olduğu, hemoptizinin tama yakın kaybolduğu, ağrı ve dispnenin oldukça azaldığı ve öksürükte yarıya yakın azalma olduğu saptanmıştır. Çoğunlukla palyatif amaçla kullanıldığı daha önce belirtilen endobronşial brakiterapinin semptomları gidermedeki başarısı bugüne dek yapılan hemen her çalışmada ortaya konulmuştur. Özellikle hemoptizinin %100'e yakın kaybolduğu, dispne ve ağrının da başarılı biçimde tedavi edildiği çok sayıda araştırmacı tarafından bildirilmektedir. (Tablo-15)

TABLO-15: ÇEŞİTLİ ÇALIŞMALARDA ELDE EDİLEN Palyasyon Oranları

Çalışmacı	Hasta Sayısı	Öksürük	Dispne	Ağrı	Hemoptizi	Atelektazi Açılması
Pisch (41)	39	% 80	--	--	% 93	% 20
Mehta (31)	LDR 31 HDR 66	% 68 % 73	% 79 % 75	% 73 % 75	% 91 % 100	-- --
Kohek (26)		% 70	% 66	--	6/8	--
Kilkenny(24)	57	% 58	% 65	--	% 81	--
Chang (11)	76	% 78	% 87	--	% 95	--
Burt (7)	33	% 50	% 63	--	% 85	% 39
Seagren (47)	20	% 93	6/6	--	9/9	4/4
Schray (46)	40	% 50	% 50	--	% 79	--
Tredaniel (61)	51	% 85	% 55	--	% 85	--
Rowland (45)	8	--	--	--	7/8	--
Speiser(55)	342	% 85	% 86	--	% 99	--
Stout(59)	77	% 51	% 61	--	% 86	% 46
Bu Çalışma	20	% 45	% 77.7	% 81.8	% 92.8	5/6

Brakiterapiden en fazla yarar gören semptomun hemoptizi olduğu anlaşılmaktadır. Tüm yayınlarda hemoptizinin brakiterapi ile %80-100 oranında kaybolduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada da elde edilen %92.8'lik palyasyon oranı hemoptizili hastalarda brakiterapinin üstünlüğünü göstermektedir.

Dispne sağlanan palyasyon %50-87 arasında bildirilmektedir (Tablo-15). Dispne değerlendirmesinde henüz bazı kriterlerin yerleşmemesi değerlendirmenin subjektif olmasına yol açmakta ve değişik çalışmacılar tarafından bildirilen yanıt oranları arasında karşılaştırma yapılmasını zorlaştırmaktadır(8,42). Yine de dispne sağlanan gerileme brakiterapinin bu semptomu gidermede de başarılı olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada da dispnenin %77.7 oranında kaybolduğu izlenmiştir.

Diğer çalışmacılar tarafından pek değerlendirmeye alınmayan ağızda azalma %81.8 oranında saptanmıştır. Gerçekte bu semptomun giderilmesinde tedavinin eksternal radyoterapi komponentinin daha etkili olduğu düşünülebilir.

Olguların ancak %45'inde öksürüğün tamamen kaybolduğu saptanmıştır. Bu oranın diğer çalışmacılar tarafından %50-90 arasında bildirildiği görülmektedir. Ancak öksürüğün değerlendirilmesinde de uyulan kriterler çoğu çalışmada net değildir ve birçok çalışmacı öksürüğün tamamen kaybolmasını değil azalmasını kriter olarak almışlardır, bu da öksürüğün tamamen yok olmasının kriter alındığı bu çalışmada saptanan palyasyon oranının kısmen daha düşük olmasını açıklayabilir.

Atelektazisi olan 6 olgudan 4'ünde tam havalanma birinde ise kısmi havalanma sağlanmıştır. Atelektazide sağlanan açılmanın çalışmalar arasında oldukça değişkenlik gösterdiği izlenmektedir.

Tedavi yanıtının objektif değerlendirilmesi endoskopik ve radyolojik olarak yapılmıştır. Tedaviden birkaç ay sonra çekilen bilgisayarlı tomografi kesitlerinde tümördeki gerileme kaydedilmiş, 11 hastada tümörün radyolojik olarak tamamen yok olduğu izlenmiştir. Atelektazi ve radyasyon fibrozunun kalıntı tümörden kolaylıkla ayırt edilememesi tedavi yanıtının takibinde birtakım sorunlar yaratmaktadır. Bu nedenlerle bazı çalışmacılar radyolojik değerlendirmenin yanıltıcı olabileceğini ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılmasının sakıncalı olacağını öne sürmekteyse de (8), radyolojinin tümörü değerlendirebilecek en etkili ve ulaşılması kolay yöntemlerden biri olması ve deneyimli uzmanlar tarafından değerlendirildiğinde hata olasılığının az olması nedeniyle çalışmada bilgisayarlı tomografi tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Bilgisayarlı tomografi tümörün ekstrasbronşial komponentini değerlendirmede başarılı olmakla beraber endobronşial tümör uzanımını yeteri kadar değerlendirememektedir. Bu amaçla endobronşial tümör yanıtının değerlendirilmesi bronkoskopi ile yapılmış ve radyoloji ile endoskopinin birbirini tamamlayıcı olacağı düşünülmüştür.

Endoskopik değerlendirme Speiser ve Spratling tarafından geliştirilen skorlama sistemiyle yapılmıştır (54). Bu sistemde trakea ve ana bronşlardaki tıkanma lobar bronşlarındaki tıkanmadan daha yüksek puan almaktadır. Bu özelliğiyle bronşlar arasında ayırım yapmadan obstruksiyonu değerlendiren diğer sistemlerden daha ayrıntılı olduğu düşünülmüştür. Skorlama bronkoskopi sırasındaki görünüm ve video kayıtlarının incelenmesiyle yapılmıştır. Ortalama obstruksiyon skorunun 3.25'den 3. fraksiyon sırasında 0.25'e indiği görülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tedaviden 2-4 ay sonra yapılan kontrollarda da bronkoskopi uygulanabilen 14 hastadan sadece 1 tanesinde endobronşial tümör komponentinin sebat ettiği saptanmıştır. Tedavi sonrasında bronkoskopi yapılmadan ve BT çekilemeden ölen 5 hastanın 3'ünde 3. fraksiyon sırasında endobronşial tümörün tamamen kaybolduğu saptanmasına rağmen bu hastaların lokal hastalık nedeniyle kaybedildikleri kabul edilmiştir. Bronkoskopik tam yanıt oranı %84.2 olarak saptanmıştır. Radyolojik + bronkoskopik tam yanıt oranı ise %57.8 olarak bulunmuştur ve kısmi yanıtlarla birlikte olguların %75'inde tedaviye yanıt alınmıştır.

Beş olgu tedavinin tamamlanmasından sonraki 3 ay içinde lokal hastalığa bağlı komplikasyonlarla eksitus olmuştur. Üçü evre III-A ve ikisi evre III-B olan bu hastaların yaşları, evreleri ve bronşial obstruksiyonun derecesi hayatta olanlarla anlamlı farklılık göstermemektedir. Her ne kadar üçünde endobronşial tümör komponentinin kalmadığı bilirse de bu hastaların hepsi tedaviye yanıtız olarak kabul edilmişlerdir.

Çalışma sonucu elde edilen yaşam sürelerinin analizi için henüz erken olmakla birlikte ilk brakiterapi fraksiyonunun tarihi referans olarak alındığında şu ana kadarki ortalama izlem süresinin 33.7 haftadır ve Kaplan Meier yöntemiyle hesaplanan 6 aylık yaşam süresinin %73.1 olarak bulunmuştur. Yaşam süreleriyle evreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Endobronşial brakiterapi 1980'li yıllarda lazer tedavisi ile kombine edilerek kullanılıyor ve bir bakıma lazere destek olarak düşünülüyordu(29,35,46). Ancak Nd-YAG lazer ile elde edilen yanıtların kısa süreli olması, brakiterapi ile lazerin karşılaştırıldığı çalışmalarda gerek yanıt, gerekse de komplikasyon yönünden brakiterapinin avantajlı olduğunun görülmesi brakiterapinin rolünü arttırırken lazerin gözden düşmesine neden olmuştur(3,32,42,46,47,49).Tablo-16'da lazerin brakiterapi ile karşılaştırıldığı çalışmalarda elde edilen sonuçlar izlenmektedir.

**TABLO-16: LAZER İLE ENDOBRONŞİAL BRAKİTERAPİNİN (BT)
KARŞILAŞTIRILDIĞI ÇALIŞMALARIN SONUÇLARI**

Çalışmacı	Hasta Sayısı	Tedavi	Doz	Yanıt	Yaşam
Schray(46)	28	Lazer + BT	5-7 Gy x 4	% 53	--
	12	BT		% 75	--
Miller (35)	130	Lazer	--	% 92	6 ayda %84
	67	BT	10 Gy x 3	% 92	6 ayda % 89
	21	Lazer + BT	10 Gy x 3	% 100	6 ayda % 95
Pisch (41)	9	Lazer + BT	10 Gy x 2	%77	--
	30	BT			
Macha (29)	188	Lazer + BT	7.5 Gy x 3	% 67	--
		BT			
Kohek (25)	15	Lazer + BT	5-6 Gy x 2	% 80	6 ayda % 45
Lo (28)	24	Lazer + BT	30 Gy (LDR)	% 70	ortalama
	27	BT		%51	5.1 ay

Tabloda da görüldüğü gibi brakiterapinin lazer ile kombine edilmesi tek başına kullanımına göre yanıt oranlarında belirgin bir artışa neden olmamaktadır. Lazerin komplikasyonları hatta uygulama sırasında nadir de olsa ölüme neden olabileceği düşünüldüğünde ve maliyeti de gözönüne alındığında brakiterapinin tek başına kullanımı tercih edilen yöntem olmuştur.

Endobronşial brakiterapi tek başına kullanılmaya başlandıktan sonra hızlı şekilde yayılmış ve daha geniş hasta sayısı içeren seriler yayınlanmaya başlanmış, endikasyonları, dozları ve yan etkileri tartışılmaya başlanmıştır. Tablo-17'de brakiterapinin palyatif amaçla tek başına kullanıldığı çalışmaların sonuçları görülmektedir. Bu çalışmaların çoğunda tedaviye alınan hasta gruplarındaki heterojenite, uygulanan brakiterapi şeması ve diğer tedavi modalitelerinin farklılığı çalışmalar arasında karşılaştırma yapmayı olanaksız hale getirmektedir(8,41). Palyatif amaçlı çalışmaların çoğunda hastalar daha önceden eksternal radyoterapi almış ve rekürrens nedeniyle brakiterapi uygulanmıştır, bazı çalışmalarda ise yalnızca obstruksiyonun açılması amacıyla brakiterapi ile tedavi edilmişlerdir. Uygulanan tedavi dozları ve tedavi şemalarındaki farklılık da en etkili doz ve şemanın ortaya çıkarılmasını güçleştirmektedir. Ancak uygulanan tedavi programı ne olursa olsun tedaviye alınan yanıt %60-100 arasında değişmektedir ve çoğu çalışmacı bu oranı %70-80 arasında vermektedir. Yanıt oranlarının değerlendirilmesinde de standart kriterlerin yerleşmemesi nedeniyle bildirilen sonuçların ne derecede objektif olduğu tartışılabilir(8). Speiser obstruksiyondaki gerilemeyi bronkoskopik olarak değerlendirip yanıtı değerlendirirken(52), Rowland semptomlardaki gerilemeyi yanıt oranı olarak bildirmektedir(44).

TABLO-17: PALYATİF BRAKİTERAPİ UYGULANAN ÇALIŞMALARIN SONUÇLARI

Çalışmacı	Hasta Sayısı	Doz	Doz Noktası	Yanıt	Yaşam
Rosenblatt(43)	39	10 Gy x 1-3	1 cm	% 83	median 6.3 ay
Tredaniel (61)	22	7.5 Gy x 2-3	1 cm	% 66	median 5 ay
Rowland (44)	60	15 Gy x 1-2	1 cm	% 70	median 3 ay
Stout (59)	77	15-20 Gy x 1	1 cm	% 46	median 6 ay
Tauelle (60)	35	10 Gy x 3	1 cm	% 82	--
Kilkenny (24)	68	10 Gy x 3	1 cm	% 84	--
Burt (7)	50	15-20 Gy x 1	1 cm	% 88	--
Seagren (47)	20	10 Gy x 1	1 cm	% 100	--
Mehta (31)	HDR 31	4 Gy x 4	2 cm	% 85	median 4 ay
	LDR 66	20-47 Gy	1-2 cm	% 78	median 5.5 ay
Speiser (52)	144	10 Gy x 3	1 cm	% 80	ort. 5.6 ay
Sutedja (59)	34	10 Gy x 1-3	1 cm	% 61	med.26.5 hft
Macha (29)	188	--	--	% 67	ort. 5-8 ay

Palyatif tedavilerden elde edilen başarılı sonuçlar brakiterapinin eksternal radyoterapi ile kombine edilerek küratif amaçla kullanılmasına neden olmuştur (Tablo-18) (4,5,12,42,64).

TABLO-18: KÜRATİF AMAÇLI BRAKİTERAPİ ÇALIŞMALARINDA ELDE EDİLEN SONUÇLAR

Çalışmacı	Hasta sayısı	Eksternal radyoterapi	Brakiterapi	Doz noktası	Yanıt	Yaşam
Wang (64)	30	60-70 Gy	7.5-10 Gy x 2-3	1 cm	% 67	median 8 ay
Reddi (42)	32	60 Gy	7.5 Gy x 1-3	1 cm	% 100	median 8 ay
Aygün (4)	62	50-60 Gy	5 Gy x 3-5	1 cm	% 57	median 10 ay
Cotter (12)	65	55-66 Gy	2.7-10 Gy x 2-4	1 cm	% 85	1 yılda % 38
Speiser (55)	68	60 Gy	7.5-10 Gy x 3	0.5-1 cm	% 87	ort. 9.5 ay
Bu çalışma	20	60 Gy	5 Gy x 3	1 cm	% 73.5	6 ay % 73.1

Aygün ve ark. Baltimor'da yaptıkları çalışmada eksternal radyoterapi ile kombine HDR brakiterapi uyguladıkları 62 olguyu yayınlamışlardır. Olgular 50-60 Gy eksternal radyoterapiyle beraber brakiterapi ile tedavi edilmişler, brakiterapi şeması 3-5 fraksiyonda 5 Gy olarak uygulanmış ve tedavi dozu kateter aksından 1 cm uzaklığa verilmiştir. Lokal tümör kontrolünün radyolojik görünümün stabil kalması veya düzelmesi olarak kabul edildiği çalışmada kontrol oranı %40 olarak verilmiş, tedavi sonrası bronkoskopik biopsi yaptıkları 21 olgunun 16'sında (%76) sitolojik olarak tümör saptamadıklarını bildirmişlerdir. Evre-IIIA ve Evre-IIIB olgular için tedavinin ilk gününden itibaren hesaplanan yaşam süresi median 10 ay olarak verilmiştir. Aygün ve ark. bu tedavinin özellikle küçük tümörlerde etkili olduğu sonucuna vararak endikasyonlarını bu yönde daraltmışlardır(4).

Wang ve ark. Evre-III KHDAK tanısı olan atelektazili 21 olguyu eksternal radyoterapi ve endobronşial brakiterapi kombinasyonu ile tedavi etmişlerdir. Eksternal radyoterapi dozunun 60-70 Gy olduğu çalışmada, 2-3 fraksiyonda brakiterapi uygulanmış ve her fraksiyonda kateter aksının 1 cm uzağına 7.5-10 Gy verilmiştir.

Atelektazide açılmanın tedaviye yanıt olarak değerlendirildiği bu çalışmada olguların 14'ünde (%67) atelektazinin kısmen veya tamamen açıldığını saptamışlardır. Çalışmada olguların yaşam sürelerine ilişkin bir değerlendirme yapılmamış, brakiterapinin palyatif tedavilerde oldukça etkili bir yöntem olduğunu belirten yazarlar eksternal radyoterapiden sonraki kalıntı tümörlerde de "boost" olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir(64).

Reddi ve Marbach Evre-III tümörü olan 32 olguya eksternal radyoterapi ve brakiterapi uygulamışlardır. Olgulara önce eksternal radyoterapi verilmiş, tedavinin tamamlanmasından 2 hafta sonra brakiterapi uygulanmış ve halen endobronşial kalıntısı olanlara 2 hafta sonra bir fraksiyon daha verilmiştir. Her fraksiyonda kateterden 1 cm uzaklığa 7.5 Gy uygulanmıştır. Göğüs ağrısı, dispne, hemoptizi yönünden tüm olgularda klinik iyileşmenin saptandığı bu çalışmada atelektazi ve kollapsı olan 6 hastanın tamamında yeniden havalanma sağlanmış, tedaviden sonra bronkoskopik biopsi yapılan 8 olgunun hiçbirinde kalıntı tümör bulunmamıştır. Median yaşam süresini 8 ay olarak bildiren çalışmacılar HDR brakiterapinin hızlı, etkili ve ekonomik palyasyon sağladığını, yüzeysel endobronşial lezyonlarda brakiterapi ile kür elde edilebileceğini savunmuşlardır(42).

Cotter ve ark. yaptığı çalışmada eksternal radyoterapi ve endobronşial brakiterapi kombinasyonu ile tedavi edilen 65 olgu bildirilmiştir. Olgulara 55-66 Gy eksternal radyoterapi verilmiş, 17 olguya IDR ve 48 olguya HDR kaynaklar ile brakiterapi uygulanmıştır. Her brakiterapi fraksiyonunda kateter aksından 1 cm uzağa 2.7-10 Gy olmak üzere 2-4 fraksiyonda toplam 6-35 Gy verilmiştir. Tedavi yanıtının bronkoskopik bulgularla değerlendirildiği çalışmada olguların %63'ünde bronkoskopik olarak tümörün tamamen kaybolduğu, %23 olguda ise %50'den fazla küçülme olduğunu saptamışlardır. Tedavi dozu ile tedavi yanıtları karşılaştırıldığında toplam eksternal radyoterapiyle beraber toplam tedavi dozunun 85 Gy'nin üzerine çıktığında lokal kontrol oranının yükseldiğini, 70 Gy'nin altına indiğinde ise lokal kontrolün belirgin biçimde azaldığını belirtmişler, HDR ve IDR arasında yapılan karşılaştırmada

ise HDR ile sağlanan lokal kontrolün daha yüksek olduğu ancak komplikasyonların da daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmacılar eksternal radyoterapi ile kombine endobronşial brakiterapinin inoperabl endobronşial akciğer kanserleri için uygun olduğu sonucuna vararak, tedavi yanıtı ve komplikasyonların total tedavi dozu ve brakiterapi doz hızı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir(12).

Endobronşial brakiterapiyle ilgili en geniş seri Spaiser ve Spratling tarafından yayınlanmıştır. Endobronşial brakiterapi uyguladıkları 295 olgudan 68'ini küratif tedavi protokolüne alarak eksternal radyoterapi ile kombine eden çalışmacılar bu olgulara 60 Gy eksternal radyoterapi ve 3 fraksiyonda brakiterapi uygulamışlardır. Başlangıçta tedaviler IDR kaynaklarla uygulanmış ve bu dönemde her fraksiyonda kateter aksından 5 mm ileriye 10 Gy verilirken, daha sonra tedavi HDR kaynaklarla uygulanmaya başlanmış ve tedavi dozu önce 1 cm'de 10 Gy sonra da 1 cm'de 7.5 Gy olacak şekilde modifiye edilmiştir. Olguların %87'sinde bronkoskopik olarak tedaviye yanıt almışlar, ortalama yaşam süresini tanı anından itibaren 10.8 ay ve ilk brakiterapi tarihinden itibaren 9.5 ay olarak vermişlerdir. Çalışmacılar tedavinin mükemmel palyasyon sağladığını , ancak eksternal radyoterapiye brakiterapinin eklenmesinin yaşam sürelerini etkilemediğini belirtmişlerdir. Brakiterapinin yaşam sürelerine olan katkısındaki sınırlılığı da gözönüne alan Speiser ve Spratling son protokollerinde brakiterapi dozunu her fraksiyonda 5 Gy'e indirirken eksternal radyoterapi dozunu 64 Gy'e yükseltmişlerdir(49,55).

Brakiterapinin komplikasyonları konusundaki yayınlar birbiriyle çelişmektedir. Hemen her çalışmada mukozit en sık görülen komplikasyon olurken pnömotoraks, hemoptizi, stenoz, ödem, plevral efüzyon, nekroz, fistül ve özofajit brakiterapi komplikasyonu olarak bildirilmektedir (11,18,20,23,42,46,60). Pek çok hastaya brakiterapi ile beraber eksternal radyoterapi, lazer ve kemoterapi gibi tedavilerin uygulanmış olması ve bu semyptomların hemen tamamının akciğer kanserinin doğal gidişi sırasında da ortaya çıkması brakiterapiden kaynaklanan komplikasyonlar için sağlıklı bir değerlendirme yapılmasını güçleştirmektedir(2,8,29,42). Örneğin Schray vasküler yapılara veya özofagusa fistül oranını %17 olarak vermekle beraber tedaviden

3 ay sonra kadar olan fistüllerin brakiterapiye bağlı olduğunu kabul ettiklerini dolayısıyla gerçek oranın daha az olduğuna inandıklarını belirtmiştir(46). Mehta lazer de uygulanan %5.8 olguda trakeoözofajial fistül geliştiğini, hemoptiziye bağlı ölümlerin hepsinin brakiterapiye bağlandığını bildirmiştir(31). Khanavkar ise büyük damar tutulumu olan olgulara endobronşial brakiterapi uygulanmamasını önermektedir(23). Aliberti literatürdeki 9 seride yer alan 576 olgudan %11.3'ünde hemoptizi geliştiğini belirtmiş(2), Lo ciddi komplikasyonların tamamının brakiterapiye bağlanması durumunda yöntemin komplikasyon oranının %10 olacağını bildirmiştir(28). Speiser ve Spratling komplikasyon oranlarının önceleri % 3 olduğunu son zamanlarda daha dikkatli tedavi ile bu oranın %0.5'e indirilebildiğini savunmaktadırlar(49).

Speiser ve Spratling brakiterapi sonrası bronşlarda oluşan değişiklikleri tanımlamak amacıyla radyasyon bronşiti ve stenozu kavramlarını ortaya atmışlardır(48). Bu tanımlamalara göre radyasyon bronşiti tedavi sırasında görülen eritem ve mukozitten ayrı bir olaydır ve son brakiterapiden 4-8 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Çalışmacılar radyasyon bronşitini şiddetine göre 4 dereceye ayırmışlar ve %9-12 arasında saptadıklarını ve olguların yaklaşık yarısında grade III-IV bronşit gördüklerini bildirmişlerdir. Tedavide ise grade I-II olgularda izlem , semptomatik tedavi ve kortizon, grade III-IV olgularda ise balon dilatasyonu, stent ve debridman önermektedirler.

Bizim çalışmamızda ise 2 olguda grade III, 5 olguda grade I-II bronşit saptanmış, agresif tedavi gerektirecek derecede semptom ve stenoz görülmemiştir.

VI. SONUÇLAR

Endobronşial brakiterapi akciğer kanserinde semptomların giderilmesinde ve endobronşial tümöre bağlı obstruksiyonun açılmasında %70-80 etkili olan bir yöntemdir. Geçmiş 60-70 yıl önceye dayanmakla beraber gelişen teknolojiyle paralel olarak yüksek doz hızlı kaynakların geliştirilmesi, kaynak boyutlarının küçültülmesi, uzaktan kumandalı sonradan yüklemeli cihazların kullanıma girmesiyle son 10 yılda yaygınlık kazanmıştır. Önceleri lazer tedavisi ile beraber kullanılan endobronşial brakiterapi çoğgunlukla palyatif amaçla kullanılmış, elde edilen yüksek palyasyon oranları nedeniyle eksternal radyoterapi ile kombine edilerek küratif amaçlı kullanımı araştırılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada endobronşial brakiterapi uygulanan evre-III 20 olguda tedaviye %73 yanıt alınması ve semptomlarda %45-92 gerileme saptanması yöntemin palyasyon yönünden etkinliğini kanıtlamaktadır.

İzlem süresinin kısalığı nedeniyle tedavinin yaşam süresine etkisi için konuşmak erken olmakla beraber 6 aylık yaşam oranının %73 olduğu saptanmıştır. Endobronşial brakiterapi ile bugüne dek yapılan küratif amaçlı çalışmalarda yaşam sürelerinde eksternal radyoterapiye göre uzama saptanmamasına rağmen kesin bir sonuca varmak için randomize çalışmaların gerekli olduğu görülmektedir.

Tedavinin komplikasyonları konusundaki veriler çelişkili olup %3-10 arasında bildirilmekle beraber dikkatli uygulamalar ile daha da azaltılması mümkündür.

Sonuç olarak endobronşial brakiterapi küçük hücreli dışı inoperabl nonmetastatik akciğer kanserlerinde etkili bir tedavi yöntemi olarak düşünülmektedir.

VII. ÖZET

Endobronşial brakiterapinin ileri evre nonmetastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde lokal kontrola ve sağkalıma olan etkisini araştırmak amacıyla 20 olguya eksternal radyoterapi ile kombine brakiterapi uygulanmıştır. Olguların tümü Evre IIIA ve IIIB olup , 60 Gy (30x2Gy) eksternal radyoterapi ve 15 Gy (3x5Gy) endobronşial brakiterapi ile tedavi edilmişlerdir. Tedavi sonrası değerlendirmede semptomlarda %45-90 arasında palyasyon sağlanmış ve olguların %57.8 ' inde tedaviye tam yanıt, %73.5'inde ise tam + kısmi yanıt alınmıştır. Tedavinin sağkalıma yaptığı etkiyi değerlendirmek için henüz erken olmasına rağmen 6 aylık sağkalım %73.1 olarak bulunmuştur. Hasta yaşı ve kaynak aktivitesi ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık görülmezken, Evre-IIIA olguların Evre-IIIB olgulara göre anlamlı olarak daha iyi yanıt verdiği saptanmıştır. Tedavi sırasında ve sonrasında önemli bir komplikasyon görülmemiştir.

VIII. KAYNAKLAR

1. Addis BJ: Pathology of lung cancer, in Lung tumors, eds. Hoogstraten B, AddisBJ, Hansen HH, Martini N, Spiro SG, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 17-36, 1988.
2. Aliberti WE: Endobronchial high dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, (25)753-5, 1993.
3. Allen MD, Baldwin JC, Fish VJ, Goffinet DR, Cannon WB, Mark JBD: Combined laser therapy and endobronchial radiotherapy for unresectable lung carcinoma with endobronchial obstruction. *The American Journal of Surgery*, (150)71-77, 1985.
4. Aygün C, Weiner S, Scariato A, Spearman D, Stark L: Treatment of non-small cell lung cancer with external beam radiotherapy and high dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, (25)127-32, 1992.
5. Bastin KT, Mehta MP, Kinsella TJ : Thoracic volume radiation sparing following endobronchial brachytherapy: A quantitative analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, (25)703-7, 1993.
6. Bunn PA: Lung cancer, current understanding of the biology, diagnosis, staging, and treatment. Bristol-Myers Squibb Comp., New Jersey, 6-59, 1992.
7. Burt PA, O'Driscoll BR, Notley HM, Barber PV, Stout R.: Intraluminal irradiation for the palliation of the lung cancer with the high dose rate micro-selectron. *Thorax*, (45)765-8, 1990.
8. Chauvet B, Taulle M, Vincent P, Bucciarelli B, Reboul F: Endobronchial brachytherapy: A review. *Selectron Brachytherapy Journal*, (6):2:95-9, 1992.
9. Chetty KG, Moran EM, Sasoon CHS, Viravathana T, Light RW: Effect of radiation therapy on bronchial obstruction due to bronchogenic carcinoma. *Chest*, (95):3:582-4, 1989.
10. Choi NC: Controversies in the role of postoperative radiotherapy in stages II and IIIA resected non-small cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, (20)1137-41, 1991.
11. Chang LL, Horvath J, Peyton W, Ling S: HDR intraluminal brachytherapy in malignant airway obstruction from lung cancer. *International brachytherapy. Programme and abstracts, 7th International Brachytherapy Working Conference, Baltimore, 465-6, 1992.*
12. Cotter GW, Lariscy C, Ellingwood KE, Herbert D: Inoperable endobronchial obstructing lung cancer treated with combined endobronchial and external beam irradiation: A dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, (27)531-5, 1993.
13. Cox JD, Yesner R, Mietlowski W, Petrovich Z: Influence of cell type on failure pattern after irradiation for locally advanced carcinoma of the lung. *Cancer*, (44)94-8, 1979.
14. Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH, Rubenstein JH, Salenius S, Rashid M, Dosani RA, Mestas G, Siegel AD, Chadha TT, Chandrasana T, Hannan SE, Bhat SB, Metke MP: Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: Results and implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, (24)3-9, 1992.

15. Dosoretz DE, Galmarini D, Rubenstein JH, Katin MJ, Blitzer PH, Salenius SA, Dosani RA, Rashid M, Mestas G, Hannan SE, Chadha TT, Bhat SB, Siegel AD, Chandrhasa T, Metke MP: Local control in medically inoperable lung cancer: An analysis of its importance in outcome and factors determining the probability of tumor eradication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, (27)507-16, 1993.
16. Eisert DR, Cox JD, Komaki R: Irradiation for bronchial carcinoma: Reasons for failure. I. Analysis of local control as a function of dose, time and fractionation. *Cancer*, (37)2665-70, 1976.
17. Hazuka MB, Turrisi AT : The evolving role of radiation therapy in the treatment of locally advanced lung cancer. *Seminars in Oncology*, (20):2: 173-84, 1993.
18. Hernandez P, Gursahaney A, Roman T, Cosio MG, Evans MDC, Levy RD: Combined HDR brachytherapy and external irradiation for endobronchial carcinoma. *International Brachytherapy. Programme and abstracts, 7th International Brachytherapy Working Conference, Baltimore, 459-61, 1992.*
19. Hetzel MR, Smith SGT: Endoscopic palliation of tracheobronchial malignancies. *Thorax*, (46)325-33, 1991.
20. Hilaris BS: The role of interstitial brachytherapy in the management of cancer in the lung. *Activity, Selectron Brachytherapy Journal*, (suppl 1)4-6, 1992.
21. Hirsch FR: Histopathology, ultrastructure, and cytology, in *Lung tumors*, eds. Hoogstraten B, Addis BJ, Hansen HH, Martini N, Spiro SG, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 37-54, 1988.
22. Jacobson MJ, LoCicero J: Endobronchial treatment of lung carcinoma. *Chest*, (100):3:837-41, 1991.
23. Khanavkar B, Stern P, Alberti W, Nakhosteen JA: Complications associated with brachytherapy alone or with laser in lung cancer. *Chest*, (99):5:1062-5, 1991.
24. Kilkenny T, Castellano MR, Maniatis T, Castellano M, Sasso L, Ciccone R, Kornmehl CL, Lederman GS: Endobronchial HDR brachytherapy of primary & metastatic cancers. *International Brachytherapy. Programme and abstracts, 7th International Brachytherapy Working Conference, Baltimore, 462-4, 1992.*
25. Kohek P, Pakisch B, Jüttner FM, Stücklschweiger G, Poier E, Hackl A, Friehs G: Technique of Nd-YAG laser debulking combined with iridium-192 HDR afterloading in patients with non-small cell lung cancer tumor stenoses of the central bronchial system. *Brachytherapy 2. Brachytherapy Working Conference 5th International Selectron User's Meeting, The Hague, 485-8, 1988.*
26. Kohek P, Pakisch B, Rehak P, Poier E, Stücklschweiger G, Hammer J: Nd-YAG laser combined with Ir192 HDR brachytherapy for obstructing cancer of the central bronchial airways: Technique and results. *Activity, Selectron Brachytherapy Journal*, (suppl 1)45-7, 1992.
27. Little AG: Advances in treatment of loco-regionally advanced lung cancer and the ACCP. *Chest*, (101):4:1070-3, 1992.

28. Lo TCM, Beamis JF Jr, Weinstein RS, Costey GE, Andrews CF, Webb-Johnson DC, Girshovich L, Leibenhaut MH: Intraluminal low-dose rate brachytherapy for malignant endobronchial obstruction. *Radiother Oncol*, (23)16-20, 1992.

29. Macha HN, Koch K, Wahlers B: Endoluminal irradiation in obstructing bronchial tumors. *Brachytherapy 2*. Brachytherapy Working Conference 5th International Selectron User's Meeting, The Hague, 481-4, 1988.

30. Marinello G, Pierquin B, Grimard L, Barret C: Dosimetry of intraluminal brachytherapy. *Radiother Oncol*, (23)231-16, 1992.

31. Mehta M, Peterleit D, Chosy L, Harmon M, Fowler J, Shahabi S, Thomadsen B, Kinsella T: Sequential comparison of low dose rate and hyperfractionated high dose rate endobronchial radiation for malignant airway occlusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, (23)133-9, 1992.

32. Mehta M, Shahabi S, Jarjour N, Steinmetz M, Kubsad S: Effect of endobronchial radiation therapy on malignant bronchial obstruction. *Chest*, (97):3:662-5, 1990.

33. Mehta M: Endobronchial brachytherapy: Wither prescription point. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, (23)251, 1992.

34. Miller JI, Phillips TW: Neodymium-YAG laser and brachytherapy in the management of inoperable bronchogenic carcinoma. *Activity, Selectron Brachytherapy Journal*, (suppl 1)23-9, 1992.

35. Miller JI, Phillips TW: Neodymium-YAG laser and brachytherapy in the management of inoperable bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg*, (50)190-6, 1990.

36. Mould RF: Lung cancer brachytherapy in the 1920s. *Activity, Selectron Brachytherapy Journal*, (suppl 1)30-2, 1992.

37. Mould RF: Lung cancer statistics: A review. *Activity, Selectron Brachytherapy Journal*, (suppl 1)60-72, 1992.

38. Nag S, Abitbol AA, Anderson LL, Blasko JC, Flores A, Harrison LB, Hilaris BS, Martinez AA, Mehta MP, Nori D, Porter A, Rossman KJ, Speiser BL, Stitt JA, Syed AMN, Vikram B: Consensus guidelines for high dose rate remote brachytherapy in cervical, endometrial, and endobronchial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, (27)1241-4, 1993.

39. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, Simpson JR, Mohiuddin M, Brady LW, Perez-Tamayo R, Rotman M: Long term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*, (59)1874-81, 1987.

40. Pierquin B, Wilson JF, Chassagne D: Historical considerations, in *Modern Brachytherapy*. Masson Publishing. USA, 1-6, 1987.

41. Pisch J, Villamena PC, Harvey JC, Rosenblatt E, Mishra S, Beattie EJ: High dose-rate endobronchial irradiation in malignant airway obstruction. *Chest*, (104):3:721-5, 1993.

42. Reddi RP, Marbach JC: HDR remote afterloading brachytherapy of carcinoma of the lung. *Activity, Selectron Brachytherapy Journal*, (6):1:21-3, 1992.
43. Rosenblatt E, Pisch J, Villamena PC, Stein SK, Vikram B: HDR endobronchial irradiation in malignant airway obstruction. *International Brachytherapy*. Programme and abstracts, 7th International Brachytherapy Working Conference, Baltimore, 467-70, 1992.
44. Rowland CG, Pagliero KM: HDR brachytherapy as the sole modality treatment in lung cancer. *Brachytherapy 2*. Brachytherapy Working Conference 5th International Selectron User's Meeting, The Hague, 489-90, 1988.
45. Rubin P, McDonald S, Feins R, Keng P, Finklestein J: Strategies and innovations in treating non-small cell lung cancer: Post-modernistic views. *International Brachytherapy*. Programme and abstracts, 7th International Brachytherapy Working Conference, Baltimore, 46-8, 1992.
46. Schray MF, McDougall JC, Martinez A, Cortese DA, Brutinel WM: Management of malignant airway compromise with laser and low dose rate brachytherapy. The Mayo clinic experience. *Chest*, (93):2:264-9, 1988.
47. Seagren SL, Harrell JH, Horn RA: High dose rate intraluminal irradiation in recurrent endobronchial carcinoma. *Chest*, (88):6:810-4, 1985.
48. Speiser BL, Spratling L : Radiation bronchitis and stenosis secondary to high dose rate endobronchial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, (25)589-97, 1993.
49. Speiser BL, Spratling L : Remote afterloading brachytherapy for the local control of endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, (25)579-87, 1993.
50. Speiser BL : High dose rate endobronchial brachytherapy: Whither goest thou? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, (23)249-50, 1992.
51. Speiser B: Variability of dose specifications in endoluminal brachytherapy. *Radiother Oncol*, (23)211-2, 1992.
52. Speiser B, Spratling L: High dose rate remote afterloading brachytherapy in the control of endobronchial carcinoma. *Brachytherapy HDR and LDR*. Proceedings Brachytherapy meeting Remote Afterloading: State of the Art, Dearborn-Michigan, 10-23, 1989.
53. Speiser B: Endobronchial brachytherapy : An overview. *Brachytherapy 2*. Brachytherapy Working Conference 5th International Selectron User's Meeting, The Hague, 464-8, 1988.
54. Speiser B, Spratling L: High dose rate remote afterloading brachytherapy in the control of endobronchial carcinoma. *Activity, Selectron Brachytherapy Journal*, (suppl 1)7-15, 1992.
55. Speiser BL, Spratling L : Remote afterloading brachytherapy for the local control of endobronchial carcinoma, in *Brachytherapy from radium to optimization* (Eds. Mould RF, Battermann JJ, Martinez AA, Speiser BL), Nucletron, Veenendaal, 180-95, 1994.
56. Spiro SG: Prognosis and end results, in *Lung tumors*, eds. Hoogstraten B, Addis BJ, Hansen HH, Martini N, Spiro SG, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 17-36, 1988.

57. Spratling L: The role of brachytherapy in the treatment of bronchogenic carcinoma: A pulmonologist's view. *Activity, Selectron Brachytherapy Journal*, (suppl 1) 3, 1992.
58. Stout R: Single dose brachytherapy for endobronchial cancer, in *Brachytherapy from radium to optimization* (Eds. Mould RF, Battermann JJ, Martinez AA, Speiser BL), Nucletron, Veenendaal, 196-9, 1994.
59. Sutedia G, Baris G, Schaake-Koning C, Bartelink H, van Zandwijk N: High dose rate brachytherapy in the management of central airways malignancies. *Activity, Selectron Brachytherapy Journal*, (suppl 1)51-3, 1992.
60. Taelle M, Chauvet B, Vincent P, Bucciarelli B, Félix-Faure C, Brewer Y, Reboul F: Management of obstructive bronchogenic carcinoma with HDR endobronchial irradiation. *International Brachytherapy. Programme and abstracts, 7th International Brachytherapy Working Conference, Baltimore, 453-7, 1992.*
61. Trédaniel J, Hennequin C, Zalcman G, Walter S, Homasson JP, Maylin C, Hirsch A: Prolonged survival after high dose rate endobronchial radiation for malignant airway obstruction. *Chest*, (105):3:767-72, 1994.
62. Turesson I: Radiobiological aspects of low dose-rate irradiation and fractionated high dose-rate irradiation. *Radiother Oncol*, (19)1-16, 1990.
63. UICC (International Union Against Cancer): *TNM Classification of malignant tumours*. Fourth edition, 2nd revision, Eds. Hermanek P, Sobin LH. Springer-Verlag, 75-80, 1992.
64. Wang LJ, Kong FM, Jiang GL, Wu GF, Shen KW, Xiang JQ, Qian H, Kong QX, Cao SL, Liu TF: HDR brachytherapy in 30 cases of non-small cell lung cancer. *Brachytherapy in the People's Republic of China. Proceedings Brachytherapy Working Conference 2nd P R China Selectron Users Meeting, Shanghai, 127-33, 1992.*