
Akciğer kanserinde sitotoksik ilaçların tümör içine direkt enjeksiyonu ile uygulanan endobronşiyal kemoterapi

Firuz ÇELİKOĞLU¹, Çiğdem PAPILA², Seyhan İ. ÇELİKOĞLU²

¹ İstanbul Üniversitesi, Akciğer ve Tüberküloz Enstitüsü,

² İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

Akciğer kanserinde sitotoksik ilaçların tümör içine direkt enjeksiyonu ile uygulanan endobronşiyal kemoterapi

Endobronşiyal intratümöral kanser kemoterapisi (EİTK), bir veya birden fazla sitotoksik ilacın fleksibl bronkoskop aracılığıyla bir kateter-iğneden doğrudan doğruya tümör dokusu içine enjekte edilmesiyle uygulanan girişimsel bir bronkoskopi yöntemidir. EİTK, hava yolu içinde yer alan tümör kitlesi üzerindeki etkisinin yanında tümöre komşu dokulardaki kanser hücrelerini de tahrip etmesiyle özellik gösterir. Termik ve mekanik girişimsel bronkoskopi yöntemlerinden farklı olarak normal hücrelere zarar vermeksizin, kanserli hücreler üzerinde spesifik bir etki yapar. Bu spesifik etki prensip bakımından brakiterapi ve fotodinamik tedavinin etkisine benzer. Tümör içine enjeksiyonla verilen ilaç kanserli hücreleri nekrozlaştırıldığı halde ortadan kaldıramaz. Bu bakımdan obstrüksiyonun acilen açılması gereken durumlarda endobronşiyal tümör kitlesinin mekanik veya termik girişimsel yöntemlerle ortadan kaldırılması gerekir. EİTK'nin radyoterapi veya cerrahi tedaviden önce kullanıldığı zaman lökorejyonel bir kemoterapi işlevi yaptığı öne sürülmüştür. Tümör içine enjeksiyonun intravenöz kemoterapiye nazaran en önemli avantajı, tümör kitlesi içinde yüksek ilaç konsantrasyonu sağlandığı halde, sistemik toksik bir etkinin oluşmamasıdır. Hasta için hiçbir risk taşımayan, hastane için özel bir donanım masrafı gerektirmeyen bu yöntem girişimsel bronkoskopi uygulanan özelleşmiş merkezlerde kolayca uygulanabilir. Bu derlemede, metodun bilimsel ilkeleri açıklanarak endoluminal yerleşim bulunan akciğer kanseri olgularında diğer standart kanser tedavileriyle beraber kullanıldığı takdirde sağlayacağı potansiyel fayda irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Intratümöral kemoterapi, akciğer kanseri, girişimsel bronkoloji, intratümöral sisplatin enjeksiyonu, neoadjuvant lokal kemoterapi.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Firuz ÇELİKOĞLU, Ürgüplü Caddesi No: 16 Yeşilyurt 34149 İSTANBUL - TÜRKİY

e-mail: seyhan@celikoglu.biz

SUMMARY

Endobronchial chemotherapy by direct injection of cytotoxic drugs into the tumor in lung cancer

Firuz ÇELİKOĞLU¹, Çiğdem PAPİLA², Seyhan İ. ÇELİKOĞLU²

¹ Institute of Lung Diseases and Tuberculosis, İstanbul University, İstanbul, Turkey,

² Department of Internal Medicine, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, İstanbul University, İstanbul, Turkey.

Intratumoral injection of one or several conventional cytotoxic drugs directly into the tumoral tissue through a flexible bronchoscope by means of an ordinary needle-catheter which is called "endobronchial intratumoral chemotherapy (EITC)" is a therapeutic paradigm of bronchoscopic interventional procedure. The achievement of intratumoral chemotherapy should never be considered merely an ablation technique of endobronchial tumor bulk alike the other endoscopic ablative procedures; but, it exerts most importantly an additional chemotherapeutic specific effect on malignant cells through the action of cytotoxic drug. Owing to its specific effect it has a similarity to brachytherapy and photodynamic therapy. Indeed, in addition to the advantage of the initial eradication of tumoral burden inside the airway lumen in conjunction with mechanical resection, intratumoral delivery of cytotoxic drugs also provides a loco-regional neo-adjuvant therapy for irradiation or surgery. It is a real chemotherapy which differs from intravenous chemotherapy only by its route of delivery. The advantages of intratumoral injection technique include an increased precision in the local delivery of therapeutic materials, complete perfusion of the lesion, higher local tissue concentrations, as well as fewer systemic side effects. The endobronchial intratumoral chemotherapy has not any adverse effect for the patients, does not require any additional instrumentation and could be easily performed in any specialized interventional bronchoscopy unit. In this comprehensive review of "endobronchial intratumoral chemotherapy via-needle catheter", our objective is to define and categorize the efficiency of this therapeutic paradigm of bronchoscopic intervention.

Key Words: *Intratumoral chemotherapy, lung cancer, interventional bronchology, intratumoral cisplatin injection, neoadjuvant local chemotherapy.*

Akciğer kanseri bütün dünya ülkelerinde en sık rastlanan ve insidansı giderek artan bir tümördür. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde her yıl akciğer kanserinden ölenlerin sayısı meme, kolon ve prostat kanserinden ölenlerin toplamından daha yüksek olup, tüm organ kanserlerinin üçte birini oluşturur (1,2). Akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'i histopatolojik olarak, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tipindedir. Bu kanser türünün en önemli özelliği oldukça uzun bir süre toraksa sınırlı kalmasıdır. Matthews, KHDAK'dan ölen çok sayıda hastada yaptığı otopsilerde skuamöz hücre tipinde olanların %48'inde, adenokarsinom tipinde olanların %18'inde hastalığın toraksa sınırlı olduğunu bildirmektedir (3).

Cerrahi rezeksiyon, toraksa sınırlı KHDAK hastalarında, beş yıldan uzun yaşam süresi sağlama bakımından, en başarılı tedavi yöntemidir. Ne ya-

zık ki, hastaların büyük bir çoğunluğu, ilk teşhis anında evre IIIB veya evre IV olduklarından veya fonksiyonel ve anatomik sebeplerden dolayı bu tedaviden yararlanma imkanı bulamaz. Sistemik kemoterapi toraksa sınırlı KHDAK'da primer tümör kitlesini ortadan kaldırma bakımından, tek başına başarı sağlamaz (4). Bundan dolayı yakın zamanlara kadar, ameliyat şansı bulunmayan toraksa sınırlı KHDAK hastalarında tek tedavi seçeneği olarak radyoterapi kabul edilmekteydi. Ancak son yıllarda yapılan klinik çalışmalar intravenöz (IV) sistemik kemoterapinin radyoterapiyle beraber veya birbiri ardına uygulanmasından daha başarılı sonuçlar alındığını göstermiştir. Bundan dolayı günümüzde inoperabl akciğer kanseri hastalarında kemoradyoterapi rutin olarak uygulanmaktadır (5,6). Maalesef, cerrahi dahil, uygulanan bütün tedavilere rağmen KHDAK'lı hastaların ancak %8-15'inde beş yıldan uzun yaşam süresi sağlanabilmektedir (4,7).

Gerek ilk defa başvuran gerekse hastalığı sonradan nüks eden akciğer kanseri olgularında, büyük hava yollarının tam veya kısmi tıkanmasına bağlı solunum yetersizliği, postobstrüktif pnömoni veya ateletazi oldukça sık görülür. Bu komplikasyonlar acilen kontrol edilemedikleri takdirde önemli sayıda hastanın hiçbir tedaviden yararlanma fırsatını bulamadan ölmelerine yol açar. Hayatta kalabilen hastalarda ise bu komplikasyonlar standart kanser tedavilerini olumsuz yönde etkiler. Büyük hava yollarında %50'nin üstünde obstrüksiyon bulunan akciğer kanseri hastalarının gerçek insidans ve prevalansı kesin olarak bilinmemektedir. Bununla beraber, KHDAK olgularının %20-30'unda ilk başvuru anında %50'nin üstünde hava yolu obstrüksiyonu bulunduğu tahmin edilmektedir (8). Luomanen ve Watson, hastalığı yeni teşhis edilen ve nüks eden hastaların yaklaşık %50'sinde büyük hava yolu obstrüksiyonu bulunduğunu bildirmiştir (9).

Son yıllarda yaygın olarak uygulanan girişimsel bronkoskopi yöntemleriyle hava yolundaki obstrüksiyonun ortadan kaldırılması sayesinde hastaların erken ölümleri önlenirken, hayatta kalanlarda standart kanser tedavilerinin daha başarılı olduğu öne sürülmektedir. Obstrüksiyonun açılması bakımından girişimsel metotların beraberce veya birbiri ardına kullanılmasının daha başarılı olduğu öne sürülmektedir (10-13). Örneğin; termik veya mekanik yöntemlerle elde edilen bronş lümeni açıklığının devamlılığını sağlamak için "stent" konulması sık rastlanan bir gereksinimdir. Lazer fotorezeksiyonu, elektrokoter, argon plazma koagülasyon yöntemleri veya kriyoterapi ile lümen içinde tıkaçıcı tümör kitlesi ortadan kaldırıldıktan sonra uygulanan brakiterapi veya fotodinamik terapiyle bronş duvarındaki kanserli hücreler daha başarılı tedavi edilir (11,12). Ancak olguların bir kısmında halen uygulama alanında bulunan yöntemlerle obstrüksiyonun ortadan kaldırılmadığı da bir gerçektir (11). Bu bakımdan farklı prensiplere dayanan yeni metotların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Son zamanlarda geliştirilen "endobronşiyal intratümöral kemoterapi (EİTK)" konusunda yayınlanan klinik çalışmalar, bu yöntemin hava yolu obstrüksiyonunun ortadan kaldırılma-

sında diğer yöntemlere yardımcı olabileceği izlenimini vermektedir (14-21).

EİTK YÖNTEMİNİN TANIMLANMASI

EİTK, fleksibl bronkoskop aracılığıyla hava yollarında bulunan tümör kitlesinin içine sitotoksik ilaçların doğrudan enjeksiyonu ile uygulanan girişimsel bir paradigmadır (19). Bilindiği gibi sitotoksik ilaçların IV yoldan verilmesiyle uygulanan sistemik kemoterapide antikanser ilaç, vücuttaki habis hücrelerin yanında normal hücreleri de beraber etkilediğinden, tedavi sırasında büyük bir sıklıkla sistemik toksik etkiler görülür (4). Buna karşılık, hayvan deneyleri ile intratümöral yoldan verilen radyoaktif işaretli sitotoksik ilaçların tümör kitlesinde ve çevresindeki dokularda lokalize kaldığı ve çok az miktarda genel dolaşıma geçtiği kanıtlanmıştır. Dolayısıyla EİTK'de sistemik toksik etki görülmez (22).

İçine sitotoksik ilaç enjekte edilince tümör kitlesi genellikle büzür; böylece hava yolundaki obstrüksiyon hafifler. Ancak enjekte edilen sitotoksik ilaç kanser hücrelerini nekrozlaştırdığı halde ortadan kaldıramaz. Bu bakımdan tıkanmanın acilen açılması gereken olgularda lazer fotorezeksiyonu gibi termik ablasyon yöntemlerinin kullanılması gerekebilir (3,10). Çelikoğlu ve arkadaşları, tümör içine enjekte edilen sitotoksik ilaçların kısmi bir hemostaz sağladığını gözlemlemişlerdir. Bu sayede, nekrotik kalıntıların forseps rezeksiyonuyla mekanik olarak ortadan kaldırılabilceğini öne sürmektedirler (19). Gerçekten de bu mekanik işlem rijid bronkoskopi sıklıkla kullanılmaktadır (23).

SİTOTOKSİK İLAÇLARIN TÜMÖR İÇİNE VERİLME YÖNTEMİNİN TARİHÇESİ

Kemoterapi için kullanılan ilaçların direkt olarak tümör içine enjeksiyonu konusundaki ilk klinik bildiri 40 yıl öncesine dayanır. Bu çalışmada çok ilerlemiş meme ve karaciğer kanseri bulunan hastalarda tümör içine sitotoksik ilaçların direkt enjeksiyonu sonucunda olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir (24). Brincher, derleme yazısında intratümöral kemoterapi sonucunda tümör kitlesinde belirgin bir ufalma olduğuna dikkati çekmiştir. Bu çalışmalarda intratümöral enjeksiyonlar, tedavinin başlangıcında, haftada bir

uygulanmış, iyileşme görüldükten sonra, dört-beş haftalık aralarla enjeksiyonlar sürdürülmüştür (25).

1970'li yılların başlarında, Hayata ve arkadaşları (Tokyo Medical College), Japonya'da ilk defa, fleksibl bronkoskop aracılığıyla tümör dokusuna veya infiltrate bronş mukozası içine doğrudan ilaç enjekte etmek amacıyla fleksibl bir kateter-iğne tasarlamışlardır. Bu iğne ile hava yollarında tıkanma yapan akciğer kanseri olgularında tümör içine BCG ve derivelerini enjekte etmişlerdir. Bu intratümöral enjeksiyonların sonucunda tümörde ufalma ve obstrüksiyonda azalma olduğunu bildirmişlerdir (26).

Çelikoğlu ve arkadaşları 1993 yılında geleneksel kanser tedavilerinden sonra tümörü nüks eden hastalarda, obstrüksiyonu ortadan kaldırmak amacıyla uyguladıkları EİTK'den alınan sonuçları bildirmişlerdir. Araştırmacılar, birer hafta arayla uygulanan üç intratümöral kemoterapi seansı (1., 8., 15. günler) sonucunda, olguların yaklaşık dörtte üçünde hava yolu obstrüksiyonunda %25'ten fazla bir açılma sağlandığını bildirmişlerdir (20).

İNTRATÜMÖRAL KEMOTERAPİNİN BİLİMSEL TEMELLERİ

Goldberg ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınladıkları gayet kapsamlı derleme yazısına dayanarak intratümöral kemoterapinin bilimsel temelleri aşağıdaki gibi özetlenebilir (22):

1. Hayvan deneyleriyle radyoaktif izotopla işaretili sitotoksik ilaçların direkt olarak tümör içine enjekte edilmeleri sonucunda tümör dokusunda (ilacın aynı miktarının IV yoldan verilmesine kıyasla), 8-10 kat daha yüksek konsantrasyonların elde edildiği kanıtlanmıştır. İntratümöral enjeksiyon sırasında ulaşılabilen bu çok yüksek konsantrasyonları elde etmek üzere sitotoksik bir ilaç IV yoldan verildiği takdirde kullanılması gereken doz sistemik toksik etki ile hayvanı öldürür.

2. Hayvan deneyleriyle radyoaktif izotopla işaretlenmiş sitotoksik ilaçların intratümöral yoldan verildikleri zaman sistemik kan dolaşımına çok az miktarda geçtikleri kanıtlanmıştır. Bu nedenle intratümöral kemoterapide tümör içinde çok

yüksek konsantrasyonların elde edilmesine rağmen çok az sistemik yan etki görülür (22).

3. Hayvan deneyleri ve insanda ameliyat öncesi radyoizotop çalışmalarıyla tümör içine enjekte edilen sitotoksik ilaçların, enjeksiyon yerinden difüzyon ve lenf drenajı ile tümörün çevresindeki dokulara da yayıldığı gösterilmiştir (22,27).

EİTK UYGULAMA TEKNİĞİ

İnatümöral kemoterapi için her model fleksibl fiberoptik bronkoskop cihazı kullanılabilir. İntratümöral enjeksiyon için kullanılan bronkoskopi tekniği teşhis için uygulanan işlemin tamamen benzeridir. Tümör içine ilaç enjeksiyonu için, transbronşik aspirasyon biyopsisi için tasarlanmış kateter-iğneler kullanılabilir. Bu bakımdan EİTK'nin uygulanması için ek bir donanım gereksinim yoktur (28). Kateter-iğne bronkoskopun operatuar kanalından geçirilerek tümör dokusuna ulaşılır. İğne tümör kitlesinin çeşitli yerlerine batırılarak her tarafta eşit bir dağılım sağlayacak şekilde antikanser ilaç enjekte edilir.

EİTK'DE KULLANILAN SİTOTOKSİK İLAÇLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Tümör içine enjeksiyon için kanserli hücreler üzerinde doğrudan antineoplastik etki yapan, buna karşılık normal dokularda nekroz oluşturmayan sitotoksik ilaçların 7.4 pH'da sudaki eriyikleri kullanılır. Kanserli hücreler üzerinde antineoplastik etki yapması için hepatik mikrozomlar tarafından aktifleşmesi gereken (örn. siklofosfamid gibi) ilaçlar doğrudan tümör içi enjeksiyonlarda kullanılmaz.

SİSPLATİN ile İNTRATÜMÖRAL KEMOTERAPİ

Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda KHDAK olgularının IV kemoterapisi için sisplatinin (paklitaksel veya karboplatin buna dahil) en etkili ilaç olduğu gösterilmiştir (29,30). Bundan dolayı son yıllarda akciğer kanserinin IV yoldan uygulanan kemoterapi protokollerinde rutin olarak diğer sitotoksik ilaçlarla beraber hemen daima sisplatin kullanılmaktadır. Ayrıca, radyoterapiden önce IV yoldan neoadjuvant olarak kullanılan sisplatin tedavisinin kanser hücrelerini X-ışınlarına karşı hassaslaştırdığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (6,31-33). Buna ek olarak,

çeşitli organ kanserlerinde sisplatinin doğrudan tümör içine enjekte edilmesiyle yapılan lökorejyonel tedavilerden başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Örneğin; baş-boyun kanserlerinde perkütan olarak; habis karaciğer tümörlerinde bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde uygulanan intratümöral sisplatin enjeksiyonlarının tümörü ufalttığı bildirilmiştir (34,35). Mide kanserinde ve özefagusun obstrüktif kanserlerinde endoskopi aracılığıyla tümör içine enjekte edilen sisplatinin tümörlerde önemli derecede ufalma sağladığı bildirilmiştir (36,37).

EİTK'İN AKCİĞER KANSERİNDE KULLANILAN DİĞER TEDAVİLERLE BERABER UYGULANMASI

EİTK'nin obstrüktif akciğer kanserinde palyatif olarak kullanılmasıyla ilgili çalışmalar yayınlanmıştır (14-16,20). Liu ve arkadaşları, bronkojenik karsinomlu 20 hastada, tümör ve çevresindeki dokulara fleksibl bronkoskop aracılığıyla intralezyonal 300 mg karboplatin enjeksiyonu ile birlikte eş zamanlı olarak IV yoldan karboplatin + etoposid kemoterapisi uygulamışlardır. Kontrol olarak aynı vasıflara sahip 20 hastada yalnız IV karboplatin + etoposid kemoterapisi uygulanmıştır. Araştırmacılar, IV kemoterapi ile beraber lokal kemoterapi uygulanan hastaların %35'inde tamamen iyileşme, %55'inde kısmi düzelme olduğunu, sadece iki hastada hiçbir sonuç alınmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada intratümöral kemoterapi eklenen hastaların %95'inde düzelme olmasına karşılık, yalnız IV kemoterapi uygulanan hastalarda %55 oranında düzelme saptandığı görülmüştür. Bu sonuçlara dayanarak araştırmacılar EİTK'nin tedavi protokolüne eklenmesinin istatistiksel bakımdan anlamlı ($p < 0.05$) bir yararı olduğunu ileri sürmektedir (21).

Çelikoğlu ve arkadaşları yeni teşhis edilmiş ve hava yolunda %50'den fazla obstrüksiyon bulunan 23 inoperabl akciğer kanseri olgusunda "lokal-rejyonel neoadjuvant tedavi" olarak radyoterapiden önce sisplatin ile EİTK uygulamasından alınan sonuçları bildirmişlerdir (17). Bu bildiriye, EİTK uygulandıktan sonra radyoterapi yapılan hastalarda yaşam süresinin -hava yolundaki obstrüksiyonun lazer fotorezeksiyonu veya kriyoterapi ile açıldıktan sonra radyoterapi uygula-

nan hastalara kıyasla- anlamlı olarak daha uzun bulunduğu bildirilmiştir (17,38,39).

Çelikoğlu ve arkadaşları yakın bir tarihte ana bronşlarda yerleşmiş tümörün karınaya 2 cm'den yakın bulunduğu için teknik bakımdan inoperabl kabul edilen M0 evredeki olgulardaki EİTK sonuçlarını bildirmişlerdir (18). Bu klinik araştırmada ana bronştaki tümör kitlesinin içine üç hafta içinde dört seans sisplatin ile endobronşiyal intratümöral kemoterapi uygulanmıştır. Tedavinin sonucunda 17 olguda ana bronş içindeki tümör kitlesinin tamamen ortadan kalktığı ve tümörün kaynağının bir lob bronşunda olduğu anlaşılmıştır. Polipoid gelişen tümör olarak adlandırılan bu endobronşiyal tümör formunda çok ilginç olarak tümörün temas ettiği ana bronş mukozasını infiltre etmediği biyopsiyle kanıtlanmıştır. Ana bronşta tümör infiltrasyonu bulunmadığının kanıtlanması üzerine bu olgularda rezeksiyon kararı verilmiştir. Hiçbir olguda rezeksiyonla çıkarılan parçanın bronş güdüğünde kanser infiltrasyonu saptanmamıştır. Postoperatuar mortalite bulunmayan bu olguların %65'inde üç yıldan uzun yaşam süresi saptanmıştır (18).

Intratümöral kemoterapi, kanser hücreleri üzerindeki spesifik etkisi bakımından, brakiterapi ve fotodinamik tedaviyle benzerlik gösterir. Brakiterapiyle beraber intratümöral sisplatin kemoterapisinin mukayeseli olarak uygulandığı klinik bir çalışma halen "Cancer Treatment Centers of America at Southwestern Regional Medical Center, Inc., Tulsa, Oklahoma, 74133, United States (<http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00379665>)" tarafından sürdürülmektedir. Bu araştırma projesinin sonuçları 2008 yılı sonunda alınacaktır. Buna benzer mukayeseli bir çalışma endobronşiyal brakiterapi ve endobronşiyal fotodinamik tedavi kullanılarak yapılmıştır. Araştırmanın sonucunda bu yöntemlerin beraber kullanıldıkları takdirde birbirlerinin etkinliğini arttırdıkları bildirilmiştir (40).

SONUÇ

Sunduğumuz bu derleme yazısında, EİTK konusunda yapılan klinik çalışmalar gözden geçirilmiştir. Gerçekte EİTK konusunda yeterli sayıda çalışma olmadığı gözlenmektedir. İncelediğimiz klinik çalışmalar EİTK'nin hasta için bir risk taşı-

madığını ve önemli sistemik veya lokal komplikasyonlara yol açmadığını göstermektedir (14-20,28). Bu yöntemin etkinliğinin daha iyi anlaşılması için girişimsel bronkoskopi uygulanan özelleşmiş merkezlerde istatistiksel bakımdan anlamlı sayıda hasta üzerinde daha fazla klinik araştırmanın yapılması temenni edilir. Girişimsel bronkoskopi konusunda çalışan hekimlerin, toraks cerrahı, radyoterapi ve onkoloji uzmanları ile beraber yapacakları karşılaştırmalı klinik araştırmaları bu yöntemin değeri daha iyi anlaşılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Cersosomo RJ. Lung cancer: A review. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 611-42.
2. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533-43.
3. Matthews MJ. Problems in morphology and behavior of bronchopulmonary malignant disease. In: Israel L, Chahinian AP (eds). *Lung Cancer: Natural History, Prognosis and Therapy*. New York: Academic Press, 1976: 23-62.
4. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 166: 1166-96.
5. Trovo MG, Minatel E, Veronesie A, et al. Combined radiotherapy and chemotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced bronchogenic carcinoma: A randomized study. *Cancer* 1990; 65: 400-4.
6. Pradier O, Laderer K, Hille A, et al. Concurrent low-dose cisplatin and thoracic radiotherapy in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: A phase II trial reference to the hemoglobin level as prognostic parameter. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 261-9.
7. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. *Cancer Statistics 2005*. *Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
8. Ginsberg RJ, Vokes EE, Ruben A. Non-small cell lung cancer. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott-Raven, 1997: 858-911.
9. Luomanen RKJ, Watson WL. Autopsy findings. In: Watson WL (ed). *Lung Cancer: A Study of Five Thousand Memorial Hospital Cases*. St Louis: Mosby Co, 1968: 504-10.
10. Çelikoğlu S, Karayel T, Demirci S ve ark. Bronkojenik karsinomda fleksibl fiberoptik bronkoskop aracılığı ile lazer fotorezeksiyonu. *İstanbul Tıp Fak Mecm* 1994; 57: 60-3.
11. Freitag I, Macha HN, Loddenkemper R. Interventional bronchoscopic procedures. *Eur Respir Monogr* 2001; 6: 272-304.
12. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1278-97.
13. Bolliger CT, Mathur PN. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *Eur Respir J* 2002; 19: 356-73.
14. Celikoglu SI, Karayel T, Demirci S, et al. Direct injection of several anticancer drugs into endobronchial malignant tumor in the palliation of major airway obstruction (abstract). *Eur Respir J* 1991; 4 (Suppl 14): 303.
15. Celikoglu SI, Celikoglu F, Karayel T, et al. Direct injection of anticancer drugs into endobronchial tumors for major airway obstruction. *Post Grad Med J* 1997; 73: 159-62.
16. Celikoglu F, Celikoglu SI. Intratumoral chemotherapy with 5-fluorouracil for palliation of bronchial cancer in patients with severe airway obstruction. *J Pharm Pharmacol* 2003; 55: 1441-8.
17. Celikoglu F, Celikoglu SI, York AM, Goldberg PE. Intratumoral administration of cisplatin through a bronchoscope followed by irradiation for treatment of inoperable non-small cell obstructive lung cancer. *Lung Cancer* 2006; 51: 225-36.
18. Celikoglu SI, Celikoglu F, Goldberg PE. Endobronchial intratumoral chemotherapy (EITC) followed by surgery in early non-small-cell lung cancer with polypoid growth causing erroneous impression of advanced disease. *Lung Cancer* 2006; 54: 339-46.
19. Celikoglu SI, Celikoglu F, Goldberg PE. Intratumoral chemotherapy through a flexible bronchoscope. *J Bronchol* 2004; 11: 260-5.
20. Çelikoğlu S, Karayel T, Çelikoğlu F ve ark. Büyük hava yollarında obstrüksiyon yapan bronş kanserlerinde fleksibl bronkoskop aracılığı ile çeşitli antikanser ilaçların direkt enjeksiyonunun palyatif tedavideki değeri (ön bildiri). *İstanbul Tıp Fak Mecm* 1993; 56: 32-40.
21. Liu M, Ma P, Lu Z. Local chemotherapy by fibrobroncoscopy for advanced bronchogenic carcinoma. *Chin J Tuberc Respir Dis* 2000; 23: 550-1.
22. Goldberg EP, Hadba HR, Almond BA, Marotta JS. Intratumoral cancer chemotherapy and immunotherapy: Opportunities for non-systemic preoperative drug delivery. *J Pharm Pharmacol* 2002; 54: 159-80.
23. Mathisen DJ, Grillo HC. Endoscopic relief of malignant airway obstruction. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 469-75.
24. Bateman JC. Palliation of cancer in human patients by maintenance therapy with NN'N"- triethylene thiophosphoramidate and N-(3-oxapentamerthylene)-N'N"-diethylene phosphoramidate. *Ann N Y Acad Sci* 1958; 68: 1057-71.
25. Brincher H. Direct intratumoral chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993; 15: 91-8.
26. Hayata Y, Ohbo K, Ogawa I, Taira O. Immunotherapy for lung cancer cases using BCG or BCG cell-wall skeleton: Intratumoral injections. *Gann. Monogr Cancer Res* 1978; 21: 51.

27. Lardinois D, Brack T, Gaspert A, et al. Bronchoscopic radioisotope injection for sentinel lymph-node mapping in potentially resectable non-small-cell-lung-cancer. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2003; 23: 824-7.
28. Seymour CW, Krinsky WS, Sager J, et al. Transbronchial needle injection: A systemic review of a new diagnostic and therapeutic paradigm. *Respiration* 2006; 73: 78-89.
29. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus Cisplatin versus Cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 122-30.
30. Gatzemeir U, Von Pawel L, Gottfried M, et al. Phase III comparative study of high dose Cisplatin versus a combination of paclitaxel and Cisplatin in patients with advanced non-small lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 454a.
31. Shaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 524-30.
32. Shaake-Konig C, van den Bogaert W, Daleiso O, et al. Radiosensitization by cytotoxic drugs. The EORTC experience by radiotherapy and lung cancer cooperative groups. *Lung Cancer* 1994; 10(Suppl): 263-70.
33. Yapp DT, Lloyd DK, Zhu E, Lehnert SM. The potentiation of the effect of radiation treatment by intratumoral delivery of cisplatin. *Int J Radiat Oncol Rio Phys* 1998; 42: 413-20.
34. Burris HA III, Vogel CL, Castro D, et al. Intratumoral cisplatin/epinephrine-injectable gel as a palliative treatment for accessible solid tumors: A multicenter pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 496-503.
35. Vogl TJ, Engelmann K, Mack MG, et al. CT-guided intratumoral administration of cisplatin/epinephrine gel for treatment of malignant liver tumors. *Brit J Cancer* 2002; 86: 524-9.
36. Monga SPS, Wadleigh RW, Adib H, et al. Endoscopic treatment of gastric cancer with intratumoral cisplatin/epinephrine injectable gel: A case report. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 415-7.
37. Monga SPS, Wadleigh RW, Sharma A, et al. Intratumoral therapy of cisplatin/epinephrine injectable gel for palliation in patients with obstructive esophageal cancer. *Am J Clin Oncol (CCT)* 2000; 23: 386-92.
38. Vergnon JM, Schmitt T, Alamartine E, et al. Initial combined cryotherapy and irradiation for unresectable non-small cell lung cancer. Preliminary results. *Chest* 1992; 102: 1436-40.
39. Eichenhorn MS, Kvale PA, Miks VM, et al. Initial combination therapy with laser photoresection and irradiation for inoperable non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 1986; 89: 782-5.
40. Freitag L, Ernst A, Thomas M, et al. Sequential photodynamic therapy (PDT) and high dose brachytherapy for endobronchial tumor control in patients with limited bronchogenic carcinoma. *Thorax* 2004; 59: 790-3.