

Akciğer Kanserinde Kemoterapi ve İmmun Tedavi

Doç. Dr. Nihat ÖZYARDIMCI (*)
As. Dr. Ülkü BALBAN (**)

ÖZET

Primer Akciğer Kanserlerinde Kemoterapi tartışılmış ve bu konudaki literatür gözden geçirilmiştir.

SUMMARY

In this article; the treatments of the lung cancer is discussed and reviewed medical literature on this subject.

KEMOTERAPİ

Kemoterapi 1942'de Gilman'ın yaygın kanserli bir hastada Nitrojen Mustard kullanması ve iyi netice alması ile başlar. Tesadüflerin bir neticesi olan bu bulgu ancak II. Cihan Harbi sonu dünyaya bildirilmiştir. Uzun süre 1958'e kadar ilaç tek olarak kullanılmıştır. Bu tarihten itibaren hergün artan yeni sitostatiklerle tedavi büyük bir sorun olmuştur.

Bu sahada ilaçlarla 500.000 hayvan tecrübesinin yapıldığını söylemek bu konunun büyüklüğü ve karmaşıklığı hakkında fikir vermektedir. Tümör hücresi biyolojisi her geçen gün daha fazla tetkik edi-

lererek kemoterapötik ajanların hücre çoğalmalarında farklı safhalara etki ettiği saptanmış, her cins ilacın her cins kanser hücresine etki etmediği bulunmuştur.

Bilindiği üzere akciğer kanserlerinin radikal tedavisi cerrahi tedavidir. Daha sonra radyasyon tedavisi gelir. Kemoterapi ise en az etkili tedavi şeklidir. Radikal tedavinin cerrahi olmasına rağmen, ABD'de geniş toplumlar üzerinde yapılan araştırmalarda hastahanelere başvuran karma vakalardan akciğer kanserinin % 70-80'i başlangıçta non-resektabl bulunmuş, bu da kemoterapinin uygulanmasını zorunlu kılmıştır. Akciğer kanseri kemoterapisinde sonuçlar üç faktöre bağlı olarak değişmektedir.

- 1 - Tümörün histopatolojik tipi,
 - 2 - Hastalığın yaygınlık derecesi (Bir akciğerde sınırlı veya her iki tarafta yaygın ve uzak metastazlı),
 - 3 - Hastanın genel performansı,
- Tümörün patolojik tipine göre en çok indifferansiye küçük hücreli (oatcell) kanser, sonra epidermoid kanser ve adenokanser ilaca duyarlı olup, alveoler - cell kanserler ilaca hiç cevap vermemektedir.

(*) Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kürsüsü Öğretim Üyesi

(**) Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kürsüsü Asistanı

Bu nedenle kemoterapi ancak, inoperabil yaygın vakalarda ve fonksiyonel bozukluklar nedeni ile ışınlama uygun olmayan hastalarda kullanılmakta, bir ölçüde hastanın kanser semptomlarını minimuma indirmek ve ortalama yaşama süresini uzatmak için paliatif bir tedavi olarak kullanılmaktadır.

Akciğer kanserlerinde % 33'e kadar etkili oldukları tesbit edilen antineoplastik ajanlar:

Cyclofosfamide (Endoxan): Alkilleştirici bir ajandır. Halen tek ilaç tedavisi olarak seçildiğinde nitrojen mustard için en etkili ilaç olarak söylenebilir.

Özellikle epidermoid Ca ve Adeno Ca dışındaki diğer bütün akciğer kanserlerinde en etkili ilaç olarak bilinmektedir. Droga objektif cevap yüzdeleri incelendiğinde Epidermoid Ca'da % 19, Adeno Ca'da % 17, küçük hücreli anoplastik Ca'da % 33, büyük hücreli Ca'da % 23 oranında cevap alındığı görülmektedir. Endoxan 30 - 40 mg/kg. dozunda ve total 7 gramı geçmemek üzere ayarlanır. 30 - 40 mg/kg. lık doz İ. V 1 veya 2 güne bölünerek her 3 haftada 1 defa verilebilir. Genellikle kısa sürede alkilleyici ajanlarla operatif vakalarda uygulanan tedavilerden ise olumlu sonuç alınmamıştır. Buna mukabil bir araştırmada K. hücreli anoplastik kanserlerde rezidüel ve matastatik tümör ihtimali nedeniyle cerrahi tedaviye ek olarak 1,5-2 yıllık profilaktik tedavi sonunda 2 yıllık surviv % 11'den % 28'e, 5 yıllık surviv % 4 den % 9'a yükselmiştir. Bu çalışmada 1 ay ara ile 5 gün, günde 8 mg/kg. İ. V. endoxan kullanılmıştır. Diğer patolojik tiplerde ise survivde bir değişiklik olmamıştır. Endoxanın ara vermeden her hafta ve yüksek dozda verildiği vakalarda ise bilakis zararlı etkisi bildirilmiştir.

Nitrogen - Mustard: Tek başına kullanıldığında akciğer kanserinde etkili olabilmektedir. Alkilleyici etkide olup, fo-raminotransferaz enzimi inhibisyonu yolu

ile de selektif antimetabolit gibi davranabilen bir ajandır. Özellikle epidermoid Ca ve Adeno Ca üzerine etkili olup 0,4 mg/kg. dozunda optimum etki görülmekte, bu doz her 3 haftada 1 defa İ. V. olarak kullanılmaktadır. Nitrogen mustardın cevap yüzdesi Epidermoid Ca'da % 33, K. Hücrelide % 39, Adeno Ca'da % 29, B. Hücrelide % 27 dir.

Methotrexate: Bir antimetabolit olup, folik asit antagonisti olarak davranır ve tümör hücresinin DNA - RNA sentezini bozarak ölümüne neden olur. Methotrexate dışındaki diğer antimetabolitlerin akciğer kanserinde etkisi yoktur. Bazı antimetabolitlerde olduğu gibi bu ilacın bazı solid tümörlere etkisiz kalışı hücrenin semipermeabl zarından nüfuz edemeyişini düşündürmüş, bunu sağlamak üzere ilaç çok yüksek dozda ve antidotu olan calcium leucovorin ile birlikte kullanılmıştır. Optimum kullanım dozu olan haftada iki kez İ. V. 0,5 - 0,6 mg/kg. ın çok üzerine çıkılarak etki 11 kişilik bir grupta araştırılmış, optimum dozu alan 3 kişide değişiklik olmamış, yüksek dozla birlikte leucovorin alanlarda bütün belirtilerin tama yakın silindiği bildirilmiştir. Methotrexate'ın objektif cevap yüzdesi Epidermoid Ca'da % 25, K. Hücrelide % 39, Adeno Ca'da % 32, Büyük hücrelide % 12 oranındadır.

Hexamethylmelamin: Sentetik bir bileşimdir. Pirimidin antimetabolitidir. % 21 arasında küçük hücreli anoplastik Ca'da etkili olup, adenocancerde hiç etkisi olmamıştır. Gastrointestinal sistem toksisitesinin fazlalığı nedeni ile sınırlı kullanılmaktadır.

Adriamycine: Antibiyotik menşell bir sitostatiktir. Günlük dozun yüksekliği ile artan bir etkisi vardır. Diğer sitostatiklere oranla daha fazla kemik iliği toksisitesi, stemotit, alopesi etkisi vardır. Ayrıca kardiyak toksisitesi de vardır. A. B. D.'de total dozun vücut metrekaresine 600 mg'ı geçmemesi araştırmalar sonucunda tavsi-

ye edilmiştir. Kliniklerde 50-80 mg/m² hesabı ile İ. V. yolla 3 haftada 1 kez uygulanmasının etkili olduğu bildirilmektedir. % 25 oranında K. Hücreli ve B. Hücreli Ca'larda etkili bulunmuştur.

Bleomycin: Antibiyotik menşeli sitostatiktir. Bulan Japon araştırmacılar % 60-80 oranına varan pozitif neticeler bildirmişlerse de A. B. D.'de yapılan kullanımlarda ancak % 8 oranında pozitif sonuç elde edilebilmiştir. Ciltte keratosis, pigmentasyon, mukoza ülserleri, şiddetli bulantı, kusma ve en önemlisi akciğer fibrozisi gibi yan etkileri de mevcuttur. % 13 oranında Epidermoid ve Adeno Ca'da etkilidir.

Diğer sitostatiklerden Thio - tepa, Busulfan, Chlorambucil, Alkeran, Metyl CCNU, Hidroxyurea, 5 - flourouracil, Mercaptopirin, Vinkristin, Vinblastin, Mitomycin-e gibi drogların özellikle tek başlarına hiç etkisi olmamaktadır.

Tek ilaç tedavileri ile elde edilen remisyonlar genellikle ortalama 3 ay gibi kısa süreli ve parsiyel olmaktadır. Buna rağmen semptomlarda düzelme ve özellikle Endoxan ve Nitrojen Mustard ile yapılan tedavilerde ortalama yaşama süresinde artma olmaktadır. Tek ilaçla az da olsa alınan bu pozitif cevap, aktif kombine tedavilerin araştırılması gereğini ortaya koymakta, son yıllarda bütün dünyada ilaç kombinasyonları yanısıra, kemoterapinin radyoterapi ve cerrahi tedavi ve adjuvan olarak tatbiki yoluna gidilmektedir. Bu nedenlerle de, seçilecek en etkili ilaç, bunların kombinasyonları ve cerrahiye mi? yoksa radyoterapi mi? destek olarak kullanılacağı, bilinçli olarak araştırılıp tartışılmalı ve karar verilmelidir. Kombine kemoterapi 50-100 vakalık serilerde incelendiği için objektif bir kanıt henüz elde edilememiştir. Örneğin Londra Üniversitesi Tıp Fakültesi 5'li (COPAM) şemasını kullanmaktadır. (Cyclofosfamide, Vink-

ristine, Methotrexate, Adriamycin, Prednisolone) Ağır ve yaygın metastazlı kanser olgularında ortalama yaşam süresi 2,5 ay bulunmuş bunlara kombine tedavi uygulanmış % 50 sinde bu sürenin 5,5 ay'ın üzerine çıktığı bildirilmiştir. Kombine tedavi uygulandığında en etkin ilaçlar şimdilik Cyclofosfamide, Methotrexate, Vinkristine ve Nitrosürea derivelere olarak görünmektedir.

Son olarak yapılan bir araştırmada da, tedaviye 1-2 haftalık heparin ilavesi ile antineoplastik ilaçların tümör hücrelerine ulaşma olasılığının arttığı bildirilmektedir.

Adjuvan Kemoterapi: Cerrahi hudutları aşmış vakalarda, radyoterapi + Kemoterapi yapılmaktadır. Bu tedavi radyoterapi sırasında kemoterapi veya ondan sonra kemoterapi şeklinde bunların sinerjik ve kümülatif etkilenmeden yararlanma fikri ile yapılmaktadır. Netice olarak inoperabl vakalarda alkilyeyici ajanlar ile yapılan kombine tedavilerin radyoterapiye üstün olduğu ispat edilmiş bulunmaktadır. Literatürde en etkili adjuvan kemoterapinin halen, yüksek dozda intermitten olarak verilen Endoxan olduğu görülüyor. Diğer taraftan Actinomyocin-D, Nitrojen Mustard, 5 fluorouracil, Methotrexate, procarbazine ve Vinblastin ile radyasyonun kombine edildiği birçok çalışmada kombine tedavinin üstünlüğü gösterilememiştir.

Kombine tedavi uygulananlarda alınan iyi sonuçların yanısıra hastaların bakımı konusunda bazı sorunlar ortaya çıkmaktadır. Çünkü sitostatikler bir arada kullanıldığında ilaçların yan etkileri kümüle olmaktadır. Hastaların genel direnci çok zayıfladığı için özel bakım, rutin laboratuvar kontrolleri, süper infeksiyonlardan korunma çeşitli sistemlerde ortaya çıkan yan etkilerin semptomatik tedavisi; özel bakım üniteleri ve bu konuda özel ihtisas ve bilgiyi gerektirmektedir. Bunun

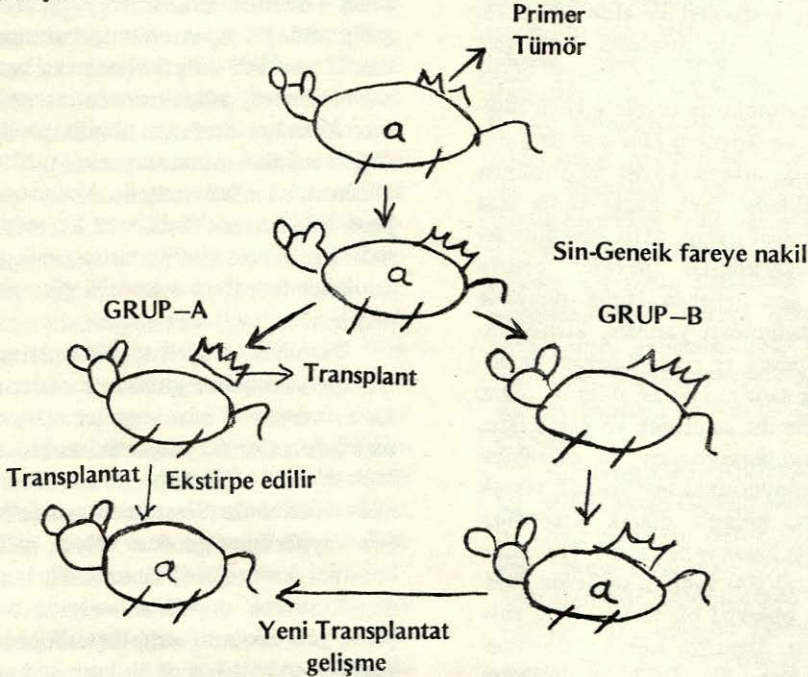
yanısına tıbbi eğitim sorunları organizasyon ve ekonomik sorunlar, hasta hekim ilişkileri ve sosyal sorunlarda yer almaktadır.

AKCİĞER KANSERİNİN İMMUN TEDAVİSİ

Organizma kendine yabancı saydığı maddelere karşı onları yok etmek şeklinde cevap veren olumlu bir savunma gücüne sahiptir. Bu noktadan gidişle, organizmanın kendi kuralları dışına taşarak aşırı şekilde üreme gösteren tümör hücrelerine karşı da savunması gerekmekte ise de; tümörün bir başına geliştiğini izlemekteyiz. Bunun yanısıra bazı tümör vakalarında spontan remisyon görmekteyiz. Öyleyse tümörün gelişmesine izin veren immün defekt veya immün toleransın olabileceği veya tümör hücrelerinin fazlalığı karşısında mevcut immün mekanizmanın yetersiz kaldığı düşünülebilir.

Sin-geneik farelerde yapılan deneylerde tümör hücrelerine karşı organizmadan doğal immün bir direnişin bulunduğu ve tümörün kendine özel bir antijeninin olduğu anlaşılmaktadır. (Şekil: I).

Bilindiği üzere tümörler ya şimik ya da virus orijinli olmaktadır. Bu iki tip tümörün antijen özellikleri farklı olduğu gibi, immünite açısından da farklılık göstermektedirler. Organizmada bu virusa karşı olan bağışıklık virutik tümöre karşı da etkin olmakta, şimik ajanlarla oluşan tümörlerin çeşitli organizmalarda hatta aynı organizmanın çeşitli organlarında değişik antijenler üretmektedirler. Ancak immün sistemin bu antijenlere karşı yetersiz kaldığı şartlarda tümör gelişmesini sürdürebilmektedir. Organizmada immün denetim; yüzey antijenine sahip tümör hücrelerine karşı immün savunma yeteneği olup, denetimin azalması, tümör antijenin zayıf karakterli olup, denetimi uyara-



Şekil 1 - SİN - GENEİK FARELER

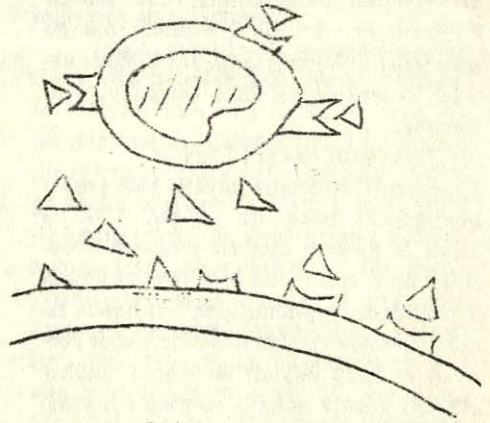
maması, tümörün hızlı çoğalması ya da immün toleransın konjenital ya da akkız olarak meydana gelmiş olması halinde tümör gelişmesine organizma tarafından izin verilir. Bu durum, ferde fetal hayatta ya da doğumdan hemen sonra antijenin verilmesi veya immün olgunluğa eriştikten sonra kortikosteroidler ve sitostatiklerin yüksek dozda verilmesi (high-zone-paralyse) veya az dozda uzun süre (low-zone-paralyse) verilmesi ile yapay olarak oluşturulabilmektedir.

Burada değinmek gereken bir nokta vardır. İçinde yaşadığımız yıllarda kanserin artması oranında cerrahi ve ışın tedavisine paralel olarak kemoterapiye de yer verilmektedir. Bu tedavi grubunda yer alan alkilleyici ilaçlar ve aritmetabolitler özellikle genç, bölünen hücreler üzerine öldürücü ve bölünmeyi durdurucu etki yapma yeteneğindedirler, üzümlere hatırlamak gerekirse, bu tip ilaçlar selektif olarak tümör hücreleri üzerine etki yapmayıp, immün denetimin yapı taşı olan lenfositler üzerine diferansiyasyonu ve bölünmeyi engelleyici etki gösterirler. Sıklıkla gözlemlendiği gibi, yan etkiler nedeni ile erken kesilen kemoterapiden sonra kanserin tedavinin başlangıcından çok daha hızlı yayıldığı bilinir. Bu nedenlerle sitostatik etki altında immün savunma gücünün düşüşünü gözden uzak tutmamak yerinde olur. Vaka seçilirken kemoterapiden amaç, tümörün belli ölçüye kadar küçülmesini sağlayarak immün denetimin etkisi altına girmesi olanağını hazırlamak olmalıdır. Bu iki üç arasında kemoterapinin dengede tutulması, tümörlü canlıyı immün denetimden yoksun bırakmamak için şarttır.

Vücutta tümöre karşı spesifik sellüler immünite oluşması, sellüler immünitiden sorunlu olan timus ile bazı çalışmalar yapılmasına neden olmuştur. Neonatal tümektomize hayvanlarda tümör olasılığı artmış, mevcut tümörün atılması olanak-

sızlaşmıştır. Ancak bu durum sadece virütik orijinli tümörlerde meydana gelmiş, şimik orijinli tümörlerin çok değişik ve farklı antijen özelliklerine sahip olduğunu ve immün denetimde lenfatik sistem ile küçük lenfositlerin önemli yer tuttuğunu hatırlatmaya yeterlidir. Timus ile yapılan çalışmalar henüz bu konuda kesin görüş getirmemiştir.

Bir başka görüşe göre de; Tümöre ait tolerejen antijen determinantları (tamamlayıcıları) lenfositlerin reseptörlerine uyarak onları bloke etmekte, bu olay tümöre spesifik immünitinin uyarılmasının önlenmesine neden olmaktadır. (Şekil : II).



Şekil II

İmmün Tedavi Prensipleri :

- 1- Passif İmmün Tedavi (Hümöral yol)
- 2- Adoptif İmmün Tedavi (Sellüler yol)
- 3- Aktif İmmün Tedavi (İmmün Savunmanın Uyarılması)
 - a) Nonspesifik
 - b) Spesifik
 - c) Karma
- 4- Eliminatif, Depresif, İnterseptif İmmün Tedavi (Uzaklaştırmak ve baskıya almak).

1- Passif İmmun Tedavi:

Spesifik tümör antijeni ile immunize edilmiş hayvandan elde edilen antikor kullanılması esasını taşır, ancak bugüne kadar saf spesifik tümör antijeni elde edilememiştir. Çeşitli tümör homojenatları veya ekstraktları bu amaç için kullanılmıştır. Olaydan beklenen; antikorların sitotastik ve sitolitik etkilerinden faydalanmaktır. Bu uygulamada Burkitt lenfomalı veya malign melanomlu vakalardan iyileşme gösterenlerin serumları veya tavşan, at gibi hayvanlardan elde edilen tümör antiserumlarının hasta olanlara nakli ile remisyonlar kaydedildiği bildirilmektedir. Ancak tümöral immuniteden çok sellüler immunitenin tümörden sorumlu olduğu anlaşılmış bulunmaktadır. Bu konuda akciğer kanseri ile yapılmış çalışmaya rastlamadık.

2- Adoptif İmmun Tedavi:

Tümör antijenine duyarlı hale gelmiş lenfositlerin nakli ile yapılır. 1960'da Klein ve Sjogren tümörlü hastanın lenfositlerinin o cins tümör için aktif ve duyarlı olduklarını saptamışlardı. Sin-geneik fareler üzerinde yapılan deneyde tümör hücreleri ve buna duyarlı lenfositler birlikte cilt altı injekte edilmiş ve tümörün gelişmediği görülmüştür. Bu konuda T lenfositlerden sorumlu olan timus implantasyonları, lenfositlerden elde edilen ve tüberkülin tipinde sellüler immunitiyi taşıyan transfers faktör adlı polipeptit ile yapılan araştırmalar henüz kesinliğe kavuşmamıştır.

Sellüler immunitiyi taşıyabilen diğer bir bustansda immun RNA'dır. Josef Pilch lenfoid dokudan ekstrakte edilen immun RNA'nın invivo ve invitro deneylerde tümöre karşı immun cevap verdiğini göstermiştir. Bu substans da proteinden yoksun ve tümöre spesifik olup, donör olarak insan yerine hayvan kullanılabilir. Bu nedenlerle de immun RNA çok ümit ve

ren ve dikkatleri üzerine toplayan bir madde durumundadır.

3- Aktif İmmun Tedavi:

En yaygın uygulama şeklidir.

a- Nonspesifik:

Son yıllarda malign neoplastik hastalıkta mikobakterilerle bunların ürünlerinin ve diğer nonspesifik uyarıcıların muhtemel immunoterapötik etkileri üzerine dikkatler çekilmiştir. Bu ilginin kuramsal temeli immun yeteneğin daha yüksek düzeye çıkartılması ile dengenin konakçı yönüne kayacağı varsayımdır.

Bu amaçla yapılan araştırmalarda mikobakterilerin organizmada neoplastik hücrelere karşı belirgin nonspesifik bir direnç oluşturduğu saptanmıştır. Bu amaç ile gerek BCG aşısı ve onun metanol ekstraksiyon bakiyesi olan MER kullanılmaktadır. BCG'nin tehlikesi yanında MER'nin çok az tehlikesi vardır. Halen Ulusal Kanser Enstitüsünde kullanılan ve Merck, Sharpe Dome, Rahway Newjersey tarafından üretilmiş MER bugün için sadece deneysel amaçlar ile kullanılmaktadır.

MER tercihen deri içine kullanılmakta ve tüberküline karşı gecikmiş tipte aşırı duyarlık oluşturmakta, bu aşırı duyarlık canlı BCG ve buna uyar miktarda daha az tehlikeli bir reaksiyon yaratmakta, zerk yerinde kronik granümatöz tipte uzun süren iltihabi reaksiyonlar uyandırmaktadır.

Virulans gücünü koruyan BCG gibi canlı zayıflatılmış bakterilerin zayıf düşmüş bir konakçıya verilmesi en azından o ana kadar sessiz kalmış tbc. odaklarını uyarması, veya immunolojik yeteneklerini henüz koruyan hücrelerin aşırı uyarılmasının Retikuloendotel-lenfoid dokular da direkt bir neoplazmaya yol açabileceği hatırdta tutulmalıdır. Mekanizma ne olursa olsun Tüberküloz basili maddeleri ve diğer lipid materyelin kullanılmasını takiben, hayvanlarda birincil tümörlerin geli-

şiminin kamçılındığını gösteren çok sayıda rapor vardır. C. Pervum, C. Granulatum ve DNCB (Dinitro Kloro Benzen) Levamisole gibi kimyevi ajanlarda bu amaç ile kullanılmıştır.

DNCB'ye karşı duyarlık göstermeyen vakalarda levamisole (bir anti helmintik) karşı duyarlığın olduğu görülmüştür. Sonuç olarak eldeki kanıtlar MER ve diğer mikobakteri fraksiyonlar ile şimik maddelerin her ne kadar tam açıklığa kavuşmamışsa da, cerrahi, ışınlama ve kemoterapiye eş olarak gelecekte kullanılabilenği gerçeğini göstermektedir.

b- Spesifik tümör antijeni ile immun sisteminin uyarılmasına yöneliktir. Spesifik tümör antijenleri halen saf olarak elde edilemediği için tümör homojenatları ve ekstraktları kullanılırlar. Yeni bir inoplasantasyonu önlemek amacı ile tümör hücreleri röntgen ışınları, ultraviyole, formol gibi etkenlerle karşılaştırılarak vitaliteleri yok edilir. Bazı araştırmacılara göre ise tümör hücreleri "Neuraminidase" fermenti ile karşılaştırılırsa, bu; tümör hücrelerin yanında bulunan sialic asidi parçalar ve lenfositlerin antijenle karşılaşmasını sağlar.

Bekesi'ye göre yalnız kemoterapi ile alınan sonuçlara göre kemoterapiden sonra immun tedavi uygulananlarda % 50 daha fazla remisyon sağlanabilmektedir.

c- Karma aktif immun tedavi:

Tümör homojenatının BCG ile birlikte verilerek immun uyarılmada başarı amaçlanmıştır. Deneyleri yapanlar (Mathe) vakadaki total tümör hücre sayısının 10^5 'den fazla olmaması halinde başarıya ulaşılabileceğini bildirmişler, ancak tahmin edilmeyen bazı durumlar ortaya çıkmış çalışmalar istenen verimi vermemiştir.

4- Eliminatif Depresif yahut İnterseptif İmmun Tedavi:

Spesifik tümör antijenlerinin dolaşan spesifik anti tümör antikorlarla veya bir antijen-antikor kompleksi ile blokajları söz konusudur. Sonuç olarak sellüler immunité önlenecek, tümör immun kontrolünden kurtulup gelişebilecektir. Bu fenomenin gidişini önlemek ve spesifik sellüler immunité oluşmasına olanak sağlamak amaçlanmıştır. Bu çalışmalarda da organizmayı blokan faktörlerden kurtarmak, blokan faktörün inhibisyonunu sağlamak yahut deblokan-anblokan faktör denen blokan faktörlere karşı antikor yapımını sağlamak amaçlanmıştır.

Malign tümörlerde immuno-modülatör ajanların tatbik şekli, dozu, programı ve hastanın immun yeteneğine bağlı olarak bir azalma gözlenebilir. Otörlerin kesin kanısı kombine kemo-immun tedaviye alınan olguların mutlaka titiz bir şekilde immunolojik ön denetlemeye alınması zorunluluğu bulunduğuudur. Bir başka yönden kemoterapiden sonra çok erken veya çok geç uygulanan immun tedavi etkisiz kalmakta ve bu çalışmada optimal süre kemoterapiden sonra 12. gün olarak gösterilmektedir. 1973 yılında Uluslararası Tümör İmmun Tedavi Kayıt Bürosu araştırmacıların doyurucu klinik araştırmalar düzenlemesine yardımcı olmak amacı ile kurulmuş ve çalışmalara 15 ülke katılmıştır.

Sonuç olarak; Konakçı-Tümör ilişkilerini ne denli titiz bir şekilde aydınlatırsak immunolojik girişimlerle kanserin kesin kontrolünde büyük bir ilerleme yapmak o denli gerçekçi ve önümüzdeki yıllar için umut verici olur.

KAYNAKLAR

1. Praser, Pare' Diagnosis of Diseases of the Chest Volume II Malignant Neoplasms 1002-1073, Saunders Company, 1978.
2. The Medical Clinics of North America (Dahiliye Klinikleri) Malign Hastalıklarda İmmuno tedavi sempozyumu Cilt 60 Sayı 3 Saunders Güven Kitabevi 1976.
3. Akciğer Kanseri 'Primer Akciğer Kanseri Etyoloji, Teşhis ve Tedavide Yenilikler Simpozyomu Tüberküloz Toraks Derneği'' Ankara 1975.
4. Crofton, Dauglas Respiratory Diseases Secand Edition, Tumors of the lung 562-592 Blackwell Scientific Publications, Oxford London 1975.