

# Akciğer Kanserinde Öksürük

Berna Eren KÖMÜRCÜOĞLU

Genel kanser hastalarının %23-37'sinde, akciğer kanseri hastalarının %47-86'sında, tanı sırasında öksürük yakınması vardır. Öksürük, akciğer kanserinde en sık rastlanılan ilk üç semptom içinde yer alır, ayrıca hastaların yaşam kalitesini bozan en önemli nedenlerden biridir (1,2).

Akciğer kanserinde ilk tanıda öksürük %65'in üzerinde hastada izlenirken, hastalığın son dönemlerinde hemen her hastada kansere ya da komplikasyonlarına bağlı olarak çeşitli derecelerde öksürük yakınması oluşmaktadır. Bu kanserde öksürük sıklıkla kuru ve irritatif özelliindedir, olguların sadece ¼'ünde produktif öksürük bulunur (3,4). Tümörün yerleşimine göre çeşitli derecelerde nefes darlığı ve dispne, sıklıkla öksürüğe eşlik eder (3).

## Öksürüğün Patofizyolojisi ve Nedenleri

Sağlıklı bireylerde öksürük, hava yolunu koruma amaçlı olarak, kimyasal iritanlara ya da yabancı cisimlere tepki olarak oluşur. Bu uyarılar hava yolundaki afferent C fibrilleri (kemoreseptörler) ve Aδ fibrilleri (mekanoreseptörler) uyararak, vagus siniriyle santral sinir sistemine iletilirler. Hastalık durumunda ise zararlı partiküllerin afferent lifleri ve nöronları duyarlılaştırmasıyla aşırı öksürük refleksi oluşur (1,2).

Akciğer kanserinde öksürük birden çok nedene bağlı olarak gelişebilir. Santral bir tümörün mekanoreseptörleri direkt ya da obstrüksiyona ve balgam birikimine bağlı olarak indirekt uyarımı, öksürüğe yol açabilir. Ya da tümörün distaldeki enfeksiyona bağlı olarak enflamatuvar mediatörlerin salınmasına yol açması periferel sinirleri duyarlılaştırır ve öksürük oluşur (1).

Akciğer kanserinde öksürük çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişir:

1. Santral tümörlerde hava yollarının tümörle direkt invazyonu ve irritasyonu
2. Parankimal metastazlar
3. Kansere bağlı pulmoner komplikasyonlar: Obstrüktif pnömoni, plevral sıvı, atelektazi
4. Tedavi komplikasyonları: Radyoterapi ve kemoterapiye bağlı pulmoner toksisite, fibrozis, anemi
5. Diğer akciğer komplikasyonları: Pulmoner emboli, akciğer enfeksiyonları, trakeoözofageal fistül
6. Eşlik eden hastalıklar: Perikardiyal efüzyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), kalp yetmezliği, malnütrisyon (4,5)

Öksürük reseptörlerinin özellikle büyük hava yollarında yoğun biçimde yer almasından dolayı santral tümörler ve endobronşiyal invazyon yapan tümörler, periferik tümörlere göre daha sıklıkla öksürüğe neden olurlar (6). Bu yüzden, epidermoid karsinom ve küçük hücreli karsinomlar, adenokarsinoma göre hastalığın daha erken döneminde ve daha sık öksürüğe yol açarlar. Nadir görülen tümörlerden karsinoid tümör, mukoepidermoid tümör ve adenoid kistik karsinoma da, santral hava yollarına yerleşme eğilimlerinden dolayı, diğer tiplere göre daha sık öksürük oluştururlar (5). Özellikle trakea ve ana bronşlar gibi santral hava yollarının obstrüksiyon ve invazyonuna neden olan bronşiyal tümörler, ciddi irritatif öksürük nedeni olabilir. Hastayı uyutmayan ve konuşmasına, yemek yemesine, hareket etmesine engel olan öksürük, sıklıkla dispne ve hemoptiziyle birlikte ve hastanın yaşam kalitesini bozan başlıca şikâyet halini alabilir (3,5,7).

## Hasta Değerlendirilmesi

### Öksürüğü Değerlendir

Her hastada bireysel olarak öksürüğü sorgula: tipi, tetikleyen faktörler, zamanlaması (gündüz/gece/sabah...), günlük yaşam üzerindeki etkileri, etkileyen spesifik faktörler (yemek yeme sırasında vb). Tercihen öksürük değerlendirme skalası ile öksürüğü derecelendir ve izle.

### Eşlik Eden Hastalıklar

KOA, kalp yetmezliği ve kullanılan ilaçları gözden geçir. Öksürük kanser dışı bir nedenden kaynaklanıyor olabilir. Öksürüğün zamanlamasını sorgula; radyoterapi ya da yeni kemoterapi sonrası başlayan öksürük (gefinitib, metotreksat, busulfan, bleomisin, ACE inhibitörleri vb), yatınca artan öksürük varsa diğer nedenler (GÖR, KKY vb) araştırılmalıdır.

## Öksürüğün Tedavisi

Akciğer kanserine bağlı öksürüğün asıl tedavisi, tümöre yönelik özgül tedavi (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi) ile tümör kitlesinin küçültülmesi veya ortadan kaldırılması sonucu öksürük refleksi yaratan uyarının ortadan kaldırılmasıdır (7,8). Ancak günümüzde, tedavideki gelişmelere karşın akciğer kanserinin tedaviye yanıtı ve k r oranı düşüktür (3,9). Hastaların büyük bölümünde hastalığın ilerlemesiyle, öksürük yakınması artmakta ve hastaların hemen hepsi yaşamlarının herhangi bir döneminde palyatif tedaviye ihtiyaç duymaktadır (3,7,8).

### Akciğer Kanserine Bağlı  ks r ğ n Tedavisinde Cerrahi

Evre I ve II küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) ana tedavi tümörün cerrahi olarak çıkarılmasıdır; seçilmiş olgularda cerrahi tedaviye adjuvan kemoterapi eklenebilir. Cerrahi olarak tümör kitlesinin ortadan kaldırılmasıyla Evre I ve II KHDAK'de öksürük yakınmasında düzelme olduğu klinik pratikte bilinmektedir, ancak bu konuda yapılmış öksürüğe özgü bir çalışma yoktur (5,7,8). Bir çalışmada, cerrahi olarak çıkarılmayan tümörü bulunan olgulara palyatif vagotomiyle öksürükte kısmi düzelme sağlandığı bildirilmiştir ama bu konuda geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır (9).

### Akciğer Kanserine Bağlı  ks r k Tedavisinde Radyoterapi

Evre III ve IV KHDAK olgularında eksternal radyoterapi ve/veya kemoterapi ile kombinasyon şemaları günümüzde sıklıkla uygulanan tedavi seçenekleridir (3,7). Radyoterapinin özellikle ağrı ve hemoptizi üzerindeki palyatif etkisinin öksürük ve dispneye göre daha fazla olduğu bilinmekte ve sıklıkla kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda eksternal torasik radyoterapi (TRT) ile öksürük semptomunda %48-%66 arasında düzelme saptanmıştır (7).

Özellikle torasik giriş ve mediasten tutulumu olan akciğer kanserli hastalarda TRT uygulamalarının öksürüğü azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (7). Başlangıçta %93  ks r k yakınması olanlarda multifraksiyone tedavi (30X10 Gy ya da 27X6 Gy) ile %74, iki fraksiyone tedavi (8.5X2 Gy) ile %82 olguda öksürükte belirgin düzelme saptanmış ve bu düzelme 70-78 gün kadar devam etmiştir (10). Başka bir çalışmada ise %95 öksürük yakınması olan grupta, iki fraksiyone programda %48, tek fraksiyonlu programda %56 öksürük semptomunda düzelme sağlanmış ve bu düzelme 50-61 gün devam etmiştir (11).

Öksürük tedavisinde eksternal ile endobronşiyal radyoterapi uygulamaları da kombine edilebilir. Bir çalışmada eksternal TRT (30-60 Gy) ile endobronşiyal braki-terapi (EBB) kombinasyon tedavisiyle öksürükte %85 palyasyon sağlandığı bildirilmiştir (12).

Bazı çalışmalarda radyofrekans ablasyon yönteminin de, özellikle geniş hacimli tümörlerde, tümör kitlesini küçülterek öksürüğü azalttığı gösterilmiştir; ancak bu konudaki veriler tedavi seçimi için yetersizdir (7).

### **Akciğer Kanserine Bağlı Öksürük Tedavisinde Kemoterapi**

Kemoterapi sonrasında tümör hacminde küçülme izlenen olgularda, refleks yaratan uyarının azalmasıyla öksürükte azalma olduğu klinik pratikte sıklıkla izlenmektedir (3,5,7). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda KHDAK'de, özellikle gemitabin gibi yeni ajan kombinasyon kemoterapilerinde, ilk üç kür tedaviyle öksürükte, tümör kitlesindeki objektif tümör yanıtından daha fazla semptomatik iyileşme bildirilmiştir. Tek ajan olarak gemitabin alanlarda, 2-5 ay süresince bütün olgularda %44, ciddi öksürüğü olanlarda ise %73 düzelleme gözlemlenmiştir (13,14). Çok merkezli bir çalışmada palyatif radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu ile olguların %50-70'inde öksürüğün kontrol altına alındığı gösterilmiştir (15). Küçük hücreli akciğer kanserinde de kemoterapiyle %80'lere varan oranda öksürükte iyileşme olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya çıkarılmıştır (7).

### **Akciğer Kanserine Bağlı Öksürük Tedavisinde Endobronşiyal Tedaviler**

Trakea ve ana bronşlar gibi santral hava yollarının obstrüksiyon ve invazyonuna neden olan bronşiyal tümörler sıklıkla ciddi, irritatif öksürüğe neden olurlar (3,5). Santral obstrüksiyon yapan tümörlerde endobronşiyal tedavi yöntemleriyle hava yolunun açılması, öksürüğü de azaltabilir.

Bütün endobronşiyal tedavi yöntemleri (brakiterapi, kriyoterapi, Nd-YAG lazer, elektrokoter) öksürük tedavisinde yararlı olabilmektedir. Öksürük için etkili endobronşiyal tedavi yönteminin hangisi olduğu halen tartışmalıdır. Endobronşiyal tedavi uygulamaları, hava yolu mukozasına zarar vermeleri nedeniyle, akut dönemde öksürüğü artırabileceği göz önüne alınarak hasta bazında yarar-zarar oranına göre karar verilmelidir (7,16,17). Endobronşiyal tedavi yöntemleri, tümör kitlesini tamamen ortadan kaldıramadığı ve kısa sürede nüks görülebildiği için, dispne ve hemoptizinin bulunmadığı durumlarda, sadece öksürüğün palyatif tedavisi için öncelikli olarak önerilmemektedir (7,16). Çeşitli serilerde endobronşiyal tedaviyle öksürükte %51-90 palyasyon sağlandığı bildirilmiştir, ancak bu uygulamalar sıklıkla dispne ve hemoptizi için yapılmış ve öksürük ek olarak sorgulanmıştır (12,16,17).

### **Öksürüğün Farmakoterapisi**

1. Santral etkili antitüssifler: opioidler ve nonopioidler
2. Periferik etkili antitüssifler
3. Diğer yöntemler: bronkodilatatörler, kortikosteroidler, lokal anestezikler

### 1. Santral etkili antitüssifler:

*Opioidler:*  ks r k tedavisinde en etkili antitüssif grubudur. Dünyanın her yerinde en sık kullanılan hidrokodein'dir. Kodein, morfin, dimorfin ve metadon diğer opioid grubu ilaçlardır. Diğer tedavilere yanıt vermeyen, inatçı öksürük olgularında önerilmektedir. Güçlü antitüssif etkileri yanında, bağımlılık yapma potansiyelleri, ağrı kesici sedatif etkileri, santral solunum depresyonu, bulantı ile kusma ve konstipasyon en önemli yan etkileridir. Hidokodeinin gastrointestinal ve santral sinir sistemi yan etkileri kodeine göre daha azdır. Solunum merkezi depresyonu ve hipoventilasyon yan etkileri nedeniyle, özellikle eşlik eden KOAH'ı bulunan olgularda dikkatli kullanılmalı ve doz basamaklı olarak artırılarak etkili doza çıkılmalıdır (18,19).

Dozaj: Kodein: 30-60 mg/gün (4-6 saatte bir bölünmüş dozlarda), Hidrokodein: 10 mg/gün (4-6 saatte bir, 30 mg maks./gün)

*Nonopioid santral etkili antitüssifler:* Antit ssif etkileri opioid gruba göre daha d şkt r. Analjezik ve sedatif etkileri yoktur; bağımlılık ve solunum depresyonuna neden olmamaları nedeniyle KOAH'ı ve solunum yetmezliği olan olgularda ve terminal d nemdekilerde de güvenle kullanılabilirler. Bu grupta en etkili antitüssif ajan deksametofandır. Yarılanma  mr  3-6 saatir. Dozaj: 10-20 mg (4-6 saatte bir).

### 2. Periferik etkili antitüssifler:

*Levodropropizin:* En etkili periferik etkili antit ssiflerden biridir; kodeine yakın antitüssif etkisi olduğu bildirilmektedir. Levodropropizin (75 mg/G) ile dihidrokodeinin (10 mg/G) antitüssif etkisini karşılaştıran bir çalışmada bu iki ajanın antitüssif etkileri arasında anlamlı fark saptanmazken, dihidrokodein grubunda somnolansa daha sık rastlanılmış ve levodropropizinin yarar-risk oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (20).

### 3. Antit ssif etki gösteren diğer ilaçlar

Kortikosteroidler, bronkodilatörler, bazı lokal anestetikler (%2 lidokain) ve bazı çalışmalarda antitüssif etkisi gösterilen benzonatat, baklofen, albuterol ile difenhidramin hidroklorür bunlardan bazılarıdır (7,18).

Kortikosteroidlerin akciğer kanserine bağlı öksürük üzerinde direkt etkisi yoktur. Ancak özellikle radyoterapiye bağlı akciğer toksisitesi sonucu oluşan öksürüğün tedavisinde ve eşlik eden KOAH üzerinde, antienflamatuar ve bronkodilatör özelliğiyle etki yaratır.

Bronkodilatörler, akciğer kanserine eşlik eden KOAH'ı da bulunan olgularda bronkospazmı ozerek öksürük tedavisinde yararlı olabilir (7,18,19).

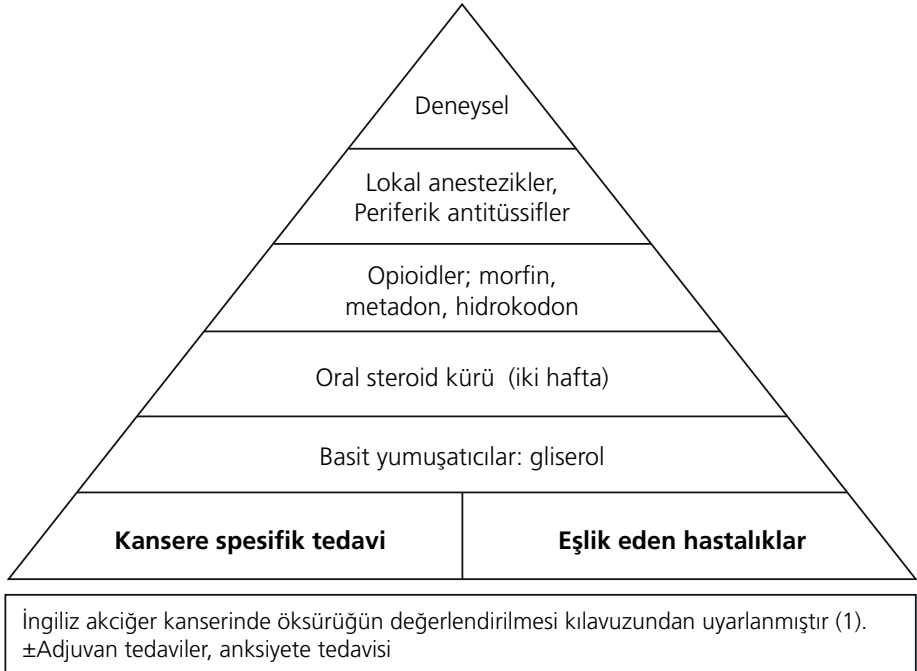
Küçük gruplarda yapılan bazı çalışmalarda, inhale sodyum kromoglikat ve benzonatatın akciğer kanserine bağlı öksürüğün tedavisinde etkili olabileceği gösteril-

miştir. İn hale sodyum kromoglikatın periferik etkiyle akciğer kanserinde miyelinize olmayan C lifleri üzerinden antitüssif etki gösterdiği düşünülmektedir (21). Benzo-natat, vagal gerilim reseptörleri yoluyla öksürüğü inhibe etmektedir ve opioidlere dirençli akciğer kanserlerinde etkili olduğu bildirilmiştir (7,19).

*Nebülize ilaçlar:* Nebülize lidokain, morfin, fentanil sitrat gibi ilaçların öksürük kesici etkileri olduğu bilinmektedir ama akciğer kanserli hastalarla yapılmış geniş serili karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu ilaçlar ancak standart tedaviye yanıt vermeyen, tedaviye dirençli hastalarda son seçenek olarak denenebilir. Nebülizasyon sırasında refleks bronkospazm ve öksürükte artış olabileceği unutulmamalıdır (22).

Nebülize lidokain, etkililiği en çok bilinen ajandır; rutinde bronkoskopi öncesi premedikasyonda ve astım ile KOAH'a bağlı öksürük tedavisinde güvenli olduğu kanıtlanmıştır. Ancak akciğer kanserine bağlı öksürük tedavisinde, dekstramorfon ve opioidler gibi etkili standart tedavilere yanıt vermeyen olgularda kortikosteroid ilaç olarak kullanılmalıdır (21). İngiliz akciğer kanserinde öksürük tedavi önerilerinde, nebülize lidokaine 4. basamakta yer verilmiştir (**Şekil 1**) (1).

Doz: Nebülize lidokain %2, 100 mg (5 ml) (total doz 20-160 mg/gün), hidromorfon 1-2 mg/her iki saatte bir, fentanil sitrat 25- 50 µg/her iki saatte bir (23).



**Şekil 1:** Akciğer kanserinde öksürük tedavisi önerileri (1).

## Tedavide Amaç

Kanserli hastalarda tedavide ana amaç, “geri dönüştürülebilir” nedenin bulunarak tedavi edilmesi ya da spesifik patolojinin tedavi edilmesi olmalıdır. Hava yolu obstrüksiyonu, enfeksiyonlar ve bronkospazm en sık rastlanılan geri dönüştürülebilir nedenlerdir. Tümör progresyonuna bağlı semptomlarda ise uygun semptomatik antitüssif tedavi aşamalı olarak başlatılmalıdır. Semptomatik tedavinin yanı sıra tümöre spesifik kemoterapi ve radyoterapi gibi tedaviler eşzamanlı olarak birlikte sürdürülmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Molasisiotis A, Smith JA, Bennet MI et al. Clinical expert guidelines for management of cough in lung cancer: report of a UK task group on cough. *Cough* 2010;6:2-8.
2. Gunten C, Buckholz G. Palliative Care: Overview cough, stridor, and hemoptysis. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (2015 UpToDate)
3. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL et al. Initial evaluation of patient with lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer. In ACCP Evidence- based guidelines. *Chest* 2003;123 (supp1):97-104.
4. Irwin R. Chronic cough due to lung tumors ACCP Evidence- based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:1-23.
5. Kvale PA, Simoff M, Prakash UB. Lung Cancer: palliative care. *Chest* 2003;123 (supp) (1): 284-311.
6. Sant’Ambrogio G. Afferent pathways for the cough reflex. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987; 23 (supp):119-23.
7. Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors ACCP Evidence- based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129 (supp):147-53.
8. Wozniak AJ, Gadgeel SM. Clinicak presentation of nonsmall cell lung cancer. In: . Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JE, eds. *Lung cancer Principls and practice.*(3rd ed). Philadelphia, PA: Lippincot Williams& Wilkins,2005; 291-303.
9. Anderws NC, Curtis GM, Klsaasen KP, et al. Palliative vagotomi for nonresectable bronchogenic carcinoma. *Ill med J* 1956; 110:167-71.
10. Bleehan NM, Girling DJ, Fayers PM, et al. A Inoperble NSCLC: a Medical Research Council (MRC) randomized trial of palliative radiotherapy with two fractions or ten fractions. *Br J Cancer* 1991; 63:265-70.
11. Bleehan NM, Bolger JJ, Girling DJ, et al. A Medical Research Council (MRC) randomized trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable NSCLC and poor performance status. *Br J Cancer* 1992; 65: 934-41.
12. Speiser BL, Sratling L. Remote afterloading brachytherapy for local control of endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25;579-87
13. Vansteenkiste J, Vanderbroek J, Nackaerst K, et al: Influence of cisplatin use, age, performance status, and duration of chemotherapy on symptom control. *Lung Cancer* 2003; 40: 191-9.
14. Thatcher N, Jayson G, Bradley B, et al. Gemsiatbine: symptomatic benefit in advanced NSCLC. *Semin Oncol* 1997; 24: 6-12.
15. Numico G, Russi E, Merlano M. Best supportive care in NSCLC: is there a role for radiotherapy

- and chemotherapy? *Lung Cancer* 2001; 32: 213-26.
16. Sheski FD, Mathur PN. Cryotherapy, electrocautery, and brachytherapy. *Clin Chest Med* 1999; 20: 123-38.
  17. Boxem T, Muller M, Venmas B, et al. Nd-YAG laser vs bronchoscopic electrocautery for palliation of symptomatic airway obstruction: a cost effectiveness study. *Chest* 1999;16:1108-12.
  18. Homsy J, Walsh D, Nelson KA. Important drugs for cough in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2001;9: 565-74.
  19. Estefan B, Legrands. Management of cough in advanced cancer. *J Supp Oncol* 2004;2: 523-7.
  20. Luporini G, Barni S, Marchi E, et al. Efficacy and safety of levodropropozine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur Respir J* 1998; 12:97-101.
  21. Moroni M, Porta C, Gualtieri G, et al. Inhaled sodium cromoglycate to treat cough in advanced lung cancer patients. *Br J Cancer* 1996; 74: 309-11.
  22. Shirk MB, Donald KR et al. Unlabeled uses of nebulised medications. *Am J Health Pharm* 2006;63: 1704-16.
  23. Lingerfelt BM, Swainey CW, et al. Nebulised lidocaine for incurable cough near end of life. *J Supp Care* 2007; 5: 301-2.