



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ TANISI ALAN**  
**HASTALARDA TÜMÖR BELİRTECİ DÜZEYLERİNİN PROGNOZA**  
**ETKİSİ**

**DR. DERYA ÇELEN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ**

**2024**



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ TANISI ALAN**  
**HASTALARDA TÜMÖR BELİRTECİ DÜZEYLERİNİN PROGNOZA**  
**ETKİSİ**

**DR. DERYA ÇELEN**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ**  
**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. UMUT KEFELİ**

**ETİK KURUL ONAY NO: KÜ GOKAEK-2023/01.09**

**2024**

## İÇİNDEKİLER

### TEŞEKKÜR

### KISALTMALAR

### ŞEKİLLER DİZİNİ

VIII

### TABLolar DİZİNİ

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. AKCİĞER KANSERİ

2

#### 2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

2

#### 2.1.2. ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

4

##### 2.1.2.1. SİGARA

4

##### 2.1.2.2. MESLEKİ VE ÇEVRESEL MARUZİYET

5

##### 2.1.2.3. DİĞER

6

#### 2.1.3. SEMPTOM VE KLİNİK BULGULAR

9

#### 2.1.4. PATOLOJİ

10

#### 2.1.5. EVRELEME

12

#### 2.1.6. KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE GENETİK DEĞİŞİKLİKLER

16

#### 2.1.7. TEDAVİ

III

2.1.8. PROGNOZ19

2.2. TÜMÖR BELİRTEÇLERİ20

**3. GEREÇ VE YÖNTEM23**

**4. BULGULAR25**

**5. TARTIŞMA41**

**6. SONUÇ VE ÖNERİLER46**

**7. ÖZET47**

**8. ABSTRACT49**

**9. EKLER51**

**10. KAYNAKLAR56**

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları eğitimimiz boyunca bize bilimsel ve eğitici bir çalışma ortamı sağlayan, disiplini ve zarafeti ile öğrencilerine örnek olan İç Hastalıkları anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Berrin Çetinarslan'a,

Tez yazım sürecim boyunca benimle bilgi ve tecrübelerini içtenlikle paylaşan, gösterdiği sabır ve içtenlik sebebiyle tez danışmanım Prof. Dr. Umut Kefeli hocama,

Tezimin istatistik aşamasında bana yol gösteren ve sahip olduğu hekimlik ve bilim etiği ile örnek aldığım meslektaşım Uzm. Dr. Umut Özcan'a,

İç Hastalıkları asistanlığımnda tanıştığım ve içten dostlukları ile kalbimi ısıtan sevgili dostlarım Dr. Fatma Aybüke Yabancı, Dr. Merve Okuyucu, Dr. Yasemin Tuzcu ve Dr. Zeynep Kürüm'e,

Öğrencilik yıllarımdan beri bir arada olduğum ve sevgisi ile beni her zaman sarmış, eşi ile birlikte benim ikinci ailem olmuş sevgili ablacığım Ferhan Okay ve eşi Prof. Dr. Erdem Okay'a,

Hayatımın her döneminde bana güven ve desteğini hep hissettiren öteki yarım canım kardeşim Doğancaan Çelen'e; sevgi ve şefkati ile hep yanımda olmuş annem olmasından gurur duyduğum sevgili anneciğim Safiye Çelen'e sonsuz sevgi saygı ve teşekkürlerimle...

Dr. Derya ÇELEN, 2024

## **KISALTMALAR**

**AFP:** Alfa-fetoprotein

**ALK:** Anaplastic lymphoma kinase

**BKİ:** Beden kitle indeksi

**Ca 19-9:** Karbonhidrat/Kanser antijeni 19-9

**CEA:** Karsinoembriyonik antijen

**CI:** Confidence interval-Güven aralığı

**CYFRA 21-1:** Sitokeratin Fragman 19

**EGFR:** Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü

**HR:** Hazard Ratio

**KHAK:** Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

**KHDAK:** Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

**KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

**KRAS:** Kirsten Rat Sarkom

**KRT:** Kemoradyoterapi

**KT:** Kemoterapi

**NSE:** Nöron Spesifik Enolaz

**OR:** Oddsratio

**OS:** Ortalama sağkalım

**PD-L1:** Programlanmış Hücre Ölüm Reseptörü

**PS:** Progresyonsuz sağkalım

**RT:** Radyoterapi

**SCC:** Squamöz Hücreli Kanser

**SCC-Ag:** Skuamöz Hücreli Kanser Antijeni

**SPSS:** Statistical Pack age for Social Sciences

**TKİ:** Tirozin Kinaz İnhibitörü

**TM:** Tümör marker

**TNM:** Tümör boyutu- Lenf Nodu tutulumu- Metastaz durumu

**TMI:** Tümör Marker İndeksi

**VALSG:** Veterans Administration Lung Study Group

## ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL-1: GLOBOCAN 2020 verileri

ŞEKİL-2: 20.yy' da Sigara Kullanımı ve akciğer kanseri ölüm hızındaki değişim.

Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (NCHS), Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, 2017, Yanıcı ve Dumansız Tütün Tüketimi ile ilgili CDC Raporu - Amerika Birleşik Devletleri, 2000-2015

ŞEKİL-3: Adenokarsinomda görülen moleküler değişiklikler (sürücü mutasyonlar) in sıklığı

ŞEKİL-4:KHDAK' da evre- ortalama sağkalım ilişkisi

ŞEKİL-5a: Hastaların CEA düzeyine göre genel sağkalımı

ŞEKİL-5b: Hastaların Ca19-9 düzeyine göre genel sağkalımı

ŞEKİL-5c: Hastaların CEA düzeyine göre progresyonsuz sağkalımı

ŞEKİL-5d: Hastaların Ca 19-9 düzeyine göre progresyonsuz sağkalımı

ŞEKİL-5e: TM düzeyi kategorilerine göre genel sağkalım

ŞEKİL-5f: TM düzeyi kategorilerine göre progresyonsuz sağkalım

ŞEKİL-6: ROC-AUC analizi

ŞEKİL-13: CEA düzeyi ve evre ilişkisi

ŞEKİL-14: Ca 19-9 düzeyi ve evre ilişkisi

**ŞEKİL-15a: Şekil-15a: Evre 1 ve 2’de Evre-CEA-OS değişiminin Kaplan Meier metodu ile gösterilmesi**

**ŞEKİL-15b: Evre 3’de Evre-CEA-OS değişiminin Kaplan Meier metodu ile gösterilmesi**

**ŞEKİL-15c: Evre 4’de Evre-CEA-OS değişiminin Kaplan Meier metodu ile gösterilmesi**



## **TABLÖLAR DİZİNİ**

**TABLO-1: Akciğer kanserinde semptom ve klinik bulgular**

**TABLO-2: Akciğer kanseri histopatolojik sınıflaması (2021-WHO klasifikasyonu)**

**TABLO-3a: Akciğer kanserinde TNM evrelemede tümör boyutu**

**TABLO-3b: Akciğer kanserinde TNM evrelemede lenf nodu**

**TABLO-3c: Akciğer kanserinde TNM evrelemede metastaz**

**TABLO-4: Akciğer kanserinde TNM evreleme sistemi**

**TABLO-5: Hastaların genel klinik, laboratuvar ve patolojik özellikleri**

**TABLO-6: Hastaların genel sağkalım özellikleri**

**TABLO-7: CEA VE Ca 19-9 düzeyine göre hasta özellikleri**

**TABLO-8: Tümör belirteçlerinin birlikte kategorizasyonuna göre sağkalım süreleri**

**TABLO-9: Tek değişkenli analiz sonuçları**

**TABLO-10: PS için çok değişkenli analiz sonuçları**

**TABLO-11: OS için çok değişkenli analiz sonuçları**

**TABLO-12: ROC- AUC analizi sonuçları**

**TABLO-13: Sağkalımda laboratuvar referans değerinin ROC-AUC analizi ile oluşturulan cut off değeri ile karşılaştırılması**

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri birçok ülkede en sık görülen malignitedir(1).Yılda 1,8milyon ölümle Dünya genelinde kanserden ölümlerin en başında gelmektedir(2).Her iki cinsiyette en mortal kanser olarak yerini korumaktadır(1).Genel olarak 5 yıllık sağkalım oranı %4-17 arasında değişim göstermektedir(3).

Son yıllarda tanı, tedavi ve hastalık gidişatını öngördürmeye yönelik gelişmeler sonucu akciğer kanseri hastalarında sağkalım uzamış olmasına rağmen, halen tüm dünyada daha etkin tanı, tedavi ve prognostik yöntemler araştırılmaktadır. Etkililik, maliyet, kolay uygulanabilirlik ve zaman bu çalışmaların en büyük sınırlandırıcılarıdır(4). Tümör belirteci ölçümünün noninvaziv, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir, düşük maliyetli olması bu yöntem için avantajlı bir durumdur. Son zamanlarda tüm Dünyada daha basit ve erişilebilir yöntemlere artan bir yönelim vardır (5).

Tümör belirteçlerinin tanı ve prognozda dolayısı ile akciğer kanseri hastalarında takipleri boyunca kişiye özel tedavi planlanmasında, histopatolojik değerlendirme ve radyolojik görüntüleme yöntemleri gibi yönlendirici olabilecek bir araç olabileceği düşünülmektedir (4).Uzun yıllar bu amaçla akciğer kanserinin kandaki biyobelirteçleri olarak CEA, Ca 19-9, CA125, CA15-3, CA72-4, CYFRA-21, SCC-Ag, NSE gibi antijenlerle ilgili klinik çalışmalar yapılmıştır(4-9).Bunlar arasında CEA ve Ca 19-9 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) için tanı ve prognozda en fazla anlamlı bulunan belirteçlerdir(4,6,7).

Bu çalışmanın amacı kendi merkezimizde takipleri yapılan KHDAKhastalarında CEA ve Ca 19-9 düzeyinin prognoz ile ilişkisini progresyonsuz sağkalım (PS) ve ortalama sağkalım (OS) süresi üzerinden araştırmaktır. Böylelikle hastaya özel tedavi planlanmasında klinisyenlere yardımcı olmak amaçlanmaktadır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. AKCİĞER KANSERİ**

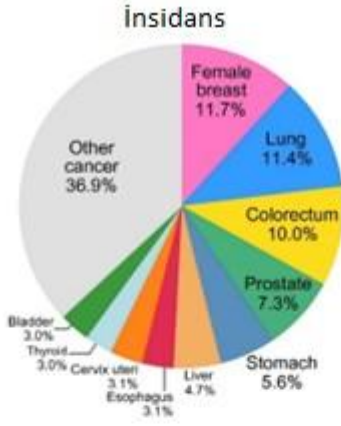
#### **2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ**

Akciğer kanseri birçok ülkede en sık görülen malignitedir (1).GLOBOCAN 2020 Global Kanser İstatistikleri' ne göre tüm Dünya'da akciğer kanseri erkeklerde insidansı ve mortalitesi en yüksek kanserdir. Kadınlarda ise meme ve kolorektal kanserden sonra insidansı en yüksek üçüncü, meme kanserinden sonra mortalitesi en yüksek ikinci kanserdir. Her iki cinsiyetin toplamına bakıldığında insidans olarak kadın meme kanserinden sonra %11,4 ile ikinci sırada, mortalite olarak da %18 oranı ile ilk sırada görülmektedir(2).

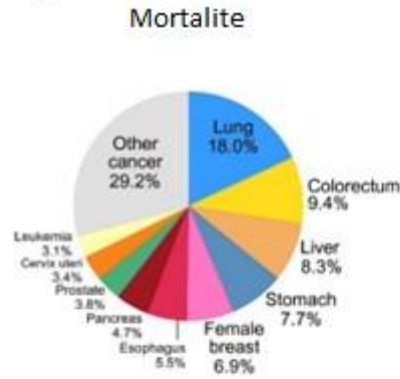
2020 yılında Dünya genelinde toplamda 2,2 milyon yeni tanı alan akciğer kanseri vakası olmuştur, 1,8 milyon akciğer kanseri sebepli ölüm meydana gelmiştir(2).

Ülke veya bölge özelinde detaylandırılmadığında genel olarak erkeklerde insidans ve mortalite oranı kadınlara göre 2 kat daha fazla görülmektedir(2,10). Yani ülkeden ülkeye kadın ve erkekler arasındaki insidans farkı değişmektedir, bunun daha çok tütün kullanımındaki farklılıklara bağlı olduğu düşünülmektedir.

Her iki cinsiyet

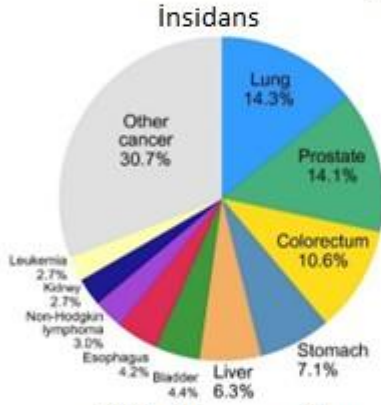


19,3 milyon yeni tanı

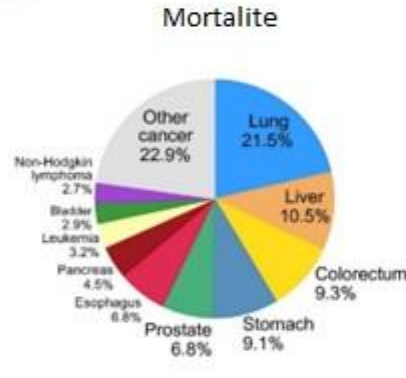


9,9 milyon ölüm

Erkek

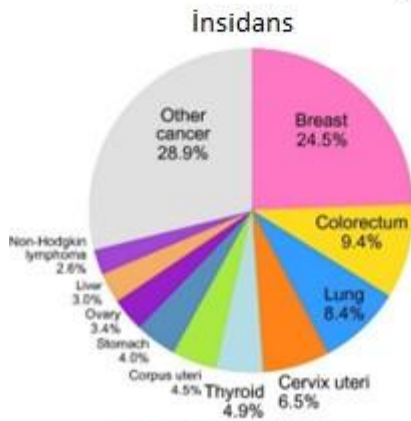


10,1 milyon yeni tanı

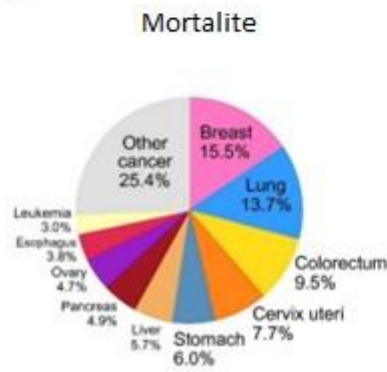


5,5 milyon ölüm

Kadın



9,2 milyon yeni tanı



4,4 milyon ölüm

ŞEKİL-1: GLOBOCAN 2020 verileri(2)

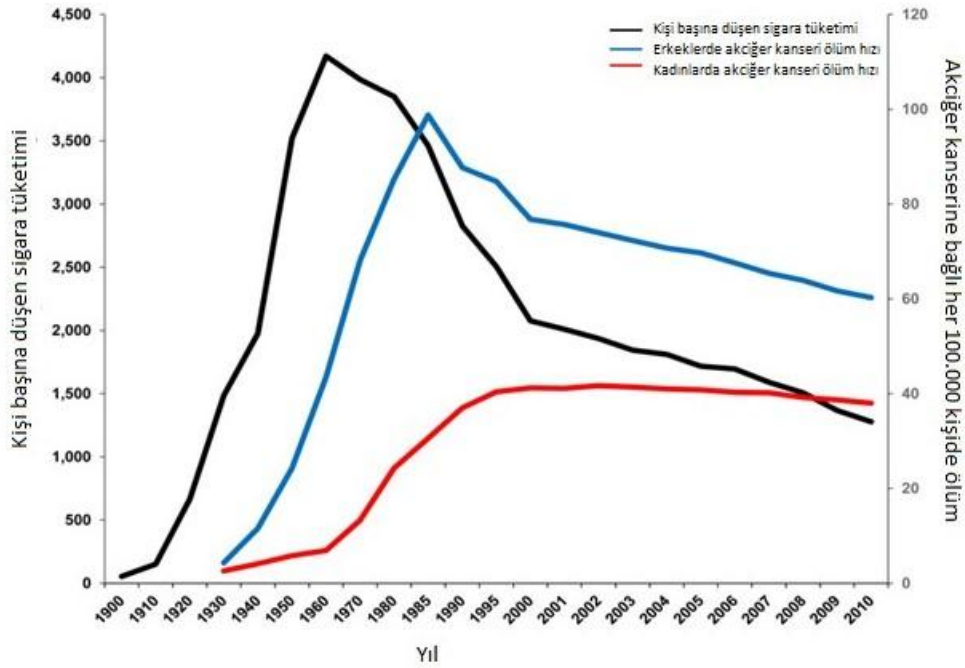
Kadın ve erkeklerde ortalama tanı yaşı 70'tir. Vakaların yarısından fazlası 55-74 yaş grubunda bulunurken, geri kalan büyük çoğunluğu 75 yaş üstü yaş grubunda bulunmaktadır (10). Başka bir deyişle vakaların %65' inden fazlası 65 yaş üstündedir (11).

Akciğer kanseri genç yetişkinlerde de görülebilmektedir; ABD'deki vakaların %10'u 55 yaş altı hastalardan oluşmaktadır. 20-46 yaşları arasındaki KHDAK çalışmalarında genç hastaların genellikle kadın olduğu ve sigara içmedikleri görülmüştür. Bu da, gençler ve kadınlardaki akciğer kanserinin daha çok kalıtsal mutasyonlarla ve daha az çevresel etkenlerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir (10).

## 2.1.2. ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

### 2.1.2.1. Sigara

Sigara akciğer kanseri için en başta gelen, en önemli risk faktörüdür. 20.yy başında akciğer kanseri sık görülmeyen bir hastalık iken, sonrasında endüstrileşmenin etkisi ile sigaraya ulaşımın ve sigara tüketiminin artması ile birlikte 20.yy boyunca akciğer kanserinden ölümlerin arttığı açık biçimde görülmektedir(12).



**ŞEKİL-2: 20.yy' da Sigara Kullanımı ve akciğer kanseri ölüm hızındaki değişim. Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (NCHS), Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, 2017, Yanıcı ve Dumansız Tütün Tüketimi ile ilgili CDC Raporu- Amerika Birleşik Devletleri, 2000-2015(12)**

Akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %90'ı sigara kullanımı ile ilişkilidir(13). Sigara içicileri günlük tüketim miktarı ve toplam içme süresine bağlı olarak değişmek üzere,hayati boyunca hiç sigara içmeyenlere göre akciğer kanserine yakalanmadaortalama 20 kat daha fazla risk taşımaktadırlar (14).Genel küresel istatistiklere göre erkeklerde akciğer kanserlerinin %15'inin ve kadınlarda %53'e kadarının sigarayla ilişkilendirilemeyeceği ve Dünya çapındaki tüm akciğer kanseri vakalarının %25'inin hiç sigara içmeyenlerden oluştuğu tahmin edilmektedir(15).

Sigara bırakıldıktan sonra akciğer kanserine yakalanma riskinin %20 ila 90 arasında azaldığı tahmin edilmektedir. Sigarayı bırakmasının üstünden 15 yıl ve daha fazla zaman geçen bir kişi, sigara içicilerine kıyasla akciğer kanserine yakalanma açısından %80-90 daha az risk altındadır (16). Sigara bırakma yaşı ne kadar erken olursa akciğer kanserine yakalanmada kümülatif risk orantılı olarak azalmaktadır (16).

Pasif içicilik de akciğer kanseri için bir diğer risk faktörüdür. Pasif içicilik nedeniyle sigara dumanındaki kanserojenlere maruz kalmak, hiç sigara içmeyenlerle kıyaslandığında akciğer kanserine yakalanma riskini yaklaşık %25 kadar arttırmaktadır (17).

### 2.1.2.2. Mesleki ve Çevresel Maruziyet

Mesleki ve çevresel maruziyetlerden en önemlisi **Asbest**dir. Mesleki asbest maruziyeti akciğer kanseri riskini 5 kattan daha fazla arttırmaktadır (13). Mesleki olmayan maruziyetin riski ne kadar arttırdığı net olarak tanımlanmamıştır. Sigara ve asbest bir araya geldiğinde karsinogenezde sinerjistik etki göstermektedir. Rölatif risk yalnız asbest maruziyetinde 6 kat, yalnız sigara maruziyetinde 11 kat iken, sigara ve asbeste bir arada maruziyette 59 kata kadar artabilir(18).

Esas olarak madencilerin maruz kaldığı Uranyum ve Radyum' un bozunması ile oluşan radyoaktif bir gaz olan **Radon** da akciğer kanseri için başlıca kanserojenlerdendir. Toplam65000 madenciyi inceleyen 11 kohort çalışmasından elde edilen veriler bir araya getirilerek yazılan bir makalede madencilerdeki akciğer kanseri ölümlerinin %40'ının radona bağlı olabileceği öne sürülmüştür(19). Yine aynı makaledeki risk modellemesine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm akciğer kanseri ölümlerinin %10'unun kapalı mekandaki radon maruziyetinebağlı olabileceği belirtilmiştir(19).

Diğer mesleki-çevresel karsinojenler **arsenik, berilyum, kadmiyum, krom, nikel, silika, dizel dumanları, vinilklorid, formaldehit, klorometil eter, polisiklik aromatik**

**hidrokarbonlardır.**2000 yılındaDünya çapında erkeklerde akciğer kanserine bağlı ölümlerinin %10'unun, kadınlarda %5'inin asbest, arsenik, berilyum, kadmiyum, krom, nikel, silika ve dizel dumanlarına maruziyet sebepli olabileceği tahmin ediliyordu(20).

Bir diğer çevresel risk etkeni **katı yakıtlardan (odun-kömür) salınan dumanlara** maruziyettir. Yaşam boyu katı yakıt kullananlarda akciğer kanserine yakalanmada oddsratio (OR) değeri 1,8' dir (21).

**Hava Kirliliği** özellikle büyük şehirlerde en önemli risk faktörüdür. Hava kirliliğine bağlı akciğer kanseri riskinin artışı uzun yıllar yapılan birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Hava kirliliğine sebep olan komponentlerden bazıları **dizel egzozu, nitrik oksit, sülfür oksittir.** Bunlardan en önemlisi dizel egzozudur. 11 vaka-kontrol(13.304 vaka ve 16.282 kontrol) çalışmasından elde edilen veriler ile yapılan SYNERGY çalışmasında; kümülatif dizel maruziyeti, maruz kalmayanlara kıyasla akciğer kanseri riskinin artmasıyla (OR: 1,31; %95 güven aralığı) ilişkilendirilmiştir ( *P* değeri < 0,01)(22). 1998 ve 1999 yıllarında yayınlanan iki ayrı meta analizde kamyon endüstrisinde dizel egzozuna maruz kalan işçilerde akciğer kanserine yakalanmada rölatif risklerinin %30 ila %50 arasında arttığı gösterilmiştir (23,24).

Yukarıda bahsedilen etkenlerin tümünün akciğer kanseri ile ilişkileri kanıtlanmış olsa da akciğer kanserinde etyolojik olarak en büyük pay sigara ve diğer tütün ürünlerinin kullanımına aittir.

### **2.1.2.3. Diğer**

**Radyoterapi Öyküsü:**Meme kanseri, Hodgkin Lenfoma gibi malignitelerde, toraks bölgesine radyoterapi almak sonraki yıllarda akciğer kanseri gelişimi için anlamlı bir risk faktörüdür. Örneğin Hodgkin Lenfomada alınan radyoterapide medyan göreceli risk2,6-7 arasında değişmektedir, ayrıca akciğer kanseri gelişimi içinmutlak risk 20-25 yıl kadar yüksek kalmaya devam etmektedir (25).

Yine 2017 yılında 7408 Meme kanserli kadın ile yapılan kohort çalışmasında radyoterapi alan kadınlarda meme kanseri gelişme oranı %2,25 iken, radyoterapi almayanlarda bu oran %0,23 görülmüştür, yani radyoterapi alanlarda yaklaşık olarak 10 kat daha fazla akciğer kanserine yakalanma oranı görülmüştür(26).

**Kronik İnflamasyon:****Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)**olanlarda akciğerde sürekli bir inflamasyon vardır, KOAH'ın sigara içme geçmişine bakılmaksızın akciğer

kanserine yakalanma riskini 2-7 kat arttırdığı gösterilmiştir(27).Sigaradan bağımsız olarak KOAH ile özellikle Squamöz Hücreli Kanser(SCC) alt tipi ile daha büyük bir ilişki vardır, Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) ile de artmış riskbulunmaktadır(28).

KOAH ve akciğer kanseri arasındaki genetik, epigenetik ve biyokimyasal mekanizmalar çok sayıda ve karmaşıktır.

KOAH ve akciğer kanserine ilişkin genom çalışmaları, bu iki hastalıkta birçok aday gen lokusunun örtüştüğünü ve çoklu kromozomal lokuslar ile tek nükleotid polimorfizmleri arasında önemli ilişkiler olduğunu gösterdi(29,30). Oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtlar, unstabil genomlar ve epigenetik modifikasyonlar aracılığıyla hücrelerin redoks potansiyelini değiştirmektedirler (29,31,32).

Epigenom çalışmalarında KOAH'lı hastaların KOAH olmayanlara göre daha yüksek düzeyde metilasyona sahip olduğu, DNA metilasyonunun spesifik tümör genlerinin ekspresyonunu teşvik ettiği, böyleceakciğer kanseri riskinin arttığı görülmüştür(29,33).

KOAH hastalarının trakea ve bronşlarında; tümör oluşumu için gerekli normal epitelin prekanseröz stromaya transformasyonunu ve vasküler proliferasyonu sağlayan yüksek düzeyde pozitif hava yolu epitelyal mezenkimal belirteçleri bulunmuş(29,34).

Dünya çapında çok sayıda hasta ile yapılan vaka kontrol çalışmaları, kronik inflamasyonla giden diğer hastalıklarda da akciğer kanseri insidansının anlamlı ölçüde yüksek olduğunu göstermiştir. Patogenezde akciğerdeki kronik inflamasyonun, *p* 53 geninin aşırı ekspresyonuna ve mutasyonuna yol açarak DNA hasarını başlatması ile karsinogeneze sebep olduğu tahmin edilmektedir(35).

**İdiyopatikPulmonerFibrozisli** hastalarda sigara kullanımı farketmeksizin risk belirgin şekilde artmaktadır (OR:8,25)(35).

**Alfa-1 Antitripsin Eksikliği** geni taşıyıcılarında akciğer kanseri riskinin bu geni taşımayanlara göre %70-100 oranında arttığı görülmüştür (36).

**Tüberküloz** geçmişi olan hastalarda riskin yaklaşık 11 kat yüksek olduğu görülmüş, başka bir çalışmada da artmış riskin ilk 5 yılda belirgin olduğu 5 yıldan sonra ve hatta 10 yıl sonrasında da devam ettiği sonucuna varılmıştır(37,38).

**Enfeksiyonlar:**Geçirilmiş **pnömoninin** etkisini inceleyen 12 çalışmanın istatistiksel analizi sonucunda, pnömoni öyküsünün akciğer kanseri riskini 1,57 kat arttırdığı görülmüştür(39).  
**Chlamydiapneumonia ve HPV**, kendileri ile ilgiliveriler sınırlı olmakla birlikte akciğer kanseri ile ilişkilendirilen potansiyel enfektif ajanlardır(18,40,41).

**Genetik:** Mutajenlere karşı duyarlılık veya onarım mekanizmaları ile ilgili gen mutasyonlarına sahip olan kişilerin akciğer kanserine yakalanma riski daha fazladır. Akciğer kanserinin aileselliği ve genetik temeli ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Epigenom çalışmalarında da genetik polimorfizm sebepli,kanserojenlerin metabolizma ve birikiminde rol oynayan genlerin bazı varyantlarını taşıyanlarda riskin arttığı görülmüştür(18).  
32 çalışmayı kapsayan bir meta-analiz, ailesinde akciğer kanseri öyküsü olan kişilerde akciğer kanseri riskinin 2 kat arttığını, sigara içmeyenlerde de bu riskin arttığını gösterdi(18,42).  
2004'de 52 aileyi kapsayan bir genom çalışmasında, 6. Kromozomda (6q23-25p) akciğer kanseri riskini etkileyen duyarlılık odağı tanımlandı(18,43,44).  
Ayrıca 2008'debağımsız 3 genetik çalışmada da 15.kromozomda 15q25.1 akciğer kanseri için duyarlılık odağı bulunmuştur(18,44,45).

**Diğer:** Beden kitle indeksi(BKİ) ve diyetin akciğer kanseri ile ilişkisi üzerine yapılan çok sayıda çalışmada çelişkili sonuçlar mevcuttur. En fazla tartışılan ve risk üzerine etkileriyle ilgili net kanıya varılamayan iki faktör A vitamini ve Beta-karotendir. Bazı çalışmalar sonucunda Beta-karoten ve A vitaminin akciğer kanserine karşı koruyucu etkileri olduğu görülürken, bazı çalışmalarda da bunları içeren besin takviyelerini alanlarda akciğer kanseri insidansının daha yüksek olduğu görülmüştür (18).

Bununla birlikte diğer başka besinlerin etkisi ile ilgili yapılan farklı çalışmalarda ortak sonuçlar mevcuttur.Kırmızı et, süt ürünleri, doymuş yağların akciğer kanseri riskini arttırdığı ileri sürülmektedir.Akciğer kanseri üzerinde olumsuz etkisi olduğu tespit edilen nitrosodimetilaminler ve nitritler salam, tuzlanmış ve tütsülenmiş et ürünlerinde bulunmaktadır(46,47).

Meyve ve sebze açısından zengin bir beslenme, akciğer kanseri insidansını azaltmakla ilişkilendirilmiştir (48).

İzotiyosiyanatlar açısından zengin olan brokoli ve lahanaya gibi turpgiller olarak tanımlanan sebzelerin tüketiminin akciğer kanserine karşı bir miktar koruyucu etkisi vardır(49).

Flavonoidler meyveler, turunçgiller, çay, bitter çikolata ve kırmızı şarap gibi gıdalarda bulunur ve antioksidan ve anti-proliferatif özelliklere sahiptirler(50).

Çok sayıda gözlemsel çalışmada, BKİ ile akciğer kanseri arasında ters orantılı bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür, ancak bu çalışmalarda sigara kullanımı ve komorbid hastalıkların değiştirici rolü göz önüne alınmamıştır, çalışmaların sonuçları bu faktörlerden kaynaklanan karışıklığı yansıtmaktadır(51,52). BKİ'nin akciğer kanseri gelişimi üzerindeki etkisini açıklığa kavuşturmak için ilave prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

### 2.1.3. SEMPTOM VE KLİNİK BULGULAR

Herhangi bir nedenle yapılan göğüs görüntülemesinde şüpheli lezyon varlığında veya hastada ortaya çıkan belirli semptomların varlığında akciğer kanserinden şüphelenilir. En sık iki semptom öksürük(%45-74) ve kilo kaybıdır (%46-68)(53).

Paraneoplastik sendromlar malignitelere en yaygın olarak akciğer kanseriyle ilişkilidir ve vakaların yaklaşık %10'unda görülebilir(54). Paraneoplastik sendromlar KHAK'da KHDAK'ya göre daha sıklıkla görülmektedir.

#### *PRİMER OLARAK TÜMÖRE VE İNTRATORASİK YAYILIMINA BAĞLI SEMPTOM VE KLİNİK BULGULAR*

*Öksürük*

*Hemoptizi*

*Göğüs ağrısı*

*Nefes darlığı*

*Ses kısıklığı*

*Plevral efüzyon/kalınlaşma*

*Perikardiyal efüzyon*

*Atelektazi*

*Pnömoni (tekrarlayan, medikal tedaviye rağmen gerilemeyen)*

*Tek taraflı diyafragmada elevasyon*

*Superior Vena Cava Sendromu*

*Pancoast/Horner Sendromu*

<i>Omuz/Sırt/Kol ağrısı</i> <i>Ellerde güçsüzlük, his kaybı (C8-T1-T2 dermatomlarında)</i>
<b>EXTRATORASİK YAYILIMA BAĞLI SEMPTOM VE KLİNİK BULGULAR</b>
<i>Kemik ağrısı</i> <i>Nörolojik semptomlar</i> <i>Görüntülemelede adrenal lezyon</i> <i>Karaciğer enzim yüksekliği/görüntülemelede karaciğerde lezyon</i> <i>Konsititusyonel semptomlar</i>
<b>PARANEOPLASTİK SENDROMLAR</b>
<i>Hiperkalsemi</i> <i>Ektopik Cushing Sendromu</i> <i>Uyumsuz ADH Sendromu ve Hiponatremi</i> <i>Dermatomiyozit-Polimiyozit</i> <i>Nörolojik paraneoplastik sendromlar (Lambert-Eatonmiyastenik sendromu (LEMS), serebellar ataksi, duyuşsal nöropati, limbik ensefalit, ensefalomiyelit, otonom nöropati, retinopati ve opsomyoklonus)</i> <i>Hipertrofik Osteoartropati</i>

**TABLO-1: Akciğer kanserinde semptom ve klinik bulgular**

## 2.1.4.PATOLOJİ

Akciğer kanseri temelde 2 histolojik kategoriye ayrılır;KHAK ve KHDAK. Akciğer kanserlerinin %80-85'i KHDAK iken bunların da yaklaşık %40'ı adenokarsinom, %25 ila 30'u SCC ve %10 ila 15'i büyük hücreli karsinomdur (12).

Kadınlarda en sık görülen tip Adenokarsinomdur, erkeklerde ise en sık görülen tip1980lerin başından beri Squamöz Hücreli Karsinomdan yerini Adenokarsinoma bırakmıştır. Bu değişimin sebebi olarak filtreli sigaraların üretilmesi böylece derin inhalasyon yapıp sigara dumanının solunum ağacının periferine ulaşması ve nitrozaminleri içeren tütün karışımlarının piyasaya sürülmesi gösterilmektedir(55).

Adenokarsinom genellikle periferik kitleler yapma eğiliminde iken, SCC çoğunlukla santral kitleler şeklinde görülmektedir. Ancak günümüzde periferik SCC lezyonları dagiderek artan oranda çıkmaktadır(56,57).

Sigara ile en yakın ilişkisi olan patolojik tipler KHAK ve SCC'dir(58). Sigara kullanmayanlarda daha sıklıkla görülen tip ise Adenokarsinomdur(59).

KHAK agresif klinik seyir gösterir, erken ve yaygın lenf nodu metastazı yapar(60). Tanıda hastaların yaklaşık %70'inde uzak metastazlar mevcuttur.

Klinik uygulamada patoloji örneklerinde tiplendirme yapmak için immünohistokimyasal boyamalar kullanılmaktadır. Temelde şu şekilde özetlenebilir: Adenokarsinomda CK7 ve TTF-1 boyama pozitifdir, p63, CK5/6 ve p40 boyama negatifdir. SCC'de p63, CK5/6 ve p40 pozitif iken, TTF-1 ve CK7 negatifdir. KHAK'de ise TTF-1, CD56, kromogranin ve sinaptofizin boyamaları pozitifdir, Ki-67 proliferasyon indeksi yüksektir(61).

<b>Adenokarsinom</b> <i>1. Minimal İnvaziv Adenokarsinom</i> Minimal İnvaziv adenokarsinom, nonmüsinöz Minimal İnvaziv adenokarsinom, müsinöz <i>2. İnvaziv Nonmüsinöz Adenokarsinom</i> Lepidikadenokarsinom Asiner adenokarsinom Papiller adenokarsinom Mikropapiller adenokarsinom Solid adenokarsinom <i>3. İnvaziv Müsinöz Adenokarsinom</i> Mix İnvaziv Müsinöz ve Nonmüsinöz adenokarsinom <i>4. Kolloid Adenokarsinom</i> <i>5. Fetal Adenokarsinom</i> <i>6. Adenokarsinom, enterik tip</i> <i>7. Adenokarsinom, NOS</i>	<b>Skvamöz Hücreli Karsinom</b> <i>1. Skvamöz Hücreli Karsinom, NOS</i> Skvamöz Hücreli Karsinom, keratinize Skvamöz Hücreli Karsinom, nonkeratinize Bazal Skvamöz Hücreli Karsinom <i>2. Lenfoepitelyal Karsinom</i>
<b>Büyük Hücreli Karsinom</b> Büyük Hücreli Karsinom	<b>Adenoskvamöz Karsinom</b> Adenoskvamöz karsinom
<b>Sarkomatoid Karsinom</b> <i>1. Pleomorfik karsinom</i> Dev Hücreli karsinom İğsi Hücreli karsinom <i>2. Pulmoner blastom</i> <i>3. Karsinosarkom</i>	<b>Diğer Epitelyal Tümörler</b> <i>1. NUT karsinom</i> <i>2. Torasik SMARCA4-kayıbı gösteren undiferansiye tümör</i>

<b>Tükrük Bezi Tipi Tümörler</b> 1.Adenoid Kistik karsinom 2.Epityyal-miyoepitelyal karsinom 3.Mukoepidermoid karsinom 4.Hyalinize berrak hücreli karsinom 5.Miyoepitelyal karsinom	
<b>Nöroendokrin Tümörler</b> 1.Karsinoid tümör, NOS/nöroendokrin tümör, NOS Tipik karsinoid/nöroendokrin tümör, grade 1 Atipik karsinoid/nöroendokrin tümör, grade 2	<b>Nöroendokrin Karsinomlar</b> 1.Küçük Hücreli Karsinom Kombine Küçük Hücreli karsinom 2.Büyük hücreli Nöroendokrin Karsinom Kombine Büyük hücreli Nöroendokrin karsinom

**TABLO-2: Akciğer kanseri histopatolojik sınıflaması (2021-WHO klasifikasyonu)(62)**

### 2.1.5. EVRELEME

Tümör boyutu - Lenf Nodu tutulumu- Metastaz durumu (TNM)na göre belirlenen evreleme, KHDAK’de kullanılan temel evreleme sistemidir. Sağkalım ve prognoza dair fikir verir ve tedavi stratejilerinin oluşturulmasında patoloji ve diğer klinik özelliklerle birlikte kullanılır(63).

Günümüzde TNM evrelemesi, KHAK için yıllar boyunca kullanılmış olan ve hastalığı sınırlı ve yaygın evre olarak ikiye ayıran Veterans Administration Lung Study Group (VALSG) evreleme sistemi(Tümör aynı taraftaki hemitoraks ve lenf nodlarına sınırlıdır ve tolere edilebilen tek bir radyoterapi alanında bulunur, malign plevral/perikardiyal efüzyon yok)ne göre daha fazla tercih edilmektedir(62,64).

TNM sistemi KHAK için oldukça uygulanabilirdir ve evrelemede iki aşamalı sisteme göre daha fazla hassastır. Günümüzde hem TNM evreleme sistemini hem de VALSG sistemini kullanan birleşik bir yaklaşım önerilmektedir(63).

<b>Tx</b>	Tümör, Balgam veya bronş sıvısı sitolojisi/ Görüntüleme/ Bronkoskopi ile değerlendirilemez.
<b>T0</b>	Primer tümöre dair kanıt yok.
<b>Tis</b>	Karsinoma in situ
<b>T1</b>	Tümör $\leq 3$ cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, lob bronşundan daha proksimale invazyon yok
<b>T1a(mi)</b>	Minimal invaziv adenokarsinom
<b>T1a</b>	Tümör $\leq 1$ cm
<b>T1b</b>	Tümör $>1$ cm ancak $\leq 2$ cm
<b>T1c</b>	Tümör $>2$ cm ancak $\leq 3$ cm
<b>T2</b>	Tümör $>3$ cm ancak $\leq 5$ cm veya aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ana bronşa invaze ancak karinadan uzaklığına bakılmaksızın karinaya invaze değil</li> <li>Visseral plevra invazyonu</li> <li><b>Hiler bölgeye uzanan, akciğerin bir kısmını veya tamamını kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni</b></li> </ul>
<b>T2a</b>	Tümör $>3$ cm ancak $\leq 4$ cm
<b>T2b</b>	Tümör $>4$ cm ancak $\leq 5$ cm
<b>T3</b>	Tümör $>5$ cm ancak $\leq 7$ cm veya aynı lobda metastatik nodül veya göğüs duvarı (paryetal plevra ve superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikarddan herhangi birine invazyon var
<b>T4</b>	Tümör $>7$ cm veya ipsilateral farklı lobda metastatik nodül veya <b>diyafram</b> , mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra, herhangi birine invazyon var.

**TABLO-3a: Akciğer kanserinde TNM evrelemede tümör boyutu (65)**

<b>Nx</b>	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor.
<b>N0</b>	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
<b>N1</b>	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf nodlarında ve intrapulmoner nodlarda metastaz (direkt yayılım dahil)
<b>N2</b>	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nod(lar)ında metastaz
<b>N3</b>	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf nod(lar)ında metastaz

**TABLO-3b: Akciğer kanserinde TNM evrelemesinde lenf nodu(65)**

<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>M1</b>	Uzak metastaz var
<b>M1a</b>	Kontralateral lobda metastatik nodül; plevral/perikardiyal nodül veya malign plevral/perikardiyal efüzyon ile birlikte
<b>M1b</b>	Ekstratorasik tek uzak metastaz mevcut
<b>M1c</b>	Ekstratorasik birden çok uzak metastaz mevcut

**TABLO-3c: Akciğer kanserinde TNM evrelemesinde metastaz (65)**

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>EVRE 1A</b>	T1a, T1b, T1c	N0	M0
<b>EVRE 1B</b>	T2a	N0	M0
<b>EVRE 2A</b>	T2b	N0	M0
<b>EVRE 2B</b>	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>EVRE 3A</b>	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
<b>EVRE 3B</b>	T1	N3	M0
	T2	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
<b>EVRE 3C</b>	T3,T4	N3	M0
<b>EVRE 4A</b>	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a, M1b
<b>EVRE 4B</b>	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

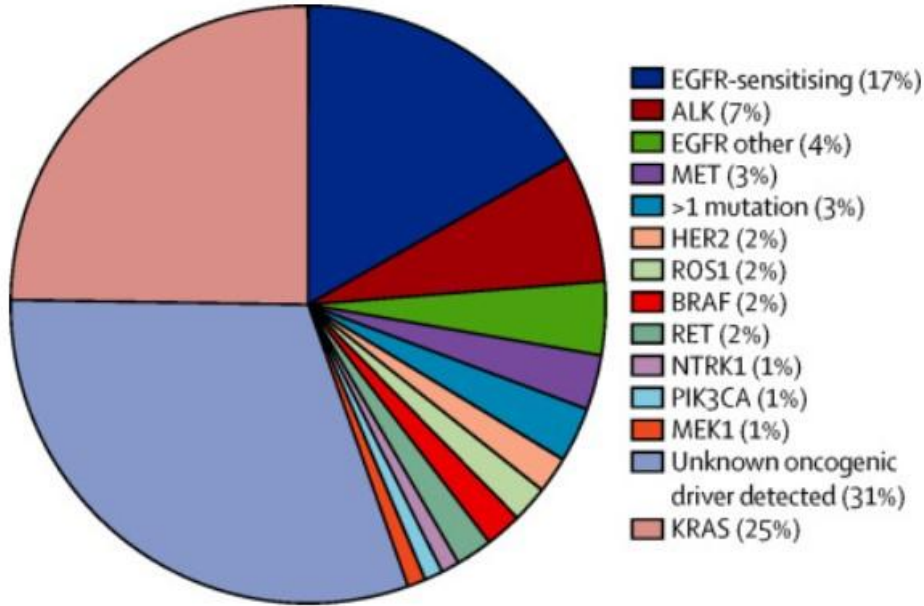
**TABLO-4: Akciğer kanserinde TNM evreleme sistemi(65)**

## 2.1.6 KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE GENETİK DEĐİŐİKİLLER

KHDAK' inde hedefe yönelik tedavi planlanması için patolojik materyalde çalışılan birçok onkogen (sürücü mutasyonları) mevcuttur. Bu mutasyonlar pozitif saptandığında hastaya verilecek hedefe yönelik Tirozin Kinaz İbhibitörü (TKİ) adı verilen ilaçlar prognoz ve sağkalımda avantaj sağlamaktadırlar. Bu nedenle tümör dokusunda yapılan genetik analiz KHDAK' nin standart yönetiminde yer almıştır(61,66).

Mutasyonlar esas olarak adenokarsinomda ve adenokanser componentini içeren diğer histolojik tiplerde görülmekle birlikte diğer KHDAK tiplerinde de çok düşük sıklıkta görülebilir.

Adenokarsinomda en sık görülen genetik değişikliklerEpidermal Büyüme Faktör Reseptörü (EGFR) ve Kirsten Rat Sarkom (KRAS) sürücü mutasyonlarıdır(3,60).



**ŞEKİL-3:** Adenokarsinomda görülen moleküler değişiklikler (sürücü mutasyonlar) in sıklığı(3)

EGFR mutasyonları (En yaygın ve en iyi tanımlanmış olanları Ekzon19 ve Ekzon21'dir), Doğu Asya kökenli olmayan KHDAK hastalarının %10-20'sinde ve Asyalı hastaların yaklaşık %40'ında, çoğunlukla adenokarsinomda, genç kadınlarda ve kızlarda ve hiç sigara içmeyenlerde görülür (3).

Gefitinib, Afatinib, Erlotinib, Osimertinib EGFR mutasyonunda verilen TKİ'leridir(67,68).

Anaplastic lymphoma kinase (ALK) gen rearranjmanı KHDAK' lerinin %3-7' sinde görülür, gençler (<35yaş) ve hiç sigara içmeyenlerde daha sıktır (69).

ALK mutasyonu bulunan hastalarda verilen hedefe yönelik TKİ' leri: Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib, ve Lorlatinibdir(70).

ROS-1 sürücü mutasyonu % 1-2 sıklıkta görülür, hiç veya hafif sigara içicilerinde daha fazla görülür (71). ROS-1 mutasyonuna yönelik TKİ'leri: Crizotinib, Entrectinib'dir.

KRAS mutasyonu yaklaşık olarak %25 sıklıkta görülmekte olup, sigara içicilerinde daha yaygın olup, daha kötü prognozla ilişkilidir(72,73). Sotorasib ve Adagrasib FDA tarafından onaylanan KRAS inhibitörleridir (74,75).

### **2.1.7. TEDAVİ**

KHDAK'de tedavi yaklaşımları (tek başına veya kombine olarak) cerrahi, kemoterapi (KT), radyoterapi (RT), immünoterapi, hedefe yönelik tedavidir(76).Tedavide başlangıç yaklaşımı evreden evreye değişir. Tanıda hastaların %70'i ileri evrededir (Evre 3 veya 4)(77).

Evre 1 ve Evre 2'de standart yaklaşım ilk aşamada hastanın yaş ve performans durumuna göre cerrahidir(77,78). Cerrahi yapılamıyorsa RT planlanır(77,79). Evre 1a'da tedavi yalnızca cerrahidir. Cerrahi sonrasında Patolojik Evre 1a olan hastalarda KT yan etkileri sebebiyle verilmez, KT toksisitesine bağlı sağkalımın azaldığı gösterilmiştir(80). Evre 1b de adjuvan KT'nin yeri tartışmalıdır ancak kılavuzlarca Evre 1b'de yüksek riskli hastalardacerrahi sonrası adjuvan KT önerilmektedir(78,81). Kemoterapide Sisplatin bazlı ikili tedavi verilir. Sisplatinin verilemeyeceği durumlarda Karboplatin verilir(78,81).

Evre 1b'de yüksek riskli durumlar kesin sınırlarla belirlenmiş olmasa da, T=4cm, patolojide lenfovasküler invazyon veya kötü diferansiyasyon, yüksek dereceli tümör, PET'te kitlenin SUVmax $\geq$  10 özellikleri çoğu araştırmacı tarafından yüksek riskli özellikler olarak kabul edilmektedir(78,81).

Evre 2 ve Evre 3 hastalıkta adjuvan KT endikedir ve standart tedavi olarak kılavuzlarda yerini almıştır. Kemoterapide Sisplatin bazlı ikili tedavi verilir(77,78,81).

Evre 1 ve 2’de genel bir yaklaşım olarak cerrahi sınırları pozitif veya cerrahi sonrası patolojik evrelemesi N2 olan hastalarda KT sonrası RT uygulanır(82).

Evre 3 hastalıkta genel tedavi planı cerrahi ve lenf nodu tutulumuna göre değişmektedir. Eğer tümör rezeke edilebiliyorsa rezeke edilir ve adjuvan KT verilir(77), N2 ise RT eklenir(76,77), rezeke edilemiyorsa cerrahi olmadan kemoradyoterapi (KRT) verilir(77). Evre 3 N2 ve N3 hastalıkta standart yaklaşım KRT’dir(76–78).

Evre 3 N2 hastalığın seçilmiş bir alt grubunda neoadjuvan KRT sonrası cerrahi de alternatif bir tedavidir, bu konuda randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların bazılarında neoadjuvan KRT sonrası OS yalnız KRT’ye kıyasla daha iyi bulunmuştur(83,84).

Rezeke edilmeyen Evre 3 hastalarda KRT sonrasında hasta fayda gördü ise İmmünoterapi verilebilir. Bu hastalarda önerilen immünoterapi ajanı bir Programlanmış Hücre Ölüm Reseptörü (PD-L1) inhibitörü olan Durvalumab’dır. Bu tedavi ile OS ve PS’in anlamlı olarak arttığı randomize çalışmalarla kanıtlanmıştır(85). Preoperatif neoadjuvan KT’ye Nivolumab tedavisinin eklenmesinin patolojik tam yanıtı ve OS’yi iyileştirdiği çalışmalarda gösterilmiştir (86).

Evre 4 hastalıkta cerrahinin yeri yoktur. Oligometastatik hastalıkta (en fazla 5 metastaz ve 3 organ tutulumu olan) metastazektomi, radyocerrahi, RT gibi yöntemler uygulanarak uzun vadede hastalık kontrolüne katkı sağlanır (87).

Evre 4 hastalıkta verilen tedavide öncelikli amaç kürden ziyade toksisite riskini azaltarak yaşam kalitesini bozmadan yaşam süresini uzatmaktır. Eğer Evre 4 hastalıkta sürücü mutasyonu varsa progresyona kadar hedefe yönelik tedaviler (TKİ) endikedir. Progresyon durumunda hastanın PS’na göre KT veya Kemoimmünoterapiler verilebilir(76,88,89). Sürücü mutasyonu yoksa immünoterapi tek başına ya da KT ile kombine verilir(76).

Tümör dokusunda PD-L1 ekspresyonu düzeyi %50 ve üzerinde ise Pembrolizumab veya Atezolizumab monoterapisi verilir, hastalık progresyonu durumunda KT ile birlikte verilir. PD-L1 düzeyi %50 altında ise KT ile eş zamanlı Pembrolizumab tedavisi verilir.

Nivolumab ve İpilimumab da FDA tarafından onaylanan diğer İmmün Checkpoint İnhibitörü ajanlardır ve PD-L1 düzeyi %1 ve üzerinde olan hastalarda kullanılabilir(90).

### 2.1.8. PROGNOZ

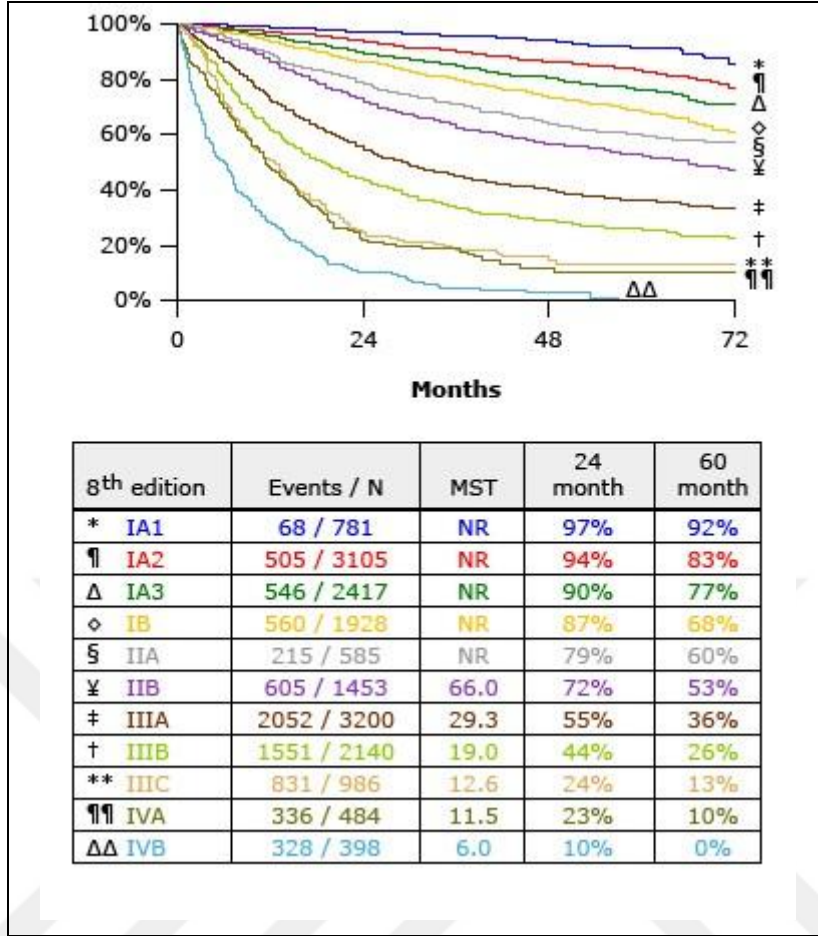
Her evrede KHAK' nin prognozu KHDAK' inden daha kötüdür(91). Akciğer kanserinde beyin metastazı sıktır, hastalığın ileri döneminde %16-20 oranında beyin metastazları gelişebilir. KHAK hastalarında %10' unda tanıda beyin metastazı vardır, ek olarak %40-50'sinde de ileri dönemde beyin metastazı gelişir(64). KHDAK' inde de beyin metastazı tanıda yaklaşık olarak %10 oranındadır. Görece Adenokanserde SCC'ye göre beyin metastazı daha fazladır.

EGFR VE ALK mutasyonu bulunan KHDAK' lerinde beyin metastazı riski diğerlerine göre daha yüksektir, bu mutasyonu taşıyan hastaların %50-60 kadarı hastalığın ileri dönemlerinde beyin metastazı geliştirir(92,93).

Akciğer kanserindeki diğer önemli uzak metastaz alanları sürrenal, kemik ve karaciğerdir. (87).

Tüm akciğer kanserlerinde beş yıllık hayatta kalma oranı %19'dur, KHDAK'inde bu oran %23 iken, KHAK'inde %6'dır(12).

Prognoz üzerindeki en büyük belirleyici tanı anındaki TNM evresidir(12,94,95).



**ŞEKİL-4: KHDAK' da evre-ortalama sağkalım ilişkisi (65)**

Ayrıca genetik mutasyonlara sahip KHDAK' lerinde de hedefe yönelik tedaviler etkili olabileceğinden sağkalım süresi uzayabilmektedir.

## 2.2. TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

Tümör belirteçleri evrensel adı ile tümör markerları (TM) malign hücrelerin yapısal bir parçası ya da malign hücrelerden veya normal sağlıklı hücrelerden cevap olarak üretilen, kan veya diğer vücut sıvılarında tespit edilebilen çeşitli kimyasal yapıdaki moleküllerdir.

TM'ları benign ve nonkanseroz durumlarda da kanda yüksek bulunabilir, kanserli hastada düzeyleri normal ölçülebilir. Yani düşük sensitivite ve spesifiteleri nedeniyle kanser teşhisinde sınırlı rolleri vardır. Günümüzde daha sıklıkla tanı almış hastalığın

monitorizasyonunda: tedavi yanıtı, rekürrens ve yeni gelişen metastazlarla ilgili klinisyeni yönlendirmede kullanılır. Prognoza dair tahminlerde TNM evrelemesine katkı sağlayabilir (96). Ayrıca primeri bilinmeyen metastatik kanserlerin teşhisinde yardımcıdır ve klinik pratikte sıklıkla kullanılır(96)

Klinik pratikte sıklıkla kullanılan TM'ları (96–98):

- Alfa-fetoprotein (AFP): Hepatosellüler karsinom, Germ hücreli tümör
- Beta-2-mikroglobulin: Multiple myelom
- Beta koryonik gonadotropin (bHCG): Koryokarsinom, Germ hücreli tümör
- Karbonhidrat/Kanser antijeni (Ca 125): Over, Akciğer, Endometrium
- Karbonhidrat/Kanser antijeni (Ca 15-3): Meme
- Karbonhidrat/Kanser antijeni (Ca 19-9): Pankreas, Biliyer sistem, Kolorektal, Gastointestinal, Akciğer kanseri
- Karbonhidrat/Kanser antijeni (Ca 72-4): Mide, Over
- Kalsitonin: Tiroid Medüller kanser
- Karsinoembriyonik antijen (CEA): Kolorektal, Gastointestinal kanserler, Özofagus adenokanser, KHDAK, Meme
- Kromogranin A: Nöroendokrin tümörler
- Sitokeratin Fragman 19 (CYFRA 21-1): KHDAK
- Pro-gastrin-releasing-peptid (ProGRP): KHAK
- Nöron Spesifik Enolaz (NSE): Nöroendokrin Tümörler, KHAK
- 5-Hidroksi İndol Asetik Asit (5-HİAA): Karsinoid tümörler
- Total ve Serbest Prostat Spesifik Antijen (PSA): Prostat
- Skuamöz Hücreli Kanser Antijeni(SCC-Ag): Squamöz kanserler
- Tiroglobulin: Tiroid kanserleri
- S100 proteini: Malign Melanom

Akciğer kanseri tarama, tanı ve izlemi için günümüzde önerilen spesifik bir tümör belirteci yoktur. Bugüne kadar birçok molekülle ilgili çalışmalar yapılmış ancak hiçbiri tarama ve izlem açısından yeterli özgüllük ve duyarlılıkta görülmemiştir(97). Akciğer kanseri için anlamlı bulunan bazı TM'ları; farklı patolojik alt tiplerde farklı özgüllükte olmak üzere: CEA, Ca19-9, Ca 125, AFP, CYFRA-21-1, NSE, SCC-Ag' dir(98,99). Bazı çalışmalara göre bunlar arasında CEA ve Ca19-9 oldukça anlamlı bulunmuştur(4,6,7).

Günümüzde akciğer kanserini tarama amacıyla en yaygın kullanılan ve kabul görmüş yöntem Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi'dir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2023/01.09 karar numarası ile etik kurul onayı alındı.

2018-2023 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları/ Tıbbi Onkoloji bölümünde akciğer kanseri tanısı ile takip edilmiş hastalar hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak tarandı. Bu hastalardan; tanı döneminde tedavi öncesi TM düzeyi bakılmış olan toplam 194 hasta çalışmaya dahil edildi.

#### Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri:

- Patoloji sonucu KHDAK olan kişiler
- 18 yaşından büyük kişiler

#### Çalışmadan Dışlama Kriterleri:

- Herhangi bir tedavi aldıktan sonra TM düzeyi bakılan kişiler

TM düzeylerinin normal aralıkları hastanemizin laboratuvarınca belirlenen referans aralıkları olarak kabul edildi. CEA için referans aralığı 0-5 ng/mL, Ca19-9 için referans aralığı 0-35 U/mL olarak belirlendi.

Tanıda CEA ve Ca 19-9 seviyeleri normal ve yüksek bulunan hastaların; tedavi sonrası veya tedavisiz takip süreçlerinde çekilen Bilgisayarlı Tomografi, PET-BT ve MR görüntülemeleri nüks/progresyon/yeni gelişen metastazlar açısından incelendi.

PS tanıdan itibaren nüks veya progresyon tarihine kadar geçen süre, OS tanıdan itibaren ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Aldıkları tedavi farketmeksizin progresyonsuz sağkalım (PS) ve ortalama(genel) sağkalım (OS) süreleri ay olarak hesaplandı. CEA düzeyi yüksek ve normal olan hastaların PS ve OS süreleri, Ca19-9 düzeyi yüksek ve normal olan hastaların PS ve OS süreleri kendi aralarında ayrı ayrı kıyaslandı.

## **İstatistiksel Yöntemler:**

Verilerin istatistiksel analizi Statistical Pack age for Social Sciences (SPSS) sürüm 25 yazılımı (IBM Corp. Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı.SPSS’de tanımlayıcı ve çapraz tablolar oluşturularak genel istatistik verileri sayı, medyan değer ve yüzde olarak verildi. Yaşam analizinde sağkalımın CEA ve Ca 19-9 düzeyleri ile değişimini göstermek için Kaplan Meier metodu kullanıldı, sonuçların anlamlılığı log-rank analizi ile test edildi, log-rank analizinde  $p<0,05$  çıkanlar anlamlı kabul edildi. PS ve OS üzerinde etkili olabilecek değişkenler için Cox regresyon analizi yapıldı, %95 Güven aralığı (Confidence interval-CI) ve Hazard ratio (HR) oranları hesaplandı. Regresyon analizi yapılırken bağımsız değişkenler tek tek Mantel-Haenszel (log-rank) analizi ile değerlendirildi, anlamlı olanlarla ( $p<0,05$ ) çok değişkenli modeller oluşturuldu. Çok değişkenli modelde de yine sig. yani p değeri 0,05’den küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. PS ve OS’ye yönelik ideal cut off değeri saptamak için ROC-AUC analizi yapıldı. Cut-off değerinin %83,9 sensitivite ve %50 spesifitede olması tercih edildi.

**\*Ek-1** kısmında ROC-AUC analizi sonucunda CEA seviyelerine göre değişen sensitivite-spesitfite oranları listesi bulunmaktadır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya tıbbi onkoloji kliniğine başvuran akciğer kanseri tanılı hastalar içinden dahil edilme kriterlerini karşılayan 194 hasta alındı. Bunlardan 30 hasta kadın, 164 hasta erkekti. Ortalama yaş  $63,2 \pm 8,85$  yıldı. Hastaların sigara kullanım bilgilerine hastane bilgi sisteminden ulaşamadığı için sigara içme durumu çalışmada karakteristik bir özellik olarak kullanılmadı. En yaygın histolojik alt tip %54,6 ile adenokanserdi, bunu %30,4 sıklık ile SCC takip etti. Hastaların yarısından fazlası (%60,8) evre 4 ileri evre akciğer kanseriydi, %18,1'i erken evre (Evre 1 ve 2), %21,1'i evre 3 akciğer kanseriydi. Çalışma bitiminde hastaların 51 tanesi (%26,2) yaşamaktaydı. Tüm hastalarda sağkalım sürelerine bakıldığında PS süresi ortalama olarak  $13,1 \pm 18,8$  aydı, medyan PS 7 ay hesaplandı. OS süresi ortalama  $22,8 \pm 22,1$  ay, medyan OS 17 ay olarak hesaplandı.

#### KLİNİK VE PATOLOJİK ÖZELLİKLER (n=194)

Cinsiyet	
Kadın	30 (%15,5)
Erkek	164 (%84,5)
Yaş	
Ortalama	$63,2 \pm 8,85$ yıl
<65	109 (%56,1)
≥65	85 (%43,9)
Tümör patolojisi	
Adenokanser	106 (%54,6)
Skvamöz hücreli kanser (SCC)	59 (%30,4)
Diğer (NOS, Büyük hücreli, Malign epitelyal tümör)	29 (%14,9)
Evre (TNM)	
Evre 1	18 (%9,3)
Evre 2	17 (%8,8)
Evre 3	41 (%21,1)
Evre 4	118 (%60,8)
Tümör boyutu	
T1	66 (%34)
T2	72 (%37,1)
T3	30 (%15,5)
T4	26 (%13,4)
Metastaz yeri	

Karaciğer	20 (%10,3)
Sürrrenal	24 (%12,4)
Beyin	15 (%7,7)
Kemik	57 (%29,4)
Diğer	78 (%40,2)
CEA düzeyi (0-5 ng/ml)	
Normal	89 (%45,9)
Yüksek	105 (%54,1)
Ca 19-9 düzeyi (0-35 U/ml)	
Normal	161 (%83)
Yüksek	33 (%17)

**TABLO-5: Hastaların genel klinik, laboratuvar ve patolojik özellikleri**

**SAĞKALIM SÜRELERİ (AY)**

Progresyonsuz sağkalım (PS)	
Ortalama	13,1±18,8
Medyan	7
Minimum	1
Maksimum	138
Ortalama sağkalım (OS)	
Ortalama	22,8±22,1
Medyan	17
Minimum	1
Maksimum	158

**TABLO-6: Hastaların genel sağkalım özellikleri**

Hastaların %54,1'inde CEA düzeyi normalden yüksekti, %17'sinde ise Ca 19-9 düzeyi yüksekti. Her iki TM'ye bir arada bakıldığında hem CEA hem Ca 19-9 seviyesi yüksek olan 29(%14,9), CEA ve Ca 19-9 seviyesi normal olan 85(%43,8) hasta vardı. CEA yüksek- Ca 19-9 seviyesi normal olan 76(%39,2) hasta vardı. Tezde kullanılan referans makalelere göre örneklem büyüklüğü belirlenirken yapılan istatistiksel analizde; laboratuvarımızda Ca 19-9 değeri bakılan hasta sayısı, çalışmamızda Ca 19-9'un etkisini değerlendirmek için gerekli hasta sayısını karşılamadığından çalışmanın örneklem büyüklüğü CEA seviyesine göre belirlendi.

		CEA NORMAL	CEA YÜKSEK	CA19-9 NORMAL	CA19-9 YÜKSEK
<b>EVRE</b>	<b>1</b>	14 (%15,7)	4 (%3,8)	17 (%10,6)	1 (%3)
	<b>2</b>	12 (%13,5)	5 (%4,8)	17 (%10,6)	0
	<b>3</b>	22 (%24,7)	19 (%18,1)	35 (%21,7)	6 (%18,2)
	<b>4</b>	41 (%46,1)	77 (%73,3)	92 (%57,1)	26 (%78,8)
<b>UZAK METASTAZ SAYISI</b>	<b>0</b>	48 (%59,3)	28 (%26,7)	69 (%42,9)	7 (%21,2)
	<b>1</b>	23 (%25,8)	39 (%37,1)	46 (%28,6)	16 (%48,5)
	<b>2</b>	15 (%16,9)	24 (%22,9)	31 (%19,3)	8 (%24,2)
	<b>3</b>	3 (%3,4)	11 (%10,5)	13 (%8,1)	1 (%3)
	<b>4</b>	0	3 (%2,9)	2 (%1,2)	1(%3)
<b>PATOLOJİ</b>	<b>Adenoca</b>	33 (%37,1)	73 (%69,5)	82 (%50,9)	24 (%72,7)
	<b>Sec</b>	40 (%44,9)	19 (%18,1)	54 (%33,5)	5 (%15,2)
	<b>Diğer</b>	16 (%18)	13 (%12,4)	25 (%15,5)	4 (%12,1)
<b>MEDYAN PS (Ay)</b>		8	6	8	5
<b>MEDYAN OS (Ay)</b>		20	14	18	11

**TABLO-7: CEA VE Ca 19-9 düzeyine göre hasta özellikleri**

CEA yüksek 105 hastadan 77'si (%73,3) evre 4 akciğer kanseri iken, CEA normal 89 hastanın 41'inde (%46,1) hastalık evresi 4'tü. CEA yüksek hastaların %69,5'i adenokanser patolojisindeydi. CEA normal ve yüksek hastalarda medyan PS değeri sırası ile 8 ve 6 ay, medyan OS değeri ise 20 ve 14 ay bulundu. Ca 19-9 yüksek 33 hastadan 26'sında (%78,8) hastalık evresinin 4 olduğu görülürken; Ca 19-9 normal olan 161 hastanın 92 sinde (%57,1) hastalık evre 4'de bulundu. Ca-19-9 yüksek çıkan hastaların %72,7'sinde patolojik tip

adenokanserdi. Ca 19-9 normal ve yüksek hastalarda sağkalım sürelerine bakıldığında medyan PS değeri sırası ile 8 ve 5 ay, medyan OS değeri sırası ile 18 ve 11 ay idi.

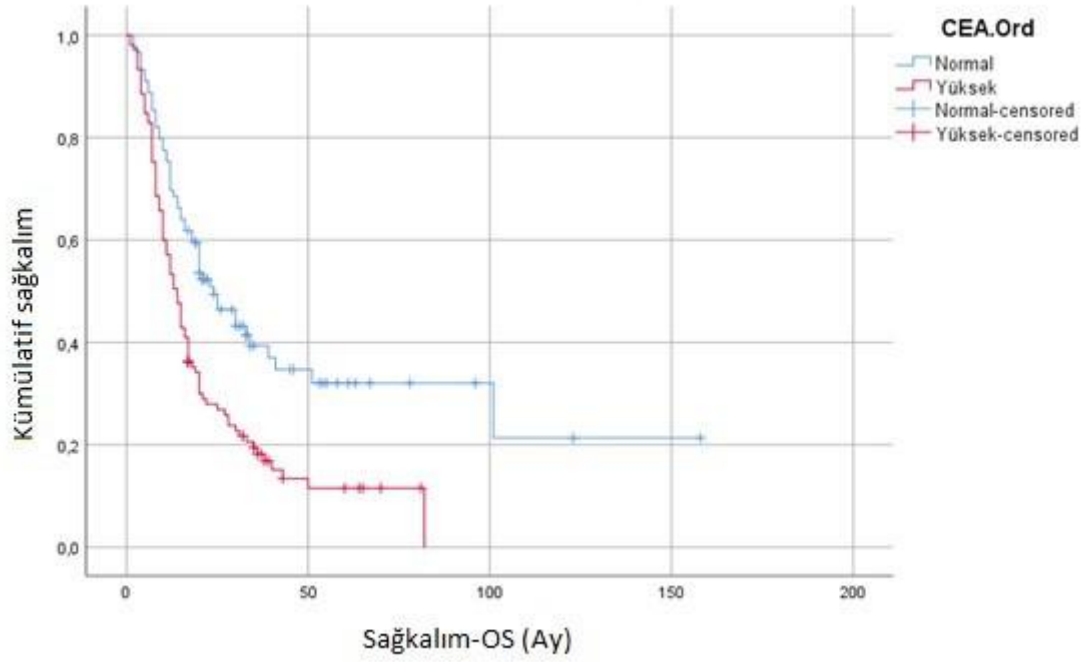
Histopatolojik olarak adenokanserlerin %68,8'inde CEA yüksek bulunurken, SCC' de bu sıklık %32,2 idi. Yine miktar olarak da adenokanserlerde medyan ve ortalama TM düzeyi SCC' ye göre yüksek bulunmuştur. Adenokanserde medyan CEA düzeyi 21,2 ng/ml iken SCC' de 3,2 ng/ml dir. Adenokanser ve SCC' de medyan Ca 19-9 düzeyi sırası ile 14,7 U/ml ve 11,2 U/ml olarak bulundu. Ancak histopatolojik tip ve TM ları arasında istatistiksel analiz yapılmadı.

	Medyan PS (Ay)	Medyan OS (Ay)
<b>CEA ve Ca 19-9 normal</b>	8,0	20,0
<b>CEA yüksek-Ca 19-9 normal</b>	7,5	15,5
<b>CEA normal-Ca 19-9 yüksek</b>	8,0	17,5
<b>CEA ve Ca 19-9 yüksek</b>	5,0	10,0

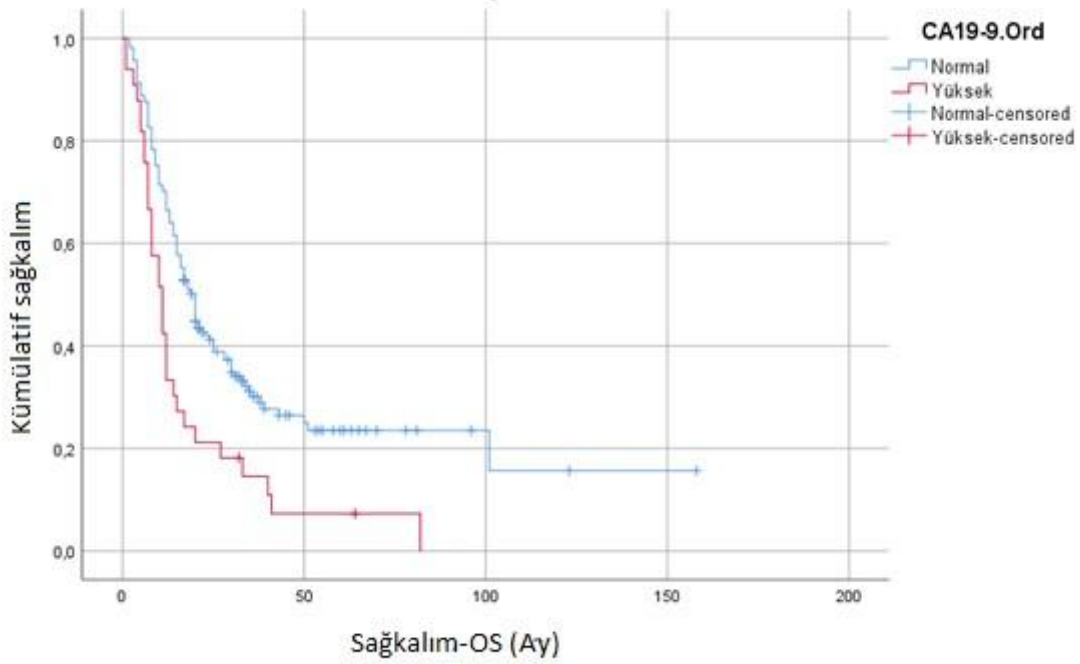
**TABLO-8: Tümör belirteçlerinin birlikte kategorizasyonuna göre sağkalım süreleri**

Her iki TM düzeyi bir arada kategorize edildiğinde; ortalama ve medyan yaşam süreleri CEA ve Ca 19-9'un her ikisinin normal olduğu hastalarda en uzun, her ikisinin yüksekliğinde en kısa görülmüştür. Medyan sağkalım süreleri yukarıdaki tabloda özetlenmiştir. Kaplan Meier yaşam analizinde de aynı yönde sonuç görülmüştür.

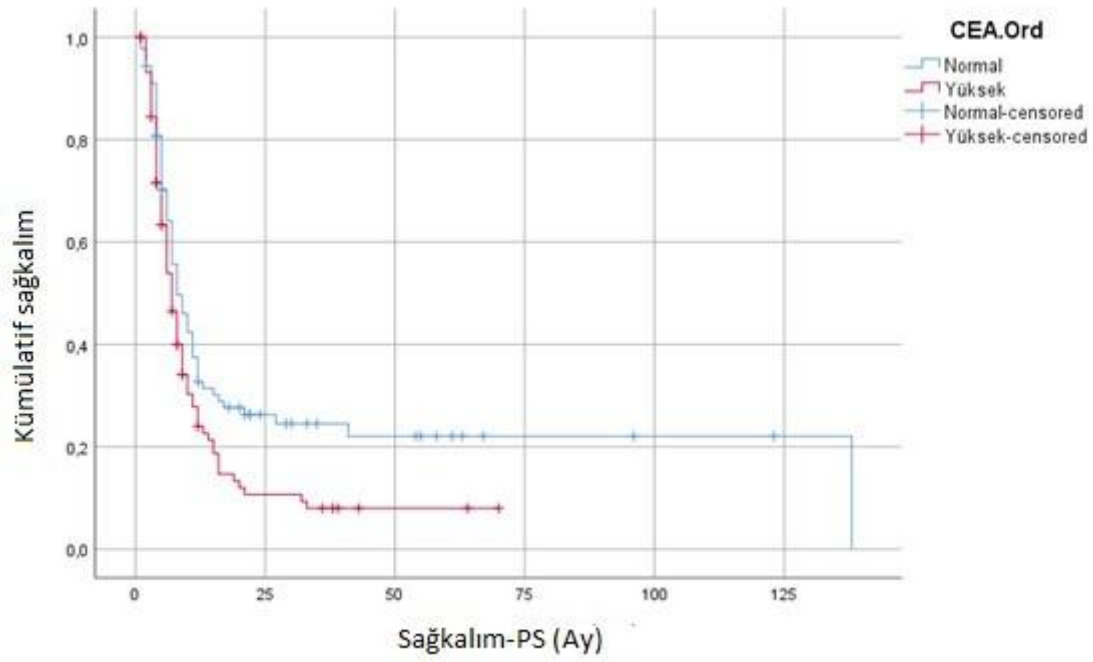
Yaşam analizinde sağkalımın CEA ve Ca 19-9 düzeyi ile değişimini göstermek için Kaplan Meier metodu ile grafikler çizildi. CEA yüksek çıkan hastalarda medyan OS 24 aya (%95 CI 16,1-31,8) karşı 14 ay (%95 CI 11,3-16,6) idi (log-rank p=0,000). Ca 19-9 yüksek çıkan hastalarda medyan OS 20 aya ( %95 CI 17,03-22,9 ) karşı 11 ay (%95 CI 7,6-14,3 ) idi (log-rank p=0,001). CEA yüksek çıkan hastalarda medyan PS 8 aya (%95 CI 5,5-10,4) karşı 7 ay (%95 CI 5,7-8,2) bulundu (log-rank p=0,018). Ca 19-9 yüksek çıkan hastalarda medyan PS 8 aya (%95 CI 6,5-9,4) karşı 6 ay (%95 CI 4,8-7,1) bulundu (log-rank p=0,006).



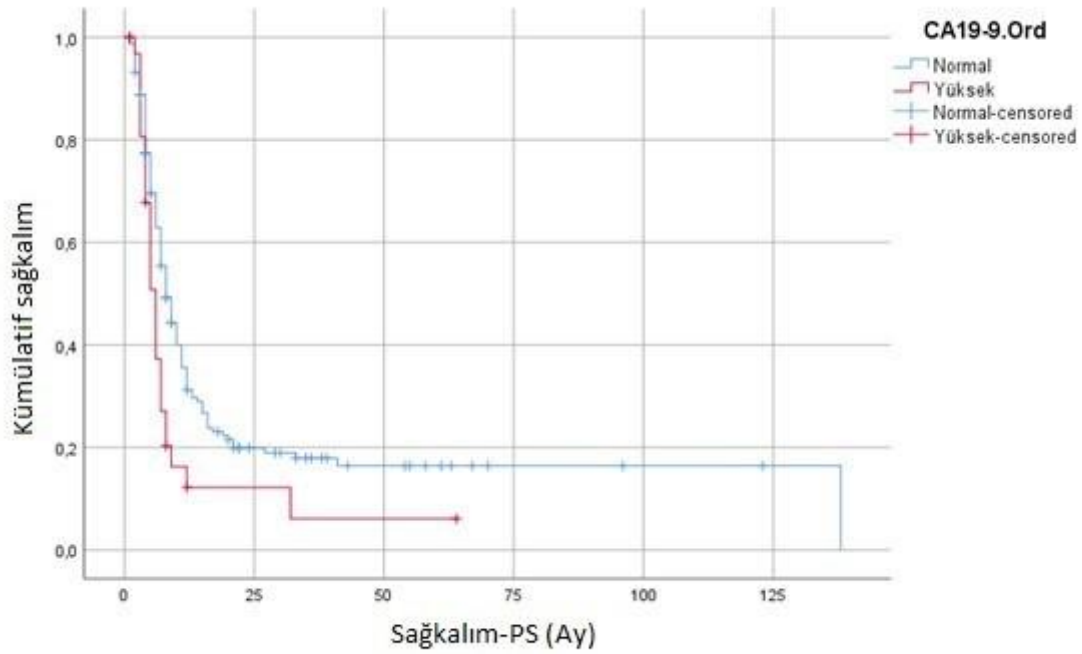
**ŞEKİL-5a: Hastaların CEA düzeyine göre genel sağkalımı**



**ŞEKİL-5b: Hastaların Ca19-9 düzeyine göre genel sağkalımı**

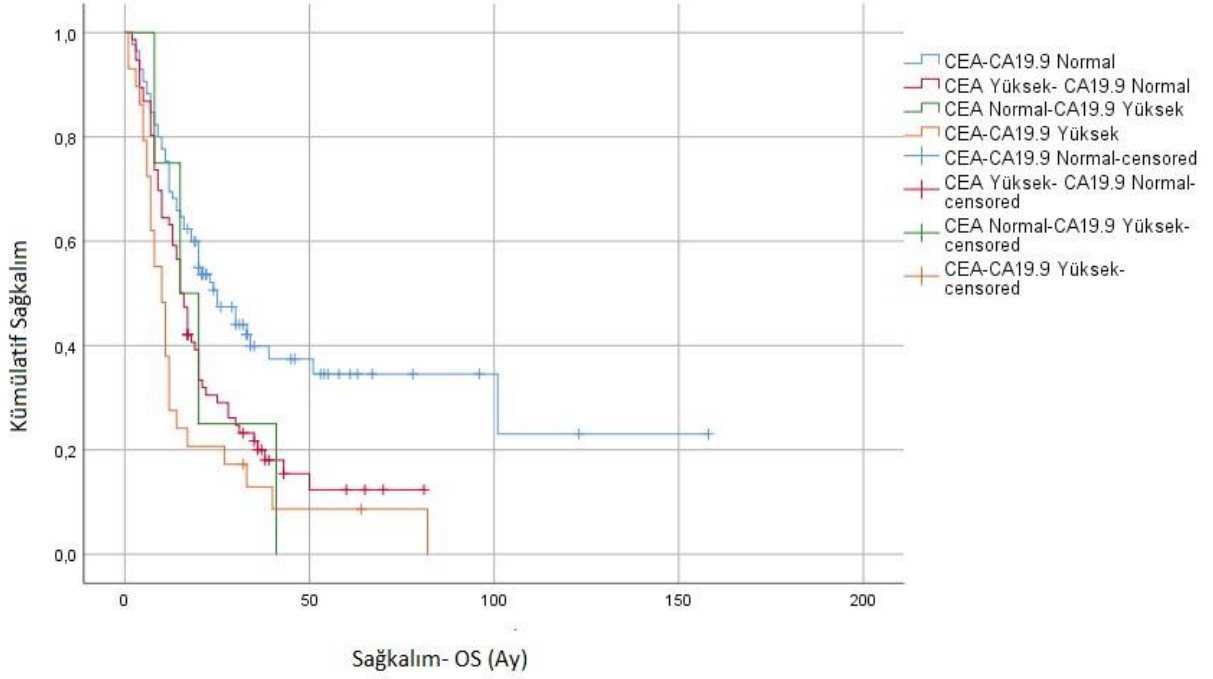


**ŞEKİL-5c: Hastaların CEA düzeyine göre progresyonsuz sağkalımı**

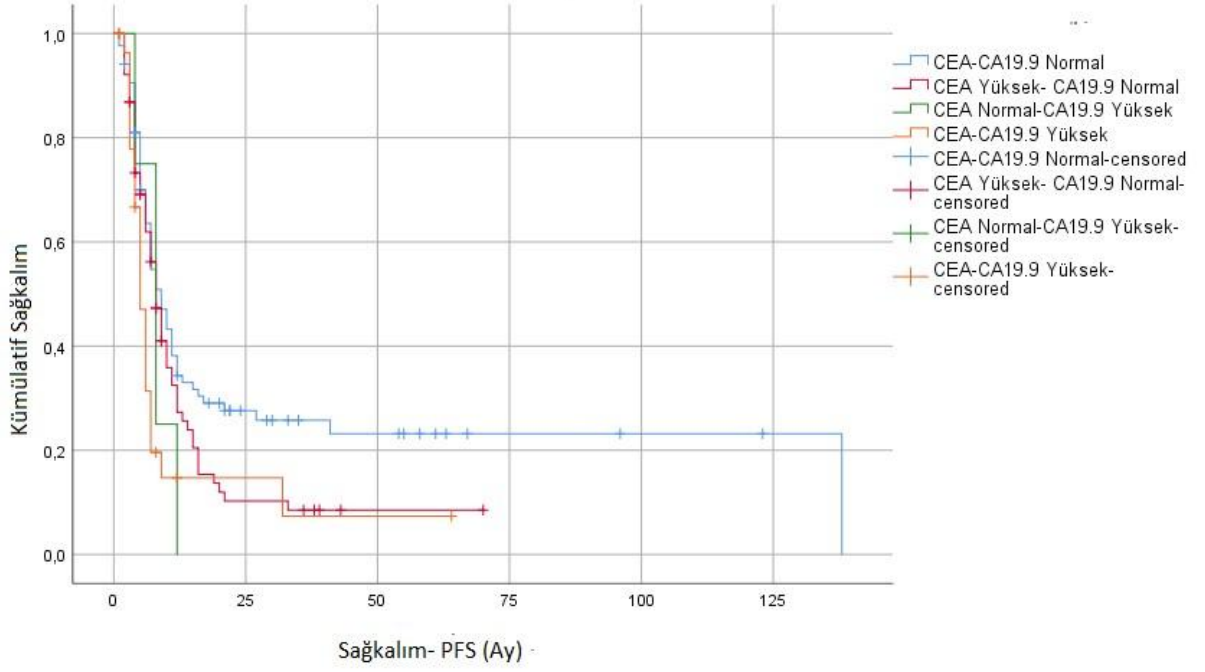


**ŞEKİL-5d: Hastaların Ca 19-9 düzeyine göre progresyonsuz sağkalımı**

Her iki TM yüksek olanlarda medyan PS 5 ay (%95 CI 3,91-6,08), her iki TM normal olanlarda medyan PS 9 ay (%95 CI 6,85-11,14) hesaplandı (log-rank p=0,014). Medyan OS her iki TM yüksek olanlar için 10 ay (%95 CI 6,83-13,16), her iki TM normal olanlar için 25 ay (%95 CI 16,66-33,33) bulundu (log-rank p=0,000).



**ŞEKİL-5e: TM düzeyi kategorilerine göre genel sağkalım**



**ŞEKİL-5f: TM düzeyi kategorilerine göre progresyonsuz sağkalım**

PS ve OS üzerinde etkili olabilecek değişkenler için Cox regresyon analizi yapıldı, Hazard ratio (HR) oranları hesaplandı. Regresyon analizi yapılırken bağımsız değişkenler tek tek Mantel-Haenszel (log-rank) analizi ile değerlendirilmiş, anlamlı olanlarla ( $p < 0,05$ ) çok değişkenli modeller oluşturulmuştur. Analiz sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Değişkenler		PS Median	p	OS Median	p
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	6,5	0.42	15,5	
	Erkek	7,0		17,0	
<b>Yaş</b>	<65 Yaş	7,0	0.12	20,0	<b>0.001</b>
	65 yaş ve Üstü	7,0		14,0	
<b>TNM Evresi</b> (Erken evre)	Evre 1-2	15,0	<b>0.001</b>	33,0	<b>0.001</b>
	Evre 3	11,0		20,0	
	Evre 4	5,0		12,0	
<b>Karaciğer Metastazı</b>	Yok	7,0	<b>0.036</b>	17,0	0.685
	Var	5,5		11,5	
<b>Sürrenal Metastazı</b>	Yok	7,0	<b>0.014</b>	17,0	0.165
	Var	4,5		16,5	
<b>Kemik Metastazı</b>	Yok	8,0	<b>0.001</b>	20,0	<b>0.001</b>
	Var	5,0		11,0	
<b>Beyin Metastazı</b>	Yok	7,0	<b>0.003</b>	17,0	0.137
	Var	4,0		8,0	
<b>Diğer Metastazlar</b>	Yok	8,0	<b>0.001</b>	20,0	<b>0.003</b>
	Var	6,0		12,0	
<b>CEA Yüksekliği</b>	Yok	8,0	<b>0.046</b>	20,0	<b>0.001</b>
	Var	6,0		14,0	
<b>Ca19-9 Yüksekliği</b>	Yok	8,0	0.053	18,0	<b>0.008</b>
	Var	5,0		11,0	
<b>Tümör Patolojisi</b>	Adenoca	6,5	0.508	17,0	0.678
	SCC	8,0		18,0	
	Diğer	6,0		12,0	

**TABLO-9: Tek değişkenli analiz sonuçları**

PS için yapılan çok değişkenli analizde aşağıdaki faktörler anlamlı bulunmuştur. Oluşturulan model Omnibus testinde anlamlıdır ( $p=0,001$ ). Cox regresyon analizinde PS üzerinde CEA ve Ca 19-9 düzeyinin anlamlı etkisi görülmemiştir. PS ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunan değişkenler kemik metastazı (HR:0,559) (%95 CI 0,353-0,886) ( $p=0,01$ ), beyin metastazı (HR:0,342) (%95 CI 0,167-0,698) ( $p=0,003$ ) ve erken evre (evre 1 ve 2) (HR:0,478) (%95 CI 0,245-0,931) ( $p=0,03$ ) anlamlı bulunmuştur.

	Sig.	HR	95,0% CI	
			En düşük	En yüksek
KC metastazı	,517	1,206	,684	2,127
Sürrenal metastazı	,077	,643	,394	1,049
Kemik metastazı	,013	,559	,353	,886
Beyin metastazı	,003	,342	,167	,698
Diğer metastazlar	,668	1,102	,707	1,716
CEA düzeyi	,346	,844	,592	1,202
TNM Evresi	,095			
TNM Evre 1-2 (Erken evre)	,030	,478	,245	,931
TNM Evre 3	,154	,636	,342	1,184

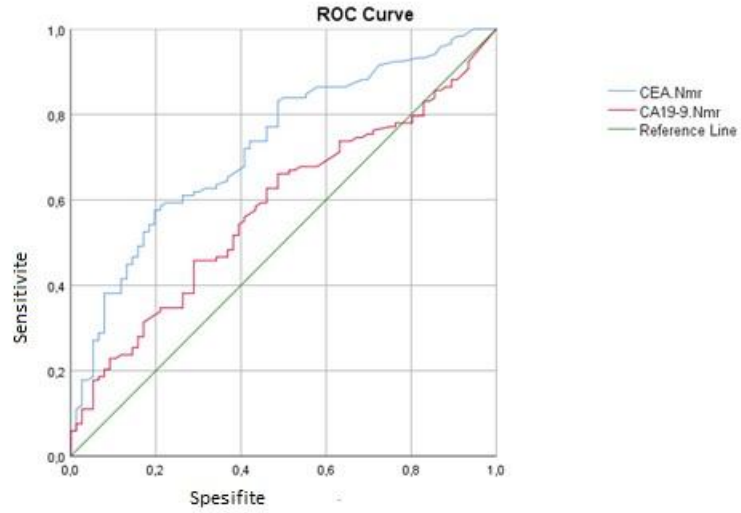
**TABLO-10: PS için çok değişkenli analiz sonuçları**

OS için yapılan çok değişkenli analizde aşağıdaki değişkenler anlamlı bulunmuştur. Oluşturulan model Omnibus testinde anlamlı çıkmıştır (p=0,001). Modele göre CEA düzeyinin normal olması CEA yüksekliği ile kıyaslandığında OS üzerine etkisi HR=0,681 (%95 CI 0,135- 0,549) (p=0,03) olarak görülmüştür. Ca 19-9 yüksekliğinin OS üzerine anlamlı bir etkisi görülmemiştir. OS ile kemik metastazı veya diğer organ metastazları ile anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Ancak yaş ve erken evre (Evre 1 ve 2) anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Yaş için HR=0,589 (%95 CI 0,421-0,824) (p=0,002), Erken evre için HR=0,273 (%95 CI 0,135-0,549) (p=0,000)

	Sig.	HR	95,0% CI	
			En düşük	En yüksek
TNM Evresi	,001			
TNM Evre 1-2 (Erken evre)	,000	,273	,135	,549
TNM Evre 3	,054	,565	,315	1,011
Yaş <65 yıl	,002	,589	,421	,824
Kemik metastazı	,385	,838	,563	1,249
Diğer metastazlar	,653	1,105	,716	1,705
CEA düzeyi	,038	,681	,474	,980
CA19-9 düzeyi	,279	,788	,511	1,214

**TABLO-11: OS için çok değişkenli analiz sonuçları**

PS ve OS'ye yönelik ideal cut off değeri saptamak için ROC-AUC analizi yapıldı. Ca 19-9 için anlamlı bir cut off değeri oluşturulamadı. CEA için belirlenecek cut off değerinin akciğer kanseri hastaları arasında evre 4 olanları tespit etmede %83,9 sensitivite ve %50 spesifitede olması tercih edildi, analiz sonucunda CEA için cut off değeri 3,15 ng/ml olarak hesaplandı.



**ŞEKİL-6: ROC-AUC analizi**

Değişkenler	Eğri altındaki alan	Standart sapma	Sig	%95 CI	
				En Düşük	En Yüksek
CEA.Nmr	,726	,037	,000	,654	,797
CA19-9.Nmr	,580	,041	,060	,499	,661

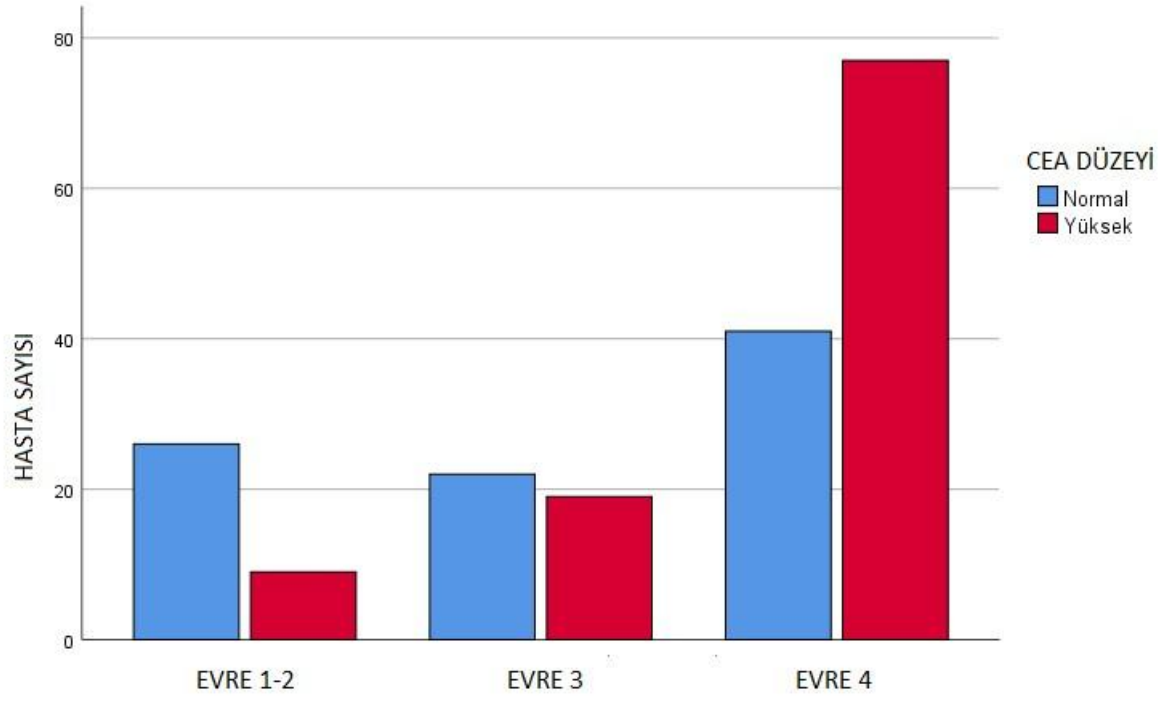
**TABLO-12: ROC- AUC analizi sonuçları**

Çalışmada CEA için ROC-AUC analizinde oluşturulan cut-off değeri (3,15 ng/ml), laboratuvarın belirlediği 5 ng/ml olan referans üst sınır ile sağkalım verileri açısından aşağıdaki tabloda karşılaştırılmıştır. Her iki grupta CEA yüksek saptanan alt gruplarda medyan PS ve OS değerleri birbirine yakın bulunmuştur. CEA normal saptanan alt gruplarda ise ROC-AUC analizi ile oluşturulmuş değerlerde medyan sağkalım süreleri daha uzun görülmüştür.

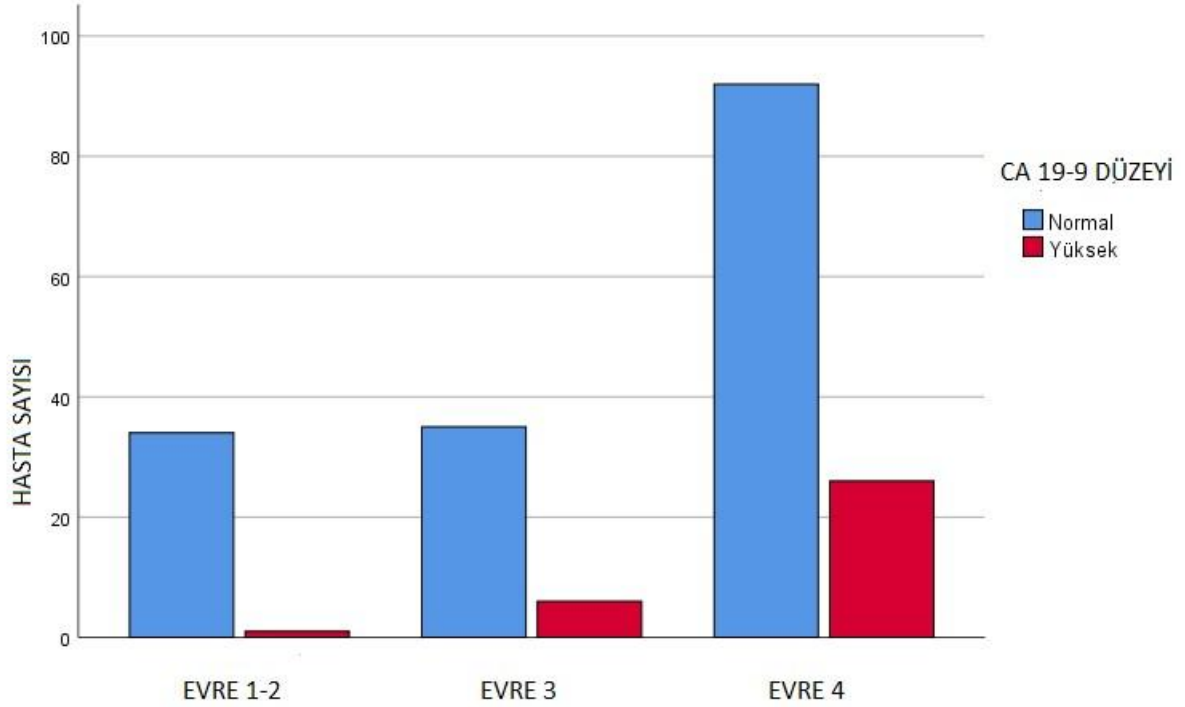
<b>CEA Seviyesi</b>	<b>PS Medyan</b>	<b>OS Medyan</b>
<b>Laboratuvar Tarafından Belirlenen Değer</b>		
CEA Normal	8,9	24,5
CEA Yüksek	7,5	14,2
<b>ROC Curve Analizine Göre Belirlenen Değer</b>		
CEA Normal	9,6	30,2
CEA Yüksek	7,8	14,6

***TABLO-13: Sağkalımda laboratuvar referans değerinin ROC-AUC analizi ile oluşturulan cut off değeri ile karşılaştırılması***

Çalışmamızda evre ilerledikçe CEA ve Ca 19-9 medyan ve ortalama düzeyleri belirgin bir artış göstermektedir. Evre 1'deki hastalarda medyan CEA düzeyi 2,75 ng/ml bulunurken evre 4'de bu düzey 10,15 ng/ml bulundu. Ca 19-9 için medyan düzey evre 1 için 9,5U/ml, evre 4 için 13,7 U/ml oldu. Bunun yanında evre ilerledikçe her evrede kendi içinde TM yüksek olan hastaların oranı normal olanlara göre artmaktadır. TM bakılan hastalar içinde TM düzeyi yüksek gelenlerin büyük oranı da ileri evrelerde yer almaktadır. TM ve evre ilişkisini göstermek için yaptığımız değerlendirmede Ki kare testi ve Spearman testi sonuçları anlamlı çıkmıştır. CEA ve evre için Ki kare testinde  $p=0,000$ , Spearman korelasyon testinde  $p=0,000$ , Ca 19-9ve evre için Ki kare testinde  $p=0,027$ , Spearman korelasyon testinde  $p=0,01$  hesaplanmıştır.

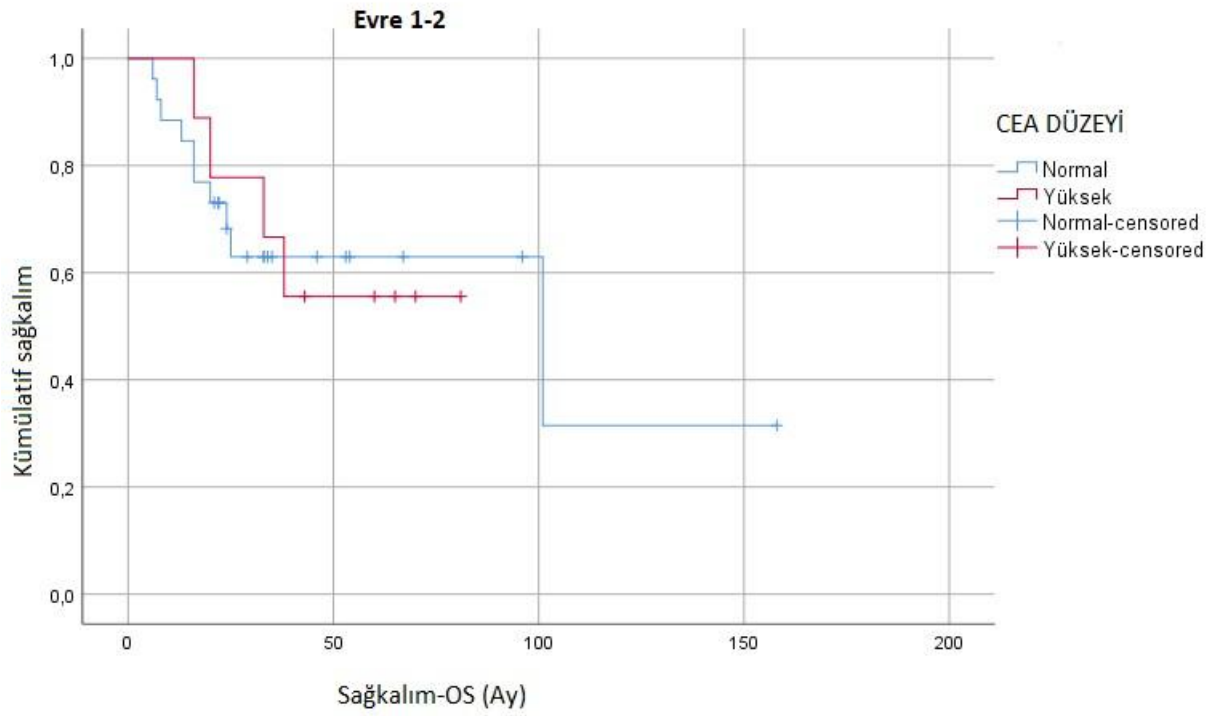


**ŞEKİL-13: CEA düzeyi ve evre ilişkisi**

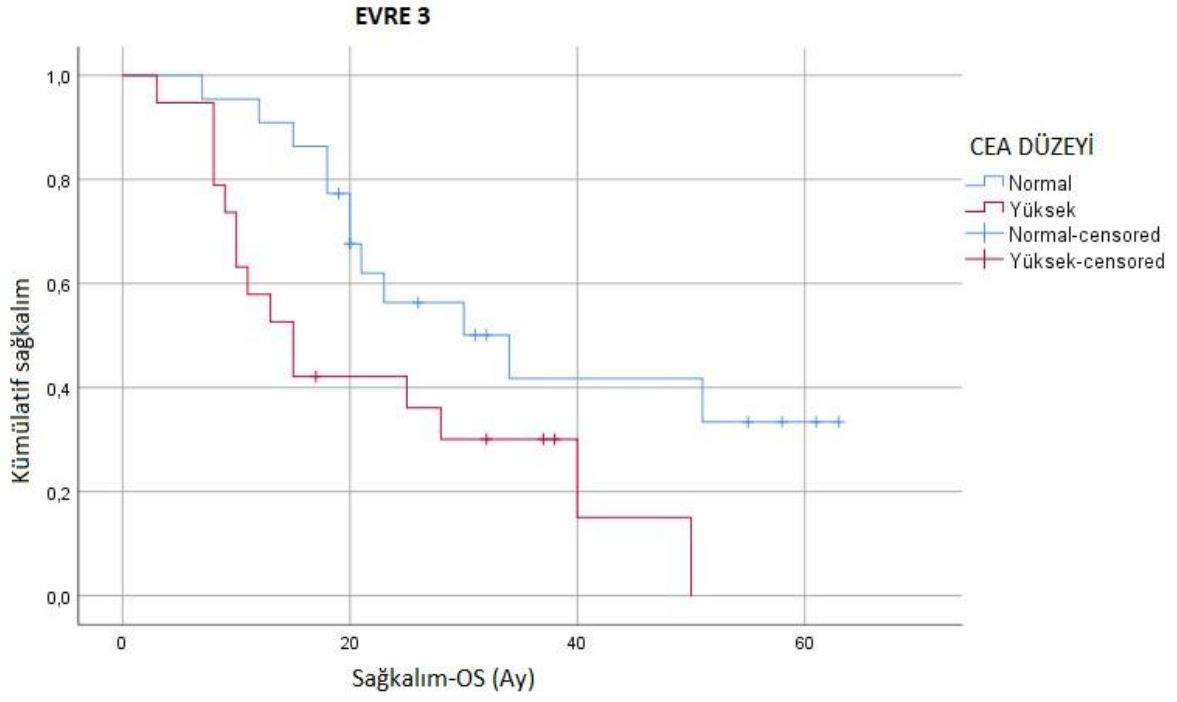


**ŞEKİL-14: Ca 19-9 düzeyi ve evre ilişkisi**

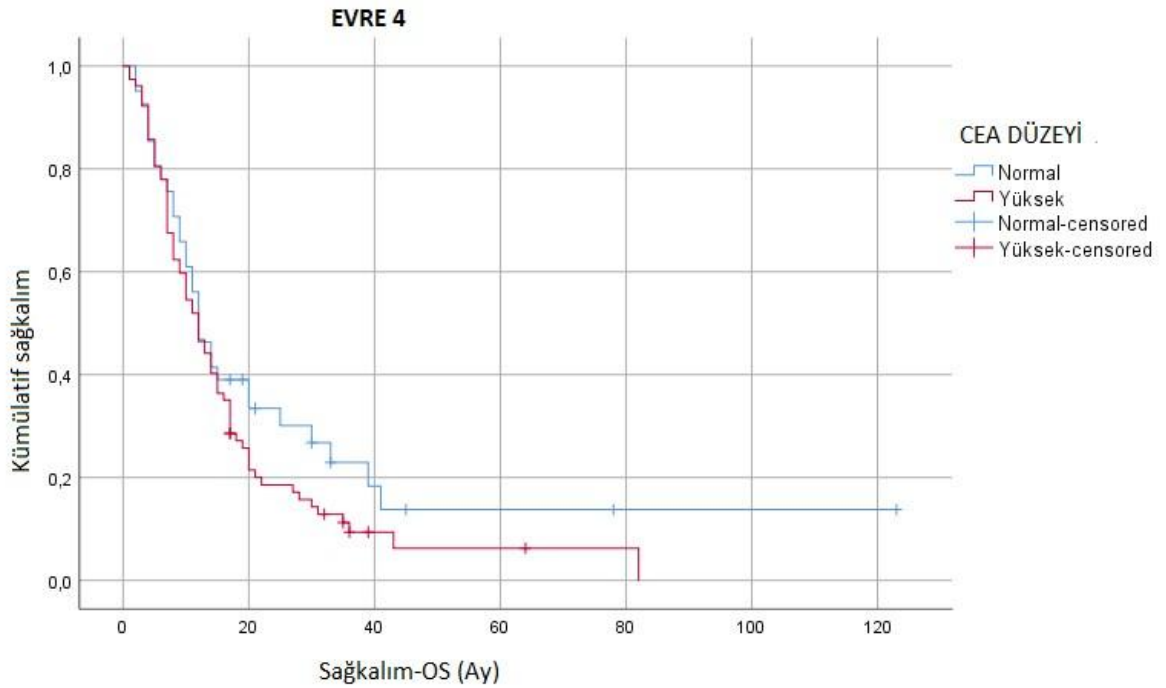
OS ve PS üzerinde ana belirleyici evre olarak kabul edilip, Kaplan Meier analizi TM seviyesine göre tabakalandırıldığında, Her bir evrenin kendi içinde, CEA normal olan ve yüksek olanları arasındaki medyan OS farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (log-rank  $p=0,03$ ). Medyan OS her evrede Ca 19-9 un yüksek olduğu gruplarda rakamsal olarak Ca 19-9'un normal olduğu gruplara göre daha kısa iken bu ilişki log-rank  $p=0,062$  ile anlamsız bulundu. Yine medyan PFS süreleri (CEA için erken evre=evre1+2 hariç) tüm evrelerde rakamsal olarak TM'lerin yüksek olduğu gruplarda normal olan gruplara göre daha düşüktü. Ancak Kaplan Meier analizinde her bir evrede CEA yüksek ve normaller arasındaki PFS farkı log-rank  $p=0,509$  ile anlamsız bulunmuştur, Ca19-9 için de log-rank  $p=0,112$  hesaplanmış anlamsız bulunmuştur.



**ŞEKİL-15a:** Evre 1 ve 2'de Evre-CEA-OS değişiminin Kaplan Meier metodu ile gösterilmesi



**ŞEKİL-15b: Evre 3'de Evre-CEA-OS değişiminin Kaplan Meier metodu ile gösterilmesi**



**ŞEKİL-15c: Evre 4'de Evre-CEA-OS değişiminin Kaplan Meier metodu ile gösterilmesi**

## 5. TARTIŞMA

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde prognoz üzerindeki en büyük belirleyici tanı anındaki TNM evresidir (12,94,95)(100). Evre sınıflandırması prognoz tahmin edilmesinde, tedavi seçiminde ve klinik çalışmalara dahil edilecek hastaların belirlenmesinde kullanılır (95). Çalışmamızda yapılan çok değişkenli regresyon analizleri göstermiştir ki OS ve PS yi etkileyen başlıca değişken TNM evresidir. PS için erken evrede (evre 1-2) olmak, evre 4 de olmakla kıyaslandığında HR:0,478 görülmüş ve p değeri 0,03 ile anlamlı bulunmuştur, OS için de HR:0,273 ve p=0,000 bulunmuştur. PS için evre 3 ile evre 4 kıyaslandığında HR:0,636 p=0,154, OS için evre 3 evre 4 ile kıyaslandığında HR:0,565 p=0,054 bulunmuştur. Tüm evreler evre 4 ile kıyaslandığında sağkalımlar için tehlike oranı <1 olmaktadır ve bu sonuç hastalığın ileri evrede olmasının hastalıklı ve hastalısız sağkalım sürelerinin anlamlı bir şekilde azalttığını desteklemektedir. Çalışmamızın sonucu literatür ile uyumludur.

Performans skoru TNM evrelemesinden sonra prognozu en fazla etkileyen faktördür (100,101). Birçok çalışmaya göre iyi bir performans skoru iyi bir prognoz ve daha uzun sağkalımla ilişkilidir. Çalışmamız retrospektif olarak hastane bilgi sistemi incelenilerek yapıldığından ve hastaların performans skorları bilgi sisteminde bulunmadığından hastaların performans skoruna ulaşılamamıştır, OS ve PS üzerindeki etkisi incelenememiştir.

2008 ve 2010 yıllarında yapılan iki ayrı kapsamlı analizde 12000 ve 26000' den fazla KHDAK'li hasta grubunun sağkalımları performans skoru, cinsiyet, ve histopatolojik tipe göre incelenmiş, iyi performans skoru, kadın cinsiyet ve SCC alt tipinin iyi prognozla ilişkili olduğu görülmüştür(101,102). Literatürde tümörün histopatolojik tipi ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur, bu nedenle prognoz-histopatolojik tip ilişkisi ile ilgili kesin bir yargıda bulunmak mümkün değildir. Araştırmamız sonucunda da cinsiyet ve tümör patolojisinin sağkalım ve progresyonla ilişkisi görülmemiştir.

Çalışmamızda yaptığımız yaşam analizlerinde sağkalım ile CEA ve Ca 19-9 düzeyleri (ayrı ayrı veya her iki TM bir arada) ilişkisine bakılmış, hepsinde TM düzeylerinin normalin üstünde olması OS ve PS'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile ilişkili görülmüştür. Ancak regresyon analizlerinde PS üzerinde CEA ve Ca 19-9 düzeyinin anlamlı etkisi görülmedi, OS üzerinde Ca 19-9 yüksekliğinin OS üzerine anlamlı bir etkisi görülmezken CEA düzeyinin anlamlı bir etkisi mevcuttu HR=0,681 (%95 CI 0,135- 0,549) (p=0,03).

Bu sonuçlar giriş kısmında referans alınan makalelerle paraleldir (6,7,8). 2011 yılında yayınlanan ve 30 yıl boyunca serum CEA'nın KHDAK için prognostik değerini araştıran 23 çalışmanın sonuçlarının derlenmesinden oluşan metaanalizde; yapılan 23 çalışmanın 21'inde CEA'nın, KHDAK hastalarında OS, ameliyat sonrası nüks ve/veya PS için yararlı bir prognostik belirteç olduğu görülmüştür(6). Yine 2008- 2022 yılları arasındaki 141 çalışma sonucunun derlendiği metaanalizde bakılan birçok TM içinde CYFRA-21 ve CEA'nın tedavi öncesi yüksekliği ve tedavi sonrası yetersiz düşüşleri olumsuz prognoza işaret etmiştir, bu metaanalizde Ca 19-9 ve prognozla ilişkili anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (103). Yine 2014'de yayınlanan bir meta analizde (Wang, Li, et al). KHDAK'lı hastalarda ameliyat öncesi serum CEA düzeyi ile sağkalım arasındaki ilişkiyi değerlendiren 16 çalışma (n = 4.296 hasta) incelenmiş, kombine tehlike oranları ameliyat öncesi serum CEA aşırı ekspresyonunun, KHDAK'lı hastalarda kötü sağkalımla (OS için HR= 2,28, %95 CI 2,24-2,31) ilişkili olduğunu göstermiştir (104).

Başka bir çalışmada (Tsoukalas, Nikolaos, et al.) yüksek Ca 19-9 değerlerine sahip hastaların düşük Ca 19-9 değerlerine sahip hastalara göre medyan genel sağkalım (OS) süreleri daha kısaydı (p=0,026). Ancak çok değişkenli sağkalım analizinde Ca 19-9 düzeyleri bağımsız bir prognostik faktör olarak kalmadı (p=0,114), CEA'nın ise sağkalımı ve prognozu etkilemediği görüldü(7). Bizim çalışmamızda da Ca 19-9 yüksek olanlarda medyan sağkalımlar daha kısaydı (Ca 19-9 OS için p=0,008) ancak çok değişkenli modelde Ca 19-9'un OS ve PS üzerine etkisi yoktu (Ca-19-9 OS için p=0,279), CEA'nın OS üzerinde anlamlı etkisi mevcuttu (p=0,038).

Buna karşın 2017'de 107 adenokarsinomlu hasta ile yapılan başka bir araştırmada (Isaksson, Sofi, et al.) ise Ca19-9 anlamlı bulunmuştu, preoperatif CA 125 ve/veya CA 19-9, evreye ve adjuvan tedaviye göre ayarlanmış tekrarlayan hastalık ile anlamlı düzeyde ilişkiliydi (HR: 2,8, %95 CI 1,4-5,7, p = 0,006)(105). Ancak bu çalışmada da Ca 19-9 yüksekliği gösteren hasta sayısı azdı (n=10). Bu çalışmaya göre ameliyat öncesi serum Ca 19-9 ve/veya Ca 125'in yüksek olması, rezektabl akciğer adenokarsinomlarında rekürren hastalık insidansının arttığını gösterebilir(105). Ancak bu çalışmadaki Ca 19-9 hasta sayısının azlığı sonucun anlamlılığını kısıtlayıcı bir durumdur.

Tüm bu çalışmalar yüksek Ca 19-9 seviyelerinin daha kötü prognozla ilişkili olabileceğinden düşündürmektedir ancak Ca 19-9 düzeyinin bağımsız prognostik bir faktör olduğunu söylemek mümkün değildir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz Ca 19-9 düzeyi yüksek

hasta sayısının az olmasının Ca 19-9'un sağkalım üzerine etkisini görmemizde kısıtlayıcı olduğunu düşünmekteyiz. Bu konuda daha fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

OS ve PS üzerinde ana belirleyici evre olarak kabul edilip, Kaplan Meier analizi TM seviyesine göre tabkalandırılıp yapıldığında; her bir evrenin kendi içinde, CEA normal olan ve yüksek olanları arasındaki medyan OS farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (log-rank  $p=0,03$ ). Medyan OS her evrede Ca 19-9'un yüksek olduğu gruplarda rakamsal olarak Ca 19-9'un normal olduğu gruplara göre daha kısa iken bu ilişki log-rank  $p=0,062$  ile anlamsız bulundu. Yine medyan PFS süreleri (CEA için erken evre=evre1+2 hariç) tüm evrelerde rakamsal olarak TM'lerin yüksek olduğu gruplarda normal olan gruplara göre daha düşüktü. Ancak Kaplan Meier analizinde her bir evrede CEA yüksek ve normaller arasındaki PFS farkı log-rank  $p=0,509$  ile anlamsız bulunmuştur, Ca19-9 için de log-rank  $p=0,112$  hesaplanmış anlamsız bulunmuştur.

Kendi çalışmamızın sonuçları ve literatürdeki çalışmalar bir arada değerlendirildiğinde CEA'nın prognozu öngördürmede Ca 19-9'dan daha etkili olduğunu ve sağkalımla ilişkisinin daha güçlü olduğunu söylemek mümkün olmaktadır.

Çalışmamızda regresyon ve yaşam analizi sonuçlarının birbiri ile örtüşmemesi şunu göstermektedir: TM düzeyleri ve sağkalım süreleri matematiksel olarak ters orantı içindedir ancak; bu ters orantılı artış-azalma istatistiksel olarak anlamlı olsa da ilişki olarak yeterli düzeyde anlamlı değildir, prognoz ve sağkalımı öngördürmede CEA ve Ca19-9'dan daha güçlü belirleyiciler mevcuttur - hastalık evresi gibi. Bu nedenle tümör belirteçlerinin akciğer kanseri için güçlü bağımsız prognostik değer taşıdığını söylemek olanaklı olmamaktadır.

Çalışmamızdaki yaşam analizlerinde her iki TM'nin birlikte yüksek olduğu durumda medyan PS ve OS süreleri tek başına CEA veya tek başına Ca 19-9 yüksekliği olanlara göre belirgin bir şekilde düşüktür. Bu bilgi klinik pratiğe uygulandığında aynı anda birden fazla TM'yi birlikte değerlendirmek prognoz hakkında daha isabetli fikir sağlayabilir, klinisyenler hastalık boyunca daha erken müdahalelerde bulunabilirler. Birden fazla TM'nin birlikte bakıldığı bir çalışmada; tek CEA veya Ca 19-9 yükselmesi daha kötü prognozla ilişkili değildi. İki veya daha fazla yüksek belirteç bulunan hastaların genel sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü ( $p=0,008$ ) (106). Literatürde serumda birden çok tümör belirtecinin birlikte ölçülüp değerlendirildiği Tümör Marker İndeksi (TMI) adı verilen bir kavram mevcuttur ve yüksek TMI düşük OS ile ilişkilendirilmiştir, tek başına TM

bakılmasına göre daha anlamlı olduğu görülmüştür (6,8). Benzer şekilde tanıda da CEA, CA19-9, NSE ve CYFRA21-1'in birlikte ölçülmesinin tek başlarına ölçümlerine göre spesifite ve sensitiviteyi önemli oranda arttırdığı görülmüştür (4)

TM düzeyleri evre hakkında da fikir verebilir. Bizim araştırmamızda görüldüğü üzere Evre ilerledikçe CEA ve Ca 19-9 medyan ve ortalama düzeyleri belirgin bir artış göstermektedir, ayrıca evre ilerledikçe her evrede kendi içinde TM yüksek olan hastaların oranı normal olanlara göre artmaktadır. TM bakılan hastalar içinde TM düzeyi yüksek gelenlerin büyük oranı da ileri evrelerde yer almaktadır. TM ve evre ilişkisini göstermek için yaptığımız korelasyon çalışmalarında Ki kare testi ve Spearman testi sonuçları anlamlı çıkmıştır. CEA ve evre için Ki kare testinde  $p=0,000$ , Spearman korelasyon testinde  $p=0,000$ , Ca 19-9 ve evre için Ki kare testinde  $p=0,027$ , Spearman korelasyon testinde  $p=0,01$  hesaplanmıştır.

Bunun dışında 2021'de yayınlanan metaanalizdeki (Grunnet, M., and J. B. Sorensen.) Bu metaanalizde yazarlar CEA'nın prognostik değer gösterdiği 18 çalışmada erken evre (evre 1 ve 2) hastalıkları ve adenokarsinomu olan hastaların daha fazla sayıda olduğunu gözlemlediler (6). Bu sonuç bize TM'larının erken evrede ve adenokarsinom alt tipinde daha güçlü prognostik değer taşıyabileceğini düşündürmektedir.

Literatürdeki bir çalışmada (Nakamura, Haruhiko et al.) CEA'nın prognostik değerinin özellikle adenokanser tipinde diğer tiplere göre daha anlamlı olduğu düşünülmüştür (107). 520 KHDAK hastasında ameliyat öncesi serum CEA düzeyi ile OS (HR 2,93; %95 CI 1,56-5,51) arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmiş, alt grup analizinde 419 adenokarsinom hastasında anlamlılık gözlenirken (HR 3,46; %95 CI 1,61-7,47), 101 skuamöz hücreli karsinom hastasının ameliyat öncesi serum CEA düzeyi ile OS arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (HR 2,21; %95 CI 0,72-6,82). Bu sonuç serum CEA seviyesinin skuamöz hücreli karsinom için OS'nin bir göstergesi olmadığını düşündürmektedir.

Histolojik tip ve TM ilişkisini gösteren bir başka çalışmada (Okada, Morihito, et al.) adenokarsinomlu hastalarda skuamöz hücreli karsinomlu hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek CEA düzeyleri bulundu (7,8'e karşı 5,5 ng/mL;  $p = 0,0018$ ) (108). Bu çalışma sonucunda CEA yüksekliğinin adenokarsinom için özgüllüğü skuamöz hücreli karsinomdan daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Yine 2003 yılında bunu destekleyen başka bir çalışmada (Molina, R., et al.) da anormal CEA serum seviyeleri esas olarak adenokarsinomlarda saptanmış, TM'lerin histoloji ile açık bir ilişkisinin olduğu görülmüştür (109).

Bizim çalışmamızda histoloji ve TM ilişkisi basitçe şöyleydi:adenokanserlerin %68,8'inde CEA yüksek bulunurken, SCC'de bu sıklık %32,2 idi. Yine miktar olarak da adenokanserlerde medyan ve ortalama TM düzeyi SCC' ye göre yüksek bulunmuştur. (Adenokanserde medyan CEA düzeyi 21,2 ng/ml iken SCC'de 3,2 ng/ml dir. Adenokanser ve SCC'de medyan Ca 19-9 düzeyi sırası ile 14,7 U/ml ve 11,2 U/ml olarak bulundu). Çalışmamızdaki sonuçlar yukarıdaki literatür verilerini destekleyebilir, ancak patolojik alt grupların istatistiksel analizini yapmadığımızdan patolojik tip-TM ilişkisi hakkında daha kesin bir yargıya varmamızda bu nokta karşımıza bir kısıtlılık olarak çıkmaktadır.

Araştırılan bir çok TM gibi Ca 19-9ve özellikle CEA da tek bir organa veya neoplazma spesifik değildir(107). Dolayısı ile akciğer kanseri taramasında ve prognozunu belirlemede bu nokta önemli bir kısıtlayıcı olmaya devam edecektir.

Çalışmamızın bir başka kısıtlılığı da TM'leri kanser dışında arttıran hastalıkların veya durumların varlığıdır. Sigara içiciliği, ülseratif kolit, crohn, pankreatit, siroz, KOAH, hipotiroidizm ve kronik böbrek yetmezliği gibi birçok başka hastalıkta serum CEA düzeyleri yüksek bulunabilir. Kronik pankreatit, siroz, pulmoner fibrozis ve bronşiektazi gibi durumlarda da serum Ca 19-9 seviyesi yüksek bulunabilir(98)(107).Bu nedenle, neoplastik olmayan bu durumlardan herhangi birine sahip hastalar için CEA ve Ca 19-9 değerlerinin dikkatliyorumlanması gerekmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akciğer kanserinde bazı TM'lerin düzeylerinin arttığı literatürdeki birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak günümüzde akciğer kanserinde tanı, tedavi cevabı, hastalık monitörizasyonu ve prognoz tahmini için klinik pratikte kullanımı kabul edilmiş spesifik bir tümör belirteci bulunmamaktadır. Günümüzde akciğer kanseri takibinde klasik peptit veya karbonhidrat yapıdaki antijenler yerine tümör yapısından seruma geçen DNA veya RNA yapısındaki moleküllerin kullanımı araştırılmaktadır. Karbonhidrat ve peptit yapıdaki klasik antijenlerin (CEA, Ca 19-9, Ca 125, vb.) diğer malignitelerin yönetiminde standartlaşması gibi gelecekte akciğer kanserinin takibinde standart bir belirteç olarak nükleotid bazlı belirteçlerin kullanılabileceklerini düşünmekteyiz.

Elimizdeki verilerle akciğer kanserinde klasik tümör belirteçlerinin prognoza ilişkin kesin bilgi veren primer bir yöntem olmaktan çok destekleyici birer araç olduğunu söylemek daha doğru olacaktır. Günümüzde yeni birçok yöntem araştırılmasına rağmen hala akciğer kanserinde sağkalıma ilişkin öngördürücülüğü en değerli olan etken tanıdaki TNM evresi olmaya devam etmektedir.

Akciğer kanserinde Ca 19-9 ve CEA'nın daha sağlıklı yorumlanması için ideal cut-off değerleri bulunabilir. Bunun için çok sayıda hasta ile çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Bu çalışma sonucunda; klinisyenlere TM'lerin prognoz hakkında daha isabetli fikir vermesi için kombine şekilde ölçülüp yorumlanması ve TM düzeylerini etkileyebilecek diğer benign ve malign hastalıkların göz önünde bulundurulması önerilmektedir.

## 7. ÖZET

**Giriş:** Akciğer kanseri birçok ülkede en sık görülen malignitedir (1). Dünya genelinde kanserden ölümlerin en başında gelmektedir (2). Tüm kanserlerin yönetiminde tedavi cevabını, nüksü, sağkalımı öngördürecek yöntemler klinisyenler için çok önemlidir. Bu amaçla onkoloji pratiğinde tümör belirteçleri etkin bir şekilde kullanılmaktadır ancak akciğer kanseri için kesin olarak belirlenmiş bir tümör belirteci yoktur. Uzun yıllar bu amaçla akciğer kanserinin kandaki biyobelirteçleri olarak CEA, Ca 19-9, CA125, CA15-3, CA72-4, CYFRA-21, SCC-Ag, NSE gibi antijenlerle ilgili klinik çalışmalar yapılmıştır(4-9). Bunlar arasında CEA ve Ca 19-9 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) için tanı ve prognozda en fazla anlamlı bulunan belirteçlerdir (4,6,7).

**Amaç:** Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri(KHDAK) hastalarında CEA ve Ca 19-9 düzeyinin prognoz ile ilişkisini progresyonsuz sağkalım (PS) ve ortalama sağkalım (OS) süresi üzerinden araştırmak, bu belirteçlerin akciğer kanseri takibinde kullanılabilirliği hakkında objektif veriler elde etmektir.

**Gereç ve Yöntem:** 2018-2023 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde KHDAK tanısıyla takip edilmiş hastalar hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak tarandı, tanı döneminde tedavi öncesi TM düzeyi bakılmış olan 194 hasta çalışmaya alındı. Tanıda CEA ve Ca 19-9 seviyeleri normal ve yüksek bulunan hastaların; tedavi sonrası veya tedavisiz takip süreçlerinde radyolojik görüntülemeleri nüks/progresyon açısından incelendi. CEA düzeyi yüksek ve normal olan hastaların PS ve OS süreleri, Ca 19-9 düzeyi yüksek ve normal olan hastaların PS ve OS süreleri kendi aralarında ayrı ayrı kıyaslandı.

**Bulgular:** Yaşam analizinde CEA yüksek hastalarda medyan OS 24 aya karşı 14 ay idi (log-rank  $p=0,000$ ). Ca 19-9 yüksek çıkan hastalarda medyan OS 20 aya karşı 11 ay idi (log-rank  $p=0,001$ ). CEA yüksek çıkan hastalarda medyan PS 8 aya karşı 7 ay bulundu (log-rank  $p=0,018$ ). Ca 19-9 yüksek çıkan hastalarda medyan PS 8 aya karşı 6 ay bulundu (log-rank  $p=0,006$ ). Çok değişkenli regresyon analizinde CEA düzeyinin normal olması CEA yüksekliği ile kıyaslandığında OS üzerine etkisi  $HR=0,681$  ( $p=0,03$ ) olarak görülmüştür. Ca 19-9 yüksekliğinin OS üzerine anlamlı bir etkisi görülmemiştir. PS üzerinde CEA ve Ca 19-9 düzeyinin anlamlı etkisi görülmemiştir.

**Sonuç:** CEA ve Ca 19-9 düzeyleri ve sağkalım süreleri ters orantılı olarak değişmektedir ancak; bu ters orantılı artış-azalma istatistiksel olarak anlamlı olsa da ilişkisel olarak yeterli düzeyde anlamlı değildir, çünkü prognoz ve sağkalımı öngördürmede CEA ve Ca19-9'dan daha güçlü belirleyiciler mevcuttur - hastalık evresi gibi. CEA ve Ca 19-9 akciğer kanseri için güçlü bağımsız prognostik değer taşımamaktadır. CEA prognozu öngördürmede Ca 19-9'dan daha etkindir ve düşük CEA'nın daha yüksek OS süreleri ile anlamlı ilişkisi vardır. Bu açıdan klinisyenlere yardımcı olabilir. Akciğer kanserinde sağkalımla ilişkili en değerli faktör tanıdaki TNM evresidir.

**Anahtar Kelimeler:** Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, Tümör marker, Karsinoembriyonik antijen (CEA), Karbonhidrat/Kanser antijeni 19-9 (Ca 19-9), Sağkalım



## 8. ABSTRACT

**Introduction:** Lung cancer is the most commonly diagnosed malignancy in many countries and is the leading cause of cancer-related deaths worldwide. Methods to predict treatment response, recurrence, and survival are crucial for clinicians in managing all types of cancer. In oncology practice, tumor markers are effectively used for these purposes; however, there is no definitively established tumor marker for lung cancer. Over the years, clinical studies have been conducted on antigens such as CEA, Ca 19-9, CA125, CA15-3, CA72-4, CYFRA-21, SCC-Ag, and NSE as blood biomarkers for lung cancer. Among these, CEA and Ca 19-9 are the most significant markers for diagnosis and prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC).

**Objective:** The objective is to investigate the relationship between CEA and Ca 19-9 levels and prognosis in patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) by examining progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) times. The aim is to obtain objective data on the utility of these markers in monitoring lung cancer.

**Materials and Methods:** Patients diagnosed with NSCLC and followed up between 2018-2023 at the Medical Oncology Department of Kocaeli University Hospital were retrospectively screened through the hospital information system. A total of 194 patients who had pre-treatment TM levels measured at the time of diagnosis were included in the study. Imaging studies taken during follow-up periods, either post-treatment or without treatment, were examined for recurrence/progression in patients with normal and elevated CEA and Ca 19-9 levels at diagnosis. The PFS and OS times of patients with high and normal CEA levels and those with high and normal Ca 19-9 levels were compared separately.

**Results:** In the survival analysis, the median overall survival (OS) was 24 months for patients with high CEA levels compared to 14 months for those with normal CEA levels (log-rank  $p=0.000$ ). For patients with elevated Ca 19-9 levels, the median OS was 20 months versus 11 months (log-rank  $p=0.001$ ). The median progression-free survival (PFS) was 8 months for patients with high CEA levels compared to 7 months for those with normal levels (log-rank  $p=0.018$ ). For those with elevated Ca 19-9 levels, the median PFS was 8 months compared to 6 months (log-rank  $p=0.006$ ). In the multivariate regression analysis, having normal CEA levels, compared to elevated levels, had a significant impact on OS (HR=0.681,  $p=0.03$ ). However, elevated Ca 19-9 levels did not show a significant effect on OS. Additionally, neither CEA nor Ca 19-9 levels had a significant impact on PFS.

**Conclusion:** While there is an inverse relationship between the levels of CEA and Ca 19-9 and survival times, this inverse relationship, although statistically significant, is not sufficiently significant in a relational context. This is because stronger predictors of prognosis and survival, such as disease stage, exist. CEA and Ca 19-9 do not possess strong independent prognostic value for lung cancer. CEA is more effective than Ca 19-9 in predicting prognosis, with low CEA levels significantly associated with longer OS. This can assist clinicians in managing the disease. The most valuable factor related to survival in lung cancer is the TNM stage at diagnosis.

**Keywords:** Non-Small Cell Lung Cancer, Tumor marker, Carcinoembryonic antigen (CEA), Carbohydrate/Cancer antigen 19-9 (Ca 19-9), Survival



## 9. EKLER

**Ek-1:** ROC-AUC analizi sonucunda CEA seviyelerine göre değişen sensitivite-  
spesitfite oranları listesi



Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s):

Positive if Greater Than or Equal To <sup>a</sup>	Sensitivity	1 - Specificity	Spesifite	
-0,4000	1,000	1,000	0,000	1,000
0,7000	1,000	0,987	0,013	1,013
0,9500	1,000	0,974	0,026	1,026
1,1500	1,000	0,947	0,053	1,053
1,2500	0,983	0,921	0,079	1,062
1,4000	0,983	0,908	0,092	1,075
1,5500	0,975	0,895	0,105	1,080
1,6500	0,966	0,895	0,105	1,071
1,7500	0,958	0,868	0,132	1,089
1,8500	0,941	0,855	0,145	1,085
1,9500	0,932	0,829	0,171	1,103
2,0500	0,932	0,816	0,184	1,116
2,1500	0,924	0,776	0,224	1,147
2,2500	0,924	0,763	0,237	1,161
2,3500	0,915	0,724	0,276	1,192
2,4500	0,898	0,711	0,289	1,188
2,5500	0,881	0,697	0,303	1,184
2,6500	0,881	0,684	0,316	1,197
2,7500	0,864	0,645	0,355	1,220
2,8500	0,864	0,579	0,421	1,285
2,9500	0,847	0,553	0,447	1,295
3,0500	0,839	0,553	0,447	1,286
<b>3,1500</b>	<b>0,839</b>	<b>0,500</b>	<b>0,500</b>	<b>1,339</b>
<b>3,2500</b>	<b>0,831</b>	<b>0,487</b>	<b>0,513</b>	<b>1,344</b>
3,3500	0,797	0,487	0,513	1,310
3,5000	0,780	0,487	0,513	1,293
3,7000	0,771	0,487	0,513	1,284
3,8500	0,771	0,461	0,539	1,311
3,9900	0,746	0,461	0,539	1,285
4,0900	0,737	0,461	0,539	1,277
4,1500	0,737	0,434	0,566	1,303
4,2500	0,737	0,421	0,579	1,316
4,3500	0,720	0,421	0,579	1,299
4,4500	0,720	0,408	0,592	1,312
4,5500	0,686	0,408	0,592	1,279
4,6500	0,678	0,408	0,592	1,270
4,7500	0,669	0,395	0,605	1,275
4,9100	0,653	0,368	0,632	1,284
5,0600	0,644	0,368	0,632	1,276
5,2000	0,636	0,342	0,658	1,293
5,3500	0,627	0,342	0,658	1,285

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s):

Positive if Greater Than or Equal To <sup>a</sup>	Sensitivity	1 - Specificity	Spesifite	
-0,4000	1,000	1,000	0,000	1,000
0,7000	1,000	0,987	0,013	1,013
0,9500	1,000	0,974	0,026	1,026
1,1500	1,000	0,947	0,053	1,053
1,2500	0,983	0,921	0,079	1,062
1,4000	0,983	0,908	0,092	1,075
1,5500	0,975	0,895	0,105	1,080
1,6500	0,966	0,895	0,105	1,071
1,7500	0,958	0,868	0,132	1,089
1,8500	0,941	0,855	0,145	1,085
1,9500	0,932	0,829	0,171	1,103
2,0500	0,932	0,816	0,184	1,116
2,1500	0,924	0,776	0,224	1,147
2,2500	0,924	0,763	0,237	1,161
2,3500	0,915	0,724	0,276	1,192
2,4500	0,898	0,711	0,289	1,188
2,5500	0,881	0,697	0,303	1,184
2,6500	0,881	0,684	0,316	1,197
2,7500	0,864	0,645	0,355	1,220
2,8500	0,864	0,579	0,421	1,285
2,9500	0,847	0,553	0,447	1,295
3,0500	0,839	0,553	0,447	1,286
<b>3,1500</b>	<b>0,839</b>	<b>0,500</b>	<b>0,500</b>	<b>1,339</b>
<b>3,2500</b>	<b>0,831</b>	<b>0,487</b>	<b>0,513</b>	<b>1,344</b>
3,3500	0,797	0,487	0,513	1,310
3,5000	0,780	0,487	0,513	1,293
3,7000	0,771	0,487	0,513	1,284
3,8500	0,771	0,461	0,539	1,311
3,9900	0,746	0,461	0,539	1,285
4,0900	0,737	0,461	0,539	1,277
4,1500	0,737	0,434	0,566	1,303
4,2500	0,737	0,421	0,579	1,316
4,3500	0,720	0,421	0,579	1,299
4,4500	0,720	0,408	0,592	1,312
4,5500	0,686	0,408	0,592	1,279
4,6500	0,678	0,408	0,592	1,270
4,7500	0,669	0,395	0,605	1,275
<b>4,9100</b>	<b>0,653</b>	<b>0,368</b>	<b>0,632</b>	<b>1,284</b>
5,0600	0,644	0,368	0,632	1,276
5,2000	0,636	0,342	0,658	1,293
5,3500	0,627	0,342	0,658	1,285

5,5000	0,627	0,316	0,684	1,311	5,5000	0,627	0,316	0,684	1,311
5,6500	0,619	0,303	0,697	1,316	5,6500	0,619	0,303	0,697	1,316
5,8000	0,619	0,289	0,711	1,329	5,8000	0,619	0,289	0,711	1,329
5,9500	0,610	0,289	0,711	1,321	5,9500	0,610	0,289	0,711	1,321
6,0500	0,610	0,276	0,724	1,334	6,0500	0,610	0,276	0,724	1,334
6,1500	0,610	0,263	0,737	1,347	6,1500	0,610	0,263	0,737	1,347
6,3000	0,593	0,263	0,737	1,330	6,3000	0,593	0,263	0,737	1,330
6,5500	0,593	0,224	0,776	1,370	6,5500	0,593	0,224	0,776	1,370
6,7500	0,585	0,211	0,789	1,374	6,7500	0,585	0,211	0,789	1,374
7,1000	0,576	0,211	0,789	1,366	7,1000	0,576	0,211	0,789	1,366
7,7000	0,576	0,197	0,803	1,379	7,7000	0,576	0,197	0,803	1,379
8,0500	0,551	0,197	0,803	1,353	8,0500	0,551	0,197	0,803	1,353
8,1500	0,542	0,197	0,803	1,345	8,1500	0,542	0,197	0,803	1,345
8,4500	0,542	0,184	0,816	1,358	8,4500	0,542	0,184	0,816	1,358
8,8800	0,534	0,184	0,816	1,350	8,8800	0,534	0,184	0,816	1,350
9,0700	0,525	0,184	0,816	1,341	9,0700	0,525	0,184	0,816	1,341
9,0900	0,525	0,171	0,829	1,354	9,0900	0,525	0,171	0,829	1,354
9,4500	0,517	0,171	0,829	1,346	9,4500	0,517	0,171	0,829	1,346
9,8500	0,508	0,171	0,829	1,337	9,8500	0,508	0,171	0,829	1,337
10,1500	0,500	0,171	0,829	1,329	10,1500	0,500	0,171	0,829	1,329
10,5500	0,492	0,171	0,829	1,320	10,5500	0,492	0,171	0,829	1,320
11,0000	0,492	0,158	0,842	1,334	11,0000	0,492	0,158	0,842	1,334
12,1000	0,475	0,158	0,842	1,317	12,1000	0,475	0,158	0,842	1,317
13,6000	0,466	0,158	0,842	1,308	13,6000	0,466	0,158	0,842	1,308
16,9000	0,466	0,145	0,855	1,321	16,9000	0,466	0,145	0,855	1,321
20,1500	0,458	0,145	0,855	1,313	20,1500	0,458	0,145	0,855	1,313
21,2000	0,449	0,145	0,855	1,304	21,2000	0,449	0,145	0,855	1,304
22,6000	0,449	0,132	0,868	1,318	22,6000	0,449	0,132	0,868	1,318
23,7000	0,432	0,132	0,868	1,301	23,7000	0,432	0,132	0,868	1,301
24,4000	0,424	0,132	0,868	1,292	24,4000	0,424	0,132	0,868	1,292
25,1000	0,415	0,132	0,868	1,284	25,1000	0,415	0,132	0,868	1,284
25,5000	0,415	0,118	0,882	1,297	25,5000	0,415	0,118	0,882	1,297
26,0000	0,407	0,118	0,882	1,288	26,0000	0,407	0,118	0,882	1,288
26,8000	0,398	0,118	0,882	1,280	26,8000	0,398	0,118	0,882	1,280
30,1000	0,390	0,118	0,882	1,271	30,1000	0,390	0,118	0,882	1,271
33,0500	0,381	0,118	0,882	1,263	33,0500	0,381	0,118	0,882	1,263
33,4000	0,381	0,105	0,895	1,276	33,4000	0,381	0,105	0,895	1,276
33,8000	0,381	0,092	0,908	1,289	33,8000	0,381	0,092	0,908	1,289
34,4000	0,381	0,079	0,921	1,302	34,4000	0,381	0,079	0,921	1,302
35,2500	0,373	0,079	0,921	1,294	35,2500	0,373	0,079	0,921	1,294
36,2000	0,364	0,079	0,921	1,285	36,2000	0,364	0,079	0,921	1,285
36,7000	0,356	0,079	0,921	1,277	36,7000	0,356	0,079	0,921	1,277
36,8500	0,347	0,079	0,921	1,269	36,8500	0,347	0,079	0,921	1,269
38,1000	0,339	0,079	0,921	1,260	38,1000	0,339	0,079	0,921	1,260
45,0500	0,331	0,079	0,921	1,252	45,0500	0,331	0,079	0,921	1,252
52,7000	0,322	0,079	0,921	1,243	52,7000	0,322	0,079	0,921	1,243

55,8500	0,314	0,079	0,921	1,235	55,8500	0,314	0,079	0,921	1,235
58,4500	0,305	0,079	0,921	1,226	58,4500	0,305	0,079	0,921	1,226
60,5500	0,297	0,079	0,921	1,218	60,5500	0,297	0,079	0,921	1,218
61,4500	0,288	0,079	0,921	1,209	61,4500	0,288	0,079	0,921	1,209
62,9500	0,288	0,066	0,934	1,222	62,9500	0,288	0,066	0,934	1,222
66,8500	0,280	0,066	0,934	1,214	66,8500	0,280	0,066	0,934	1,214
73,3000	0,271	0,066	0,934	1,205	73,3000	0,271	0,066	0,934	1,205
77,9500	0,271	0,053	0,947	1,219	77,9500	0,271	0,053	0,947	1,219
83,3000	0,263	0,053	0,947	1,210	83,3000	0,263	0,053	0,947	1,210
91,0000	0,254	0,053	0,947	1,202	91,0000	0,254	0,053	0,947	1,202
95,9000	0,246	0,053	0,947	1,193	95,9000	0,246	0,053	0,947	1,193
103,8500	0,237	0,053	0,947	1,185	103,8500	0,237	0,053	0,947	1,185
112,0000	0,229	0,053	0,947	1,176	112,0000	0,229	0,053	0,947	1,176
116,5000	0,220	0,053	0,947	1,168	116,5000	0,220	0,053	0,947	1,168
119,5000	0,212	0,053	0,947	1,159	119,5000	0,212	0,053	0,947	1,159
121,0000	0,203	0,053	0,947	1,151	121,0000	0,203	0,053	0,947	1,151
122,5000	0,195	0,053	0,947	1,142	122,5000	0,195	0,053	0,947	1,142
124,0000	0,186	0,053	0,947	1,134	124,0000	0,186	0,053	0,947	1,134
130,0000	0,178	0,039	0,961	1,138	130,0000	0,178	0,039	0,961	1,138
140,0000	0,178	0,026	0,974	1,152	140,0000	0,178	0,026	0,974	1,152
154,0000	0,169	0,026	0,974	1,143	154,0000	0,169	0,026	0,974	1,143
165,0000	0,161	0,026	0,974	1,135	165,0000	0,161	0,026	0,974	1,135
169,1500	0,153	0,026	0,974	1,126	169,1500	0,153	0,026	0,974	1,126
185,1500	0,144	0,026	0,974	1,118	185,1500	0,144	0,026	0,974	1,118
201,0000	0,136	0,026	0,974	1,109	201,0000	0,136	0,026	0,974	1,109
205,5000	0,127	0,026	0,974	1,101	205,5000	0,127	0,026	0,974	1,101
217,5000	0,119	0,026	0,974	1,092	217,5000	0,119	0,026	0,974	1,092
227,5000	0,110	0,013	0,987	1,097	227,5000	0,110	0,013	0,987	1,097
252,0000	0,102	0,013	0,987	1,089	252,0000	0,102	0,013	0,987	1,089
278,0000	0,093	0,013	0,987	1,080	278,0000	0,093	0,013	0,987	1,080
301,0000	0,085	0,013	0,987	1,072	301,0000	0,085	0,013	0,987	1,072
332,0000	0,076	0,013	0,987	1,063	332,0000	0,076	0,013	0,987	1,063
361,0000	0,068	0,013	0,987	1,055	361,0000	0,068	0,013	0,987	1,055
417,0000	0,059	0,013	0,987	1,046	417,0000	0,059	0,013	0,987	1,046
500,0000	0,059	0,000	1,000	1,059	500,0000	0,059	0,000	1,000	1,059
636,5000	0,051	0,000	1,000	1,051	636,5000	0,051	0,000	1,000	1,051
773,0000	0,042	0,000	1,000	1,042	773,0000	0,042	0,000	1,000	1,042
1108,5000	0,034	0,000	1,000	1,034	1108,5000	0,034	0,000	1,000	1,034
1629,5000	0,025	0,000	1,000	1,025	1629,5000	0,025	0,000	1,000	1,025
3546,5000	0,017	0,000	1,000	1,017	3546,5000	0,017	0,000	1,000	1,017
7616,0000	0,008	0,000	1,000	1,008	7616,0000	0,008	0,000	1,000	1,008
#####	0,000	0,000	1,000	1,000	#####	0,000	0,000	1,000	1,000

The test result variable(s): CEA.Nmr has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group.  
a. The smallest cutoff value is the minimum observed test value minus 1, and the largest cutoff value is the

The test result variable(s): CEA.Nmr has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group.  
a. The smallest cutoff value is the minimum observed test value minus 1, and the largest cutoff value is the

maximum observed test value plus 1.  
All the other cutoff values are the  
averages of two consecutive ordered  
observed test values.

maximum observed test value plus 1.  
All the other cutoff values are the  
averages of two consecutive ordered  
observed test values.



## 10. KAYNAKLAR

1. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors lung cancer worldwide. *Eur Respir J*. 2016;48:889–902.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
3. Hirsch FR, Scagliotti G V, Mulshine JL, Kwon R, Curran WJ, Wu YL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet*. 2017;389(10066):299–311.
4. Wang WJ, Tao Z, Gu W, Sun LH. Clinical Observations on the Association Between Diagnosis of Lung Cancer and Serum Tumor Markers in Combination. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2013;14(7):4369–71.
5. Chen Z qing, Huang L sha, Zhu B. Assessment of seven clinical tumor markers in diagnosis of non-small-cell lung cancer. *Dis Markers*. 2018;2018.
6. Grunnet M, Sorensen JB. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer. *Lung cancer*. 2012;76(2):138–43.
7. Tsoukalas N, Kostakis ID, Giaginis C, Tolia M, Galanopoulos M, Kiakou M, et al. Carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 serum levels in non-small cell lung cancer. *J Buon*. 2017;22(6):1390–4.
8. Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, Yonei A, Onitsuka T. Prognostic significance of tumour marker index based on preoperative CEA and CYFRA 21-1 in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2010;30(7):3099–102.
9. Nooreldeen R, Bach H. Current and future development in lung cancer diagnosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8661.
10. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Aluru JS, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol Onkol*. 2021;25(1):45–52.
11. Dube SR, McClave A, James C, Caraballo R, Kaufmann R, Pechacek T. Vital Signs: Current Cigarette Smoking Among Adults Aged  $\geq 18$  Years--United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(35).

12. Schabath MB, Cote ML. Cancer progress and priorities: lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(10):1563–79.
13. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest.* 2003;123(1):21S-49S.
14. Lushniak BD, Samet JM, Pechacek TF, Norman LA, Taylor PA. The Health consequences of smoking—50 years of progress: A report of the Surgeon General. 2014;
15. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74–108.
16. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *Bmj.* 2000;321(7257):323–9.
17. Kim AS, Ko HJ, Kwon JH, Lee JM. Exposure to secondhand smoke and risk of cancer in never smokers: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(9):1981.
18. Cruz CS Dela, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med.* 2011;32(4):605–44.
19. Hornung RW, Deddens J, Roscoe R. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure Lubin JH, Boice JD Jr, Edling C, Homung RW, Howe GR, Kunz E. National Institutes of Health, 6130 Executive Blvd., Bethesda, MD 20892-7368. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 817-27. *Abstr Cancer.* 1995;13:185–232.
20. Fingerhut M, Nelson DI, Driscoll T, Concha-Barrientos M, Steenland K, Punnett L, et al. The contribution of occupational risks to the global burden of disease: summary and next steps. *Med Lav.* 2006;97(2):313–21.
21. Lissowska J, Bardin-Mikolajczak A, Fletcher T, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, et al. Lung cancer and indoor pollution from heating and cooking with solid fuels: the IARC international multicentre case-control study in Eastern/Central Europe and the United Kingdom. *Am J Epidemiol.* 2005;162(4):326–33.
22. Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, Peters S, Vermeulen R, Brüske I, et al. Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-

- control studies in Europe and Canada. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(7):941–8.
23. Lipsett M, Campleman S. Occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer: a meta-analysis *Am J Public Health* 89 (7): 1009–1017. Find this Artic online. 1999;
  24. Bhatia R, Lopipero P, Smith AH. Diesel exhaust exposure and lung cancer. *Epidemiology*. 1998;9(1):84–91.
  25. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin’s lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2005;6(10):773–9.
  26. Huang YJ, Huang TW, Lin FH, Chung CH, Tsao CH, Chien WC. Radiation therapy for invasive breast cancer increases the risk of second primary lung cancer: a nationwide population-based cohort analysis. *J Thorac Oncol*. 2017;12(5):782–90.
  27. Young RP, Duan F, Chiles C, Hopkins RJ, Gamble GD, Greco EM, et al. Airflow limitation and histology shift in the National Lung Screening Trial. The NLST-ACRIN cohort substudy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(9):1060–7.
  28. Forder A, Zhuang R, Souza VGP, Brockley LJ, Pewarchuk ME, Telkar N, et al. Mechanisms contributing to the comorbidity of COPD and lung cancer. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2859.
  29. Qi C, Sun SW, Xiong XZ. From COPD to lung cancer: mechanisms linking, diagnosis, treatment, and prognosis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;2603–21.
  30. Dialyna IA, Miyakis S, Georgatou N, Spandidos DA. Genetic polymorphisms of CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genes and lung cancer risk. *Oncol Rep*. 2003;10(6):1829–35.
  31. Sundar IK, Mullapudi N, Yao H, Spivack SD, Rahman I. Lung cancer and its association with chronic obstructive pulmonary disease: update on nexus of epigenetics. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(4):279–85.
  32. Parris BA, O’Farrell HE, Fong KM, Yang IA. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer: common pathways for pathogenesis. *J Thorac Dis*. 2019;11(Suppl 17):S2155.
  33. Wauters E, Janssens W, Vansteenkiste J, Decaluwé H, Heulens N, Thienpont B, et al. DNA methylation profiling of non-small cell lung cancer reveals a COPD-driven

- immune-related signature. *Thorax*. 2015;70(12):1113–22.
34. Mahmood MQ, Ward C, Muller HK, Sohal SS, Walters EH. Epithelial mesenchymal transition (EMT) and non-small cell lung cancer (NSCLC): a mutual association with airway disease. *Med Oncol*. 2017;34:1–10.
  35. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):5–8.
  36. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, Aubry MC, Bamlet WR, Wampfler JA, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med*. 2008;168(10):1097–103.
  37. Yu YH, Liao CC, Hsu WH, Chen HJ, Liao WC, Muo CH, et al. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study. *J Thorac Oncol*. 2011;6(1):32–7.
  38. Engels EA, Shen M, Chapman RS, Pfeiffer RM, Yu Y, He X, et al. Tuberculosis and subsequent risk of lung cancer in Xuanwei, China. *Int J cancer*. 2009;124(5):1183–7.
  39. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeboeller H, Rosenberger A, McCormack V, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol*. 2012;176(7):573–85.
  40. Littman AJ, Jackson LA, Vaughan TL. Chlamydia pneumoniae and lung cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(4):773–8.
  41. Syrjänen KJ. Bronchial squamous cell carcinomas associated with epithelial changes identical to condylomatous lesions of the uterine cervix. *Lung*. 1980;158:131–42.
  42. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer*. 2005;93(7):825–33.
  43. Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, Petersen GM, De Andrade M, Wiest JS, et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23–25. *Am J Hum Genet*. 2004;75(3):460–74.
  44. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. In: *Mayo clinic proceedings*.

Elsevier; 2008. p. 584–94.

45. Amos CI, Wu X, Broderick P, Gorlov IP, Gu J, Eisen T, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet.* 2008;40(5):616–22.
46. Hecht SS. Approaches to cancer prevention based on an understanding of N-nitrosamine carcinogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1997;216(2):181–91.
47. Swanson CA, Brown CC, Sinha R, Kulldorff M, Brownson RC, Alavanja MCR. Dietary fats and lung cancer risk among women: the Missouri Women’s Health Study (United States). *Cancer Causes Control.* 1997;8:883–93.
48. Voorrips LE, Goldbohm RA, Verhoeven DTH, van Poppel GAFC, Sturmans F, Hermus RJJ, et al. Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *Cancer Causes Control.* 2000;11:101–15.
49. Brennan P, Hsu CC, Moullan N, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Zaridze D, et al. Effect of cruciferous vegetables on lung cancer in patients stratified by genetic status: a mendelian randomisation approach. *Lancet.* 2005;366(9496):1558–60.
50. Mursu J, Nurmi T, Tuomainen T, Salonen JT, Pukkala E, Voutilainen S. Intake of flavonoids and risk of cancer in Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Int J cancer.* 2008;123(3):660–3.
51. Yu D, Zheng W, Johansson M, Lan Q, Park Y, White E, et al. Overall and central obesity and risk of lung cancer: a pooled analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2018;110(8):831–42.
52. Yang Y, Dong J, Sun K, Zhao L, Zhao F, Wang L, et al. Obesity and incidence of lung cancer: a meta-analysis. *Int J cancer.* 2013;132(5):1162–9.
53. Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest.* 1974;65(3):299–306.
54. Anwar A, Jafri F, Ashraf S, Jafri MAS, Fanucchi M. Paraneoplastic syndromes in lung cancer and their management. *Ann Transl Med.* 2019;7(15).
55. Song MA, Benowitz NL, Berman M, Brasky TM, Cummings KM, Hatsukami DK, et al. Cigarette filter ventilation and its relationship to increasing rates of lung adenocarcinoma. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2017;109(12):dix075.

56. Funai K, Yokose T, Ishii G ichiro, Araki K, Yoshida J, Nishimura M, et al. Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(7):978–84.
57. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med*. 2011;32(4):669–92.
58. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers—a different disease. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(10):778–90.
59. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):561–70.
60. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global epidemiology of lung cancer. *Ann Glob Heal*. 2019;85(1).
61. Saller JJ, Boyle TA. Molecular pathology of lung cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021;a037812.
62. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015. *J Thorac Oncol*. 2022;17(3):362–87.
63. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93–9.
64. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Prim*. 2021;7(1):3.
65. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39–51.
66. Chan BA, Hughes BGM. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl lung cancer Res*. 2015;4(1):36.
67. Nan X, Xie C, Yu X, Liu J. EGFR TKI as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*.

- 2017;8(43):75712.
68. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113–25.
  69. Chen Z, Teng X, Zhang J, Huang K, Shen Q, Cao H, et al. Molecular features of lung adenocarcinoma in young patients. *BMC Cancer*. 2019;19:1–7.
  70. Awad MM, Shaw AT. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond. *Clin Adv Hematol Oncol H&O*. 2014;12(7):429.
  71. Remon J, Ahn MJ, Girard N, Johnson M, Kim DW, Lopes G, et al. Advanced-stage non-small cell lung cancer: advances in thoracic oncology 2018. *J Thorac Oncol*. 2019;14(7):1134–55.
  72. Sholl LM, Aisner DL, Varella-Garcia M, Berry LD, Dias-Santagata D, Wistuba II, et al. Multi-institutional oncogenic driver mutation analysis in lung adenocarcinoma: the lung cancer mutation consortium experience. *J Thorac Oncol*. 2015;10(5):768–77.
  73. Dogan S, Shen R, Ang DC, Johnson ML, D'Angelo SP, Paik PK, et al. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clin cancer Res*. 2012;18(22):6169–77.
  74. Mullard A. Amgen overcomes historically undruggable target, with FDA nod for first KRAS inhibitor. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(7):496.
  75. Sequist L V, Neal JW, Jett JR, Ross ME. Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer. *UpToDate, UpToDate*. 2016;
  76. Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: management of non-small cell lung cancer. *Lung*. 2020;198(6):897–907.
  77. Lemjabbar-Alaoui H, Hassan OUI, Yang YW, Buchanan P. Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Reviews Cancer*. 2015;1856(2):189–210.
  78. Network NCC. NCCN clinical practice guidelines in oncology. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/occult.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/occult.pdf). 2008;

79. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5):e278S-e313S.
80. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti G V, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. In: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-Assessed Reviews [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2008.
81. Nagasaka M, Gadgeel SM. Role of chemotherapy and targeted therapy in early-stage non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(1):63–70.
82. Bezjak A, Temin S, Franklin G, Giaccone G, Govindan R, Johnson ML, et al. Definitive and adjuvant radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2015;33(18):2100–5.
83. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9687):379–86.
84. Koshy M, Fedewa SA, Malik R, Ferguson MK, Vigneswaran WT, Feldman L, et al. Improved survival associated with neoadjuvant chemoradiation in patients with clinical stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013;8(7):915–22.
85. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919–29.
86. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973–85.
87. Dingemans AMC, Hendriks LEL, Berghmans T, Levy A, Hasan B, Faivre-Finn C, et al. Definition of synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer—a consensus report. *J Thorac Oncol*. 2019;14(12):2109–19.

88. Passaro A, Leighl N, Blackhall F, Popat S, Kerr K, Ahn MJ, et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(5):466–87.
89. Ou SH, Jänne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim DW, Otterson GA, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann Oncol.* 2014;25(2):415–22.
90. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, Baker Jr S, Brahmer J, Ellis PM, et al. Therapy for stage IV non–small-cell lung cancer without driver alterations: ASCO and OH (CCO) joint guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;
91. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, Beyruti R, Kubota K, Turrisi A, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the clinical and pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(3):300–11.
92. Shin DY, Kim CH, Park S, Baek H, Yang SH. EGFR mutation and brain metastasis in pulmonary adenocarcinomas. *J Thorac Oncol.* 2014;9(2):195–9.
93. Johung KL, Yeh N, Desai NB, Williams TM, Lautenschlaeger T, Arvold ND, et al. Extended survival and prognostic factors for patients with ALK-rearranged non–small-cell lung cancer and brain metastasis. *J Clin Oncol.* 2016;34(2):123–9.
94. Detterbeck F. Stage classification and prediction of prognosis: difference between accountants and speculators. *J Thorac Oncol.* 2013;8(7):820–2.
95. Detterbeck FC, Chansky K, Groome P, Bolejack V, Crowley J, Shemanski L, et al. The IASLC lung cancer staging project: methodology and validation used in the development of proposals for revision of the stage classification of NSCLC in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(9):1433–46.
96. Varlıbaş A, Çifci A. Tumor markers: when, whom? *J Curr Hematol Oncol Res.* 2023;1(1):9–11.
97. Filella X, Rodríguez-García M, Fernández-Galán E. Clinical usefulness of circulating tumor markers. *Clin Chem Lab Med.* 2023;61(5):895–905.

98. Qi W, Li X, Kang J. Advances in the study of serum tumor markers of lung cancer. *J Cancer Res Ther.* 2014;10(Suppl 3):C95–101.
99. Falco M, Palma G, Rea D, De Biase D, Scala S, D’Aiuto M, et al. Tumour biomarkers: homeostasis as a novel prognostic indicator. *Open Biol.* 2016;6(12):160254.
100. Woodard GA, Jones KD, Jablons DM. Lung cancer staging and prognosis. *Lung cancer Treat Res.* 2016;47–75.
101. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2010;5(5):620–30.
102. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol.* 2008;3(5):457–66.
103. Trulson I, Holdenrieder S. Prognostic value of blood-based protein biomarkers in non-small cell lung cancer: A critical review and 2008–2022 update. *Tumor Biol.* 2023;(Preprint):1–51.
104. Wang XB, Li J, Han Y. Prognostic significance of preoperative serum carcinoembryonic antigen in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Tumor Biol.* 2014;35:10105–10.
105. Isaksson S, Jönsson P, Monsef N, Brunnström H, Bendahl PO, Jönsson M, et al. CA 19-9 and CA 125 as potential predictors of disease recurrence in resectable lung adenocarcinoma. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186284.
106. Bes-Scartezini F, Saad R. Prognostic assessment of tumor markers in lung carcinomas. *Rev Assoc Med Bras.* 2022;68(3):313–7.
107. Nakamura H, Nishimura T. History, molecular features, and clinical importance of conventional serum biomarkers in lung cancer. *Surg Today.* 2017;47:1037–59.
108. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Uchino K, Yuki T, Nakagawa A, et al. Effect of histologic type and smoking status on interpretation of serum carcinoembryonic antigen value in non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(3):1004–9.

109. Molina R, Filella X, Auge JM, Fuentes R, Bover I, Rifa J, et al. Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis: comparison with the main clinical and pathological prognostic factors. *Tumor Biol.* 2003;24(4):209–18.

