

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERİNDE TÜMÖR BELİRTEÇLERİNİN
TANISAL DEĞERİ

Dr. Elif Tuğçe KORKMAZ

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

ANKARA

2017

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERİNDE TÜMÖR BELİRTEÇLERİNİN
TANISAL DEĞERİ

Dr. Elif Tuğçe KORKMAZ

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır
TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. DENİZ KÖKSAL

ANKARA

2017

TEŞEKKÜR

Göğüs Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım sayın Prof. Dr. Deniz Köksal'a, eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen, ilgi, destek ve katkılarını gördüğümüz değerli hocalarım, Anabilim dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Uğur Demir'e, Prof. Dr. Salih Emri'ye, Prof. Dr. Lütfi Çöplü'ye, Prof. Dr. Fuat Kalyoncu'ya, Prof. Dr. Gül Karakaya'ya, Prof. Dr. Toros Selçuk'a, Doç. Dr. Ebru Çelebioğlu'na, Doç. Dr. Sevinç Sarıncı Ulaşlı'ya, Yrd. Doç. Dr. Elif Babaoğlu'na ve Yrd. Doç. Dr. Funda Aksu'ya teşekkür ederim.

Serum örneklerinin çalışılmasındaki yardımları nedeniyle sayın hocam Prof. Dr. Günnur Dikmen'e ve biyokimya laboratuvarının özverili çalışanlarına, örneklerin ayrılmasında ve saklanmasında yardımları nedeniyle Eren Çimen'e teşekkür ederim.

Tezimin istatistik ve analizlerini yapan sayın Duygu İçen'e, hem tezimi yürütürken hem de eğitim sürecimde destekleri nedeniyle tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca benden emeğini, sevgisini ve şefkatini esirgemeyen sevgili aileme minnettarlığımı sunarım.

Tez 014D12101003-818 Proje kodu ile Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir.

Tez için kullanılan kitlerin bir bölümü Abbott firması tarafından hibe edilmiştir.

ÖZET

Elif Tuğçe Korkmaz, Akciğer Kanserinde Tümör Belirteçlerinin Tanısal Değeri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017. Akciğer kanserinde erken tanı, hastalığın ayırıcı tanısı ve histolojik alt tipin saptanması hastaların başlangıç değerlendirmesinde önemlidir. Bu çalışmanın amacı yeni tanı akciğer kanserli hastalarda tümör belirteçlerinin tanısal değerinin araştırılmasıdır.

Çalışmaya dâhil olan 99 akciğer kanseri hastasından (42 adenokarsinom, 35 skuamoz hücreli karsinom, 22 küçük hücreli karsinom (KHAK)) tanı anında ve kontrol grubu olarak benign akciğer hastalığı olan 30 olgudan venöz kan örnekleri alındı. Progastrin releasing peptid (ProGRP), skuamoz hücreli kanser antijen (SccAg), sitokeratin fragman 19 (Cyfra 21.1) ve human epididimis protein (HE4) düzeyleri kemiluminesan mikropartikül immunoassay ile, kromogranin A (CgA) otomatik random access immünoanalizör (TRACE metodu) ile, nöron spesifik enolaz (NSE) elektrokemiluminesan immünoassay ile ölçüldü. Belirteçlerin tanısal değeri ROC eğrisi analizleri ile değerlendirildi, eğri altında kalan alan (AUC) hesaplandı.

Serum Cyfra 21.1 ($p<0,001$), ProGRP ($p=0,005$), SccAg ($p=0,001$) ve NSE ($p=0,03$) düzeyleri akciğer kanserli hastalarda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. ProGRP ($p=0,009$) düzeyleri KHAK hastalarında daha yüksekken, Cyfra 21.1 ($p=0,019$) ve SccAg ($p=0,001$) düzeyi küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında daha yüksek bulundu. Tümör belirteçlerinin duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla Cyfra 21.1 için %71,7 ve %83,3; HE4 için %69,7 ve %56,7; ProGRP için %18,1 ve %93,3, SccAg için %43,4 ve %76,6; CgA için %53,5 ve %53,3; NSE için %72,7 ve %50 olarak bulundu. Cyfra 21.1 ($p<0,001$, $r=0,394$), HE4 ($p=0,014$, $r=0,279$) ve CgA ($p=0,023$, $r=0,259$) düzeyleri KHDAK hastalarında evre ile pozitif ilişkiliydi. Cyfra 21.1, akciğer kanseri tanısında en yüksek tanısal değere sahipti (AUC=0,865). HE4 ile birlikte kullanıldığında, tanısal değer arttığı bulundu (AUC= 0,899). ProGRP, KHAK'yi KHDAK'den ayırmada en yüksek tanısal değere sahipti (AUC=0,875, $p=0,001$), bunu NSE (AUC=0,694, $p=0,006$) ve CgA (AUC=0,663, $p=0,020$) takip ediyordu.

Sonuç olarak; Cyfra 21.1, HE4 ve ProGRP'yi içeren l tümör belirteci panelinin, akciğer kanserini benign akciğer hastalıklarından ayırmada ve KHAK alt tipini ayırmada rol oynayabileceği dşnld.

Anahtar Kelimeler: akciğer kanseri, tanı, tümör belirteci, biyobelirteç

Destekleyen Kuruluşlar: Hacettepe Bilimsel Araştırmalar Birimi, Proje kodu: 014D12101003–818. Abbott Laboratuvarları.

ABSTRACT

Elif Tugce Korkmaz, Diagnostic Value of Tumor Markers in Lung Cancer, Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Chest Diseases, Specialty Thesis, Ankara, 2017 Early diagnosis, differential diagnosis and histological subtyping are important issues in the initial evaluation of patients with lung cancer. In this study, we aimed to investigate the diagnostic value of tumor markers in newly diagnosed patients with lung cancer.

Venous blood samples were collected from 99 patients with lung cancer (42 adenocarcinoma, 35 squamous cell carcinoma, and 22 small cell carcinoma (SCLC)) at the time of initial diagnosis and from 30 patients with benign lung disease. Pro-gastrin releasing peptide (ProGRP), squamous cancer cell antigen (SccAg), cytokeratin 19 fragments (Cyfra 21.1) and human epididymis protein 4 (HE4) were measured by chemiluminescent microparticle immunoassay. Chromogranin A (CgA) was measured by automated random access immunoanalyzer (TRACE method), neuron specific enolase (NSE) was measured by electrochemiluminescence immunoassay. The diagnostic value of tumor markers was assessed with receiver operating characteristic curve analyses, the area under the curve (AUC) was calculated.

Serum Cyfra 21.1 ($p<0.001$), ProGRP ($p=0.005$), SccAg ($p=0.001$) and NSE ($p=0.03$) levels were significantly higher in patients with lung cancer. While ProGRP levels were higher ($p=0.009$) in SCLC patients; Cyfra 21.1 ($p=0.019$) and SccAg ($p=0.001$) levels were higher in NSCLC patients. The sensitivity and specificity of tumor markers were 71.7% and 83.3% for Cyfra 21.1; 69.7% and 56.7% for HE4; 18.1% and 93.3% for ProGRP; 43.4% and 76.6% for SccAg; 53.5% and 53.3% for CgA; 72.7% and 50% for NSE. Cyfra 21.1 ($p<0.001$, $r=0.394$), HE4 ($p=0.014$, $r=0.279$) and CgA ($p=0.023$, $r=0.259$) levels were positively correlated with stage in patients with NSCLC. Cyfra 21.1 had the highest diagnostic value for lung cancer (AUC=0.865). When it is combined with HE4, diagnostic value increased (AUC=0.899). ProGRP had the highest diagnostic value (AUC=0.875, $p<0.001$) for

discriminating SCLC from NSCLC followed by NSE (AUC=0.694, p=0.006) and CgA (AUC=0.663, p=0.02).

A panel of three tumor markers including Cyfra 21.1, HE4 and ProGRP may play a role for the discrimination of lung cancer from benign lung disease and the subtyping as SCLC.

Key words: lung cancer, diagnosis, tumor markers, biomarkers

Supporting Organizations: Hacettepe University Scientific Research Unit, Project ID: 014D12101003-818. Abbott Diagnostics.

İÇİNDEKİLER	
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iiiv
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ VE ÇALIŞMANIN AMACI	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Risk Faktörleri	3
2.2. Akciğer Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması	4
2.3. Akciğer Kanserinde Klinik Bulgular	7
2.4. Akciğer Kanserinde Tanı ve Evreleme	7
2.5. TNM Evrelemesi	11
2.6. Tümör Belirteçleri	16
Kromogranin A (CgA)	17
Nöron spesifik enolaz (NSE)	17
Progastrin releasing peptide (ProGRP)	18
Skuamoz hücreli karsinom antijeni (SccAg)	19
Human Epididimis Protein 4 (HE4)	20
Sitokeratin fragman 19 (Cyfra 21-1)	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Hastaların Seçimi	24
3.2. Evrelendirme	25
3.3. Kan örneklerinin toplanması	25
3.4. CgA, NSE, ProGRP, SccAg, Cyfra 21-1 ve HE4 ölçümleri	25

3.5. İstatistiksel analiz	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	49
7. KAYNAKLAR	50
8. EKLER	62
EK 1: Çalışma için Etik Kurul Onayı	
EK 2: Çalışma için Aydınlatılmış Onam Formları	

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ais	: Adenokarsinoma in situ
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
Cyfra 21-1:	Sitokeratin fragman 19
CgA	: Kromogranin A
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBUS	: Endobronşiyal ultrasonografi
HE4	: Human epididimis antijen 4
IASLC	: International Association for the Study of Lung Cancer
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KT	: Kemoterapi
LPA	: Lepidik predominant adenokarsinom
Mia	: Minimal invaziv adenokarsinom
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSE	: Nöron spesifik enolaz
PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografi- Bilgisayarlı Tomografi
ProGRP	: Pro-gastrin releasing peptid
RT	: Radyoterapi
SccAg	: Skuamoz hücreli karsinom antijeni
TTİAB	: Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
USG	: Ultrasonografi

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Erkek ve kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye bileşik veri tabanı, 2013) (Standart nüfus, 100bin kişide)	2
Şekil 2.2 Plevral invazyonun derecelendirilmesi	14
Şekil 2.3 IASLC lenf nodu haritası	15
Şekil 4.1: Kanser hastalarında ve kontrol grubunda tümör belirteçlerinin karşılaştırılması	29
Şekil 4.2: KHDAK ve KHAK’de tümör belirteçlerinin karşılaştırılması.....	30
Şekil 4.3: Adenokarsinom, skuamoz hücreli karsinom ve KHAK’de tümör belirteçlerinin karşılaştırılması.....	33
Şekil 4.4: KHDAK’de evrelere göre tümör belirteçlerinin değişimi.	34
Şekil 4.5: KHAK’de tümör belirteçlerinin sınırlı ve yaygın evrede karşılaştırılması	36
Şekil 4.6: Belirteçler birlikte kullanıldığında bulunan duyarlılıkları.....	39
Şekil 4.7: Belirteçler birlikte kullanıldığında bulunan özgüllükleri	40
Şekil 4.8: Belirteçlerin birlikte kullanımı sonucu elde edilen Youden indeksi.	41
Şekil 4.9: Belirteçlerin kanser tanısını koymadaki etkinliklerinin karşılaştırılması: ROC eğrisi.....	41
Şekil 4.10: Belirteçlerin KHDAK’yi KHAK’den ayırmada etkinliklerinin karşılaştırılması	42
Şekil 4.11: Belirteçlerin KHAK’yi KHDAK’den ayırmada etkinliklerinin karşılaştırılması	43
Şekil 4.12: Belirteçlerin skuamoz hücreli kanseri diğer kanser türlerinden (adenokanser ve KHAK) ayırmada etkinliklerinin karşılaştırılması.....	43

TABLULAR

Tablo 2.1: Dünya Sağlık Örgütü'nün akciğer kanseri histolojik sınıflaması - Epitelyal Tümörler	5
Tablo 2.2: Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin yüzde dağılımı (Türkiye birleşik veri tabanı, 2013)	6
Tablo 2.3: Akciğer kanserinde görülebilen paraneoplastik sendromlar.....	8
Tablo 2.4: Dünya Sağlık Örgütü-ECOG Performans Skalası.....	8
Tablo 2.5: Akciğer Kanseri Evreleme Tipleri.....	11
Tablo 2.6: 8.TNM Evrelemesine Göre TNM Tanımları	12
Tablo 2.7: 8. TNM evreleme sistemine göre önerilen evre grupları.....	15
Tablo 2.8: Küçük hücreli akciğer kanserinde Veterans evreleme sistemi	16
Tablo 4.1: Kanser ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	27
Tablo 4.2: Çalışmaya dâhil edilen akciğer kanserli olguların histolojik tipleri ve evreleri.....	28
Tablo 4.3: Kanser ve kontrol grubunda tümör belirteçlerinin ortalama değerleri	28
Tablo 4.4: KHDAK ve KHAK'de tümör belirteçlerinin karşılaştırılması	31
Tablo 4.5: Adenokarsinom, skuamoz hücreli karsinom ve KHAK'de tümör belirteçlerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.6: KHAK'de tümör belirteçlerinin evrelere göre karşılaştırılması	35
Tablo 4.7: Kanser tanısında belirteçlerin duyarlılık ve özgüllükleri.....	37
Tablo 4.8: Belirteçlerin birlikte kullanımı ile elde edilen duyarlılık ve özgüllük sonuçları	38

1. GİRİŞ VE ÇALIŞMANIN AMACI

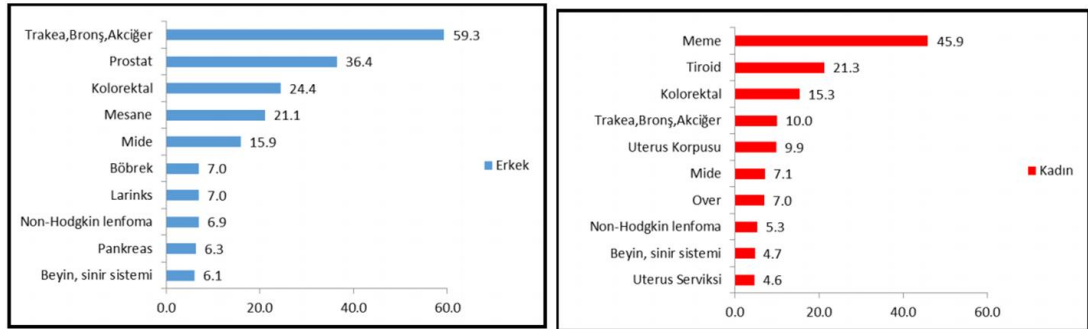
Akciğer kanseri dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin başlıca sebeplerinden birisidir. Akciğer kanseri temel olarak küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olmak üzere 2 ana gruba ayrılabilir. KHDAK, tüm akciğer kanserlerinin %80'ini oluştururken, KHAK %15'ini, diğer kanserler ise %5'ini oluşturmaktadır. KHDAK içinde en sık görülen histolojik subtipler, adenokarsinom, skuamoz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinomdur. KHDAK'de erken evrelerde cerrahi tedavi esas teşkil ederken, KHAK'de tedavi yaklaşımı kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) olup cerrahi tedavinin yeri son derece sınırlıdır.

Akciğer kanseri tanısı için altın standart olan histopatolojik incelemedir. Morfolojik incelemenin yanı sıra immünohistokimyasal çalışma yapılması artık rutin olarak önerilmektedir. Ancak bazen biyopsi örneklerinin küçük olması veya alınan dokulardaki ezilme artefaktları ve distorsiyon nedeniyle tanıya ulaşılamamaktadır. Özellikle böyle durumlarda tanıya yardımcı olabilecek bir tümör belirteci henüz bulunamamıştır.

Akciğer kanserlerinde ideal bir tümör belirtecinin tanımlanabilmesi halinde bu tümör belirteci KHAK/ KHDAK tiplendirmesinde fayda sağlayabileceği gibi tarama testi olarak kullanılarak hastalığın erken evrelerde saptanabilmesine imkân sağlayacaktır. Bu çalışmada, tümör belirteçlerinin tek başlarına ve değişik paneller halinde, akciğer kanserini benign patolojilerden ayırmadaki, akciğer kanserinin alt tiplerini ayırt etmedeki tanısal değerinin ve hastalığın yaygınlığı ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Akciğer kanseri dünya genelinde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında önemli bir yere sahiptir. Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlangıcında nadir bir hastalık olarak tanımlanmışken, özellikle sigara kullanımının artması sonucu aynı yüzyılın ortasında toplum sağlığını tehdit eden, önemli mortalite ve morbidite nedeni olan bir hastalık haline gelmiştir (1). Tüm dünyada, 2012 yılında tüm kanserlerin yaklaşık %13'ü akciğer kanseri olup 1,8 milyon kişi bu hastalıktan etkilenmiştir. Dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni %19 oranında akciğer kanseridir, 2012 yılında akciğer kanseri nedeniyle 1,6 milyon kişi ölmüştür. 2016 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde 224,390 yeni akciğer kanseri vakası ve akciğer kanserine bağlı 158,080 ölüm beklenmektedir (2). Ülkemizde 2013 yılı kanser verilerine göre bir yıl içinde yaklaşık 174 bin kişiye kanser teşhisi konmuştur. Akciğer kanseri erkeklerde birinci, kadınlarda dördüncü sırada görülen kanser türüdür. Akciğer kanseri görülme hızı ülkemizde erkeklerde yüz binde 51, kadınlarda yüz binde 8,6 olarak bulunmuştur (3). Her yıl Türkiye'de yaklaşık 30.000 yeni akciğer kanseri olgusunun ortaya çıktığı hesaplanmıştır (4). Ortalama tanı yaşı 60 yaş civarındadır (5).



Şekil 2.1: Erkek ve kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye bileşik veri tabanı, 2013) (Standart nüfus, 100bin kişide) (3).

Akciğer kanserinde 5 yıllık sağkalım oranları yaklaşık %15'tir. Sağkalımı etkileyen en önemli faktör hastalığın evresidir (3). Sağkalımı etkileyen faktörler hastanın yaşı, cinsiyeti ve performans durumu, tümörün histolojik tipi ve son 6 aydaki kilo kaybı durumudur (5, 6). Sağkalım oranlarının düşük olmasının en önemli

nedeni, hastaların ileri evrede tanı almasıdır (3). Hastaların %15-20'si erken evrede tanı alırken %75'inden fazlası lokal ileri ve ileri evrede tanı almaktadır. Sekizinci evreleme veritabanına göre KHDAK'de beş yıllık sağkalım, evre I hastalıkta %77–92, evre IV hastalıkta %0-10 olarak bulunmuştur (7). KHAK'de sınırlı evrede iki yıllık sağkalım %20–40, yaygın evrede %5, ortanca sağkalım sınırlı evrede 15–20 ay, yaygın evrede 8–13 ay civarındadır (6).

2.1. Risk Faktörleri:

Sigara: Akciğer kanserinin en önemli nedeni sigara kullanımınıdır. Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %90'ının sigara ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (8). Hiç sigara içmeyen bir kişiye göre 40 yıldır günde bir paket sigara içmekte olan kişide akciğer kanseri gelişme riski 20 kat daha yüksektir. Sigara içenlerde kanser riskini arttıran faktörler, sigara miktarı ve diğer kanserojenlere maruz kalmaktır. Sigarayı bırakan kişilerde akciğer kanseri gelişme riski, sigaraya devam edenlere göre azalmaktadır, bu azalma sigara erken yaşta bırakılırsa daha belirgin olmaktadır (9). Sigaranın bırakılmasına rağmen yaş ilerledikçe akciğer kanseri riski, hiç içmeyenlere göre daha fazla artmaktadır (10). Kadın ve erkeklerde sigara alışkanlıklarındaki farklılıklar akciğer kanseri insidansında değişikliklere yansımıştır. Kadınlarda sigara tüketiminin artmasıyla kanser insidansları artmıştır. Sigara tüketiminin zaman içinde azalmasıyla gelişmiş ülkelerde akciğer kanseri insidansı platoya ulaşmıştır (11). Pasif sigara içiciliği de akciğer kanseri riskini arttırmaktadır (12).

Mesleki ve çevresel toksinler: Akciğer kanserlerinin yaklaşık %15'i hiç sigara içmemiş duyarlı kişilerde ortaya çıkmaktadır. Bu durum, çeşitli karsinojenlere çevresel maruziyetle açıklanabilmektedir (13). Asbest, radon, metaller (arsenik, krom, nikel), iyonize radyasyon, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, ısınma ve pişirme kaynaklı oluşan dumana bağlı kapalı ortam hava kirliliği ile akciğer kanseri arasında ilişki gösterilmiştir (13-15).

Radyoterapi (RT): Hodgkin lenfoma ve meme kanseri tedavisinde olduğu gibi göğüs bölgesine RT alan hastalarda primer akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (16, 17).

Altta yatan akciğer hastalığı: Pulmoner fibroziste, amfizem, pnömoni ve tüberküloz öyküsü olanlarda, HIV enfeksiyonunda akciğer kanseri riskinde artış olduğu bildirilmiştir (18-21).

Genetik faktörler: Genetik faktörler hem kanser riskini hem de prognozu etkileyebilir. Vaka kontrol ve gözlemsel kohort çalışmalarından oluşan bir metaanalizde akciğer kanserli bir akrabası olan kişilerde riskin arttığı gösterilmiştir (22). En yüksek risk, akciğer kanseri tanısını genç yaşta alanların akrabalarında ve ailesinde birden fazla akciğer kanseri olan kişilerde bulunmuştur (23).

Protoonkogenler ve tümör supresör genler normal hücrenin bölünmesinde görevlidir. Bu genlerin mutasyonu karsinogeneziste rol oynar (24). Akciğer kanserli hastalarda myc ve ras grubu protoonkogen mutasyonları, Retinoblastoma (Rb) ve p53 tümör supresör gen mutasyonları sık izlenir (24-26).

Diyet: Bazı gözlemsel kohort çalışmalarda meyve ve sebzeden zengin beslenenlerde, flavonoid içeren besinleri fazla tüketenlerde akciğer kanseri riskinin azaldığı izlenmiştir. Klinik çalışmalarda ise beta karoten takviyesi verilen, sigara içen kişilerde akciğer kanserinde artış görülmüştür. Yüksek oranda yağ içeren diyetle beslenenlerde akciğer kanseri riskinin arttığı tespit edilmiştir (27, 28).

2.2. Akciğer Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması

Akciğerin primer malign neoplazmları, ya da bronkojenik karsinomlar, alveol yüzeyini kaplayan hücrelerden veya trakeobronşiyal ağacı örten mukoza tabakasından kaynaklanır (5). Primer akciğer kanserlerinin %80'ini KHDAK, %15'ini KHAK ve %5'ini diğer tipler oluşturur. KHDAK ve KHAK olarak sınıflandırmanın yapılması, hastalığın evrelemesi, tedavi planı ve prognozu açısından önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2015 yılında yayınlanan akciğer kanseri histolojik sınıflamasına göre epitelyal tümörler Tablo 2.1'de gösterilmiştir (29).

Tablo 2.1: Dünya Sağlık Örgütü'nün akciğer kanseri histolojik sınıflaması - Epiteyal Tümörler (29)

Epiteyal tümörler			
Adenokarsinom	Lepidik		Adenoskuamoz karsinom
	Asiner		
	Papiller		Sarkomatoid karsinom
	Mikropapiller		Pleomorfik karsinom
	Solid		İğsi hücreli karsinom
	İnvaziv müsinöz		Dev hücreli karsinom
	Mikst invaziv ve nonmüsinöz		Karsinosarkom
	Kolloid		Pulmoner blastom
	Fetal		
	Enterik		Diğer ve Sınıflandırılmamış karsinomlar
	Minimal invaziv		Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
	Nonmüsinöz		NUT karsinom
	Müsinöz		
Skuamoz hücreli karsinom	Preinvaziv lezyonlar		Tükürük bezi tipindeki tümörler
	Atipik adenomatöz hiperplazi		Mukoepidermoid karsinom
	Adenokarsinoma in situ		Adenoid kistik karsinom
	Nonmüsinöz		Epiteyal-miyoepiteyal karsinom
Müsinöz		Pleomorfik adenom	
Nöroendokrin tümörler	Keratinize		Papillomlar
	Nonkeratinize		Skuamoz hücreli papillom
	Bazaloid		Ekzofitik
	Preinvaziv lezyon		İnverted
Büyük hücreli karsinom	İn situ skuamoz hücreli karsinom		Glandular papillom
	Küçük hücreli karsinom		Mikst skuamoz ve glandüler papillom
	Kombine küçük hücreli karsinom		
	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom		Adenomlar
	Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom		Sklerozan pnömositom
Büyük hücreli karsinom	Karsinoid tümörler		Alveolar adenom
	Tipik karsinoid tümör		Papiller adenom
	Atipik karsinoid tümör		Müsinöz kista adenom
	Preinvaziv lezyonlar		Müköz gland adenom
	Diffüz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi		

Dünya genelinde 1960'lı yılların sonunda akciğer kanseri histolojik tiplerinin görülme sıklığında değişiklikler gözlenmiştir. Birçok gelişmiş ülkede adenokarsinom sıklığı artmaya, skuamoz hücreli kanser sıklığı azalmaya başlamıştır (30). Hiç sigara

içmeyenlerde ve pasif sigara maruziyeti olanlarda adenokarsinom görülme sıklığı, skuamoz hücreli karsinomdan fazladır. Sigara içen ya da içmişlerde en sık görülen histolojik tip skuamoz hücreli karsinomdur (31). Ülkemizde akciğer kanserinde önceki yıllarda en sık bildirilen histolojik tip skuamoz hücreli karsinom iken (32, 33) 2013 verilerine göre en sık saptanan histolojik tip (%40,2) adenokarsinom, ikinci olarak (%39) skuamoz hücreli karsinomdur. Tablo 2.2’de ülkemizdeki akciğer kanseri histolojik tipleri görülmektedir (3).

Tablo 2.2: Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin yüzde dağılımı (Türkiye birleşik veri tabanı, 2013) (3)

Akciğer Kanseri	%	%
Küçük Hücreli Dışı	80,3	
Skuamoz Hücreli		39,0
Adenokarsinom		40,2
Büyük Hücreli		2,0
NOS♦		18,8
Küçük Hücreli	16,2	
Diğer*	3,5	
Toplam	100	100

♦NOS: not other specified * Mukoepidermoid, Kistik, Müsinöz, Seröz Neoplazmlar, Asiner Hücreli, Kompleks Epitelyal, Yumuşak Doku, Fibromatöz Neoplazmlar, Lipomatöz Neoplazmlar, Myomatöz Neoplazmlar, Karışık Ve Stromal Neoplazmlar, Germ Hücreli, Kan Damarı Tümörleri, Nöroepitelyomatöz Neoplazmlar, Timik Epitelyal Neoplazmlar

Son yıllara kadar akciğer kanseri tedavisi planlanırken KHAK veya KHDAK ayrımının yapılması yeterli iken, günümüzde sadece bu ayrımın yeterli olmadığı, KHDAK’nin adenokarsinom ve skuamoz hücreli karsinom olarak ayrımının, özellikle ileri evre hastalarda hedefe yönelik tedavilerin, bireyselleştirilmiş tedavilerin uygulanmasında önemli olduğu görülmüştür. Adenokarsinomlu hastalarda, EGFR (epidermal büyüme faktör reseptörü), ALK (anaplastik lenfoma kinaz) ve ROS-1 (c-ROS onkogen) mutasyonları varlığında hedefe yönelik tedavilerle standart kemoterapiden daha iyi tedavi sonuçları elde edilmektedir (6).

2.3. Akciğer Kanserinde Klinik Bulgular

Semptom ve Bulgular

Akciğer kanserli hastaların büyük çoğunluğu tanı anında semptomatiktir. Başlangıç yakınmaları, primer tümöre, intratorasik veya ekstratorasik metastazlara, tümörün sistemik etkilerine, paraneoplastik sendromlara bağlı olabilir (34).

Yeni başlayan öksürük ya da kronik öksürükte değişiklik, hemoptizi, ağrı, non-spesifik göğüs ağrısı ya da vertebra, kosta, pelvik kemik metastazlarına bağlı ağrı olabilir. Lokal yayılıma bağlı endobronşiyal obstrüksiyon, atelektazi, post obstrüktif pnömoni, plevral efüzyon, rekürren laringeal sinir etkilenimine bağlı ses değişiklikleri, superior vena kava sendromu, Horner sendromu (ipsilateral pitozis, miyozis, inferior servikal ganglion ve paravertebral sempatik zincirin tutulumuna bağlı anhidrozis) görülebilir. Karaciğer metastazı varlığında kilo kaybı, beyin metastazı varlığında baş ağrısı, bulantı, kusma, nöbet, baş dönmesi, ya da bilinç değişikliği görülebilir (35).

Paraneoplastik sendromlar, tümörün immün-aracılı veya sekreteruar etkileri ile oluşan organ disfonksiyonudur. Akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %10-20'sinde görülür. Hastalıktan önce, hastalık sırasında ya da tanıyı takiben gelişebilir. Bir hastada paraneoplastik sendrom varlığında hastalığın metastatik olması gerekmez. Primer tümöre verilen tedavi ile kanser tedavi edilemese bile paraneoplastik semptomlar azalabilir, kaybolabilir (6). Akciğer kanserinde görülebilen paraneoplastik sendromlar Tablo 2.3'te görülmektedir.

2.4. Akciğer Kanserinde Tanı ve Evreleme

Akciğer kanseri tanısı konulan hastada, tedavi planının belirlenebilmesi, prognoz hakkında fikir sahibi olabilmek için evrelemenin yapılması gereklidir.

Evreleme için ayrıntılı öykü ve fizik muayene oldukça önemlidir. Ayrıntılı bir fizik muayene ile lenf nodu, cilt ve kemik metastazı fark edilebilir. Hastanın kanser tedavisinin alıp alamayacağını ve prognozunu öngörmede önemli bir parametre olan Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu belirlenir. Tablo 2.4'te Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ECOG performans skalası görülmektedir (36). ECOG performans durumu 0-1 olan hastalar, onkolojik tedavileri rahat tolere ederler (37). Ayrıca tüm hastalara tam kan sayımı, serum elektrolitleri, kalsiyum, kreatinin,

karaciğer fonksiyon testleri, LDH, albumin ve akciğer grafisi tetkiklerinin yapılması önerilir (6). Yapılan bu testler hastalığın yaygınlığı konusunda bilgi verebilir. Karaciğer fonksiyon testlerinin bozuk olması karaciğer metastazı varlığını, kalsiyum yüksekliği kemik metastazı varlığını düşündürür. Yine hiponatremi veya hiperkalsemi saptanması, paraneoplastik sendrom varlığına işaret edebilir.

Tablo 2.3: Akciğer kanserinde görülebilen paraneoplastik sendromlar (38, 39)

Sistemik	Anoreksi, kaşeksi, kilo kaybı, ateş, ortostatik hipotansiyon, nonbakteriyel trombotik endokardit, polimiyozit, sistemik lupus eritematozus
Endokrin/metabolik	Cushing Sendromu, hiperkalsemi, hiponatremi, hiperglisemi, hipertansiyon, akromegali, hipertiroidi, hiperkalsitoninemi, jinekomasti, galaktore, karsinoid sendrom, hipoglisemi, hipofosfatemi, laktik asidoz, hiperürisemi, hiperamilazemi
Kutanöz	Hipertrikozis lanuginosa, aktokeratoz, çomaklaşma, dermatomiyozit, eritema giratum repens, ekfoliyatif dermatit, hipertrofik pulmoner osteoartropati, derin ven trombozu (Trousseau sendromu), akantozis nigrikans, iktiyozis, palmoplantar keratoderma, eritema annulare centrifugum, florid kutanöz papillamatozis, pemfigus vulgaris, pruritus, Leser Trélat belirtisi, Sweet sendromu, vaskülit
Hematolojik	Anemi, polisitemi, hiperkoagulabilite, trombositopenik purpura, disproteinemi, lökositoz/ lökoeritroblastik reaksiyon, eozinofili
Nörolojik	Periferik nöropati, Lambert-Eaton miyastenik sendrom, nekrotizan miyelopati, serebral ensefalopati, görme kaybı, visseral nöropati
Renal	Glomerülopati, tübülointerstisyel bozukluklar

Tablo 2.4: Dünya Sağlık Örgütü-ECOG Performans Skalası

ECOG	
0	Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabiliyor.
1	Zorlu fiziksel aktivitelerde kısıtlanma var, ancak ayakta ve hafif işleri (hafif ev ve ofis işleri) yapabiliyor.
2	Ayakta ve kendi bakımını yapabiliyor, ancak herhangi bir işte çalışmıyor ve gündüz saatlerinin yarısından fazlasını ayakta geçirebiliyor.
3	Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin yarısından fazlasında yatıyor veya sandalyede oturuyor.
4	Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı

Akciğer kanseri düşündürülen klinik belirtileri olan kişilerde radyolojik incelemeler yapılır. Görüntüleme yöntemleri ile hastalığın yaygınlığı belirlenir. Akciğer kanseri olan hastaların hemen hepsinde akciğer grafisinde veya BT görüntülerinde anormal bulgular saptanır. Kitle, kavite, nodül, hiler genişleme, hilusun yer değiştirmesi, mediastende genişleme, mediasten kenar düzensizliği, kollaps, rezolusyonu geciken pnömonik konsolidasyon, lenfanjitik görünüm, lokalize amfizem, kemik lezyonları, lenfadenopati, plevral efüzyon, plevrada düzensizlik ve kalınlaşma görülebilir (40, 41).

Akciğer grafisi, incelemede ilk istenen tetkiktir, ancak radyolojik değerlendirme ve evreleme için yeterli değildir. Toraks BT incelemesi tümörün boyutu, yayılımı, mediastinal lenf nodu, göğüs duvarı ve mediastinal invazyonu, kemik ve srenal metastazı incelemesi için gereklidir (42). Toraks BT ile mediasten, göğüs duvarı invazyonu net ayırt edilemeyen olgularda MRG faydalı olabilir. Kranial metastaz şüphesi açısından değerlendirmede MRG, BT'den üstündür. Pozitron emisyon tomografi - bilgisayarlı tomografi (PET-BT) primer tümörün yaygınlığı, lenf nodu invazyonu, metastaz açısından değerlendirmede yardımcıdır (40). Klinik ve radyolojik bulguları olanlar kişilerde tanı için doku ya da sitoloji örneği incelemesi gereklidir.

KHDAK'li hastalarda yapılan çalışmalarda, evre IA ile IIIA(N1) arasında olan hastaların cerrahi tedaviden fayda gördüğü, evre IIIB ve evre IV olgularda yapılacak cerrahinin onkolojik tedaviye üstün olmadığı gösterilmiştir (43-45). Bu nedenle, Toraks BT ve PET-BT ile yapılan ve hastalığın N (lenf nodu) evresinin de muhtemel bir ameliyattan önce saptanması çok önemlidir. Mediastinal evreleme ile N2 veya N3 olan hastalar önceden saptanırsa, cerrahi rezeksiyonun sağkalım ve/ya rekürrens açısından yarar getirmeyeceği bu hastalarda gereksiz cerrahi yapılmasından kaçınılmış olur. Ayrıca, onkolojik bir tedavi (neoadjuvan KT/RT) sonrası cerrahi tedaviden fayda görebilecek olan, çoğu tek istasyonda saptanan mediastinal lenf nodu metastazı olan hastalar da ameliyat öncesi mediastinal evreleme ile bilinebilir. Bu hastalarda onkolojik tedaviden sonra, tedavi öncesi metastaz bulunan lenf nodlarında tümör ortadan kalkarsa ameliyatın sağkalım avantajı sağlayabildiği bildirilmiştir (43, 46).

Tedavi öncesi mediastinal lenf nodu evrelemesi görüntüleme teknikleri, endoskopik teknikler veya cerrahi tekniklerle yapılabilir. Görüntüleme tekniklerinden Toraks BT, akciğer kanseri evrelemesinde standart olarak, akciğer grafisinden sonraki ilk yöntem olarak kullanılmaktadır. Evrelemenin T (tümör boyut ve yayılımı) faktörünü göstermede çok değerlidir. Ancak BTde izlenen mediastinal lenf nodunun kısa çapının >1 cm olması, hastalık tutulumunu göstermede yeterli hassasiyet ve özgüllükte değildir. PET-BT ile mediastinal lenf nodu pozitifliği açısından %35'e ve negatiflik açısından %30'a kadar yanlış olabilmektedir (43, 47). Tümör <3 cm ise, akciğerin periferine yerleşmişse, adenokarsinom dışı bir patolojiye sahipse, PET-BT'de mediastinal lenf nodu tutulumu saptanmamışsa (kısa çapı <1 cm lenf nodlarında), ek bir mediastinal evreleme tetkikine gerek kalmaz (43, 48).

Akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda kliniğine göre tanının en az invazif yöntemle (balgam sitolojisi, torasentez, ince iğne aspirasyon biyopsisi, bronkoskopi ve TBNA-transbronşiyal iğne aspirasyonu) doğrulanması önerilmektedir. Eğer tanı için balgam sitolojisi gönderilmiş ve kanser saptanmamışsa ileri testler yapılmalıdır (49).

Radyolojik olarak mediastende geniş invazyonu olan ve ekstratorasik metastatik hastalık saptanmayan hastalarda tanı en az invazif ve en güvenli yöntemle (bronkoskopi ile TBNA, endobronşiyal ultrason kılavuzlu iğne aspirasyonu (EBUS-TBNA), endoskopik ultrason kılavuzlu iğne aspirasyonu (EUS-TBNA), transtorasik iğne aspirasyonu (TTİAB), veya uygulanabilir cerrahi yöntemlerden biriyle servikal mediastinoskopi, video-yardımlı mediastinoskopik lenfadenektomi (VAMLA), transservikal ilerletilmiş mediastinal lenfadenektomi (TEMLA), video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS), mediastinostomi ve ilerletilmiş mediastinoskopi doğrulanmalıdır (43, 49).

Tek ekstratorasik bir bölgede metastaz şüphesi olan hastalarda doku tanısı için bölge uygunsa metastatik alandan ince iğne aspirasyonu veya biyopsi yapılabilir. Birçok uzak bölgede metastaz şüphesi olan ancak biyopsinin teknik olarak zor olacağı hastalarda primer akciğer lezyonundan en az invazif yöntemle tanı elde edilmelidir (49).

Örneklenebilir plevral efüzyonu olan akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda plevral sıvının nedeninin saptanması için torasentez önerilir. Plevral sıvı sitolojisi negatif gelirse, ikinci kez torasentezle sitoloji örneği gönderilebilir veya plevra biyopsisi [görüntüleme (USG/BT) aracılı plevra biyopsisi, medikal veya cerrahi torakoskopi] yapılabilir. Toraks BT’de plevral kalınlaşma, plevral nodül/ kitle görülürse plevra biyopsisi için öncelikle görüntüleme aracılı iğne biyopsisi tercih edilebilir. Santral lezyonu olan hastalarda tanı için bronkoskopi önerilir. Bronkoskopi sonuçları tanısız olmazsa periferik lezyonlarda, merkezin imkânlarına göre, radyal EBUS ve elektromanyetik navigasyon bronkoskopi yöntemleri denenebilir. Bu yöntemler mevcut olmadığı zaman periferik lezyonu olan kanser şüphesi olan hastalarda TTİAB yöntemi kullanılabilir. Sitoloji (balgam, TTİAB, TBNA, plevral sıvı) sonucu KHDAK olarak sonuçlanmışsa, mümkünse histolojik tipin ayrımı ve gerekebilecek ileri moleküler testler için yeterli doku örneği alınması önerilir. Sitoloji ile hatalı KHAK tanı olasılığı nedeniyle hastada klinik ve seyir KHAK ile uyumlu değilse kesin hücre tipinin belirlenmesi için ileri inceleme önerilir (49). Palpabl supraklavikular, servikal lenf nodu olan hastalarda ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sıklıkla tanıya yardımcı olur (6).

2.5. TNM Evrelemesi

Akciğer kanseri evrelemesi için TNM (tümör, nod, metastaz) evrelemesi kullanılmaktadır. Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) tarafından yayınlanan 8. TNM evrelemesi Ocak 2017’de kullanılmaya başlanmıştır (43). Akciğer kanseri evrelemesi Tablo 3’te görüldüğü üzere farklı şekillerde yapılabilir. En sık klinik ve patolojik evreleme kullanılır (50).

Tablo 2.5: Akciğer Kanseri Evreleme Tipleri (50)

c	Klinik	Tedavi öncesinde ulaşılabilir yöntemler kullanılarak (fizik muayene, görüntüleme yöntemleri, bronkoskopi, mediastinoskopi vs.) yapılan evreleme
p	Patolojik	Rezeksiyon sonrası histopatolojik değerlendirme ile yapılan evreleme
y	Yeniden	Bir kısım ya da tüm tedavi sonrası yeniden evreleme
r	Rekürrens	Nüks tümörlerde yapılan yeniden evreleme
a	Otopsi	Akciğer kanserli hastada postmortem evrelendirme

Tablo 2.6: 8.TNM Evrelemesine Göre TNM Tanımları (51)

Primer Tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor veya balgamda ya da bronş lavajında malign hücrelerin varlığı ile ispat edilen ancak görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile saptanamayan tümör
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	En geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan (örn: ana bronşta olmayan) tümör
	Yüzeyel yayılım gösteren, invaziv komponenti bronş duvarı ile sınırlı nadir tümörler, ana bronşun proksimaline kadar uzansalar bile, T1a olarak sınıflandırılırlar.
T1a(mi)	Minimal invaziv adenokarsinoma
	≤ 3 cm, lepidik paterni baskın soliter adenokarsinom, herhangi bir odakta invazyon ≤ 5 mm
T1a	En geniş çapı ≤ 1 cm olan tümör
T1b	En geniş çapı > 1 cm ancak ≤ 2 cm olan tümör
T1c	En geniş çapı > 2 cm ancak ≤ 3 cm olan tümör
T2	En geniş çapı > 3 cm ancak ≤ 5 cm veya şu özelliklerden en az birini içeren tümör* — Karinaya olan uzaklığına bakılmaksızın ana bronş tutulumu var (karina tutulumu yok) — Visseral plevraya invazyonu mevcut — Hiler bölgeye uzanan, akciğerin bir kısmını veya tümünü içeren atelektazi veya obstrüktif pnömoni oluşturan tümör (*bu özelliklerden birine sahip bir T2 tümör eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; Eğer > 4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.)
T2a	En geniş çapı > 3 cm ancak ≤ 4 cm olan tümör
T2b	En geniş çapı > 4 cm ancak ≤ 5 cm olan tümör
T3	En geniş çapı > 5 cm ancak ≤ 7 cm olan tümör veya Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, pariyetal plevradan herhangi birini direkt invaze eden tümör veya aynı lobda ayrı nodül(ler)i olan tümör
T4	> 7 cm tümör veya Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar(aort, süperior vena kava, inferior vena kava, ana pulmoner arter), trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze tümör veya aynı tarafta farklı lobta ayrı tümör nodül(ler) bulunması

Bölgesel Lenf Nodları (N)(43, 51)

Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler lenf nodlarına ve/veya intrapulmoner lenf nodlarına metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu metastazı
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikular lenf nodu metastazı

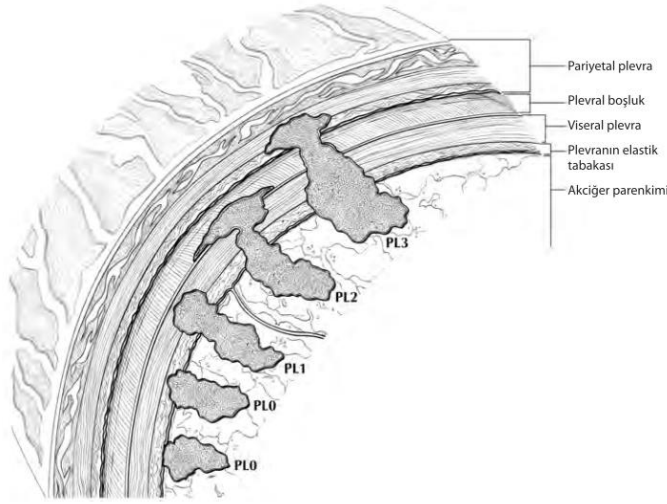
Uzak Metastaz (M) (43, 51)

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Karşı akciğerde ayrı tümör nodül(leri), tümör ile birlikte plevral veya perikardiyal nodüller veya malign plevral (veya perikardiyal) efüzyon**
M1b	Tek ekstratorasik organda tek metastaz (Bölgesel olmayan tek lenf nodu metastazı dahil)
M1c	Tek veya multiple organda multiple ekstratorasik metastaz

** Akciğer kanserine eşlik eden çoğu plevral (ve perikardiyal efüzyon) tümöre bağlıdır. Ancak az sayıda hastada, plevral (perikardiyal) sıvının birden fazla sitopatolojik incelemesi negatif olabilir ve sıvı non-hemorajik ve eksüdatif olmayan vasıfa saptanabilir. Bu durumda klinik kararda sıvının tümör ile ilişkisiz olduğunu düşündürür ise efüzyon evrelemede göz önüne alınmayabilir ve hastada M0 kabul edilir.

Tümör boyutunun belirlenmesinde önemli bir durum da tamamı solid olmayan ya da buzlu cam opasitesi şeklindeki tümörlerin değerlendirilmesidir. Bu tümörler çoğunlukla adenokarsinomlardır. 2015'te Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan adenokarsinom patolojik sınıflaması değişikliklerinden sonra adenokarsinoma in situ (AIS), minimal invaziv adenokarsinom (MIA) ve lepidik predominant adenokarsinomun (LPA) evrenmesi için IASLC önerilerde bulunmuştur.

Klinik değerlendirmeler ince kesit BT kesitlerinde solid ve buzlu cam opasiteleri dikkate alınarak yapılmaktadır. Klinik T kategorileri, buzlu cam opasitesine lepidik kısmın, solid bileşenin de invaziv komponenti gösteren patolojik bulgu olduğu varsayılarak yapılmaktadır. Ancak son patolojik değerlendirme ile evrelemede net sonuca varılabilir (43).



Şekil 2.2 Plevral invazyonun derecelendirilmesi (5)

Eğer tümör elastik membranı aşmaz ise PL0 olarak tanımlanır. Elastik membranı tamamen geçti ise PL1 olarak tanımlanır ve viseral plevra yüzeyine uzandı ise PL2 olarak kabul edilir. Tümörün pariyetal plevraya uzanımı PL3 olarak tanımlanır (5).

Bölgesel Lenf Nodları

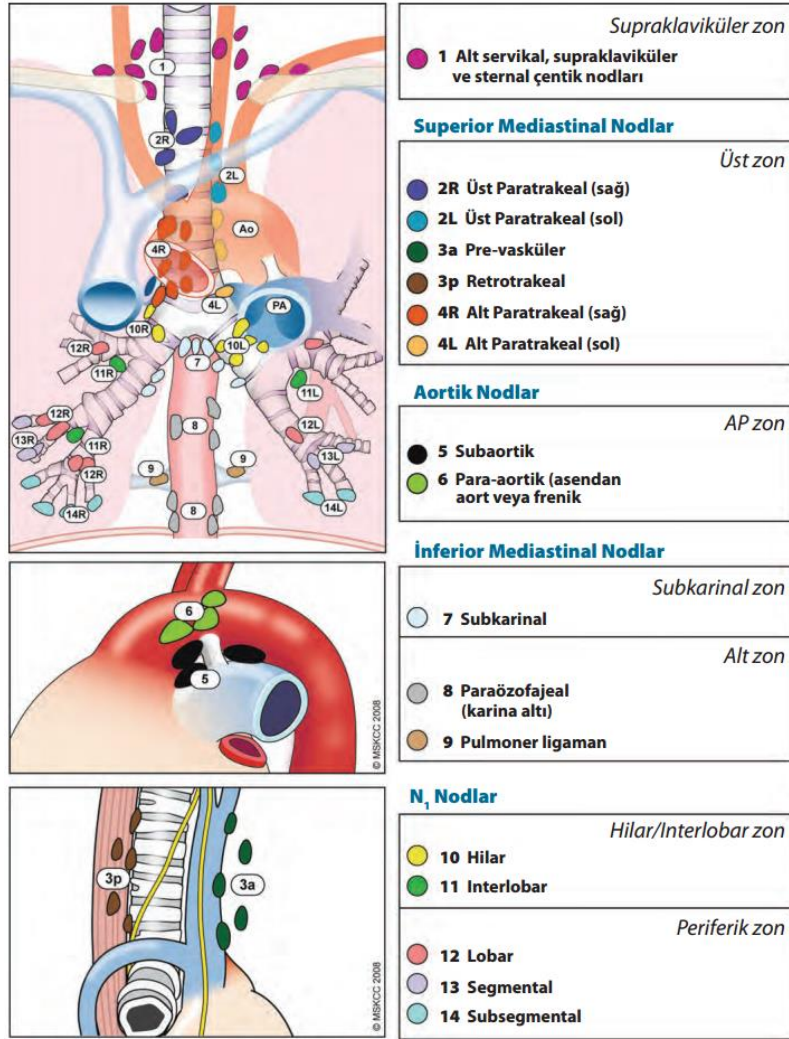
Bölgesel lenf nodları supraklavikular bölgeden diyaframa kadar uzanır. Günümüzde, akciğer kanseri tarafından potansiyel olarak tutulabilecek lenf nodlarını tarif etmek üzere IASLC'nin önerdiği lenf nodu haritasının kullanılması önerilmektedir (5).

Uzak Metastaz Bölgeleri

Akciğer kanseri vücutta herhangi bir bölgeye metastaz yapabilir. Ancak en sık metastaz bölgelerini beyin, kemikler, adrenal bezler, karşı akciğer, karaciğer, perikard, böbrekler ve subkütan doku oluşturur (5).

Akciğer kanseri 8. TNM evreleme sistemine göre önerilen evre grupları tablo 2.7'de gösterilmektedir.

Küçük hücreli akciğer kanseri de TNM sınıflamasına göre evrelenmektedir. Ancak KHAK için sıklıkla kullanılan evreleme sistemi Veterans evreleme sistemidir. Tablo 2.8'de KHAK'te kullanılan Veterans evreleme sistemi gösterilmektedir (52).



Şekil 2.3 IASLC lenf nodu haritası (5)

Tablo 2.7: 8. TNM evreleme sistemine göre önerilen evre grupları (53)

	N0	N1	N2	N3	M1a Herhangi N	M1b Herhangi N	M1c Herhangi N
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

Tablo 2.8: Küçük hücreli akciğer kanserinde Veterans evreleme sistemi (52)

Sınırlı Hastalık	Bir hemitoraksa sınırlı tümör; aynı ya da karşı tarafa hiler, mediastinal ve supraklaviküler lenf nodu metastazı. Çok yaygın multiple tümör nodülleri veya tümör/nod hacmi olan, tolere edilebilir bir radyasyon planının aşan T3-T4 hariç. (TNM'ye göre evre I, II, III)
Yaygın Hastalık	Sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör (TNM' göre evre IV)

2.6. Tümör Belirteçleri

Tümör belirteçleri, ilgili tümör veya doku tarafından salınan maddelerdir. Tümör belirteçleri hücre içinde, yüzeyinde bulunabileceği gibi bazıları dolaşıma katılarak serumda saptanabilir (54-56). Tümör belirteçleri hormon, reseptör, onkofetal antijen, tümör ilişkili antijenler, enzim, karbonhidrat, metabolit, immunoglobulin, protein ve gen yapısında olabilir (57). Bu maddeler, hastanın doku, kan veya diğer vücut sıvılarında biyokimyasal veya immünokimyasal yöntemlerle, kalitatif ya da kantitatif olarak (radyoimmunoassay ve/veya enzim immünoassay) ölçülebilir. Hücre membranında veya sitoplazmasında bulunanlar ise immünohistolojik veya immünositolojik yöntemlerle (immünofluoresans, immünoperoksidaz ve akım sitometresi) saptanabilmektedir. Kromozomal değişiklikler ise moleküler tanısal testlerle saptanmaktadır (55, 56).

Tümör belirteçleri de klinisyene diğer bulgu ve test sonuçları ile birlikte yardımcı olan testlerdir. Klinikte risk belirlenmesi, erken kanser taraması, prognozun belirlenmesi, tedavi seçimi ve hastalık rekürrensi ya da progresyonu için takip aşamasında tümör belirteçleri kullanılmaktadır (55). Ancak çoğu tümör belirteci normal veya benign durumlarda da yükselebilmektedir, kanser tanısını koydurmak için yeterince özgül değildir, çoğu bir tümöre özgül değildir (57).

İdeal tümör belirteci o tümör için özgül olmalı, minimum yanlış pozitif ve yanlış negatif değerlere sahip olmalı, hastalığın yaygınlığını ve tedaviye yanıtını gösterebilir olmalıdır (57). Günümüzde akciğer kanseri tanısında henüz rutin pratikte serumdan ölçülen bir tümör belirteci kullanılmamaktadır. Ancak özgül ve duyarlı tümör belirteçlerinin geliştirilmesi için çalışmalar yapılmaktadır (56).

Kromogranin A (CgA): Nöronal ve nöroendokrin hücrelerden salınan asidik, hidrofilik bir proteindir. Karsinoid tümör, gastrinomalara, nöroblastom ve KHAK gibi nöroendokrin tümörlerde serum düzeyleri yükselmektedir (58). Gastrointestinal hastalık, böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalıkları gibi durumlarda da yüksek seviyeler saptanabilir (59-61). Proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımı ile CgA değerleri artabilir. Bu nedenle ölçümden önce en az 2 hafta süre ile PPI kullanımının kesilmesi önerilmiştir (62, 63). Nöroendokrin tümörlü hastalar ve benign hastaların serum CgA düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada CgA'nın nöroendokrin tümörleri ayırt etmede duyarlılığı %85,8 ve özgüllüğü %98,5 saptanmıştır (64). Poliklonal anti-CgA antikorları kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışılan CgA pozitifliğinin KHAK için duyarlılığı %39 olarak bulunmuştur. CgA ölçümlerinin KHAK'de tümör yükü ve sürvi ile ilişkili olduğu gösterilmiş, iyi bir prognostik belirteç olabileceğine dair çalışmalar vardır (65-67). Yeni tanı almış 97 KHAK hastasında CgA, ProGRP, NSE düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada yüksek CgA, ProGRP ve NSE düzeyleri ile sağkalım arasında anlamlı negatif bir ilişki bulunmuştur. Bu nedenle bu belirteçlerin KHAK'de prognozu tahmin etmede yardımcı olabileceği düşünülmüştür (68).

Nöron spesifik enolaz (NSE): Enolaz, fosfopürivat hidrolaz olarak da bilinen bir glikolitik enzimdir. NSE ise nöronal dokuda ve diffüz nöroendokrin sistem ve amin öncül alım ve dekarboksilasyon (APUD) doku hücrelerinde bulunur. NSE, nöral ve nöroendokrin kökenli pek çok tümör tipinde (KHAK, feokromasitoma, nöroblastom, APUDoma), dejeneratif santral sinir sistemi hastalıklarında yüksek seviyelerde bulunabilmektedir (69). KHAK'de saptanan bir diğer nöroendokrin kökenli belirteçtir (56, 69).

Nöral veya nöroendokrin akciğer hücrelerine direkt hasar ya da lokal hipoksi gibi durumlar varlığında NSE'nin benign akciğer hastalıklarında serum düzeylerinin yükselebileceği belirtilmiştir (70, 71). Benign akciğer hastalığı olanların %4'ünde serum düzeylerinin yüksek olduğu belirtilmiştir (72). NSE'nin serum düzeylerinin KHAK'de benign akciğer hastalıkları ve KHDAK'den yüksek olduğu bildirilmiştir (73). Yapılan çalışmalar NSE'nin KHAK için duyarlılığı farklı oranlarda bildirilmekle birlikte, genel olarak sınırlı hastalık için %20–42, yaygın hastalık içinse

%62–81 olarak rapor edilmiştir. KHAK’de tanı anında hastaların %73-81’inde NSE yüksek bulunmuştur (72, 74). Bir çalışmada NSE belirtecinin KHAK tanısında duyarlılığının %74, özgüllüğünün %83 olduğu bildirilmiştir (72). KHAK’de NSE’nin tanısal duyarlılığı, Cyfra 21.1 gibi diğer tümör belirteçlerine kıyasla daha üstün bulunmuştur (75-78). NSE’nin KHAK’de progresif hastalığı tanımda ve tedaviye cevabı değerlendirmede değerli olduğu bildirilmiştir. NSE seviyelerinin evre ile ilişkili olduğu, hastalık progresyonu için prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir (67, 79). KT sonrasında tedavi yanıtı ile NSE seviyeleri düşebilir (74, 80). Nüks hastalığı saptamadaki değeri kanıtlanmamıştır. Dokuda NSE boyamasının KHAK ve diğer karsinom tiplerini ayırt etmede yararlı olabileceği bilinmektedir (56). KHDAK’de de hastaların serum NSE düzeylerinin yükselebildiği, serum NSE düzeylerinin sağkalım ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (81).

Progastrin releasing peptide (ProGRP): Gastrin salgılayıcı peptid (GRP), ilk defa mideden izole edilmiş, 27 aminoasitten oluşan peptid yapıda bombesin-benzeri bir hormondur. GRP, beyin, gastrointestinal sistem ve akciğer dokusunda bulunur. Nörotransmitter, parakrin hormon ve büyüme faktörü fonksiyonları vardır. GRP’nin nöroendokrin kaynaklı dokulardan ve KHAK hücreleri tarafından da sık sık üretildiği ve KHAK’de otokrin büyüme faktörü olduğu bildirilmiştir (82, 83). GRP, KHAK’yi tanımda faydalı bir tümör belirteci olarak değerlendirilmiştir, fakat aşırı instabilitesi nedeniyle ölçümü mümkün olmamıştır. Bunun yerine, GRP’nin öncü molekülü olan ProGRP ölçümü için bir tetkik geliştirilmiştir ve serum ProGRP seviyelerinin ölçümünün KHAK için güvenilir bir belirteç olduğu bulunmuştur (84-87). Yükselmiş ProGRP seviyeleri, KHAK, karsinoidler, nöroendokrin özellikleri taşıyan farklılaşmamış büyük hücreli akciğer karsinomları, medüller tiroid karsinomu (88), diğer nöroendokrin hastalıklar (88) ve nöroendokrin özellikler taşıyan androjenden bağımsız prostat kanseri gibi birçok nöroendokrin kaynaklı tümör türünde bildirilmiştir (89, 90). Dolaşımda saptanan ProGRP seviyelerinin KHAK’nin benign hastalıklardan ayırımında en duyarlı belirteç olduğu (87, 91), KHAK ve KHDAK ayırıcı tanısında faydalı olduğu bildirilmiştir (92, 93). Akciğer kanserinin histolojik tanısında, ProGRP’nin serum NSE ile ek bilgi sağlayabileceği bildirilmiştir (92, 94). ProGRP düzeylerinin KHAK’nin erken evresinde de yükseldiği

bildirilmiştir (95). Tedavi yanıtının takibi ve nüks hastalığın teşhisinde ProGRP'nin yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (87, 94, 96-98).

Sağlıklı bireylerde serum ProGRP düzeylerinin normal olduğu bildirilmiştir (99, 100). ProGRP serum konsantrasyonlarının, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yükseldiği gözlenmiştir (96, 101). Bilinen akciğer veya böbrek hastalığı olmayan 194 bireyden alınan eş zamanlı serum ve plazma örneklerinin test edildiği bir çalışmada sağlıklı deneklerin %95,4'ünün serum örneğinde ProGRP düzeyi ≤ 63 pg/mL ölçülmüştür. Serum değerlerinin ortanca ölçümü 36,7 pg/mL olarak hesaplanmıştır. Bir çalışmada sağlıklı bireylerden alınan 100 serum örneğinin %95'inin $\leq 37,7$ pg/mL değere sahip olduğu bildirilmiştir (102).

Bir çalışmada ProGRP serum eşik değeri 84 pg/mL olarak belirlendiğinde KHAK'yi KHDAK'den ayırmada duyarlılığının %78,3, özgüllüğünün %95 olduğu bulunmuştur (99). ProGRP serum üst sınırı 63 pg/mL olarak kabul edildiğinde KHAK'yi göstermede duyarlılığın %85,7, özgüllüğün %90,2, pozitif prediktif değer (PPV) %72,5, negatif prediktif değer (NPV) %95 olduğu bulunmuştur.

Skuamoz hücreli karsinom antijeni (SccAg): İlk olarak 1977'de Kato ve Torigoe tarafından tanımlanan bir tümör antijeni olan tümör asosiyat antijen-4 (TA-4)'ün bir alt fraksiyonudur (103). Tümör ilişkili antijen olarak serviks kanserinden izole edilmiş glikoproteindir. Daha sonra apoptotik hücre ölümünü inhibe eden bir hücre içi proteaz inhibitörü olarak tanımlanmıştır. Tümör invazyonunu kolaylaştırarak tümör hücrelerinin metastazını sağladığı belirtilmiştir (104). SccAg düzeyi, her türlü skuamöz hücreli kanserde (baş-boyun, larinks, akciğer, özefagus, cilt, serviks uteri skuamöz hücreli kanserleri gibi) yüksek saptanabilmektedir (105-110). Serviks kanserinde SccAg'nin duyarlılığı evre I hastalıkta %29, evre IV hastalıkta %89 olarak bulunmuştur (111).

SccAg seviyeleri, genel olarak daha ileri evre kanserlerde yüksek saptanmıştır (112). Erken evrelerde seviyeleri yüksek bulunmadığı için tarama amaçlı kullanımı önerilmemiştir (56). SccAg düzeylerinin yüksek saptanması kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (56). Seri ölçümlerin, tedavi yanıtı, rezidüel hastalık ve hastalığın nüksü için bir gösterge olabileceği belirtilmiştir (56, 105-110). Serum SccAg düzeylerinin incelendiği bir çalışmada serum düzeyleri sağlıklı bireylerin

(n=180) %98'inde ≤ 2 ng/mL (113), başka bir çalışmada %96'sında $\leq 1,5$ ng/mL olarak bulunmuştur (114). Serum SccAg düzeylerinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada, tüm akciğer kanserli hastaların %27,8'inde, adenokarsinomlu hastaların %17,6'sında, skuamoz hücreli kanserlilerin %47,6'sında, KHAK hastalarının ise %6,7'sinde yükseldiği bulunmuştur (115).

SccAg değerlerinin >2 ng/ml olmasının %95 olasılıkla KHDAK'yi desteklediği belirtilmiştir (116, 117). Akciğer hastalıklarında SccAg pozitifliği KHDAK ile ilişkilendirilmiştir. Ancak mikst tümörlerde, pulmoner enfeksiyonlar, cilt hastalıkları, böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi durumlarda da SccAg yüksek bulunabilir. Renal yetmezlik veya mikst hücre tipi olmadığı sürece SccAg'nin pozitif bulunması KHDAK tanısını güçlendiren bir kriter olarak kabul edilmiştir (56).

Human Epididimis Protein 4 (HE4): Tripsin inhibitörü özellikleri taşıdığı düşünülen “whey asidik dört –disülfür core” (WFDC) proteinleri ailesindedir (118). HE4, ilk defa distal epididim epitelinde tespit edilmiş ve bir proteaz inhibitörü olduğu düşünülmüştür (119, 120). Daha sonra HE4'ün, solunum ve üreme dokularının epiteli dâhil bazı normal dokularda ve over kanseri dokusunda görüldüğü bildirilmiştir (121-126). Dokuda bulunmasının yanı sıra, HE4, over kanserli hastaların serumunda da yüksek tespit edilmiştir (127). Serum HE4 düzeyleri, akciğer, endometriyum, meme kanserinde ve daha nadir olarak da mide, pankreas, transizyonel hücreli kanserde yükselebilmektedir (128). Yapılan bir çalışmada serum HE4 seviyelerinin KHDAK'de (%90), KHAK'de (%88,9) ve over kanserinde (%44,4) yükseldiği görülmüştür. Akciğer kanserini sağlıklı bireylerden ayırt etmede duyarlılığı %89,8, özgüllüğü %100 olarak bulunmuştur (129). Yapılan bir metaanalizde akciğer kanserli hastaların %72'sinde HE4'ün yükseldiği, akciğer kanseri olmayanların %85'inin düşük HE4 serum değerleri olduğu belirtilmiştir (128). HE4, akciğer kanserini sağlıklı bireylerden ve tüberkülozdan ayırt etmede faydalı bulunmuştur (130). Başka bir çalışmada akciğer kanserli hastaları benign akciğer patolojilerinden ayırmada HE4 belirtecinin duyarlılığı %73,5, özgüllüğü %85 olarak bulunmuştur. İleri evrelerde (Evre III-IV) HE4 artış oranı, erken evrelere (Evre I-II) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (131). Yüksek serum HE4 seviyelerinin KHDAK'de, adenokarsinomda kötü prognoz göstergesi olabileceği

belirtilmiştir (132-134). KHAK'li hastalarda da HE4 serum düzeyleri araştırılmış, KHAK'yi sağlıklı bireylerden ayırmada duyarlılığı %69,4 ve özgüllüğü %78,5 bulunmuştur (135).

Sitokeratin fragman 19 (Cyfra 21-1): Sitokeratin 19, en az yirmi farklı sitokeratin polipeptidinden oluşan ailenin üyesidir. Sitokeratinler, epitelyum hücrelerinin arasındaki filament yapısına şekil verir (136, 137). Sitokeratin filamentleri, proteolitik degradasyondan sonra soluble sitokeratin fragmanları oluşur ve vücut sıvılarına karışır (77, 138-140). Cyfra 21-1, insan serum ve plazmasında bulunan insan sitokeratin fragman 19'un kantitatif tespiti amaçlı kullanılan bir kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkikidir. Sitokeratin fragman 19 serum seviyeleri, akciğer kanserli (76, 77, 141-143) ve diğer kanserli (örn. mesane kanseri (75)) hastalarda yükselir. Sağlıklı bireylerin %95'inde serum Cyfra 21-1 düzeylerinin $\leq 2,08$ ng/mL olduğu bulunmuştur (144). Cyfra 21-1 serum düzeyleri akciğer kanserinde, özellikle KHDAK'de yükselmektedir (142). Cyfra 21-1 düzeylerinin benign hastaların %11'inde yükseldiği bildirilmiştir (145). Literatürde akciğer kanseri tanısında duyarlılığı %43-76, özgüllüğü %89-95 arasında değişmektedir (75, 145). KHDAK hastalarında en yüksek duyarlılığa sahip olan tümör belirtecinin Cyfra 21-1 olduğu belirtilmiştir (87). Bir çalışmada %95 özgüllük için Cyfra 21-1'in duyarlılığının akciğer kanseri için %61, KHDAK için %64, skuamoz hücreli kanser için %79, adenokarsinom için %54 olduğu bulunmuştur (75). Cyfra 21-1 seviyeleri skuamoz hücreli karsinom hastalarında en yüksektir ve Cyfra 21-1'in akciğer kanserinin histolojik teşhisinde yardımcı olabileceğini düşündürmektedir, serum düzeyleri hastalığın evresi ile ilişkilidir (56, 117, 146). KHDAK hastalarında yapılan bir çalışmada Cyfra 21-1 değerlerinin tümör evresi ile bağımlı olduğu, ileri evre (T3, T4) hastalığı olanlarda serum Cyfra 21-1 değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (147).

Cyfra 21-1'in tümör yanıtının takibi ve akciğer kanseri tedavisi sırasında sağkalım tahmininde bir araç olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir (148-150). Cerrahi sonrası rekürrens açısından takip edilen hastalarda serum Cyfra 21-1 düzeylerinin rekürrens saptanan hastalarda yükseldiği saptanmıştır. Bu nedenle serum Cyfra 21-1 ölçümünün takipte faydalı olabileceği öne sürülmüştür (142).

Ayrıca serum Cyfra 21-1 seviyeleri yüksek olanlarda, normal olanlara göre sağkalımın daha kısa olduğu izlenmiştir (147).

Bahsedilen tümör belirteçlerinin birlikte kullanımı, akciğer kanseri tanısında ve tiplendirmesinde, belirteçlerin tek başına olan tanısal değerlerine üstünlük sağlayabilmektedir. KHAK ve KHDAK hastalarında SccAg, Cyfra 21-1, NSE ve ProGRP'nin serum düzeylerinin incelendiği bir çalışmada belirteçlerin tek başına kullanımına göre birlikte kullanıldığında tanısal değerlerinin arttığı belirtilmiştir. Belirteçler birlikte kullanıldığında duyarlılığının %88,5, özgüllüğün %82, NPV %83,7, PPV %87,3 olduğu bulunmuştur. Radyolojik nodül çapı < 3 cm olanlarda bu panelin NPV'si %71,8 bulunmuştur. NSE ve ProGRP'nin birlikte kullanımının KHAK'yi KHDAK'den ayırmada yardımcı olabileceği belirtilmiştir (151). Bir diğer çalışmada NSE ve ProGRP'nin birlikte kullanımının KHAK için %88 duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir (152).

ProGRP, SccAg, Cyfra 21-1 ve NSE serum düzeylerinin akciğer kanseri şüphesi olan ve akciğer kanserli hastalarda prospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada tümör belirteçleri, benign hastalıklarda büyük oranda normal bulunmuştur. Skuamoz hücreli tümörlerde SccAg ve Cyfra 21-1'in, KHAK'de ProGRP ve NSE'nin anlamlı olarak yükseldiği görülmüştür. Çalışmada serum SccAg düzeyi >2 ng/ml olan hastaların tümünün KHDAK; SccAg düzeyi <2 ng/mL olup ProGRP düzeyi >100 pg/ml ve NSE >35 ng/ml olan hastaların KHAK patolojisine sahip olduğu bildirilmiştir. Testlerin KHDAK'yi KHAK'den ayırmada duyarlılığının %76,7, %79,5 ve özgüllüğünün %97,2 ve %99,6 olduğu bulunmuştur (153).

Pulmoner kitlesi olan hastalarda yapılan bir çalışmada Cyfra 21-1 ve SccAg'nin KHDAK'de benign pulmoner hastalıktan daha yüksek olduğu bulunmuştur. SccAg, CEA ve Cyfra 21-1 yüksekliğinin bir arada bulunması erken evre KHDAK'yi pulmoner kitle gibi prezente olan benign pulmoner hastalıklardan ayırmada yardımcı olabileceği bildirilmiştir. Tümör belirteçlerinin birlikte kullanımı ile %91,3 duyarlılık ve %86,7 özgüllük elde edildiği belirtilmiştir (154).

Pulmoner nodülü olan 660 hastanın postoperatif histopatolojisine göre benign ve akciğer kanseri grubuna ayrıldığı bir çalışmada SccAg, Cyfra 21-1 ve NSE

ölçümleri yapılmıştır. SccAg, Cyfra 21-1 ve NSE belirteçleri, akciğer kanserli grupta daha yüksek bulunmuştur. Herbir tümör belirtecinin ROC analizleri yapıldığında tanısal güçleri tek başlarına düşükken, belirteçler birlikte değerlendirildiğinde tanısal değerin arttığı belirtilmiştir (155).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma prospektif olarak planlanmış ve çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (17.09.2014 tarih, GO 14/456–10 no’lu karar) (Ek 1). Etik kurul onamı alındıktan sonra, çalışma döneminde hasta ve kontrol grubundan yazılı aydınlatılmış onam (Ek 2) alınarak veriler ve serum örnekleri toplanmıştır. Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje kodu: 014D12101003–818). Ayrıca kitlerin bir kısmı Abbott firması tarafından hibe edilmiştir.

3.1. Hastaların Seçimi:

Araştırmaya Ekim 2014 –Ekim 2016 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı’nda akciğer kanseri tanısı konulan 99 hasta ve kontrol grubu olarak benign akciğer hastalığı olan 30 hasta dahil edildi. Hastaların tanı anında yaşı, cinsiyeti, telefon bilgileri, hastalığın histopatolojik alt tipi ve klinik bilgileri kaydedildi.

Araştırmaya dâhil edilme kriterleri:

1. 18 yaşından büyük
2. Yeni tanı almış, herhangi bir tedavi (KT, RT, cerrahi) uygulanmamış, histopatolojik alt tipi ayrımı yapılmış, primer akciğer kanserli (KHAK, skuamoz hücreli karsinom, adenokarsinom) olgulardan çalışmaya dâhil olmayı kabul edenler
3. Benign akciğer hastalığı olan ve herhangi bir malignite öyküsü olmayan, çalışmaya dâhil olmayı kabul eden bireyler

Araştırmaya dâhil edilmeme kriterleri:

1. Çalışmaya dâhil olmayı kabul etmeyenler
2. Daha önce herhangi bir kanser nedeni ile tedavi görmüş hastalar
3. Renal yetmezliği olanlar
4. Proton pompa inhibitörü tedavisi almakta olup tedaviye iki haftalık ara vermesi uygun olmayanlar
5. Histopatolojik alt tipi ayrımı net yapılamayan, klinik bilgisine ulaşılamayan hastalar

3.2. Evrelendirme

KHDAK'li hastaların evrelemesi için 8. TNM evrelemesi, KHAK'li hastalar için Veterans evreleme sistemi kullanıldı. Evreleme cerrahi yapılan hastalarda patolojik olarak, cerrahi yapılmayan olgularda klinik olarak (bronkoskopi, toraks BT, PET-BT, Beyin MRG, toraks MRG, tüm vücut kemik sintigrafisi gibi tetkiklerin sonuçlarına dayanılarak) yapıldı.

3.3. Kan örneklerinin toplanması

CgA, NSE, ProGRP, SccAg, Cyfra 21-1 ve HE4 ölçümleri için hasta ve kontrol grubundan bir adet biyokimya tüpüne, bir adet de EDTA'lı tüpe olmak üzere toplamda iki tüp, yaklaşık 5cc periferik venöz kan örneği alındı. Alınan örneklerden plazma ve serum elde edilmesi için 10 dakika boyunca 2500 rpm'de santrifüj edildi. Elde edilen plazma ve serum örnekleri ölçümler yapılana dek eppendorf tüplerde -80°C' de saklandı.

3.4. CgA, NSE, ProGRP, SccAg, Cyfra 21-1 ve HE4 ölçümleri

Örnekler çalışılmadan önce +4°C'de çözüldü. Cyfra 21-1, HE4, ProGRP, SccAg düzeyleri "Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay (CMIA)" yöntemi ile (Architect i2000SR, Abbott) ölçüldü. Cyfra 21-1 için ölçüm aralığı 0,50-100 ng/mL (normal değer $\leq 2,08$ ng/mL), HE4 için ölçüm aralığı 20-1500 pmol/L (normal değer ≤ 70), ProGRP için ölçüm aralığı 3-5000 pg/mL, (normal değer ≤ 63 pg/mL), SccAg için ölçüm aralığı 0,1-70 ng/mL (normal değer $\leq 1,5$ ng/mL) olarak kaydedildi. CgA düzeyleri otomatik immunoanalizör, "Time Resolved Amplified Cryptate Emission" (TRACE™) yöntemi ile (Kryptor compact plus, Thermo fisher) ölçüldü. CgA için ölçüm aralığı 0,1-101,9 ng/mL (normal değer $\leq 84,7$ ng/mL) olarak kaydedildi. NSE düzeyleri, elektrokemiluminesan immunoassay (ECLIA) yöntemi ile (Cobas E, Roche) ölçüldü. NSE için ölçüm aralığı 0,05-370 ng/mL (normal değer ≤ 17 ng/mL) olarak kaydedildi.

3.5. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS yazılım programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kanser ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalar sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis ve ANOVA testi; kesikli değişkenler için Ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Tümör belirteçlerinin hastalık evresiyle ilişkisi için Spearman korelasyon analizi yapıldı. ROC eğrisi yardımıyla biyobelirteçlerin tanısal etkinliği, AUC değerleri hesaplandı. Belirteçlerin duyarlılıkları ve özgüllükleri hesaplandı. Belirteçlerin tek başına ve birlikte kullanıldığı zaman elde edilen duyarlılıkları ve özgüllükleri hesaplandı, bunların anlamlılığı “Youden indeksi” kullanılarak kontrol edildi. Youden indeksi, özgüllük+duyarlılık-1 formülü ile hesaplandı. Veriler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak belirtildi. Tüm istatistikler için $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 99 akciğer kanserli hastanın %82,8'i (n=82) erkek, %17,2'si (n=17) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 63,9 ±9,6 (27–82) yıld. Kontrol grubuna alınan benign akciğer hastalığı olan 30 hastanın %53,3'ü (n=16) erkek, %46,7'si (n=14) kadın olup, yaş ortalaması 55,3±14,0 (18–79) yıld. Kanserli hastaların %89,9'u (n=89) sigara içmişti. İçilen sigara miktarı ortalama 47,8 ±24,9 paket-yıld. Sigara içmiş olan hastaların 41'i tanı anında sigarayı bırakmış, 48'i hâlen sigara içmekteydi. Tablo 4.1'de akciğer kanserli ve kontrol grubu hastaların demografik özellikleri görülmektedir.

Tablo 4.1: Kanser ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Akciğer kanseri	Kontrol
Hasta sayısı	99	30
Erkek/kadın	82/17	16/14
Yaş (ortalama ±SD) (min-maks)	63,9 ±9,6 (27–82)	55,3±14,0 (18–79)
Sigara öyküsü paket-yıl (ortalama±SD)	47,8 ±24,9	47,2±23,2
Sigara hiç içmemiş	10	14
Sigara içmiş	89	16
Halen içen	48	4
Bırakmış	41	12

(SD: standart sapma, min: en küçük, maks: en büyük)

Akciğer kanserli hastaların histolojik alt tipleri ve tanı anındaki evreleri Tablo 4.2'de görülmektedir. Hastaların 42'si (%42,4) adenokarsinom, 35'i (%35,4) skuamoz hücreli karsinom, 22'si (%22,2) KHAK histolojik alt tipindeydi.

Benign akciğer hastalığı olanlar, benign pulmoner nodül (n=6), tüberküloz (n=4), abse (n=3), astım (n=6), kronik obstruktif akciğer hastalığı (n=6), idyopatik pulmoner fibrozis (n=1), pnömoni (n=4) tanılarına sahipti.

Tablo 4.2: Çalışmaya dâhil edilen akciğer kanserli olguların histolojik tipleri ve evreleri

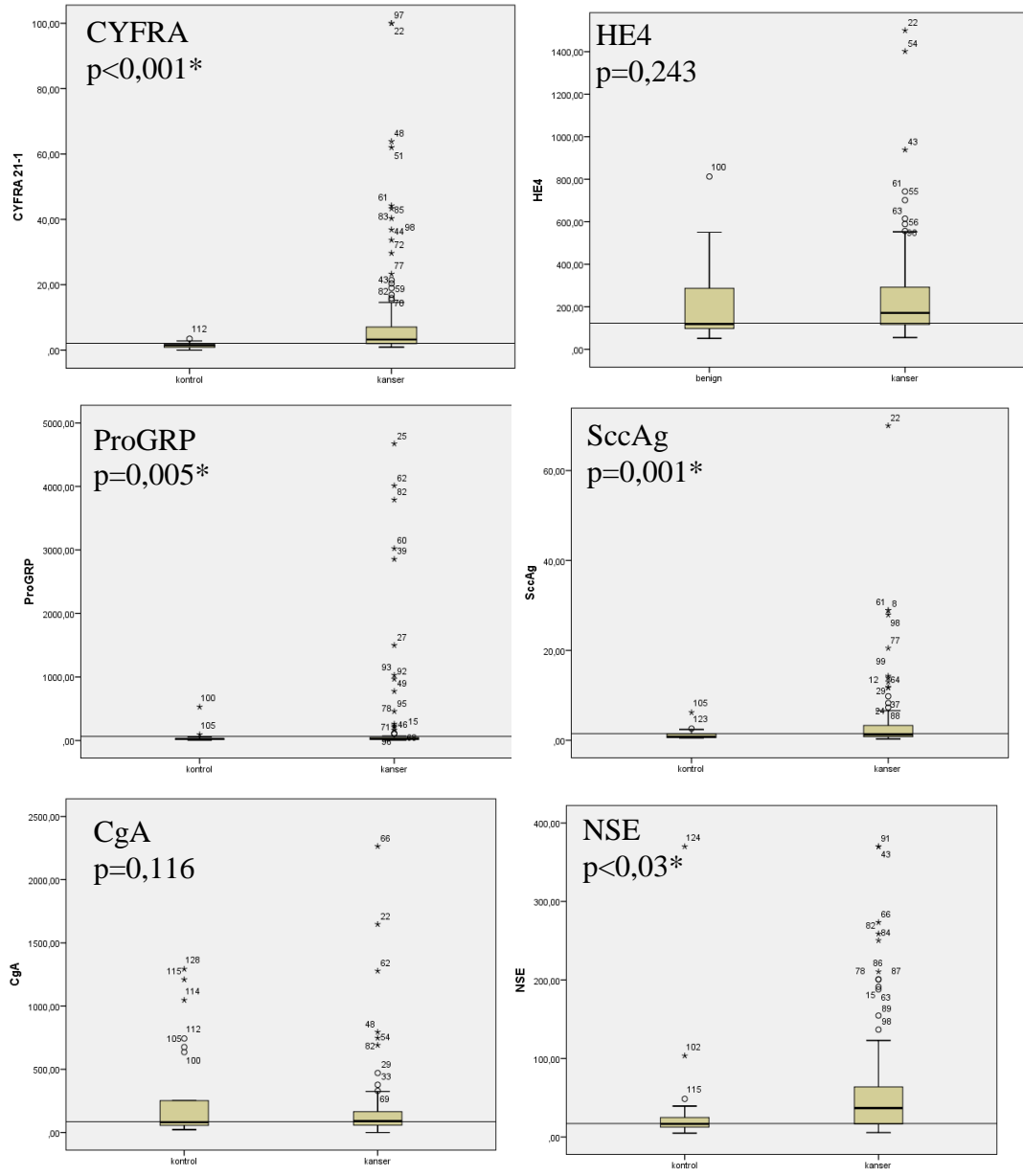
		n	(%)
Histolojik tip	Adenokarsinom	42	42,4
	Skuamoz Hücreli	35	35,4
	Küçük Hücreli	22	22,2
KHDAK'li olguların evreleri	I	6	7,8
	II	8	10,4
	III	30	38,9
	IV	33	42,9
KHAK'li olguların evreleri	Sınırlı	10	45,5
	Yaygın	12	54,5

Tümör belirteçlerin kanser ve kontrol grubunda ölçüm sonuçları Tablo 4.3'te görülmektedir.

Tablo 4.3: Kanser ve kontrol grubunda tümör belirteçlerinin ortalama değerleri

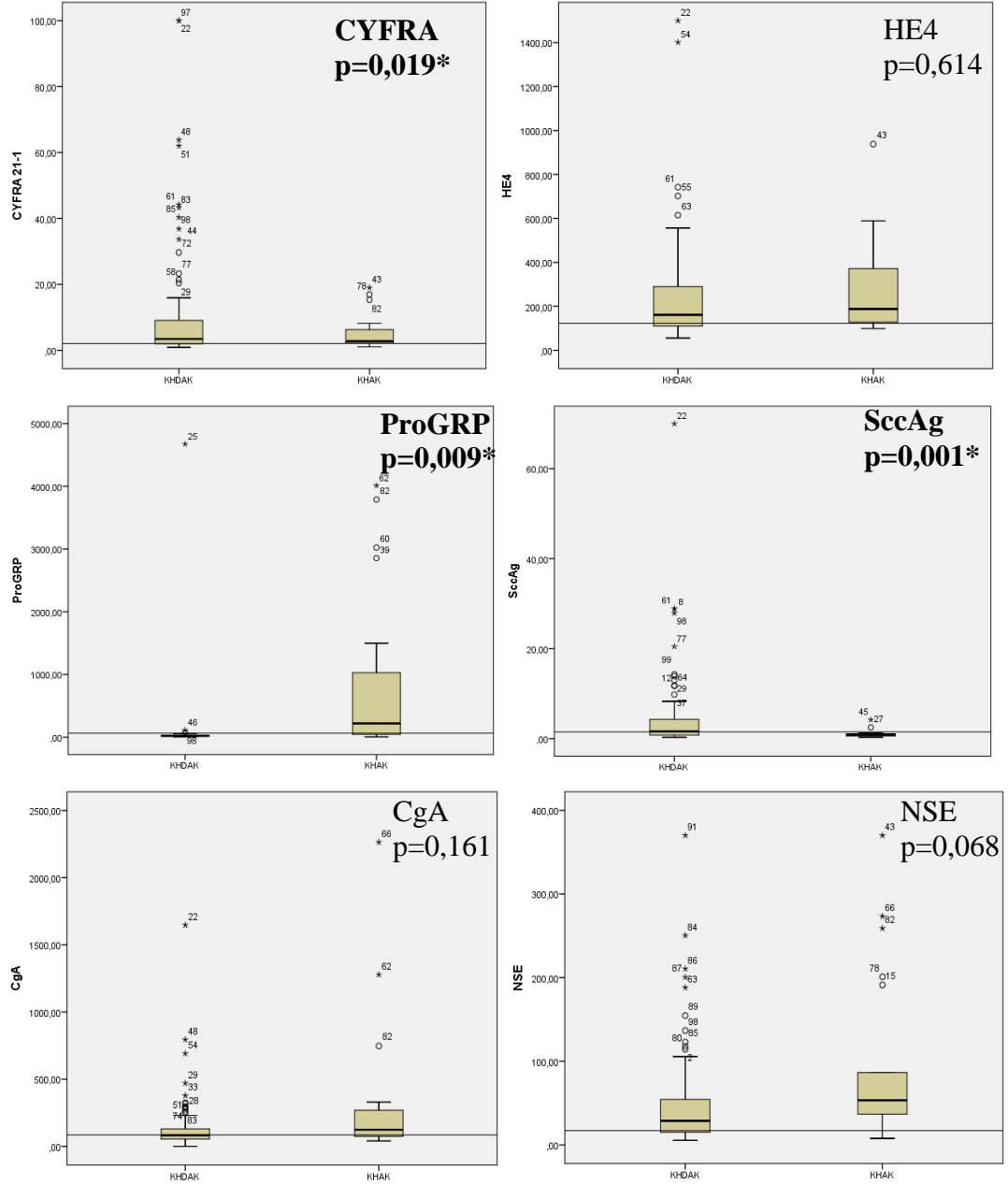
Tümör belirteci	Akciğer kanseri (n=99) Ort ±SD (Min-Maks)	Kontrol (n=30) Ort ±SD (Min-Maks)	p
Cyfra (ng/mL)	9,86±17,86 (0,88–100)	1,3943±0,74500 (0–3,46)	<0,001*
HE4 (pmol/L)	247,12±236,36 (55,5–1500)	213,97±195,83 (51,7–812,5)	0,243
ProGRP (pg/mL)	264,18±833,09 (2–4619,68)	42,2±93,37 (7,38–527,64)	0,005*
ScCAg (ng/mL)	4,14±8,77 (0,30–70)	1,22±1,1 (0,5–6,2)	0,001*
CgA (ng/mL)	184,47±316,66 (0–2264)	266,59±365,59 (22,71–1293)	0,116
NSE (ng/mL)	61,24±73,7 (5,5–370)	32,86±66,24 (4,8–370)	0,03*

Kanser hastalarında Cyfra 21-1, ProGRP, ScCAg ve NSE değerlerinin ortalamaları, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde yüksek bulunmuştur (p<0,001, p=0,005, p=0,001, p=0,03).



Şekil 4.1: Kanser hastalarında ve kontrol grubunda tümör belirteçlerinin karşılaştırılması. Yatay çizgiler, tümör belirteçlerinin eşik değerlerini göstermektedir.

Kanser tiplerine göre belirteçlerin farklı olup olmadığı analiz edildi.



Şekil 4.2: KHDAK ve KHAK’de tümör belirteçlerinin karşılaştırılması. Yatay çizgiler, tümör belirteçlerinin eşik değerlerini göstermektedir.

Tablo 4.4’te KHDAK ve KHAK’li olguların tümör belirteçleri ortalamalarının karşılaştırılması görülmektedir.

Tablo 4.4: KHDAK ve KHAK’de tümör belirteçlerinin karşılaştırılması

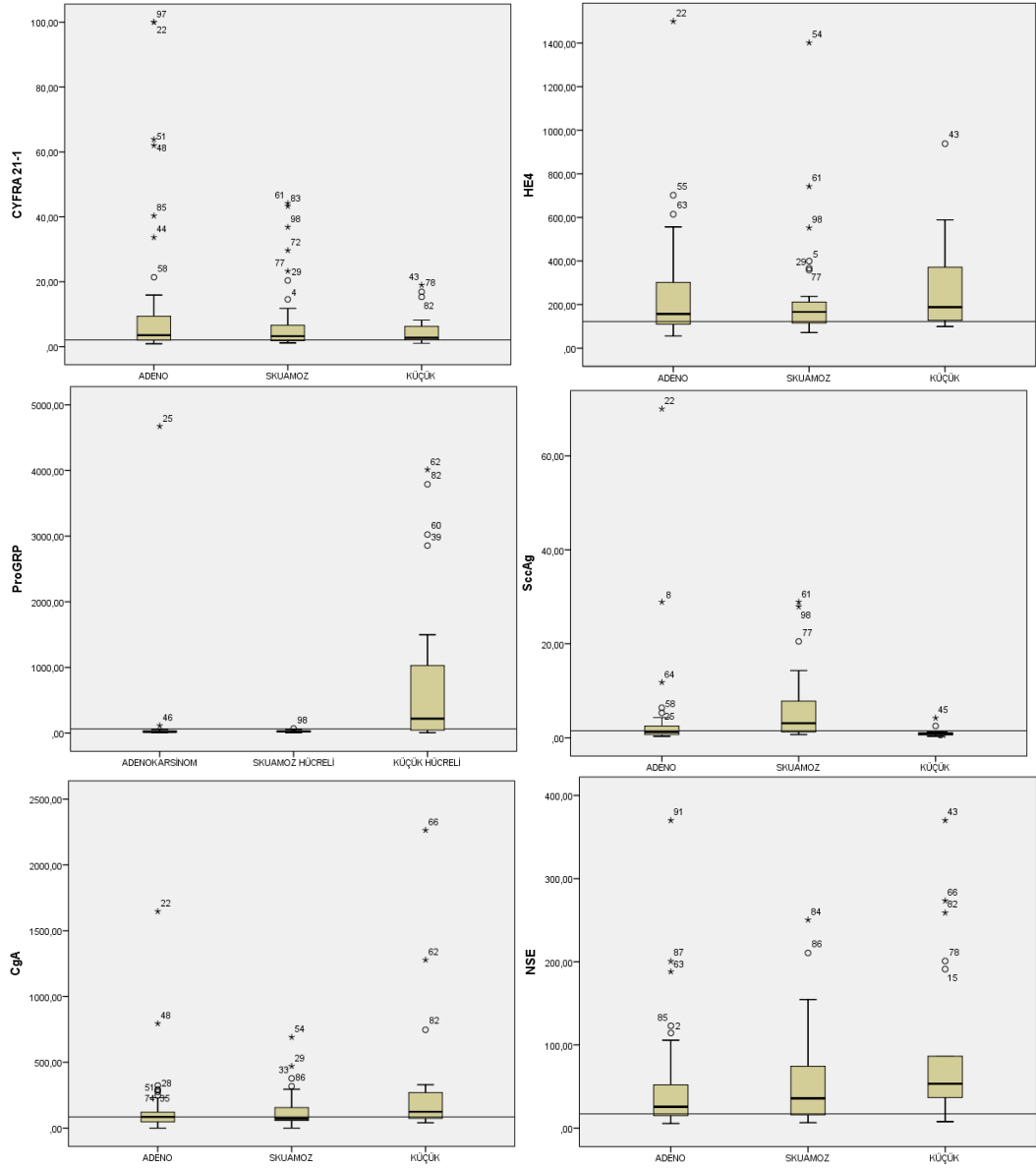
Tümör belirteci	KHDAK (n=77) Ort ±SD (Min-Maks)	KHAK (n=22) Ort ±SD (Min-Maks)	p
Cyfra (ng/mL)	11,19±19,89 (0,88–100)	5,18±5,21(1,04–18,98)	0,019*
HE4 (pmol/L)	240,67±246,51(55,5- 1500)	269,68±200,23 (99,4–938,4)	0,614
ProGrp (pg/mL)	84,39±530,15 (2–4673,68)	893,44±1299,36 (4,84–4012,28)	0,009*
ScCAg (ng/mL)	5,02±9,77 (0,3–70)	1,06±0,82 (0,3–4,2)	0,001*
CgA (ng/mL)	147,90±220,78 (0–1647)	312,45±519,10 (40,8–2264)	0,161
NSE (pmol/L)	51,87±62,69 (5,5–370)	94,04±98,36 (7,8–370)	0,068

Kanser hastaları, KHDAK ve KHAK olarak iki gruba ayrıldığında Cyfra 21-1 (p=0,019) ve ScCAg (p=0,001) ortalamaları KHDAK’lı olgularda daha yüksek bulundu. ProGRP ortalama değerleri KHAK’li olgularda yüksek bulundu (p=0,009). CgA ve NSE ortalama değerleri KHAK’de KHDAK’e göre yüksekti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,161, p=0,068).

Kanser subtiplerine (adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, KHAK) göre tümör belirteçlerinin ortalamaları Tablo 4.5’te karşılaştırıldı. ProGRP ortalama değerleri, kanser histolojik alt grupları gruplar arasında farklı bulundu (p<0,001). ProGRP ortalama değerleri KHAK’de adenokanser ve skuamöz hücreli kanserden yüksek bulunmuştur (p=0,001, p<0,001). Cyfra 21-1, HE4, ScCAg, CgA ve NSE düzeylerinin ortalamaları, kanser tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmadı (sırasıyla p=0,197, p=0,843, p=0,102, p=0,095, p=0,055).

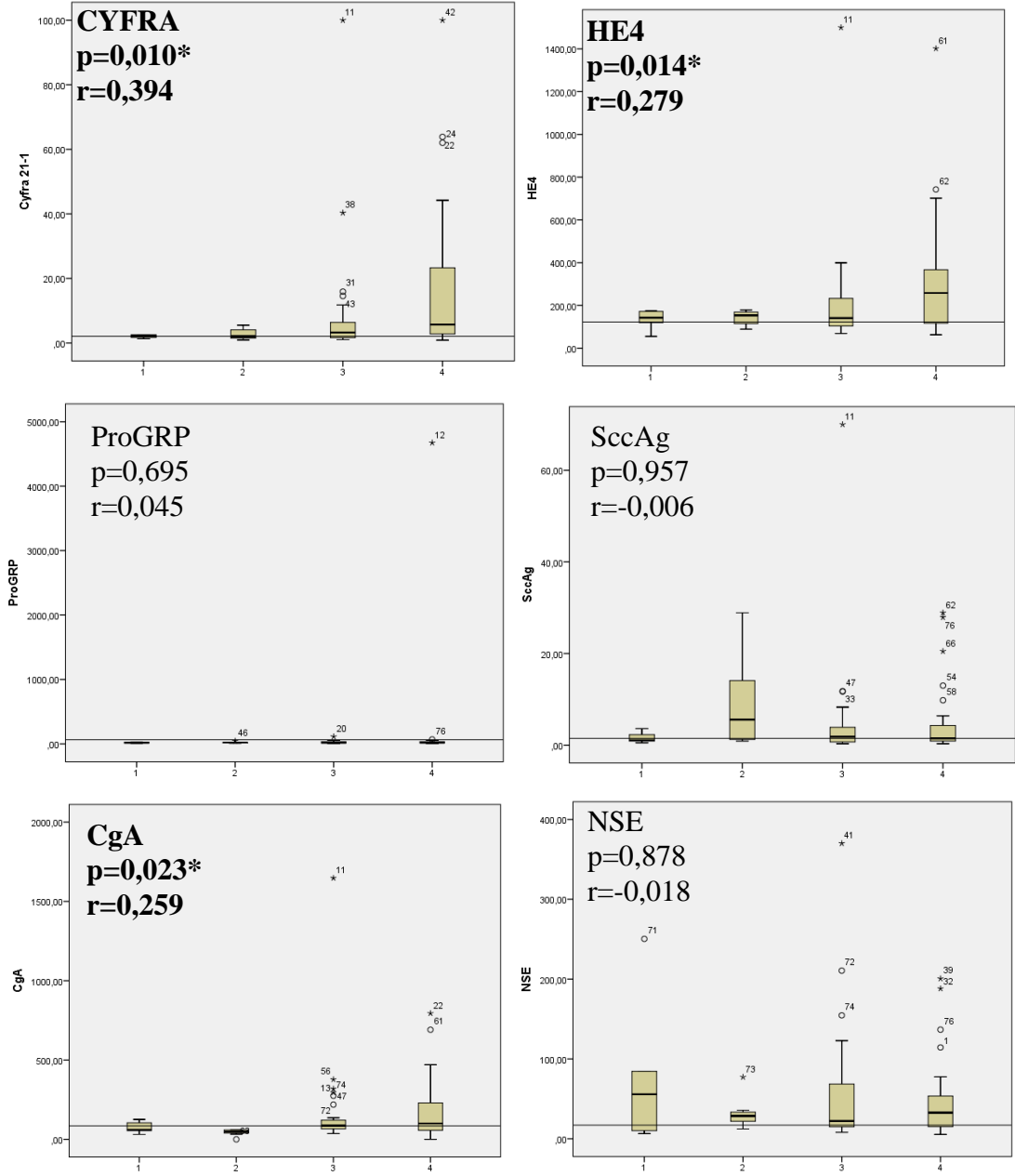
Tablo 4.5: Adenokarsinom, skuamoz hücreli karsinom ve KHAK’de tümör belirteçlerinin karşılaştırılması

Tümör belirteci	Adenokarsinom (n=42) Ort ±SD (Min-Maks)	Skuamoz hücreli (n=35) Ort ±SD (Min- Maks)	Küçük hücreli (n=22) Ort ±SD (Min-Maks)	p
Cyfra	13,34±24,49 (0,88–100)	8,63±12,20 (1,19–44,19)	5,18±5,21 (1,04–18,98)	0,197
HE4	248,01±249,79 (55,50–1500)	231,87±245,86 (71,8–1401,7)	269,68±200,23 (99,4–938,4)	0,843
ProGRP	133,94±717,83 (3,83–4673,68)	24,94±14,88 (2–68,97)	893,44±1299,36 (4,84–4012,28)	<0,001*
SccAg	4,08±11,42 (0,3–70)	6,16±7,35 (0,7–28,9)	1,06±0,82 (0,3–4,2)	0,102
CgA	156,94±270,20 (0–1647)	137,06±143,87 (0–690,9)	312,45±519,10 (40,8–2264)	0,095
NSE	49,15±67,35 (5,5–370)	55,14±57,39 (6,5–250,4)	94,04±98,36 (7,8–370)	0,055



Şekil 4.3: Adenokarsinom, skuamoz hücreli karsinom ve KHAK’de tümör belirteçlerinin karşılaştırılması. Yatay çizgiler, tümör belirteçlerinin eşik değerlerini göstermektedir.

Tümör belirteçlerinin evrelere göre değişimi incelendi. KHDAK’de evre arttıkça Cyfra 21-1 ($p=0,010$, $r=0,394$), HE4 ($p=0,014$, $r=0,279$) ve CgA ($p=0,023$, $r=0,259$) düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı arttığı görüldü (Şekil 4.4).

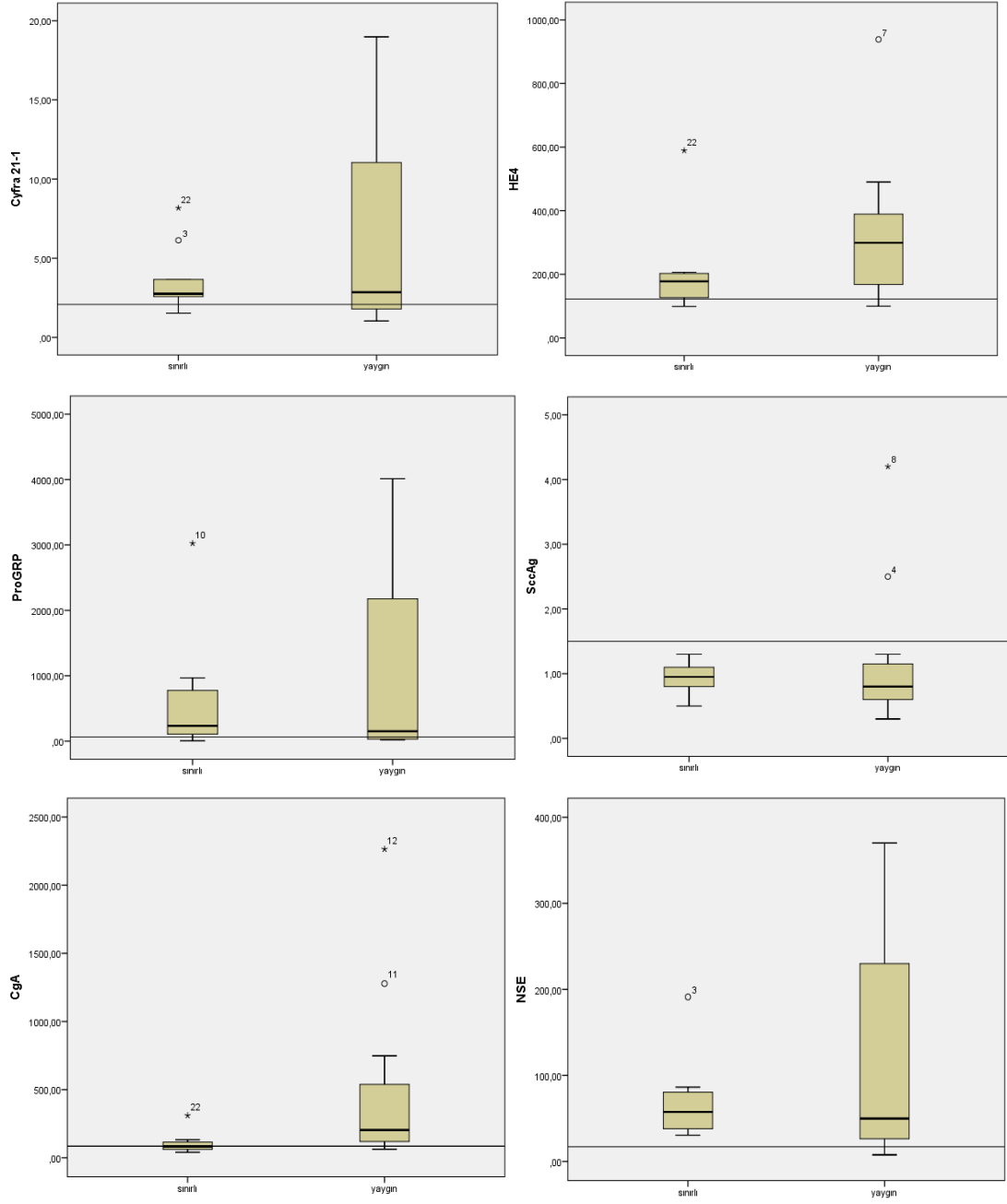


Şekil 4.4: KHDAK’de evrelere göre tümör belirteçlerinin değişimi. Yatay çizgiler, tümör belirteçlerinin eşik değerlerini göstermektedir.

Tablo 4.6: KHAK’de tümör belirteçlerinin evrelere göre karşılaştırılması

	Sınırlı evre		Yaygın evre		p
	Ort ±SD (Min-Maks)	Ortanca (çeyrekler arası dilim- IQR)	Ort ±SD (Min-Maks)	Ortanca (çeyrekler arası dilim- IQR)	
Cyfra	3,61±2,01 (1,53–8,17)	2,76 (2,58–3,66)	6,49±6,67 (1,04–18,98)	2,85 (1,8–11,04)	1
HE4	202,11±141,15 (99,4–589)	177,8 (126,7–202,7)	325,99±229,41 (99,8–938,4)	299,03 (167,9–389,25)	0,183
Pro- GRP	601,15±908,43 (4,84–3023,77)	233,06 (106,26–775,36)	1137,01±1550,99 (21,68–4012,28)	150,53 (31,13–176,73)	1
SccAg	0,93±0,25 (0,5–1,3)	0,95 (0,8–1,1)	1,18±1,10 (0,3–4,2)	0,8 (0,6–1,15)	0,564
CgA	104,57±77,66 (40,8–309,8)	83,46 (61,67–115,4)	485,67±661,43 (62,92–2264)	203,25 (119,65–538,65)	0,004*
NSE	68,40±46,86 (30,5–191,2)	57,5 (38–80,5)	115,41±124,80 (7,8–370)	49,85 (26,4–229,9)	0,849

KHAK’de sınırlı ve yaygın evrede tümör belirteçlerinin ortalamaları karşılaştırıldı. CgA ortalamalarının yaygın evrede olan hastalarda sınırlı evrede olanlara göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu (Tablo 4.6).



Şekil 4.5: KHAK’de tümör belirteçlerinin sınırlı ve yaygın evrede karşılaştırılması. Yatay çizgiler, tümör belirteçlerinin eşik değerlerini göstermektedir.

Tümör çapı ile tümör belirteçlerinin düzeyi arasındaki ilişki incelendi. SccAg ($p=0,045$, $r=0,202$), CgA ($p=0,005$, $r=0,279$) ve NSE ($p=0,004$, $r=0,289$) değerleri ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki saptandı. Cyfra 21-1 ($p=0,264$, $r=0,113$), HE4 ($p=0,061$, $r=0,189$), ProGRP ($p=0,277$, $r=0,110$) değeri ile tümör çapı arasında pozitif yönlü bir ilişki vardı, ancak istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde değildi.

Tümör belirteçlerinin duyarlılık ve özgüllük değerleri incelendi. Testlerin ticari kitlerinde belirtilen referans eşik değerler esas alınarak analiz yapıldı. Bu sonuca göre en yüksek duyarlılık (%71,7) ve özgüllük (%83,3) Cyfra 21-1 testinde bulundu.

Tablo 4.7: Kanser tanısında belirteçlerin duyarlılık ve özgüllükleri

	Duyarlılık	Özgüllük
Cyfra	%71,7	%83,3
HE4	%69,7	%56,7
ProGrp	%18,1	%93,3
ScCAg	%43,4	%76,6
CgA	%53,5	%53,3
NSE	%72,7	%50

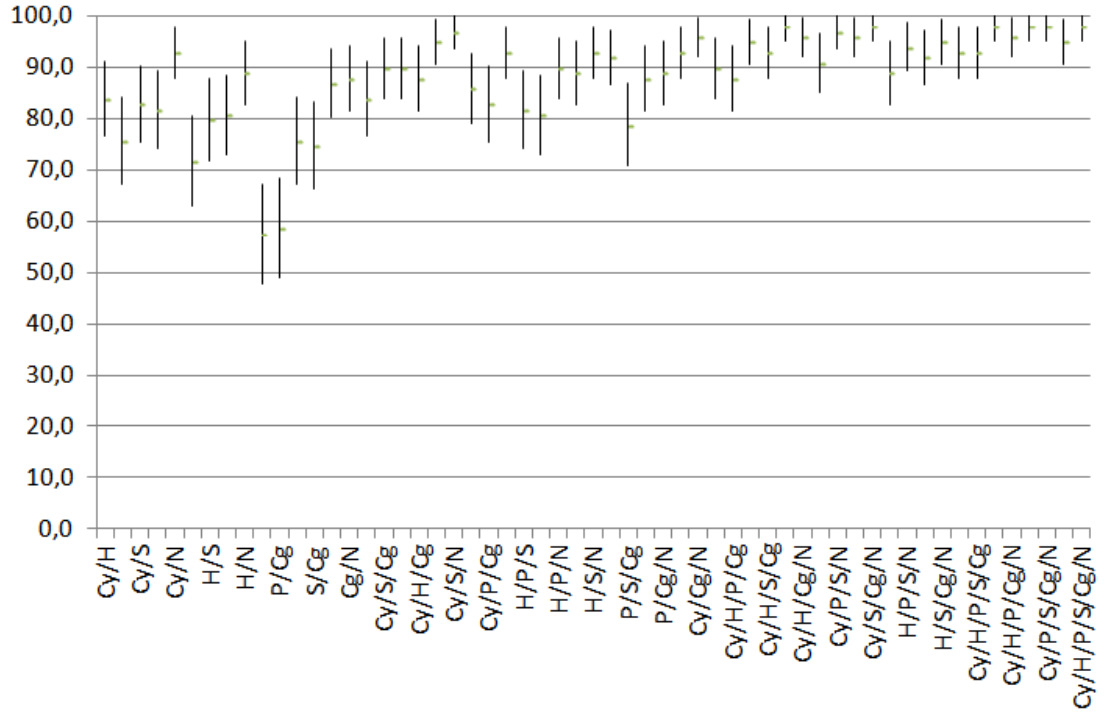
HE4 belirtecinin belirtilen referans eşik değeri (<70 pmol/L) için özgüllüğünün düşük (%10) bulunması üzerine ROC eğrisinin altında kalan alanda testlerin sonuçları incelendi. Test sonuçlarına göre HE4 için üst sınır değeri 122,5 pmol/L alındığında duyarlılığın %69,7, özgüllüğün %56,7 olduğu görüldü.

Belirteçlerin en az birinin yüksek saptanması ile akciğer kanserini benign akciğer patolojilerinden ayırmada elde edilen duyarlılık ve özgüllük sonuçları Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8: Belirteçlerin birlikte kullanımı ile elde edilen duyarlılık ve özgüllük sonuçları (% olarak belirtilmiştir)

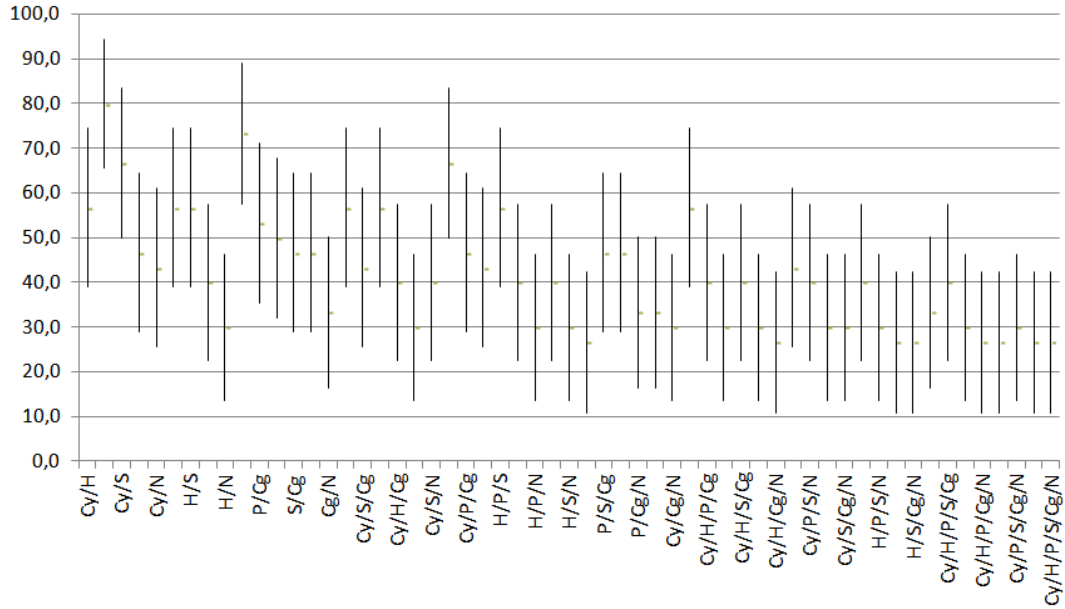
	Duyarlılık	%95 güven aralığı	Özgüllük	%95 güven aralığı
Cyfra/HE4	83,8	76,6–91,1	56,7	38,9–74,4
Cyfra/ProGRP	75,8	67,3–84,2	80,0	65,7–94,3
Cyfra/ScCAg	82,8	75,4–90,3	66,7	49,8–83,5
Cyfra/CgA	81,8	74,2–89,4	46,7	28,8–64,5
Cyfra/NSE	92,9	87,9–98,0	43,3	25,6–61,1
HE4/ProGRP	71,7	62,8–80,6	56,7	38,9–74,4
HE4/ScCAg	79,8	71,9–87,7	56,7	38,9–74,4
HE4/CgA	80,8	73,1–88,6	40,0	22,5–57,5
HE4/NSE	88,9	82,7–95,1	30,0	13,6–46,4
ProGRP/ScCAg	57,6	47,8–67,3	73,3	57,5–89,2
ProGRP/CgA	58,6	48,9–68,3	53,3	35,5–71,2
ProGRP/NSE	75,8	67,3–84,2	50,0	32,1–67,9
ScCAg/CgA	74,7	66,2–83,3	46,7	28,8–64,5
ScCAg/NSE	86,9	80,2–93,5	46,7	28,8–64,5
CgA/NSE	87,9	81,4–94,3	33,3	16,5–50,2
Cyfra/HE4/ProGRP	83,8	76,6–91,1	56,7	38,9–74,4
Cyfra/ScCAg/CgA	89,9	84,0–95,8	43,3	25,6–61,1
Cyfra/HE4/ScCAg	89,9	84,0–95,8	56,7	38,9–74,4
Cyfra/HE4/CgA	87,9	81,4–94,3	40,0	22,5–57,5
Cyfra/HE4/NSE	94,9	90,6–99,3	30,0	13,6–46,4
Cyfra/ScCAg/NSE	97,0	93,6–100,3	40,0	22,5–57,5
Cyfra/ProGRP/ScCAg	85,9	79,0–92,7	66,7	49,8–83,5
Cyfra/ProGRP/CgA	82,8	75,4–90,3	46,7	28,8–64,5
Cyfra/ProGRP/NSE	92,9	87,9–98,0	43,3	25,6–61,1
HE4/ProGRP/ScCAg	81,8	74,2–89,4	56,7	38,9–74,4
HE4/ProGRP/CgA	80,8	73,1–88,6	40,0	22,5–57,5
HE4/ProGRP/NSE	89,9	84,0–95,8	30,0	13,6–46,4
HE4/ScCAg/CgA	88,9	82,7–95,1	40,0	22,5–57,5
HE4/ScCAg/NSE	92,9	87,9–98,0	30,0	13,6–46,4
HE4/CgA/NSE	91,9	86,6–97,3	26,7	10,8–42,5
ProGRP/ScCAg/CgA	78,8	70,7–86,8	46,7	28,8–64,5
ProGRP/ScCAg/NSE	87,9	81,4–94,3	46,7	28,8–64,5
ProGRP/CgA/NSE	88,9	82,7–95,1	33,3	16,5–50,2
ScCAg/CgA/NSE	92,9	87,9–98,0	33,3	16,5–50,2
Cyfra/CgA/NSE	96,0	92,1–99,8	30,0	13,6–46,4
Cyfra/HE4/ProGRP/ScCAg	89,9	84,0–95,8	56,7	38,9–74,4
Cyfra/HE4/ProGRP/CgA	87,9	81,4–94,3	40,0	22,5–57,5
Cyfra/HE4/ProGRP/NSE	94,9	90,6–99,3	30,0	13,6–46,4
Cyfra/HE4/ScCAg/CgA	92,9	87,9–98,0	40,0	22,5–57,5

Cyfra/HE4/ScCAg/NSE	98,0	95,2–100,8	30,0	13,6–46,4
Cyfra/HE4/CgA/NSE	96,0	92,1–99,8	26,7	10,8–42,5
Cyfra/ProGRP/ScCAg/CgA	90,9	85,2–96,6	43,3	25,6–61,1
Cyfra/ProGRP/ScCAg/NSE	97,0	93,6–100,3	40,0	22,5–57,5
Cyfra/ProGRP/CgA/NSE	96,0	92,1–99,8	30,0	13,6–46,4
Cyfra/ScCAg/CgA/NSE	98,0	95,2–100,8	30,0	13,6–46,4
HE4/ProGRP/ScCAg/CgA	88,9	82,7–95,1	40,0	22,5–57,5
HE4/ProGRP/ScCAg/NSE	93,9	89,2–98,6	30,0	13,6–46,4
HE4/ProGRP/CgA/NSE	91,9	86,6–97,3	26,7	10,8–42,5
HE4/ScCAg/CgA/NSE	94,9	90,6–99,3	26,7	10,8–42,5
ProGRP/ScCAg/CgA/NSE	92,9	87,9–98,0	33,3	16,5–50,2
Cyfra/HE4/ProGRP/ScCAg/CgA	92,9	87,9–98,0	40,0	22,5–57,5
Cyfra/HE4/ProGRP/ScCAg/NSE	98,0	95,2–100,8	30,0	13,6–46,4
Cyfra/HE4/ProGRP/CgA/NSE	96,0	92,1–99,8	26,7	10,8–42,5
Cyfra/HE4/ScCAg/CgA/NSE	98,0	95,2–100,8	26,7	10,8–42,5
Cyfra/ProGRP/ScCAg/CgA/NSE	98,0	95,2–100,8	30,0	13,6–46,4
HE4/ProGRP/ScCAg/CgA/NSE	94,9	90,6–99,3	26,7	10,8–42,5
Cyfra/HE4/ProGRP/ ScCAg/CgA/NSE	98,0	95,2–100,8	26,7	10,8–42,5



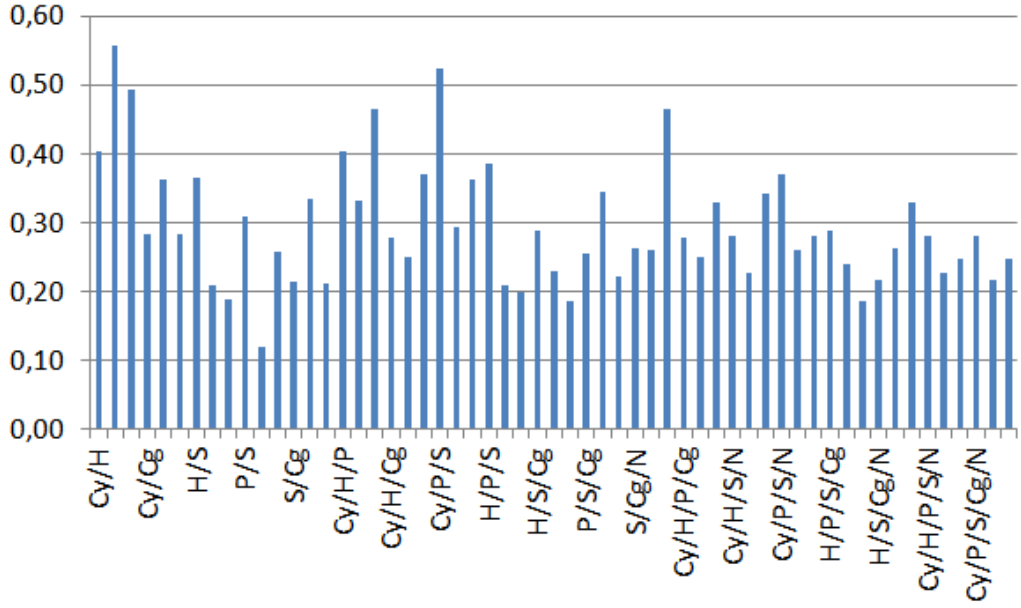
Şekil 4.6: Belirteçler birlikte kullanıldığında bulunan duyarlılıkları (% olarak belirtilmiştir) (Cy: Cyfra, H: HE4, S: ScCAg, P: ProGRP, Cg: CgA, N: NSE)

Belirteçlerin en az birinin yüksek saptanması ile akciğer kanserini benign akciğer patolojilerinden ayırmada elde edilen duyarlılık ve özgüllük sonuçları Şekil 4.6 ve Şekil 4.7’deki grafiklerde gösterilmiştir.

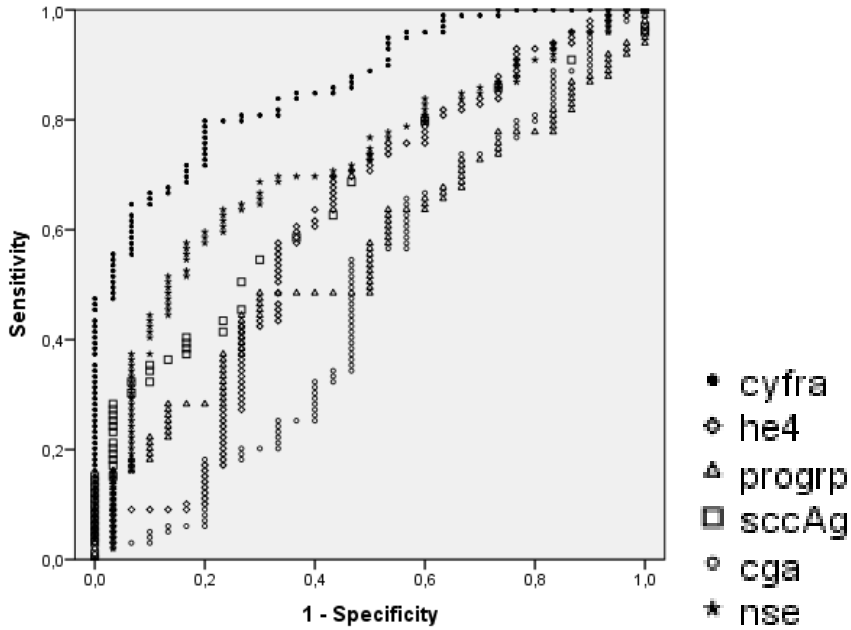


Şekil 4.7: Belirteçler birlikte kullanıldığında bulunan özgüllükleri (% olarak belirtilmiştir) (Cy: Cyfra, H: HE4, S: SccAg, P: ProGRP, Cg: CgA, N: NSE)

Belirteçlerin tanı değerleri (duyarlılık, özgüllük) istatistiksel olarak hesaplandıktan sonra bunların anlamlılığı “Youden indeksi” kullanılarak kontrol edildi. Youden indeksi, özgüllük+duyarlılık-1 formülü ile hesaplandı. Belirteçlerin birlikte kullanımı sonucu elde edilen Youden indeksi Şekil 4.8’de görülmektedir. Youden indeksi 0,4’ün üstünde bulunan kombinasyonlar Cyfra/ProGRP (0,56), Cyfra/ProGRP/SccAg (0,53), Cyfra/SccAg (0,49), Cyfra/HE4/SccAg (0,47), Cyfra/HE4/ProGRP/SccAg (0,47), Cyfra/HE4 (0,41), Cyfra/HE4/ProGRP (0,41) idi.



Şekil 4.8: Belirteçlerin birlikte kullanımı sonucu elde edilen Youden indeksi. (Cy: Cyfra, H: HE4, S: SccAg, P: ProGRP, Cg: CgA, N: NSE)

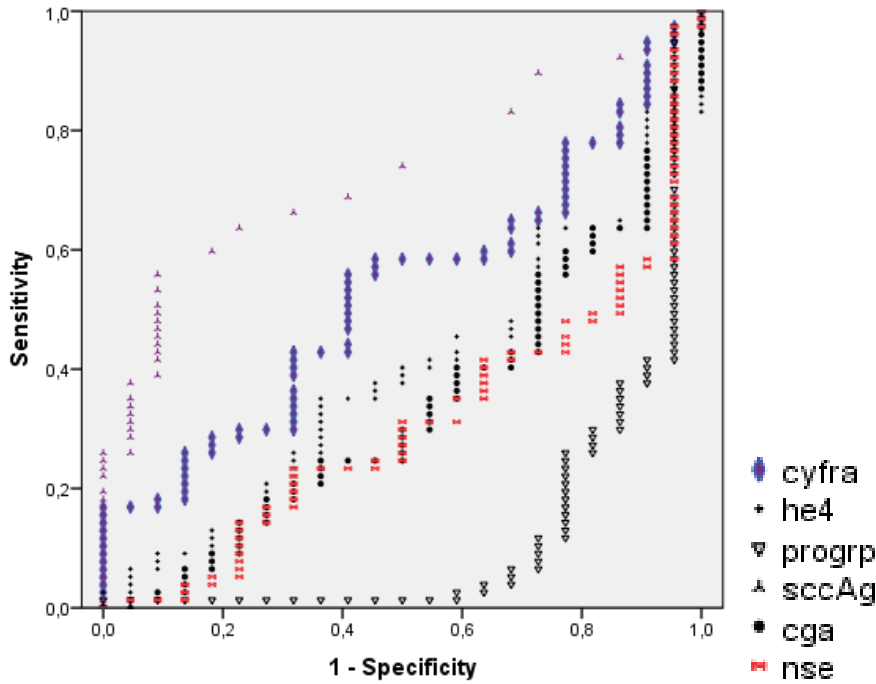


Şekil 4.9: Belirteçlerin kanser tanısını koymadaki etkinliklerinin karşılaştırılması: ROC eğrisi

Belirteçlerin kanser tanısını koymadaki etkinliklerinin karşılaştırılması için ROC analizi yapıldı. ROC eğrisine göre kanser tanısını koymada en etkili belirteç Cyfra 21-1 olarak bulunmuştur. Bunu sırasıyla NSE, SccAg ve HE4 izlemiştir. Eğri

altında kalan alanların (AUC) %95 güven aralığı ile değerleri Cyfra 21-1 için 0,865 (0,800-0,931) ($p<0,001$), NSE için 0,715 (0,615-0,815) ($p<0,001$), SccAg için 0,661 (0,559-0,763) ($p=0,008$), HE4 için 0,606 (0,479-0,733) ($p=0,08$) bulundu.

Belirteçlerin birlikte kullanımının kanseri benign patolojilerden ayırmada etkinliği incelendiğinde Cyfra 21-1, HE4 birlikte kullanıldığında %95 güven aralığında AUC değeri 0,899 (0,845-0,954) olarak bulundu ($p<0,001$). Cyfra 21-1, HE4 ve SccAg birlikte kullanıldığında AUC değeri 0,915 (0,867-0,963) olarak bulundu. ($p<0,001$)

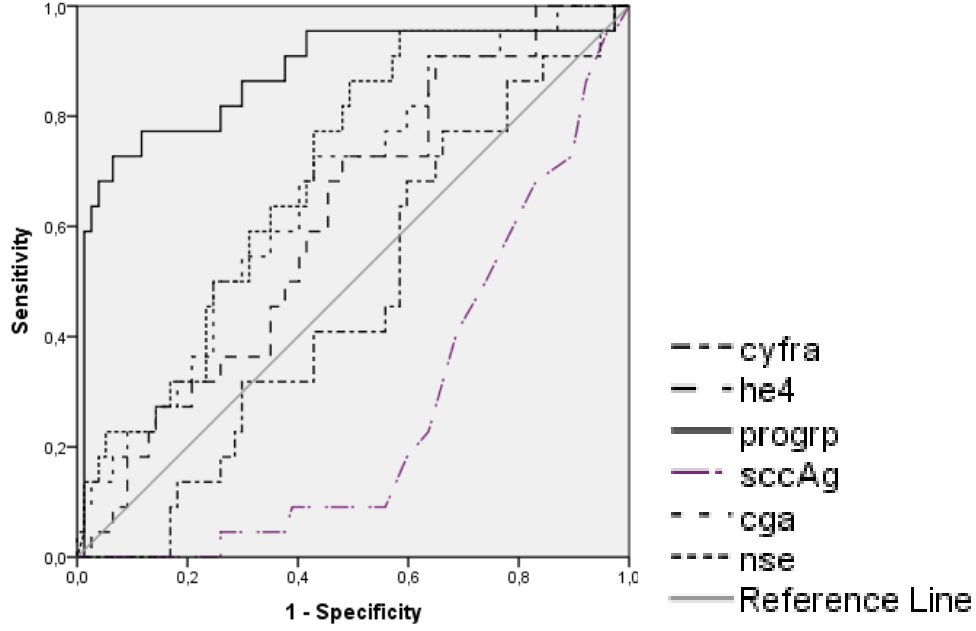


Şekil 4.10: Belirteçlerin KHDAK'yi KHAK'den ayırmada etkinliklerinin karşılaştırılması

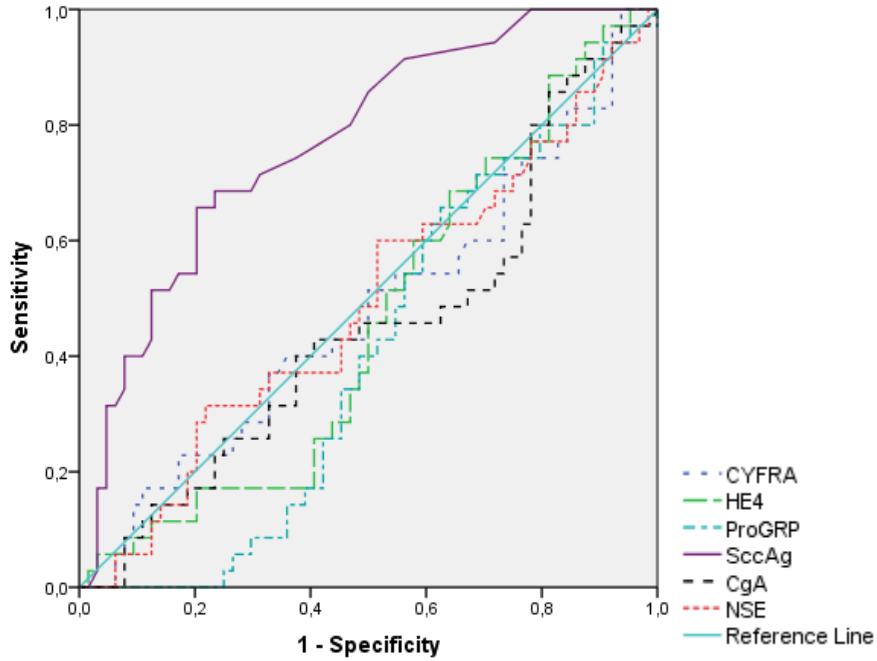
SccAg belirtecinin yüksekliği, KHDAK'yi KHAK'den ayırmada diğer belirteçlerden daha etkili bulundu (AUC=0,732 (%95 güven aralığı ile 0,629–0,835), $p=0,001$).

ProGRP belirteci, KHAK'yi KHDAK'den ayırmada diğer belirteçlerden daha etkili bulundu (AUC=0,875 (%95 güven aralığı ile 0,776–0,974), $p<0,001$). Diğer belirteçlerden NSE (AUC=0,694 (0,577–0,811), $p=0,006$) ve CgA (AUC=0,663 (0,541–0,785), $p=0,020$) ProGRP'den sonra KHAK'yi KHDAK'den ayırmada etkili bulundu (Şekil 4.11). SccAg belirtecinin yüksekliği, skuamoz hücreli kanseri

adenokanser ve KHAK'den ayırmada diğer belirteçlerden etkili bulundu. (AUC=0,771 (%95 güven aralığı ile 0,677–0,866), $p<0,001$) (Şekil 4.12)



Şekil 4.11: Belirteçlerin KHAK'yi KHDAK'den ayırmada etkinliklerinin karşılaştırılması



Şekil 4.12: Belirteçlerin skuamoz hücreli kanseri diğer kanser türlerinden (adenokanser ve KHAK) ayırmada etkinliklerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Akciğer kanserini benign patolojilerden ayırmada biyobelirteçlerin etkinliğini araştırdığımız çalışmada, Cyfra 21-1'in tanısal duyarlılığının en yüksek olduğu, Cyfra 21-1 ve HE4'ün birlikte kullanımının, kanserli grubu benign patolojilerden ayırmada tek başına kullanımlarına göre daha etkili olduğu bulundu. ProGRP belirteci, KHAK'yi KHDAK'den ayırmada, SccAg belirteci, KHDAK'yi KHAK'den ve skuamoz hücreli kanseri non-skuamoz kanser tiplerinden ayırmada etkili bulundu.

Akciğer kanserinin erken tanısında, tarama amaçlı rutin kullanılan bir tümör belirteci bulunmamaktadır. Akciğer kanseri hastalarının çoğu ileri evrede tanı almaktadır. Bu nedenle kötü prognozlu bir hastalıktır. Akciğer kanseri erken tanısında ve ayırıcı tanısında duyarlı ve özgül belirteçlerin bulunmasına ihtiyaç vardır (131).

Tümör belirteçlerinin akciğer kanseri hastalarının yönetiminde kullanılabileceği ile ilgili ilk defa Avrupa Tümör Belirteçleri Grubu (EGTM) öneride bulunmuştur. Ayırıcı tanı, prognoz ve post operatif izlemde, ileri evre hastalığa tedavi yanıtını izlemde, rekürrens saptanmasında kullanımının yararlı olabileceği National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) rehberlerinde bildirilmiştir (95).

Akciğer kanseri ve diğer kanserlerde araştırılmış tümör belirteçleri ile ilgili çalışmalarda da, hiçbir tümör belirteci, kanserin histolojik tanısı yerine kullanılmamıştır. Belirteçlerin, kanser riskini daha iyi tahmin etmede ek bilgi sağlayabileceği, böylece hasta yönetiminde seçilecek tanısal yöntemin belirlenmesine katkı sağlayacağı düşünülmüştür (151).

Kan örneklerinden çalışılan biyobelirteçler akciğer kanseri hastalarının yönetiminde değerli araçlardır. Belirteçler ayırıcı tanı ve histolojik alt tipin saptanmasına katkı sağlayabilir; prognoz tahmini, özgül tedaviler, tedavi yanıtının izlenmesi, takipte ve rezidü hastalık veya progresif hastalığın erken saptanmasına yardımcı olabilir. Gelecekte akciğer kanserinin erken tanısında yüksek riskli grupların taranmasında faydalı olabilir (156). Ancak günümüzde asemptomatik popülasyonun taranması önerilmemektedir (157).

Belirteçlerin birlikte kullanımı yüksek tanısal etkinlik, histolojik alt tiplendirme ve tedavi yanıtının izlenmesini sağlayabilir. Bireylerde belirteçlerin seri ölçümlerinin yararının anlaşılması için belirtece özgü algoritmalar geliştirilmelidir. Yeni teknolojilerle birlikte tümörlü hücrelerden dolaşıma salınan moleküllerin saptanmasıyla, biyopsinin mümkün olmadığı durumlarda tedavinin planlanmasına bu yöntemlerin yardımcı olabileceği düşünülmektedir (156).

Çalışmada, Cyfra 21-1, ProGRP, SccAg ve NSE düzeyleri kanser hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Literatürde de serum Cyfra 21-1, ProGRP, SccAg ve NSE düzeyleri, kanser hastalarında kanser olmayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (152, 158). Çalışmamızda HE4 düzeyleri kanser grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek değildi. Literatürde HE4 seviyelerinin kanser hastalarında serum düzeylerinin sağlıklı bireylerden ve benign akciğer hastalığı olanlardan yüksek saptandığı bildirilmiştir (159).

KHAK ve KHDAK'de belirteçlerin serum düzeyleri karşılaştırıldığında Cyfra 21-1 ($p=0,019$) ve SccAg ($p=0,001$) ortalamaları KHDAK'lı olgularda KHAK'den daha yüksek bulundu. ProGRP'nin KHAK'de daha yüksek serum düzeylerine sahip olduğu görüldü. Literatürde de Cyfra 21-1 ve SccAg seviyelerinin KHDAK'de KHAK'ye göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (160). Kanser alt tiplerine göre adenokarsinom, skuamoz hücreli karsinom ve küçük hücreli kanserde belirteçlerin değerleri karşılaştırıldığında ProGRP'nin küçük hücreli kanserde, adenokarsinom ve skuamoz hücreli karsinomdan yüksek serum düzeylerine sahip olduğu görüldü. Literatürde de ProGRP serum değerlerinin KHAK'de KHDAK'ye göre yüksek seviyelerde izlendiği gösterilmiştir (161, 162). ProGRP'nin KHDAK'li hastaların %26,2'sinde, KHAK'li hastaların %76,8'inde serum değerlerinin yükseldiği bulunmuştur (100). ProGRP'nin KHAK için, Cyfra 21-1'in skuamoz hücreli tümörlerde en duyarlı belirteç olduğu belirtilmiştir (152).

Çalışmamızda SccAg, CgA ve NSE değerleri ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki saptandı. Literatürde de NSE değerleri ile tümör çapı ve hastalık yaygınlığı arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (81). KHDAK'de Cyfra 21-1, HE4, CgA serum düzeylerinin evre arttıkça istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı bulundu. Literatürde de KHDAK

olan hastalarda yapılan bir çalışmada Cyfra 21-1 değerlerinin tümör evresi ile bağımlı olduğu, ileri evre (T3, T4) hastalığı olanlarda serum Cyfra 21-1 değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (147). Cyfra 21-1, NSE ve SccAg'nin tümör yükü ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (157). Evre arttıkça tümör belirteçlerinin yüksek bulunma oranının arttığı, evre III-IV hastalıkta en fazla Cyfra 21-1'in yüksek saptandığı bildirilmiştir (160). Başka çalışmalarda akciğer kanserli hastalarda Cyfra 21-1'in ve HE4'ün yüksekliğinin ileri evrelerde (Evre III-IV), erken evrelerden (Evre I-II) daha fazla olduğu bildirilmiştir (130, 131).

KHAK'de belirteçlerin sınırlı ve yaygın evrede değişimi incelendiğinde CgA'nın yaygın evrede daha yüksek olduğu bulundu. Literatürde de yaygın hastalıkta CgA düzeylerinin sınırlı hastalıktan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (67).

Çalışmamızda ProGRP düzeyleri evre ile anlamlı ilişkili bulunmadı. Literatürde KHAK'de sınırlı hastalıkta %60-70, yaygın hastalıkta %75-95 hastada ProGRP'nin yükseldiği bulunmuştur (92, 93). Yaygın hastalıkta serum değerlerini sınırlı hastalıktan yüksek olduğu bulunmuştur (162).

Çalışmamızda Cyfra 21-1 %71,7 duyarlılık ve %83,3 özgüllük ile akciğer kanserini benign patolojilerden ayırmada tek başına en etkili belirteç olarak bulundu. Literatürde de akciğer kanserinin benign akciğer hastalıklarından ayırmada Cyfra 21-1'in duyarlılığı (%47-76), SccAg (%15-33) ve NSE'den (%16-22) yüksek bulunmuştur (76, 163, 164).

Çalışmamızda HE4 için eşik referans değer 70 pmol/L alındığı zaman özgüllüğün %10 saptanması üzerine eğri altında kalan alandaki değerler incelendi. Üst sınır değeri 122,5 pmol/L alındığında duyarlılığın %69,7, özgüllüğün %56,7 olduğu görüldü. HE4 için 70 pmol/L üst sınır değeri, jinekolojik maligniteler için belirlenmiştir. HE4, akciğer kanserinde düzeyi yakın zamanda araştırılmaya başlanan bir belirteçtir. Akciğer kanseri için henüz kesinleşmiş bir eşik değer bulunmamaktadır. Akciğer kanserinde daha yüksek bir eşik değer kullanılması gerekli olabilir. Bir çalışmada HE4 için sınır değeri 94,01 pmol/l, alındığında akciğer kanserini pulmoner tüberkülozdan %61,6 duyarlılık ve %93 özgüllükle ayırdığı bulunmuştur (130). Başka bir çalışmada akciğer kanserli hastaları benign akciğer

patolojilerinden ayırmada HE4 belirtecinin duyarlılığı %73,5, özgüllüğü %85 olarak bulunmuştur (131).

Çalışmamızda HE4'ün tanısal etkinliği (AUC 0,606) tek başına Cyfa 21-1'den düşük bulunmuştur. Akciğer kanseri tanısında HE4'ün etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada HE4 için AUC değerleri erkekler için (0,689), kadınlar için (0,847) bulunmuştur (159). Literatürde HE4'ün tanısal etkinliğinin yüksek (AUC 0,825-0,988) olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (129, 165).

Cyfra 21-1 ile HE4'ün (AUC=0,899, $p<0,001$) veya Cyfra 21-1 ile HE4 ve SccAg'nin (AUC=0,915, $p<0,001$) birlikte kullanılmasıyla tanısal duyarlılığının arttığı bulundu. Literatürde de Cyfra 21-1 ile HE4 birlikte kullanıldığında, akciğer kanserli grubu benign akciğer patolojilerinden ayırmada tanısal duyarlılığın arttığı bildirilmiştir (131).

Çalışmamızda SccAg belirteci, skuamoz hücreli kanseri diğer kanser alt tiplerinden ayırmada etkili bulundu. (AUC=0,771, $p<0,001$) Literatürde, Cyfra 21-1 ve SccAg'nin, skuamoz hücreli tümörlerde yükseldiği; Cyfra 21-1'in skuamoz hücreli kanseri ayırmada SccAg'den daha etkili olduğu bildirilmiştir (164, 166).

Çalışmamızda CgA'nın kanserli hastaları benign hastalardan ayırmada duyarlılığı %53,6, özgüllüğü %53,3 bulundu. Literatürde ise CgA'nın duyarlılığı %57,1-85,8, seçiciliği %96,2-98,5 arasında değişen sonuçlar bildirilmiştir (64, 65).

Çalışmamızda belirteçlerin düzeyleri serum örneklerinde çalışıldı. ProGRP'nin referans değerler için duyarlılığı %18,1 özgüllüğü %93,3 olarak bulundu. Tek başına akciğer kanserini benign patolojilerden ayırt etmede yeterli bulunmadı. Literatürde ProGRP ölçümlerinin serum yerine plazmada bakılması ile duyarlılığın daha yüksek olduğu bildirilmiştir (167).

ProGRP belirteci KHAK'yi KHDAK'den ayırmada NSE ve CgA'dan daha etkili bulundu (AUC=0,875), $p<0,001$). Literatürde de ProGRP'nin KHAK'yi KHDAK'den ayırmada etkili bir belirteç olduğu (AUC değeri 0,93) (162), NSE'ye göre daha duyarlı bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (152). ProGRP'nin KHAK'yi KHDAK'den ayırmada duyarlılığı %78,3-87 ve özgüllüğü %95 bulunmuştur (99, 167). ProGRP ve NSE birlikte kullanıldığında KHAK için %88 duyarlılığa sahip olduğu belirtilmiştir (152). Başka bir çalışmada KHAK tanısında ProGRP'nin (%68,6), NSE (%74,5) ile benzer tanısal duyarlılığa sahip olduğu (87, 168), sınırlı

hastalıkta duyarlılığının (%72,2) NSE'den (%66,7) yüksek olduğu bulunmuştur (160, 168).

6. SONUÇ

Çalışmamızda araştırılan altı biyobelirteçten akciğer kanserini benign patolojilerden ayırmada tek başına Cyfra 21-1'nin en yüksek tanısal duyarlılığa sahip olduğu bulundu. Cyfra 21-1, HE-4 ile birlikte veya Cyfra 21-1, HE-4 ve SccAg ile birlikte kullanıldığı zaman tanısal duyarlılığının arttığı bulundu.

Tümör belirteçlerinin duyarlılık ve özgüllük değerleri incelendiğinde en yüksek duyarlılık ve özgüllük birlikte Cyfra 21-1 testinde bulundu. Cyfra 21-1, HE4 birlikte kullanıldığında veya Cyfra 21-1, HE4 ve SccAg birlikte kullanıldığında tanısal etkinliğin arttığı izlendi.

SccAg düzeyi, KHDAK'yi KHAK'den ayırmada ve skuamoz hücreli kanseri diğer kanser alt tiplerinden ayırmada, ProGRP düzeyi, KHAK'yi KHDAK'den ayırmada en etkili bulundu.

Sonuç olarak, üç tümör belirtecinden (Cyfra 21-1, HE4 ve ProGRP) oluşan bir panelin akciğer kanserini benign patolojilerden ayırdetmeye ve KHAK alt tipini belirlemeye yardımcı olabileceği bulunmuştur. Bu panele SccAg eklenmesi skuamoz hücre alt tipinin ayırımına katkı sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Hurt RD, Ebbert JO, Hays JT, McFadden DD. Preventing Lung Cancer by Treating Tobacco Dependence. *Clinics in Chest Medicine*. 2011;32(4):645-57.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2016;66(1):7-30.
3. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2013 yılı kanser istatistikleri. Available from: <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/1793-2013-y%C4%B1%C4%B1-t%C3%BCrkiye-kanser-istatistikleri.html>.
4. Akciğer Kanseri Yol Haritası 2016. Available from: <http://www.toraks.org.tr/userfiles/file/YOLHARITASI.pdf>.
5. Bölüm IV Toraks AJCC KANSER EVRELEME ATLASI 2013.
6. Patricia A. Cornett MTOD, PharmD. *Current Medical Diagnosis and Treatment 2015* Fifty fourth edition. p.1582-8.
7. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, 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.
8. Alberg AJ, Brock Mv Fau - Ford JG, Ford Jg Fau - Samet JM, Samet Jm Fau - Spivack SD, Spivack SD. *Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e1S-29S.
9. Doll R, Peto R Fau - Boreham J, Boreham J Fau - Sutherland I, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004 Jun 26;328(7455):1519.
10. 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.
11. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, et al. 50-Year Trends in Smoking-Related Mortality in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(4):351-64.
12. Kreuzer M, Heinrich J, Kreienbrock L, Rosario AS, Gerken M, Wichmann HE. Risk factors for lung cancer among nonsmoking women. *International journal of cancer*. 2002;100(6):706-13.
13. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2010;19(8):1893-907.
14. Coultas DB, Samet JM. Occupational lung cancer. *Clin Chest Med*. 1992;13(2):341-54.
15. National Research Council (US) Committee on Health Risks of Exposure to Radon (BEIR VI). *Health Effects of Exposure to Radon: BEIR VI*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK233262/>

16. Lorigan P, Radford J Fau, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2005 Oct;6(10):773-9.
17. Kaufman EL, Jacobson Js Fau - Hershman DL, Hershman DI Fau - Desai M, Desai M Fau - Neugut AI, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 20;26(3):392-8.
18. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeboller H, Rosenberger A, McCormack V, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *American journal of epidemiology.* 2012;176(7):573-85.
19. Kirk GD, Merlo C, P OD, Mehta SH, Galai N, Vlahov D, et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2007;45(1):103-10.
20. D'Jaen GA, Pantanowitz L, Bower M, Buskin S, Neil N, Greco EM, et al. Human immunodeficiency virus-associated primary lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy: a multi-institutional collaboration. *Clin Lung Cancer.* 2010;11(6):396-404.
21. Hubbard R, Venn A Fau - Lewis S, Lewis S Fau - Britton J, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jan;161(1):5-8.
22. 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.
23. Naff JL, Cote ML, Wenzlaff AS, Schwartz AG. Racial differences in cancer risk among relatives of patients with early onset lung cancer. *Chest.* 2007;131(5):1289-94.
24. Fong KM, Sekido Y, Minna JD. Molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118(6):1136-52.
25. Fong K, Sekido Y, Gazdar A, Minna J. Lung cancer • 9: Molecular biology of lung cancer: clinical implications. *Thorax.* 2003;58(10):892-900.
26. Hussain SP, Harris CC. Molecular epidemiology of human cancer: contribution of mutation spectra studies of tumor suppressor genes. *Cancer Res.* 1998;58(18):4023-37.
27. Tanvetyanon T, Bepler G. Beta-carotene in multivitamins and the possible risk of lung cancer among smokers versus former smokers: a meta-analysis and evaluation of national brands. *Cancer.* 2008;113(1):150-7.
28. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clinics in Chest Medicine.* 2011;32(4):605-44.
29. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-60.
30. Pinsky PF, Church TR, Izmirlian G, Kramer BS. The National Lung Screening Trial: results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology. *Cancer.* 2013;119(22):3976-83.
31. Sen E, Kaya A, Erol S, Savas I, Gonullu U. [Lung cancer in women: clinical features and factors related to survival]. *Tuberkuloz ve toraks.* 2008;56(3):266-74.

32. Kefeli U, Öven Ustaaliğlu BB, Yıldırım ME, Erkol B, Aydın D, Şener N, Sonkaya A, Açıkgöz Ö. Akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen klinikopatolojik özellikler. Clinicopathological factors related to survival in lung cancer. Marmara Medical Journal 2015:21-6.
33. Goksel T, Akkoçlu A. Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. Respiration. 2002;69(3):207-10
34. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. Chest. 2003;123(1 Suppl):97s-104s.
35. Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. European Respiratory Journal. 2004;24(6):898-904.
36. Oken MM, Creech RH, Davis TE. Toxicology and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials. 1982;5(6):649-55.
37. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine. 2002;346(2):92-8.
38. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. World Journal of Clinical Oncology. 2014;5(3):197-223.
39. Ost DE, Jim Yeung S-C, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and Organizational Factors in the Initial Evaluation of Patients With Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2013;143(5, Supplement):e121S-e41S.
40. Hollings N, Shaw P. Diagnostic imaging of lung cancer. European Respiratory Journal. 2002;19(4):722.
41. Özlü T MM, Karadağ M, Kaya A. Solunum Sistemi ve Hastalıkları: İstanbul Tıp Kitabevi; 2012.
42. Purandare NC, Rangarajan V. Imaging of lung cancer: Implications on staging and management. The Indian Journal of Radiology & Imaging. 2015;25(2):109-20.
43. Güntülü Ak, Berna Eren Kömürcüoğlu, Akif Turna, Ülkü Yılmaz, Sibel Yurt. TÜSAD Akciğer Kanseri Çalışma Grubu. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Sekizinci Evreleme Özet Kitabı: Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği; 2016.
44. 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, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e278S-313S.
45. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, 3rd, 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.
46. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e211S-50S.

47. Gonzalez-Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F, O'Halloran E, Coleman RE, Harpole DH, et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(6):1900-5.
48. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(5):787-98.
49. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5_suppl):e142S-e65S.
50. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest.* 2009;136(1):260-71.
51. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 11(1):39-51.
52. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2(12):1067-77.
53. Köksal D, Aksu F. Review of the Proposals in the Forthcoming 8th TNM Classification of Lung Cancer. *Eurasian Journal of Pulmonology.* 2016;18(2):70-5.
54. Ariyoshi Y, Kuwabara M. [The role of tumor markers in lung cancer management]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1987;14(11):3020-6.
55. Sharma S. Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology : Official Journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology.* 2009;30(1):1-8.
56. Chan DW BR, Diamandis EP. . Tumor markers. In: Burtis CA AE, Bruns DE, editor. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics.* 4th ed. ed2006. p. 337-62.
57. Malati T. Tumour markers: An overview. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB.* 2007;22(2):17-31.
58. Csiszer E, Antus B, Himber G, Hertel K, Fillinger J. [New diagnostic method in pulmonary carcinoid]. *Magy Onkol.* 2007;51(3):225-8.
59. Hsiao RJ, Seeger RC, Yu AL, O'Connor DT. Chromogranin A in children with neuroblastoma. Serum concentration parallels disease stage and predicts survival. *J Clin Invest.* 1990;85(5):1555-9.
60. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1997;82(8):2622-8.
61. Di Comite G, Morganti A. Chromogranin A: a novel factor acting at the cross road between the neuroendocrine and the cardiovascular systems. *Journal of hypertension.* 2011;29(3):409-14.

62. Raines D, Chester M, Diebold AE, Mamikunian P, Anthony CT, Mamikunian G, et al. A prospective evaluation of the effect of chronic proton pump inhibitor use on plasma biomarker levels in humans. *Pancreas*. 2012;41(4):508-11.
63. Mosli HH, Dennis A, Kocha W, Asher LJ, Van Uum SH. Effect of short-term proton pump inhibitor treatment and its discontinuation on chromogranin A in healthy subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(9):E1731-5.
64. Lyubimova NV, Churikova TK, Kushlinskii NE. Chromogranin As a Biochemical Marker of Neuroendocrine Tumors. *Bull Exp Biol Med*. 2016;160(5):702-4.
65. Yang XO, Li JN, Qian JM, Yang H, Chen Q, Lu L. [The diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumors]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2011;50(2):124-7.
66. Korse CM, Taal BG, Bonfrer JM, Vincent A, van Velthuysen ML, Baas P. An elevated progastrin-releasing peptide level in patients with well-differentiated neuroendocrine tumours indicates a primary tumour in the lung and predicts a shorter survival. *Ann Oncol*. 2011;22(12):2625-30.
67. Sobol RE, O'Connor DT, Addison J, Suchocki K, Royston I, Deftos LJ. Elevated serum chromogranin A concentrations in small-cell lung carcinoma. *Annals of internal medicine*. 1986;105(5):698-700.
68. Petrovic M, Bukumiric Z, Zdravkovic V, Mitrovic S, Atkinson HD, Jurisic V. The prognostic significance of the circulating neuroendocrine markers chromogranin A, pro-gastrin-releasing peptide, and neuron-specific enolase in patients with small-cell lung cancer. *Med Oncol*. 2014;31(2):823.
69. Molina R, Holdenrieder S, Auge JM, Schalhorn A, Hatz R, Stieber P. Diagnostic relevance of circulating biomarkers in patients with lung cancer. *Cancer Biomark*. 2010;6(3-4):163-78.
70. Collazos J, Esteban C, Fernandez A, Genolla J. Measurement of the serum tumor marker neuron-specific enolase in patients with benign pulmonary diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(1):143-5.
71. Fischbach W, Jany B, Nelkenstock R. [Significance of neuron-specific enolase (NSE) in the diagnosis of bronchial carcinomas and neuroendocrine tumors]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1986;111(45):1721-5.
72. Pinson P, Joos G, Watripont P, Brusselle G, Pauwels R. Serum neuron-specific enolase as a tumor marker in the diagnosis and follow-up of small-cell lung cancer. *Respiration*. 1997;64(1):102-7.
73. Franjevic A, Pavicevic R, Bubanovic G. Differences in initial NSE levels in malignant and benign diseases of the thoracic wall. *Clin Lab*. 2012;58(3-4):245-52.
74. Johnson PW, Joel SP, Love S, Butcher M, Pandian MR, Squires L, et al. Tumour markers for prediction of survival and monitoring of remission in small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 1993;67(4):760-6.
75. Stieber P, Dienemann H, Hasholzner U, Fabricius PG, Schambeck C, Weinzierl M, et al. Comparison of CYFRA 21-1, TPA and TPS in lung cancer, urinary bladder cancer and benign diseases. *Int J Biol Markers*. 1994;9(2):82-8.
76. Stieber P, Hasholzner U, Bodenmuller H, Nagel D, Sunder-Plassmann L, Dienemann H, et al. CYFRA 21-1. A new marker in lung cancer. *Cancer*. 1993;72(3):707-13.

77. Stieber P, Dienemann H, Hasholzner U, Muller C, Poley S, Hofmann K, et al. Comparison of cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1), tissue polypeptide antigen (TPA) and tissue polypeptide specific antigen (TPS) as tumour markers in lung cancer. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1993;31(10):689-94.
78. Devine P, Yarker J, Fong K, McGuckin M, Scells B, Ward B, et al. Serum markers casa, cea, cyfra-21-1, msa, nse, tpa and tps in lung-cancer. *Int J Oncol.* 1994;4(5):1129-35.
79. Ebert W, Muley T, Trainer C, Dienemann H, Drings P. Comparison of changes in the NSE levels with clinical assessment in the therapy monitoring of patients with SCLC. *Anticancer research.* 2002;22(2B):1083-9.
80. Fizazi K, Cojean I, Pignon J-P, Rixe O, Gatineau M, Hadeif S, et al. Normal serum neuron specific enolase (NSE) value after the first cycle of chemotherapy. *Cancer.* 1998;82(6):1049-55.
81. Ferrigno D, Buccheri G, Giordano C. Neuron-specific enolase is an effective tumour marker in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer.* 41(3):311-20.
82. Sunaga N, Tsuchiya S, Minato K, Watanabe S, Fueki N, Hoshino H, et al. Serum Pro-Gastrin-Releasing Peptide Is a Useful Marker for Treatment Monitoring and Survival in Small-Cell Lung Cancer. *Oncology.* 1999;57(2):143-8.
83. Yamaguchi K Fau - Abe K, Abe K Fau - Kameya T, Kameya T Fau - Adachi I, Adachi I Fau - Taguchi S, Taguchi S Fau - Otsubo K, Otsubo K Fau - Yanaihara N, et al. Production and molecular size heterogeneity of immunoreactive gastrin-releasing peptide in fetal and adult lungs and primary lung tumors. *Cancer Res.* 1983 Aug;43(8):3932-9
84. Miyake Y, Kodama T, Yamaguchi K. Pro-gastrin-releasing peptide(31-98) is a specific tumor marker in patients with small cell lung carcinoma. *Cancer Res.* 1994;54(8):2136-40.
85. Aoyagi K, Miyake Y, Urakami K, Kashiwakuma T, Hasegawa A, Kodama T, et al. Enzyme immunoassay of immunoreactive progastrin-releasing peptide(31-98) as tumor marker for small-cell lung carcinoma: development and evaluation. *Clin Chem.* 1995;41(4):537-43.
86. Yamaguchi K, Aoyagi K, Urakami K, Fukutani T, Maki N, Yamamoto S, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay of pro-gastrin-releasing peptide for small cell lung cancer patients in comparison with neuron-specific enolase measurement. *Jpn J Cancer Res.* 1995;86(7):698-705.
87. Stieber P, Dienemann H, Schalthorn A, Schmitt UM, Reinmiedl J, Hofmann K, et al. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP)--a useful marker in small cell lung carcinomas. *Anticancer Res.* 1999;19(4A):2673-8.
88. Inaji H, Komoike Y, Motomura K, Higashiyama M, Ohtsuru M, Funai H, et al. Demonstration and diagnostic significance of pro-gastrin-releasing peptide in medullary thyroid carcinoma. *Oncology.* 2000;59(2):122-5.
89. Yashi M, Muraishi O, Kobayashi Y, Tokue A, Nanjo H. Elevated serum progastrin-releasing peptide (31-98) in metastatic and androgen-independent prostate cancer patients. *Prostate.* 2002;51(2):84-97.
90. Yashi M, Terauchi F, Nukui A, Ochi M, Yuzawa M, Hara Y, et al. Small-cell neuroendocrine carcinoma as a variant form of prostate cancer recurrence: a case report and short literature review. *Urologic oncology.* 2006;24(4):313-7.

91. Stieber P YK. ProGRP enables diagnosis of small-cell lung cancer. In: Eleftherios P. Diamandis HAF, Hans Lilja, Daniel W. Chan, and Morton K. Schwartz, (eds), editor. *Tumor Markers: Physiology, Pathobiology, Technology and Clinical Applications 2002*. p. 517-21.
92. Molina R, Filella X, Auge JM. ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer. *Clin Biochem*. 2004;37(7):505-11.
93. Molina R, Auge JM, Alicarte J, Filella X, Vinolas N, Ballesta AM. Pro-gastrin-releasing peptide in patients with benign and malignant diseases. *Tumour Biol*. 2004;25(1-2):56-61.
94. Sunaga N, Tsuchiya S, Minato K, Watanabe S, Fueki N, Hoshino H, et al. Serum pro-gastrin-releasing peptide is a useful marker for treatment monitoring and survival in small-cell lung cancer. *Oncology*. 1999;57(2):143-8.
95. Stieber P, Hatz R, Holdenrieder S, Molina R, Nap M, von Pawel J. National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines for the Use of Tumor Markers in Lung Cancer. NACB: Practice Guidelines And Recommendations For Use Of Tumor Markers In The Clinic Lung Cancer (Section 3P) Tumor Biology. 2006
96. Duffy MJ. Clinical Utility of Tumor Markers: What the Guidelines Recommend. *Journal of Laboratory Diagnostics*. 2010;46:281-91.
97. Okusaka T, Eguchi K, Kasai T, Kurata T, Yamamoto N, Ohe Y, et al. Serum levels of pro-gastrin-releasing peptide for follow-up of patients with small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research*. 1997;3(1):123-7.
98. Niho S, Nishiwaki Y, Goto K, Ohmatsu H, Matsumoto T, Hojo F, et al. Significance of serum pro-gastrin-releasing peptide as a predictor of relapse of small cell lung cancer: comparative evaluation with neuron-specific enolase and carcinoembryonic antigen. *Lung Cancer*. 2000;27(3):159-67.
99. Korse CM, Holdenrieder S, Zhi XY, Zhang X, Qiu L, Geistanger A, et al. Multicenter evaluation of a new progastrin-releasing peptide (ProGRP) immunoassay across Europe and China. *Clin Chim Acta*. 2015 Jan 1;438:388-95.
100. Molina R, Auge Jm Fau - Alicarte J, Alicarte J Fau - Filella X, Filella X Fau - Vinolas N, Vinolas N Fau - Ballesta AM, Ballesta AM. Pro-gastrin-releasing peptide in patients with benign and malignant diseases. *Tumour Biol*. 2004 Jan-Apr;25(1-2):56-61.
101. Kamata K, Uchida M, Takeuchi Y, Takahashi E, Sato N, Miyake Y, et al. Increased serum concentrations of pro-gastrin-releasing peptide in patients with renal dysfunction. *Nephrol Dial Transplant*. 1996 Jul;11(7):1267-70.
102. Stieber P MR, Dowell B, et al. Clinical evaluation of the ARCHITECT ProGRP assay. *J Thoracic Oncology*. 2008. 3(7), Supplement 3:236.
103. Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer*. 1977;40(4):1621-8.
104. Kato H, Morioka H, Aramaki S, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor-antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cell Mol Biol Incl Cyto Enzymol*. 1979;25(1):51-6.
105. Eibling DE, Johnson JT, Wagner RL, Su S. SCC-RIA in the diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 1989;99(2):117-24.
106. Yamanaka N, Himi T, Harabuchi Y, Hoki K, Kataura A. Soluble immune complexes and squamous cell carcinoma-related antigens in patients with head and neck cancer. *Cancer*. 1988;62(9):1932-8.

107. Mino N, Iio A, Hamamoto K. Availability of tumor-antigen 4 as a marker of squamous cell carcinoma of the lung and other organs. *Cancer*. 1988;62(4):730-4.
108. Yoshimura Y, Harada T, Oka M, Sugihara T, Kishimoto H. Squamous cell carcinoma antigen in the serum of oromaxillary cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1988;17(1):49-53.
109. Yagi H, Danno K, Maruguchi Y, Yamamoto M, Imamura S. Significance of squamous cell carcinoma (SCC)-related antigens in cutaneous SCC. A preliminary report. *Arch Dermatol*. 1987;123(7):902-6.
110. Petrelli NJ, Shaw N, Bhargava A, Daufeldt J, Herrera L, Stulc JP, et al. Squamous cell carcinoma antigen as a marker for squamous cell carcinoma of the anal canal. *J Clin Oncol*. 1988;6(5):782-5.
111. Crombach G, Scharl A, Vierbuchen M, Wurz H, Bolte A. Detection of squamous cell carcinoma antigen in normal squamous epithelia and in squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer*. 1989;63(7):1337-42.
112. Torre GC. SCC Antigen in Malignant and Nonmalignant Squamous Lesions. *Tumor Biology*. 1998;19(6):517-26.
113. Brioschi PA, Bischof P, Delafosse C, Krauer F. Squamous-cell carcinoma antigen (SCC-A) values related to clinical outcome of pre-invasive and invasive cervical carcinoma. *International journal of cancer*. 1991;47(3):376-9.
114. Geyer H, Schworer D, Fau - Pfliderer A, Pfliderer A. [SCC (squamous cell carcinoma) antigen as a tumor marker in cervix cancers]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1989 Mar;49(3):266-71.
115. Masuoka T, Fau - Matueda Y, Matueda Y, Fau - Ookawa H, Ookawa H, Fau - Watanabe K, Watanabe K, Fau - Mimoto S, Mimoto S. The measurement of SCC antigen in squamous cell carcinoma of the lung. *Gan No Rinsho*. 1985 Jul;31(8):914-8.
116. European Group on Tumor Markers, Lung Cancer. Available from: http://www.egtm.eu/professionals/lung_cancer.
117. Molina R, Auge JM, Bosch X, Escudero JM, Vinolas N, Marrades R, et al. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer: correlation with histology. *Tumour Biol*. 2009;30(3):121-9.
118. Bouchard D, Morisset D, Bourbonnais Y, Tremblay GM. Proteins with whey-acidic-protein motifs and cancer. *Lancet Oncol*. 2006;7(2):167-74.
119. Kirchoff C, Habben I, Ivell R, Krull N. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biology of reproduction*. 1991;45(2):350-7.
120. Kirchoff C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod*. 1998;3(2):86-95.
121. Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene*. 2002;21(17):2768-73.
122. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res*. 2005;65(6):2162-9.
123. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF, Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol*. 2006;19(6):847-53.

124. Hough CD, Sherman-Baust CA, Pizer ES, Montz FJ, Im DD, Rosenshein NB, et al. Large-scale serial analysis of gene expression reveals genes differentially expressed in ovarian cancer. *Cancer Res.* 2000;60(22):6281-7.
125. Schummer M, Ng WV, Bumgarner RE, Nelson PS, Schummer B, Bednarski DW, et al. Comparative hybridization of an array of 21,500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas. *Gene.* 1999;238(2):375-85.
126. Gilks CB, Vanderhyden BC, Zhu S, van de Rijn M, Longacre TA. Distinction between serous tumors of low malignant potential and serous carcinomas based on global mRNA expression profiling. *Gynecol Oncol.* 2005;96(3):684-94.
127. Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res.* 2003;63(13):3695-700.
128. Cheng D, Sun Y, He H. The Diagnostic Accuracy of HE4 in Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Disease Markers.* 2015;2015:352670.
129. Iwahori K, Suzuki H, Kishi Y, Kishi Y, Fujii Y, Fujii Y, Uehara R, Uehara R, Okamoto N, Okamoto N, Kobayashi M, et al. Serum HE4 as a diagnostic and prognostic marker for lung cancer. *Tumour Biol.* 2012 Aug;33(4):1141-9.
130. Liu W, Yang J, Chi PD, Zheng X, Dai SQ, Chen H, et al. Evaluating the clinical significance of serum HE4 levels in lung cancer and pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(10):1346-53.
131. Dikmen E, Gungor A, Dikmen Z, Akbıyık F. Diagnostic Efficiency of HE4 and CYFRA 21-1 in Patients with Lung Cancer. *International Journal of Hematology and Oncology.* 2015;25(1).
132. Yamashita S, Tokuishi K, Hashimoto T, Hashimoto T, Moroga T, Moroga T, Kamei M, Kamei M, Ono K, Ono K, Miyawaki M, et al. Prognostic significance of HE4 expression in pulmonary adenocarcinoma. *Tumour Biol.* 2011 Apr;32(2):265-71.
133. Iwahori K, Suzuki H, Kishi Y, Fujii Y, Uehara R, Okamoto N, et al. Serum HE4 as a diagnostic and prognostic marker for lung cancer. *Tumor Biology.* 2012;33(4):1141-9.
134. Lamy PJ, Plassot C, Pujol JL. Serum HE4: An Independent Prognostic Factor in Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS One.* 2015 Jun 1;10(6):e0128836
135. Wang X, Fan Y, Wang J, Wang J, Wang H, Wang H, Liu W, Liu W. Evaluating the expression and diagnostic value of human epididymis protein 4 (HE4) in small cell lung cancer. *Tumour Biol.* 2014 Jul;35(7):6847-53.
136. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell.* 1982;31(1):11-24.
137. Hesse M, Magin TM, Weber K. Genes for intermediate filament proteins and the draft sequence of the human genome: novel keratin genes and a surprisingly high number of pseudogenes related to keratin genes 8 and 18. *Journal of cell science.* 2001;114(Pt 14):2569-75.
138. Bodenmuller H, Ofenloch-Hahnle B, Lane EB, Dessauer A, Bottger V, Donie F. Lung cancer-associated keratin 19 fragments: development and biochemical characterisation of the new serum assay Enzymun-Test CYFRA 21-1. *Int J Biol Markers.* 1994;9(2):75-81.


139. Bodenmuller H. The biochemistry of CYFRA 21-1 and other cytokeratin-tests. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation Supplementum*. 1995;221:60-6.
140. Bodenmuller H, Donie F, Kaufmann M, Banauch D. The tumor markers TPA, TPS, TPACYK and CYFRA 21-1 react differently with the keratins 8, 18 and 19. *Int J Biol Markers*. 1994;9(2):70-4.
141. Ebert W, Dienemann H, Fateh-Moghadam A, Scheulen M, Konietzko N, Schleich T, et al. Cytokeratin 19 fragment CYFRA 21-1 compared with carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen and neuron-specific enolase in lung cancer. Results of an international multicentre study. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1994;32(3):189-99.
142. Stieber P, Zimmermann A, Reinmiedl J, Muller C, Hoffmann H, Dienemann H. CYFRA 21-1 in the early diagnosis of recurrent disease in non small cell lung carcinomas (NSCLC). *Anticancer Res*. 1999;19(4A):2665-8.
143. Pujol JL, Molinier O, Ebert W, Daures JP, Barlesi F, Buccheri G, et al. CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients. *Br J Cancer*. 2004;90(11):2097-105.
144. Masaoka A, Fukai I, Ariyoshi Y, Naito Y, Kuriyama T, Kimura Y, et al. Clinical Usefulness of Human Cytokeratin 19 Fragment (CYFRA 21-1) as Serum Tumor Marker for Lung Cancer. *Haigan*. 1994;34(2):209-21.
145. Okamura K, Takayama K Fau - Izumi M, Izumi M Fau - Harada T, Harada T Fau - Furuyama K, Furuyama K Fau - Nakanishi Y, Nakanishi Y. Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer. *Lung Cancer*. 2013 Apr;80(1):45-9..
146. Schneider J. Tumor markers in detection of lung cancer. *Adv Clin Chem*. 2006;42:1-41.
147. Moro D, Villemain D Fau - Vuillez JP, Vuillez Jp Fau - Delord CA, Delord Ca Fau - Brambilla C, Brambilla C. CEA, CYFRA21-1 and SCC in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1995 Oct;13(2):169-76.
148. Ardizzoni A, Cafferata MA, Tiseo M, Filiberti R, Marroni P, Grossi F, et al. Decline in serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment during chemotherapy predicts objective response and survival in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2006;107(12):2842-9.
149. Merle P, Janicot H, Filaire M, Roux D, Bailly C, Vincent C, et al. Early CYFRA 21-1 variation predicts tumor response to chemotherapy and survival in locally advanced non-small cell lung cancer patients. *Int J Biol Markers*. 2004;19(4):310-5.
150. Vollmer RT, Govindan R, Graziano SL, Gamble G, Garst J, Kelley MJ, et al. Serum CYFRA 21-1 in advanced stage non-small cell lung cancer: an early measure of response. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2003;9(5):1728-33.
151. Molina R, Marrades RM, Auge JM, Escudero JM, Vinolas N, Reguart N, et al. Assessment of a Combined Panel of Six Serum Tumor Markers for Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Feb 15;193(4):427-37
152. Molina R, Auge Jm Fau - Filella X, Filella X Fau - Vinolas N, Vinolas N Fau - Alicarte J, Alicarte J Fau - Domingo JM, Domingo Jm Fau - Ballesta AM, et al. Pro-gastrin-releasing peptide (proGRP) in patients with benign and malignant

- diseases: comparison with CEA, SCC, CYFRA 21-1 and NSE in patients with lung cancer. *Anticancer Res.* 2005 May-Jun;25(3A):1773-8
153. Molina R, Auge Jm Fau - Bosch X, Bosch X Fau - Escudero JM, Escudero Jm Fau - Vinolas N, Vinolas N Fau - Marrades R, Marrades R Fau - Ramirez J, et al. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer: correlation with histology. *Tumour Biol.* 2009;30(3):121-9.
154. Chen F, Wang X-Y, Han X-H, Wang H, Qi J. Diagnostic value of Cyfra21-1, SCC and CEA for differentiation of early-stage NSCLC from benign lung disease. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Jul 15;8(7):11295-300.
155. Song WA, Liu X Fau - Tian X-D, Tian Xd Fau - Wang W, Wang W Fau - Liang C-Y, Liang Cy Fau - Zhang T, Zhang T Fau - Guo J-T, et al. Utility of squamous cell carcinoma antigen, carcinoembryonic antigen, Cyfra 21-1 and neuron specific enolase in lung cancer diagnosis: a prospective study from China. *Chin Med J (Engl).* 2011 Oct;124(20):3244-8.
156. Holdenrieder S. Biomarkers along the continuum of care in lung cancer. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2016;245:S40-5.
157. Stieber P1 HR, Holdenrieder S1, Molina R4, Nap M5, Von Pawel J, Schalhorn A3, Schneider J, Yamaguchi K8. National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) Guidelines for the Use of Tumor Markers in Lung Cancer. *Tumor Biology.* 2006;27(suppl 2)(Suppl. 2):13.
158. Chen F, Wang XY, Han XH, Wang H, Qi J. Diagnostic value of Cyfra21-1, SCC and CEA for differentiation of early-stage NSCLC from benign lung disease. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(7):11295-300.
159. Hertlein L, Stieber P, Kirschenhofer A, Krockner K, Nagel D, Lenhard M, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) in benign and malignant diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(12):2181-8.
160. Yang-Chun F, Min F Fau - Di Z, Di Z Fau - Yan-Chun H, Yan-Chun H. Retrospective Study to Determine Diagnostic Utility of 6 Commonly Used Lung Cancer Biomarkers Among Han and Uygur Population in Xinjiang Uygur Autonomous Region of People's Republic of China. *Medicine* 2016.95(18): e3568.
161. Molina R, Filella X Fau - Auge JM, Auge JM. ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer. *Clin Biochem.* 2004 Jul;37(7):505-11.
162. Oh HJ, Park HY, Kim KH, Park CK, Shin HJ, Lim JH, et al. Progastrin-releasing peptide as a diagnostic and therapeutic biomarker of small cell lung cancer. *J Thorac Dis,* 2016. 8(9): p. 2530-2537.
163. Molina R, Filella X Fau - Auge JM, Auge Jm Fau - Fuentes R, Fuentes R Fau - Bover I, Bover I Fau - Rifa J, Rifa J Fau - Moreno V, 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. *Tumour Biol,* 2003. 24(4): p. 209-18.
164. Lai R-S, Hsu H-K, Lu J-Y, Ger L-P, Lai N-S. Cyfra 21-1 enzyme-linked immunosorbent assay : Evaluation as a tumor marker in non-small cell lung cancer. *Chest.* 1996;109(4):995-1000.
165. Yamashita S-i, Tokushima K, Moroga T, Yamamoto S, Ohbo K, Miyahara S, et al. Serum level of HE4 is closely associated with pulmonary adenocarcinoma progression. *Tumor Biology.* 2012;33(6):2365-70.

166. Tas F, Aydiner A, Topuz E, Yasasever V, Karadeniz A, Saip P. Utility of the serum tumor markers: CYFRA 21.1, carcinoembryonic antigen (CEA), and squamous cell carcinoma antigen (SCC) in squamous cell lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2000;19(4):477-81.
167. Kim H-R, Oh I-J, Shin M-G, Park J-S, Choi H-J, Ban H-J, et al. Plasma proGRP Concentration is Sensitive and Specific for Discriminating Small Cell Lung Cancer from Nonmalignant Conditions or Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Korean Medical Science.* 2011;26(5):625-30.
168. Schneider J, Philipp M, Velcovsky HG, Morr H, Katz N. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP), neuron specific enolase (NSE), carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin 19-fragments (CYFRA 21-1) in patients with lung cancer in comparison to other lung diseases. *Anticancer Res.* 2003;23(2A):885-93.

8. EKLER

EK 1: Çalışma için Etik Kurul Onayı

**T.C.**
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 995 24 196 12

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 17.09.2014 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2014/14
Proje No : GO 14/456 (Değerlendirme Tarihi 17.09.2014)
Karar No : GO 14/456 z 10

Universitemiz Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr.Salih EMRİ'nin sorumlu araştırmacısı olduğu Yrd.Doç.Dr.Funda AKSU, Doç.Dr.Deniz KOKSAL, Doç.Dr.Emiñ MADEN, Doç.Dr.Gunnur DIKMEN, Doç.Dr.Sevgen ONDER, Prof.Dr.Filiz AKBİYİK ve Duygu İÇEN ile birlikte çalışacakları Dr.Elif Tuğçe KORKMAZ'ın tezi olan GO 14/456 kayıt numaralı ve "**Akciğer Kanseriinde Tümör Belirteçlerinin Tanısal Değeri**" başlıklı proje önerisi araştırmannın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nürten Akarsu (Başkan)	GÖREVLİ	9. Prof. Dr. Melahat Górdüysus (Uye)
2. Prof. Dr. Nüket ÖrneK Buken (Uye)	GÖREVLİ	10. Prof. Dr. Cansın Saçkesen (Uye)
3. Prof. Dr. M. Yildirim Sara (Uye)	11. Prof. Dr. R. Koksai Özgül (Uye)	
IZINLI	12. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan (Uye)	
4. Prof. Dr. SevdA F. Muftuoğlu (Uye)	13. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Uye)	
5. Prof. Dr. CenK Sökensuer (Uye)	14. Prof. Dr. Leyla Dinç (Uye)	
6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Uye)	IZINLI	15. Yrd. Doç. Dr. H. Husrev Turnagöl (Uye)
7. Prof. Dr. Songül Vaizoğlu (Uye)	16. Av. Meltem Onurlu (Uye)	
IZINLI		
8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal (Uye)		

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
06100 Sıhhiye-Ankara Syrantılı Erişim: 0312

EK 2: Çalışma için Aydınlatılmış Onam Formları

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU (Hasta Grubu)

(Hekimin Açıklaması)

Akciğer tümörleri ile ilgili bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “*Akciğer kanserinde tümör belirteçlerinin tanısal değeri*” dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak belirtmek isteriz ki, bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, akciğer tümörlerinin araştırılmasında tanı ve takipte kullanılabilir kan testlerini araştırmaktır. Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı’nda gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Bu çalışmayı yapabilmek için size tanı amaçlı rutinde hastalığınız ile ilgili yapılan tetkiklerin dışında 5 ml kan örneği ayrılacaktır. Alınan kan örneklerinden tümör belirteçleri çalışılacaktır. Size çalışmamız için rutin dışı veya ek işlem yapılmayacaktır.

Örneklerin alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-)Kan alınırken iğne batması sırasında ağrı hissedebilirsiniz. 2-) Çok düşük bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Herhangi bir durumda 7/24 saat ulaşabileceğiniz sorumlu araştırmacı Dr. Salih Emri’nin cep telefon numarası.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Katılımcının/Hastanın Beyanı:

Sayın Dr. Salih Emri ve Dr. Elif Tuğçe Korkmaz tarafından Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı’nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına

inaniyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim.)*

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU
(Kontrol Grubu)
(Hekimin Açıklaması)

Akciğer tümörleri ile ilgili bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “**Akciğer kanserinde tümör belirteçlerinin tanısal değeri**” dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak belirtmek isteriz ki, bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, akciğer tümörlerinin araştırılmasında tanı ve takipte kullanılabilecek kan testlerini araştırmaktır. Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı’nda gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Bu çalışmayı yapabilmek için bir kontrol grubu gerekmektedir. Kontrol grubuna katılmak isterseniz sizden 5 ml kan alınacaktır. Alınan kan örneklerinden tümör belirteçleri çalışılacaktır. Size çalışmamız için ek işlem yapılmayacaktır.

Örneklerin alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-)Kan alınırken iğne batması sırasında ağrı hissedebilirsiniz. 2-) Çok düşük bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Herhangi bir durumda 7/24 saat ulaşabileceğiniz sorumlu araştırmacı Dr. Salih Emri’nin cep telefon numarası.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığımız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptiriz

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Salih Emri ve Dr. Elif Tuğçe Korkmaz tarafından Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı’nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim.*)

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (kontrol) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza