

# Akciğer Kanseri Erken Tanısında Gelişmeler; Henüz Sadece BT Mi?

## New Trends in Detecting Early Diagnosis of Lung Cancer: Still CT Scan?

Dr. Sibel ARINÇ, Dr. Meltem AĞCA

SBÜ Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

### ÖZET

Akciğer kanseri, dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık nedenlerinden olup, çok az olguda erken tanı sağlanabilmektedir. Erken evre tanı konulması hastalığın küratif rezeksiyonu ile sağkalımı artıracığından akciğer kanserinde tarama testleri gerekli ve önemlidir. Tarama testleri erken dönemde kanseri saptayan, riski az, kolay uygulanabilir ve düşük maliyetli bir yöntem olmalıdır. Akciğer kanser taramasında ideal bir test olmamasına rağmen, düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) akciğer kanserinde belirleyici bilgiler verip hastanın kliniğine katkı sağladığından dolayı kullanılmaktadır.

Bu bölümde akciğer kanserinin erken tanısında katkı sağlayan beliteçler ile değerlendirmeyi sağlayacak olan teknikler son çalışmalar ışığında gözden geçirilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer kanseri, erken tanı, tarama testleri.

### SUMMARY

Lung cancer is the most common cause of death from cancer worldwide. A few of cases could be diagnosed at early stage. Detection of lung cancer at earlier of disease, potentially susceptible of curative resection, can be critical to improve patients survival. Therefore, screening tests for lung cancer are crucial and essential. Screening tests should have low risk and cost, it should detect the malignancy in early stage. Although there is no ideal lung cancer screening test, low dose computed tomography (LDCT) has recently demonstrated its clinical usefulness in lung cancer as a radiological technique, thereby providing predictive information

This review will provide an overview on diagnosis of early stage lung cancer mainly focusing on results from most recently studies, the techniques developed to perform their assessment and other biomarkers in their applications.

**Keywords:** Lung cancer, early diagnosis, screening tests.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Dr. Sibel ARINÇ  
SBÜ Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul  
e-posta: sibelarinc@yahoo.com  
DOI: 10.5152/gghs.2018.034

## GİRİŞ

Akciğer kanseri, dünyada ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kansere bağlı mortalite nedenlerinin başında gelir<sup>(1-5)</sup>. Akciğer kanserinde sağ kalım süresi tanı anındaki evre ile ilişkili olup, evre IA olgularda beş yıllık sağ kalım %85'iken, evre 4 olgularda bu oran %6'dır<sup>(6)</sup>. Hastalığın erken evresinde semptom bulunmaması tanıma gecikmelere neden olup, öksürük ağrı ve kilo kaybı gibi semptomların varlığı çoğu zaman ileri evre akciğer kanserinin habercisidir. Kolon ve meme kanserindeki başarılı tarama sonuçları akciğer kanserinde tarama çalışmalarına hız vermiştir. Akciğer kanseri tarama testleri ile riskli gruptaki hastalara erken tanı konularak küratif tedaviden fayda görmeleri sağlanabilir<sup>(7-15)</sup>.

Erken evre akciğer kanseri tanısında kullanılan tarama testlerinin günlük klinik pratiğimizde uygulanabilirliği tartışmalı olup, bu bölümde akciğer kanserinin erken tanısında kullanılan tarama testleri güncel literatürler eşliğinde ele alınacaktır.

## Akciğer Grafisi ve Balgam Testleri

Prostat, lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) grubunun yaptıkları çalışmada yıllık akciğer grafisi ile tarama yapıldığında %60 oranında akciğer kanseri gelişmiş olduğu ve bunların yarısının evre I oldukları görülmüştür<sup>(16)</sup>.

John Hopkins ve Memorial Sloan Ketting kanser merkezlerinin yaptıkları çalışmada ise akciğer grafisi ve/veya balgam sitolojisi karşılaştırılmış olup akciğer kanseri gelişen olguların sadece %20'inde balgam sitolojisi ile teşhis konulmuştur ve bu olguların çok büyük kesiminin squamöz hücreli akciğer kanseri olduğu görülmüştür. Yapılan her iki çalışmada akciğer grafisi ve sitolojik tarama mortaliteye katkı sağlamamıştır<sup>(17,18)</sup>.

## Nefes Testi

Nefes testi kolaylıkla uygulanabilir ve noninvaziv bir yöntem olması nedeni ile tarama testleri arasında yer alabilir. Kanser taramasında nefes testi ile yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Nefes havasında uçucu komponenti tesbit amacı ile yapılan spektrometrik inceleme akciğer kanserini kontrol grubundan ayırt ettiği gösterilmekle birlikte sensitivitesi ve spesifitesinin %68 olarak belirtilmiştir<sup>(19,20)</sup>.

Çalışmalarda akciğer kanserine bağlı nefesteki kimyasal kompozisyonun değişimi bilinmektedir ve son teknolojiler bu değişiklikleri ölçmede yeterince sensitifdirler. Ancak bu değişikliklerin önceki radyolojik

değişikliklere mi yoksa erken evre hastalığa mı bağlı olduğu ve DDBT ile birlikte kullanılmasının spesifiteyi artırıp artırmadığı açık değildir<sup>(21)</sup>.

## Bronkoskopi

Bronkoskopi akciğer kanserinin tanısında, EBUS (endobronşial ultrason) lenf bezlerinin evrelemesinde kullanılır. Ciddi komplikasyon riskinin düşük olması (%1) ayaktan hastalarda uygulama kolaylığını getirmiştir. Akciğer kanserinin erken tanısında önemli yere sahiptir. Bununla beraber radyolojik olarak şüpheli olgularda tümörün yeri ve büyüklüğüne bağlı olarak sensitivitesi %34 ile 88 arasında değişir. Radyolojik olarak şüpheli olmayan olgularda sensitivitesi düşer<sup>(22)</sup>.

## Otofloresan Bronkoskopi (AFB)

Displastik veya karsinomatoz lezyon gelişmiş olgularda mavi ışık altında bronş mukozasının gözlemlenmesine dayanan bir yöntemdir. Görüntüleme sırasında normal bronşiyal yapılar yeşil iken displastik veya kanserli lezyonlar kırmızımsı kahverengi olarak görünürler. AFB'nin en büyük dezavantajı, mukozadaki kan volümüne duyarlı olması nedeni ile bronşit gibi inflamasyon ile pre-malign bronşiyal lezyonların ayırımını net olarak yapamamasıdır. Bu nedenle düşük spesifiteye sahip olan AFB'nin tarama testlerinde kullanımı önerilmemektedir<sup>(23)</sup>.

## Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi (DDBT)

DDBT, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) tarafından akciğer kanseri tarama testi olarak ilk kez 2011 yılında önerilmiştir ve her yıl yenilenerek günümüze kadar devam etmiştir. Bu kılavuzda belirtilen ana başlıklar;

1. Akciğer kanserinde risk faktörlerinin tanımlanması,
2. Yüksek risk grubunun belirlenmesi,
3. Tarama sırasında bulunan nodüllerin takip kriterleri ve bu yönde öneriler,
4. DDBT ve görüntüleme metodlarının doğruluğunu tartışmak.

## DDBT'nin yararları:

1. Akciğer kanserine bağlı mortaliteyi azaltır,
2. Klasik tanı yöntemlerine göre erken tanı sağlar, yaşam kalitesini artırır,
3. Akciğer kanseri dışındaki (KOA, troid nodülü, orta veya ileri derece koroner kalsifikasyon, aort anevrizması ve meme, renal gibi diğer malignite-

ler) tedavi gerektiren hastalıkların teşhisine yardımcı olur ve gizli sağlık risklerinin ortaya konmasını sağlar<sup>(11,24-28)</sup>. DDBT akciğer kanserine bağlı mortaliteyi %20 ve total mortaliteyi %7 oranında azaltır<sup>(29)</sup>.

**DDBT'nin riskleri:** DDBT ile akciğer kanseri taramasının tanımlanmış risk ve faydaları vardır. Bu riskler aşağıda sıralanmıştır.

- Yanlış pozitif sonuçlar ile birlikte gereksiz testlere, invaziv işlemlere, artmış maliyet ve psikolojik çöküntü kaynaklı düşük hayat kalitesine sebep olmak,
- Yanlış negatif sonuçlar ile birlikte tanı ve tedavide gecikmeler,
- Küçük agresif tümörlerin saptanmasında yetersizlik,
- Sonrasında gereksiz tedaviler uygulanacak olan, hastaya zarar vermeyecek hastalık oluşturmamış patolojileri tesbiti (overdiagnosis),
- Radyasyon maruziyeti<sup>(24,26,30-32)</sup>.

### Akciğer Kanser Taramasında Olguların Seçimi

NCCN klavuzuna göre DDBT ile tarama yapılacak olgular akciğer kanser riski için yüksek, orta ve düşük olarak üç gruba ayrılmıştır.

### Yüksek Risk Grubundaki Olgular

Yüksek risk grubundaki olgular 55 ile 74 yaşları arasında, 30 yıl veya daha fazla sigara içen veya 15

yıldan daha az süre ile sigarayı bırakmış olmak. Bu hasta grubunda DDBT yılda bir kez önerilir (nodüllerin büyüklüğü eşik değeri geçmemiş ve daha önceki DDBT'leri negatif olgularda).

veya

Yirmi ve/veya daha fazla paket/yıl sigara öyküsü olan  $\geq 50$  yaş üzeri olgular.

İlave risk faktörlerinin bulunması.

### Orta Risk Grubundaki Olgular

Elli yaş ve  $\geq 20$  paket/yıl ve daha fazla sigara öyküsü olan veya pasif içici olgular.

İlave risk faktörlerinin bulunmaması. Bu gruptaki olgularda tarama önerilmez.

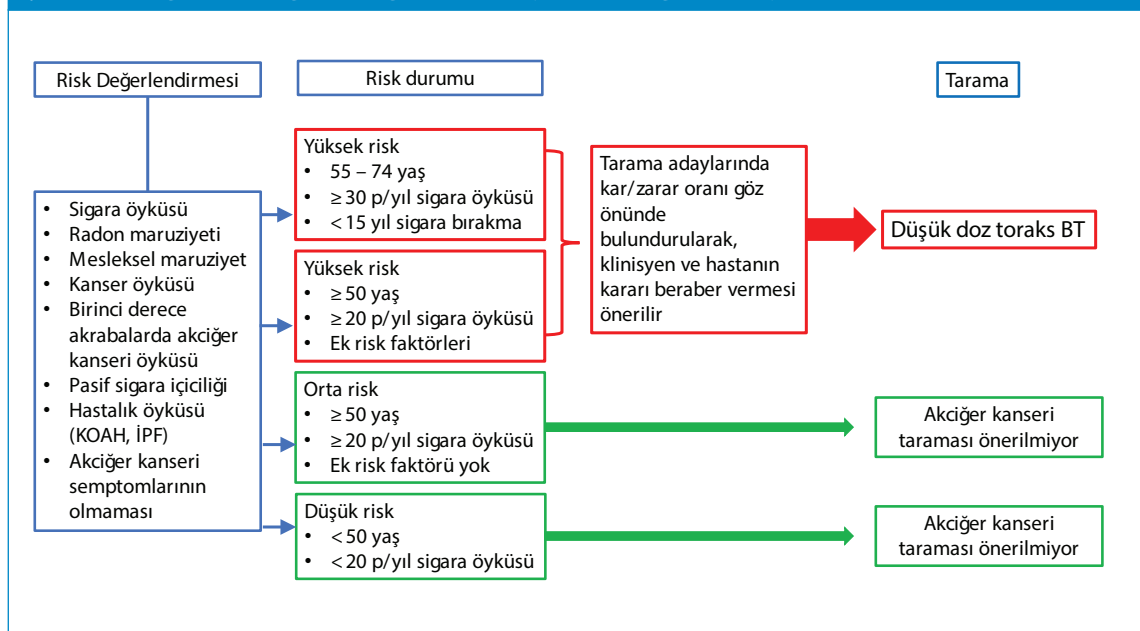
### Düşük Risk Grubundaki Olgular

Elli yaşından daha genç ve  $< 20$  paket/yıldan daha az sigara öyküsü olan olgular.

Düşük risk grubundaki olgularda da tarama testleri önerilmez (Şekil 1)<sup>(33)</sup>.

Schroers ve arkadaşlarının MR (manyetik rezonans) ile DDBT'i karşılaştırdığı kanser tarama çalışmasında MR'ın 6 mm üzerindeki solid pulmoner nodüllerde DDBT ile uyumlu sonuçlar verdiğini bulmuşlardır. Bununla beraber MR'ın 6 mm'den küçük solid, 8 mm'den küçük subsolid ve kalsifiye nodüllerin düşük sensitiviteye sahip olduğu görülmüştür<sup>(34)</sup>.

**Şekil 1. Risk gruplarına göre akciğer taraması yapılacak olguların seçimi.**



## Epigenetik Çalışmalar

Akciğer kanser tarama testi olarak önerilen DDBT'nin yanlış pozitif bulgu vermesi, aşırı tanıya ve gereksiz cerrahi işleme neden olması, radyasyon riski taşımasından dolayı daha spesifik, daha az invaziv, daha ucuz tanısal metodların geliştirilmesi ihtiyacı gündeme gelmiştir<sup>(35)</sup>. Akciğer kanseri erken evresinde ve progresyonunda epigenetik mekanizmalar önemli rol oynar. Epigenetik bilimi, DNA diziliminde ve yapısında bir değişim olmadan DNA işlevinin değişmesine neden olan metillenme, asetillenme, fosforillenme gibi değişikliklerin olması, histon modifikasyonları, kodlama yapmayan RNA'lar ve mikroRNA ekspresyonundaki değişikliklerin olduğu bir dizi mekanizmaları inceler. Bunların içinde DNA metilasyonu en çok araştırılmış epigenetik değişiklik olup, karsinogenezin erken döneminde önemli rol oynar<sup>(36)</sup>. Akciğer kanserinin erken evresinde tümör hücrelerine ait DNA ve RNA parçaları kanda dolaşmaya başlarlar. Likid biyopsi, temelinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemlerinin kullanıldığı, kanda dolaşan bu hücrelerin tespit edilmesine yönelik bir dizi kan testleridir. Günümüzde doku biyobsisine alternatif olarak kullanılabilirliği söylenilmekte olup, en önemli avantajı non- invaziv tanısal bir metod olmasıdır<sup>(37)</sup>.

Dolaşan tümör hücrelerinin en önemli kaynağının malign hücrelerin apoptoz ve nekrozu ile kana salınması olduğu ileri sürülmektedir. Makrofajlar bu nekrotik neoplastik hücrelerin kana geçişinde kilit rol üstlenirler<sup>(38)</sup>. Kan dışında idrar, serebrospinal sıvı, tükürük, balgam ve plevral efüzyonlarda da araştırılmıştır<sup>(39)</sup>. En sık kullanılan belirteçler ise, dolaşan serbest tümör DNA [circulating cell-free tumor (cfDNA)], dolaşan tümör DNA [circulating tumor DNA (ct DNA)], dolaşan tümör hücreleri [circulating tumor cells (CTCs)], tümör RNA (cell-free tumor RNA (cfRNA)), tümör tarafından eğitilen trombositler'dir [tumor-educated platelets (TEPs)]. Çalışmalar bu belirteçlerin tümör yükü ve evresi ile orantılı olarak arttığını göstermektedir<sup>(37)</sup>. İlie ve ark. nın yaptığı çalışmada KOAH tanılı 168 hasta ve kontrol grubu 77 hasta (sigara için 42, içmeyen 35 hasta) yıllık DDBT ile takip edilmiştir.

KOAH hastalarının %3'ünde CTCs saptanmıştır. Bu hastaların yıllık takiplerinde sonradan cerrahi ile malign tanısı aldıkları görülmüştür. Bu çalışmada CTCs'nin KOAH hastalarının erken evre akciğer kanseri tanısı için yararlı bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır<sup>(40)</sup>. Diğer bir çalışmada akciğerinde malign lezyonu olan 60 hasta ile benign lezyonu olan 17 has-

tada CTCs bakılmıştır. CTCs'nin malign lezyonları benign lezyonlardan ayırt etmede sensitivitesi %89, spesifitesi %100 bulunmuştur<sup>(41)</sup>.

Bu yöntemin klinik uygulamadaki dezavantajı halen standart dizasyon sağlanamamasıdır. Dolaşımdaki tümör hücrelerin yaşam süresinin kısa olması ve hızlı apoptoze uğraması kandaki diğer hücrelerden ayırt edilebilmeleri için kompleks laboratuvar işleyişini gerektirmektedir<sup>(37)</sup>.

## Koruyucu Önlemler

Kanser oluşumunu engellemek ya da yavaşlatmak amaçlı farmakolojik ajanlar ve diyetler önerilmekle birlikte, tarama programında bulunan aktif içicilere sigara bırakma tedavisi akciğer kanserinin azaltılmasında efektif bir yöntem olarak önerilmektedir<sup>(33,42,43)</sup>.

## Sonuç

Akciğer kanserini önlemede en etkili yöntem sigara bırakma programlarıdır. Tarama testleri içinde kullanılan DDBT'nin ise hastalığın erken evrede yakalanarak mortalite ve morbidite üzerine olumlu katkıları bulunmaktadır. Çeşitli biyobelirteçlerin akciğer kanserinin erken tanısında kullanılmasına karşılık bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rate aand trends-an update. *Biomarkers Prev* 2016; 25: 16-27.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. *Global Cancer Statistics*. 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108.
3. *The Health Consequences of Smoking: The report of the surgeon general (ed 2010/07/30) Atlanta .US Department of Health and Human Services* 2004.
4. Thun MJ, Henley SJ, Burns D, et al. Lung cancer death rates in lifelong nonsmokers. *J Natl Inst* 2006; 98: 691-9.
5. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. *Global Cancer Statistics*. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
6. Qian F, Yang W, Qunhui C, et al. Screening for early diagnosis lung cancer and its correlation with lung nodul detection *J Thorac Dis* 2018; 10 (Suppl 7): 846-59.
7. Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung cancer mortality with low dose computed tomographic screen. *N Engl J Med* 2011; 365: 395-409.
8. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Cancer Trial. *N Engl J Med* 2103; 369: 920-31.
9. Research T, Church TR, Black WC, et al. National lung screen trial. Results of initial low dose computed tomography screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 1980-91.

10. Kramer BS, Berg CD, Aberle DR, Prorok PC. Lung cancer screening low dose helical CT: Results from the National Lung Screening Trial (NLST) *J Med Screen* 2011; 18: 109-11.
11. Midthun DE. Screening for lung cancer. *Clin Chest Med* 2011; 32: 659-68.
12. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer. 1975-2014, featuring survival. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109: djx030.
13. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use and tobacco control *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1672-94.
14. Research T, Aberle DR, Berg CD, et al. Nation lung screening trial. The National Lung Screening Trial: overview and study design *Radiology* 2011; 258: 243-53.
15. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, et al. Screening by chest radiography and lung cancer mortality: The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011; 306: 1865-73.
16. Frost JK, Ball WC, Levin ML, et al. Early lung cancer detection: Results of the initial radiological cytological screening in the John Hopkins Study. *Am Rev Resp Dis* 1984; 130: 549-54.
17. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, et al. Screening for early lung cancer: Results of the memorial Sloan Kettering study in Newyork. *Chest* 1984; 86: 44-63.
18. Dent AG, Sutedja TG, Zimmerman PV. Exhaled breath analysis for lung cancer. *J Thorac Dis* 2013; 5 (Suppl 5): 540-50.
19. Westhoff M, Litterst P, Freitag L, et al. Ion mobility spectrometry for the detection volatile organic compounds in exhaled breath of patients with lung cancer: Results of a pilot study. *Thorax* 2009; 64: 744-8.
20. Phillips M, Bauer T, Cataneo RN, et al. Blinded validation of breath biomarkers of lung cancer, A potential ancillary to chest CT screening. *PLoS One* 2015; 10: e0142484.
21. Knight SB, Crosbie PA, Balata H, et al. Progress and prospects of early detection in lung cancer. *Open Biol* 2017; 7: 1700-70.
22. Ikeda N, Hayashi A, Iwasaki K, et al. Comprehensive diagnostic bronchoscopy of central type early stage lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 56: 295-302.
23. de Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, et al. Benefits and harm of computed tomography lung cancer strategies: A comparative modeling study fort he U.S Preventive services Task Force. *Ann Intern Med* 2014; 160: 311-20.
24. Goulart BH, Ramsey SD. Moving beyond the national lung screening trial. Discussing strategies for implementation of lung cancer screening programs. *Oncologist* 2013; 18: 941-6.
25. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: A systematic review. *JAMA* 2012; 307: 2418-29.
26. Jett JR, Midthun DE. Screening for lung cancer for patients at increased risk for lung cancer, it works. *Ann Intern Med* 2011; 155: 540-2.
27. Morgan L, Choi H, Reid M, et al. The frequency of incidental findings and subsquent evaluation in low dose CT scan for lung cancer screening. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 1450-6.
28. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung cancer mortality with low dose computed tomography screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395-409.
29. Aberie DR, Abtin F, Brown K. Computed tomography screening for lung cancer: Has it finally arrived? Implications of the national lung screening trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1002-8.
30. Sox HC. Better evidence about screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 455-7.
31. Silvetri GA. Screening for lung cancer. It Works, but does it really work? *Ann Intern Med* 2011; 155: 537-9.
32. NCCN guidelines for patients lung cancer screening for patients. National Comprehensive Network (NCCN) 2018. [www.nccn.org/patients /guidelines/lung\\_screening .ng/index.html](http://www.nccn.org/patients /guidelines/lung_screening .ng/index.html) (Accessed Jun 2018)
33. Schoers MM, Homsı R, Skowasch D, et al. Lug cancer screen with MRI: Results of the first screening round. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144: 117-25.
34. Patz EF, Jr, Pinsky P, Gatsonis C, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 269-74.
35. Darılmaz Yüce G, Ortaç Ersoy E. Lung cancer and epigenetic modifications. *Tuberk Toraks* 2016; 64: 163-70.
36. Ansari J, Yun JW, Kompelli AR, et al. The liquid biopsy in lung cancer. *Genes Cancer* 2016; 7: 355-67.
37. Jahr S, Hentze H, Englisch S, et al. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: Quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res* 2001; 61: 1659-65.
38. Sozzi G, Conte D, Leon M, et al. Quantification of free circulating DNA as a diagnostic marker in lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3902-8.
39. Ilie M, Hofman V, Long-Mira E, et al. "Sentinel" circulating tumor cells allow early diagnosis of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2014; 9: e111597.
40. Fiorelli A, Accardo M, Carelli E, et al. Circulating tumor cells in diagnosing lung cancer: Clinical and morphologic analysis. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 1899-905.
41. Mazzone PJ, Silvestri GA, Patel S, et al. Screen lung cancer *Chest* 2018; 153: 954-85.
42. Sporn MB, Dunlop NM, Newton DL, et al. Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and synthetic analogs. *Fed Proc* 1976; 35: 1332-8.