

Penilaian Cyfra 21-1 dan Cd8 pada NSCLC: Implikasi untuk Kemoterapi dan Prognosis di Medan

Muhammad Faiz Tanjung¹, Noni Novisari Soeroso², Setia Putra Tarigan³

¹²³Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

Email: faizcc@yahoo.com

Abstrak

Kanker paru, khususnya Kanker Paru Non-Small Cell (NSCLC), merupakan penyebab utama kematian akibat kanker di seluruh dunia. NSCLC stadium lanjut sering kali diobati dengan kemoterapi, sehingga pemahaman tentang biomarker sangat penting untuk prognosis dan respons pengobatan. Biomarker seperti CYFRA 21-1 dan CD8 sangat penting dalam menilai karakteristik tumor, respons imun, dan prognosis secara keseluruhan pada pasien NSCLC. Penelitian ini mengevaluasi implikasi klinis CYFRA 21-1 dan CD8 pada pasien NSCLC yang menjalani kemoterapi di Medan, Indonesia. Penelitian deskriptif observasional dilakukan terhadap 20 pasien NSCLC dari RSUP H. Adam Malik, RSUP Prof. Chairuddin P. Lubis, dan RS St. Dengan menggunakan total sampling, kadar CYFRA 21-1 dan CD8 dinilai. Analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 26. Hasil: Penelitian ini menemukan bahwa semua peserta adalah laki-laki, dengan 55% berusia di atas 60 tahun. Adenokarsinoma adalah subtype yang paling umum (60%), dan 70% pasien didiagnosis pada stadium IV A. Kadar CD8 menunjukkan rentang yang luas, yang menunjukkan respons imun yang bervariasi. Sebaliknya, tingkat CYFRA 21-1 menyoroti potensinya dalam memprediksi perkembangan penyakit. Studi ini menggarisbawahi pentingnya CYFRA 21-1 dan CD8 dalam menilai tingkat keparahan penyakit dan memandu strategi terapeutik, yang berpotensi meningkatkan hasil klinis dalam pengobatan NSCLC.

Kata kunci: Adenokarsinoma, Biomarker, CD8, CYFRA 21-1, Kanker Paru Bukan Sel kecil (KPKBSK).

Abstract

Lung cancer, particularly Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), is the leading cause of cancer-related deaths globally. Advanced-stage NSCLC is often treated with chemotherapy, making the understanding of biomarkers essential for prognosis and treatment response. Biomarkers such as CYFRA 21-1 and CD8 are crucial in assessing tumour characteristics, immune responses, and overall prognosis in NSCLC patients. This study evaluates the clinical implications of CYFRA 21-1 and CD8 in NSCLC patients undergoing chemotherapy in Medan, Indonesia. An observational descriptive study was conducted with 20 NSCLC patients from RSUP H. Adam Malik, Prof. Chairuddin P. Lubis Hospital, and St. Elisabeth Hospital, Medan, between July and November 2023. Using total sampling, CYFRA 21-1 and CD8 levels were assessed. Data analysis was performed using SPSS version 26. Results: The study found that all participants were male, with 55% aged over 60. Adenocarcinoma was the most common subtype (60%), and 70% of patients were diagnosed at stage IV A. CD8 levels showed a wide range, indicating varied immune responses. In contrast, CYFRA 21-1 levels highlighted its potential in predicting disease progression. The study underscores the importance of CYFRA 21-1 and CD8 in assessing disease severity and guiding therapeutic strategies, potentially improving clinical outcomes in NSCLC treatment.

Keywords: Adenocarcinoma, Biomarkers, CD8, CYFRA 21-1, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC).

PENDAHULUAN

Kanker paru memiliki insiden tertinggi di negara-negara berkembang di mana kebiasaan merokok merupakan hal yang lazim, dengan variasi insiden lebih dari 20 kali lipat antar wilayah. Sementara kanker prostat adalah kanker yang paling umum terjadi pada pria di 104 negara, kanker paru adalah yang paling umum terjadi di 37 negara, termasuk Rusia, Cina, dan sebagian besar Eropa Timur, Timur Tengah, dan Asia Tenggara.(1) Kanker paru adalah kanker yang paling umum terjadi pada wanita di 1 negara: Korea Utara. Mikronesia/Polinesia adalah wilayah dengan insiden kanker paru tertinggi di seluruh dunia dengan insiden 52,2/100.000 kasus di antara pria, sementara Hongaria adalah negara dengan insiden tertinggi dengan 77,4/100.000 di antara pria. Di antara wanita, Amerika Utara dan Eropa Utara dan Barat memiliki insiden tertinggi di seluruh dunia. Afrika Barat, Tengah dan Timur memiliki insiden terendah di antara pria dan wanita.(2)

Kanker paru merupakan penyebab utama kematian akibat kanker di seluruh dunia, baik pada kedua jenis kelamin maupun pada pria dan wanita secara terpisah. Pada tahun 2018, kanker paru menyebabkan sekitar 1.761.000 kematian, 18,4% dari seluruh kematian akibat kanker di seluruh dunia. Dengan perkiraan 1.185.000 kematian pada tahun 2018, kanker paru merupakan penyebab utama kematian pada pria di 93 negara, termasuk Amerika Serikat, Rusia, dan Tiongkok. Perempuan memiliki kemungkinan meninggal akibat kanker paru kurang dari setengahnya dibandingkan laki-laki, dengan perkiraan 576.000 kematian di kalangan perempuan pada tahun 2018. Menurut estimasi GLOBOCAN terbaru, 2.094.000 kasus baru kanker paru didiagnosis secara global pada tahun 2018, menjadikan kanker paru sebagai penyebab utama kanker di seluruh dunia. Dengan perkiraan 1.369.000 kasus, kanker paru merupakan kanker paling umum kedua pada pria, setelah kanker prostat, dan kanker paling umum kedua pada wanita, setelah kanker payudara, dengan 725.000 kasus. Risiko kumulatif seumur hidup berdasarkan usia untuk diagnosis kanker paru adalah 3,8% pada pria dan 1,77% pada wanita.(2)

Kanker paru merupakan penyebab utama kematian pada wanita di 28 negara, termasuk Amerika Serikat dan China.(2) Menurut data dari WHO pada tahun 2020 kanker paru menduduki peringkat ketiga untuk kasus baru setelah kanker payudara dan kanker serviks dengan total 34.783 kasus baru pada tahun 2020. Hal ini mengalami peningkatan dimana pada tahun 2018 kanker paru masih menduduki peringkat keempat setelah kanker kolorektal. Sedangkan untuk mortalitas, kanker paru menempati posisi pertama dengan mortalitas 13,2% dari seluruh kejadian.(3) Berdasarkan dominasi diagnosis stadium lanjut, dapat diasumsikan bahwa kemoterapi akan menjadi pengobatan andalan untuk kanker paru jenis karsinoma sel kecil (non small cell lung carcinoma/KSK). Lebih dari 30% kasus KPKBSK didiagnosis sebagai penyakit stadium 4, dan sebagian besar kasus stadium awal pada akhirnya akan mengalami kekambuhan metastasis dalam waktu 5 tahun setelah diagnosis awal (24% pada stadium I, 84% pada stadium III).(4)

CYFRA 21-1 adalah fragmen sitokeratin-19 yang larut dalam serum.(12) CYFRA 21-1 telah digunakan sebagai penanda tumor untuk Kanker Paru Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC).(11) Konsentrasi serum terutama meningkat pada tumor karsinoid dan karsinoma sel skuamosa paru yang berkorelasi dengan ukuran tumor, status kelenjar getah bening, dan stadium penyakit. Hasilnya, CYFRA21-1 telah diidentifikasi sebagai faktor prognostik yang berguna, sebagai prediktor kemanjuran untuk terapi yang ditargetkan atau kemoterapi dan sebagai penanda kekambuhan pasca operasi dan metastasis.(5) Fungsi dan interaksi antara sistem kekebalan bawaan dan adaptif sangat penting untuk kekebalan antikanker. Sel T sitotoksik yang mengekspresikan permukaan sel CD8 adalah efektor paling kuat dalam respons imun antikanker dan membentuk tulang punggung keberhasilan imunoterapi kanker saat ini. Penghambat pos pemeriksaan kekebalan dirancang untuk menargetkan reseptor penghambat kekebalan yang berfungsi untuk mengatur respons kekebalan, sedangkan terapi transfer sel adopsi menggunakan sel T CD8+ dengan reseptor yang dimodifikasi secara genetik - reseptor antigen chimerik - untuk menentukan dan meningkatkan fungsionalitas sel T CD8+. Generasi baru sel T sitotoksik dengan reseptor yang dimodifikasi secara genetik atau sintesis sedang dikembangkan dan dievaluasi dalam uji klinis.(6).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian statistik deskriptif observasional. Penelitian ini dilakukan di RSUP. H. Adam Malik Medan, RSUP Prof. Chairuddin P. Lubis Medan dan RS St. Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien kanker paru non sel kecil berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, radiologi, dan kemudian dikonfirmasi dengan pemeriksaan histopatologi yang menjalani kemoterapi yang akan diberikan Active Hexose Correlated Compound (AHCC) dan plasebo, periode Juli 2023 - November 2023 di RSUP USU, RSUP H. Adam Malik, RSUP St. Teknik pemilihan populasi penelitian menggunakan metode total sampling, yaitu seluruh anggota populasi. Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif dengan menggunakan aplikasi SPSS (Statistical Product and Service Solutions) 26.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berikut ini adalah tabel yang membandingkan jawaban dari para partisipan dan peneliti menganalisis isu-isu yang ditemukan dari jawaban para partisipan.

Tabel 1. Perbandingan Jawaban Antar Partisipan

Karakteristik Demografi	n = 20	%
Jenis kelamin		
Pria	20	100
Usia (Tahun)		
40-60	9	45
>60	11	55
Tipe Karsinome		
Adenokarsinoma	12	60
Karsinomea Sel Squamous	7	35
Karsinoma Sel Besar	1	5
Stadium Karsinoma Paru Non-Sel Kecil		
III A	2	10
III B	2	10
III C	2	10
IV A	14	70

Jenis kelamin pasien kanker paru seluruhnya adalah laki-laki dengan persentase 100% (20 orang). Usia pasien dengan rentang 40-60 tahun sebanyak 9 pasien (45%) dan pasien dengan usia >60 tahun sebanyak 11 orang (55%), adenokarsinoma merupakan jenis karsinoma paru non sel kecil yang paling banyak ditemukan yaitu sebanyak 12 orang (60%). Dan yang paling sedikit ditemukan adalah karsinoma sel besar sebanyak 1 orang (5%), stadium yang paling banyak ditemukan adalah stadium IV A sebanyak 14 orang (70%), dan masing-masing stadium III A, III B, dan III C sebanyak 2 orang (10%).

Tabel 2. Gambaran Umum Tingkat Skor CD8

CD8 Score Levels	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
CD8	20	1.5886	8.5930	3.551030	1.7002647

Dari 20 sampel, nilai CD8 minimum adalah 1,5886 dan nilai CD8 maksimum adalah 8,5930, dengan rata-rata 3,551030.

Tabel 3. Gambaran Umum Tingkat Skor CYFRA 21-1

CYFRA 21-1 Score Levels	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
CYFRA	20	0.3258	61.7025	17.202430	23.4029157

Dari 20 sampel, nilai minimum CYFRA 21-1 adalah 0,3258 dan nilai maksimum CYFRA 21-1 adalah 61,7025, dengan rata-rata 17,202430.

PEMBAHASAN

Kanker paru merupakan kanker yang paling umum terjadi pada pria di seluruh dunia, terhitung sekitar 1,2 juta kasus dan mewakili sekitar 16,7% dari total beban kanker. Kanker paru sel kecil (NSCLC) adalah jenis yang paling umum di antara mereka (7–9). Adenokarsinoma muncul sebagai subtype kanker paru yang paling umum di antara pria di seluruh dunia pada tahun 2020, melampaui karsinoma sel skuamosa dalam hal tingkat kejadian di sebagian besar negara. Pergeseran ini menggarisbawahi perubahan penting dalam faktor risiko, seperti pola merokok dan paparan lingkungan, yang bervariasi di setiap wilayah. Dominasi adenokarsinoma secara global juga menyoroti variasi geografis yang signifikan dalam kejadian kanker paru, yang mencerminkan perbedaan dalam akses layanan kesehatan, praktik deteksi dini, dan faktor sosioekonomi yang memengaruhi prevalensi dan diagnosis penyakit pada berbagai populasi (10–12).

Stadium IV adalah stadium yang paling umum dari diagnosis kanker paru pada pria, yang mencerminkan tren global keterlambatan deteksi. Berbagai penelitian menyoroti bahwa sebagian besar kasus didiagnosis pada stadium lanjut ini, menggarisbawahi tantangan dalam deteksi dini. Sebagai contoh, sebuah studi yang dilakukan di Pakistan melaporkan bahwa 81% kasus kanker paru terdiagnosis pada Stadium IV, yang menunjukkan dominasi deteksi stadium lanjut di lingkungan dengan sumber daya terbatas (13). Demikian pula, di Amerika Serikat, proporsi diagnosis Stadium IV untuk kanker paru sel non-kecil (non small cell lung cancer/ NSCLC) menunjukkan peningkatan yang mengkhawatirkan, meningkat dari 43,3% pada tahun 2013 menjadi 49,3% pada tahun 2023. Diagnosis kanker paru stadium lanjut (stadium III dan IV) juga secara tidak proporsional memengaruhi demografi tertentu. Erica (2022) menemukan bahwa pria kulit hitam non-Hispanik sangat terdampak, dengan prevalensi diagnosis stadium lanjut yang tinggi. Selain itu, 72,4% pasien penduduk asli Hawaii/Pulau Pasifik dalam studinya didiagnosis pada stadium lanjut, yang menyoroti kesenjangan yang signifikan dalam diagnosis kanker paru di antara kelompok minoritas. Temuan ini menekankan perlunya peningkatan strategi skrining, program deteksi dini, dan akses yang adil ke sumber daya perawatan kesehatan untuk mengatasi masalah kritis ini dan meningkatkan hasil bagi pasien kanker paru-paru, terutama mereka yang berasal dari populasi rentan (14).

Pada adenokarsinoma paru, sel seperti batang T CD8 secara konsisten ada di semua stadium tumor, memainkan peran penting dalam lingkungan mikro tumor. Khususnya, kadarnya secara signifikan lebih tinggi pada tumor Tahap I dibandingkan dengan Tahap III, menunjukkan potensi keterlibatannya dalam pengawasan kekebalan tahap awal dan pengendalian tumor. Sel-sel ini telah diidentifikasi sebagai faktor prognostik independen, yang berarti jumlahnya terkait erat dengan kelangsungan hidup secara keseluruhan dan perkembangan penyakit terlepas dari variabel lainnya. Tingkat yang lebih tinggi dari sel T batang CD8 terkait dengan hasil klinis yang lebih baik, menyoroti pentingnya sel ini sebagai biomarker untuk prognosis dan target potensial untuk imunoterapi dalam manajemen adenokarsinoma paru (15).

Biomarker CYFRA 21-1, sebuah fragmen sitokeratin 19, memainkan peran penting dalam diagnosis dan prognosis kanker paru, terutama kanker paru sel kecil (NSCLC). Biomarker ini diakui secara luas karena kegunaan klinisnya dalam menilai perkembangan penyakit, respons pengobatan, dan prognosis secara keseluruhan. Peningkatan kadar serum CYFRA 21-1 sangat terkait dengan NSCLC, khususnya karsinoma sel skuamosa, sehingga menjadikannya penanda

yang berharga untuk mengidentifikasi dan memantau sub tipe kanker paru ini. Sebagai perbandingan, kadar CYFRA 21-1 secara signifikan lebih tinggi pada NSCLC dibandingkan dengan karsinoma paru sel kecil (SCLC), yang menyoroti kekhususannya untuk kanker paru non-sel kecil. Penelitian telah mengidentifikasi ambang batas diagnostik 2,55 ng/mL, yang membantu dalam membedakan kasus kanker paru dan mengelompokkan pasien berdasarkan tingkat keparahan penyakit. Kadar CYFRA 21-1 yang tinggi juga telah dikaitkan dengan perkembangan penyakit, sehingga memberikan alat yang penting bagi para dokter untuk mengevaluasi agresivitas tumor dan efektivitas terapi yang sedang berlangsung. Mengingat keandalan dan relevansinya secara klinis, CYFRA 21-1 tidak hanya berfungsi sebagai penanda diagnostik tetapi juga sebagai indikator prognostik, yang memberikan wawasan penting mengenai manajemen dan hasil pengobatan pasien kanker paru, terutama pasien NSCLC (16,17).

Kadar serum CYFRA 21-1 yang tinggi sangat terkait dengan prognosis yang buruk pada pasien kanker paru sel non-kecil (NSCLC), terutama mereka yang menjalani pengobatan dengan penghambat pos pemeriksaan kekebalan atau kemoterapi kombinasi. Peningkatan kadar biomarker ini sering kali mengindikasikan perilaku tumor yang lebih agresif, perkembangan penyakit yang lebih lanjut, dan berkurangnya kemanjuran pengobatan. Oleh karena itu, CYFRA 21-1 berfungsi sebagai indikator prognostik yang berharga, membantu mengidentifikasi pasien yang mungkin memerlukan pemantauan yang lebih dekat atau strategi terapeutik alternatif untuk meningkatkan hasil klinis (18,19).

SIMPULAN

Penelitian ini mengungkapkan bahwa semua pasien kanker paru adalah laki-laki (100%), dengan mayoritas berusia di atas 60 tahun (55%). Adenokarsinoma adalah jenis kanker paru yang paling umum (60%), diikuti oleh karsinoma sel skuamosa (35%), sedangkan karsinoma sel besar adalah yang paling jarang terjadi (5%). Sebagian besar pasien didiagnosis pada stadium lanjut, dengan Stadium IV A menjadi yang paling umum (70%), sementara Stadium III A, III B, dan III C masing-masing menyumbang 10% kasus. Analisis tingkat CD8 menunjukkan kisaran skor dari 1,5886 hingga 8,5930, dengan rata-rata 3,551030, yang menunjukkan variabilitas dalam respons imun antitumor di antara pasien. Sementara itu, kadar CYFRA 21-1, sebuah biomarker untuk kanker paru, berkisar antara 0.3258 hingga 61.7025, dengan rata-rata 17.202430, yang menyoroti signifikansinya dalam memprediksi prognosis dan perkembangan penyakit. Temuan ini menekankan tingginya prevalensi adenokarsinoma dan Stadium IV A di antara pasien kanker paru, serta pentingnya biomarker seperti CD8 dan CYFRA 21-1 dalam memahami karakteristik klinis dan menentukan prognosis pasien.

SARAN

Untuk penelitian selanjutnya, disarankan agar dilakukan dengan jumlah sampel yang lebih besar dan melibatkan variasi jenis kelamin serta latar belakang etnis yang lebih beragam guna memperoleh hasil yang lebih representatif. Penelitian juga dapat dikembangkan dengan membandingkan ekspresi CYFRA 21-1 dan CD8 pada berbagai sub tipe NSCLC secara longitudinal untuk mengevaluasi perubahan biomarker selama siklus terapi. Selain itu, integrasi teknologi molekuler atau pemeriksaan genetik dapat memberikan pemahaman yang lebih mendalam terkait mekanisme biologis yang mendasari respon terhadap kemoterapi dan imunoterapi, sehingga strategi pengobatan yang lebih spesifik dapat dikembangkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
2. Cline DJ, Khokhar S, Benina N, Thorne G. B-356 Siemens CYFRA 21-1: an assay for measurement of cytokeratin fragment 21-1. *Clin Chem.* 2024;70(Supplement_1):hvae106-713.

3. Cooper WA. Lessons and opportunities from improved understanding of global lung cancer histological subtypes. *Lancet Oncol* [Internet]. 2023 Nov 1;24(11):1159–61. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00475-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00475-8)
4. Dhanurdhar Y, Jagaty SK, Subhankar S, Behera D. Diagnostic and Prognostic Significance of Serum Biomarkers – Serum Amyloid A and CYFRA 21-1 in Lung Cancer. *Int J Appl Basic Med Res* [Internet]. 2023;13(2). Available from: https://journals.lww.com/ijab/fulltext/2023/13020/diagnostic_and_prognostic_significance_of_serum.7.aspx
5. Esmear T, Lall N. Lung Matters: Review on Lung Cancer and Therapeutic Possibilities of Medicinal Plants. *Med Plants Cosmet Heal Dis*. 2022;215–28.
6. Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdel-Rahman O, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2019 Dec;5(12):1749–68.
7. Goodgame B, Viswanathan A, Zoole J, Gao F, Miller CR, Subramanian J, et al. Risk of recurrence of resected stage I non-small cell lung cancer in elderly patients as compared with younger patients. *J Thorac Oncol*. 2009;4(11):1370–4.
8. Indonesia PDP, Indonesia P, Indonesia I, Fisik P, Indonesia R. Pedoman nasional pelayanan kedokteran: Kanker paru. Jakarta Kementerian Kesehatan Republik Indones. 2016;1–3.
9. Kataoka N, Katayama Y, Yamada T, Morimoto K, Takeda T, Okada A, et al. CYFRA 21-1 predicts efficacy of combined chemoimmunotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a prospective observational study. *Transl Lung Cancer Res Vol 13, No 8 (August 31, 2024)* *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2024; Available from: <https://tlcr.amegroups.org/article/view/89597>
10. Kazmi SMH, Masood A, Gulzar S, Shafi A. Emerging Trends in Lung Cancer Presentation at a Leading Tertiary Oncology Center and the Need for Lung Cancer Screening in Pakistan. *Cureus*. 2024;16(9):e70381.
11. Liu D. Tumors and Cancers: Head–Neck–Heart–Lung–Gut. CRC Press; 2017.
12. Miyadera K, Kakuto S, Sugai M, Tsugitomi R, Amino Y, Uchibori K, et al. Serum CYFRA 21-1 as a Prognostic Marker in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancers (Basel)*. 2024;16(21):3712.
13. Roosta Y, Valizadeh MA, Abbasi MA. Determining the Prevalence of Primary Lung Malignancies by Histopathological Types and Gender: A Five-year Study. *Hormozgan Medical Journal*. 2023; 27 (4): 219-226. Vol. 15, Chest. 2018. p. 2–6.
14. Sang J, Liu P, Wang M, Xu F, Ma J, Wei Z, et al. Stem-like CD8 T cells in stage I lung adenocarcinoma as a prognostic biomarker: A preliminary study. *J Cancer Res Ther*. 2024;20(2):669–77.
15. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
16. Umar H, Wahab HA, Attiq A, Amjad MW, Bukhari SNA, Ahmad W. Platinum-based targeted chemotherapies and reversal of cisplatin resistance in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen* [Internet]. 2024;828:111856. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002751072400006X>
17. Warner ET. Race, place, and socioeconomic status: A path toward lung cancer early detection. *Cancer* [Internet]. 2022 Aug 15;128(16):3016–8. Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.34330>
18. Zhang Y, Vaccarella S, Morgan E, Li M, Etzeberria J, Chokunonga E, et al. Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2023 Nov 1;24(11):1206–18. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00444-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00444-8)
19. Ziora P, Kiczmer P, Zaboklicka N, Wypyszyńska J, Stachura M, Sito Z, et al. Ten-Year Observational Study of Patients with Lung Adenocarcinoma: Clinical Outcomes, Prognostic Factors, and Five-Year Survival Rates [Internet]. Preprints. Preprints; 2024. Available from: <http://dx.doi.org/10.20944/preprints202409.1687.v1>