

SARKOMATOİD AKCİĞER KARSİNOMLARI

SARCOMATOID CARCINOMAS OF THE LUNG

**Y Fazlı YANIK¹, Yekta ALTEMUR KARAMUSTAFAOĞLU¹, Adem KARATAŞ¹,
Ebru TAŞTEKİN², Yener YÖRÜK¹**

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi, Edirne, Türkiye

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji, Edirne, Türkiye

Anahtar sözcükler: Akciğer, Kanser, Sarkomatoid

Keywords: Lung, Cancer, Sarcomatoid

Geliş tarihi: 23 / 05 / 2017

Kabul tarihi: 19 / 07 / 2017

Giriş: "Sarkomatoid akciğer karsinomu", son derece nadir görülen (%0,3-1,3) az diferansiye küçük hücreli dışı akciğer kanseri türüdür. Bu olguların yarıya yakını tanı aldıklarında evre 1 olmalarına rağmen 5 yıllık sağkalım oranı %20'dir. Küratif cerrahi tedavinin adjuvan onkolojik tedavilerle desteklenmesi önemlidir. Bu çalışmada histopatolojik tanısı sarkomatoid tip akciğer karsinomu olan beş olguda prognoz ve sağkalımı irdledik.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2012-Mayıs 2016 tarihleri arasında "Sarkomatoid tip akciğer karsinomu" olarak raporlanan ikisi kadın, üçü erkek, ortalama yaşları 62,4 (47-76 yaş) olan beş olgu retrospektif olarak tanı değerlendirildi. Prognoz, yaş, cins, sigara içme hikayesi, tümör çapı, tanı tedavi modaliteleri ve sağkalım hastane kayıtlarından analiz edildi.

Bulgular: Üç olguda tümör sağ üst lob kaynaklıyken, iki olguda sol alt lob kaynaklıydı. Dört olguya anatomik rezeksiyon yapılırken, bir olguya ileri evre olması nedeniyle, sadece tanusal "Video yardımcı göğüs cerrahisi" uygulandı. Olguların tümü takipler sırasında metastaz veya tümör progresyonu nedeniyle kaybedildi. Ortalama tümör çapı, ortalama sağkalım süresi, hastalıksız sağkalım süresi ve ortalama hastanede kalış süresi sırasıyla; 5,7±1,7 cm (dağılım 3,5-8 cm), 8,6±6,9 ay (dağılım 2-18 ay), 4,8±4,3 ay (dağılım 0-10 ay) ve 5,2 ± 3,9 gün (4-12 gün) olarak hesaplandı. ET-BT'lerinde (Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi) ana kitledeki ortalama

ABSTRACT

Introduction: 'Sarcomatoid carcinoma of the lung' is a type of poorly differentiated non-small cell lung cancer which is seen extremely rare (0.3-1.3 %). Although nearly half of these patients are stage 1 at the time of diagnosis, the 5-year survival rate is 20 %. Curative surgical treatment supported by adjuvant oncological therapy is important. In this study we aim to presented prognosis and survival of five cases who were diagnosed as sarcomatoid carcinoma of the lung.

Material - Methods: We reviewed retrospectively the clinicopathological data of five patients (3 men, 2 women) with a mean age 62.4 (47-76 years) with pulmonary sarcomatoid carcinoma who was treated from January 2005 to December 2012 in our clinic. The prognosis and age, sex, smoking history, tumor size, treatment modality and survival was analyzed by patient hospital data.

Results: The tumor in three cases located in the right upper lobe, while two cases were in the left lower lobe. In four cases anatomical resection performed, one case is performed only diagnostic "Video-assisted thoracic surgery" because of the advanced stage. All patients died due to metastasis or tumor progression during the follow-up period. Median tumor diameter, survival time, disease-free survival time and length of stay in the hospital were 5.7 ± 1.7 cm (range 3.5 to 8 cm), 8.6±6.9 months (range 2-18 months), 4.8±4.3 months (range 0 -10 months), 5.2 ± 3.9 days (range 4-12 days), respectively. Median SUVmax (Maximum

SARKOMATOİD AKCİĞER KARSİNOMLARI

P SUVmax (Standardize Maksimal Tutulum Değeri) değeri 16,9 ± 11,2 (8,5-36,2) olarak bulundu.

Tartışma: Sarkomatoid tip akciğer karsinomları son derece nadir görülmesine rağmen kötü prognoza sahip, klinik ve patolojik özellikleri tam olarak aydınlatılmamış tümörlerdir. Küratif anatomik rezeksiyonlar ve beraberinde eklenecek onkolojik tedaviler uzun dönem sağkalım için tek şans gibi gözükmektedir. Bu kötü prognozlu hastalık için yapılan gen çalışmaları ve immünoterapi gelecekte yeni bir tedavi seçeneği umudu verebilir. Ancak bu nadir görülen tümörlerle ilgili daha geniş vaka serilerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Akciğer, kanser, sarkomatoid

GİRİŞ

“Sarkomatoid akciğer karsinomu” (SAK), son derece nadir görülen (%0,3-1,3) az diferansiye sarkom veya sarkom benzeri (iğsi hücreler veya dev hücreler) özellikler içeren Küçük Kücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) türüdür. Pleomorfik karsinom, iğsi hücreli karsinom, dev hücreli karsinom, karsinosarkom ve pulmoner blastoma olmak üzere toplam beş histopatolojik alt tipe ayrılır. Bu tümörlerin sarkomatoid komponent kazanmalarının, kanser hücrelerinin karsinogenezisi sırasında sarkomatöz transformasyon veya metaplaziye uğramaları sonucu olduğu düşünülmektedir (Dönüşüm paradigması) (1,2). Sıklıkla 6. ve 7. dekatta sigara içen erkeklerde görülmektedir. Prognozu kötüdür. Tüm evreler için ortalama sağkalım 9-12 aydır. Bu olguların yarıya yakını tanı aldıklarında evre 1 olmalarına rağmen 5 yıllık sağkalım oranı %20’dir. Küratif cerrahi tedavinin adjuvan onkolojik tedavilerle desteklenmesi önemlidir (3,4). Çalışmamızda nadir görülen tümörler olması nedeniyle, histopatolojik tanısı sarkomatoid tip akciğer karsinomu olarak rapor edilen beş olguyu sunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde Haziran 2012- Mayıs 2016 tarihleri arasında akciğer kanseri nedeniyle rezeksiyon uygulanan 156 olgudan histopatolojik

Standardized Uptake Value) value was measured 16.9 ± 11.2 (range 8.5 to 36.2) in main tumor.

Discussion: Although ‘Sarcomatoid types of lung cancer’ are extremely rare, they have a poor prognosis and their clinical and pathological features have not been fully highlighted. Anatomic resection with curative intent and adjuvant oncologic treatments seems to be only chance for long term survival rates in these cases. In the future, gene studies and immunotherapy can give hope for a new treatment option for this poor-prognosis disease. However, we need further studies with larger series of cases about these rare tumors.

Keywords: Lung, Cancer, Sarcomatoid

tanısı SAK olarak rapor edilen ikisi kadın, üçü erkek, ortalama yaşları 62,4 ± 11,4 (47-76 yaş) olan ve verilerine ulaşılabilen beş olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Operasyon öncesi tüm olgulara akciğer grafisi, kontrastlı toraks BT (Bilgisayarlı Tomografi), PET-BT (Pozitron Emisyon Tomografisi) çekildi, FOB (Fiberoptik Bronkoskopi) uygulandı. Üç olguda tanı tru-cut biyopsi ile konurken, iki olguda da postoperatif patoloji inceleme ile konuldu. Yaş, cinsiyet, histopatolojik tip, hastalık evresi, cerrahi sonuçlar, sağkalım, uygulanan onkolojik tedaviler (kemoterapi, radyoterapi), hastaliksız sağkalım, nüks- rekürrens durumları incelendi.

İstatistiksel analiz: SPSS, versiyon 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde, sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler yüzde biçiminde ifade edildi.

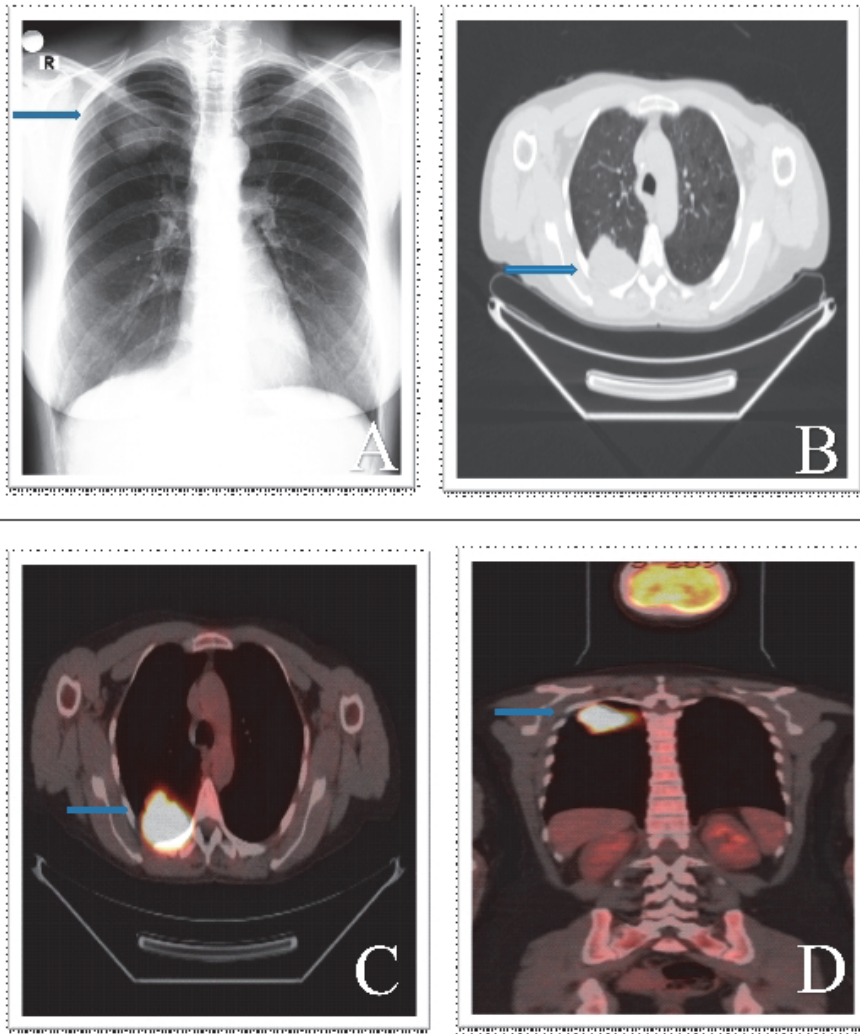
BULGULAR

Olgulardan üçünün sigara öyküsü mevcuttu (35, 25, 20 paket/yıl). Başvuru semptomları sırasıyla öksürük, atipik göğüs ağrısı, hemoptizi, nefes darlığı ve yan ağrısı şeklindeydi. Üç olguda tümör sağ üst lob, iki olguda sol alt lob kaynaklıydı. Tümörlerin dördü (%80) periferik, biri (%20) santral yerleşimliydi. Beş olgunun çekilen PET-BT’lerinde ana kitledeki ortalama

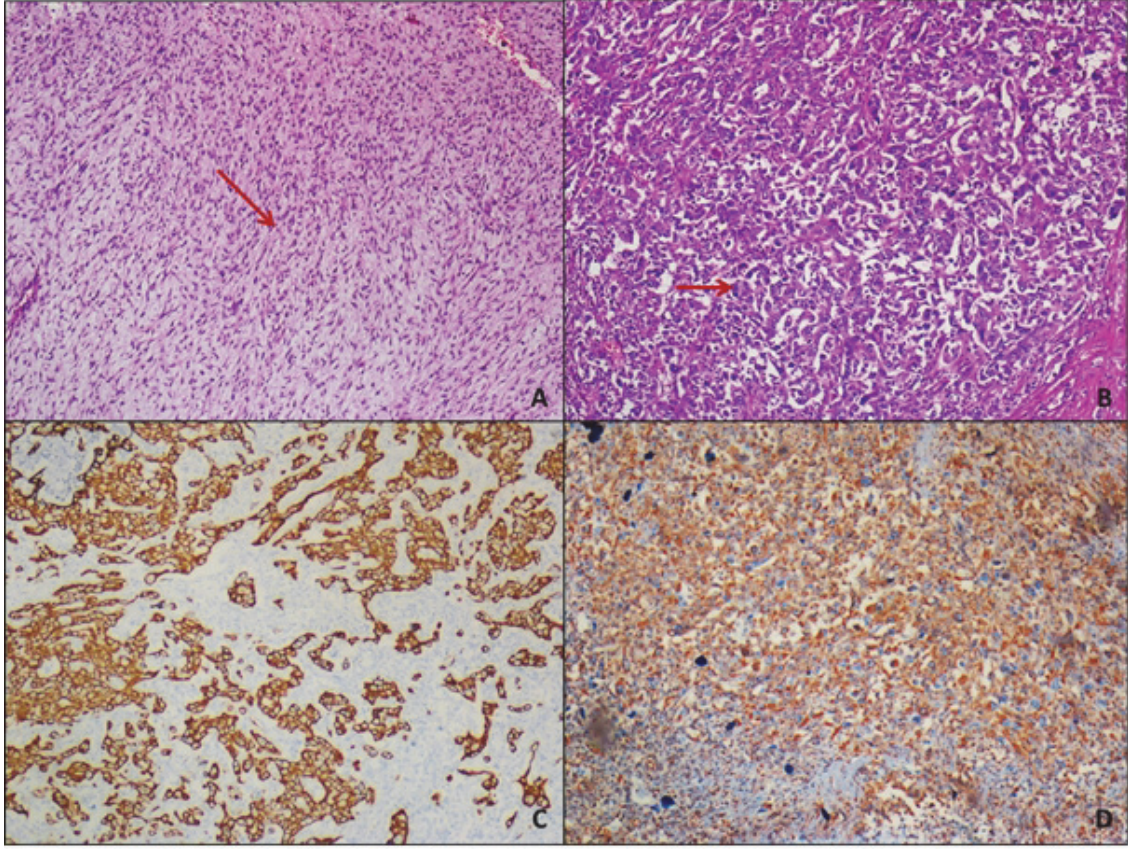
SUVmax (Standardize maksimal tutulum değeri) değeri $16,9 \pm 11,2$ (8,5-36,2) olarak ölçüldü, kitle dışında metastatik bir odak saptanmadı. Üç olguda servikal mediastinoskopi ile operasyona başlandı. Frozen kesitlerinde mediastinal lenf nodlarının negatif raporlanması üzerine aynı seansta üç olguyada sağ üst lobektomi ve mediastinal lenf diseksiyonu uygulandı. (Resim 1). Eksploratif torakotomi yapılan bir olguya, haraplanmış lob ve invazyon nedeni ile sol alt lobektomi ve

diyafragma rezeksiyonu uygulanırken, tanısı olmayan metastatik bir olguya VATS yapılarak tanı konuldu. Ortalama tümör çapı $5,7 \pm 1,7$ cm (3,5-8 cm) idi.

Histopatolojik incelemede iki olguda pleomorfik tip, iki olguda dev hücreli tip, bir olguda ise iğsi hücreli tip SAK tespit edildi. Tümörlerin tümünde vimentin ve keratin pozitifliği ve yüksek Ki 67 proliferasyon indeksi izlendi. Tümörler için de yer yer nekroz ve kanama alanları mevcuttu (Resim 2).



Resim 1. Dört No'lu olguya ait Akciğer grafisi (A), Toraks BT (B) ve PET-BT (C,D) görüntülerinde izlenen sağ üst lob yerleşimli 7x7 cm'lik, paryetal plevara invaze sarkomatoid tümörün görüntüleri, oklarla işaretli (SUVmax:36,2).



Resim 2. Sarkomatoid karsinom mikroskopik özellikleri. A. İğsi hücreli tip, oval-yuvarlak nükleuslu dar iğsi hücrelerden oluşan (ok) tümör. B. Dev hücreli tip iri pleomorfik hücreler arasında çok çekirdekli dev hücreler içeren (ok) tümör. C: Pankeratin pozitifliği, D: Vimentin pozitifliği

Tüm olgulara adjuvan kemoterapi uygulandı. Kemoterapi rejimi olarak Etoposide 100 mg/m² (180 mg/gün), Cisplatin 80 mg/m² (145mg/gün) kullanıldı. Üç (%60) olguda adjuvan radyoterapi tedaviye eklendi. Ortalama sağkalım 8,6±6,9 ay (2-18 ay) olarak bulundu. Hastaliksız sağkalım ise 4,8 ± 4,3 ay (0-10 ay) olarak hesaplandı. Ortalama hastanede kalış süresi 5,2±3,9 gün (4-12 gün) idi. Bir olguda komp-

likasyon olarak; yara yeri enfeksiyonu gelişti. Antibiyoterapi ve pansuman ile tedavi edildi. Olguların tümü takipler sırasında metastaz veya tümör progresyonu nedeniyle kaybedildi.

Olguların demografik özellikleri, uygulanan operasyon türleri, tümör çapları, patolojik evre ve rezeksiyon sınırı, onkolojik tedavi, prognoz ve sağkalımları Tablo 1'de özetlendi.

Tablo 1. Akciğer sarkomatoid karsinom nedeni ile opere edilen beş olgunun demografik özellikleri, uygulanan operasyon tipi, tümör çapları, patolojik evre ve rezeksiyon sınırı, onkolojik tedavi, prognoz ve sağ-kalım, hastaliksiz sağ-kalım açısından incelenmesi.

Olgu	Cins/ Yaş	Tümör çapı (cm)	Operasyon	Evre	Adjuvan tedavi	Prognoz	Sağ- kalım (Ay)	Hastaliksiz sağ-kalım (Ay)	R0 rezeksiyon	Histopatolojik alt tip
1	E/66	3,5x2	Mdx+Sağ üst lobektomi	T2aN2M0 (Evre 3A)	KT+RT	Beyin metastazi	18	10	✓	Pleomorfik
2	K/68	5x4	Sol alt lobektomi+ diyafragma rezeksiyonu	T3N0M0 (Evre 2B)	KT+RT	Plevra metastazi	2	1	∅	Dev hücreli
3	E/55	5x4	Mdx+ Sağ üst lobektomi	T2aN0M0 (Evre 1B)	KT	Kemik metastazi	13	8	✓	Pleomorfik
4	K/47	7x7	Mdx + Sağ üst lobektomi	T3N0M0 (Evre 2B)	KT+ RT	Beyin metastazi	8	5	✓	Dev hücreli
5	E/76	8x6	VATS ile plevra biyopsisi	T4N3M1b (Evre 4)	KT	Kemik metastazi	2	0	∅	İgisi hücreli

Mdx: Mediastinoskopi, KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, VATS: Video Yardımlı Göğüs Cerrahisi

SARKOMATOİD AKCİĞER KARSİNOMLARI

TARTIŞMA

Sarkomatoid akciğer karsinomlarının ortak özellikleri, sarkoma ya da sarkom benzeri diferansiyasyon göstermeleri, kötü prognoza sahip olmaları ve oldukça nadir görülmeleridir. Görülme yaşı 4-6. dekattır, erkeklerde 4 kat kadar daha sık görülürler. Etyolojide sigara ve asbeste maruziyet suçlanmaktadır. Olgular çalışmamızda olduğu gibi çoğunlukla semptomatiklerdir (5,6). Huang ve ark. (7) yaptıkları 51 pulmoner sarkomatoid karsinomlu olguyu içeren çalışmalarında, 1, 2, 3 ve 5. yıllık ortalama sağkalımı sırasıyla %45,5, %35,8, %28,2 ve %20,1 olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada temel başvuru şikayetlerinin öksürük, göğüs ve sırt ağrısı, hemoptizi olduğunu; ancak 9 (%18) olgunun asemptomatik olduğunu, 18 olgunun sigara öyküsü bulunmazken, 9 olgunun 30 paket/yıl'dan az, 24 olgunun ise 30 paket/yıl'dan fazla sigara kullanım öyküsünün bulunduğunu belirtmişlerdir. Steuer ve ark.(8) yaptıkları çalışmada ise Evre1-2 SAK için ortalama sağkalımı 16,9 ay, Evre 3 için 5,8 ay ve Evre 4 için 5,4 ay olarak belirtmişlerdir. Aynı çalışmada 1 ve 5 yıllık sağ-kalım oranları ise sırasıyla %30 ve %14'tür. Çalışmamızdaki ortalama rastlanma yaşı, sigara içme öyküsü (%60), başlangıç şikayetleri ve 1 yıllık sağkalım (%40) olarak bakıldığında, literatürle uyumlu olmasına rağmen. 2 yıllık sağkalım % 0 olması nedeni ile literatürden farklılık gösterdi. Bunun nedeninin çalışmamızdaki olguların ileri evrede olması olabileceği düşünüldü.

Gu ve ark. (9) yaptıkları 95 SAK'lı olguyu içeren retrospektif analizde, tümörlerin %78'inin periferik yerleşimli, %22'sinin santral yerleşimli olduğu, tümörlerin en sık sağ üst lobda (%41), daha sonra sıklık sırasıyla sol üst, sağ alt, sol alt ve orta lobda yerleşmiş olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada tümörlerin %57'sinde plevral invazyon görüldüğü, %25'inde ise göğüs duvarı ve kot invazyonu olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamız, SAK'ın en sık sağ üst lobda (%60) görülmesi ve %80'inin periferik yerleşimli olması yönüyle literatürle paralellik göstermekteydi.

Sarkomatoid karsinomlar genellikle tek, büyük (4-18 cm çapta), periferik ve üst loblarda yerleşimli tümörlerdir. Tanı anında büyük çoğunluğu plevra ve komşu vasküler yapılara invazyon gösterip

lokal ileri hale gelmektedirler (4). Huang ve ark. (7) yaptıkları çalışmada ortalama tümör boyutunu 8 cm (2-18 cm) bildirmişler, çalışmamızda ise ortalama tümör çapı $5,7 \pm 1,7$ cm (dağılım 3,5-8 cm) olarak raporlanmıştır.

Sarkomatoid akciğer karsinomları hızlı ilerleme, invazyon, nüks ve metastaz yapma karakterine sahiptirler. Erken evrede, anatomik rezeksiyonun en iyi sonuçları vermesine rağmen; 5 yıllık sağkalım oranları düşüktür. Kemo-radyo rezistan olması da sağkalım oranındaki düşüklüğün bir sebebidir. Bu tümörlerin büyük bir kısmının periferik yerleşimli olduğu ve PETde yüksek FDG afinitesinin olduğu bilinmektedir(10). Rapiçetta ve ark. (11) 49 SAK'lı ve 93 KHDAK'lı olgu ile yaptıkları randomize kontrollü çalışmada; ortalama SUVmax değerini SAK'lı olgularda $15,2 \pm 5,5$ (6-29) olduğunu, olguların yüzde %40'ının çok yüksek değerlere sahip olduğunu belirtmişlerdir (>17). Aynı çalışmada istatistiksel olarak SAK grubunda SUVmax değerlerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu belirtmiştir (15,2 ve 7,66, p = 0,001). Bizim çalışmamızda benzer şekilde ortalama SUVmax değeri $16,9 \pm 11,2$ (8,5-36,2) gibi oldukça yüksek bir değer olarak ölçülmüştür.

Sarkomatoid akciğer kanseri, lenfatik ve hematogen yolla beyin, kemik, sünrenal ve karaciğere metastaz yapmaktadır. Ancak özefagus, jejunum, periton, rektum, kalp, pankreas ve böbrek gibi atipik bölgeler de dahil olmak üzere uzak metastazları sıktır (12). Çalışmamızdaki olguların, ikisinde beyin, ikisinde kemik ve birinde plevra metastazı erken dönemde gelişti.

Terra ve ark. (13) 33 SAK'lı olgunun, 50 onkogenindeki 2800 mutasyonu değerlendirmişler, olgularda EGFR gen mutasyonuna rastlanmazken, bir (%3) olguda ALK gen mutasyonunun tespit etmişler ve bu olguya hedefe yönelik tedavi uygulamışlardır. Programlı hücre ölümü-1 (PD-1) ve onun ligandı (PD-L1) immunoterapötik ajanlarla hedeflendiğinde SAK tedavisi için başarılı sonuçlar göstermektedir. SAK'ın moleküler patogenezi ve bu agresif tümörün hedefe yönelik tedavisi ile ilgili çalışmalar hızla devam etmektedir (14).

Vieira ve ark. (15) 75 SAK'lı olguyu içeren çalışmalarında, PD-L1 ekspresyonu sarkomatoid

kanser hastalarında %53 oranında görüldü ve bu oran KHDAK'ta görülen %20'lik orandan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksekti. Yüksek PD-L1 pozitifliğinin SAK için gelecekte yeni bir tedavi seçeneği haline gelebilir.

SONUÇ

Sarkomatoid tip akciğer karsinomları son derece nadir görülmesine rağmen kötü prognoza sahip,

linik ve patolojik özellikleri tam olarak aydınlatılmamış tümörlerdir. Kemoradyoterapinin cerrahi tedavi sonrası etkinliği düşüktür. Rezeksiyon sonrası sağ-kalımı iyileştirmek için yapılan gen çalışmaları ve immunoterapi gelecekte yeni bir tedavi seçeneği umudu vermektedir. Ancak bu nadir görülen tümörlerle ilgili daha geniş vaka serilerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Tellioglu E, Yücel NC, Ceylan KC, Özcarp R. Nadir Görülen Bir Akciğer Karsinomu: Dev Hücreli Karsinom. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2011;25(1): 63-67.
2. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB. 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: 1243-1260
3. Corrin B, Chang YL, Rossi G, Koss MN, Geisinger K, et al. Sarcomatoid Carcinoma. In: Ed. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Haris CC. Pathology & Genetics Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, IARC Press, 2004. pp. 53-58
4. Travis WD. Sarcomatoid neoplasms of the lung and pleura. Arch Pathol Lab Med 2010; 134:1645-8.
5. Hountis P, Moraitis S, Dedeilias P, Ikonomidis P and Douzinas M. Sarcomatoid lung carcinomas: a case series. Cases Journal 2009, 2:7900
6. Ouziane I, Boutayeb S, Mrabti H, Lalya I, Rimani M and Errihani H. Sarcomatoid Carcinoma of the Lung: A Model of Resistance of Chemotherapy. N Am J Med Sci 2014 Jul; 6(7): 342-345.
7. Huang SY, Shen SJ and Li XY. Pulmonary sarcomatoid carcinoma: a clinicopathologic study and prognostic analysis of 51 cases. World Journal of Surgical Oncology 2013, 11: 252.
8. Steuer CE, Behera M, Liu Y, Fu C, Gillespie TW, Saba NF et al. Pulmonary sarcomatoid carcinoma: An analysis of the National Cancer Database. J Clin Oncol 2015; 33: (suppl; abstr 7537)
9. Gu L, Xu Y, Chen Z, Pan Y, Lu S. Clinical analysis of 95 cases of pulmonary sarcomatoid carcinoma. Biomed Pharmacother 2015;76: 134-40.
10. Vieira T, Duruisseaux M, Ruppert AM, Cadranet J, Antoine M, Wislez M. Pulmonary sarcomatoid carcinoma. Bull Cancer 2012; 99(10):995-1001.
11. Rapietta C, Lococo F, Stefani A, Rossi G, Ricchetti T, Filice A, Franceschetto A, Treglia G, Paci M Primary Sarcomatoid Carcinoma of the Lung: Radiometabolic ((18)F-FDG PET/CT) Findings and Correlation with Clinicopathological and Survival Results. Lung. 2016 Aug;194(4):653-7.
12. Pelosi G, Sonzogni A, De Pas T, Galetta D, Veronesi G, Spaggiari L, Manzotti M, Fumagalli C, Bresaola E, Nappi O, Viale G, Rosai J. Pulmonary Sarcomatoid Carcinomas: A Practical Overview Int J Surg Pathol 2010 Apr;18(2):103-20.
13. Terra SB, Jang JS, Bi L, Kipp BR, Jen J, Yi ES, Boland JM Molecular characterization of pulmonary sarcomatoid carcinoma: analysis of 33 cases. Mod Pathol 2016 Aug;29(8):824-31.
14. Shum E, Stuart M, Borczuk A, Wang F, Cheng H, Halmos B. Recent advances in the management of pulmonary sarcomatoid carcinoma. Expert Rev Respir Med 2016;10:1-10.
15. Vieira T, Antoine M, Hamard C, Fallet V, Duruisseaux M, Rabbe N, Rodenas A, Cadranet J, Wislez M. Sarcomatoid lung carcinomas show high levels of programmed death ligand-1 (PD-L1) and strong immune-cell infiltration by TCD3 cells and macrophages. Lung Cancer 2016;98:51-8.

Yazışma Adresi:

Dr. Y Fazlı YANIK
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi,
Edirne, Türkiye
fazliyanik@hotmail.com