

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

CERRAHİ TEDAVİ UYGULANAN AKCİĞER
SARKOMATOİD KARSİNOMLARINDA PROGNOSTİK
FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. GÜNEL AHMADOVA

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MUHAMMET SAYAN

ANKARA
HAZİRAN 2026

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

CERRAHİ TEDAVİ UYGULANAN AKCİĞER
SARKOMATOİD KARSİNOMLARINDA PROGNOSTİK
FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. GÜNEL AHMADOVA

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MUHAMMET SAYAN

ANKARA
HAZİRAN 2026

ÖNSÖZ

Göğüs Cerrahisi uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve destekleriyle mesleki gelişimime katkıda bulunan tüm hocalarıma ve bu süreçte bana destek olan herkese teşekkürü borç bilirim.

Tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılması aşamalarında çok kıymetli bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, her aşamada destek ve katkılarını esirgemeyen kıymetli tez danışmanım Doç. Dr. Muhammet Sayan'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, mesleki ve akademik gelişimime önemli katkılar sağlayan Prof. Dr. İsmail Cüneyt Kurul'a, Prof. Dr. Ali Çelik'e, Prof. Dr. Abdullah İrfan Taştepe'ye, Prof. Dr. Olgun Kadir Arıbaş'a, Prof. Dr. Göktürk Fındık'a ve Öğr. Üyesi Dr. Şevki Mustafa Demiröz'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum Op. Dr. Merve Şatır Türk'e, Op. Dr. Elgün Valiyev'e, Op. Dr. Nur Dilvin Özkan Koyuncuoğlu'na, Op. Dr. Aykut Kankoç'a ve Op. Dr. İsmail Tombul'a teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimin yoğun ve zorlu dönemlerinde bilgi paylaşımı, dayanışma ve dostluklarıyla her zaman yanımda olan değerli arkadaşlarım Op. Dr. İrmak Akarsu'ya, Dr. Muhammet Tarık Aslan'a, Dr. Ayşegül Kurtoğlu Turan'a, Dr. Mahir Fattahov'a, Dr. Bengisu Artıran'a, Dr. Funda Öztürk'e, Dr. Fevzi Oğuzhan Temirkaynak'a, Dr. Ahmet Burak Yılmaz'a, Dr. Şükran Sena Özdemir'e ve Dr. Emin Aksoy'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca görevlerini büyük bir özveriyle icra eden hemşirelerimize ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında bilgi ve emek kadar sevgi, sabır ve desteğin de büyük payı vardır.

Öncelikle, hayatım boyunca yanımda olan, bana her zaman güvenen ve desteklerini esirgemeyen sevgili babama, anneme, abime ve ablama en içten teşekkürlerimi sunarım.

En özel teşekkürlerim ise sevgili eşim Op. Dr. Sabir Hasanzade'ye aittir. Eğitim sürecim boyunca gösterdiği sabır, anlayış ve desteğiyle bana güç vermiş, karşılaştığım zorluklarda her zaman yanımda olmuştur. Bu yolculuğu tamamlamamda en büyük destekçilerimden biri olmuştur.

Canım kızlarım Safura ve Sadem'e de sevgilerimle teşekkür ederim. Bu süreç boyunca küçük olmalarına rağmen, çocuk kalplerinin masumiyetiyle bana destek oldular. Varlıkları, sevgileri ve gülümsemeleriyle bana güç verdiler ve bu yolculuğu tamamlamamda en büyük ilham kaynaklarımdan oldular.

Bu süreçte bana destek olan, katkı sağlayan ve yanımda olan herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

KISALTMALAR

Adeno CA:	Adenokarsinom
ASK:	Akciğer Sarkomatoid Karsinomu
CA:	Karsinom
CA:	Karsinom
CA:	Karsinom
GA:	Güven Aralığı
GA:	Güven Aralığı
GA:	Güven Aralığı
GA:	Güven Aralığı
GS:	Genel Sağkalım
GS:	Genel Sağkalım
HR:	Tehlike Oranı
HR:	Tehlike Oranı (Hazard Ratio)
HR:	Tehlike Oranı (Hazard Ratio)
KPS:	Kimlik Paylaşım Sistemi
LCC:	Büyük Hücreli Karsinom
LCC:	Büyük Hücreli Karsinom
LMN:	Lenf Nodu Metastazı
LMN:	Lenf Nodu Metastazı
LMN:	Lenf Nodu Metastazı
Maks:	Maksimum
maks:	Maksimum

Med:	Medyan
Med:	Medyan
MET:	Mezenkimal-Epityyal Geçiş Faktörü Reseptörü
Min:	Minimum
min:	Minimum
PD-1:	Programlanmış Hücre Ölümü-1 Reseptörü
PD-L1:	Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı-1
PET/BT:	Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
pEvre:	Patolojik Evreleme
pN:	Patolojik Bölgesel Lenf Nodu Kategorisi
PPİ:	Parietal Plevral İnvazyon
PPİ:	Parietal Plevral İnvazyon
pT	Patolojik Primer Tümör Kategorisi
R0:	Mikroskopik Olarak Tümörsüz Cerrahi Sınır
R0:	Mikroskopik Olarak Tümörsüz Cerrahi Sınır
R1:	Mikroskopik Rezidüel Tümör Varlığı
R1:	Mikroskopik Rezidüel Tümör Varlığı
RATS:	Robot Yardımlı Torakoskopik Cerrahi
RATS:	Robot Yardımlı Torakoskopik Cerrahi
SCC:	Skvamöz Hücreli Karsinom
SCC:	Skvamöz Hücreli Karsinom
SK:	Sağkalım
SK:	Sağkalım

SK:	Sağkalım
SPSS:	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı
TNM:	Tümör, Lenf Nodu ve Metastaz Sınıflaması
VATS:	Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi
VATS:	Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi
VPI:	Visseral Plevral İnvazyon
VPI:	Visseral Plevral İnvazyon

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
KISALTMALAR	ii
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Akciğer Sarkomatoid Karsinomunun Tanımı ve Histopatolojik Özellikleri	4
2.2. Epidemiyolojik Özellikler	5
2.3. Etiyoloji, Risk Faktörleri ve Tümör Biyolojisi	6
2.4. Klinik Bulgular ve Tanısal Yaklaşım	7
2.5. Akciğer Sarkomatoid Karsinomda Evreleme: TNM 9. Baskı	7
2.6. Akciğer Sarkomatoid Karsinomunda Tedavi Yaklaşımları	10
2.6.1. Cerrahi Rezeksiyon	10
2.6.2. Kemoterapi ve Kemorezistans	11
2.6.3. Hedefe Yönelik Tedaviler	11
2.6.4. İmmünoterapi	12
2.6.5. Multidisipliner Yaklaşım	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1. Çalışma Tasarımı ve Merkez	14
3.2. Hasta Seçimi	14
3.3. Analize dahil edilen değişkenler	15

3.4. Sağkalım Verilerinin Tanımlanması	16
3.5. İstatistiksel Analiz	16
4. BULGULAR	18
4.1. Hasta Popülasyonunun Genel Özellikleri ve Tanımlayıcı Analizler	18
4.2. Sağkalım Analizleri	23
4.3. Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi Genel Sonuçları	27
4.5. Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi	31
5. TARTIŞMA	33
5.1. Çalışmanın Temel Bulgularının Değerlendirilmesi	33
5.2. Demografik ve Klinikopatolojik Özelliklerin Literatürle Karşılaştırılması	33
5.3. Sağkalım Sonuçlarının Literatürle Karşılaştırılması	35
5.4. Lenf Nodu Metastazı ve Patolojik Evrenin Prognostik Önemi	37
5.5. Histopatolojik Alt Tip, Plevral İnvazyon, Tümör Çapı ve Cerrahi Değişkenlerin Yorumu	39
5.6. Yaşın Bağımsız Prognostik Değeri	42
5.7. Tedavi ve İzlem Açısından Klinik Çıkarımlar	43
5.8. Çalışmanın Kısıtlılıkları	44
6. SONUÇ	47
7. KAYNAKLAR	49
8. ÖZET	54
9. SUMMARY	56

ŞEKİLLER

Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı.	18
Şekil 2. Akciğer sarkomatoid karsinomu alt tiplerinin histopatolojik dağılımı.	19
Şekil 3. Çalışmaya dahil edilen hastalarda patolojik tümör evresi dağılımı.	20
Şekil 4. Cerrahi yaklaşım tiplerinin dağılımı.	20
Şekil 5. Uygulanan akciğer rezeksiyonlarının dağılımı.	21
Şekil 6. Cerrahi tedavi uygulanan akciğer sarkomatoid karsinomu hastalarında Kaplan-Meier genel sağkalım eğrisi.	23
Şekil 7. Patolojik tümör evresine göre Kaplan-Meier sağkalım analizi.	24
Şekil 8. Histopatolojik alt tipe göre Kaplan-Meier sağkalım analizi.	25
Şekil 9. Lenf nodu metastazı varlığına göre Kaplan-Meier sağkalım analizi.	26
Şekil 10: Tümör nekrozu varlığına göre Kaplan-Meier sağkalım analizi.	27
Şekil 11. Patolojik erken evre (IA-IB ve IIA hastalarda sarkomatoid ve nonsarkomatoid karsinomlu hastaların sağkalım karşılaştırması	29
Şekil 12. Patolojik Evre IIb hastalarda sarkomatoid ve nonsarkomatoid karsinomlu hastaların sağkalım karşılaştırması	30
Şekil 13. Patolojik ileri evre (IIIA-IIIB) hastalarda sarkomatoid ve nonsarkomatoid karsinomlu hastaların sağkalım karşılaştırması	31

TABLÖLER

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre akciğer sarkomatoid karsinomlarının alt tipler	5
Tablo 2. Akciğer kanserinde TNM 9. baskı sınıflamasının özet gösterimi	9
Tablo 3. Çalışmada analize dahil edilen değişkenlerin tanımı	16
Tablo 4. Çalışmaya alınan hastaların klinikopatolojik karakteristikleri	22
Tablo 5. Tek ve çok değişkenli cox-regresyon analizinde bazı faktörlere göre sağkalım sonuçları	28
Tablo 6. Sarkomatoid ve Non-Sarkomatoid karsinomlarda evrelere göre sağkalım analizi	32
Tablo 7. Çalışmamızdaki demografik verilerin literatürle karşılaştırması	34
Tablo 8. Serimizin sağkalım sonuçlarının literatürle karşılaştırılması	37

1. GİRİŞ

Akciğer kanseri, tanı ve tedavi alanındaki gelişmelere karşın, dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin ana nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Hastalığın yüksek insidansının yanı sıra, tanı anındaki evre, tümör biyolojisindeki heterojenite ve tedavi yanıtındaki hasta bazlı farklılıklar, klinik yönetimi zorlaştıran temel faktörler olarak tanımlanmıştır [1]. Histopatolojik sınıflamada, akciğer kanserleri başlıca adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom gibi yaygın tipler, ilaveten sarkomatoid diferansiyasyon gösteren nadir varyantlar şeklinde kategorize edilmektedir [2].

Akciğer sarkomatoid karsinomları (ASK) hem patolojik tanıda karşılaşılan zorluklar hem de agresif klinik seyirleri nedeniyle dikkat çeken nadir tümör grupları arasında yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında, sarkomatoid diferansiyasyon gösteren akciğer karsinomları pleomorfik karsinom, iğsi hücreli karsinom, dev hücreli karsinom, karsinosarkom ve pulmoner blastom alt tiplerini içermektedir. Bu tümörlerde, klasik epitelyal karsinom alanlarına sıklıkla sarkomatoid özellikler taşıyan iğsi veya dev hücreli komponentler eşlik etmektedir. Heterojen morfoloji, özellikle sınırlı biyopsi materyallerinde tanıyı zorlaştırmaktadır [2].

ASK olguları tüm akciğer kanserlerinin %1'inden azını oluşturmaktadır [3-4]. Ancak bu tümörlerin klinik önemi, görülme sıklığından ziyade öngörülmesindeki zorluklardan kaynaklanmaktadır. Hızlı büyüme potansiyeli, lokal invazyon eğilimi, erken metastaz yapabilmesi ve konvansiyonel sistemik

tedavilere sınırlı yanıt verebilmesi, ASK'yi diğer akciğer karsinomlarından ayıran temel özelliklerdir [5]. Bu nedenle hasta yönetiminde, yalnızca tümör varlığı değil; tümör çapı, lenf nodu tutulumu, histopatolojik alt tip, cerrahi rezeksiyonun kapsamı ve postoperatif izlem verileri birlikte değerlendirilmelidir.

Rezektabl ASK'li olgularda cerrahi tedavi, uzun dönem sağkalım şansı sağlayan en önemli tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Ancak cerrahinin uygulanması tek başına prognozu belirlemek için yeterli olmamaktadır. Aynı histolojik tanıya sahip hastalar arasında sağkalım sonuçları belirgin farklılıklar göstermekte olup, bu farklılıkların tümör boyutu, lenf nodu metastazı, patolojik evre, cerrahi sınır durumu ve hastaya ait klinik özellikler gibi faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir [6]. Bu durum, cerrahi tedavi uygulanmış hasta gruplarında prognostik faktörlerin ayrı bir çalışma konusu olarak ele alınmasını gerekli kılmaktadır.

Son yıllarda, ASK'nin moleküler özellikleriyle ilgili gelişmeler sağlanmış, özellikle MET ekzon 14 skipping, yüksek tümör mutasyon yükü ve PD-L1 ekspresyonu gibi biyobelirteçler bu tümör grubunda artan ilgi görmüştür [7-12]. Bu gelişmeler, ileri evre veya nüks hastalıkta hedefe yönelik tedaviler ve immün kontrol noktası inhibitörleri açısından yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Ancak cerrahi rezeksiyon uygulanmış hastalarda prognozu belirleyen temel klinik ve patolojik değişkenlerin tanımlanması, günlük klinik karar süreçlerinde önemini korumaktadır.

Bu tez çalışmasında, Gazi Üniversitesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalında cerrahi tedavi uygulanmış ASK'li hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın temel amacı; hasta yaşı, cinsiyet, cerrahi yaklaşım, histopatolojik bulgular, tümör çapı, lenf nodu metastazı ve patolojik evre gibi değişkenlerin sağkalım üzerindeki etkilerinin araştırılmasıdır. Elde edilen bulguların, nadir görülen bu tümör grubunda cerrahi sonrası risk değerlendirmesine, takip planlamasına ve multidisipliner tedavi kararlarına katkı sağlaması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Sarkomatoid Karsinomunun Tanımı ve Histopatolojik Özellikleri

ASK, küçük hücreli dışı akciğer kanserleri sınıfı içerisinde yer alan, ancak morfolojik çeşitliliği ve klinik seyri nedeniyle ayrı bir kategori olarak değerlendirilmesi gereken nadir bir malign tümör grubudur. Bu neoplazmlarda, epitelial karsinom bileşenine değişen oranlarda sarkomatoid özellikler taşıyan iğsi hücreli veya dev hücreli alanlar eşlik edebilmektedir. Bu histolojik görünüm, yalnızca mikroskopik yapıyı değil, aynı zamanda tümörün biyolojik olarak agresif seyrini de yansıtmaktadır [2].

Dünya Sağlık Örgütü'nün güncel akciğer tümörleri sınıflamasında, sarkomatoid karsinom başlığı altında beş temel alt tip tanımlanmıştır (Tablo 1).

1. Pleomorfik karsinom,
2. İğsi hücreli karsinom,
3. Dev hücreli karsinom,
4. Karsinosarkom,
5. Pulmoner blastom.

Bu alt tipler, histolojik bileşenleri nedeniyle birbirinden ayrılmaktadır. Klinik uygulamada, kesin alt tip ayrımı genellikle rezeksiyon materyali üzerinden

daha güvenilir biçimde yapılabilmektedir, çünkü küçük biyopsiler tümörün heterojen yapısını tam olarak temsil etmeyebilir [2].

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre akciğer sarkomatoid karsinomlarının alt tipler

Histopatolojik Alt Tip	Ayırt Edici Histolojik Özellik
Pleomorfik karsinom	Adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom veya büyük hücreli karsinom alanlarına iğsi/dev hücreli komponentin eşlik ettiği tümör tipidir.
İğsi hücreli karsinom	Tümör dokusunda sarkom benzeri iğsi hücrelerin baskın olduğu formdur.
Dev hücreli karsinom	Belirgin hücresel pleomorfizm ve çok çekirdekli dev tümör hücreleri ile karakterizedir.
Karsinosarkom	Epitelyal karsinom komponenti ile gerçek sarkomatöz diferansiyasyonun birlikte bulunduğu tümördür.
Pulmoner blastom	Fetal akciğer dokusunu andıran epitelyal ve mezenkimal komponentler içerir.

Patolojik tanıda hematoksilan-eozin kesitlerinin yanı sıra immünohistokimyasal incelemeler de önem taşır. Epitelyal belirteçlerin gösterilmesi, sarkomatoid görünümdeki tümörlerin primer akciğer karsinomu lehine yorumlanmasına yardımcı olur. Bunun yanında ayırıcı tanıda metastatik sarkomlar, malign mezotelyoma ve primer pulmoner sarkomlar gibi lezyonların dışlanması gerekir.

2.2. Epidemiyolojik Özellikler

ASK, akciğer kanserleri arasında oldukça düşük insidansa sahiptir. Farklı merkezlerden bildirilen serilerde görülme sıklığı genellikle %0,1 ile %0,4 arasında değişmektedir; daha geniş kapsamlı veritabanı analizlerinde ise bazı hasta

popölasyonlarında bu oranın %1'e kadar ulaşabildiği gösterilmiştir [3-4]. Nadir görölmesi nedeniyle mevcut veriler ağırlıklı olarak retrospektif çalışmalar, tek merkez deneyimleri veya ulusal veri tabanlarından elde edilen analizlere dayanmaktadır. Hastalık genellikle ileri yaş grubunda tanı almakta olup, erkek hastalarda daha sık görölmektedir. Sigara öyküsü, ASK'li hastaların yaygın ortak özelliklerinden biridir [5-6]. Klinik tanı anında tümör çapının büyük olması, periferik yerleşim nedeniyle semptomların gecikmesi ve erken sistemik yayılım potansiyeli, bu hasta grubunda prognozu olumsuz etkileyen faktörler arasında kabul edilmektedir.

2.3. Etiyoloji, Risk Faktörleri ve Tümör Biyolojisi

ASK' nin en belirgin çevresel risk faktörü sigara maruziyetidir. Tütün dumanında bulunan kanserojen maddelerin oluşturduğu genetik hasar bronkopulmoner epitelde birikimlere neden olmakta ve malign transformasyon sürecinin temel basamaklarından biri olarak kabul edilmektedir [5]. ASK kötü klinik seyirli bir malignitedir [7]. Epitelyal-mezenkimal geçiş benzeri biyolojik süreçler, hücre adezyonunun azalması, invazyon kapasitesinin artması ve tümör mikroçevresindeki immünolojik özellikler, bu agresif davranışa neden olmaktadır [7]. Moleküler düzeyde MET yolak aktivasyonu, TP53 mutasyonları, yüksek tümör mutasyon yükü ve immün kontrol noktalarıyla ilişkili belirteçlerin varlığı, bu tümörlerin klasik epitelyal küçük hücreli dışı akciğer kanseri alt tiplerinden farklı bir biyolojik profile sahip olduğunu göstermektedir [7-8].

2.4. Klinik Bulgular ve Tanısal Yaklaşım

ASK'li hastalarda klinik tablo, tümörün anatomik yerleşimi, boyutu, lokal invazyon derecesi ve metastatik yayılım durumuna bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Hastalar öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi, kilo kaybı veya halsizlik gibi özgül olmayan semptomlarla başvurabilmektedir. Periferik yerleşimli tümörlerde belirtilerin geç ortaya çıkması, tanı sırasında tümör çapının daha büyük olması veya hastalığın ileri evrede saptanmasına neden olabilmektedir.

Tanısal değerlendirmede toraks bilgisayarlı tomografisi, primer lezyonun boyutu, lokalizasyonu, çevre dokularla ilişkisi ve lenf nodu tutulumunun belirlenmesinde temel görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), metabolik aktivitenin değerlendirilmesi ve uzak metastazların araştırılması amacıyla tercih edilmektedir. Kesin tanı, doku örneğinin histopatolojik incelemesi ile konulmaktadır. Bronkoskopik biyopsi, transtorasik iğne biyopsisi veya cerrahi rezeksiyon materyali tanı sürecinde kullanılabilmeyle birlikte, sarkomatoid komponentin tümör içinde düzensiz dağılım göstermesi nedeniyle küçük biyopsilerde tanısal sınırlılıklar ortaya çıkabilmektedir [2]. Bu nedenle bazı hastalarda nihai tanı cerrahi materyalin ayrıntılı patolojik değerlendirmesi sonrasında kesinleşmekte ve cerrahi öncesi verilen tanımlar değişebilmektedir.

2.5. Akciğer Sarkomatoid Karsinomda Evreleme: TNM 9. Baskı

ASK' da evreleme, histolojik olarak özel bir grup oluştursa da, diğer küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde olduğu gibi tümör boyutu-invazyonu, lenf nodu

metastaz durumu ve uzak metastaz varlığına göre belirlenen TNM sistemine göre yapılmaktadır (Tablo 2). Evreleme tedavi seçimini belirlenmesi, cerrahi rezeksiyona uygunluğun değerlendirilmesi ve sağkalım öngörüsü için yol göstericidir. Şu anda güncel sınıflama 2025 yılında kullanılmaya başlanan 9. TNM evrelemesidir [13-14].

TNM sınıflamasında tümör çapı değerlendirilirken sınır değerlerin doğru yorumlanması gerekmektedir. Üst sınır ilgili kategoriye dahil edilmektedir. Örneğin, 3 cm çapındaki bir tümör T1c olarak sınıflandırılırken; 3 cm'den büyük ve 4 cm'ye eşit ya da daha küçük tümörler T2a kategorisi içinde değerlendirilmektedir [13-14]. Bu ayrım, özellikle tümör çapının prognostik etkisini inceleyen çalışmalarda hasta gruplarının doğru oluşturulması açısından önem taşımaktadır.

Tablo 2. Akciğer kanserinde TNM 9. baskı sınıflamasının özet gösterimi

Kategori		Tanım
T: Primer tümör		Primer tümörün çapı ve komşu anatomik yapılara yayılımını ifade eder.
T1		Tümör ≤ 3 cm; ana bronş tutulumu ve visseral plevra invazyonu yoktur.
	T1a	Tümör ≤ 1 cm.
	T1b	1 cm < Tümör ≤ 2 cm.
	T1c	2 cm < Tümör ≤ 3 cm.
T2		3 cm < Tümör ≤ 5 cm veya visseral plevra invazyonu, ana bronş tutulumu ya da obstrüktif atelektazi/pnömonit gibi T2 özellikleri vardır.
	T2a	3 cm < Tümör ≤ 4 cm.
	T2b	4 cm < Tümör ≤ 5 cm.
T3		Çap: 5 cm < Tümör ≤ 7 cm İnvazyon: Göğüs duvarı, frenik sinir veya paryetal perikard invazyonu Satellit Nodül: Aynı lobda ayrı tümör nodülü bulunması.
T4		Çap: Tümör > 7 cm İnvazyon: Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özofagus, vertebra veya karina invazyonu Satellit Nodül: Aynı akciğerde farklı lobda ayrı tümör nodülü bulunması.
N: Bölgesel lenf nodu		Bölgesel lenf nodu metastazının anatomik düzeyini tanımlar.
N0		Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur.
N1		İpsilateral peribronşiyal, ipsilateral hiler veya intrapulmoner lenf nodu metastazı vardır.
N2		İpsilateral mediastinal veya subkarinal lenf nodu metastazı vardır.
	N2a	Tek istasyon N2 lenf nodu metastazı vardır.
	N2b	Çoklu istasyon N2 lenf nodu metastazı vardır.
N3		Kontralateral mediastinal/hiler veya supraklaviküler/skalen lenf nodu metastazı vardır.
M: Uzak metastaz		Uzak metastatik hastalığın varlığını ve yaygınlığını gösterir.
M0		Uzak metastaz yoktur.
M1	M1a	Kontralateral akciğerde ayrı tümör nodülü, plevral/perikardiyal nodül veya malign plevral/perikardiyal efüzyon vardır.
	M1b	Tek ekstratorasik metastaz vardır.
	M1c	Birden fazla ekstratorasik metastaz vardır.
		M1c1 Tek organda çoklu ekstratorasik metastaz vardır.
		M1c2 Birden fazla organda ekstratorasik metastaz vardır.

2.6. Akciğer Sarkomatoid Karsinomunda Tedavi Yaklaşımları

ASK'de tedavi kararı, tümörün evresi, rezektabilite durumu, hastanın performans kapasitesi, komorbiditeleri ve tümörün moleküler özellikleri birlikte değerlendirilerek belirlenmelidir. Bu tümörlerin, daha sık görülen akciğer karsinomu tiplerinden farklı biyolojik davranış sergilemesi, tedavi planlamasında sarkomatoid histolojiye özgü hususların dikkate alınmasını gerektirmektedir.

2.6.1. Cerrahi Rezeksiyon

Rezektabl ASK' da cerrahi rezeksiyon, küratif tedavi olanağı sunan en önemli yöntemdir. Tümörün yerleşimi ve yaygınlığına bağlı olarak standart ya da sleeve olacak şekilde, lobektomi, bilobektomi veya pnömonektomi gibi anatomik rezeksiyonlar uygulanabilmektedir. Seçilmiş olgularda segmentektomi veya wedge rezeksiyon gibi sınırlı rezeksiyonlar da tercih edilebilir. Ancak ASK'nın agresif biyolojisi nedeniyle cerrahi sınır güvenliği ve lenf nodu değerlendirmesi özellikle önem arz etmektedir [6]. Komplet (R0) rezeksiyonun sağlanması ile sistematik lenf nodu örneklemesi veya diseksiyonu, cerrahi tedavinin onkolojik yeterliliğini belirleyen temel unsurlar arasında yer almaktadır [6].

Minimal invaziv cerrahi teknikler, uygun hastalarda cerrahi travmanın azaltılması, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve postoperatif iyileşmenin hızlandırılması gibi avantajlar sağlayabilmektedir. ASK'da da diğer akciğer kanseri türleri gibi cerrahi yaklaşım belirlenirken, hedef minimal invaziv olmasından ziyade onkolojik prensiplerin gözetilmesi ve komplet rezeksiyonun sağlanması olmalıdır. Bu nedenle tümör boyutu, santral yerleşim, komşu yapılara invazyon

şüphesi ve lenf nodu durumu operasyonun planlama aşamasında bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmelidir.

2.6.2. Kemoterapi ve Kemorezistans

ASK' da platin bazlı konvansiyonel kemoterapi rejimlerine yanıt oranlarının sınırlı olduğu bildirilmiştir [5]. Bu sınırlı yanıtın, tümörün mezenkimal fenotipi, intratümöral heterojenitesi ve biyolojik agresifliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Adjuvan kemoterapinin hangi hasta alt grubunda belirgin sağkalım avantajı sağladığı konusunda net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bu nedenle cerrahi sonrası sistemik tedavi kararı patolojik evre, lenf nodu tutulumu, cerrahi sınır durumu, hastanın performans durumu ve multidisipliner konsey değerlendirmesi ile verilmelidir.

2.6.3. Hedefe Yönelik Tedaviler

ASK'da hedefe yönelik tedaviler açısından en dikkat çekici moleküler değişikliklerden biri MET ekzon 14 skipping mutasyonudur. Bu mutasyon, MET reseptör sinyal yolağının kontrolsüz aktivasyonuna yol açarak tümör hücrelerinde proliferasyon, invazyon ve metastatik kapasitenin artmasına katkıda bulunmaktadır [7]. Kapsamlı genomik profillemeye çalışmalarında, MET ekzon 14 skipping mutasyonunun sarkomatoid karsinomlarda diğer küçük hücreli dışı akciğer kanseri alt tiplerine kıyasla daha sık görüldüğü bildirilmiştir [7, 12, 15]. Bu nedenle ileri evre, nüks veya metastatik ASK olgularında moleküler testlerin yapılması, tedavi seçeneklerinin genişletilmesi açısından önem taşımaktadır.

Capmatinib, tepotinib gibi MET tirozin kinaz inhibitörleri, MET ekzon 14 skipping mutasyonu saptanan hastalarda klinik fayda sağlayabilen ajanlar arasında yer almaktadır [15]. Ancak cerrahi tedavi uygulanmış erken evre hastalarda bu ilaçların standart kullanımı konusunda fikir birliği yoktur. Mevcut kanıtlar daha çok ileri evre veya rekürren hastalık bağlamında değerlendirilmektedir. Bu nedenle erken evre cerrahi olgularda moleküler bulguların klinik kararlara nasıl yansıtılacağı konusunda ek çalışmalara ihtiyaç vardır [15].

2.6.4. İmmünoterapi

ASK, yüksek PD-L1 ekspresyonu ve tümör mutasyon yükü ile ilişkilendirilen tümörler arasında yer almaktadır [8, 10-11, 16]. Bu özellikler, immün kontrol noktası inhibitörlerinin özellikle ileri evre veya nüks ASK olgularında önemli bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmesini sağlamıştır. PD-1/PD-L1 eksenli tedavilerle anlamlı klinik yanıtların bildirildiği çalışmalar, sarkomatoid histolojinin immünoterapi açısından dikkatle ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır [16].

Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda immünoterapinin neoadjuvan veya adjuvan kullanımına ilişkin çalışmalar hâlâ gelişim aşamasındadır. Sarkomatoid histolojiye sahip hasta sayısının büyük prospektif çalışmalarda sınırlı olması, bu grup için kesin tedavi algoritmalarının oluşturulmasını güçleştirmektedir. Buna rağmen, yüksek PD-L1 ekspresyonu, hedeflenebilir moleküler değişikliklerin varlığı ve tümörün agresif seyri, ASK'li hastaların multidisipliner yaklaşımla detaylı moleküler ve immünolojik değerlendirmeye alınmasını desteklemektedir.

2.6.5. Multidisipliner Yaklaşım

ASK'nin nadirliği, tanısal zorlukları ve agresif seyri nedeniyle tedavi kararları tek bir bölümün değerlendirmesine bırakılmamalıdır. Bu olgular Göğüs Cerrahisi, Tıbbi Onkoloji, Radyasyon Onkolojisi, Radyoloji, Nükleer Tıp ve Patoloji uzmanlarından oluşan multidisipliner konseylerde değerlendirilmelidir. Bu yaklaşım rezektabilite kararının, cerrahi sınır güvenliğinin, lenf nodu yönetiminin, sistemik tedavi gereksiniminin ve takip sıklığının belirlenmesini kolaylaştırmaktadır. Özellikle cerrahi sonrası yüksek riskli hastaların erken dönemde tespit edilmesi ve nükslerin titizlikle izlenmesi açısından multidisipliner yaklaşım büyük önem taşımaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı ve Merkez

Bu araştırma, Gazi Üniversitesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalında cerrahi tedavi uygulanmış ASK olgularının geriye dönük olarak incelenmesine dayanan gözlemsel bir kohort çalışması olarak planlanmıştır. Çalışmada Ocak 2010-Aralık 2025 arasında kliniğimizde ASK tanısıyla ameliyat edilen hastaların dosyaları tarandı. Klinik veriler, cerrahi detaylar, tümörle ilgili bilgiler ve sağkalım verileri, hasta dosyalarından, hastane bilgi işlem programından, ameliyat kayıtlarından, patoloji raporlarından, Kimlik Paylaşım Sistemi'nden (KPS) ve e-Nabız kayıtlarından elde edildi. Çalışma için Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu'ndan 2026-911 kodu ile etik onay alındı.

3.2. Hasta Seçimi

Çalışma popülasyonu, patoloji raporunda ASK tanısı doğrulanmış ve aynı merkezde cerrahi rezeksiyon uygulanmış hastalardan oluşturuldu. Cerrahi tedavi kapsamında açık cerrahi veya minimal invaziv yöntemle gerçekleştirilen lobektomi, bilobektomi, pnömonektomi ve seçilmiş olgulardaki wedge rezeksiyonlar değerlendirildi.

Dahil edilme kriterleri:

- Primer ASK tanısının patoloji raporu ile doğrulandığı hastalar
- Cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalar

- Temel klinik ve patolojik verilerine ulaşılabilen hastalar

olarak belirlendi.

Dışlama kriterleri:

- Takip kayıtları yetersiz olan hastalar
- KPS ve E-Nabız sisteminden sağkalım bilgilerine ulaşılabilen hastalar
- Uygun lenf nodu diseksiyonu yapılmayan hastalar
- Akciğerdeki lezyonun primer ya da metastatik sarkom olarak raporlandığı olgular çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Analize dahil edilen değişkenler

Çalışmada her hasta için demografik, cerrahi, patolojik ve sağkalım ile ilişkili veriler kaydedildi. Toplanan veriler; yaş, cinsiyet, operasyon tarihi, sağkalım durumu, ölen hastalarda ölüm tarihi, cerrahi yaklaşım (açık ya da minimal invaziv), rezeksiyon tipi, histopatolojik alt tip (*Pleomorfik karsinom, karsinosarkom, iğsi hücreli karsinom ve dev hücreli karsinom* ya da kombinasyonlar), nekroz varlığı, tümörün evresi, tümör çapı, visseral plevra invazyonu ve lenf nodu metastazı varlığı idi (Tablo 3). Patolojik evreleme, güncel 9. baskı TNM sınıflaması dikkate alınarak gerçekleştirildi.

Tablo 3. Çalışmada analize dahil edilen değişkenlerin tanımı

Değişken	Değerlendirme Biçimi
Yaş	Operasyon tarihindeki yaş yıl cinsinden kaydedildi.
Cinsiyet	Kadın veya erkek olarak sınıflandırıldı.
Operasyon tarihi	Cerrahi rezeksiyonun gerçekleştirildiği tarih esas alındı.
Sağkalım durumu	Son takipte sağ veya ölü olma durumuna göre değerlendirildi.
Exitus tarihi	Ölüm gerçekleşmiş hastalarda ölüm tarihi kaydedildi.
Ameliyat tekniği	Minimal invaziv veya konvansiyonel cerrahi olarak sınıflandırıldı.
Histopatolojik tanı	Sarkomatoid karsinom alt tipi patoloji raporuna göre kaydedildi.
Tümör çapı	Patoloji raporundaki en büyük tümör çapı esas alındı.
Lenf nodu metastazı	Patolojik lenf nodu değerlendirmesine göre metastaz varlığı ve N kategorisi belirlendi.

3.4. Sağkalım Verilerinin Tanımlanması

Genel sağkalım süresi, operasyon tarihi ile ölüm tarihi ve yaşayan hastalarda analizin yapıldığı tarihe kadar geçen süre ay olarak belirlendi. Sağkalım bilgileri hasta dosyaları, hastane bilgi sistemi ve gerekli görüldüğünde KPS ve E-Nabız üzerinden doğrulandı.

3.5. İstatistiksel Analiz

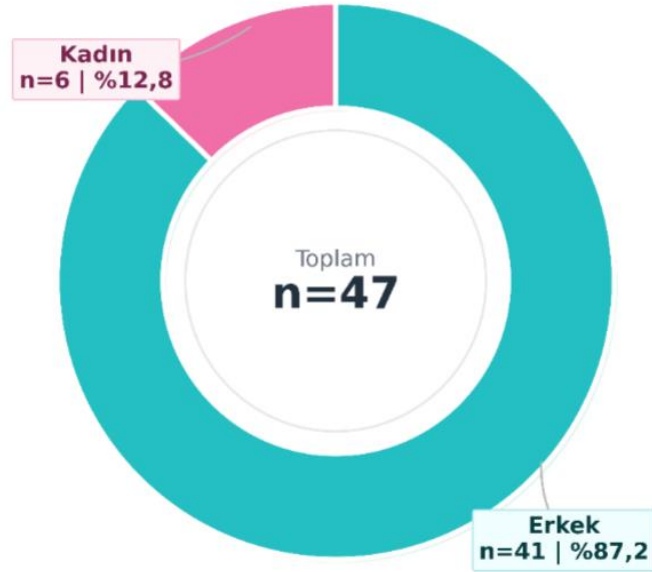
Verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS (versiyon 31.0) ile yapıldı. Tanımlayıcı analizler raporlanırken numerik veriler dağılım normalliğine göre ortalama $\pm$ standart sapma ya da ortanca (dağılım/minimum-maksimum) olarak verildi, kategorik veriler n ve % olarak verildi. Numerik verilerin dağılım

normalliğ histogram ve Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı. Genel sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemi ile, gruplar arasındaki sağkalım analizi log-Rank ve tek ya da çok değişkenli Cox-Regresyon analizi ile araştırıldı. 0,05' ten küçük bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Çalışma için Gazi Üniversitesi Etik Komite onayı 2026-911 onay numarası ile alınmıştır. Araştırma süresince hasta kimlik bilgileri gizli tutulmuş ve çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun biçimde yürütölmüştür.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Popülasyonunun Genel Özellikleri ve Tanımlayıcı Analizler

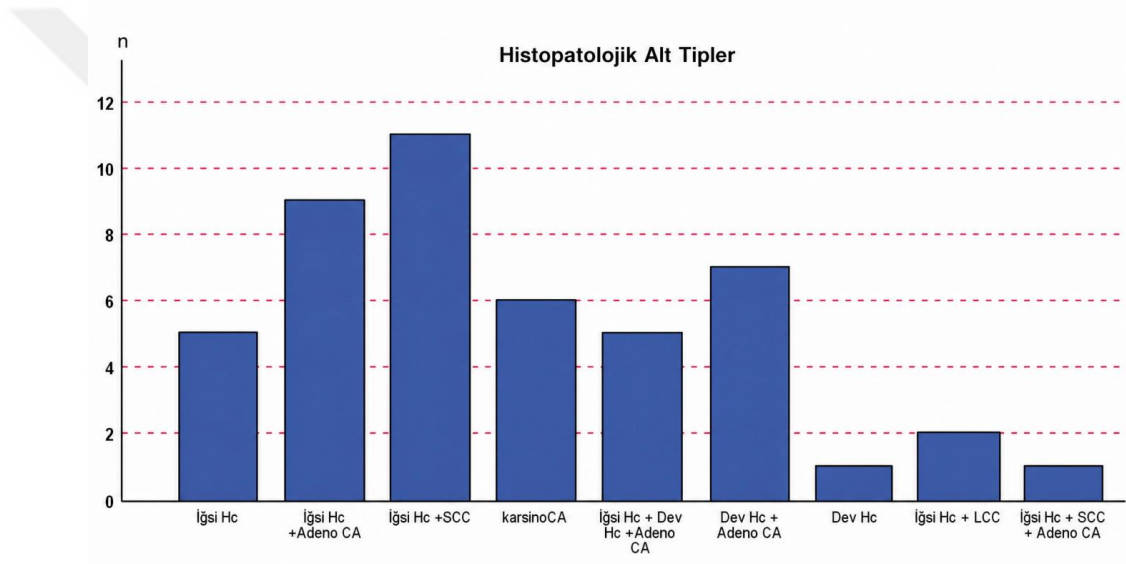
Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 47 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların 6'sı kadın (%12,9), 41'i erkek (%87,1) olup, cinsiyet dağılımı erkek hasta lehine yoğunlaşmıştır (Şekil 1). Operasyon anındaki medyan yaş 67 yıl olarak belirlenmiş ve yaş aralığı 39-91 yıl arasında değişmiştir. Tümör çapı açısından medyan değer 5,4 cm olup, tümör çapları 1-12 cm aralığında saptanmıştır.



Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı.

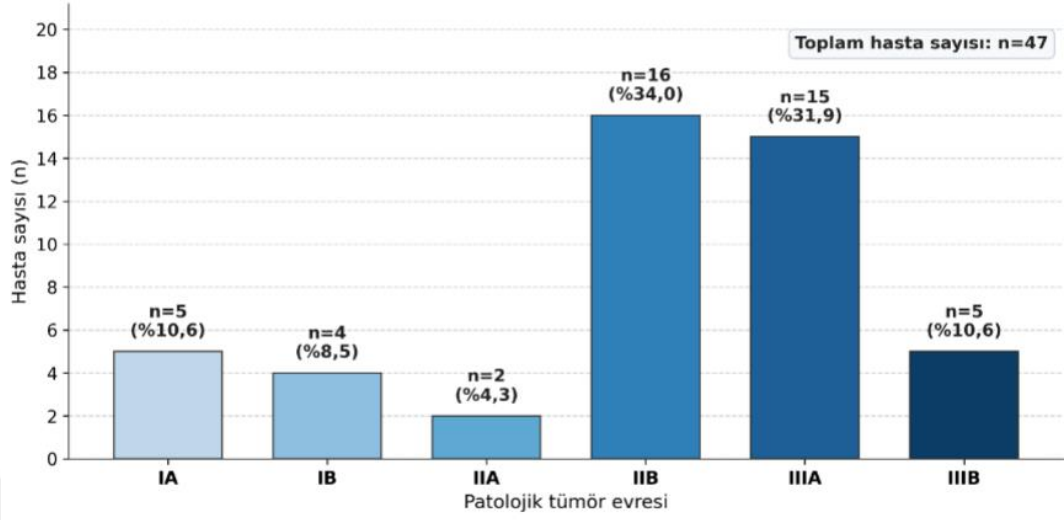
Seride en sık gözlenen histopatolojik alt tip 35 hastada (%74,4) tespit edilen pleomorfik karsinom oldu. Diğer histopatolojik alt tipler sırasıyla karsinosarkom (n=6, %12,9), içsi hücreli karsinom (n=5, %10,6) ve Dev hücreli karsinom (n=1, %2,1) olarak belirlenmiştir.

Pleomorfik karsinom grubunda tümörü oluşturan komponentler incelendiğinde, en sık karşılaşılan kombinasyonun iğsi hücreli komponent ile skuamöz hücreli karsinom birlikteliği olduğu (n=11, %23,4) belirlenmiştir. Bunu iğsi hücreli komponent ile adenokarsinom birlikteliği (n=9, %19,1) ve dev hücreli komponent ile adenokarsinom birlikteliği (n=7, %14,9) takip etmiştir (Şekil 2).



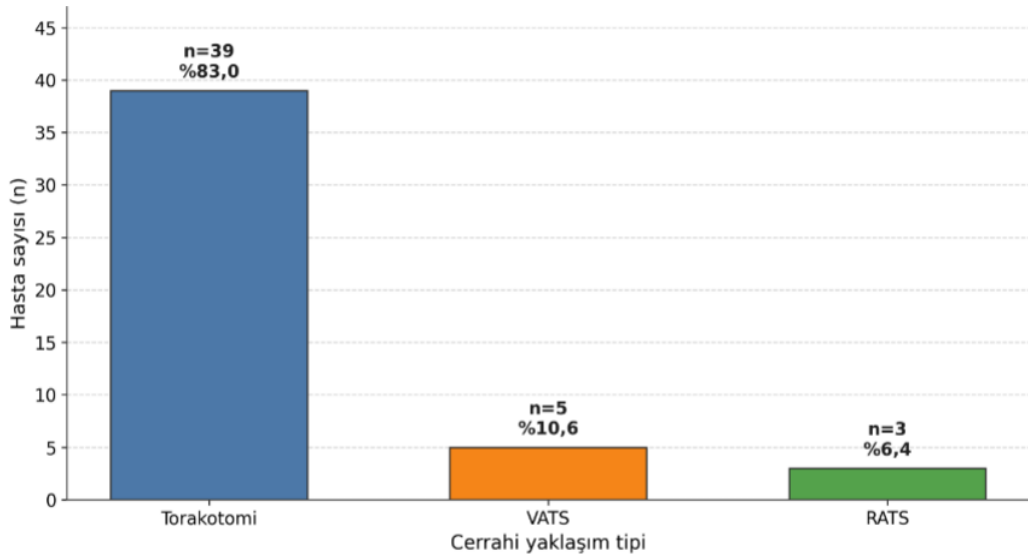
Şekil 2. Akciğer sarkomatoid karsinomu alt tiplerinin histopatolojik dağılımı.

Patolojik evre dağılımında en yüksek oran evre IIB’de gözlenmiş (n=16, %34,0), bunu evre IIIA (n=15, %31,9) izlemiştir. Evre IA, IB, IIA ve IIIB hasta sayıları daha sınırlı kalmıştır. Tümör evrelerinin dağılımı Şekil 3’te gösterilmiştir. pT kategorileri içinde en sık T3 tümörler (n=16, %34,0) yer alırken, pN değerlendirmesinde hastaların 27’sinde (%57,4) lenf nodu metastazı tespit edilmemiştir. Buna karşın 11 hastada (%23,4) N1, 9 hastada (%19,2) N2 hastalık mevcuttu (Şekil 3).



Şekil 3. Çalışmaya dahil edilen hastalarda patolojik tümör evresi dağılımı.

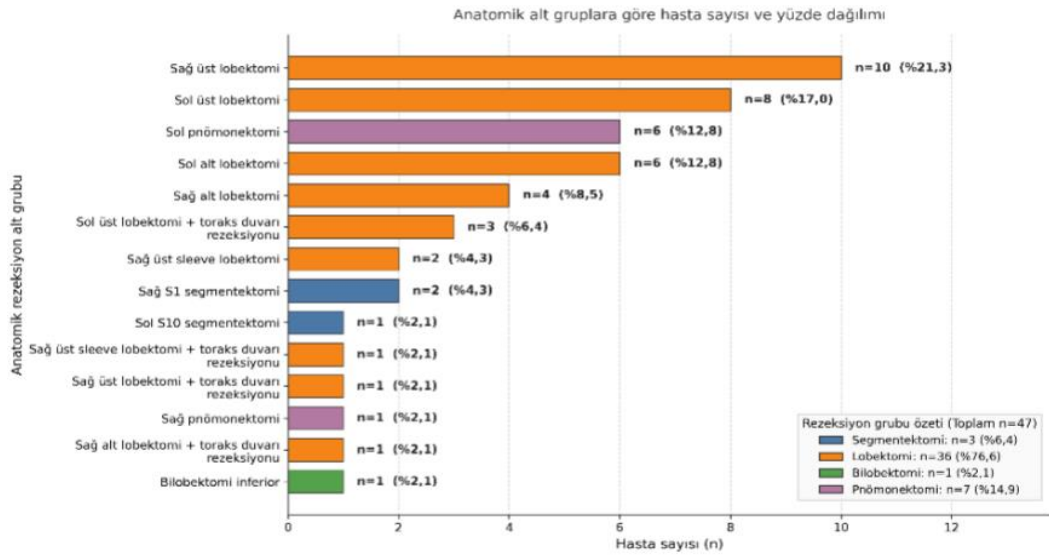
Cerrahi yaklaşımlar incelendiğinde, hastaların büyük çoğunluğunda açık cerrahinin tercih edildiği görülmüştür. 39 hastaya (%83,0) torakotomi, 5 hastaya (%10,6) VATS, 3 hastaya (%6,4) ise RATS uygulanmıştır. Cerrahi yaklaşımların dağılımı Şekil 4’te sunulmuştur.



(VATS = Video yardımlı torakoskopik cerrahi; RATS = Robot yardımlı torakoskopik cerrahi)

Şekil 4. Cerrahi yaklaşım tiplerinin dağılımı.

Rezeksiyon tipleri değerlendirildiğinde en sık uygulanan cerrahi işlem lobektomi olmuştur (n=36, %76,6). Pnömonektomi 7 hastada (%14,9), segmentektomi 3 hastada (%6,4), bilobektomi ise 1 hastada (%2,1) uygulanmıştır. Uygulanan akciğer rezeksiyonların anatomik alt gruplara göre ayrıntılı dağılımı şekil 5'te verilmiştir. R0 rezeksiyon 43 hastada (%91,5) sağlanmıştır. Dört hastada (%8,5) mikroskobik rezidüel hastalıkla uyumlu R1 rezeksiyon rapor edilmiştir. Tümör tarafı açısından dağılım dengeli olup, 24 hastada (%51,1) sağ akciğer, 23 hastada (%49,9) sol akciğer tutulmuştu. Hastalara ait klinikopatolojik özellikler Tablo 4'te verilmiştir.



(S1 = apikal segment; S10 = posterobazal segment).

Şekil 5. Uygulanan akciğer rezeksiyonlarının dağılımı.

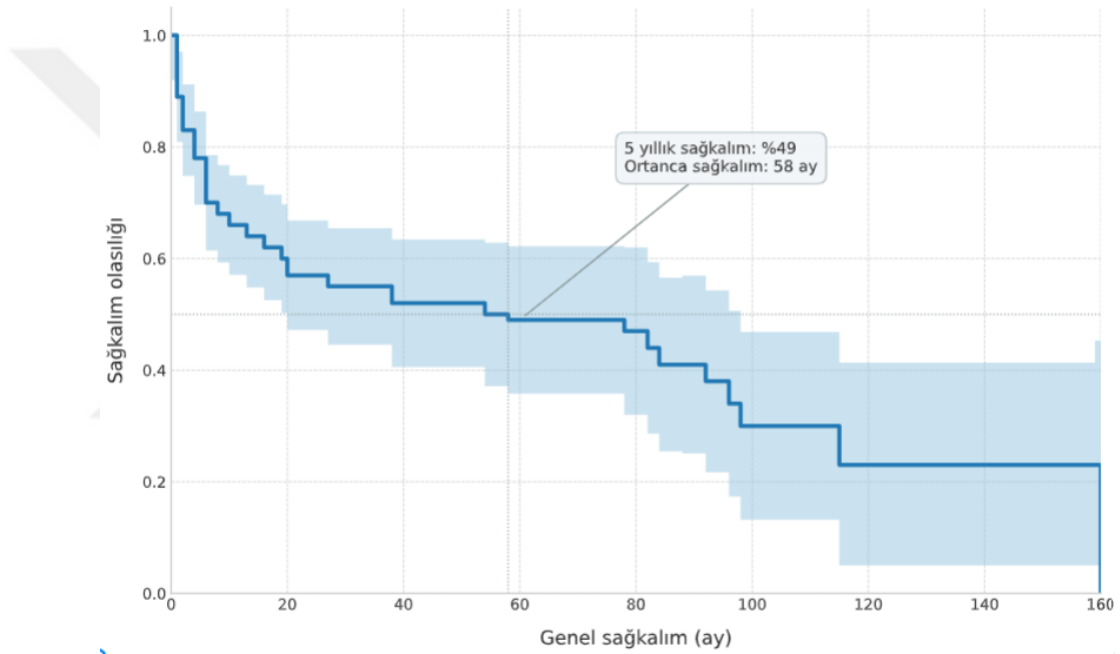
Tablo 4. Çalışmaya alınan hastaların klinikopatolojik karakteristikleri, N =47

Değişken			n	%
Yaş, med (min-maks)			67 (39-91)	
Tümör Çapı, med (min-maks)			5,4 cm (1-12)	
Sigara, , med (min-maks)			40 paket/yıl (10-80)	
Cinsiyet			Kadın	6 12,9
			Erkek	41 87,1
Histopatoloji			Pleomorfik Karsinom	35 74,4
			İğsi Hücreli Karsinom	5 10,6
			Dev Hücreli Karsinom	1 2,1
			Karsinosarkom	6 12,9
Tümör Komponent	Pür	İğsi Hc	5	10,6
		Dev hücreli	1	2,1
	Kombine	Karsinosarkom	6	12,9
	Pleomorfik	İğsi Hc + Adeno CA	9	19,1
		İğsi Hc + SCC	11	23,4
		İğsi Hc + Dev hc+ Adeno CA	5	10,6
		Dev hc + Adeno CA	7	14,9
		İğsi Hc + LCC	2	4,4
		İğsi Hc + SCC+ Adeno CA	1	2,1
Yaklaşım			Torakotomi	39 83
			VATS	5 10,6
			RATS	3 6,4
Plevral İnvazyon			Yok	16 34
			VPI	26 55,3
			PPI	5 10,7
Sigara			Yok	5 10,7
			Aktif	30 63,8
			Bırakmış	12 25,5
pT Faktörü			T1	9 19,2
			T2	12 25,5
			T3	16 34
			T4	10 21,3
pN Faktörü			N0	27 57,4
			N1	11 23,4
			N2	9 19,2
Komplet Rezeksiyon			R0	43 91,5
			R1	4 8,5
Taraf			Sağ	24 51,1
			Sol	23 49,9
Rezeksiyon			Segmentektomi	3 6,4
			Lobektomi	36 76,6
			Bilobektomi	1 2,1
			Pnömonektomi	7 14,9
pEvre	I	1a	5	10,6
		1b	4	8,5
	II	2a	2	4,4
		2b	16	34,0
	III	3a	15	31,9
		3b	5	10,6

Kısaltmalar: CA: Karsinom, med: Medyan, min: Minimum, Maks: Maksimum, VPİ: Visseral Plevral İnvazyon, PPİ: Parietal Plevral İnvazyon,

4.2. Sağkalım Analizleri

Kaplan-Meier yöntemiyle yapılan genel sağkalım analizinde medyan genel sağkalım süresi 58 ay, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %54.8 ve %49,0 olarak hesaplanmıştır (Şekil 6).

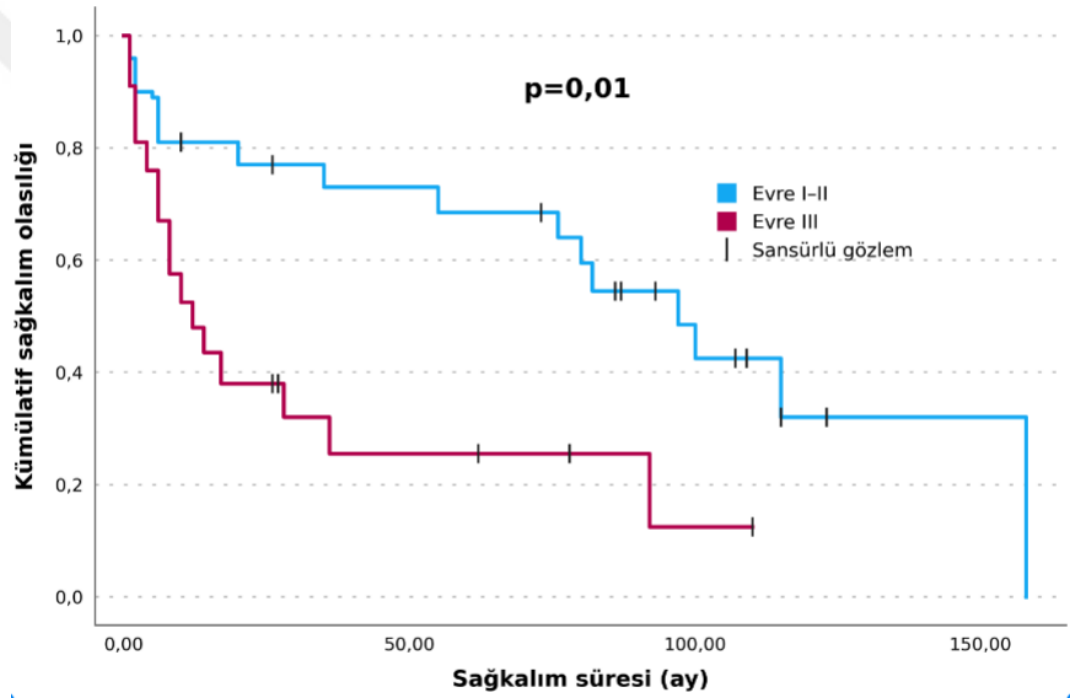


Şekil 6. Cerrahi tedavi uygulanan akciğer sarkomatoid karsinomu hastalarında Kaplan-Meier genel sağkalım eğrisi.

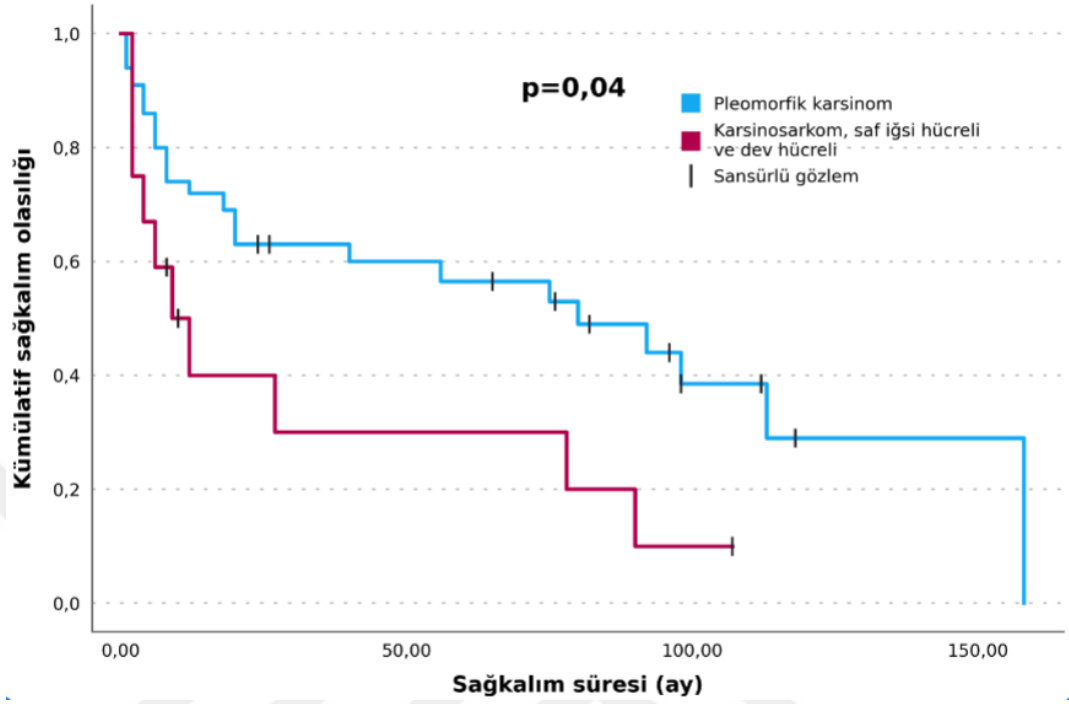
Sağkalım eğrileri klinikopatolojik değişkenlere göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde, ileri patolojik evreye sahip hastalarda sağkalım süresinin anlamlı şekilde daha kısa olduğu gözlenmiştir. Tümör evresine göre sağkalım farkı, tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,01$, Şekil 7, Tablo 5).

Histopatolojik alt tipler pleomorfik karsinom ve pleomorfik karsinom dışı sarkomatoid karsinomlar olarak gruplandırıldığında, pleomorfik dışı histolojiye sahip hastalarda sağkalımın daha kötü olduğu belirlenmiştir. Bu ilişki tek ve çok değişkenli cox regresyon analizinde istatistiksel

olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.04$ ve $p=0.003$, Şekil 8, Tablo 5).

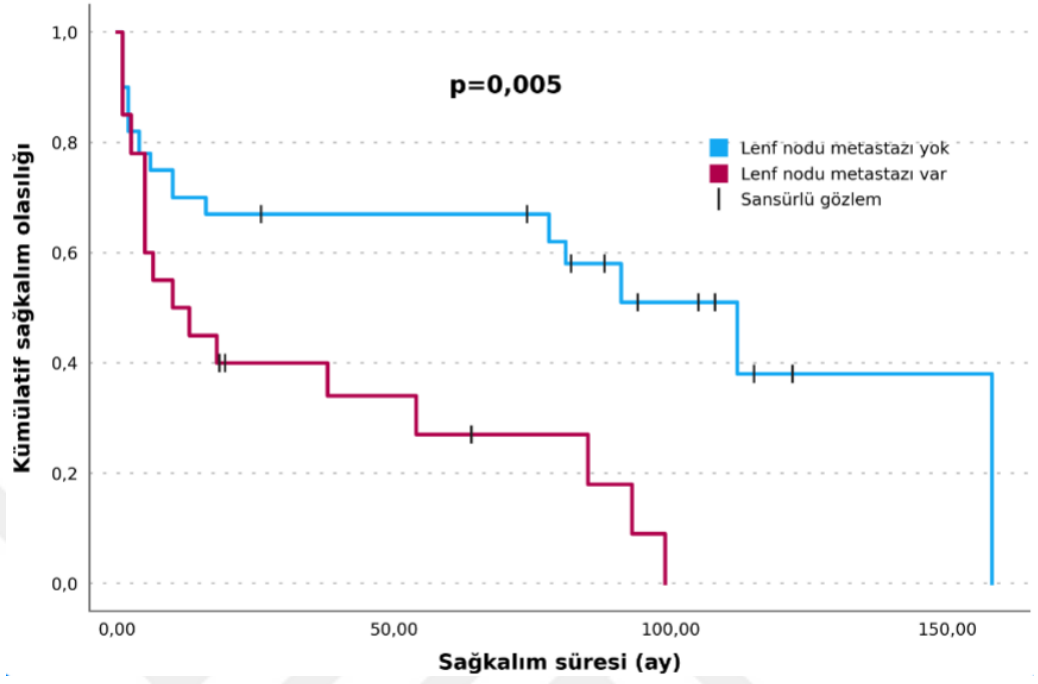


Şekil 7. Patolojik tümör evresine göre Kaplan-Meier sağkalım analizi.



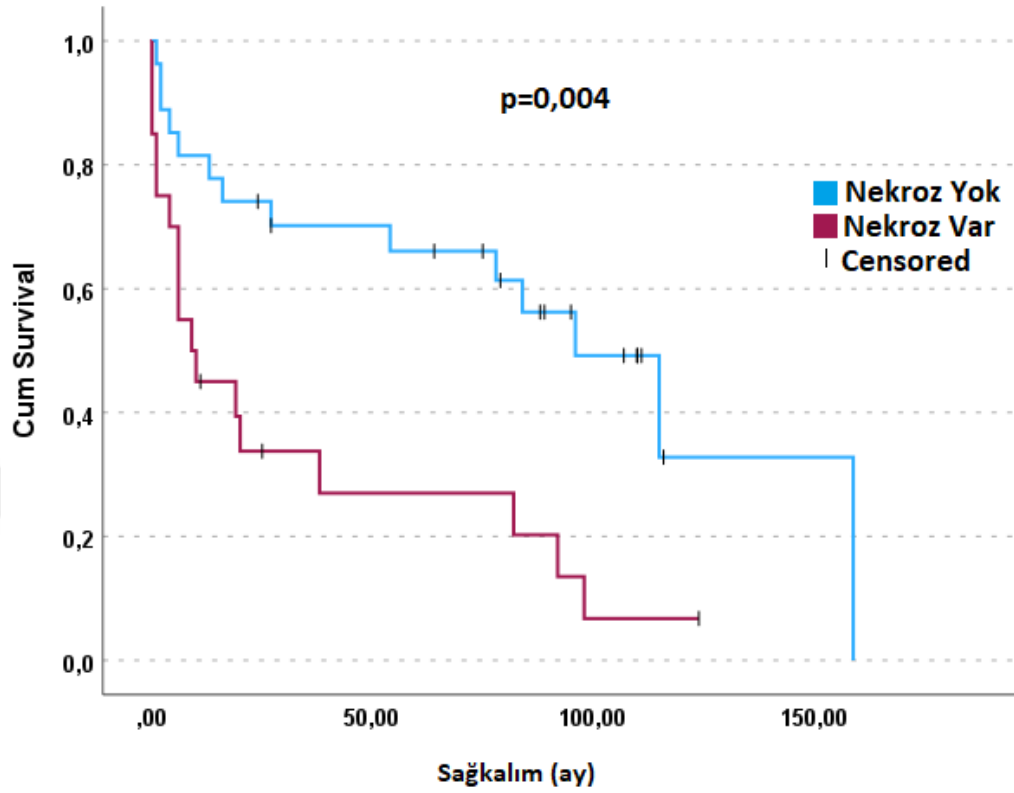
Şekil 8. Histopatolojik alt tipe göre Kaplan-Meier sağkalım analizi.

Lenf nodu metastazı, sağkalım üzerinde belirgin etkisi olan değişkenlerden biri olarak saptanmıştır. Lenf nodu metastazı bulunan hastalarda genel sağkalım, metastazı olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ve bu etki hem tek değişkenli, hem çok değişkenli analizde anlamlılığını korumuştur ($p=0.005$, $p=0.02$, Şekil 9, Tablo 5).



Şekil 9. Lenf nodu metastazı varlığına göre Kaplan-Meier sağkalım analizi.

Tümördeki nekroz varlığı tek ve çok değişkenli analizde anlamlı olarak kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir ($p=0.004$ ve $p=0.008$, Şekil 10, Tablo 5).



Şekil 10: Tümör nekrozu varlığına göre Kaplan-Meier sağkalım analizi.

Serideki ASK'li hastalar aynı tarih aralığında aynı evredeki non-sarkomatoid (akciğer adenokarsinom ve skuamoz hücreli karsinom) patoloji nedeniyle akciğer rezeksiyonu yapılan hastalarla karşılaştırıldığında erken ve ileri evrelerde ASK grubunda sağkalımının anlamlı olarak kötü olduğunu, evre IIB' de ise anlamlı fark olmadığı görülmüştür. (Şekil 11-12-13, Tablo 6).

4.3. Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi Genel Sonuçları

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde lenf nodu metastazı varlığı (LNM var/yok, HR:3, $p=0.005$), ileri tümör evresi (Evre III/Evre I-II, HR:2.4, $p=0.01$), nekroz varlığı (nekroz var/yok, HR:2.9 $p=0.004$) histopatolojik alt tip (Pür içsi hücreli-dev hücreli karsinom-karsinosarkom/pleomorfik karsinom, HR:2.2,

p=0,04) sağkalımla anlamlı ilişki göstermiştir. Buna karşılık yaş, cinsiyet, yaklaşım (Torakotomi/minimal invaziv yaklaşım), komplet rezeksiyon durumu, plevral invazyon varlığı, tümör çapı, rezeksiyon tipi, toraks duvarı rezeksiyonu yapılması ve tümör tarafı (sağ/sol) tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (Tablo 5).

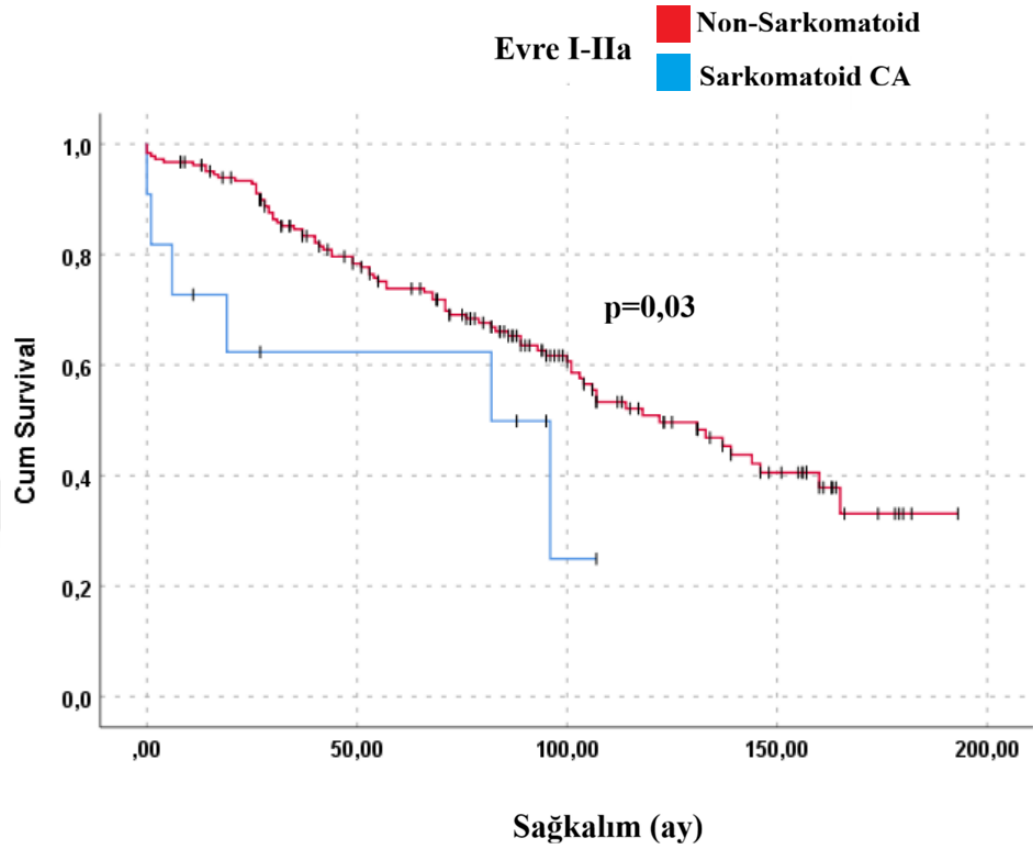
Tablo 5. Tek ve çok değişkenli cox-regresyon analizinde bazı faktörlere göre sağkalım sonuçları

Değişken	Tek Değişkenli			Çok Değişkenli		
	HR	GA	p	HR	GA	p
Yaş	1,02	0,99-1,05	0,1	1,03	0,97-1,05	0,5
Cinsiyet	1,04	0,36-3,02	0,9	Modele Alınmadı		
Minimal İnvaziv Yaklaşım	0,9	0,31-2,69	0,9	Modele Alınmadı		
İnkomplet Rezeksiyon	0,3	0,04-2,32	0,2	1,13	1,1-11,1	0,04
Plevral İnvazyon	1,5	0,77-3,27	0,2	3,3	1,17-6,6	0,02
Tümör Çapı	1,08	0,93-1,25	0,2	1,04	0,86-1,26	0,6
LNM	3,0	1,40-6,47	0,005	3,1	1,16-8,37	0,02
İleri Tümör Evre	2,4	1,17-5,11	0,01	3,9	1,33-11,8	0,01
Rezeksiyon*	1,1	0,54-2,58	0,6	Modele Alınmadı		
Toraks Duvarı Rezeksiyonu	1,2	0,42-3,56	0,7	Modele Alınmadı		
Tümör Tarafı	0,7	0,34-1,44	0,4	Modele Alınmadı		
Histopatoloji**	2,2	1,01-5	0,04	2,5	1,05-6,25	0,03
Nekroz Varlığı	2,9	1,42-6,18	0,004	3,1	1,16-8,37	0,008

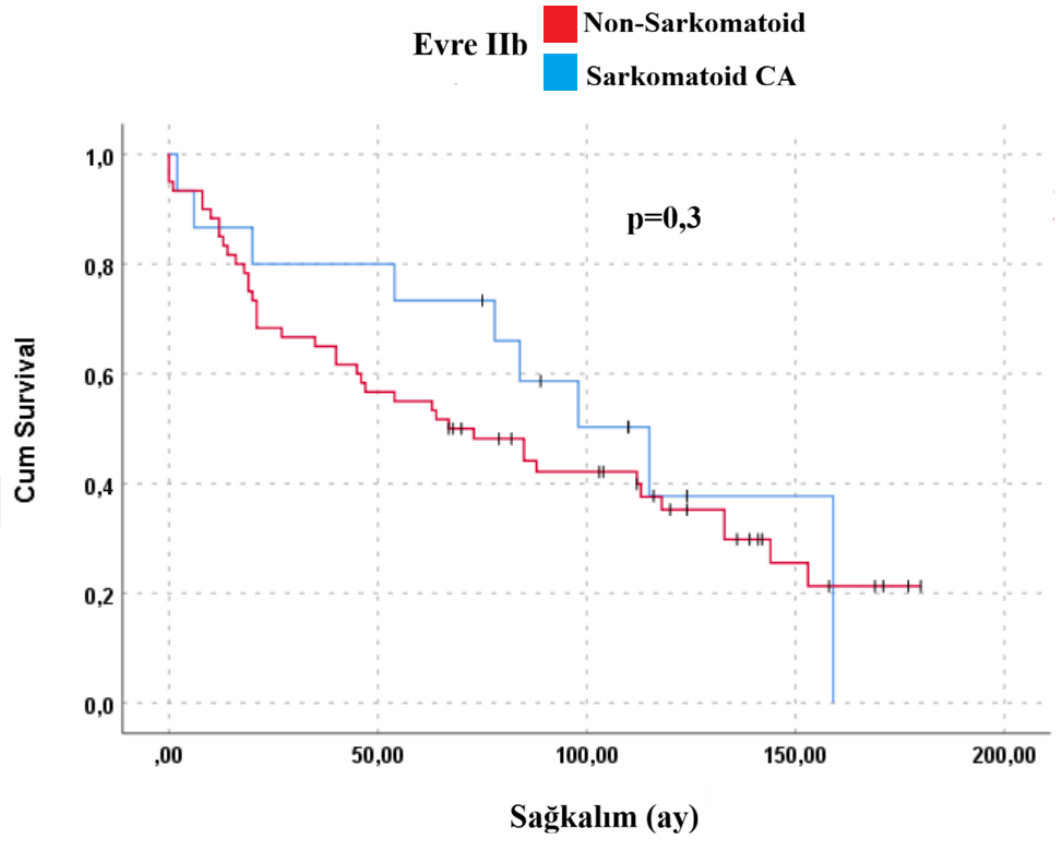
Kısaltmalar: GA: Güven Aralığı, HR: Hazard Ratio, LNM: Lenf Nodu Metastazı.

*Segmentektomi,lobektomi ve pnömonektomi

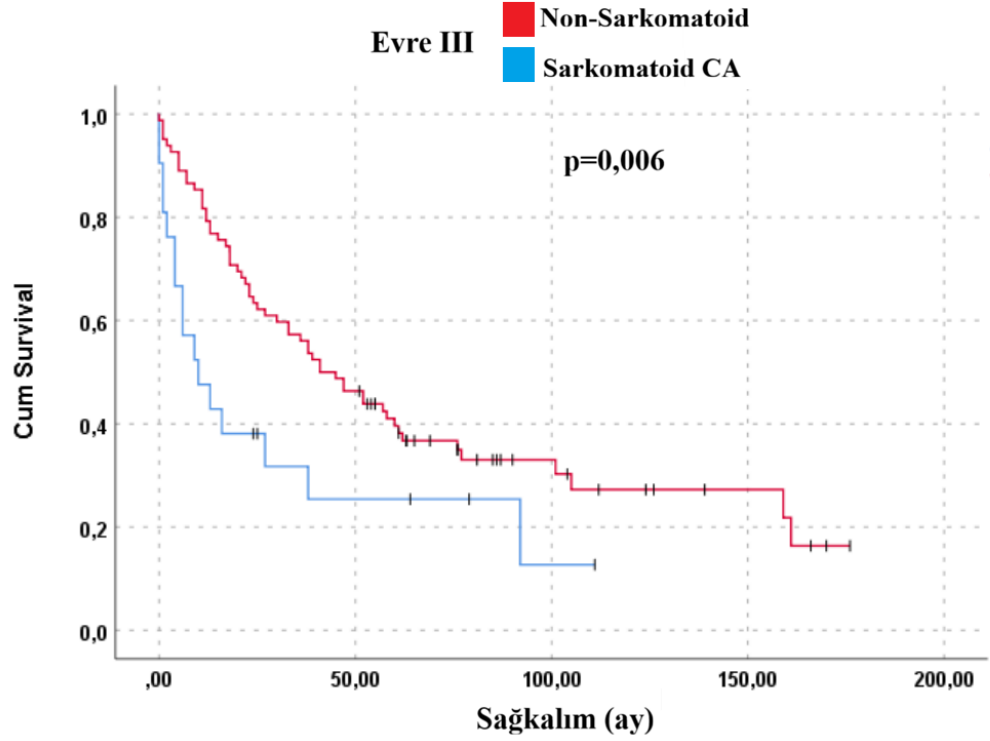
**Pleomorfik dışı (pür içsi, dev ve karsinosarkom) ve pleomorfik karsinom



Şekil 11. Patolojik erken evre (IA-IB ve IIA hastalarda sarkomatoid ve nonsarkomatoid karsinomlu hastaların sağkalım karşılaştırması



Şekil 12. Patolojik Evre IIb hastalarda sarkomatoid ve nonsarkomatoid karsinomlu hastaların sağkalım karşılaştırması



Şekil 13. Patolojik ileri evre (IIIA-IIIB) hastalarda sarkomatoid ve nonsarkomatoid karsinomlu hastaların sağkalım karşılaştırması

4.5. Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Tek değişkenli analizde klinik açıdan anlamlı bulunan veya p değeri çok değişkenli modele alınmaya uygun olan değişkenlerle ($p \leq 0.2$) çok değişkenli Cox regresyon modeli oluşturulmuştur. Çok değişkenli analiz sonucunda inkomplet rezeksiyon (HR:1.13, $p=0.04$), plevral invazyon varlığı (HR:3.3, $p=0.02$), lenf nodu metastazı varlığı (HR:3.1, $p=0.02$), ileri tümör evresi (HR:3.9, $p=0.01$), pleomorfik karsinom dışındaki histopatolojiler (HR: 2.5, $p=0.03$) ve tümörde nekroz varlığı (HR:3.1, $p=0.008$) bağımsız kötü prognostik faktörler olarak belirlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 6. Sarkomatoid ve Non-Sarkomatoid karsinomlarda evrelere göre sağkalım analizi

		Medyan SK	%95 GA	p
Evre I-IIA	Sarkomatoid CA	82 ay	15,9-148,0	0,03
	Non-Sarkomatoid CA	122 ay	96,6-147,3	
Evre IIB	Sarkomatoid CA	115 ay	71,7-158,2	0,3
	Non-Sarkomatoid CA	67 ay	30,8-103,1	
Evre III	Sarkomatoid CA	10 ay	0-20,4	0,006
	Non-Sarkomatoid CA	41 ay	26,8-55,1	

Kısaltmalar: CA: Karsinom, GA: Güven Aralığı, SK: Sağkalım,

5. TARTIŞMA

5.1. Çalışmanın Temel Bulgularının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada, cerrahi rezeksiyon uygulanmış 47 ASK'li hastanın klinik ve patolojik özellikleri, genel sağkalım sonuçları geriye dönük olarak incelenmiştir. Seride hastaların büyük çoğunluğunu erkekler oluşturmuş ve medyan yaş 67 yıl olarak belirlenmiştir. Histopatolojik alt tipler arasında en sık görülen pleomorfik karsinom olmuştur. Tümörlerin medyan çapı 5,4 cm olarak saptanmış ve hastaların önemli bir kısmında ileri patolojik evre, plevral invazyon ve lenf nodu metastazı tespit edilmiştir. Bu bulgular, ASK'nin tanı anında genellikle büyük tümör kitleleri ve ileri anatomik yayılım özellikleri ile seyreden agresif bir neoplazi olduğunu desteklemektedir.

Sağkalım analizinde medyan genel sağkalım 58 ay, üç yıllık genel sağkalım oranı %54,8 ve beş yıllık genel sağkalım oranı %49,0 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda bağımsız kötü prognostik faktörler; inkomplet rezeksiyon, plevral invazyon varlığı, lenf nodu metastazı varlığı, ileri tümör evresi, pleomorfik karsinom dışındaki histopatolojiler ve tümörde nekroz varlığı olarak belirlenmiştir.

5.2. Demografik ve Klinikopatolojik Özelliklerin Literatürle Karşılaştırılması

ASK, tüm akciğer malignitelerinin küçük bir kısmını oluşturan nadir bir tümör grubudur. Literatürde görülme sıklığı tüm akciğer kanserlerinin %0,1-0,4'ü olarak bildirilmiştir [5]. Bu nadirlik, tek merkezli çalışmalarda hasta sayısının

sınırlı kalmasına ve prognostik değişkenlerin belirlenmesinde güçlükler yaratmaktadır. Ancak farklı serilerde ortak olarak bildirilen özellikler arasında erkek cinsiyet baskınlığı, ileri yaş, sigara öyküsü, büyük tümör çapı, periferik yerleşim eğilimi ve tanı anında ileri evrede olması yer almaktadır [3, 5, 17].

Çalışmamızda erkek hasta oranı %87,1 olarak saptanmış ve bu oran literatürde bildirilen erkek baskınlığını desteklemiştir. Zhao ve ark.'nın 119 hastalık serisinde erkek hasta oranı %79,0, sigara öyküsü oranı ise %66,4 olarak raporlanmıştır [17]. Gang ve ark.'nın SEER veritabanına dayalı 1.039 hastalık geniş analizinde de erkek hastalar çoğunlukta olup ileri evre hastalık oranı yüksektir [18]. Çalışmamızın demografik ve klinikopatolojik profili literatürle uyum göstermiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışmamızdaki demografik verilerin literatürle karşılaştırması

Özellik	Mevcut çalışma	Literatürde genel eğilim
Cinsiyet	Erkek baskınlığı, %87,1	Erkek baskınlık ¹³⁻¹⁴
Sigara	%89,3 (aktif içici ya da bırakmış)	Yoğun sigara ilişkisi ¹³⁻¹⁴
Yaş	Medyan 67 yıl	Çoğu seride yaklaşık 60-68 yıl ^{5,13-14}
Histolojik alt tip	Pleomorfik karsinom %74,4	Pleomorfik karsinom en sık alt tiplerden biridir ⁵
Evre dağılımı	Evre IIB ve IIIA ağırlıklı	İleri evreye yatkınlık belirgindir ¹³⁻¹⁴
Çalışma türü	Retrospektif	Çoğunlukla retrospektif, tek merkezli veya veri tabanı çalışmaları

Histopatolojik dağılım açısından serimizde en sık alt tip pleomorfik karsinom olarak belirlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında ASK; pleomorfik karsinom, iğsi hücreli karsinom, dev hücreli karsinom, karsinosarkom

ve pulmoner blastom olarak sınıflandırmaktadır [2]. Pleomorfik karsinomun bu grup içinde en sık alt tiplerden biri olduğu bilinmektedir [5]. Çalışmamız bu bakımdan literatürle uyumludur. Serimizde pulmoner blastom alt tipi hiç saptanmamıştır.

5.3. Sağkalım Sonuçlarının Literatürle Karşılaştırılması

ASK'li hastalarda karsinomunda sağkalım sonuçları genel olarak diğer küçük hücreli dışı akciğer kanseri alt tiplerine kıyasla daha olumsuzdur. Li ve ark.'nın derlemesinde farklı serilerde beş yıllık sağkalım oranlarının yaklaşık %11-25 arasında değiştiği ve patolojik evre ilerledikçe sağkalım olasılığının belirgin biçimde azaldığı vurgulanmıştır [5]. Gang ve ark.'nın SEER veri tabanı analizinde medyan sağkalım 6 ay, beş yıllık genel sağkalım %12,3 ve kansere özgü sağkalım %18,7 olarak bildirilmiştir [18]. Bu oranlar, tüm evreleri ve cerrahi uygulanmayan hastaları da içeren geniş popülasyonlarda prognozun oldukça kötü olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda 5 yıllık genel sağkalımın %49,0 olarak bulunması, genel ASK popülasyonunu içeren çalışmalardan daha iyi bir sonucu yansıtmaktadır. Bu farkın temel nedeni, çalışma popülasyonunun yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanmış hastalardan oluşmasıdır. Cerrahiye uygun bulunan hastalar genellikle seçilmiş, performans durumu daha iyi, uzak metastazı olmayan ve rezektabl hastalığa sahip bireylerdir. Bu nedenle cerrahi serilerde sağkalım oranlarının, ileri evre veya cerrahi dışı tedavi alan genel popülasyon çalışmalarına göre daha yüksek olması beklenen bir durumdur. Bununla birlikte, cerrahi uygulanmış hastalarda dahi

ASK'nin biyolojik olarak agresif seyri devam etmektedir. Sayan ve ark.'nın tek merkezli cerrahi serisinde 34 hasta değerlendirilmiş, medyan sağkalım 42 ay ve beş yıllık genel sağkalım %33,6 olarak bildirilmiş; tümör çapı ve tümör evresi anlamlı olumsuz prognostik faktörler olarak saptanmıştır [19]. Kaseda ve ark.'nın ulusal cerrahi rezeksiyon çalışmasında da sarkomatoid karsinomların diğer küçük hücreli dışı akciğer kanserlerine göre daha ileri evrede, daha agresif patolojik özelliklerle ve daha kötü genel/nüksüz sağkalım sonuçlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir [20]. Aynı çalışmada daha büyük tümör çapı, lenfatik metastaz ve adjuvan kemoterapi verilmemesi sağkalımla ilişkili değişkenler arasında yer almıştır [20]. Çalışmamızda hastalar patoloji evresine göre erken (evre IA-IB-IIA), ara evre (IIB) ve ileri evre (IIIA-IIIB) olarak gruplandırıldı ve aynı tarih aralığında opere edilen non-sarkomatoid (adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom) histolojideki hastalarla sağkalım bakımından evre bazında karşılaştırıldı. Erken ve ileri evrede ASK grubunda sağkalım anlamlı olarak kötü bulundu.

Güncel derlemelerde ASK'nin heterojen histopatolojik yapısı, epitelyal-mezenkimal geçiş özellikleri ve moleküler çeşitliliği nedeniyle klasik küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinden daha agresif bir klinik seyir gösterebildiği vurgulanmaktadır [21-22]. Cerrahi seriler ve retrospektif analizlerde de büyük tümör çapı, ileri evre, nodal tutulum, komplet rezeksiyon sağlanamaması ve sistemik tedavi seçeneklerinin sınırlılığı sağkalımı olumsuz etkileyen başlıca değişkenler arasında bildirilmiştir [23-25]. Bu nedenle çalışmamızdaki erken ve ileri evre tümörlü hastaların karşılaştırılmasında ASK grubunda sağkalımın daha kötü bulunması, literatürde tanımlanan biyolojik agresiflik ve cerrahi sonrası nüks

eğilimi ile uyumludur. Ayrıca çalışmamızda tümör çapı bağımsız prognostik faktör olarak belirlenmemiş olsa da medyan tümör çapının 5,4 cm olması ve T3-T4 tümörlerin yüksek oranı, tümör yükünün klinik önemini desteklemektedir (Tablo 8).

Tablo 8. Serimizin sağkalım sonuçlarının literatürle karşılaştırılması

Çalışma	Hasta grubu	Başlıca sağkalım sonucu	Prognostik vurgu
Zhao ¹³	119 ASK hastası	1, 3 ve 5 yıllık sağkalım %61,3, %34,5 ve %31,9	TNM evresi prognozla ilişkili
Gang ¹⁴	SEER, 1.039 hasta	Medyan sağkalım 6 ay; 5 yıllık GS %12,3	Cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve evre önemli
Sayan ¹⁶	Tek merkezli cerrahi seri, 34 hasta	Medyan sağkalım 42 ay; 5 yıllık GS %33,6	Tümör çapı ve tümör evresi olumsuz prognostik faktörler
Kaseda ¹⁵	Ulusal cerrahi seri	Sarkomatoid karsinomda daha kötü GS ve nüksüz sağkalım	Tümör çapı, lenfatik permeasyon ve adjuvan tedavi etkili
Mevcut çalışma	Cerrahi uygulanan 47 hasta	Medyan GS 58 ay; 5 yıllık GS %49,0	Tümör evresi, inkomplet rezeksiyon, plevral invazyon, lenf nodu metastazı, histopatoloji, tümörde nekroz varlığı

Bu karşılaştırma, mevcut çalışmadaki sağkalım sonuçlarının cerrahi olarak seçilmiş hasta grubunda beklenebilecek aralıkta olduğunu, ancak ileri evre ve nodal tutulum varlığında riskin belirgin şekilde arttığını göstermektedir. Dolayısıyla cerrahi rezeksiyon, uygun hastalarda uzun dönem sağkalım şansı sağlasa da, lenf nodu metastazı veya ileri evre varlığı tedavi sonrası risk sınıflamasında temel belirleyici olmaya devam etmektedir.

5.4. Lenf Nodu Metastazı ve Patolojik Evrenin Prognostik Önemi

Çalışmanın en güçlü bulgularından biri, lenf nodu metastazı varlığının hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde kötü sağkalımla anlamlı ilişki göstermesidir. Tek değişkenli analizde lenf nodu metastazı bulunan hastalarda ölüm riski yaklaşık üç kat artmış, çok değişkenli analizde ise bu ilişki bağımsızlığını korumuştur. Benzer şekilde, ileri patolojik evre de çok değişkenli modelde bağımsız bir kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir. Bu iki değişkenin birlikte anlamlı kalması, ASK'de hem nodal yayılımın hem de genel anatomik evrenin sağkalım üzerinde belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır.

Zhao ve ark.'nın çalışmasında daha düşük T evresine sahip, lenf nodu metastazı bulunmayan ve uzak metastazı olmayan hastalarda genel sağkalımın daha iyi olduğu bildirilmiş; TNM evresinin prognozu etkileyen ana faktör olduğu vurgulanmıştır [17]. Bu bulgu mevcut çalışmanın sonuçlarıyla doğrudan uyumludur. Gang ve ark.'nın geniş popülasyon analizinde de tümör evresi sağkalım üzerinde önemli bir belirleyici olarak saptanmıştır [18]. IASLC tarafından önerilen güncel TNM evreleme sisteminin temel amacı, tümör yükü, nodal yayılım ve uzak metastaz varlığını sağkalım beklentisiyle ilişkilendirerek klinik kararları standardize etmektir [13-14]. Çalışmamızda ileri evrenin bağımsız prognostik faktör olarak bulunması, sarkomatoid histolojide dahi anatomik evrelemenin klinik geçerliliğini koruduğunu göstermektedir.

Lenf nodu metastazının önemi cerrahi uygulamalar açısından da ayrıca değerlendirilmelidir. ASK, yüksek metastatik potansiyele sahip bir tümör grubudur

ve erken evrede dahi hematolojik veya lenfatik yayılım gösterebilir [5]. Bu nedenle cerrahi tedavide sistematik lenf nodu örnekleme veya diseksiyonu yalnızca evreleme amacıyla değil, aynı zamanda adjuvan tedavi kararlarının doğru verilmesi için de kritik öneme sahiptir. Çalışmamızda N1 ve N2 hastalık birlikte değerlendirildiğinde hastaların %42,6'sında lenf nodu metastazı bulunması, bu hasta grubunda nodal değerlendirmenin önemini ortaya koymaktadır. Akciğer kanseri evreleme çalışmalarında nodal tutulumun yerleşimi ve yaygınlığı sağkalım üzerinde belirgin etkiye sahip temel değişkenlerden biri olarak tanımlanmıştır [26]. Cerrahi serilerde sistematik mediastinal lenf nodu değerlendirmesinin hem patolojik evre doğruluğunu artırdığı hem de adjuvan tedavi kararlarını daha güvenilir hale getirdiği gösterilmiştir [27]. Avrupa Toraks Cerrahları Derneği kılavuzunda da rezektabl küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sistematik nodal diseksiyon veya örneklemenin onkolojik cerrahinin temel unsurlarından biri olduğu vurgulanmaktadır [28]. Bu literatür, mevcut seride lenf nodu metastazının bağımsız kötü prognostik faktör olarak bulunmasını desteklemektedir.

5.5. Histopatolojik Alt Tip, Plevral İnvazyon, Tümör Çapı ve Cerrahi Değişkenlerin Yorumu

Histopatolojik alt tip, tek değişkenli analizde sağkalımla anlamlı ilişki göstermiş; pleomorfik karsinom dışı sarkomatoid karsinomlarda ölüm riski daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu değişken çok değişkenli modelde de anlamlı bağımsız prognostik faktör olarak doğrulanmıştır. Bu durum iki şekilde yorumlanabilir. Birincisi, pleomorfik dışı alt tiplerde hasta sayısının sınırlı olması

nedeniyle özellikle Dev hücreli karsinom ve İğsi hücreli karsinom gibi alt grupların ayrı ayrı analiz edilmesi istatistiksel güç açısından mümkün olmamıştır. İkincisi, histolojik alt tipin etkisi ileri evre, lenf nodu metastazı veya tümör çapı gibi değişkenlerle ilişkili olabilir. Bu nedenle histolojik alt tipin prognostik değeri, daha geniş, çok merkezli ve moleküler verilerle desteklenen serilerde yeniden değerlendirilmelidir.

Plevral invazyon, seride sık rastlanan bir patolojik bulgu olup hastaların %55,3'ünde visseral, %10,7'sinde parietal plevral invazyon tespit edilmiştir. Plevral invazyon tek değişkenli analizde bağımsız anlamlılık göstermemesine rağmen çok değişkenli analizde anlamlı etki göstermiştir. Bu durum, söz konusu değişkenin sağkalım etkisinin diğer prognostik faktörler ile olan karışıcı (confounding) ilişkiler nedeniyle tek değişkenli analizde maskelenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde tümör çapı da hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizde bağımsız prognostik faktör olarak belirlenmemiştir. Bu sonuç ise tümör çapı ve plevral invazyonun etkisinin patolojik evre içinde kısmen temsil edilmesiyle açıklanabilir. Nitekim TNM evreleme sisteminde tümör çapı, çevre dokulara invazyon ve plevral tutulum T kategorisinin önemli bileşenleri arasında yer almaktadır [13-14]. Dolayısıyla bu değişkenler ayrı ayrı değerlendirildiğinde anlamlılık göstermese bile, ileri patolojik evrenin bağımsız etkisi içinde klinik önemlerini koruyabilirler. Visseral plevral invazyonun küçük hücreli dışı akciğer kanserinde invaziv ve agresif davranışı yansıtan bağımsız bir kötü prognostik gösterge olduğu bildirilmiştir [29]. Buna ek olarak visseral plevra invazyonunun, tümör boyutundan bağımsız biçimde daha kötü sağkalımla ilişkili olabileceği ve

erken evre olgularda evre yükseltme açısından dikkate alınması gerektiği bildirilmiştir [30]. IASLC T tanımlayıcıları çalışmasında da tümör boyutu ve çevre yapılara invazyonun T kategorisinin temel bileşenleri olarak ele alınması, plevral invazyonun anatomik evreleme içindeki önemini desteklemektedir [31]. Bu nedenle plevral invazyonun çok değişkenli analizde bağımsız kötü prognostik faktör olarak saptanması biyolojik ve anatomik açıdan tutarlı bir bulgudur. Bu sonuçla ilgili bir diğer çıkarım da serimizde T faktörü belirleyicisinin çaptan çok, invazyon etkisi olduğudur.

Cerrahi değişkenler açısından seride en sık uygulanan işlem lobektomi olup hastaların %91,5'inde R0 rezeksiyon sağlanmıştır. Komplet rezeksiyonun tek değişkenli analizde bağımsız anlamlılık göstermemesi, R1 hasta sayısının yalnızca 4 olması nedeniyle istatistiksel gücün sınırlı kalmasıyla ilişkilendirilebilir. Çok değişkenli analizde ise inkomplet rezeksiyonun kötü prognostik etkisi anlamlı olarak saptanmıştır. Plevral invazyona benzer şekilde confounding ilişki burda da etkisini göstermiştir. Klinik olarak R0 rezeksiyon, rezektabl küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde olduğu gibi ASK'da da temel cerrahi hedeftir. Kaseda ve ark.'nın cerrahi serisinde ASK'ların daha geniş rezeksiyon gereksinimiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir [20]. Serimizde pnömonektomi ve toraks duvarı rezeksiyonu gerektiren olguların bulunması, bu tümörlerin lokal agresif davranışını desteklemektedir.

Komplet rezeksiyon, akciğer kanseri cerrahisinde mikroskopik negatif cerrahi sınırların yanı sıra yeterli nodal değerlendirme ve rezidüel hastalık bulgusu

olmaması ile tanımlanmaktadır [32]. Pozitif cerrahi sınır veya rezidüel hastalık varlığı ise lokal kontrolü ve uzun dönem sağkalımı olumsuz etkileyebilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri verilerinde R1/R2 rezeksiyon uygulanan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında postoperatif tedavi yaklaşımlarının sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiş, bu durum cerrahi sınır durumunun klinik kararlar açısından önemini desteklemiştir [33]. Bu bağlamda çalışmamızda inkomplet rezeksiyonun çok değişkenli analizde bağımsız kötü prognostik faktör olarak bulunması literatürle uyumludur.

5.6. Yaşın Bağımsız Prognostik Değeri

Çalışmamızda tek ve çok değişkenli analizde yaş anlamlı bir prognostik etki olarak yorumlanmamıştır. Literatürde akciğer kanserlerinde yaşın prognostik etkisi ile çelişkili sonuçlar mevcuttur. Yaşın prognostik etkisi yalnızca tümör biyolojisiyle değil, hastaların komorbiditeleri, cerrahi toleransı, adjuvan tedavi alabilme olasılığı, fonksiyonel rezervi ve takip sürecinde gelişebilecek ek klinik sorunlarla da bağlantılı olabilir. Gang ve ark.'nın SEER veritabanı analizinde yaşlı ve genç hastalar arasında sağkalım farklılıkları bulunmuş ve prognostik faktörlerin yaş gruplarına göre değişebileceği bildirilmiştir [18]. Bu nedenle ASK gibi agresif tümörlerde kronolojik yaşın yanı sıra performans durumu, solunum rezervi ve komorbidite yükünün de ayrıntılı değerlendirilmesi gerekmektedir. Serimizde medyan yaşın 67 yıl olması, hasta grubunun önemli bir bölümünün ileri yaş kategorisine yakın olduğunu göstermektedir. Buna rağmen cerrahi rezeksiyon uygulanabilmiş olması, hastaların seçilmiş bir cerrahi popülasyonu temsil ettiğini

düşündürmektedir. Cerrahi sonrası izlem sıklığı ve adjuvan tedavi toleransı planlanırken hasta yaşının tek başına dışlayıcı bir ölçüt olmaması, ancak risk değerlendirmesinin önemli bir bileşeni olarak ele alınması gerektiği düşünülmelidir. Opere küçük hücreli dışı akciğer kanseri serilerinde yaşın sağkalım üzerindeki etkisi tümör evresi, solunum fonksiyonu, komorbidite ve cerrahi tolerans gibi değişkenlerle birlikte değerlendirilmelidir. Roth ve ark.'nın cerrahi uygulanmış akciğer kanseri hastalarını içeren retrospektif kohort çalışmasında 70 yaş ve üzerinin uzun dönem sağkalımda azalma ile ilişkili olduğu, ancak uzun dönem sonuçların preoperatif kanser evresi ve pulmoner fonksiyon gibi değişkenlerden de etkilendiği bildirilmiştir [34]. Bu nedenle mevcut çalışmada yaşın bağımsız prognostik faktör olarak saptanmaması, hasta seçimi ve cerrahi uygunluk kriterlerinin etkisiyle açıklanabilir. Ayrıca çalışmamızda medyan yaşın yüksek oluşu, serideki ileri yaş hastaların çokluğunu ve yaşın anlamlı bir prognostik faktör olmamasının nedeni olarak düşünüldü.

5.7. Tedavi ve İzlem Açısından Klinik Çıkarımlar

ASK'da cerrahi rezeksiyon, rezektabl hastalıkta uzun dönem sağkalım sağlayabilen temel tedavi yaklaşımıdır. Ancak bu tümör grubunun yüksek invazivite, erken metastaz yapma eğilimi nedeniyle cerrahinin tek başına tüm hastalar için yeterli olmayabileceği öne sürülse de bu tümörlerin cerrahi dışı tedavi seçeneklerine direnci de önemli bir antitedir [5]. Çalışmamızda ileri evre ve lenf nodu metastazının bağımsız kötü prognostik faktörler olarak belirlenmesi, özellikle bu alt gruplarda adjuvan tedavi ve yakın takip stratejilerinin önemini artırmaktadır.

Kaseda ve ark.'nın cerrahi serisinde patolojik evre II-III hastalarda adjuvan kemoterapinin sağkalımla olumlu ilişkili olduğu bildirilmiştir [20]. Gang ve ark.'nın popülasyon analizinde de cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin prognozu olumlu etkileyen tedavi değişkenleri arasında yer aldığı raporlanmıştır [18]. Bununla birlikte ASK'de klasik kemoterapiye yanıt oranlarının sınırlı olduğu, buna karşılık moleküler hedefli tedaviler ve immün kontrol noktası inhibitörlerinin giderek daha fazla önem kazandığı bildirilmektedir [5, 7-12, 15-16]. Bu nedenle cerrahi sonrası yüksek riskli hastalarda yalnızca klasik patolojik değişkenler değil, mümkünse PD1-PDL1 ekspresyonu, tümör mutasyon yükü, MET ekzon 14 atlama mutasyonu ve diğer hedeflenebilir moleküler değişikliklerin de değerlendirilmesi önerilmektedir.

Bu çalışmanın sonuçları klinik pratiğe üç temel öneri sunmaktadır:

1. Rezektabl ASK'li hastalarda sistematik nodal değerlendirme yapılmalıdır;
2. İleri patolojik evre veya lenf nodu metastazı saptanan hastalar adjuvan tedavi açısından multidisipliner yaklaşımla öncelikli olarak tartışılmalıdır;
3. Yaşlı hastalarda tedavi kararı yalnızca takvim yaşına göre değil, fonksiyonel durum ve tedavi toleransı dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir.

5.8. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı retrospektif tasarıma sahip olmasıdır. Bu tasarımdaki çalışmalar, hasta kayıtlarının eksiksizliği ve kayıt kalitesi ile sınırlıdır.

Bazı klinik değişkenlerin, komorbiditelerin, performans durumunun, sigara öyküsünün ayrıntılarının, adjuvan tedavi rejimlerinin ve nüks paternlerinin tüm hastalarda aynı ayrıntı düzeyinde değerlendirilememiş olması, sonuçların yorumlanmasını etkileyebilir. Ayrıca retrospektif özellik, hasta seçim yanlılığına sebep olabilir.

İkinci önemli kısıtlılık hasta sayısının sınırlı olmasıdır. ASK nadir bir tümör olduğundan 47 hastalık seri klinik olarak değerli olmakla birlikte, alt grup analizleri için istatistiksel güç sınırlıdır. Özellikle histopatolojik alt tiplerin ayrı ayrı değerlendirilmesi, R1 rezeksiyonun etkisinin güvenilir biçimde analiz edilmesi ve plevral invazyon alt kategorilerinin bağımsız prognostik değerinin ortaya konması daha geniş hasta sayısı gerektirmektedir.

Üçüncü olarak, çalışma tek merkez deneyimini yansıtmaktadır. Tek merkezli yapı, cerrahi teknik, lenf nodu diseksiyonu yaklaşımı, patolojik değerlendirme standardı ve takip protokolleri açısından homojenlik sağlayabilir; ancak sonuçların farklı merkezlere genellenebilirliğini sınırlayabilir. Çok merkezli çalışmalar, özellikle nadir tümörlerde daha geniş hasta havuzu sağlayarak sonuçların geçerliliğini artıracaktır.

Dördüncü kısıtlılık, moleküler ve immünolojik belirteçlerin analize dahil edilmemiş olmasıdır. Güncel literatürde ASK'de PD-L1 ekspresyonu, tümör mutasyon yükü, MET ekzon mutasyonları ve diğer hedeflenebilir genomik değişikliklerin tedavi kararlarında giderek daha önemli hale geldiği bildirilmektedir [7-12, 15-16]. Bu nedenle çalışmamızda yalnızca klinik ve patolojik değişkenlere

dayalı prognostik değerlendirme yapılabilmiş olması, moleküler risk sınıflamasını sınırlamaktadır.

Son olarak, çalışmada genel sağkalım temel sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir. Nüks zamanı, hastalıksız sağkalım, nüks lokalizasyonları gibi değişkenlerin tüm hastalarda ayrıntılı ve standart biçimde analiz edilememesi, tümörün cerrahi sonrası biyolojik davranışını daha kapsamlı yorumlamayı güçleştirmektedir. Gelecekteki çalışmalarda sağkalım analizinin nüks paternleri, adjuvan tedavi yanıtı ve moleküler belirteçlerle birlikte ele alınması faydalı olacaktır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada cerrahi rezeksiyon uygulanmış 47 ASK'li hastanın medyan genel sağkalımı 58 ay, üç yıllık genel sağkalımı %54,8 ve beş yıllık genel sağkalımı %49,0 olarak belirlenmiştir. Histopatolojik incelemede en sık görülen alt tipin pleomorfik karsinom olduğu tespit edilmiş ve hasta grubunda ileri patolojik evre ile plevral invazyon oranlarının yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular, ASK'nin cerrahi tedavi uygulanabilen vakalarda dahi agresif klinikopatolojik özellikler sergilediğini göstermektedir.

Çok değişkenli analiz sonucunda, lenf nodu metastazı varlığı, ileri patolojik evre, inkomplet rezeksiyon, plevral invazyon varlığı, tümörde nekroz varlığı ve pleomorfik karsinom dışı histopatolojiler bağımsız kötü prognostik faktörler olarak saptanmıştır. Bu nedenle cerrahi planlama aşamasında sistematik lenf nodu değerlendirmesinin etkin şekilde yapılması önem arz etmektedir. Rezeksiyon mümkün olduğunca komplet yapılması sağlanmalıdır. Adjuvan tedavi kararında plevral invazyon varlığı, nekroz varlığı, tümör histopatolojisi dikkate alınmalı ve multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmelidir. Yaş faktörü ise tedavi kararlarında tek başına dışlayıcı olmamakla birlikte, eşlik edebilen komorbiditeler açısından dikkatli olunmalıdır.

Gelecekte gerçekleştirilecek daha geniş kapsamlı, prospektif, çok merkezli ve moleküler belirteçlerle desteklenen ve mümkünse randomize kontrollü çalışmaların, ASK'de cerrahi sonrası risk sınıflamasını güçlendirmesi, adjuvan

tedavi seçimlerini daha kişiselleştirilmiş hale getirmesi ve bu nadir tümör grubunda uzun dönem sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-249.
2. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015. *J Thorac Oncol.* 2022;17:362-387.
3. Yendamuri S, Caty L, Pine M, Adem S, Bogner P, Miller A, et al. Outcomes of sarcomatoid carcinoma of the lung: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Surgery.* 2012;152:397-402.
4. Vieira T, Girard N, Ung M, Monnet I, Cazes A, Bonnette P, et al. Efficacy of first-line chemotherapy in patients with advanced lung sarcomatoid carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2013;8:1574-1577.
5. Li X, Wu D, Liu H, Chen J. Pulmonary sarcomatoid carcinoma: progress, treatment and expectations. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920950207.
6. Özkan B, Erdoğan E, Amirov F, Duman S, Özlük Y, Kara M, et al. Prognostic factors in surgical resection of pulmonary sarcomatoid carcinomas. *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2021;29:234-241.
7. Schrock AB, Li SD, Frampton GM, Suh J, Braun E, Mehra R, et al. Pulmonary sarcomatoid carcinomas commonly harbor either potentially targetable genomic alterations or high tumor mutational burden as observed by comprehensive genomic profiling. *J Thorac Oncol.* 2017;12:932-942.
8. Domblides C, Leroy K, Monnet I, Mazières J, Barlesi F, Gounant V, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in lung sarcomatoid carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2020;15:860-866.

9. Yang Z, Xu J, Li L, Li R, Wang Y, Tian Y, et al. Integrated molecular characterization reveals potential therapeutic strategies for pulmonary sarcomatoid carcinoma. *Nat Commun.* 2020;11:4878. doi: 10.1038/s41467-020-18702-3.
10. Velcheti V, Rimm DL, Schalper KA. Sarcomatoid lung carcinomas show high levels of programmed death ligand-1 (PD-L1). *J Thorac Oncol.* 2013;8:803-805. doi: 10.1097/JTO.0b013e318292be18.
11. Vieira T, Antoine M, Hamard C, Fallet V, Duruisseaux M, Rabbe N, et al. 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;98:51-58. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.05.013.
12. Liu X, Jia Y, Stoopler MB, Shen Y, Cheng H, Chen J, et al. Next-generation sequencing of pulmonary sarcomatoid carcinoma reveals high frequency of actionable MET gene mutations. *J Clin Oncol.* 2016;34:794-802. doi: 10.1200/JCO.2015.62.0674.
13. Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ, Detterbeck FC, Cardillo G, Edwards JG, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals for the revisions of the TNM stage groups in the forthcoming ninth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2024;19:1007-1027.
14. International Association for the Study of Lung Cancer. Staging cards in thoracic oncology, 9th edition. Denver: IASLC; 2024.
15. Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. *N Engl J Med.* 2020;383:931-943.
16. Zheng Y, Fu Y, Zhong Q, Deng S, Zhang X, He J. Role of immunotherapy in pulmonary sarcomatoid carcinoma: review of current approaches and related biomarkers. *Ther Adv Med Oncol.* 2024;16:17588359241249041.

17. Zhao C, Gao S, Xue Q, Tan F, Gao Y, Mao Y, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary sarcomatoid carcinoma. *J Thorac Dis.* 2022;14:3773-3781.
18. Gang J, Yan Q, Xiang S, Zheng L, Zhao L. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of pulmonary sarcomatoid carcinoma: a large population analysis. *Ann Transl Med.* 2021;9:121.
19. Sayan M, Bas A, Valiyev E, Celik A, Kurul IC, Aribas OK, et al. Prognostic factors for sarcomatoid carcinomas of lung: A single-centre experience. *Lung India.* 2020;37:506-510. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_525_19. PMID: 33154213.
20. Kaseda K, Asakura K, Shintani Y, Okami J, Toyooka S, Sato Y, et al. Surgically resected sarcomatoid carcinoma of the lung: a nationwide retrospective study in 2010. *BMC Cancer.* 2024;24:932.
21. Wei Y, Wang L, Jin Z, Jia Q, Brcic L, Akaba T, et al. Biological characteristics and clinical treatment of pulmonary sarcomatoid carcinoma: a narrative review. *Transl Lung Cancer Res.* 2024;13:649-665. doi: 10.21037/tlcr-24-127.
22. Weissferdt A. Pulmonary sarcomatoid carcinomas: a review. *Adv Anat Pathol.* 2018;25:304-313. doi: 10.1097/PAP.0000000000000202.
23. Liang X, Cheng Y, Yuan Z, Yan Z, Li Q, Huang Y, et al. Clinical, pathological and treatment factors associated with the survival of patients with pulmonary sarcomatoid carcinoma. *Oncol Lett.* 2020;19:4031-4039. doi: 10.3892/ol.2020.11472.
24. Lin Y, Yang H, Cai Q, Wang D, Rao H, Lin S, et al. Characteristics and prognostic analysis of 69 patients with pulmonary sarcomatoid carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2016;39:215-222. doi: 10.1097/COC.0000000000000101.
25. Karim NA, Schuster J, Eldessouki I, Gaber O, Namad T, Wang J, et al. Pulmonary sarcomatoid carcinoma: University of Cincinnati experience. *Oncotarget.* 2018;9:4102-4108. doi: 10.18632/oncotarget.23468.

26. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1675-1684. doi: 10.1097/JTO.0000000000000678.
27. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:662-670. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.008.
28. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Porta RR, Waller D, Passlick B, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:787-792. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.08.008.
29. Shimizu K, Yoshida J, Nagai K, Nishimura M, Ishii G, Morishita Y, et al. Visceral pleural invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:160-165.
30. Manac'h D, Riquet M, Medioni J, Le Pimpec-Barthes F, Dujon A, Danel C. Visceral pleura invasion by non-small cell lung cancer: an underrated bad prognostic factor. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:1088-1093. doi: 10.1016/S0003-4975(00)02649-7.
31. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10:990-1003. doi: 10.1097/JTO.0000000000000559.

32. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P; International Association for the Study of Lung Cancer Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer*. 2005;49:25-33. doi: 10.1016/j.lungcan.2005.01.001.
33. Smeltzer MP, Lin CC, Kong FMS, Jemal A, Osarogiagbon RU. Survival impact of postoperative therapy modalities according to margin status in non-small cell lung cancer patients in the United States. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154:661-672.e10. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.03.085.
34. Roth K, Nilsen TI, Hatlen E, Sørensen KS, Hole T, Haaverstad R. Predictors of long time survival after lung cancer surgery: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2008;8:22. doi: 10.1186/1471-2466-8-22.

8. ÖZET

CERRAHİ TEDAVİ UYGULANAN AKCİĞER SARKOMATOİD KARSİNOMLARINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

Akciğer sarkomatoid karsinomu (ASK), akciğer kanserleri arasında nadir görülmekle birlikte, histolojik çeşitliliği, agresif biyolojik davranışı ve tedaviye yanıtındaki kısıtlılıklar nedeniyle klinik açıdan özgün bir grup olarak kabul edilmiştir. Aynı tümör dokusunun hem epitelyal hem mezenkimal özellikler taşıması tanı sürecini karmaşık hale getirmektedir. Bu özellik, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde ASK'yı klasik akciğer kanseri alt tiplerinden ayıran önemli bir faktördür. Rezektabl olgularda cerrahi tedavi, halen primer küratif yöntem olarak uygulanmaktadır. Ancak cerrahi sonrası nüks ve mortalite riskinin yüksek olması nedeniyle, sağkalımı etkileyen faktörlerin hasta bazında titizlikle değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu tez çalışmasında, Gazi Üniversitesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda ASK tanısıyla cerrahi rezeksiyon uygulanan 47 hastanın klinik ve patolojik özellikleri ile genel sağkalım sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Demografik veriler, cerrahi yaklaşım, rezeksiyon tipi, histopatolojik alt tip, tümör çapı, plevral invazyon, lenf nodu metastazı, tümörde nekroz varlığı, patolojik evre ve sağkalım durumu analiz edilmiştir. Sağkalım analizinde Kaplan-Meier yöntemi kullanılmış, gruplar arası karşılaştırmalarda log-rank testi uygulanmış ve prognostik faktörlerin belirlenmesinde Cox regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Çalışmada medyan genel sağkalım 58 ay olarak hesaplanmış; üç yıllık genel

sağkalım oranı %54,8, beş yıllık genel sağkalım oranı ise %49,0 olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizde inkomplet rezeksiyon, plevral invazyon varlığı, lenf nodu metastazı, nekroz varlığı, pleomorfik karsinom dışındaki histopatolojiler ve ileri patolojik evrenin bağımsız kötü prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir. Yaş, cinsiyet, rezeksiyon şekli, tümör tarafı, tümör çapı ve yaklaşım tercihinin sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Sonuçların çok merkezli, büyük kohortlu ve prospektif çalışmalarla desteklenmeye ihtiyacı vardır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer sarkomatoid karsinomu, cerrahi rezeksiyon, prognostik faktörler, lenf nodu metastazı, sağkalım.

9. SUMMARY

INVESTIGATION OF PROGNOSTIC FACTORS IN SURGICALLY TREATED PULMONARY SARCOMATOID CARCINOMAS

Pulmonary sarcomatoid carcinoma (PSC), although a rare subtype of lung cancer, represents a clinically distinct entity due to its histological heterogeneity, aggressive biological behavior, and limited responsiveness to conventional treatment modalities. The coexistence of epithelial and mesenchymal components within the same tumor complicates the diagnostic process and distinguishes PSC from conventional lung cancer subtypes in terms of treatment planning and prognostic assessment. For patients with resectable disease, surgical resection remains the primary curative treatment option. However, given the high rates of postoperative recurrence and mortality, prognostic factors determining survival should be carefully evaluated on an individual basis. In this thesis, the clinical and pathological characteristics and overall survival outcomes, of 47 patients who underwent surgical resection for PSC at the Gazi University Department of Thoracic Surgery were retrospectively analyzed. Demographic characteristics, surgical approach, type of resection, histopathological subtype, tumor size, pleural invasion, lymph node metastasis, presence of tumor necrosis, pathological stage and survival status were evaluated. Survival analysis was performed using the Kaplan–Meier method, intergroup comparisons were conducted with the log-rank test, and Cox proportional hazards regression analysis was used to identify prognostic factors. The median overall survival was 58 months. The 3-year and 5-

year overall survival rates were 54.8% and 49.0%, respectively. Multivariate analysis demonstrated that incomplete resection, pleural invasion, lymph node metastasis, tumor necrosis, histological subtypes other than pleomorphic carcinoma and advanced pathological stage were independent predictors of poor survival. In contrast, age, gender, type of resection, tumor laterality, tumor size and surgical approach were not significantly associated with overall survival. These findings should be validated in prospective, multicenter studies with larger patient cohorts.

Keywords: Pulmonary sarcomatoid carcinoma, surgical resection, prognostic factors, lymph node metastasis, survival.