

VOLUME: 5/4

EKİM 2017

ISSN 0094-0143

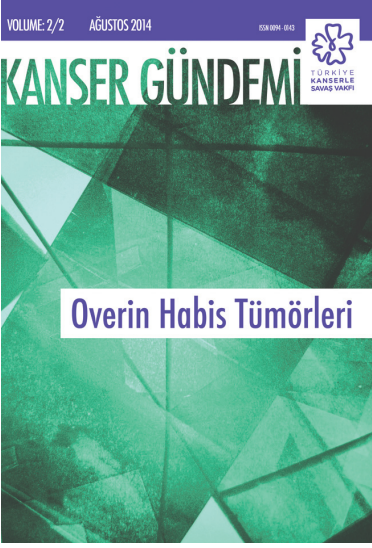


TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI

KANSER GÜNDEMİ

ÖZOFAGUS KANSERİ

www.kanservakfi.com



*Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.*



KANSER GÜNDEMİ
Volume: 5/4, Ekim 2017

ÖZOFAGUS KANSERİ

**Doç. Dr. Metin Aran
Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar
Anısına**

Kapak & Sayfa Tasarım

Ufuk Altınır

•

Basım Tarihi

Nisan 2018

•

Basım Yeri

Ufuk Matbaa

Tel.: 0212 577 77 71 • Faks: 0212 577 77 71

•

Yazışma Adresi

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı

Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul

Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18

www.kanservakfi.com • info@kanservakfi.com

www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi



KANSER GÜNDEMİ
TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.

Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.

Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

T.K.S.V. Adına Sahibi

Dr. Metin Ertem

Editör

Dr. Sabri Ergüney

Sayı Editörü

Dr. Mehmet Faik Özçelik

Bu Sayıdaki Yazarlar

Dr. Hasan Bektaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Dr. Nuray Kepil

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Taylan Ö. Sezer

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Serdar Yüceyar

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Mehmet Faik Özçelik

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Zafer Ferahköşe

Bayındır Hastaneleri, Genel Cerrahi Bölümü

Dr. Afag Aghayeva

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Bilgi Baca

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Yusuf Erzin

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Gastroenteroloji Bilim Dalı*

Dr. Ömer Uzel

Medipol Mega Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

Dr. Esengül Koçak Uzel

Medipol Mega Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

Dr. Osman Baran Tortum

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Yasin Tosun

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Can Konca

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Akın Fırat Kocaay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

**Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Bağış Hesapları**

----- ∞ -----

AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

İşbankası Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR97 0006 4000 0011 0354 0404 06

ÖNSÖZ

Kanser Gündemi'nin bu sayısını oldukça gecikmeli yayınlamak durumunda kaldık. Gecikmenin pek çok nedeni arasında en önemlisi; yazarların, konusunda yetkin kişiler olması ve farklı kurumlardan seçilmesi konusunda göstermeye çalıştığımız titizliğimizdir.

Söz konusu aksamanın, zincirleme olarak ileride daha da uzayabilecek gecikmelere yol açmaması için, çaba sarf etmekte, çözüm aramaktayız.

Özofagus kanseri gibi önemli ve halen çözümlenmemiş bir onkolojik sorunu irdeleyen bu sayıyı, yine benzer önemde bir konu olan pankreas kanseri sayımız izleyecektir.

Onkoloji camiamıza yararlı olması dileğimizle.

Prof. Dr. Metin ERTEM
Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Başkanı

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY
Editör

SAYI EDITÖRÜ ÖNSÖZÜ

Özofagus kanseri sindirim sisteminin en ölümcül kanserlerinden birisi olma özelliğini korumaktadır. Günümüzdeki tanı ve evreleme metodlarındaki yenilikler hastalığın tedavi planlamasında yeni ufuklar açmaktadır. Mültimodal, endoskopik ve minimal invazif tedavi uygulamalarıyla özofagus kanseri tedavisi hastalığın evresine göre özel tedavilerin uygulandığı bir disiplin haline gelmiştir. Özellikle erken evre kanserlerindeki endoskopik tedaviler ve sonuçları umut vericidir.

Kanser Gündemi Dergisinin Özofagus Kanseri sayısında özofagus kanserinin tanısı, evrelemesi ve tedavileriyle ilgili güncel uygulamalar sunulmuştur.

Okuyuculara yararlı olacağı inancı ile katkıda bulunan meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Prof. Dr. Mehmet Faik ÖZÇELİK
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

Özofagus Kanserinin Epidemiyoloji ve Etyolojisi	9
Doç. Dr. Hasan Bektaş <i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği</i>	
Özofagus Kanserlerinin Patolojik Özellikleri	18
Uz. Dr. Nuray Kepil <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı</i>	
Özofagus Kanserinde Tanı Metodları ve Klinik Evreleme	36
Doç. Dr. Taylan Ö. Sezer <i>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
Özofagus Kanserli Hastaların Preoperatif Değerlendirilmesi	40
Prof. Dr. Serdar Yüceyar <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
Özofagus Kanserinin Tedavisi	45
Prof. Dr. Mehmet Faik Özçelik <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
Özofagus Kanserinde Açık Cerrahi Girişimlerin Özellikleri ve Yaşam Şansına Etkileri	50
Prof. Dr. Zafer Ferahköşe <i>Bayındır Hastaneleri, Genel Cerrahi Bölümü</i>	
Özofagus Kanseri Cerrahi Tedavisinde Laparoskopik ve Robotik Yöntemler	56
Uz. Dr. Afag Aghayeva, Prof. Dr. Bilgi Baca <i>Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
Özofagus Kanserinin Tedavisinde Özofagus Koruyucu Tedaviler	65
Prof. Dr. Yusuf Erzin <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı</i>	
Özofagus Kanserinde Kemoradyoterapi	69
Prof. Dr. Ömer Uzel, Doç. Dr. Esengül Koçak Uzel <i>Medipol Mega Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği</i>	
Nonrezektabl Özofagus Kanserleri Olgularda Palyatif Tedavi Uygulamaları (Radyoterapi ve Kemoterapi Dışı)	75
Prof. Dr. Osman Baran Tortum, Dr. Yasin Tosun <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
Barrett Özofagusu	84
Uz. Dr. Can Konca, Doç. Dr. Akın Fırat Kocaay <i>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
AJCC Kanser Evreleme Atlası	91
Prof. Dr. Sabri Ergüney (Çeviri Editörü) <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
Yazım Kuralları	106



ÖZOFAGUS KANSERİNİN EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİSİ

Dr. Hasan Bektaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Özet:

Özofagus kanseri nadir görülen agresif bir kanserdir. Dünyadaki en yaygın sekizinci kanser olmasına rağmen ölüm nedenleri arasında altıncı sırada gelmektedir. Çoğunluğu skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomdan oluşmaktadır. Skuamöz hücreli karsinom insidansı azalırken adenokarsinomun insidansı artmaktadır. ABD, Avustralya, İngiltere ve Batı Avrupa (Finlandiya, Fransa, Norveç) gibi ülkelerde adenokarsinom alt tipinin bir üstünlüğü vardır. Dünyada en çok "Asya Özofagus Kanseri Kuşağı" olarak bilinen Türkiye, Irak, İran ve Kazakistan gibi ülkelere Kuzey Çin'e kadar uzanan bölgede bulunur. Alkol ve sigara kullanma, taze sebze ve meyvenin az tüketilmesi, Barrett's özofagus varlığı ve obezite önde gelen etyolojik nedenler olarak sayılabilir.

Abstract:

Esophagus cancer is a rare aggressive cancer. Despite being the eighth most common cancer in the world, it ranks sixth among the causes of death. The majority is composed of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. The incidence of squamous cell carcinoma is decreasing, but the incidence of adenocarcinoma is increasing. Countries like the USA, Australia, England and Western Europe (Finland, France, Norway) have a predominance of the adenocarcinoma subtype. Most in the world, as known "Asian Esophageal Cancer Belt", from countries such as Turkey, Iraq, Iran and Kazakhstan is located in the area extending from northern China. Alcohol and smoking, low consumption of fresh vegetables and fruit, Barrett's esophagus and obesity are the leading etiologic causes.

Kısaltmalar: ESCC: Özofagus skuamöz hücreli karsinom, SCC: Skuamöz hücreli karsinom EAC: Özofagus adenokarsinom, BE: Barrett özofagus, GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı.

Giriş:

Özofagus kanseri, dünyadaki sekizinci en yaygın kanserdir ve kanserden ölüm nedenleri arasında 6. sırada yer almaktadır.⁽¹⁻⁴⁾ Özofagus kanserlerinin çoğunluğu skuamöz hücreli veya adenokarsinomlardır. ABD'de skuamöz hücreli karsinom (SCC) insidansı azalmakla birlikte, Barrett özofagus (BE)'tan kaynaklanan adenokarsinom insidansı artmaktadır. Anatomik lokasyona göre sınıflandırıldığında artmış insidansın çoğu özofago-gastrik bileşke ve gastrik kardiyadaki tümörleri içerir.^(5,6)

Özofagus kanserinin epidemiyolojisini anlamak ve tanımlamak çok önemlidir. Bu da özofagus kanseri nedenlerini, risk faktörlerini ve her türlü önleme stratejisi geliştirmenin temel taşlarını ortaya çıkarmanın anahtarı olacaktır.

Özofagus kanserlerinin özelliği, görülme sıklığının bazı coğrafi bölgelerde hatta aynı coğrafi bölgelerdeki birbirine çok yakın yerleşim bölgelerinde çok farklı oranlarda bulunmasıdır. Görülme sıklığı, yüksek riskli bölgeler ile düşük riskli bölgeler arasında 300 kat kadar

farklı olabilen tek kanserdir. Özofagus kanserlerinin çok etkenli olduğu, tek bir etkene bağlı olmadığı düşünülmektedir.

Epidemiyoloji

Özofagus kanseri, aşırı agresif doğası ve yetersiz sağ kalımı nedeniyle dünyadaki sekizinci en yaygın kanserdir ve kanserden ölüm nedenleri arasında 6. sırada yer almaktadır.⁽¹⁻⁴⁾ Dünya genelinde 450.000'den fazla insanı etkiliyor ve insidansı hızla artıyor.^(7,8) Beş yıllık sağ kalımı yaklaşık %5 -%25 arasında ve en iyi sonuçlar genellikle erken teşhise bağlı olarak elde edilen erken evreyle sağlanır. Özofagus kanserli hastalarda kötü sonuçlar, ilerlemiş (metastatik) evrelerde tanı konması ve tümör yüzeysel olsa bile metastaz yapma eğilimlerinin yüksek olması ile ilgilidir.⁽⁹⁾

İrk ile ilgili olarak, siyah bireyler için yaşa göre ayarlanmış mortalite azalma eğilimindedir. Ancak, yine de Kafkasyalılara göre iki kat daha yüksektir (7.79'a karşı 3.96, P <0.05).⁽¹⁰⁾

Özofagus kanseri nadir görülen bir kanserdir. Bu noktada, ikisi arasındaki epidemiyoloji oldukça farklı olduğundan, özofagus kanserini iki histopatolojik alt tipe (skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom) ayırmak önemlidir. Özofagus skuamöz hücreli karsinomu (ESCC), dünya çapında baskın histolojik tiptir. Şaşırtıcı bir şekilde, son 30 yılda, Batı dünyasında özofagus kanserinin baskın histolojik alt tipinde önemli bir değişim olmuştur. Daha önce baskın olan ESCC iken şimdi özofagus adenokarsinom (EAC)'udur.⁽¹¹⁾ Bununla birlikte, şu anda, Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya, İngiltere ve Batı Avrupa (Finlandiya, Fransa, Norveç) gibi ülkelerde, skuamöz karsinomun ikinci sıraya taşındığı adenokarsinom alt tipinin bir üstünlüğü vardır.⁽⁹⁾ Diğer az görülen özofagus karsinom türleri arasında melanom, leiomyosarkom ve küçük hücreli karsinom bulunur.

Özofagus kanser insidansı bölgeye göre çok değişkendir.⁽⁴⁾ "Asya Özofagus Kanseri Kuşağı", Türkiye'den Irak, İran ve Kazakistan gibi ülkelere Kuzey Çin'e kadar uzanan bölgedir. Bu bölgedeki özofagus kanserlerinin çoğu SCC'dir. Dünyadaki özofagus kanseri insidans oranları arasında en yüksek orana sahiptir. Yıllık 100 000'de 100'den fazla kişi olan tahmini ESCC'yi kapsamaktadır. SCC insidansının yüksek olduğu bir başka bölge de (Doğu ülkelerinde gözlemlenen oranlarla benzer) Güneydoğu Afrika'dır. "Asya Özofagus Kanseri Kuşağı" bölgesinde SCC insidansı erkeklerde kadınlardan fazladır. Güney Afrika'da erkekler için benzer oranlar tahmin edilmiştir.⁽¹²⁾ Ölüm oranları, genel

olarak, her ülkedeki insidans oranlarıyla büyük bir paralellik göstermektedir.

ABD'de, 1975-2004 yılları arasında, beyaz erkeklerde yaşa göre ayarlanmış insidans, adenokarsinom histolojik alt tipinin lehine yıllık 100 000 kişide 5.76'dan 8.34 vakaya yükselmiştir. Bununla birlikte, SCC, Amerikan siyah erkeklerde en sık görülen alt tiptir ve yine de adenokarsinom, Amerikalı erkekler arasında kanser nedeniyle artmış mortaliteye katkıda bulunan az sayıdaki kanserlerden biridir.⁽¹³⁾

Adenokarsinom alt tipinin baskınlığına yönelik eğitim sadece Kuzey Amerika ile sınırlı değildir. İngiltere, Fransa veya Norveç gibi Avrupa ülkelerinde yaş ayarlı insidans, son beş yılda erkekler için %39.6, kadınlar için %37.5'e kadar artmıştır.⁽⁹⁾

Cinsiyet dağılımları arasında da önemli bir fark vardır; Bu hastalığın insidansı erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 2-4 kat daha yüksektir.⁽¹⁴⁾

ABD'de EAC insidansındaki artış, hastalığın aşırı teşhisi ya da hastalığın yeniden sınıflandırılmasına bağlı değil, histoloji veya lokalizasyonun temeline dayanır.

Tablo-1: Cinsiyete göre tahmini yeni kanser olguları ve ölümler, ABD, 2017.

	Tahmini yeni vakalar			Tahmini ölümler		
	Her iki cins	Erkek	Kadın	Her iki cins	Erkek	Kadın
Özofagus	16,940	13,360	3,580	15,690	12,720	2,970

Cinsiyete göre tahmini yeni kanser olguları ve ölümleri için en çok rastlanan ilk 10 kanser türleri, ABD, 2017 verilerine göre (Tablo-1) hem erkek hem de kadınlarda tahmini yeni kanser olguları arasında en çok rastlanan ilk 10 kanser türü içinde özofagus kanseri yer almamaktadır. Ayrıca, tahmini yeni kanser ölümleri için en çok rastlanan ilk 10 kanser türü içinde özofagus kanseri erkeklerde 12,720 (%4) vaka ile yedinci sırada yer alırken kadınlarda en çok rastlanan ilk 10 kanser türü içinde özofagus kanseri yer almamaktadır.⁽¹⁵⁾

Kansere özgü insidans ve mortalitede cinsiyet farklılıklarını ele aldığımızda genel olarak erkeklerde insidans oranları yaklaşık %20, mortalite oranları ise yaklaşık %40 daha yüksektir.

Mortalite için daha büyük eşitsizlik, kanserlerin bileşimi ve dağılımındaki farklılıkları yansıtır. Örneğin, ölümcül olan karaciğer kanseri oranları erkeklerde kadınlardan 3 kat daha yüksektir. En büyük cinsiyet eşitsizlikleri insanlarda insidans ve ölüm oranlarının yaklaşık 4 kat daha yüksek olduğu özofagus, larinks ve mesane kanserleri içindir.⁽¹⁶⁾

İngiltere'de EAC insidansı keskin bir şekilde artmıştır. İngiltere ve Galler'de 1971 ve 2001 yılları arasında

40 000'den fazla hastayı kapsayan bir çalışma sonucunda görülme sıklığının tüm sosyoekonomik kategorilerde arttığını bildirdiler.⁽⁸⁾

Özofagus kanserinin epidemiyolojisi büyüleyici, ancak hala çok iyi anlaşılmadı.

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, veri toplama ve sürveyansındaki gelişmeler, son birkaç on yıldır bu hastalığın daha doğru bir şekilde izlenmesini sağlamıştır. Bu gerçeklere rağmen, özofagus kanseri, sağlığın teşviki ve geliştirilmesi açısından akciğer, meme ve kolon gibi diğer kanserlere kıyasla çok az söz alır. Bununla birlikte, özofagus kanserinin, ABD'de erkekler arasında ölüm oranlarının (%20) artmasına katkıda bulunan çok az kanserden biri olduğu gerçeği unutulmamalıdır.⁽¹⁷⁾

Özofagus kanserinin epidemiyolojisini anlamak ve tanımlamak çok önemlidir. Bu da özofagus kanseri nedenlerini, risk faktörlerini ve her türlü önleme stratejisi geliştirmenin temel taşlarını ortaya çıkarmanın anahtarı olacaktır.

Özofagus kanseri insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Bu gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzerdir. Adenokarsinom genel olarak skuamöz hücreli karsinomdan 10 yıl önce ortaya çıkar. Tablo-2'de ESCC ve ECA'nın karşılaştırılması özetlenmiştir.

Tablo-2: ESCC ve ECA'nın karşılaştırılması

	Skuamöz Hücreli Karsinom	Adenokarsinom
Yaş	60-70 yıl; ortanca 62,7 yıl	50-60 yıl; ortanca 53,4 yıl
Cinsiyet	Erkek	Erkek
Sosyoekonomik Durum	Düşük	Orta ile üst
Yerleşimler	%75 orta özofagus	%94 distal özofagus
Semptomlar	Progresif disfaji, odinofaji, ağız kokusu, istenmeyen kilo kaybı, göğüs ağrısı	Progresif disfaji, odinofaji, ağız kokusu, istenmeyen kilo kaybı, göğüs ağrısı
Çevresel Faktörler	Alkol, sigara içilmesi, mate-çayın alımı, betel-nut (betel cevizi) çiğneme, kostik yutma, özofagusun radyasyona maruz kalması, yüksek yağlı diyet, düşük vitamin diyeti [C vitamini, folat, beta-karoten, E vitamini], sıcak sıvılar (>70 C)	Sigara içilmesi, yüksek yağlı diyet, düşük vitamin diyeti [vitamin C, folat, beta-karoten, vitamin E]
Tıbbi Durumlar	Baş / boyun skuamöz hücreli karsinom, Plummer-Vinson [Patterson-Kelly] Sendromu, Akalazya, Tilozis, Çölyak hastalığı, Human Papilloma Virüs enfeksiyonu, Helikobakter Pylori enfeksiyonu	Barrett's metaplazi, Zollinger-Ellison Sendromu, Skleroderma, önceki özofagus dilatasyonları, gastroözofageal reflü hastalığı, obezite

Özofagokardiyak adenokarsinomların sınıflandırılmasının bu lezyondaki artışı açıklayabileceğini de belirtmek önemlidir. Özofagus kanseri insidansındaki geniş coğrafi farklılık, ölüm oranı gibi belirgindir. Özofa-

gus kanseri insidansındaki değişim, dünyanın bir bölümünden diğerine 500 kat kadar farklılık gösterebilir. Asya ülkelerinin, özellikle de Çin, Hindistan, Pakistan ve Japonya'nın dünyadaki en yüksek özofagus kanseri oranlarına sahip oldukları bilinmektedir. Amerika'da hem erkekler hem de kadınlar arasında özofagus kanseri insidansının ilk 20 ülke arasında yer aldığını bulmak şaşırtıcıdır.

Özofagus kanserinin, kanser ölüm oranlarındaki azalmaya olan toplam katkısı açısından, kadınlarda 1990 ile 2004 yılları arasında kanser ölümlerinde küçük bir azalma (%0,4) görülmüştür. Ancak, erkekler için böyle bir azalma olmamıştır, aslında % 19.7 artış şaşırtıcı olmuştur.⁽¹⁷⁾

Etyoloji

Özofagus kanserlerinin özelliği, görülme sıklığının bazı coğrafi bölgelerde hatta aynı coğrafi bölgelerdeki birbirine çok yakın yerleşim bölgelerinde çok farklı oranlarda bulunmasıdır. Görülme sıklığı, yüksek riskli bölgelerle düşük riskli bölgeler arasında 300 kat kadar farklı olabilen tek kanserdir.

Özofagus kanserlerinin çok etkenli olduğu, tek bir etkene bağlı olmadığı düşünülmektedir.

Özofagus kanserinde her iki histolojik tip için risk faktörleri tablo -3'te verilmiştir.⁽⁹⁾

Tablo-3: ESCC ve ECA için risk faktörleri

Risk faktörü	Skuamöz hücreli karsinom	Adenokarsinom
Coğrafya	Güneydoğu Afrika, Asya, İran, Güney Amerika	Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya
İrk	Siyah > Beyaz	Beyaz > Siyah
Cinsiyet	Erkek > Kadın	Erkek > Kadın
Alkol	+++	-
Sigara	+++	++
Obezite	-	+++
GÖRH	-	+++
Diyet: Düşük meyve ve sebze	++	+
Sosyoekonomik koşullar	++	-
Genetik yönleri	++	+

Helikobakter pilori enfeksiyonu ikisi için de koruyucu etki göstermektedir.⁽¹⁸⁾

Ayrıca özofagus kanseri için risk faktörlerini:

SCC için; tütün kullanımı, alkol tüketimi, alkolü metabolize eden enzimlerin mutasyonları, akalazya, kostik yaranlanma, torasik radyasyon geçmişi, düşük sosyoekonomik durum, kötü ağız hijyeni, beslenme eksiklikleri ve epidermolitik olmayan palmoplantar keratoderma

Adenokarsinom için; semptomatik gastroözofageal reflü hastalığı, BE, obezite, tütün kullanımı, torasik radyasyon geçmişi, sebze ve meyvelerden düşük beslenme, artan yaş, erkek cinsiyet, alt özofagus sfinkterini gevşeten ilaçlar ve ailesel hikaye (nadir) şeklinde sıralayabiliriz.⁽¹⁹⁾

Batı ülkelerinde ESCC'nin görülme sıklığı azalmaktadır. Benzer şekilde, Çin'de özofagus kanserinin yaş standartlaştırılmış ölüm oranları 1973-1975'te 100 000'de 23.19 iken 2004-2005'te 100 000'de 13.73'e düşmüştür.⁽²⁰⁾

ESCC için majör risk faktörlerinin sigara ve alkol içilmesi olduğu iyice belirlenmiştir. ESCC riski halen aktif sigara içenlerde 3-7 kat, alkollü içecek tüketenlerde 3-5 kat arttığı tahmin edilmektedir.^(21,22) Bu iki risk faktörü ESCC'yi indüklemek için sinerjistik olarak hareket eder. Tablo-4'te ESCC'nin etiyolojisi özetlenmiştir.⁽²³⁾

Tablo-4: ESCC etiyolojisi

Tütün içimi ve alkollü içeceklerin içilmesi; Bu iki faktör sinerjik olarak çalışır
Meyve ve sebzelerin düşük alımı ve vitaminler ile eser elementlerdeki eksiklikler
Karsinojenler. Örn., nitrozaminler, poliaromatik hidrokarbonlar
Sıcak içecekler, çorba ve yiyecek tüketiminden kaynaklanan termal tahriş; dış kaybına bağlı fiziksel tahriş (kötü ağız hijyeni)
Tayvan ve Hindistan'da Betel quid (şekerleme) çiğneme
Bazı popülasyonlarda son derece yüksek tuz alımı
Bazı bölgelerde HPV 16 ve 18 - sonuçlar tutarsız
Alkol tüketimi ve sigara içimi ile birlikte, örn., PLCE1, C20orf54, ADH1B ve ALDH2'deki genetik yakınlık

Sigara içmek, ESCC gelişiminde en önemli risk faktörlerinde biridir. Sigara içenlerin, içmeyenlere göre bu hastalığı geliştirme riski 5 kat daha fazladır.⁽¹⁴⁾ Ancak, dünyanın bazı bölgelerinde sigara içmenin o kadar önemli bir risk faktörü olmadığı ve irksal farklılıklar bu coğrafi farklılıkların nedeni olabilir.

Çin'in Linxia şehrinde özofagus kanseri için risk faktörleri üzerine yapılan prospektif bir araştırmada, sigaranın dünyanın diğer bölgelerine göre önemli bir risk faktörü olmadığı, diyetle ilişkili faktörlerin ise özofagus karsinogenezinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada, halen sigara içenler ile eskiden sigara içmiş kişileri hiç sigara içmemiş insanlarla karşılaştırmışlar ve OR sırasıyla 4.2 ve 3.4 olduğu bulunmuştur.⁽¹²⁾

ABD ve Batı Avrupa'da özofagus kanserinin en önemli sebebi sigara ve alkol kullanımındır. Sigarayı orta derecede içicilerden çok içenlere kadar olanlar, özofagusun hem SCC hem de adenokarsinomunun artmış riski ile karşı karşıyadırlar. Araştırmalar, bir tütün içicisinin yoğun tütün alması durumunda, tütün kanserojenlerinin, özellikle de nitrozaminlerin özofagus mukozası ile temas etmesine neden olduğunu göstermektedir. Sigara

içicisinin günde içtiği sigara sayısı, sigara içmeye harcadığı sürenin uzunluğu ve özofagus kanseri riski arasında direkt bir ilişki vardır.⁽²⁴⁾

Sigara dumanı aynı zamanda çok sayıda pro-oksidatif madde içerir ve karsinogenezi başlatan ve teşvik eden reaktif oksijen türleri üretir. Etanolün bir metaboliti olan asetil aldehidin, hücre hasara neden olabileceği ve karsinojenik bir etkiye sahip olabileceği öne sürülse de, özofagus karsinogenezinde etanol ve asetil aldehidin tam rolü açıklığa kavuşturulmamıştır.⁽²³⁾ Etanol ve tütün dumanı arasındaki sinerjinin yaygın olarak kabul edilen bir yorumu, etanolün tütün kanserojenlerinin hücrelere taşınmasını kolaylaştırdığı ve hücrelerin karsinogeneze karşı daha duyarlı hale gelmesini kolaylaştırdığıdır.

Diyet faktörleri, ABD popülasyonları için ESCC'nin etiyolojik faktörleri olarak da öne sürülmüştür. Özellikle de meyve ve sebzelerin alımı diğer etnik gruplardan daha düşük olan şehirli Afrikalı Amerikalılarda incelenmiştir.⁽²⁵⁾

Tarihsel olarak, Afrikalı Amerikalılar Avrupalı Amerikalılardan daha çok sigara içiyorlardı.

Bununla birlikte, sigara içme prevalansı ve alkol tüketimi son 40 yılda ırk farklılıklarını veya ESCC'deki düşüşü tam olarak açıklayamamaktadır.

Kuzey Çin'deki Linxia ve Kuzeydoğu İran'daki Golestan⁽²⁶⁾ gibi ekonomik olarak daha az gelişmiş alanlarda, diyetel karsinojenler ve mikrobeyin yetersizlikleri gibi diyet faktörleri, sigara ve içki içmekten daha önemli risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Beta karoten, A, B, C, E vitaminleri, folik asit, riboflavin, eser mineral ve elementlerden magnezyum, çinko, selenyum, molibden'in antioksidan etkileri, hücre dejenerasyonu ve hücre bölünmesi üzerindeki etkileri bilinmektedir. Bu maddelerin yetersiz alımı özellikle buğday, mısır ve pirinçten zengin, taze meyve ve sebzeden fakir diyet sonucu önemli risk oluşturmaktadır.

Özofagus kanseri için risk oluşturan en önemli üç etken sigara, alkol, taze sebze ve meyvenin yetersiz tüketimidir. Bu üç etken hastalarda %83 oranında tespit edilmiştir.

N-nitroso bileşikler içeren gıdalar, DNA'daki alkil bağlarını indükleyerek mutajenik potansiyellerini gösterebilen karsinojenlerdir.⁽²⁷⁾

Yüksek riskli endemik bölgelerde tüketilen bazı turşu sebzeler ve diğer gıda ürünleri N-nitroso bileşikler açısından zengindir.⁽²⁸⁾

Toksin üreten mantarlar (örneğin aflatoksin) endemik bölgelerdeki gıda kaynaklarında da tanımlanmıştır ve

kısmen nitratları nitroso bileşiklerine indirgeyerek mutajenik potansiyellerini gösterebilirler.⁽²⁹⁾

Asya'nın bazı bölgelerinde yaygın olan areca fındık ya da betel quid (betel yapraklarına sarılmış areca fındık) çiğneme özofagus SCC gelişiminde rol oynamaktadır.⁽³⁰⁾

Özofagus epiteline termal olarak hasar veren yüksek sıcaklıklarda içecek ve yiyecek tüketimi, ESCC riskini arttırdığı belgelenmiştir. Elli dokuz çalışmanın sistematik bir derlemesinde, çalışmaların %50'sinden fazlası yüksek sıcaklıklarda sıvı alımının özofagus kanseri riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptamışlar.⁽³¹⁾

Diğer bazı diyet faktörleri de özofagus kanseri riskini etkiler; bu çalışmaların çoğu yüksek SCC sıklığına sahip bölgelerden gelmektedir. Bunlar;

- Kırmızı et alımı ile ESCC riski arasında pozitif bir ilişki.⁽³²⁾
- Düşük Selenyum seviyeleri riski artırır ve Selenyum desteği ise düşük riskle ilişkili.⁽³³⁾
- Nitrozaminlerin kanserojen etkilerini artırarak ve siklooksijenaz (COX)-2'nin aşırı ekspresyonu ile hareket edebilen çinko eksikliği.⁽³⁴⁾
- Diyet Folat'ının düşük alımı ile artan özofagus kanseri riski arasında bir ilişki.⁽³⁵⁾
- Gözlemsel çalışmaların bir meta analizi, daha yüksek meyve ve sebze alımı ile azalan.

ESCC riski arasında anlamlı bir ilişki.⁽³⁶⁾

Özofagus epitelinin yüzeyinde sigara ve çevresel faktörlerle depolanan kimyasal kanserojen maddeler, sıcak içecek ve alkol gibi iritanlar ile epitele penetre olmakta ve bazal tabakaya kadar ulaşabilmektedir. Ülkemizin Doğu kesiminde sigara ile birlikte hem çok sıcak olarak hem de çok fazla miktarda çay tüketme alışkanlığının olması ve yine bu kesimde iklim koşullarına bağlı olarak taze sebze ve meyve tüketiminin az olması özofagus kanserinin daha fazla görülmesinin nedenleri olarak düşünülebilir.

Benzer şekilde, dış problemleri nedeniyle sert yiyeceğin yeterince çiğnenmeden yutulması özofagus epiteline fiziksel irritasyona neden olabilir ve kanser riskini artırabilir. Bazı çalışmalarda, kötü ağız hijyeni ve ESCC arasında, özellikle tütün içiminin ve ağır alkol tüketiminin önemli risk faktörleri olmadığı alanlarda (Çin, İran, Keşmir) bir ilişki önerilmiştir.⁽³⁷⁾ Birkaç çalışma bu ilişkiyi desteklememiştir.

Belirli önceden mevcut özofagus hastalıklarının (Akalazyaya ve kostik striktürler gibi) varlığı, ESCC riskini artırır. Akalazyalı 1062 hastayı içeren toplum temelli bir çalışmada, ESCC riski, tanıyı takiben ilk 1 ile 24

yıl boyunca 16 kattan fazla artmıştır. Akalazyaya tanısı konulduktan sonra ortalama 14 yıl sonra kanser tespit edildi.⁽³⁸⁾

Atrofik gastrit ve gastrik atrofiye neden olan diğer durumlar, yaklaşık iki kat artmış ESCC (adenokarsinom değil) riski ile ilişkilidir.⁽³⁹⁾

Parsiyel gastrektomi geçiren hastalar artmış ESCC riski altında olabilir. Lehte (Tachibana M ve ark.) ve alehte⁽⁴⁰⁾ yayınlar mevcuttur.

Özofagus kanserinde Human Papilloma Virus'un yeri kapsamlı olarak incelenmiştir; Bazı raporlarda güçlü bir ilişki bulunurken, diğer raporlarda herhangi bir ilişki görülmemiştir.⁽⁴¹⁾

Özofagus kanserinin patogeneğinde kalıtsal faktörlerin ne derece yer aldığı belirsizliğini korumaktadır. Bununla birlikte, Peutz-Jeghers sendromu (PJS) ve PTEN tümör süpresör genindeki germ hattı mutasyonları durumlarda artan özofagus kanseri riski bildirilmiştir.⁽⁴²⁾

Tylosis, el ve ayak tabanlarının avuç içi hiperkeratozu ve ESCC insidansının artması ile ilişkili nadir bir hastalıktır.⁽⁴³⁾

Oral bisfosfonatların kullanımı, adenokarsinom ve SCC ile ilişkilendirilmiştir. [83] İlaça bağlı eroziv özofajiti olan hastaların biyopsilerinde alendronat benzeri kristalin materyal bulunması ve özofajiti iyileştirdikten sonra anormalliklerin devam etmesi karsinojenite potansiyelini ortaya koymuştur. Bu gözlemlerin bir sonucu olarak, FDA, BE'ü olan hastalarda oral bifosfonatların kullanılmamasını önermiştir. Fakat İngilterede yapılan bir Cohort çalışmada kanser riskinde artışa neden olmadığı görülmüştür.⁽⁴⁴⁾

Prospektif çalışmalarda baş-boyun kanserli erkeklerin, senkron veya metakron özofagus kanseri insidansı yüzde 3 ile 14 arasında değişmektedir.⁽⁴⁵⁾ Tablo-5'te EAC'nin etiyolojisi özetlenmiştir.

Tablo-5: EAC'nin etiyolojisi

Gastroözofageal reflü hastalığı, BE
Abdominal obezite, bu gastroözofageal reflü ve inflamatuvar sitokinleri artırır
Sigara içilmesi; sigara dumanı kanserojen içerir ve inflamasyonu artırır
Meyve, sebze ve tahıl liflerinin düşük alımı; mikrobiselinin yetersiz alımı ile sonuçlanarak inflamasyonu ve karsinogenezi artırabilir
Alkollü içecekler - sonuçları tutarsız
Genetik duyarlılık

Birçok toplumda diyet ve beslenmeyle ilgili iyileşme ile ESCC insidansı son dekatlarda yavaş yavaş azalmıştır. Bununla birlikte, ABD ve Batı Avrupa ülkeleri gibi ekonomik olarak iyi gelişmiş alanlarda, son 40 yılda EAC insidansı belirgin olarak artmıştır.⁽¹¹⁾ EAC'deki ana etiyolojik faktör gastroözofageal reflü hastalığı olarak ken-

dini gösteren gastroözofageal reflüdür.⁽¹⁸⁾ Tamamı olmasa da, EAC'ların çoğu, gastroözofageal reflü hastalığına (GÖRH) bağlı Barrett metaplazisinin bir bölgesinden kaynaklanır. EAC için bağımsız bir risk faktörü olarak kronik reflünün rolü iyi tanımlanmamıştır. Şöyle ki, adenokarsinom olgularının % 50'sinden fazlasında semptomatik reflü hastalığı öyküsü yoktur.⁽⁴⁶⁾

Reflü olan mide sıvısı, bağırsaktan gelen safra asitleri ve enzimleri de içerir. Bu sıvı alt özofagusun mukozasında irritasyona ve iltihaplanmaya neden olur. Bu da yaygın olarak BE olarak bilinen skuamöz epitelde kolumnar hücre adacıklarının oluşmasına neden olur. EAC zamanla bu lezyonlardan gelişir. Hayvan çalışmaları, özofagoduodenal ve özofagogastroduodenal anastomoz gibi cerrahi prosedürlerle indüklenen gastroözofageal reflünün, EAC'yi indüklemek için yeterli olduğunu göstermiştir.^(47, 48)

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, oksidatif stres ve anormal araşidonik asit metabolizmasının EAC gelişimi için inflamasyonu ve indüklenen gen mutasyonlarını destekleyen iki ana kilit olay olduğunu göstermektedir.⁽⁴⁸⁾

Proinflamatuvar eikosanoidlerin (prostaglandin E2 ve lökotren B4) oluşumunu katalize eden siklooksijenaz-2, 5-lipoksijenaz ve lökotrien A4 hidrolaz, hem sıçan hem de insan EAC örneklerinde aşırı eksprese edilir.⁽⁴⁹⁾

Selekoksib, zileuton ve bestatin gibi bu enzimlerin inhibitörlerinin, hayvan modelinde EAC oluşumunu inhibe ettiği ve gelecekteki insan çalışmaları için düşünlülebildiği gösterilmiştir.

ESSC, düşük sosyoekonomik durumla açıkça bağlantılıdır. Batı dünyasında artan obezite prevalansının, EAC'nın artan insidansına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Daha spesifik olarak, obezitenin intraabdominal basıncı ve gastroözofageal reflüyü spesifik bir mekanizma ile artırdığı öne sürülmüştür. Ancak bazı çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Diğer taraftan, adipoz dokunun kendisi tümör gelişimini etkiler.⁽⁵⁰⁾ Adipositler ve inflamatuvar hücreler, tümör gelişimini destekleyen adipokinleri ve sitokinleri salgılar. Tümör mikroçevresindeki adipositlerden bol miktarda lipid bulunması, tümör progresyonunu ve kontrolsüz büyümeyi destekler. Adipositlerin kanser hücresi için önemli bir adipokin ve enerji kaynağı olduğu göz önüne alındığında, kanser hücreleri ve adipositler arasındaki metabolik simbiyot mekanizmalarını anlamak, yeni terapötik olasılıkları ortaya çıkarmalıdır.

Abdominal obezite önemli bir risk faktörüdür. Örneğin, vücut kitle indeksleri 30'dan fazla olan bireylerde EAC riski 3 kat artmıştır. Başka bir çalışmada, abdominal obezitenin daha önemli olduğu görülmüştür. Şöyle ki, BE riskinin vücut kitle indeksine göre bel-kalça oranıyla daha yakın ilişkili olduğu bulunmuştur.^(51, 52) Büyük bir bel çevresi de reflü özofajit için bir risk faktörü olarak bulunmuştur.⁽⁵³⁾ Bu tip obezite, sadece gastroözofageal reflü episodunu arttırmakla kalmaz, aynı zamanda inflamasyonu artırarak karsinogeneze de katkıda bulunur. Obezitenin ESCC riskini artırdığı görülmemektedir. Obezite hem EAC hem de BE için dolaylı bir risk faktörüdür, çünkü GÖRH riskini "mekanik" bir mekanizma ile artırır (amplifiye intragastrik basınç, normal özofageal sfinkter fonksiyon bozukluğu ve artmış hiatal herni riski). Diğer bir olasılık, çoklu proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunun neden olduğu obezitenin proinflamatuar bir etkisidir.⁽⁵⁴⁾

Sigara içme ve alkol tüketimi, Batı toplumlarında ESCC'de önde gelen nedensel faktörler olsa da bu iki faktörün EAC'ye katılımı kesin değildir. Cook ve arkadaşları Kafkasyalılarda sigara içimi ile EAC ve özofagogastrik bileşke adenokarsinomu arasında güçlü bir ilişki bulmuşlar.⁽⁵⁵⁾ Güçlü bir doz-yanıt ilişkisi vardı ve daha uzun süre sigara bırakma tüm adenokarsinom riskinin azalmasıyla ilişkiliydi.

Öte yandan, alkol tüketimi ile EAC ve/veya BE arasındaki ilişki hala belirsizdir. Vaka kontrol çalışmaları, azaltılmış bir BE riskinin, meyve ve sebze alımının sıklığı yanı sıra omega-3 yağ asitleri ve lif tüketimiyle de ilişkili olduğunu göstermiştir.^(56, 57)

ABD'de et tüketimi ve özofagus kanseri riski üzerine yapılan büyük bir prospektif çalışmada, kırmızı et tüketimi ESCC ile pozitif ilişkili bulunmuştur. EAC ve gastrik kardial adenokarsinom riskinin, etin pişirilmesi sırasında oluşan bir polisiklik amin olan heme demir ve 2-amino-3,4,8-trimetil imidazo [4,5-f] kinoksalin alımı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.⁽⁵⁸⁾

EAC'ye genetik yatkınlık yıllardan beri incelenmiştir. Şaşırtıcı bir konu, neden Kafkasyalı bir özgeçmiş sahibi olmanın hem BE hem de EAC için güçlü bir risk faktörü olduğudur.

BE ve EAC'ye ilişkin ırk eşitsizliğinin mekanizmalarını anlamadaki en büyük engel, diğer ırksal / etnik gruplar arasında BE ve EAC'nin küçük örneklem boyutlarında yatmaktadır.⁽⁵⁹⁾

KAYNAKLAR

- (1) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65 (1): 5-29.
- (2) Mao WM, Zheng WH, Ling ZQ. Epidemiologic risk factors for esophageal cancer development. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 2461-2466.
- (3) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. *Global Cancer Statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
- (4) Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2137-50.
- (5) Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1468.
- (6) Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. *Semin Radiat Oncol* 2013; 23: 3.
- (7) Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-49.
- (8) Lepage C, Rachet B, Jooste V, Faivre J, Coleman MP. Continuing rapid increase in esophageal adenocarcinoma in England and Wales. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2694-99.
- (9) Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet* 2013; 381: 400-412.
- (10) Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5598-5606.
- (11) Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265: 1287-9.
- (12) Wheeler JB, Reed CE. Epidemiology of esophageal cancer. *Surg Clin North Am* 2012; 92: 1077-1087.
- (13) Zhang HZ, Jin GF, Shen HB. Epidemiologic differences in esophageal cancer between Asian and Western populations. *Chin J Cancer* 2012; 31: 281-286.
- (14) Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5598-5606.
- (15) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan; 67 (1): 7-30.
- (16) O'Grady TJ, Gates MA, Boscoe FP. Thyroid cancer incidence attributable to overdiagnosis in the United States 1981-2011. *Int J Cancer*. 2015; 137: 2664-2673.
- (17) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
- (18) Hongo M, Nagasaki Y, Shoji T. Epidemiology of esophageal cancer: Orient to Occident. Effects of chronology, geography and ethnicity. *J. Gastroen. Hepatol*. 2009; 24: 729-735.
- (19) Taylor PR, Qiao YL, Abnet CC, et al. Prospective study of serum vitamin E levels and esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1414-16.
- (20) Chen WQ: Incidence, mortality distribution characteristics and trends of tumour in China; in ZhanP, Wang LD, Li JY: Preventive Oncology. Beijind, People's Medşcal Publishing House, 2015, pp 127-152.
- (21) Ishikawa A, Kuriyama S, Tsubono Y, Fukao A, et al: Smoking, alcohol drinking, green tea consumption and the risk of esophageal cancer in Japanese men. *J Epidemiol* 2006; 16: 185-192.
- (22) Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, Mouw T, et al: A prospective study of tobacco, alcohol and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1424-1433.
- (23) Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol*. 2006 Feb; 7(2): 149-56.
- (24) Esophageal cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 517-526.
- (25) Freedman ND, Park Y, Subar AF, Hollenbeck AR, Et al: Fruit and vegetable intake and esophageal cancer in a large prospective cohort study. *Int J Cancer* 2007; 121: 2753-2760
- (26) Islami F, kamangar F, Nasrollahzadeh D, Møller h, et al: Oesophageal cancer in Golestan Province, a high-incidence area in northern Iran-a review. *Eur J cancer* 2009; 45: 3156-3165.
- (27) Wang L, Zhu D, Zhang C, et al. Mutations of O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene in esophageal cancer tissues from Northern China. *Int J Cancer* 1997; 71: 719.
- (28) Siddiqi M, Tricker AR, Preussmann R. The occurrence of preformed N-nitroso compounds in food

- samples from a high risk area of esophageal cancer in Kashmir, India. Cancer Lett 1988; 39: 37.*
- (29) Chu FS, Li GY. Simultaneous occurrence of fumonisin B1 and other mycotoxins in moldy corn collected from the People's Republic of China in regions with high incidences of esophageal cancer. *Appl Environ Microbiol 1994; 60: 847.*
- (30) Akhtar S, Sheikh AA, Qureshi HU. Chewing areca nut, betel quid, oral snuff, cigarette smoking and the risk of oesophageal squamous-cell carcinoma in South Asians: a multicentre case-control study. *Eur J Cancer 2012; 48: 655.*
- (31) Islami F, Boffetta P, Ren JS, et al. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk--a systematic review. *Int J Cancer 2009; 125: 491.*
- (32) Keszei AP, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Red and processed meat consumption and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes in The Netherlands Cohort Study. *Ann Oncol 2012; 23: 2319.*
- (33) Steevens J, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Schouten LJ. Selenium status and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes: the Netherlands cohort study. *Gastroenterology 2010; 138: 1704.*
- (34) Abnet CC, Lai B, Qiao YL, et al. Zinc concentration in esophageal biopsy specimens measured by x-ray fluorescence and esophageal cancer risk. *J Natl Cancer Inst 2005; 97: 301.*
- (35) Xiao Q, Freedman ND, Ren J, et al. Intakes of folate, methionine, vitamin B6, and vitamin B12 with risk of esophageal and gastric cancer in a large cohort study. *Br J Cancer 2014; 110:1328.*
- (36) Liu J, Wang J, Leng Y, Lv C. Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer 2013; 133:473.*
- (37) Dar NA, Islami F, Bhat GA, et al. Poor oral hygiene and risk of esophageal squamous cell carcinoma in Kashmir. *Br J Cancer 2013; 109: 1367.*
- (38) Sandler RS, Nyrén O, Ekblom A, et al. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *JAMA 1995; 274: 1359.*
- (39) Islami F, Sheikhattari P, Ren JS, Kamangar F. Gastric atrophy and risk of oesophageal cancer and gastric cardia adenocarcinoma--a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol 2011; 22: 754.*
- (40) Birgisson S, Rice TW, Easley KA, Richter JE. The lack of association between adenocarcinoma of the esophagus and gastric surgery: a retrospective study. *Am J Gastroenterol 1997; 92: 216.*
- (41) Islami F, Kamangar F. *Helicobacter pylori* and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila) 2008; 1: 329–38.*
- (42) Sherman SK, Maxwell JE, Qian Q, et al. Esophageal cancer in a family with hamartomatous tumors and germline PTEN frameshift and SMAD7 missense mutations. *Cancer Genet 2015; 208: 41.*
- (43) Stevens HP, Kelsell DP, Bryant SP, et al. Linkage of an American pedigree with palmoplantar keratoderma and malignancy (palmoplantar ectodermal dysplasia type III) to 17q24. Literature survey and proposed updated classification of the keratodermas. *Arch Dermatol 1996; 132: 640.*
- (44) Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA 2010; 304: 657.*
- (45) Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, et al. Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. *J Clin Oncol 2001; 19:1358.*
- (46) Bytzer P, Christensen PB, Damkier P, et al. Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus: a population-based study. *Am J Gastroenterol 1999; 94: 86.*
- (47) Chen Y, Yang G, Ding WY, Bondoc F, et al: An esophagogastrroduodenal anastomosis model for esophageal adenocarcinogenesis in rats and enhancement by iron overload. *Carcinogenesis 1999; 20: 1801-1808.*
- (48) Chen X, Yang CS: Esophageal adenocarcinoma: a review and perspectives on the mechanism of carcinogenesis and chemoprevention. *Carcinogenesis 2001; 22: 1119-1129.*
- (49) Chen X, Li N, Wang S, Hong J, et al: aberrant arachidonic acid metabolism in esophageal adenocarcinogenesis, and the effects of sulindac, norhydroguaiaretic acid, and α -difluoromethylornithine on tumorigenesis in arat surgical model. *Carcinogenesis 2002; 23: 2005-2102.*
- (50) Nieman KM, Romero IL, Van Houten B, Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim Biophys Acta 2013; Epub ahead of print [PMID: 23500888 DOI: 10.1016/j.bbailip.2013.02.010]*

- (51) Percik R, Stumvoll M: Obesity and cancer. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 563-566.
- (52) Edelstein ZR, Farrow DC, Bronner MP, Rosen SN, Vaughan TL: Central adiposity and risk of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007; 133: 403-411.
- (53) Yasuhara H, Miyake Y, Toyokawa T, Matsumoto K, et al: Large waist circumference is a risk factor for reflux esophagitis in Japanese males. *Digestion* 2010; 81: 181-187.
- (54) Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al: Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375: 794.
- (55) Cook MB, Kamangar F, Whitman DC, Freedman ND, et al: Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1344-1353.
- (56) Thompson OM, Beresford SA, Kirk EA, Vaughan TL: Vegetable and fruit intakes and risk of Barrett's esophagus in men and women. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 899-896.
- (57) Kubo A, Block G, Quensenberry CP, Buffler P, Corley DA: Effects of dietary fiber, fats, and meat intakes on the risk of Barrett's esophagus. *Nutr Cancer* 2009; 61: 607-616.
- (58) Cross AJ, Freedman ND, Ren J, Ward MH, et al: Meat consumption and risk of esophageal gastric cancer in a large prospective study. *Am J Gastroenterol* 2010; 106: 432-442.
- (59) Nguyen TH, Thrift AP, Ramsey D, Green L, et al: Risk factors of Barrett's esophagus compared between African American and non-Hispanic Whites. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1870-1880.



ÖZOFAGUS KANSERLERİNİN PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Dr. Nuray Kepil

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Özet:

Özofagus kanserleri dünyada kansere bağlı ölümler arasında kadınlarda 9., erkeklerde 6. sırada bulunmaktadır. Özellikle erkekler kadınlara göre 2-3 kat daha fazla etkilenmektedir. Bu kanserlerin insidansı uluslararası olarak değişiklik göstermektedir. Doğu Asya, Doğu Afrika ve Güney Afrika'da risk en yüksek düzeydeyken, öte yandan Batı Afrıkada en düşük seviyededir. Skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom iki ana tip özofagus kanserleridir. Sigara kullanımı, sıcak içecekler tüketilmesi, yüksek oranda kırmızı et tüketimi, kötü oral hijyen, düşük miktarda meyve ve sebze tüketimi, beslenme yetersizlikleri ve düşük sosyoekonomik durum bu karsinoma için risk faktörleridir.

Abstract:

Esophageal carcinomas are 9th in women, 6th in men in all over the world in cancer-induced deaths. Especially men are two to three times more affected than women. Incidence rates of esophageal cancer vary internationally. The highest rates are found in East Asia and East and South Africa, while the lowest rates are in West Africa. The two main types of esophageal cancer are squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. Cigarette smoking, fluid consumption at high temperatures, intense red meat consumption, bad oral care, low fruit and vegetable consumption, nutritional deficiencies and low socioeconomic level are risk factors.

Özofagus kanseri, kanser sebepli ölümlerde tüm dünyada, kadınlarda 9., erkeklerde 6. sıradadır. Özellikle erkekler, kadınlardan iki-üç kat fazla etkilenmektedir.⁽¹⁾

Özofagus kanseri insidans oranları uluslararası farklılık göstermektedir. En yüksek oranlar Doğu Asya'da ve Doğu ve Güney Afrika'da görülürken, en düşük oranlar Batı Afrika'dadır. Özofagus kanserinin 2 ana türü skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomdur. Kuzey İran'dan Merkezi Orta Asya'ya kadar uzanan en sık rastlandığı en yüksek riskli bölgede, skuamöz hücreli karsinom insidansı %90 iken, İngiltere'de bu oran %26 civarındadır. İran ve Çin gibi yüksek riskli bölgelerde, katkıda bulunan risk faktörleri iyi bilinmemekle birlikte sigara içmek, yüksek sıcaklıklarda sıvı tüketimi, yoğun kırmızı et tüketimi, kötü ağız bakımı, az meyve- sebze

www.kanservakfi.com

tüketimi, beslenme yetersizliği ve düşük sosyoekonomik düzey risk faktörleri arasında sayılabilir.⁽²⁾

Skuamöz hücreli karsinomlarda, eşlik eden HPV enfeksiyonu özellikle Asya'daki yüksek riskli bölgelerde tespit edilmiştir. Batı ülkelerinde skuamöz hücreli karsinom için ilk sıradaki faktörler, vakaların yaklaşık %90'ını oluşturan alkol ve tütün kullanımınıdır. Adenokarsinom için bilinen risk faktörleri ise obezite ve kronik gastroesofageal reflü hastalığı (GÖRH)'dir. GÖRH, displazi ve adenokarsinoma yatkınlık sağlarken, Barrett özofagusu neden olabilir. Bununla birlikte, Barrett özofagusu olanların özofagus kanseri gelişimi için sadece küçük bir yüzdesi vardır.⁽³⁾ Bazı Asya ülkelerinde -Tayvan gibi- skuamöz hücreli karsinom insidansı artmakla birlikte, Kuzey Amerika ve Avrupa'da alkol ve tütün kullanımının azalması nedeniyle düşüş göstermektedir.

Özofagus adenokarsinomundaki bu düşüş eğilimi aynı zamanda, *H. pylori* enfeksiyonunun azalan prevalansı ile de ilişkili olabilir.^(4, 5, 6, 7, 8, 9)

Skumöz Hücreli Karsinom

Klinik Özellikler

Skumöz hücreli karsinom, özofagusta en sık rastlanan malign tümördür. Ağırlıklı olarak erkeklerde, yaşının yedinci dekadında pik yapar.⁽¹⁰⁾ Sık karşılaşılan belirtiler disfaji ve kilo kaybıdır. Buna ek olarak, özofageal skuamöz hücreli karsinomlu hastaların %3'ünde eşzamanlı baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu görülebilir.⁽⁹⁾

Patogenez

Çin ve İran gibi yüksek prevalanslı bölgelerde bilinen risk faktörleri, nitratlar ve nitrosaminlerden zengin yiyecek veya su tüketimini içerir. Hem Batı hem de gelişmekte olan ülkelerde ortak olan ek risk faktörleri tütün dumanı, alkol ve çeşitli vitamin eksikliklerini içerir. Diğer yatkınlık durumları akalazya,⁽¹¹⁾ Plummer-Vinson sendromu, asit veya alkali alımından kaynaklanan striktürler ve nadir otozomal dominant durum olan tilozis palmaris et plantaris'dir.⁽¹²⁾ HPV enfeksiyonu skuamöz epitelde tümörigenezle ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, özofagus karsinomundaki kesin rolü tartışmalıdır. HPV, muhtemelen skuamöz hücreli karsinomların küçük bir bölümünde nedensel bir faktördür ve varsa, bu madde genellikle yüksek riskli bölgelerde bulunur.^(13, 14, 15)

Skumöz Hücre Displazisi

Skumöz hücre displazisi, skuamöz hücreli karsinom için yüksek risk altındaki hastalarda sıktır,⁽¹⁶⁾ skuamöz hücreli karsinom vakalarının %60 ila %90'ında çevre mukozada displastik değişiklikler görülmektedir.⁽¹⁷⁾ Ayrıca, displazi sıklıkla multifokaldır. Dolayısıyla displazi ile ilişkili karsinomların çok odaklı olma olasılığı daha yüksektir. Displazi, düşük dereceli veya yüksek dereceli olarak sınıflandırılmıştır.^(1, 18, 19, 20)

İnvaziv Skumöz Hücreli Karsinom

Makroskopik Özellikler

Skumöz hücreli karsinomlar, vakaların %50-60'ında özofagusun orta üçte birinde, %30'unda distal üçte birinde ve %10-20'lik bir oranda proksimal üçte birinde ortaya çıkar. Yüzeysel tümörler en sık mukozal plaklar veya düz lezyonlar olarak görülür. Yüzeysel invaziv tümörler, yaygın olarak multisentrik olabilir. Bu bulgu, displazinin arka planında ortaya çıkan senkron primer tümörlerin varlığını ve duvar boyunca yatay invazyon-

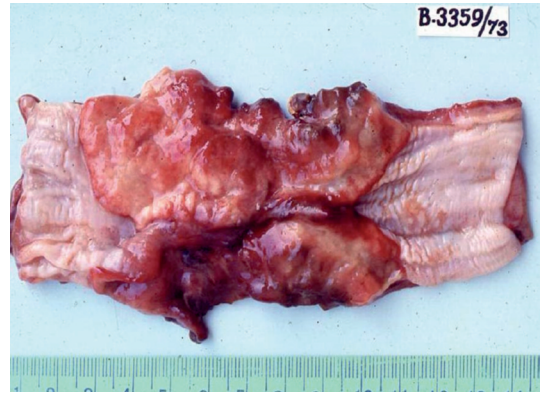
dan kaynaklanan tümör nodüllerinin varlığını açıklayabilir.⁽²¹⁾ İnvaziv tümörlerin makroskopik görünümü (Resim 1A-B-C) ekzofitik, fungatif, ülseratif veya infiltratif olarak sınıflandırılabilir.^(1, 22) Neoadjuvan radyokemoterapi ile tedavi edilen hastalarda, tümör tamamen regrese olabilir, ülserovegetan-fungatif tümöral kitle, erozyon ve tabanındaki fibrozis, hyalinizasyon, kalsifikasyon vb. ile yer değiştirilebilir.⁽²³⁾



Resim 1 A: Özofagusta erode plak yapan tümöral oluşum.



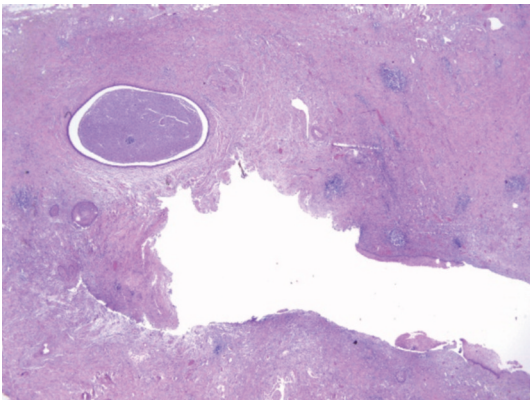
Resim 1 B: Özofagusta fungatif kitle yapan tümöral oluşum.



Resim 1 C: Özofagusta ülseroinfiltratif kitle yapan tümöral oluşum.

Mikroskopik Özellikler

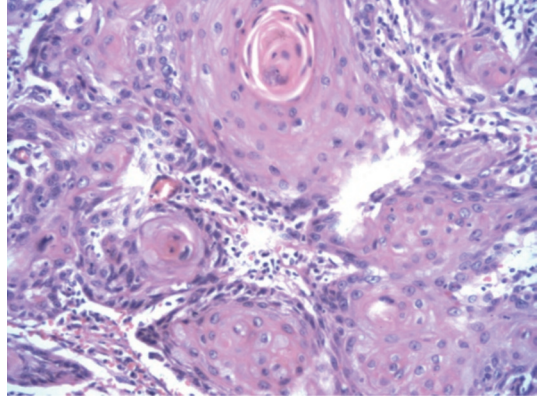
Yüzeysel invaziv tümörler, displastik epitelin, lamina propria, muskularis mukozaya veya submukozaya izole hücreler veya minimal desmoplastik yanıtla uzandığı düzensiz çıkıntılardan oluşur. Mukozal ve submukozal lenfatik invazyon nadir değildir ve intramural invazyon durumunu açıklar. İnvaziv karsinomlar, özofageal duvar boyunca, ya infiltratif paternde ya da ekspansif büyüme paterni ile yayılır. Lenfositik bir infiltrat tümörü çevreleyebilir.⁽²⁴⁾ Skuamöz hücreli karsinomlar, iyi-kötü arasında bir dizi diferansiyasyon gösterir. İyi diferansiyasyonlu tümörler, skuamöz epitel en iyi taklit eden tümörlerdir (Resim 2A-B). Orta derecede diferansiyasyonlu tümörler, skuamöz hücreli karsinomların yaklaşık üçte ikisini oluşturur. Genellikle düzensiz nest-yuva ve trabeküler paternde olup fokal keratinizasyon gösterebilirler. Az diferansiyasyonlu tümörler, keratinizasyon göstermez, ekspansif veya infiltratif büyürler ve büyük, pleomorfik hücreler içerebilirler. Skuamöz hücreli karsinomlar yaygın olarak tek bir tümör içerisinde farklı derecelerde diferansiyasyon gösterebilirler. Fokal glandüler veya müsinöz diferansiyasyon olguların %20'sinde görülür.⁽²⁵⁾ Tümörün glandüler ve skuamöz komponentleri birbiriyle içiçe ise, adenoskuamöz karsinom olarak nitelendirilir. Fokal nöroendokrin veya küçük hücreli diferansiyasyon da görülebilir.⁽²⁶⁾ Özellikle az diferansiyasyonlu olgularda, küçük biyopsi örneklerinde ve neoadjuvan kemoradyoterapi görmüş hastalarda tanıda immunhistokimyasal çalışmalar yararlı olabilir. Tümör geniş spektrumlu keratinler ile pozitifdir. Çoğu durumda hem CK7 ve hem CK20 negatif olabileceği gibi fokal pozitiflikler görülebilir.⁽²⁷⁾



Resim 2A: İyi diferansiyasyonlu skuamöz hücreli karsinom.

Moleküler Özellikler

Moleküler düzeydeki en yaygın değişiklikler, hücre döngüsü düzenleyici proteinlerin (örneğin tümörlerin %50'sinde siklin D1) aşırı ekspresyonu ve tümör supresör proteinlerinin inaktivasyonu veya kaybıdır (örneğin



Resim 2B: Neoadjuvan terapi görmüş skuamöz hücreli karsinomda rest tümör, terapiye sekonder değişiklikler (fibrozis, nekroz, hyalinizasyon)

%80 vakada p16). Tütün, alkol ve diyet gibi çevresel risk faktörlerinin, DNA'da mutasyon meydana getirdiği bilinmektedir. Bu tümörlerin çoğu, aynı zamanda yüksek epidermal büyüme faktörünün (EGFR) reseptör düzeylerini de ifade ederler. TP53'ün inaktive edici mutasyonları ve artan hücre proliferasyonu gibi değişikliklerin, neoplastik progresyonda erken ortaya çıktığı ve skuamöz displastik prekürsörde sıklıkla saptanabileceği gösterilmiştir.^(28, 29)

Ayrıcı Tanı

Skuamöz hücre displazisi, özofajit ile ilişkili reaktif değişikliklerinden ayırt edilmelidir. Yeniden oluşan skuamöz epitelde nükleer büyüme, hiperkromazi görülebilmemesine rağmen, displaziden farklı olarak kromatin tipik olarak ince ve homojendir, nükleolus küçük ve normal şeklindedir ve anormal mitoz göstermezler. Benign, non-neoplastik teşhis için esas olan, skuamöz epitelin polaritesini korumasıdır. Mukozal inflamasyon sıklıkla reaktif skuamöz epitele eşlik eder ve inflamasyon varlığında displazi teşhisi dikkatli yapılmalıdır. Epitel değişiklikleri displazi öne sürmek için yeterli olduğu, ancak iltihap nedeniyle reaktif bir sürecin dışlanamadığı biyopsi örneklerinde "displazi için belirsiz" tanısı uygundur. Bu gibi olgularda, altta yatan özofajitin tedavisinden sonra izlem biyopsileri sıklıkla tanısal belirsizliğin çözümüne yardımcı olur. p53 ile güçlü nükleer boyama ve Ki67 ile artmış proliferasyon, problemlili vakalarda displazi teşhisini destekleyebilir.⁽³⁰⁾ Kemoterapi veya radyoterapi alan hastalardaki biyopsi örneklerinde skuamöz epitel, büyümüş hiperkromatik çekirdeklerle belirgin derecede atipi içerebilir. Bu nedenle hastanın klinik öyküsünün bilinmesi kritik önem taşır.

In situ neoplazi (displazi) ile invaziv skuamöz hücreli karsinom arasındaki ayrım, endoskopik küçük biyopsi-

lerde zor olabilir. İnvaziv karsinomun aksine, skuamöz displazide, düzenli bir bazal membran ve yüzeydeki epitel ile bağlantılı papillalar mevcuttur. İnfiltratif patern ve desmoplastik stroma görülmez. Bununla birlikte, Batılı ülkelerde patologlar tarafından “yüksek dereceli displazi” olarak düşünülen birçok lezyona, Japon patologlar tarafından sadece nükleer özelliklere dayalı olarak “karsinom” teşhisi konulabilir.⁽³¹⁾ İnvaziv skuamöz hücreli karsinom, psödoepitelyomatöz hiperplazi ve psödivertiküloz gibi non-neoplastik lezyonlardan ayırılmalıdır. Patolojik olarak, bu lezyonlar infiltratif büyüme paterninin olmaması, eşlik eden displastik skuamöz epitel özelliklerinin bulunmaması ile invaziv karsinomdan ayırtebilirler.

Az diferansiye karsinomların mikroskopta skuamöz diferansiasyonunun tanımlanması güç olabilir. Bu durumda melanom, lenfoma vb gibi tümörler de ayırıcı tanıya girer. İmmunhistokimyasal olarak uygulanan sitokeratin pozitifliği, melanositik ve lenfoid belirteçler ile negatif reaksiyon, bu alternatif tanıları ortadan kaldırmaya yardımcı olabilir. Bazı hastalarda, pulmoner skuamöz hücreli karsinom özofagus duvarına invazyon yapabilir ve primer özofageal tümörle karıştırılabilir. Tümöre uzak mukozada görülen skuamöz displazi, tümörün özofageal kaynaklı olduğunu kanıtlayabilir. Buna ek olarak, akciğer skuamöz hücreli karsinomlarının yaklaşık % 10-20’si TTF-1 ile pozitifken, özofagus skuamöz hücreli karsinomları immün reaksiyon göstermemektedir.⁽³²⁾

Prognoz ve Tedavi

Endoskopik biyopsi ile yüksek dereceli displazi tanısı alan hastaların %30’unda, daha sonraki endoskopik rezeksiyonlarda invaziv skuamöz hücreli karsinom görülebilir. Bununla birlikte, önceki biyopsilerinde displazi olan hastalarda, takip biyopsisinde displazi gerileyebilmekte veya kaybolabilmektedir. Bu nedenle, skuamöz displazi tanısı konan hastalarda, öncelikle senkron invaziv skuamöz hücreli karsinomu dışlamak ve izlemde erken invaziv tümörün gelişimini saptamak için, kapsamlı endoskopik muayene ve biyopsi gereklidir. Kitle ya da ilişkili karsinom olmaksızın düşük dereceli displazi çoğu kez tekrarlanan biyopsilerle ve sürveyansı sürdürerek idare edilebilir.⁽³³⁾ Skuamöz hücreli karsinomlar özofageal duvar boyunca dikey invazyon gösterirler. Bölgesel lenf nodu metastazı, tanı anında hastaların yaklaşık % 60’ında mevcuttur ve lenf nodu pozitifliği oranı, invazyon derinliği ile koreledir.⁽¹⁾

Genel olarak, skuamöz hücreli karsinom için 5 yıllık sağkalım oranı yalnızca % 10’dur, ancak özofajektomi uygulanan hastalar için % 30 ila % 40’a yaklaşır.⁽³⁴⁾ En önemli prognostik faktör, Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) TNM sınıflandırma sistemine göre tümör evresidir. (Tablo 1, 2)

Yüzeyel tümörlerde görülen sağkalım oranları, tümörü muskularis propriaya ve adventisyaya kadar uzanan hastalarda düşmektedir. Neoadjuvan kemoradyoterapi alan hastalarda lenf nodu metastazı varlığı, rezidüel tümör varlığı azalmış sağ kalım ile korelasyon gösterir.

Tablo 1: TNM evrelemesi.⁽¹⁾

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Yüksek dereceli displazi
T1	Lamina propria, muskularis mucoza veya submukoza invazyonu
T1a	Lamina propria veya muskularis mucoza invazyonu
T1b	Submukoza invazyonu
T2	Muskularis propriya invazyonu
T3	Adventisy invazyonu
T4	Tümöre komşu yapıların invazyonu
T4a	Plevra, perikard, v. azigos, diyafram veya periton invazyonu
T4b	Aorta, vertebra gövdesi, trakea vb. komşu yapılarla invazyon.
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1- 2 adet bölgesel lenf nodu metastazı
N2	3-6 adet bölgesel lenf nodu metastazı
N3	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı
Uzak Metastaz (M)	
MX	Uzak metastaz değerlendirilemez
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
Histolojik Grade (G)	
GX	Grade değerlendirilemez
G1	İyi diferansiye
G2	Orta derecede diferansiye
G3	Az diferansiye, undiferansiye

Tablo 2.

TÜMÖRÜN YERLEŞİM YERİ			
ANATOMİK BÖLGE	ADI	ANATOMİK SINIR	CM
SERVİKAL	Üst	Hipofarenks-sternal çentik	15-20
	Üst	Sternal çentik-v.azigos	20-25
TORASİK	Orta	V. azigos alt sınırı- v. pulm. Inf.	25-30
	Alt	V. pulm. Inf alt sınırı- özofagogastrik bileşke	30-40
	Alt	özofagogastrik bileşke-bileşkenin 2 cm distali	40-45
ABDOMİNAL	Özofagokardiyak bileşke/kardia	özofagogastrik bileşke-bileşkenin 2 cm distali	40-45

Skuamöz Hücreli Karsinomun Varyantları

Bazaloid Skuamöz Hücreli karsinom

Klinik Özellikler

Bazaloid (skuamöz) karsinom, skuamöz hücreli karsinomun sık karşılaşılan bir varyantıdır. Özofagus bazaloid skuamöz karsinomlarının gerçek insidansı bilinmemekle birlikte, skuamöz hücreli karsinomların %1-11’ini temsil ettiği bildirilmiştir.⁽³⁵⁾ Konvansiyonel skuamöz hücreli karsinomlar gibi disfaji ve kilo kaybı olan yaşlı erkeklerde görülebilir.

Patolojik Özellikler

Bazaloid skuamöz karsinomlar, sıklıkla ülser ve darlık oluşturan büyük, hantal, fungal tümörlerdir. Genellikle orta ve distal özofagusta görülürler.

Mikroskopik olarak, bazaloid bileşen tümörün %5-%90'ını oluşturur ve merkezi nekrotik solid kitleler, kribriiform, trabeküler paternler gösterir. Periferik palizatlanma gösterir. İn situ karsinom sıklıkla ana tümöre eşlik eder. Buna ek olarak, adenokarsinom, küçük hücreli karsinom, veya bazen de iğsi hücreli karsinom bazaloid skuamöz hücreli karsinom ile birlikte bulunabilir. İmmünohistokimya ile bazaloid karsinomlar tipik olarak keratinler ile zıttı boyanır. p63, nöroendokrin işaretleyiciler, nöron spesifik enolaz ve S100 negatiftir. Bazal hücreler CK14 ve CK19⁽³⁵⁾ ile güçlü bir şekilde pozitifdir. Moleküler düzeyde, bazaloid karsinomlar klasik skuamöz hücreli karsinoma, özellikle siklin D1'in ve p53 ve retinoblastoma (RB) tümör baskılayıcı genlerin değişim sıklığı açısından benzerdir.⁽³⁶⁾ Ancak bu tümörler HPV negatiftir.⁽³⁷⁾

Ayrıcı Tanı

Bazaloid karsinomun ayırıcı tanısında konvansiyonel skuamöz hücreli karsinom, adenoid kistik karsinom ve nöroendokrin karsinom (NEK) bulunur. Adenoid kistik karsinomun bazal hücreleri, p63, S100 ve aktin ile güçlü bir şekilde boyanırken, bazaloid karsinomun bazal hücreleri tipik olarak CK14 ve CK19 için pozitifdir.^(38, 39) NEK ayırıcı tanısı ise immünohistokimyasal olarak kromogranin, sinaptofizin, veya CD56 ile desteklenmelidir.

Prognoz

Basaloid skuamöz karsinom, saf skuamöz hücreli karsinoma benzer prognoz taşıyan oldukça agresif bir tümördür.⁽⁴⁰⁾

Karsinosarkom

Klinik Özellikler

Polipoid karsinom, iğsi hücreli karsinom ve sarkomatoid karsinom olarak da bilinen karsinosarkom, ilk olarak Virchow tarafından 1865'te tarif edilmiştir; özofagus karsinomlarının yaklaşık %2'sini oluşturur. Skuamöz hücreli karsinoma benzer şekilde, ağırlıklı olarak orta yaş ve üzeri erkeklerde siktir. Tipik ekzofitik intraluminal büyüme paterni nedeniyle, ilk semptomları genellikle özofageal obstrüksiyonla ilişkilidir.⁽⁴¹⁾

Patolojik Özellikler

Bu tümörler büyük boyutlara kadar büyüyebilir ve genellikle orta ve distal özofagusu tutar. Lezyonların %80'i polipoiddir ve ekzofitik büyüme paternine sahiptir.

Mikroskopik olarak, tümör epitel ve iğsi hücre veya diğer mezenkimal elementlerin bir kombinasyonu ile karakterizedir. Epitelyal eleman tipik olarak iyi diferansiyel skuamöz hücreli karsinomdur. Sarkomatöz bileşen genellikle yüksek dereceli iğsi hücreli sarkomdur. Bununla birlikte, osteosarkomatöz, rabdomiyosarkomatöz veya kondrosarkomatöz farklılaşma da mevcut olabilir.

İmmünohistokimyasal olarak, epitelyal bileşen tipik olarak keratin, sarkomatöz bileşen ise vimentin pozitifdir.⁽⁴²⁾

Ayrıcı Tanı

Özofagus karsinosarkomları, özofagusun primer sarkomları ile özofagusa invaze olmuş veya metastaz yapmış olan sarkomlardan (örn., Liposarkom, leiomyosarkom) ayrılmalıdır. Tümörün paterninin tanınması, malign veya premalign epitelyal elementlerin varlığı karsinosarkom tanısını kuvvetle desteklemektedir. Tümörden yoğun örneklemeye yaparak bu özellikleri aramak gereklidir. Bifazik malign mezotelyomalar özofagusa invaze olabilir ancak bunlar uygun klinik öykü ve mezotelyomanın immünofenotipiyle (CK7, mezotelin, WT-1 ve kalretinin pozitif; CEA ve Leu-M1 negatif) karakterizedir.⁽⁴³⁾

Prognoz

Karsinosarkomlar potansiyel olarak agresif tümörlerdir. Bununla birlikte, kısmen ekzofitik büyümeleri nedeniyle erken evrede tespit edilen bu tümörlerin genel sağkalım oranı skuamöz hücreli karsinomdan daha iyidir. Sarkomatöz Bileşen genellikle daha agresif bir biyolojik davranış sergiler ve metastaz için daha yüksek bir eğilim gösterir.⁽⁴⁴⁾

Verrüköz Skuamöz Hücreli Karsinom

Klinik Özellikler

Özofagusun verrüköz karsinomu, ilk olarak 1948'de Ackerman tarafından ağız boşluğunda tanımlanan, oldukça nadir bir düşük dereceli malign neoplazmdır. Etiklenen hastalar 36 -76 yaş aralığında, erkek ağırlıklıdır. Bu tümörler, semptomların başlangıcından önce, çok büyüyebilirler. Şikayetler genellikle disfaji, kilo kaybı, öksürük ve hematemesdir. Patogenezde kostik yaralanma, akalazyza, liken planus, divertiküler hastalık ve GÖR tanımlanmıştır.^(45, 46) HPV enfeksiyonu ile birlikte bir arada görülen kronik mukozal iritasyonun çeşitli nedenleri ile ilişkili bulunmuştur.⁽⁴⁷⁾

Patolojik Özellikler

Patolojik olarak, verrüköz karsinomlar iyi diferansiyel verrüköz/papillomatöz paternde, skuamöz hücrelerin proliferasyonudur ve sıklıkla özofagus lümeninin tama-

mını kaplar. Mikroskopik olarak, karakteristik özellikler, hafif sitolojik atipi, belirgin akantoz, hiperkeratoz, ve inflamasyondur. İnvazyonun değerlendirilmesi genellikle zordur, çünkü ekspansif büyürler. Mitozlar tümörün bazal tabakaları ile sınırlıdır. Sitolojik atipinin derecesi hafiftir. Ayrıca, fokal alanlarda matürasyon eksikliği görülebilir. Tümör-stroma bandında hafif bir inflamatuvar yanıt yaygındır.

Ayırıcı Tanı

Benign skuamöz papilloma en sık ayırıcı tanı gerektiren tümördür. Klinik ve endoskopik bulgular genellikle bu iki tümörün ayırımında yardımcıdır. Skuamöz papillomalar küçük, lokalize, lezyonlar iken, verrüköz karsinomlar daha çok özofagus duvarını tutan yayılım gösterirler. Mikroskopik olarak papillomalar koilositoz gösterebilir, submukozal büyüme veya sitolojik atipi görülmez. Küçük biyopsinde verrüköz karsinom tanısı koymak zordur çünkü her iki lezyonun yüzeysel özellikleri ayırt edilemez ve her ikisi de endoskopik bulgular bilinmediği takdirde rejeneratif epitel ile karıştırılabilir.

Prognoz

Lenf nodu metastazı nadiren görülebilir.^(48, 49) Bununla birlikte, verrüköz karsinomlar genellikle çevredeki organlarla fistüller oluşturan ve morbidite ve mortaliteye neden olabilen lokal agresif tümörlerdir.⁽⁵⁰⁾

Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom

Bu tümörler histolojik olarak nazofarenksteki karşılıkları ile aynıdır, lenfositler ve plazma hücreleri de dahil olmak üzere yoğun bir inflamatuvar infiltratla çevrelenmiş tümör görülür. Epstein-Barr virüsü etiyolojik bir ajan olarak şüphelidir. Bununla birlikte, virüs, in situ hibridizasyon, immünohistokimya ve DNA amplifikasyonu dahil olmak üzere çeşitli yöntemlerle özofagus tümörlerinin çok azında tespit edilmiştir. Bu tümörlerin klinik davranışları nadir olmalarından dolayı tam olarak anlaşılmasa da, sıradan skuamöz hücreli karsinomlardan biraz daha iyi prognoza sahip oldukları düşünülmektedir.^(51, 52)

Adenokarsinoma

Özofagus adenokarsinomları, özofageal submukozal bezlerden, bunların duktuslarından, heterotopik epitel odaklarından ve Barrett özofagusu (BÖ) zemininde gelişebilirler.^(53, 54)

Klinik Özellikler

Özofagus adenokarsinomu insidansı son yıllarda dramatik bir şekilde artmıştır. Adenokarsinom günümüzde ABD’de teşhis edilen tüm özofagus karsinomlarının

%50’sinden fazlasını oluşturmaktadır ve distal özofagusta en sık görülen tümördür. Adenokarsinomlu hastaların demografik özellikleri BÖ olan hastalara benzerdir. BÖ ile ilişkili adenokarsinom, ağırlıklı olarak yaşlı erkekleri etkiler. En sık şikayetler progresif disfaji, odinofaji, kilo kaybıdır.⁽⁵⁵⁾

Patogenez ve Risk Faktörleri

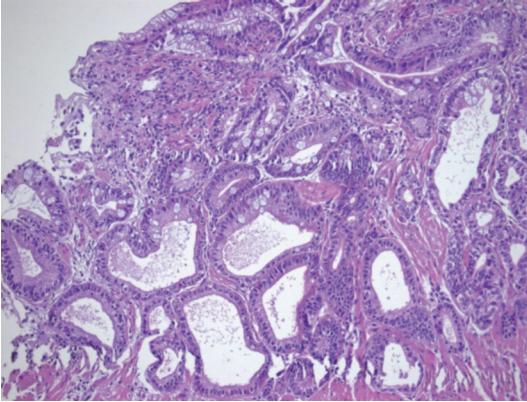
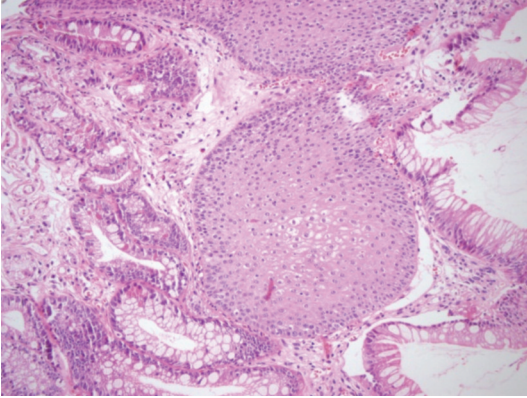
BÖ adenokarsinom için risk faktörüdür. GÖRH olan hastaların yaklaşık %6 -%12’sinde BÖ gelişir.^(56, 57) Obezite, normal vücut kitle indeksi ile karşılaştırdığında büyük olasılıkla GÖRH ve BÖ ile ilişkisi nedeniyle, adenokarsinom gelişme riskinin yaklaşık dört kat arttığı bildirilmektedir. Tütün kullanan kişilerde ise adenokarsinom gelişme riski skuamöz hücreli karsinom için gözlemlenen seviyelere yaklaşmamaktadır. BÖ’lu hastalarda genel adenokarsinom prevalansının çalışmalarda %5-%28 olduğu tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, BÖ’lu hastalarda adenokarsinom ile ilgili çalışmaların çoğu retrospektiftir ve riskin büyüklüğü abartılmıştır.⁽⁵⁸⁾ Yeni çalışmalar BÖ hastalarının genel popülasyona kıyasla adenokarsinom gelişimi için yaklaşık 11 kat artmış risk taşıdığını ileri sürmektedir.⁽⁵⁹⁾ Gerçekten de BÖ’lu hastaların sadece küçük bir yüzdesi prospektif olarak izlendiğinde adenokarsinom gelişir.⁽⁶⁰⁾ Adenokarsinom riskini artıran faktörler arasında BÖda displazi varlığı, derecesi ve yaygınlığı; DNAda anöploid varlığı, ve hiatus hernisidir.⁽⁶¹⁾ Tütün kullanımı da BÖ hastalarında malignite gelişme riskine katkıda bulunur.⁽⁶²⁾

İntestinal metaplazi geleneksel olarak BÖ’nu tanımlamak için kullanılmasına rağmen, kolumnar özofageal segmentlerden alınan biyopsi örnekleri goblet hücrelerinden yoksun, nonmetaplastik alanlar içerebilir ve bu alanların neoplastik progresyon ile ilişkili genetik değişiklikler barındırdığı bulunmuştur. Çalışmalarda, intestinal metaplazi ve/veya glandüler mukozaya sahip olan ve olmayan özofagus biyopsi örneklerinin adenokarsinom riskinin benzer olduğunu bulmuştur.⁽⁶³⁾

Barret Özofagusunda Displazi

Özofageal adenokarsinomların çoğunda olmasa bile, BÖ’lu hastalarda, premalign veya displastik lezyonların progresyonu ile ilişkili pek çok kanıt vardır. BÖ’deki displazi, lamina propriya invazyonu olmaksızın, kolumnar epiteldeki neoplastik değişiklik olarak tanımlanır. Displazi türleri arasında intestinal veya “adenomatöz”, foveolar (gastrik), serrated ve mikst displaziler bulunur (Resim 3A-B). Bazı tipler belirgin sitoplazmik farklılaşma göstermez ve “nonadenomatöz” olarak adlandırılır. Displastik BÖ düşük dereceli veya yüksek dereceli olarak sınıflandırılır. Displastik epitel villiform yapılanma,

papiller değişiklikler, kalabalıklaşma ve düzensiz glandlar oluşturabilir veya normal olabilir. Bozulmuş yapısal özelliklere ek olarak sırt sırta duran glandlar, artan tomurcuklanma, kripterin dallanması ve kribriform değişiklikler görülebilir. Sitolojik özellikler arasında azalmış müsin üretimi, nükleer hiperkromazi ve pleomorfizm, nükleer kutup kaybı, artan N: C oranı, anormal mitotik figürlerle mitoz artışı sayılabilir.⁽⁶⁴⁾



Resim 3A: Barret özofagusu, intestinal metaplazi. 3B: Barret özofagusu, displazi.

Moleküler Özellikler

Epitelyal malignitelerin çoğuna benzer şekilde, özofageal adenokarsinomlar, genomik instabilite gösterir. En yaygın olanlar arasında, tümör baskılayıcı proteinler p16, p27, p53, adenomatöz polipozis coli (APC) geni ve siklin D1'in aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu yer alır. Azınlık bir grupta büyüme faktörü reseptörü EGFR, ERBB2 / HER2 ve MET için genlerin amplifikasyonu, önemli terapötik sonuçlara sahiptir. p16'nın down regülasyonu, p53 mutasyonu ve siklin D1'in upregülasyonu, displazi başlangıcından önce bile meydana gelen erken anormalliklerdir. BÖ hastalarının displazi veya karsinom başlangıcından önce metilasyon, heterozigozite kaybı (LOH) veya p16'daki mutasyonlar gözlemlenmiştir.^(65, 66, 67, 68)

Patolojik Özellikler

BÖ ile ilişkili adenokarsinomlar, özofagusun distal üçte birinde bulunurlar. Distal tümörler sıklıkla proksimal mideye uzanım gösterirler. Eğer tümörün merkezi özofagogastrik bileşkenin (GÖB) 2 cm distalindeki bantta yer alıyorsa, bu adenokarsinomlar özofagus lokalizasyonlu olarak evrenirler.⁽⁶⁹⁾

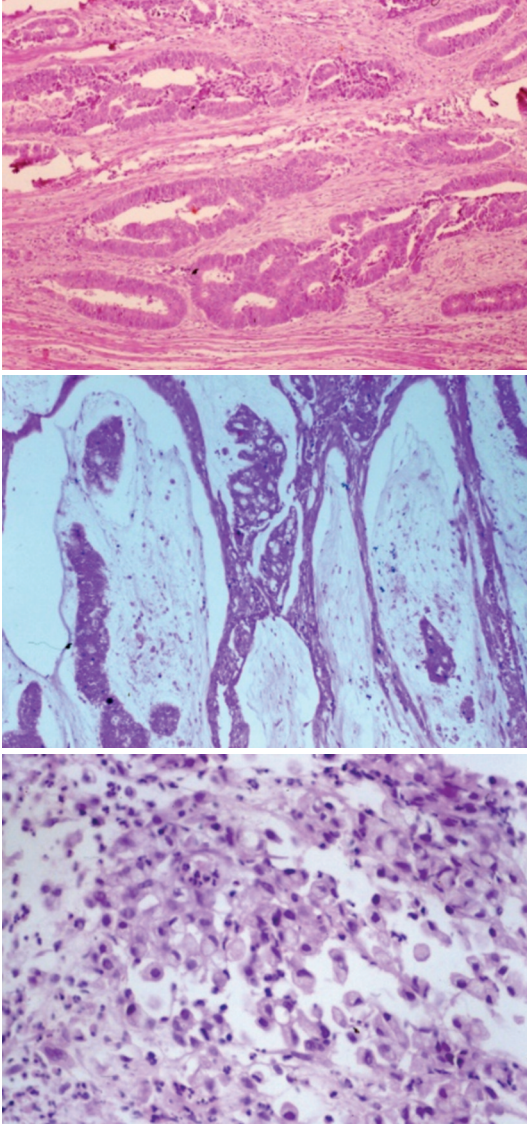
Polipoid, flat, fungatif, ülseratif veya infiltratif olarak görülebilirler. Erken karsinomlar makroskopik olarak görülmeyebilir veya sadece hafifçe düzensiz, deprese veya kabarıklık plak lezyonlar şeklinde görülebilirler. Difüz-infiltratif tümörler nadirdir. Büyük tümörler, altta yatan ya da komşu Barrett mukozasını yok edebilir. Ayrıca, neoadjuvan radyokemoterapi ile tedavi edilen hastalarda, rezeksiyon örneklerinde çok az tümör kalıntısı görülebilir veya tümör tamamen regrese olabilir.^(70, 71, 72, 73)

Mikroskopik Özellikler

Skuamöz hücreli karsinomlar gibi adenokarsinomlar da tipik olarak özofagus duvarında yayılır ve bölgesel lenf nodlarına metastaz yaparlar. İyi- orta derecede ya da az diferansiye olabilirler. Bir tümörde, farklı diferansiyasyon alanları görülebilir ve bu durumda en yüksek dereceli diferansiyasyon prognostik amaçlı kayda geçmelidir.⁽¹⁾ İyi diferansiye karsinomlarda tümörde (%95) glandüler patern hakimdir (Resim 4A). Orta derecede diferansiye karsinomlarda %50-%95 oranında glandüler patern görülür. Az diferansiye karsinomlar (%5-%49'u glandlardan oluşur) sıklıkla özofagus duvarını yaygın bir şekilde ve genellikle belirgin bir desmoplastik stroma ile karakterizedir. Tümör hücreleri, solid, trabeküler, glandüler paternde olabilir. Pleomorfik hücreler eşlik edebilir. İnfiltratif tümörler, yüzeyde yassı epitel içerebilir. Paneth hücreleri ve endokrin hücreleri gibi diğer intestinal hücre tipleri, %20'ye varan oranlarda görülebilir.

Adenokarsinomların yaklaşık %5-%10'unda ekstrasellüler müsin gölleri görülebilir. Diğer %5'lik bir grup, taşlı yüzük hücrelerini içerebilir (Resim 4B-C). Tüm bu tümörlerde eşlik eden nöroendokrin diferansiyasyon görülebilir.⁽⁷⁴⁾

Neoadjuvan kemoradyoterapi ile tedavi edilen hastalarda, rezidü tümör sadece izole tümör hücreleri şeklinde olabileceği gibi ülser, yoğun fibrozis veya musin gölleri ile ilişkili kümeler halinde de görülebilir. Bu hücreler pleomorfik olabilir. Bazen bu hücreleri, reaktif mezokimal hücrelerden ayırt etmek zor olabilir. Keratinler ile immünohistokimyasal reaksiyon genellikle yardımcı olur. Komplet regrese bir tümörün tek kalıntısı, asellüler müsin gölleri olabilir.^(72, 73)



Resim 4 A: İyi diferansiye adenokarsinom B: Müsinöz adenokarsinom C: Taşlı yüzük hücreli karsinom

Özel Çalışmalar

Özofageal adenokarsinom tanısı koymak için özel çalışmalar genellikle gerekli değildir. Ancak bazen az diferansiye tümörlerin tanınmasında, neoadjuvan tedaviden sonra rezidüel tümörün belirlenmesinde veya primer özofagus tümörlerinin metastazlardan ayırılmasında yararlı olabilirler. Tümör hücrelerindeki veya zemindeki müsin müskarmin, dPAS ve Alsian mavisini ile pozitifdir, ancak az diferansiye tümörlerde sitoplazmik boyanma olmayabilir. Vakaların yaklaşık %70-%90'ında CK7 ile pozitif, CK20 ile negatif reaksiyon görülür.152 CDX2 için reaktivite, %34-%70 vakada mevcuttur. TTF-1 negatiftir. Kromogranin gibi nöroendokrin belirteçler ile pozitiflik vakaların % 20-%50'sinde bulunabilir.^(75, 76)

Ayrıcı Tanı

Adenokarsinom tanısı ile ilgili zorluklar, yüksek dereceli displazi, intramukozal veya invaziv karsinom arasındaki farkın kesin olmadığı, endoskopik biyopsi örneklerinin değerlendirilmesinde ortaya çıkmaktadır.

Neoadjuvan kemoradyoterapi ile tedavi edilen hastalar için, sitokeratin ile görülen immün reaksiyon, tedavi etkisi altındaki tümör hücrelerini mezenkimal hücrelerden ayırmak için gerekli olabilir.

Bazı hastalarda metastaz olasılığını dışlamak gerekli olabilir. Karsinoma bitişik BÖ ve displastik epitel varlığı, normal olarak tümörün özofagustan kaynaklandığına dair kanıt olarak kabul edilir. Ek olarak, primer özofageal adenokarsinomlar, akciğer ve meme için kullanılan antikolar ile reaksiyon göstermez.^(77, 78)

Prognoz ve Tedavi

Özofageal adenokarsinomlarda en önemli prognostik faktör AJCC TNM patolojik evresidir. Mukoza veya submukoza sınırlı tümörleri olan hastalar, %80-%100'lük 5 yıllık sağkalım oranına sahiptir, bu oran, muskularis propriaya invaze tümörleri olan hastalar için %10-%20'dir. Lenf nodu metastazı azalmış sağkalım ile ilişkilidir.⁽⁷⁹⁾ Özofageal adenokarsinomların çoğunluğu, ilk tanı sırasında muskularis propriaya yayılmıştır. İleri evre tümörler doğrudan mediastene, aorta veya mideye yayılabilir ve karaciğere, akciğerlere ve gastrointestinal sistemin diğer bölümlerine uzak metastaz yapabilir. Lenf nodu metastazı olasılığı tümör derinliği ile ilişkilidir.^(80, 81)

Tümör tipine bakıldığında, müsinöz veya taşlı yüzük hücre histolojisinin daha kötü genel sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, preoperatif kemoradyoterapi uygulanan hastalar için tam regresyonun iyi prognostik faktör olduğu bulunmuştur.⁽⁸²⁾ Erken evre tümörlerde daha yüksek tümör derecesinin prognostik olarak yararlı olduğu bulunmuştur ve en son AJCC evresi gruplarına dahil edilmiştir.⁽⁶⁹⁾ Lenfovasküler invazyon ve çevresel marjin tutulumu gibi diğer histolojik parametreler de sağkalımın olumsuz belirleyicileridir.⁽⁸³⁾ Son olarak, agresif tümör davranışının, p27 kaybı gibi bazı moleküler değişiklikler ve ERBB2 / HER2, MET veya EGFR'nin amplifikasyonu ile ilişkili olduğu ve bu nedenle seçilmiş hastalarda potansiyel hedefli kemoterapi için umut verici yeni bir alanı temsil ettiği bilinmektedir.

Ayrıca, preoperatif olarak neoadjuvan terapi alan ve uzak bölgelere metastaz yapmamış adenokarsinomlar özofagektomi ile tedavi edilir. Neoadjuvan kemoterapi veya radyoterapi, rezektabiliteyi iyileştirmek için bir

araç olarak savunulmuştur ve tek başına cerrahi ile kıyaslandığında sağkalım yararı göstermiştir.⁽⁸⁴⁾ Erken (intramukozal) adenokarsinom veya şüpheli invazyonda, uzmanlaşmış kanser merkezlerinde yapılan endoskopik mukozal rezeksiyon bir tedavi seçeneğidir.⁽⁸⁵⁾

**Adenokarsinomun Varyantları

Barret Özofagusu ile İlişkisi Olmayan Adenokarsinom

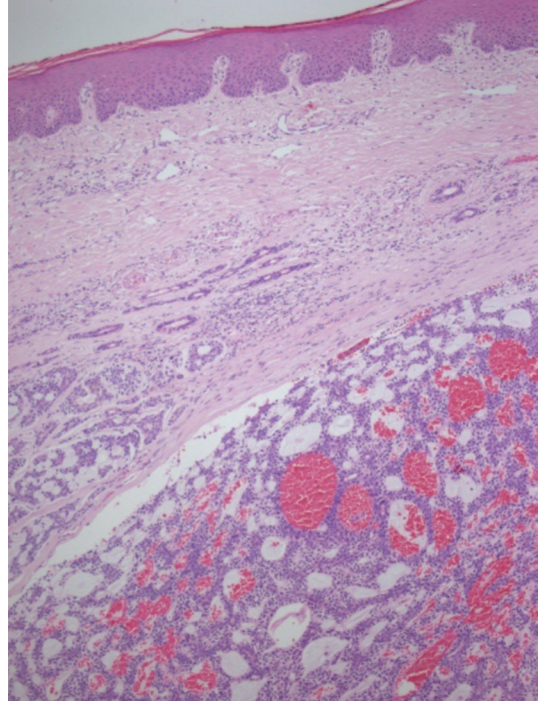
BÖ ile ilgisi olmayan özofageal adenokarsinomlar gastrik heterotopi odaklarından ya da submukozal gland/duktus sisteminden kaynaklanırlar. Klinik olarak, hastalar orta yaşlıdır ve disfajiye bağlı semptomlar görülür. Bu tümörler, BÖ'un eşlik ettiği adenokarsinoma morfolojik olarak benzemesine rağmen, bu tanı tümörün proksimal lokalizasyonu ve tümör ile gerçek GÖB arasındaki Barrett epitelinin yokluğu tarafından belirlenir. Nadir görülme sıklığı nedeniyle biyolojik davranış hakkında çok az şey bilinmektedir.

Skvamöz ve Glandüler Komponente Sahip Mikst Karsinomlar

Mikst skuamöz ve glandüler yapıya sahip karsinomlar yani kompozit tümörler; adenoakantomlar, adenoskuamöz karsinomlar ve mukoepidermoid karsinomlar olarak adlandırılmıştır. Bu durum bazal tabakada bir multipotent epitelyal progenitör hücrenin neoplastik transformasyonu ile açıklanmaktadır. Literatürde, net tanı kriterleri tanımlanmadığı için isimlendirme tutarsızdır. Örneğin, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırması, mukoepidermoid karsinomu, skuamöz ve glandüler paternlerin "yakın" karışımından oluşan bir tümör olarak tanımlamakla birlikte, adenoskuamöz karsinomu iki paternin birbirinden ayırdedilebildiği fakat "birbirine karışmış-içiçe" bir tümör olarak tanımlamaktadır.^(86, 87)

Adenoid Kistik Karsinom

Özofagusun gerçek adenoid kistik karsinomları oldukça nadirdir. Histolojik ve immünofenotipik olarak tükürük bezi tipi adenoid kistik karsinomlar ile özdeşler. Bu tümörler submukozada iyi sınırlı, solid nodüller oluştururlar. Adenoid kistik karsinom iki farklı hücre popülasyonundan oluşur: duktal epitel ve bazal myoepitelyal hücreler (Resim 5). İmmünohistokimyasal olarak, duktal epitelde güçlü keratin reaksiyonu görülürken, bazaloid hücreler S100, aktin ve vimentin pozitifliği gösterirler. Başlıca tanısız zorluk, adenoid kistik karsinomun bazaloid skuamöz hücreli karsinomdan ayırt edilmesidir. Nadiren metastaz yapan tümörlerdir.⁽⁸⁸⁾



Resim 5: Özofagusta submukozal tükürük bezlerinden kaynaklanan adenoid kistik karsinom

Nöroendokrin Neoplaziler

Gastrointestinal sistemdeki diğer lokalizasyonlarda olduğu gibi, özofagusun nöroendokrin neoplazmaları, tanım olarak, nöroendokrin diferansiyasyon gösteren hücrelerden oluşur. Oldukça nadirdirler. Klinik sitomorfolojik özelliklerine ve histolojik derecelerine göre sınıflandırılırlar.^(1, 89, 90) (Tablo 3)

Tablo 3.

NETlerde Histolojik Özellikler	GRADE I	GRADE II	GRADE III	
			BÜYÜK HÜCRELİ	KÜÇÜK HÜCRELİ
Mitoz (per 10 HPF)	<2	2-20	>20	>20
Nekroz	-	+/-	++	++
Nukleer pleomorfizm	-	-	++	+
Nukleer molding	-	-	-	++
Nukleol	-	+/-	++	-
Sitoplazma	+	+	+	-
Mikst SCC veya adenokarsinom	-	-	+/-	+/-

İyi Diferansiye Nöroendokrin Tümörler (Grade I-II)

Özofagusun iyi diferansiye nöroendokrin tümörleri (NET) oldukça nadirdir. Genellikle izole polipoid tümörler olarak tesadüfen saptanırlar. Histolojik olarak gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinde görülenler ile benzer özelliktedirler. Grade II özofageal NETler, li-

teratürde, değişken isimlendirme ve histolojik kriterler nedeniyle yetersiz tanımlanmıştır; bu nedenle, davranışları yeterince anlaşılammıştır, ancak iyi diferansiye (grade I) tümörler ve az diferansiye karsinomlar (grade III) arasında sınıflandırılmaktadırlar.

Nöroendokrin Karsinom (Grade III)

Genel olarak, nöroendokrin karsinomlar (NEK) düşük dereceli NETlerden daha yaygındır, ancak yine de tüm özofagus malign neoplazmalarının yaklaşık %1'ini oluştururlar.⁽¹⁾ NEKların yaklaşık %70'i büyük hücre tipindedir. Bu tümörler en sık orta yaş-yaşlı, erkek hastalarda, distal özofagus yerleşimlidir. Hastalarda disfaji veya obstrüksiyon belirtileri görülür. Yüksek proliferatif orana (>%20 Ki67) ve / veya yüksek mitoz (> 20/10 BBA) sahiptirler. Tümör nested-yuva ve/ veya asiner paternde büyür. Küçük hücreli karsinomlarda tümör hücreleri küçük hücreli akciğer karsinomlarındaki gibi küçük, dar sitoplazmalı, düzensiz hiperkromatik çekirdekli, nükleoller olmayan ve nekroz ile birliktelik gösteren hücrelerdir. Büyük hücreli NEKlar az diferansiye skuamöz hücreli karsinom veya adenokarsinom ile karıştırılabilirler. Bununla birlikte, bu iki tümör türü nöroendokrin belirteçler (kromogranin, synaptofizin, CD56.) ile negatif olmalıdır.

Ayırıcı tanıda, diğer anatomik bölgelerden (örneğin, akciğer) metastaz veya invazyon dışlanmalıdır. İmmün belirteçler bu ayırmada sınırlı bir kullanıma sahiptir, çünkü TTF-1 özofageal küçük hücreli karsinomların %71'inde pozitifdir.⁽⁹¹⁾ Genel olarak, özofagus NEKları oldukça agresif neoplazmlardır. Ortalama sağkalım süresi tipik olarak 12-24 aydır.⁽⁹²⁾

Mikst Adenokarsinom/Nöroendokrin Karsinom

Daha önce tartışıldığı gibi, bazı özofagus maligniteleri çoklu hücre diferansiyasyonları gösterebilir. Bir adenokarsinom ve NEK karışımı, her hücresel bileşeni en az %30 olan bir tümör olarak tanımlanan mikst adenokarsinom + nöroendokrin karsinom (MANEK), bu fenomenin bir örneğidir. Özofagus biyopsisinde NEK bulunması, başka bir malign hücre klonu olasılığını göz ardı ettirmemelidir. Bir özofagus rezeksiyonunun incelemesi, farklı alanlardan ve çok sayıda örnekleme ile yapılmalıdır.

Koryokarsinom

Özofagusun koryokarsinomu oldukça nadirdir ve her iki cinsiyetten yetişkinleri etkiler. Genellikle özofagusun distal üçte birinde yer alan geniş nekrozlu büyük, ekzofitik tümörlerdir. Mikroskopik olarak, sitotrofoblastik ve sinsityotrofoblastik dev hücrelerin karışımından oluşur. İmmunhistokimyasal olarak uygulanan Beta-HCG tro-

foblastik hücrelerde pozitifdir. Başlıca ayırıcı tanılar pleomorfik dev hücreler içeren bir mediastinal germ hücreli tümörler ve skuamöz hücreli karsinomdur. Tüm vakalarda prognoz kötüdür.

Malign Melanom

Malign melanom, epitelyal bir tümör değildir. Melanom, az diferansiye özofageal neoplazilerin ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır. Özofagus melanomları nadirdir. Bu tümörler tipik olarak yaşlı erişkinlerde ortaya çıkar ve orta ve distal özofagusu tercih ederler. Skuamöz epitelde prekürsör melanositik bir lezyon çoğu vakada mevcuttur ve bunların metastaz yerine primer tümörler olduğunu doğrular. Mukozal melanomlarda prognoz ile tümör derinliği arasında ilişki bulunmaz. Tümör hücreleri çok çeşitli morfolojiler (epiteloid, iğsi hücre, küçük hücreli) gösterir ve S100 ve HMB-45 gibi melanositik belirteçler ile pozitifdir. Sitokeratinler negatiftir. Bu tümörler, cerrahi rezeksiyondan 10 ila 15 ay sonra ortalama sağkalım süreleriyle oldukça agresiftir.^(93, 94, 95)

Pleomorfik Dev Hücreli Karsinom

Özofagusun nadir tümörlerindedir. Bu tümör immünohistokimyasal olarak sitokeratinler ile fokal olarak pozitifdir, fakat aynı zamanda histiyositik belirteç CD68 ve kromogranin, sinaptofizin gibi nöroendokrin belirteçler ile de pozitif olabilir.⁽⁹⁶⁾

Metastazlar

Özofagusa metastaz yapan primer maligniteler en sık meme ve akciğer kökenlidir, buna karşın endometriyal, over, kolorektal, prostat, renal ve melanoma metastazı vakaları bildirilmiştir.⁽⁹⁷⁾ Metastatik lezyonlar tipik olarak submukoza yerleşimli, makroskopik olarak net seçilemeyen nodüller oluştururlar, ancak büyük, tıkaçıcı kitleler de yapabilirler. Ayırıcı tanıda klinik öyküye, lezyonların dağılımına ve premalign skuamöz veya glandüler epitelin varlığına dikkat etmek gerekir. Zor durumlarda, CK7, CK20, CDX2, TTF-1, ER-PR gibi organ-spesifik belirteçlerin kullanılması, olası primer odağı belirlemek için yararlı olabilir.

Mezenkimal Tümörler

Gastrointestinal Stromal Tümörler

GIST'lerin, Cajal hücreleri (ICC) veya bu hücrelerin öncülleri arasındaki interstisyel hücrelerden ortaya çıktığı immünofenotipik çalışmalarla kanıtlanmıştır. ICC, GI sistem duvarı boyunca elektriksel yavaş depolarizasyon dalgaları üreterek ve çoğaltarak peristaltizmi koordine etmeye çalışırlar.^(99, 100) KIT (CD117), tirozin kinaz reseptörü olarak tanımlanmıştır. KİT ligandının bağlanması,

hücre proliferasyonunu modüle eden ve apoptozu inhibe eden sinyal transdüksiyon proteinlerinin fosforilasyonuna yol açar.⁽¹⁰¹⁾ GIST'lerin %80-%10'u kadarı KIT pozitif ve bu birbirini izleyen özel işlev kazanımları, GIST gelişmesinde, kurucu aktivasyona yol açarak, temel bir rol oynarlar.⁽¹⁰²⁾ GIST'ler orta yaş ve yaşlı hastalarda yaygındır. GI kanalda herhangi bir yerde ortaya çıkabilirler ancak en yaygın mide (%60)'dir. Özofagusta çok az sayıda vaka tanımlanmıştır. GIST'ler, GI traktının dışında, retroperiton, omentum veya mezenterde primer tümörler olarak da oluşabilir; Bu tür tümörler ekstraintestinal GIST olarak adlandırılır.⁽¹⁰³⁾ GIST semptomları, GI kanalın tutulum bölgesine, tümörün büyüklüğüne ve tümörün tuttuğu bağırsak duvarına bağlıdır. Çok sayıda tümör asemptomatiktir ve başka nedenlerle yapılan ameliyatlarda tesadüfen bulunurlar. En sık görülen semptomlar, karın ağrısı, bulantı, kusma, kilo kaybı ve kanamadır. Derin bir endoskopik biyopsi veya EUS sırasında alınan biyopsilerde GIST'in histolojik tanısı konabilir. Erişkinlerde GIST davranışı anatomik bölge, tümör boyutu ve mitotik aktivite ile tahmin edilebilir. Özofagus GISTlerinin çoğu yüksek risklidir. Metastazlar genellikle 2 yıl içerisinde gelişir ve metastatik yayılımın beklenen şekli karaciğerdir. Nodal metastazlar son derece nadirdir. Morfolojik olarak GISTler işsi ya da epiteloid hücreli olabilir. Stroması hyalinizasyon veya miksoid değişiklikler içerebilir. CD117 (KIT), GIST'lerin % 95'inde pozitiftir. Bir hematopoietik kök hücre markeri olan CD34, GIST'lerin yaklaşık % 70'inde pozitif olabilir. GIST 1 (DOG1), ayrıca anoktamin 1 (ANO1) olarak bilinen, kalsiyumla düzenlenmiş klorür kanalı proteinini kodlar. Karşılık gelen ANO1 / DOG1 antikoru, KIT / PDGFRA mutasyonel durumlarından bağımsız olarak GIST'lerde reaktif görünmektedir ve KIT'ye benzer bir duyarlılığa sahiptir. (yaklaşık %95)⁽¹⁰⁴⁾

Moleküler Özellikler

KIT ve PDGFRA, ligand bağlanması ve dimerizasyonunda görev yapan beş immünooglobulin benzeri halka ile bir hücre dışı ligand bağlama bölgesi içeren homolog transmembran glikoproteinlerini kodlamaktadır ve karşılıklı mutasyonları GIST'lerde tanımlanmıştır. Bu mutasyonların çoğu somatik olsa da, nadir ailelerde germline mutasyonları tanımlanmıştır.⁽¹⁰²⁾

Ayrırcı Tanı

GISTler işsi hücre morfolojisi ile düz kas tümörleri, sinir kılıfı tümörleri, inflamatuvar fibroid polipler, inflamatuvar miyofibroblastik tümörler ve intraabdominal fibromatozlar dahil GI kanalın diğer işsi hücreli proliferasyonlarından ayırt edilmelidir. Epiteloid GISTler ise, karinomlar, malign melanom, nöroendokrin tümörler vb. epiteloid maligniteler ile ayrırcı tanı gerektirir.

Leiomyom/Leiomyosarkom

Klinik Özellikler

GI sistem leiomyomlarının yaklaşık %10'u özofagusta ortaya çıkmakta, muskularis propriadan gelişmektedir. İntramural kitleler ya da polipoid kitleler oluşturmaktadırlar. Özofageal leiomyomlar tipik olarak genç erkeklerde ortaya çıkmaktadır. Özofagusta ilk semptom genellikle disfajidir.⁽¹⁰⁵⁾ Nadir olarak, özofagus boyunca çok sayıda leiomyom bulunabilir, bu durum özofageal leiomyomatosis olarak adlandırılır ve en fazla çocuklarda, ergenlerde görülür.

GI sistemin leiomyosarkomları ise nadirdir. Daha önce yayınlanmış çalışmalarda "gastrointestinal sistemin leiomyosarkomları" olarak tanımlanan birçok tümörün aslında GIST olduğu bildirilmektedir. GIST'lere benzer şekilde, bu tümörler tipik olarak daha yaşlı hastalarda ortaya çıkarlar. GI sistem içinde herhangi bir yerde meydana gelebilmelerine rağmen, bunlar en çok ince bağırsak ve kolonda tanımlanmıştır. Tümörün konumuna bağlı olarak, hastalar, disfaji, anemi ile gelebilir.⁽¹⁰⁵⁾

Makroskopik ve Mikroskopik Özellikler

Özofageal leiomyomlar 5 cm'lik bir ortalama boyutu olan, mural lokasyonlarına göre büyümeye müsait lezyonlardır.⁽¹⁰⁶⁾ Histolojik olarak leiomyomlar, kaynaklandığı bölgeden bağımsız olarak, ince uzun künt uçlu bir çekirdeğe ve parlak eozinofilik sitoplazmaya sahip işsi hücrelerin proliferasyonudur. Lezyonlar düşük veya orta derecede sellülerdir. Mitotik aktivite minimaldir.

GI leiomyosarkomları ise, lümene doğru uzanan, mural nodüller olarak karşımıza çıkarlar. Artmış mitotik aktivite ile birlikte belirgin atipi görülür. Nekroz yaygındır.⁽¹⁰⁷⁾ Bir düz kas tümöründe pleomorfizm, malignite için endişeyi artırmalıdır. Ancak, iyi örneklenmiş ve mitotik aktivite olmaksızın fokal atipi içeren bazı olgular leiomyosarkom olarak sınıflandırılmamalıdır. Bu gibi durumlarda, "belirsiz malign potansiyele sahip düz kas tümörü" tanımlaması uygun olabilir.

Özel Çalışmalar ve Moleküler Değişiklikler

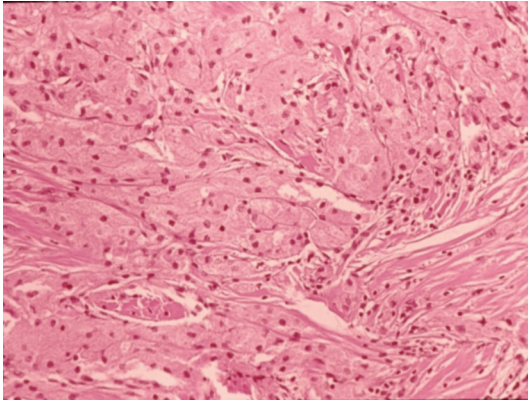
Leiomyomlar ve leiomyosarkomlar düz kas aktin, desmin ve caldesmon ile pozitiftir. S100 veya GIST markerleri KIT, DOG1 ve CD34 ekspres etmezler.⁽¹⁰⁶⁾

Tedavi ve Prognoz

Leiomyomlar iyi huylu tümörlerdir. Uygun özofageal leiomyomlar için enükleasyon yoluyla rezeksiyon önerilebilir. GI leiomyosarkomları ise lokal agresiftir; Sıklıkla intraabdominal yüzeyle ve karaciğere, nadiren lenf nodlarına metastaz yaparlar.⁽¹⁰⁷⁾

Granüler Hücreli Tümör

Granüler hücreli tümör çoğunlukla deri ve mukozada nodül olarak ortaya çıkan, periferik sinirlerin Schwann hücrelerinden kaynaklanan, nadir, benign bir tümördür. Granüler hücreli tümörlerin morfolojik özellikleri, vücutta başka yerlerde bulunanlar ile benzerdir. Bu tümörler, bol miktarda asidofilik granüler sitoplazması ve globül içeren hücrelerden oluşurlar (Resim 6). Tümör hücreleri S100, CD68 ve inhibin ile güçlü güçlü reaksiyon gösterirler. Benign tümörler olarak kabul edilmelerine rağmen lokal nüks ihtimali yüksek tümörlerdir.^(108, 109)



Resim 6: Granüler hücreli tümör.

Sinovyal Sarkom

Sinovyal sarkom en sık ekstremitelerde ortaya çıkar ve bir SYT-SSX füzyon transkripti ile sonuçlanan bir karakteristik t (X; 18) (p11; q11) yeniden düzenlemesinin sonucudur. Nadir primer sinovyal sarkom olguları, GI sistemde en sık özofagus ve midede bildirilmiştir.

En yaygın görünüm, submukozal polipoid kitledir. GI sistemi içeren bu tümör içinde monofazik, bifazik ve az diferansiye morfolojiler tanımlanmış olsa da genellikle monofazik patern baskındır. Bu model, hücresel bölgelere bitişik olan nispeten hiposellüler alanlar ile birlikte, gelişigüzel düzende büyüyen konik çekirdekli, uzun, monoton işsi hücrelerden oluşur. Zeminde kollen bulunabilir.

Fokal keratin veya EMA ekspresyonu görülebilir, ancak CD34 veya KIT ekspresyonu yoktur. SYT-SSX füzyon transkriptini veya FISH ile SYT'nin yeniden düzenlenmesinin varlığını tanımlamak, bu teşhisi koymak için önemli bir yardımcı testtir.

Bu lezyonların prognozu değişkendir. Prognoz, tümör boyutuna ve tümörün diferansiasiyonuna bağlıdır.⁽¹¹⁰⁾

Kaposi Sarkomu

GI sistemin Kaposi sarkomu, genellikle immüno-supresyon durumlarında görülmektedir. En yaygın olarak organ naklinden sonra veya AIDS ile ilişkili bir malignite olarak tanımlanmaktadır. Kaposi Sarkomu, AIDS'te en sık görülen GI malignitesidir.⁽¹¹¹⁾ Kaposi Sarkomu olan hastalar asemptomatik olabilir veya kilo kaybı, bulantı, kusma, GI kanaması, diyare görülebilir. Endoskopik görünümü, çok sayıda mukozal mor makülopapüler lezyonlardan, daha büyük nodüller ve polipoid tümörlere kadar uzanır.⁽¹¹²⁾ Histolojik olarak Kaposi sarkomu, yarık benzeri damarlarla ayrılan ve belirsiz fasiküller halinde düzenlenmiş monomorfik işsi hücrelerinden oluşur. Sıklıkla PAS pozitif, diastaza dirençli hiyalin globüller, hem hücre içi hem de hücre dışında mevcuttur. Kaposi Sarkomunda vasküler endotelial işaretleyiciler CD31, CD34, ERG ve von Willebrand faktörü tipik olarak pozitifdir.

İnsan herpesvirüs 8 (HHV-8) antikorları, HHV8 tarafından kodlanan bir latent nükleer antijene karşı etken madde olarak tanımlanmıştır. HHV8, Kaposi Sarkomu'nun belirlenmesinde mükemmel duyarlılık ve özgüllük göstermiştir.⁽¹¹³⁾ Kaposi Sarkomunun prognozu, konağın immün durumu, fırsatçı enfeksiyonların varlığı ve hastalığın evresi gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Tedavide cerrahiden ziyade kemoterapi ve / veya radyasyon tercih edilir.

Hemanjiom

Endoskopik incelemede polipoid intraluminal kitleler olarak karşımıza çıkan hemanjiomlar, yaşlı erişkinlerde 1-3 cm arasında değişen çaplardadırlar. Mikroskopik olarak farklı çaplardaki damarlardan oluşurlar. Tedavileri endoskopik polipektomi şeklindedir.⁽¹¹⁴⁾

Lenfanjiom

Lenfanjiomlar genellikle mukozal küçük lezyonlardır ancak, sıklıkla büyük polipler, hatta mediastene doğru büyüyen büyük kitleler oluşturabilirler. Yüzeylerindeki mucoza genellikle sağlamdır. Selim damar tümörleridir. Büyüklükleri ve yerleşim yerine göre tedavi gerektirirler.⁽¹¹⁵⁾

KAYNAKLAR

- (1) Carneiro, Hruban, Thiese: *Tumors of the oesophagus. World Health Organization Classification of Tumors of the Digestive System. 4th.edition. Geneva. WHO Press. 2010; 10-26.*
- (2) Yuwei Zhang: *Epidemiology of Esophageal Cancer. World J Gastroenterol. 2013; 19(34): 5598–5606.*
- (3) Gary W. Falk: *Barrett's Esophagus: Frequency and Prediction of Dysplasia and Cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016; 29(1): 125-38.*
- (4) Islami F, Kamangar F: *Helicobacter pylori and esophageal cancer risk: a meta-analysis. Cancer Prev Res (Phila), 2008; 1(5): 329-38.*
- (5) Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich J: *Oesophageal carcinoma. Lancet, 2013; 381(9864): 400-12.*
- (6) Xie FJ, Zhang YP, Zheng QQ: *Helicobacter pylori infection and esophageal cancer risk: an updated meta-analysis. World J Gastroenterol, 2013; 19(36): 6098-107.*
- (7) Lagergren J, Lagergren P: *Recent developments in esophageal adenocarcinoma. CA Cancer J Clin, 2013; 63(4): 232-248.*
- (8) Cook MB, Chow WH, Devesa SS: *Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977-2005. Br J Cancer. 2009; 101: 855-859.*
- (9) Glickman, Odze: *Epithelial Neoplasms of the Esophagus. Odze and Goldblum's Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas. THIRD EDITION. Philadelphia, PA. Elsevier Inc. 2015; 680-706.*
- (10) Ina H, Shibuya H, Ohashi I, et al.: *The frequency of a concomitant early esophageal cancer in male patients with oral and oropharyngeal cancer: screening results using Lugol dye endoscopy. Cancer. 1994; 73: 2038-2041.*
- (11) Leeuwenburgh I, Haringsma J, Van Dekken H, et al.: *Long-term risk of esophagitis, Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in achalasia patients. Scand J Gastroenterol. 2006 (suppl 243): 7-10.*
- (12) Iwaya T, Maesawa C, Ogasawara S: *Tylosis esophageal cancer locus on chromosome 17q25.1 is commonly deleted in sporadic human esophageal cancer. Gastroenterology. 1998; 114: 1206-1210.*
- (13) Goepfert R, Lizano M, Akiba S: *Human papilloma virus and esophageal carcinoma in a Latin-American region. World J Gastroenterol. 2009; 15: 3142-3147.*
- (14) Chang F, Syrjanen S, Shen Q, et al.: *Human papillomavirus involvement in esophageal carcinogenesis in the high-incidence area of China: a study of 700 cases by screening and type-specific in situ hybridization. Scand J Gastroenterol. 2000; 35: 123-130.*
- (15) Farhadi M, Tahmasebi Z, Merat S, et al.: *Human papillomavirus in squamous cell carcinoma of esophagus in a high-risk population. World J Gastroenterol. 2005; 11: 1200-1203.*
- (16) Wei WQ, Abnet CC, Lu N, et al.: *Risk factors for oesophageal squamous dysplasia in adult inhabitants of a high-risk region of China. Gut. 2005; 54: 759-763.*
- (17) Lopes AB, Fagundes RB: *Esophageal squamous cell carcinoma: precursor lesions and early diagnosis. World J Gastrointest Endosc 2012; 4(1): 9-16.*
- (18) Tajima Y, Nakanishi Y, Tachimori Y, et al.: *Significance of involvement by squamous cell carcinoma of the ducts of esophageal submucosal glands: analysis of 201 surgically resected superficial squamous cell carcinomas. Cancer. 2000; 89: 248-254.*
- (19) Chu P, Stagias J, West AB, Traube M: *Diffuse pagetoid squamous cell carcinoma in situ of the esophagus: a case report. Cancer. 1997; 79: 1865-1870.*
- (20) Abraham SC, Wang H, Wang KK, Wu TT: *Paget cells in the esophagus: assessment of their histopathologic features and near-universal association with underlying esophageal adenocarcinoma. Am J Surg Pathol. 2008; 32: 1068-1074.*
- (21) Yuasa N, Miyachi M, Yasui A, et al.: *Clinicopathological features of superficial spreading and nonspreading squamous cell carcinoma of the esophagus. Am J Gastroenterol. 2001; 96: 315-321.*
- (22) P, Rakic S, Milicevic M, et al.: *Prevalence and clinicopathologic features of multiple squamous cell carcinoma of the esophagus. Cancer. 1994; 73: 2687-2690.*

- (23) Fujishima F, Taniyama Y, Nakamura Y: Residual carcinoma cells after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma patients: striving toward appropriate judgment of biopsy. *Dis Esophagus*. Jan 13.2018. doi: 10.1093/dote/dox141. [Epub ahead of print]
- (24) Chino O, Kijima H, Shimada H, et al.: Esophageal squamous cell carcinoma with lymphoid stroma: report of 3 cases with immunohistochemical analyses. *Gastrointest Endosc*. 2001; 54: 513-517.
- (25) Edwards JM, Hillier VF, Lawson RA, et al.: Squamous carcinoma of the oesophagus: histological criteria and their prognostic significance. *Br J Cancer*. 1989; 59: 429-433.
- (26) Fujiwara Y, Nakagawa K, Tanaka T, et al.: Small cell carcinoma of the esophagus combined with superficial esophageal cancer. *Hepatogastroenterology*. 1996; 43: 1360-1369.
- (27) Maru DM, Khurana H, Rashid A, et al.: Retrospective study of clinicopathologic features and prognosis of high-grade neuroendocrine carcinoma of the esophagus. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32: 1404-1411.
- (28) Boone J, van Hillegersberg R, Offerhaus GJ, et al.: Targets for molecular therapy in esophageal squamous cell carcinoma: an immunohistochemical analysis. *Dis Esophagus*. 2009 22: 496-504.
- (29) Lao-Sirieix P, Caldas C, Fitzgerald RC: Genetic predisposition to gastro-oesophageal cancer. *Curr Opin Genet Dev*. 2010; 20: 210-217.
- (30) Wang WC, Wu TT, Chandan VS, et al.: Ki-67 and ProExC are useful immunohistochemical markers in esophageal squamous intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol*. 2011; 42: 1430-1437.
- (31) Schlemper RJ, Dawsey SM, Itabashi M, et al.: Differences in diagnostic criteria for esophageal squamous cell carcinoma between Japanese and Western pathologists. *Cancer*. 2000; 88: 996-1006.
- (32) Pelosi G, Frassetto F, Pasini F, et al.: Immunoreactivity for thyroid transcription factor-1 in stage I non-small cell carcinomas of the lung. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25: 363-372.
- (33) Takahashi H, Arimura Y, Masao H, et al.: Endoscopic submucosal dissection is superior to conventional endoscopic resection as a curative treatment for early squamous cell carcinoma of the esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2010; 72: 255-264.
- (34) Edge SB, Compton CC: The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(6): 1471-4.
- (35) Kobayashi Y, Nakanishi Y, Taniguchi H, et al.: Histological diversity in basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus. *Dis Esophagus*. 2009; 22:231-238.
- (36) Owonikoko T, Loberg C, Gabbert HE, Sarbia M: Comparative analysis of basaloid and typical squamous cell carcinoma of the oesophagus: a molecular biological and immunohistochemical study. *J Pathol*. 2001; 193: 155-161.
- (37) Bellizzi AM, Woodford RL, Moskaluk CA, et al.: Basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus: assessment for high-risk human papillomavirus and related molecular markers. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33: 1608-1614.
- (38) Tsubochi H, Suzuki T, Suzuki S, et al.: Immunohistochemical study of basaloid squamous cell carcinoma, adenoid cystic and mucoepidermoid carcinoma in the upper aerodigestive tract. *Anti-cancer Res*. 2000; 20: 1205-1211.
- (39) Li TJ, Zhang YX, Wen J, et al.: Basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus with or without adenoid cystic features. *Arch Pathol Lab Med*. 2004; 128: 1124-1130.
- (40) Cho KJ, Jang JJ, Lee SS, Zo JI: Basaloid squamous carcinoma of the oesophagus: a distinct neoplasm with multipotential differentiation. *Histopathology*. 2000; 36: 331-340.
- (41) Raza MA, Mazzara PF: Sarcomatoid carcinoma of esophagus. *Arch Pathol Lab Med*. 2011; 135: 945-948.
- (42) Balercia G, Bhan AK, Dickersin GR, et al.: Sarcomatoid carcinoma: an ultrastructural study with light microscopic and immunohistochemical correlation of 10 cases from various anatomic sites. *Ultrastruct Pathol*. 1995; 19: 249-263.
- (43) Carella R, Deleonardi G, D'Errico A, et al.: Immunohistochemical panels for differentiating epithelial malignant mesothelioma from lung adenocarcinoma: a study with logistic regression analysis. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25: 43-50.
- (44) Sano A, Sakurai S, Kato H, et al.: Clinicopathological and immunohistochemical characteristics

- of esophageal carcinosarcoma. Anticancer Res.* 2009; 29: 3375-3380.
- (45) Kavin H, Yaremko L, Valaitis J, Chowdhury L: *Chronic esophagitis evolving to verrucous squamous cell carcinoma: possible role of exogenous chemical carcinogens. Gastroenterology.* 1996; 110: 904-914.
- (46) Chryssostalis A, Gaudric M, Terris B, et al.: *Esophageal lichen planus: a series of eight cases including a patient with esophageal verrucous carcinoma. Endoscopy.* 2008; 40: 764-768.
- (47) Tonna J, Palefsky JM, Rabban J, et al.: *Esophageal verrucous carcinoma arising from hyperkeratotic plaques associated with human papilloma virus type 51. Dis Esophagus.* 2010; 23: 17-20.
- (48) Tajiri H, Muto M, Boku N, et al.: *Verrucous carcinoma of the esophagus completely resected by endoscopy. Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 1076-1077.
- (49) Malik AB, Bidani JA, Rich HG, McCully KS: *Long-term survival in a patient with verrucous carcinoma of the esophagus. Am J Gastroenterol.* 1996; 91: 1031-1033.
- (50) Biemond P, ten Kate FJ, van Blankenstein M: *Esophageal verrucous carcinoma: histologically a low-grade malignancy but clinically a fatal disease. J Clin Gastroenterol.* 1991; 13: 102-107.
- (51) Valbuena JR, Retamal Y, Bernal C, et al.: *Epstein-Barr virus-associated primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the esophagus. Diagn Mol Pathol.* 2007; 16: 27-31.
- (52) Chen PC, Pan CC, Hsu WH, et al.: *Epstein-Barr virus-associated lymphoepithelioma-like carcinoma of the esophagus. Hum Pathol.* 2003; 34: 407-411.
- (53) Wang SW, Chang CS, Wang J, Yeh HZ.: *Early adenocarcinoma originating in submucosal gland of thoracic esophagus presenting as submucosal tumor. Endoscopy.* 2008; 40 Suppl 2: E237-8.
- (54) Akanuma N, Hoshino I, Akutsu Y.: *Primary esophageal adenocarcinoma arising from heterotopic gastric mucosa: report of a case. Surg Today.* 2013; 43(4): 446-51.
- (55) Riddell R, Jain D.: *Polyps and tumors of the esophagus. Lewin, Weinstein and Riddell's Gastrointestinal Pathology and Its Clinical Implications. 2nd ed. Philadelphia. Lipincott Williams Wilkins; 2014.P. 505-551.*
- (56) Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al.: *American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. Gastroenterology.* 2011; 140: e18-e52.
- (57) Prasad GA, Bansal A, Sharma P, Wang KK: *Predictors of progression in Barrett's esophagus: current knowledge and future directions. Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 1490-1502.
- (58) Shaheen NJ, Crosby MA, Bozyski EM, Sandler RS: *Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? Gastroenterology.* 2000; 119: 333-338.
- (59) Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al.: *Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. N Engl J Med.* 2011; 365: 1375-1383.
- (60) Conio M, Blanchi S, Lapertosa G, et al.: *Long-term endoscopic surveillance of patients with Barrett's esophagus: incidence of dysplasia and adenocarcinoma—a prospective study. Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 1931-1939.
- (61) Thomas T, Abrams KR, De Caestecker JS, et al.: *Meta analysis: cancer risk in Barrett's oesophagus. Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26: 1465-1477.
- (62) Srivastava A, Hornick JL, Blount PL, et al.: *Extent of low-grade dysplasia is a risk factor for the development of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 483-493.
- (63) Liu W, Hahn H, Odze RD, et al.: *Metaplastic esophageal columnar epithelium without goblet cells shows DNA content abnormalities similar to goblet cell-containing epithelium. Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 816-824.
- (64) Montgomery E, Bronner M, Goldblum JR, et al.: *Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: a reaffirmation. Hum Pathol.* 2001; 32: 368-378.
- (65) Wongsurawat VJ, Finley JC, Galipeau PC, et al.: *Genetic mechanisms of p53 LOH in Barrett's esophagus: implications for biomarker validation. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15: 509-516.
- (66) Wang JS, Guo M, Montgomery EA, et al.: *DNA promoter hypermethylation of p16 and APC predicts neoplastic progression in Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 2153-2160.

- (67) Marx AH, Zielinski M, Kowitz CM, et al.: Homogeneous EGFR amplification defines a subset of aggressive Barrett's adenocarcinomas with poor prognosis. *Histopathology*. 2010; 57: 418-426.
- (68) Yoon HH, Shi Q, Sukov WR, et al.: Association of HER2/ErbB2 expression and gene amplification with pathologic features and prognosis in esophageal adenocarcinomas. *Clin Cancer Res*. 2012; 18: 546-554.
- (69) Rice TW. (et al.): *Esophagus and esophagogastric Junction*. AJCC Cancer Staging Manual. 8th edition. Chicago. Springer. 2017; 185-202.
- (70) Torres C, Turner JR, Wang HH, et al.: Pathologic prognostic factors in Barrett's associated adenocarcinoma: a follow-up study of 96 patients. *Cancer*. 1999; 85: 520-528.
- (71) van Sandick JW, van Lanschot JJ, ten Kate FJ, et al.: Pathology of early invasive adenocarcinoma of the esophagus or esophagogastric junction: implications for therapeutic decision making. *Cancer*. 2000; 88: 2429-2437.
- (72) Donahue JM, Nichols FC, Li Z, et al.: Complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer is associated with enhanced survival. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87: 392-398.
- (73) Hornick JL, Farraye FA, Odze RD: Prevalence and significance of prominent mucin pools in the esophagus post neoadjuvant chemoradiotherapy for Barrett's-associated adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30: 28-35.
- (74) Hamilton K, Chiappori A, Olson S, et al.: Prevalence and prognostic significance of neuroendocrine cells in esophageal adenocarcinoma. *Mod Pathol*. 2000; 13: 475-481.
- (75) Taniere P, Borghi-Scoazec G, Suarin J-C, et al.: Cytokeratin expression in adenocarcinomas of the esophagogastric junction: a comparative study of adenocarcinomas of the distal esophagus and of the proximal stomach. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26: 1213-1221.
- (76) Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, Gown AM: CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27: 303-310.
- (77) Patil DT, Goldblum JR, Rybicki L, et al.: Prediction of adenocarcinoma in esophagectomy specimens based upon analysis of preresection biopsies of Barrett esophagus with at least high-grade dysplasia: a comparison of 2 systems. *Am J Surg Pathol*. 2012; 36: 134-141.
- (78) Tot T: The role of cytokeratins 20 and 7 and estrogen receptor analysis in separation of metastatic lobular carcinoma of the breast and metastatic signet ring cell carcinoma of the gastrointestinal tract. 2000; 108: 467-472.
- (79) Gu Y, Swisher SG, Ajani JA, et al.: The number of lymph nodes with metastasis predicts survival in patients with esophageal or esophagogastric junction adenocarcinoma who receive preoperative chemoradiation. *Cancer*. 2006; 106: 1017-1025.
- (80) Raja S, Rice TW, Goldblum JR, et al.: Esophageal submucosa: the watershed for esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 142:1403-1411.
- (81) Dunbar KB, Spechler SJ: The risk of lymph-node metastases in patients with high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107: 850-862.
- (82) Chirieac LR, Swisher SG, Correa AM, et al.: Signet-ring cell or mucinous histology after preoperative chemoradiation and survival in patients with esophageal or esophagogastric junction adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2005; 11: 2229-2236.
- (83) Verhage RJ, Zandvoort HJ, ten Kate FJ, et al.: How to define a positive circumferential resection margin in T3 adenocarcinoma of the esophagus. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35: 919-926.
- (84) van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al.: Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2074-2084.
- (85) Namasivayam V, Wang KK, Prasad GA: Endoscopic mucosal resection in the management of esophageal neoplasia: current status and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8: 743-754.
- (86) Ter RB, Govil YK, Leite L, et al.: Adenosquamous carcinoma in Barrett's esophagus presenting as pseudoachalasia. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 268-270.
- (87) Chen S, Chen Y, Yang J, et al.: Primary mucoepidermoid carcinoma of the esophagus. *J Thorac Oncol*. 2011; 6: 1426-1431.

- (88) Morisaki Y, Yoshizumi Y, Hiroyasu S, et al.: Adenoid cystic carcinoma of the esophagus: report of a case and review of the Japanese literature. *Surg Today*. 1996; 26: 1006-1009.
- (89) La Rosa S, Inzani F, Vanoli A, et al.: Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Hum Pathol*. 2011; 42: 1373-1384.
- (90) Hoang MP, Hobbs CM, Sobin LH, Albores-Saavedra J: Carcinoid tumor of the esophagus: a clinicopathologic study of four cases. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26: 517-522.
- (91) Yun JP, Zhang MF, Hou JH, et al.: Primary small cell carcinoma of the esophagus: clinicopathological and immunohistochemical features of 21 cases. *BMC Cancer*. 2007; 7:38.
- (92) Maru DM, Khurana H, Rashid A, et al.: Retrospective study of clinicopathologic features and prognosis of high-grade neuroendocrine carcinoma of the esophagus. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32: 1404-1411.
- (93) Kato T, Takematsu H, Tomita Y.: Malignant melanoma of mucous membranes. A clinicopathologic study of 13 cases in Japanese patients. *Arch Dermatol*. 1987; 123 (2): 216-20.
- (94) Iwanuma Y, Tomita N, Amano T, et al.: Current status of primary malignant melanoma of the esophagus: clinical features, pathology, management and prognosis. *J Gastroenterol*. 2012. 47: 21-28.
- (95) Grilliot MA, Goldblum JR, Liu X.: Signet-ring cell melanoma of the gastroesophageal junction: a case report and literature review. *Arch Pathol Lab Med*. 2012; 136: 324-328.
- (96) Mosnier JF, Balique J: Pleomorphic giant cell carcinoma of the esophagus with coexpression of cytokeratin and vimentin and neuroendocrine differentiation. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124: 135-138.
- (97) Teh GXJ, Tan D, Khor JL.: Esophageal Metastatic Adenocarcinoma Diagnosed with Endoscopic Ultrasound. *Case Rep Gastroenterol*. 2017; 11 (3): 694-700.
- (98) M Krishna.: Diagnosis of Metastatic Neoplasms: An Immunohistochemical Approach. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*: 2010; 134 (2): 207-215.
- (99) Thuneberg L: Interstitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells? *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 1982; 71:1-130.
- (100) Rumessen JJ, Thuneberg L: Interstitial cells of Cajal in human small intestine: ultrastructural identification and organization between the main smooth muscle layers. *Gastroenterology*. 1991; 100: 1417-1431.
- (101) Ronnstrand L: Signal transduction via the stem cell factor receptor/c-Kit. *Cell Mol Life Sci*. 2004; 61: 2535-2548.
- (102) Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006; 130: 1466-1478.
- (103) Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J: Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol*. 2000; 24: 211-222.
- (104) Miettinen M, Wang ZF, Lasota J: DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33: 1401-1408.
- (105) Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. *Am J Surg Pathol*. 2000; 24: 1339-1352.
- (106) Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J: Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol*. 2000; 24: 211-222.
- (107) Miettinen M, Kocpozynski J, Makhlof HR, et al.: Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27: 625-641.
- (108) Fabio Farinati, Giacomo Carlo Sturniolo, Attilio Cecchetto.: Granular cell myoblastoma of the esophagus: endoscopic diagnosis and therapy. 1985; 31:22-23.
- (109) Andrew T. Huang, Laura M. Dominguez, Celeste N.: Granular Cell Tumor of the Cervical Esopha-

- gus: Case Report and Literature Review of an Unusual Cause of Dysphagia. Head Neck Pathol. 2013; 7 (3): 274–279.*
- (110) Makhoulf HR, Ahrens W, Agarwal B, et al.: *Synovial sarcoma of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 10 cases. Am J Surg Pathol. 2008; 32: 275-281.*
- (111) Danzig JB, Brandt LJ, Reinus JF, Klein RS.: *Gastrointestinal malignancy in patients with AIDS. Am J Gastroenterol. 1991; 86: 715-718.*
- (112) Parente F, Cernuschi M, Orlando G, et al.: *Kaposi's sarcoma and AIDS: frequency of gastrointestinal involvement and its effect on survival. A prospective study in a heterogeneous population. Scand J Gastroenterol. 1991; 26: 1007-1012.*
- (113) Patel RM, Goldblum JR, Hsi ED: *Immunohistochemical detection of human herpes virus-8 latent nuclear antigen-1 is useful in the diagnosis of Kaposi sarcoma. Mod Pathol. 2004; 17: 456-460.*
- (114) Sogabe M, Taniki T, Fukui Y, *A patient with esophageal hemangioma treated by endoscopic mucosal resection: a case report and review of the literature. J Med Invest. 2006; 53 (1-2): 177-82.*
- (115) Scarpis M, De Monti M, Pezzotta MG. *Endoscopic resection of esophageal lymphangioma incidentally discovered. Diagn Ther Endosc. 1998; 4 (3): 141-7.*



ÖZOFAGUS KANSERİNDE TANI METODLARI VE KLİNİK EVRELEME

Dr. Taylan Ö. Sezer

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Bu çalışmada özefagus kanserinin tanı ve evrelemesi irdelenmiştir. Özefagus kanserli hastanın değerlendirilmesi hastanın performansına, kanserin yerleşim yerine, ve tanı anındaki evresine bağlıdır. Tanı endoskopi eşliğinde biopsi ile koyulmalıdır. Evreleme; endoskopi, bilgisayarlı tomografi, endoskopik ultrason ve pozitron emisyon tomografisini içermelidir. Endoskopik ultrason primer tümörün lokal uzanımı ve lenf nodu metastazını belirler. Sistemik metastazı ve uzak lenf nodu tutulumunu belirlemede bilgisayarlı tomografi daha değerlidir. Pozitron emisyon tomografisi hasta yönetiminde evrelemeyi doğru tahmin etmede, sistemik ve uzak lenf nodu metastazını belirlemede daha değerlidir. Evrelemede American Joint Cancer Committee (AJCC)'nin 7. baskısı kullanılmıştır.

Abstract:

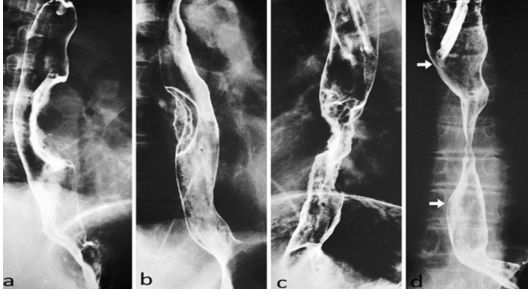
In this article, we review the diagnosis and staging of esophageal cancer. The management of patients with esophageal cancer is determined by patient performance status, location of the primary cancer, and stage of disease at presentation. The diagnosis should be made by an endoscopic biopsy with the histology. Staging should include endoscopy, a computed tomography (CT) scan of chest and abdomen, endoscopic ultrasound and positron emission tomography (PET)-CT. Endoscopic esophageal ultrasound is to evaluate the local extent of the primary tumor and diagnose locoregional nodal metastasis. Computed tomography is more useful in detecting distant nodal and systemic metastasis. Positron emission tomography/CT is increasingly being used in patient management and improves the accuracy of staging, particularly in the detection of distant nodal and systemic metastatic disease. The stage is evaluate according to the American Joint Cancer Committee (AJCC) TNM system with 7th edition.

Özofagus kanserli hastaların %60-70'i lokal ileri evrede veya metastatik olarak başvurmaktadır ve bu hastalarda disfaji belirgin semptomdur. Geriye kalan hasta ise non-spesifik şikayetler ile başvurmaktadır.⁽¹⁾

Disfaji özofagus kanseri hastalarında en sık (%80-95) karşılaşılan semptomdur. Bu hastalarda öncelikle disfajinin fonksiyonel mi? yoksa mekanik bir nedene mi? bağlı olduğunu ortaya koymak gerekir. Disfaji ile gelen hastaya öncelikle özefagus grafisi çekilmelidir.

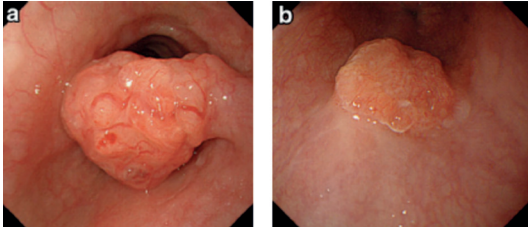
www.kanservakfi.com

(Şekil 1) Özefagus grafisinde disfaji kitleye bağlı ise ikinci aşamada endoskopi yapılmalıdır. Endoskopi, özefagus mukozasının değerlendirilmesine ve anormal mukozadan veya kitleden biopsi alınmasında yardımcı olur. Daha sonra tedavi için evrelemek gerekir. Öncelikle bilgisayarlı tomografi ile lokal hastalık ve uzak metastaz varlığı araştırılmalıdır. Lokal hastalığı en iyi endosonografi belirlemektedir. Uzak organ metastazında ise Pozitron emisyon tomografisi daha üstündür.



Şekil 1: a; Protrüde, b; Ülseratif, c; ülsero-infiltratif, d; yaygın infiltratif özefagus kanseri²

Endoskopide - erken özefagus kanseri yüzeysel plak, nodül, veya ülserasyon şeklinde görülürken ilerlemiş lezyonlarda ise darlık, ülsera kitle, veya geniş ülserasyon şeklinde görülmektedir.⁽²⁾ (Şekil 2)



Şekil 2: a, lümeni tkayan polipoid kitle; b, geniş tabanlı sesil kitle⁽²⁾

Biopsi - endoskopide geniş mukozal kitle özefagus kanseri için tanı koydurucu olmasına rağmen mutlaka biopsi alınmalıdır. Kitleden ne kadar çok biopsi alınırsa maligniteyi doğrulama oranı o kadar fazla olacaktır. Önerilen yediden fazla biopsi alınmasıdır.

Prospektif ve randomize 202 hastada yapılan bir çalışmada tek biopsi yapılanlarda %93, 4 biopsi yapılanlarda %95 ve 7 biopsi yapılanlarda ise %98 doğru tanı koyulduğunu göstermiştir. Eğer 7 biopsi yapılanlara fırça sitoloji yöntemi eklenirse tanı koyma oranı %100 olmaktadır.⁽³⁾

Klinik Evreleme

Özofagus kanserinin prognozu diğer kanserlerde olduğu gibi tümörün evresine bağlıdır. Tedavi stratejisini ve prognozu belirlemek için tam bir klinik evreleme önemlidir.

Özofagus kanseri evrelemede American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM sistemi kullanılmaktadır.⁽⁴⁾ AJCC 7. baskısında birkaç değişiklik yapıldı; Tis daha önceki evreleme sisteminde karsinoma in situ olarak adlandırılırken 7. baskısında invaziv olmayan neoplastik epitel lezyonları yüksek dereceli displazi olarak değiştirildi. T4 tümörler ikiye ayrılarak; T4a rezektabl olan ve plevra, perikard veya diafragma invazyon yapmış tümör için; T4b ise rezekte edilemeyen aorta trakea veya vertebraya invazyon yapmış tümör için kullanıldı.

T: Primer Tümör

Tx: Primer tümörün değerlendirilememesi

T0: Primer tümörün belirtisi yok

Tis: Yüksek dereceli displazi

T1: Lamina propria veya submukozaya invaze tümör

T2: Muskularis propriaya invaze tümör

T3: Adventisyaya invaze tümör

T4: Komşu yapılara invaze tümör

T4a: Rezekte edilebilir tümör (plevra perikard ve diaframa tutmuş)

T4b: Rezekte edilemeyen tümör ((aorta, vertebra ve trakeayı tutmuş)

N: Bölgesel Lenf Bezleri

N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok

N1: 1-2 bölgesel lenf nodu tutulumu

N2: 3-6 bölgesel lenf nodu tutulumu

N3: ≥ 7 bölgesel lenf nodu tutulumu

M: Uzak Metastaz

Mx: Uzak metastaz değerlendirilememiş

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Adenokanser için evreleme⁽⁴⁾

Evre	T	N	M
0	İS (YDD)	0	0
IA	1	0	0
IB	1	0	0
	2	0	0
IIA	2	0	0
IIB	3	0	0
	1-2	1	0
IIIA	1-2	2	0
	3	1	0
	4a	0	0
IIIB	3	2	0
	4a	1-2	0
IIIC	4b	Herhangi biri	0
	Herhangi biri	3	0
IV	Herhangi biri	Herhangi biri	1

M klinik sınıflama - Evreleme boyun, göğüs ve üst abdomenin kontrastlı bilgisayarlı tomografisi ile başlar. Ayrıca tüm vücut florodeoksiglükoz pozitron emisyon tomografisi (PET/CT), endosonografi ve diagnostik laparoskopiden de faydalanabilir. Buradaki amaç tümörün uzak organ metastazını değerlendirmektir (M). Özofagus tümörü en sık sırasıyla; karaciğer, akciğer, kemik ve adrenal beze metastaz yapar. Adenokanserler intraabdominal'e (karaciğer, akciğer.) metastaz yaparken, skuamöz hücreli kanser daha çok intratorasik bölgeye metastaz yapar. Bilgisayarlı tomografi T4 ayırıcı tanısında değerlidir. Kitlenin etraf organlara olan invazyonu hakkında bilgi verir. Bilgisayarlı tomografi 2 cm'den büyük karaciğer metastazlarında %70-80 duyarlılığa sahipken 1 cm'den küçük lezyonlarda ise duyarlılığı %50 oranın-

Skvamöz hücreli kanser için evreleme⁽⁴⁾

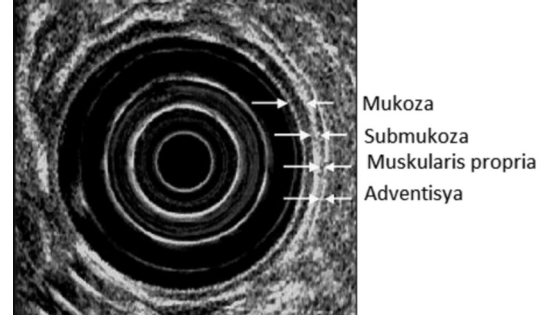
Evre	T	N	M
0	İS (YDD)	0	0
IA	1	0	0
IB	1	0	0
	2-3	0	0
IIA	2-3	0	0
IIIB	2-3	0	0
	2-3	0	0
IIIA	1-2	1	0
	1-2	2	0
	3	1	0
IIIB	4a	0	0
IIIC	3	2	0
	4a	1-2	0
	4b	Herhangi biri	0
IV	Herhangi biri	3	0
	Herhangi biri	Herhangi biri	1

dadır. Soliter akciğer nodülü görüldüğünde daha çok primer akciğer kanseri veya selim nodül ihtimali düşünülmelidir. Bilgisayarlı tomografide saptanamayan metastatik lezyonlar PET/CT'de saptanabilir, böylelikle hastaların %20'si gereksiz cerrahiden kurtulmuş olur. Primer tümörün saptanmasında PET görüntülemenin duyarlılığı %78-95 oranında olup yanlış negatif sonuçların çoğunluğu özellikle T1 ve küçük T2 tümürlü hastalar için sözkonusudur. Endosonografi ise 1 cm'den küçük karaciğer metastazlarını ve malign asiti değerlendirmede ve tanı için örnek almada daha değerlidir. Laparoskopi veya torakoskopinin radyolojik görüntülemelere üstünlüğünü gösteren çalışma ne yazık ki henüz yok. Ancak özefagogastrik yerleşimli T3/T4 adenokanserlerde veya radyolojik yöntemle gösterilemeyen intraabdominal şüpheli metastatik lezyonlarda düşünülebilir. Klinik olarak beyin metastaz şüphesi yoksa kranial tarama önerilmemektedir.⁽⁵⁾

T klinik sınıflama - özofagus duvar bütünlüğünü (T) değerlendiren en duyarlı görüntüleme yöntemi endosonografidir. (Şekil 3) T evrelemesinde duyarlılığı %81-92, özgüllüğü ise %94-97 arasında değişmektedir. Endosonografi tümörün özofagus duvarı katları içerisindeki invazyonunu gösterebilmekte ve etraf organlar hakkında özellikle aortaya invazyonu belirlemede önemlidir. Ancak hastaları %35'inde tümör lümeni ileri derecede tıkağığı için teknik olarak mümkün olmamaktadır.

Özofagus lezyonları mukozal (m1, m2, m3) ve submukozal (sm1, sm2 ve sm3) olarak 2'ye ayrılır. Bu ayırım en iyi endosonografik olarak yapılır. İntraepitelyal olan veya bazal membranı geçmemiş kanser m1, lamina muskularis mukozaya yakın veya infiltre etmiş m3 ve bunların arasında kalan grup ise m2 olarak adlandırılır. Benzer şekilde submukozal infiltrasyonlar sm1, sm2 ve

sm3 olarak ayrılır. Bu ayırım mukozal ve submukozal invazyon varlığında endoskopik rezeksiyon için önem taşımaktadır. Özofagusta muskularis propriayı ve advetisyayı tutan tümörler T3 ve T4 tümörlerdir. Bunlar endosonografide ülsere, darlık oluşturan ve egzofitik kitle olarak görülürler. Ayrıca endosonografide T4 tümör ayırımı yapılmalıdır. Çünkü T4a tümörler (plevra, perikard, azigos ven, diafram, veya periton tutulumu) rezeksiyon için uygunken; T4b tümörler ise (aorta, vertebral kemiği veya bronşa invazyon) rezeksiyon için uygun değildir.⁽⁶⁾



Şekil 3: Özofagus katmanlarının endosonografik görünümü

N klinik sınıflama: Lenf nodlarının değerlendirilmesinde ve ince iğne aspirasyon biopsisi yapılmasında endosonografi daha değerlidir. Malign lenf nodları kitle etrafında 1 cm'den büyük, yuvarlak, düzgün sınırlı ve hipoeoik görünümlüdür. Bu 4 kriteri sağlayan lenf nodunun malign olma olasılığı %80-90 arasındadır. Ancak malign lenf nodlarının %25'i ancak bu 4 özelliği sağlayabilmektedir. Endosonografi %85'in üzerinde özgüllüğü ve duyarlılık ile ulaşılabilir lenf nodundan biopsi alma fırsatı vermektedir. Malign çölyak lenf nodu daha önceki TNM sınıflamasına göre unrezekabl ve M1a kabul edililirken; 2017 TNM sınıflamasına göre tümör histolojisi ve lokalizasyonundan bağımsız olarak lokal lenf nodu olarak kabul edilmektedir.⁽⁴⁾

Bronkoskopi ve laringoskopi - biopsi veya fırça sitolojisiyle birlikte kanser histolojisinin belirlenmesini sağlar. Karina hizasında veya proksimalinde yerleşmiş lokal ileri, metastatik olmayan tümörlerde biopsi ve sitoloji için uygulanabilir. Kitle basısına bağlı tümör infiltrasyonu ve fistülleşme varlığı rezeksiyon için kontrendikasyondur.

Laparoskopi ve Torakoskopi - diagnostik laparoskopi uzak organ metastazı olmayan, özefagogastrik bileşkedeki lokal ileri evre tümörlere (T3/T4) önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Baquet CR, Commiskey P, Mack K, Meltzer S, Mishra SI: *Esophageal cancer epidemiology in blacks and whites: racial and gender disparities in incidence, mortality, survival rates and histology*. *J Natl Med Assoc*. 2005; 97:1471.
- (2) Japan Esophageal Society. *Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part II and III. Esophagus*. 2017; 14:37–65.
- (3) Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F: *Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma*. *Gastroenterology*. 1982; 82:228.
- (4) Thomas W. Rice, MD1, Eugene H. Blackstone, MD1,2, and Valerie W. Rusch, MD. *7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Esophagus and Esophagogastric Junction*. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17:1721–24.
- (5) Lordick F, Mariette C, Haustermans K, ObermannováR, Arnold D: *Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *ESMO Guidelines Committee Ann Oncol*, 2016; 27:50-57.
- (6) Hünerbein M, Ghadimi BM, Haensch W, Schlag PM: *Transendoscopic ultrasound of esophageal and gastric cancer using miniaturized ultrasound catheter probes*, *Gastrointest Endosc*, 1998; 48:371.



ÖZOFAGUS KANSERLİ HASTALARIN PREOPERATİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Serdar Yüceyar

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Cerrahi tedavi özofagus kanserinde küratif tedavi olma niteliğini günümüzde de devam ettirmektedir. Özofagus cerrahisindeki mortalite geçmiş birkaç dekatta azalmasına karşın bu cerrahinin morbiditesi halen önemli oranlarda görülmektedir. Postoperatif morbidite hastanın yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemektedir ve literatürde %25-49 gibi yüksek oranlarda belirtilmektedir. Özofagus cerrahisi ile yoğun olarak uğraşan merkezlerde mortalite <%5 oranlarındadır. Kompleks yaklaşımları içeren özofagus cerrahisinde istenilen sonuçların elde edilebilmesi için preoperatif risk değerlendirmesi ve doğru evrelemeyle yapılan uygun hasta seçimi en önemli unsurları oluşturmaktadır.

Abstract:

Surgical treatment is up to date curative therapy for esophageal carcinomas. The mortality of esophagus surgery is approximately <%5. As mortality of esophagus surgery decreases in past decades, morbidity of this therapy is still considerable. Postoperative morbidity affects adversely the patient's quality of life. Two corner stones to achieve the optimum results in esophagus surgery are preoperative risk assessments and accurate staging of the cancer.

Cerrahi tedavi özofagus kanserinde küratif tedavi olma niteliğini günümüzde de devam ettirmektedir. Özofagus cerrahisindeki mortalite geçmiş birkaç dekatta azalmasına karşın bu cerrahinin morbiditesi halen önemli oranlarda görülmektedir. Postoperatif morbidite hastanın yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemektedir ve literatürde %25-49 gibi yüksek oranlarda belirtilmektedir.^(1,2) Özofagus cerrahisi ile yoğun olarak uğraşan merkezlerde mortalite <%5 oranlarındadır. Kompleks yaklaşımları içeren özofagus cerrahisinde istenilen sonuçların elde edilebilmesi için preoperatif risk değerlendirmesi ve doğru evrelemeyle yapılan uygun hasta seçimi en önemli unsurları oluşturmaktadır.^(1,3) Özofagus cerrahisi planlanan hastaların postoperatif komplikasyonlarında ileri yaş, preoperatif kötü genel durum, pulmoner ve kardiyovasküler fonksiyonlar, beslenme ve neoadjuvan tedavinin önemli rolleri olduğu literatürde vurgulanmaktadır.^(1,3)

Özofagus cerrahisinin risklerinin yönetimi postoperatif mortalite ve morbidite açısından önemlidir. Bu nedenle, risklerin tanımı, ölçülmesi, derecelendirilmesi ve analiz edilerek değerlendirilmesi gerekmektedir. Hasta ile ilk karşılaşmadan başlayarak bu bulguların gözlenmesi, alınabilecek önlemler ve düzeltimin sağlanarak kontrol edilmesi mortalite ve morbiditenin azaltılması ve hastanın yaşam kalitesinin artırılmasında etkilidir.

Genel Değerlendirme

Cerrahi Riskin Değerlendirilmesi

Major cerrahi girişim geçirecek olan hastaların preoperatif dönemdeki bulguları dikkate alınarak, cerrahi sonrasında görülen komplikasyon riskinin öngörülebilmesi amacıyla yapılan skorlama ve değerlendirme çalışmaları, özofagus kanseri cerrahisi içinde uygulanmak-

tadır. O-POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality adjusted for esophagogastric surgery) bu amaçla uygulanan bir risk skorlama sistemidir.^(4,5) O-POSSUM'da fizyolojik parametreler olarak yaş, kardiyak belirtiler, Solunum sistemi belirtileri, elektrokardiyografi (EKG), sistolik basınç, nabız sayısı, hemogloblin, lökosit, üre, sodyum, potasyum ve Glasgow Koma skoru kullanılmıştır. Operatif parametreler olarak, ameliyat tipi, malignite tipi ve yaygınlığı ile acil/elektif işlem durumları değerlendirilmiştir. O-POSSUM'da preoperatif bulguların yanında perioperatif bulgularda kullanılmaktadır. Bir başka öngörü çalışmasında P-POSSUM'un (Portsmouth- POSSUM) en iyi ölçülebilen ve ayırt edici özelliğe sahip risk skoru modeli olduğu belirtilmektedir.⁽⁶⁾

Lagarde'nin bir başka çalışması özofajektomi uygulanacak olan hastalardaki komplikasyonları ön görmek için oluşturulan bir kısa değerlendirmeyi içermektedir. Benzer bir çalışma'yı Grotenhuis'la birlikte de uygulamışlardır.^(7, 8) Bir diğer risk skorlama çalışması ReehM.ve ark. tarafından daha basit bir değerlendirme modeli oluşturmak amacıyla yapılmıştır.⁽⁹⁾ "Preoperatif özofajektomi riski" (PER) olarak düzenlenen çalışmada üç farklı organ sisteminin durumu gözönüne alınmıştır. Revize kardiyak risk indeksi (RCRI), son evre karaciğer hastalığı modeli (MELD skoru) ve Akciğer fonksiyon testleri bu çalışmada değerlendirilmiştir. Bu skorlama çalışmalarının amacı, preoperatif olarak alınabilecek önlemlerde ve bozulmuş fonksiyonlarda uygulanabilecek iyileştirme çalışmalarında en uygun yaklaşımları belirlemektir.

Aneminin postoperatif komplikasyonlar açısından etkili olmadığı, ancak kan transfüzyonunun komplikasyon ve cerrahi alan enfeksiyonu artışına neden olabileceği belirtilmektedir. Kan transfüzyonunun minimal düzeyde uygulanması önerilmektedir.⁽¹⁰⁾

Karaciğer sirozlu hastaların özofagus cerrahisi sonrası görülen mortalite oranları sirozlu olmayanlara göre daha yüksektir. Bu nedenle hastaların preoperatif olarak değerlendirilmesi önemlidir. Child sınıflamasına göre B'de %25, C'de %100 gibi yüksek mortalite oranları belirtilmektedir. Child A'da mortalite %10 oranındadır. Sirotik hastalara da cerrahi şansının verilebilmesi için hastaların seçiminde dikkatli değerlendirme yapılmasının gerekli olduğu belirtilmektedir.⁽¹¹⁾ Erken ve kompanse karaciğer sirozu ameliyat öncesinde belirlenemeyebilir. Bu hastalarda da operasyona devam konusunda verilecek karar önemli olmaktadır.

Literatürde hastaların cerrahi girişime hazırlanmasında "prehabilitasyon" olarak isimlendirilen yeni bir yaklaşım göze çarpmaktadır. "Prehabilitasyon" da, gastrointestinal cerrahide postoperatif komplikasyonları azalt-

mak için, beslenme ve fiziksel durumu preoperatif ve postoperatif dönemde iyileştirebilmek amaçlanmaktadır. Hastaların fiziksel, beslenme ve psikolojik durumlarını iyileştirmeyi amaçlayan üç başlığı içermektedir. Gastroözofageal kanserli hastalar için randomize kontrollü bir çalışma programı (PREHAB) bu görüşle düzenlenmiştir.⁽¹²⁾ Prehabilitasyon aynı zamanda hastalarda uygulanacak kemoradyoterapinin kesintisiz, düzenli ve tam olarak uygulanabilirliğinin sağlanmasını amaçlanmaktadır. Preoperatif dönemde uygulanan bu neoadjuvan tedavi sırasında uygulanabilecek olan programlı bir yaklaşımın perioperatif morbidite ve mortalite oranlarında iyileştirme sağlayacağı belirtilmektedir.

Yaş

Ortalama yaşam süresinin artması ileri yaşta da özofagus kanserli hasta başvurusunu arttırmaktadır. Ancak, ileri yaş özofagus cerrahisinde rölatif bir kontrendikasyondur ve olumsuz sonuçlar için de bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.⁽³⁾ 70 yaş ve üstü hastalarda görülen morbidite (%25-49) ve mortalite (%2-8) oranları daha genç yaştaki hastaların sonuçlarına yakın olarak gözlenmektedir.^(1,3) İleri yaştaki hastalarda torakotomizis yapılabilen özofajektomilerde komplikasyon oranlarının daha az olduğu belirtilmektedir.

Yoğun ve dikkatli destekle uygulanan özofagus cerrahisinin kabul edilebilir risk oranları ile ileri yaş döneminde de yapılabileceği günümüzde kabul görmektedir. İleri yaş tek başına bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Ancak ek hastalık ve bunlara bağlı kötü fonksiyonel kapasitenin eklenmesi ile birlikte ileri yaşın postoperatif morbiditeyi olumsuz olarak etkilediği belirtilebilir.

Beslenme Bozukluğu

Malnutrisyonun cerrahi sonrası gelişen komplikasyonlarda önemli bir risk faktörü olduğu birçok çalışma ile desteklenmektedir. Bu nedenle preoperatif nutrisyonel destek, cerrahi girişim için hazırlama protokollerinde geniş yer bulmaktadır. Malnutrisyonun özellikle postoperatif pulmoner infektif komplikasyonlar açısından risk oluşturduğu belirtilmektedir. Solunum kaslarında zayıflama, solunum yetmezliği ve efor kapasitesinin azalmasının beslenme bozukluğu ile yakın ilgili olduğu belirtilmektedir.⁽¹³⁾

Sarkopeninin (iskelet kası kütle kaybı) postoperatif komplikasyonlara olan etkisi özofagus cerrahisi planlanan hastalarda da değerlendirilmiştir. Sarkopeninin solunum kaslarında ve yutma fonksiyonunda güçsüzlüğe neden olabileceği ve bu nedenle de pulmoner komplikasyonlarda bağımsız bir faktör olarak etkili olacağı bildirilmektedir.⁽¹⁴⁾

Vücut kütle indeksinde >10 kayıp ve düşük albumin düzeyi ile immün sistem yeterliliği arasında yakın ilişki vardır. Hipoalbumineminin de postoperatif komplikasyonlarla olan ilişkisi literatürde belirtilmektedir.^(15, 16) Preoperatif nutrisyonel destek peroperatif dönemde önemli olmaktadır. "Prognostic nutrisyonel index (PNI)" ve "nutrisyonel risk index (NRI)" hastaların beslenme bozukluğu durumlarını değerlendirmekte kullanılabilir. Özofagus kanserli hastalarda özellikle neoadjuvan kemoradyoterapi süresince de beslenme desteği sağlanmalıdır. Enteral yolla beslenmenin yapılabilmesi önemlidir. Gastrotomi, midenin cerrahi işlemde kullanılması düşünüldüğü için genellikle tercih edilmemektedir, stent yerleştirme veya tüp jejunostomi bu amaçla uygulanabilir.^(1, 3)

Neoadjuvan Tedavi

Özofagus kanserinde neoadjuvan tedavi hastalığın evresine göre uygulanmaktadır. Lokorejyonel kontrol ve yaşam süresine önemli katkısı olduğu görülmektedir. Kemoradyasyon sonrasında görülebilen tam regresyon yanıtı günümüzde yeni bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır. Yeni tedavi yönetimi stratejilerine de neden olabileceği gözlenmektedir.

Radyoterapi sonrasında görülen inflamatuvar yanıtın rezeksiyonda zorluklara neden olabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle tedavi sonrasında belli bir bekleme süresi gerekmektedir. Kemoterapi sonrasında en az 4 haftalık bir bekleme süresinin fizyolojik düzelme için yeterli olacağı belirtilmektedir. Radyoterapi sonrasında ise 4-6 hafta veya her 1000 Gy için 1 hafta gibi pratik bir bekleme süresi belirtilebilmektedir.⁽³⁾ Bekleme süresini 8 hafta olarak bildiren literatürler de bulunmaktadır. Kemoradyoterapi sonrası genel durumu iyileşmemiş olan hastaların operasyonlarının 8 haftanın ilerisine de bırakılabileceği ileri sürülmektedir.⁽¹⁷⁾

Neoadjuvan tedavinin özofagus cerrahisinde postoperatif morbidite ve mortaliteye anlamlı olumsuz etkilerinin olmadığını belirten literatürlerin yanında erken postoperatif mortalite ve pulmoner komplikasyonlarda etkili olduğunu bildirenler de bulunmaktadır. İleri yaşlı hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlar açısından risk artışı bildirilmektedir.^(1, 3, 10, 18) İmmun sistem baskılanması ve yara iyileşmesinde gecikme neoadjuvan tedavinin diğer önemli riskleridir.

Sistem Fonksiyonlarının Değerlendirmesi

Solunum Sistemi

Özofagus cerrahisinde postoperatif morbidite ve mortalitenin en sık nedeni pulmoner komplikasyonlardır. Atektazi, pnömoni ve uzun süreli solunum deste-

ğine gerek duyulan solunum yetersizliği görülebilir. Özofagus cerrahisinde boyun, toraks ve abdomen gibi 3 vücut kompartmanını içeren girişim genişliği komplikasyon riskini arttıran en önemli faktördür. Geniş cerrahi travmanın postoperatif immün yetmezliğe ve enfeksiyon gelişimine yatkınlığa neden olduğu belirtilmektedir. Bronş innervasyonu hasarı, solunum kaslarının fonksiyon bozukluğu, kötü hava yolu bakımı komplikasyon gelişmesinde rol oynamaktadır. Yaş, anormal solunum fonksiyon testleri ve genel durum bozukluğu hastaya ait arttırıcı nedenler olarak belirtilebilir. Ameliyat öncesi yapılan solunum fonksiyon testleri bu açıdan çok önemlidir. Zorlu vital kapasitenin (FVC) < 80 olması ve birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volümün (FEV1%) öngörülen değer < 70 olarak tespit edilmesi pulmoner komplikasyonlar açısından risk taşımaktadır.⁽³⁾

Gelişebilecek olan pulmoner komplikasyonların öngörülebilmesi amacıyla uygulanan bir risk değerlendirme çalışması da "Ferguson pulmoner risk skoru" olarak literatürde göze çarpmaktadır. Bu skor sisteminde yaş, genel durum, FEV1% ve akciğerin karbonmonoksit difüzyon kapasitesi yüzdesi (DLCO%) kullanılmaktadır. Bu çalışmada pulmoner komplikasyon öngörüsünün %70 düzeyinde olduğu belirtilmektedir. Preoperatif değerlendirme ile uygun hasta seçimine ve hazırlığına yararlı olacağı ileri sürülmektedir.⁽¹⁹⁾

Pulmoner fonksiyon bozukluğu uzun mekanik ventilasyon ve yatış süresine neden olmaktadır. Bu hastalarda cerrahi öncesinde solunum kaslarını güçlendirmek amacıyla rehabilitasyon uygulanmasının postoperatif pulmoner komplikasyonların azaltılmasını sağlayacağı belirtilmektedir. Önceden bahsedildiği gibi hastalarda görülebilen sarkopeni durumunun da postoperatif pulmoner komplikasyonlarda arttırıcı etkisi bulunmaktadır. Preoperatif beslenme bozukluğunun bu açıdan etkisi önemlidir.⁽¹⁴⁾ Ameliyat öncesinde solunum kaslarını güçlendirme egzersizlerinin yararlı olacağı belirtilmektedir. Solunum kası egzersizleri postoperatif dönemde de özofajektomili hastaların morbiditesinde azaltıcı etki göstermektedir (PREPARE çalışması).⁽²⁰⁾ Sigara kullanımı, solunum fonksiyonlarında azalmaya neden olarak, atelektazi ve pnömoni gibi komplikasyonlarda predispozan rol oynamaktadır. Tütün kullanımının hastalığın tanısı ile birlikte kesilmesi gerekmektedir.^(1, 13, 19, 20)

Kardiyovasküler Sistem

Özofagus cerrahisi sonrasında en sık görülen kardiyak komplikasyon (%20-30) aritmidir. Atrial fibrilasyon en sık görülen aritmi bulgusudur ve mediastinite neden olan bir anastomoz kaçağının belirtisi olabilir. Özofajektomi, fizyolojik durumu ciddi olarak etkileyen ope-

rasyonlardan biridir. Bu nedenle preoperatif kardiyak durumun belirlenmesi önemlidir. İleri yaş, aile anamnezi, tütün kullanımı, hipertansiyon, diyabet ve anjina belirtileri kardiyak durumun belirlenmesi için önemli kriterlerdir. Mevcut kardiyak patolojilerin de olması durumunda preoperatif kardiyak riskin mutlaka belirlenmesi gerekmektedir. "Revised cardiac risk index"-(RCRI) bu amaçla kullanılan bir risk belirleme sistemidir.⁽¹⁾ Bu indeste iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve serebrovasküler hastalık anamnezi, insülin kullanımlı diyabet mellitus ve > 2 mg/dl kreatinin düzeyi değerlendirilmeye alınmaktadır.^(3,9)

Hastalarda kardiyak stres ve egzersiz testlerinin yanında koroner damarların değerlendirilmesi de önemlidir. Miyokard iskemisinin ve sol ventrikül potansiyelinin belirlenmesi ve kardiyolog görüşlerinin detaylı olarak alınması gereklidir. Preoperatif kardiyopulmoner egzersiz testlerinde maksimum oksijen alımının (Vo₂-max) 11ml/kg/dk değerinden az olmasının anlamlı morbidite ile ilgili olduğu belirtilmektedir. Kardiyak orta riskteki hastalar, diyabetik, miyokard enfarktüsü geçirmiş, kompanse kalp yetmezlikli ve böbrek yetmezlikli olarak belirtilebilirler.⁽³⁾

Beta-blokerler gerekli olduğunda kullanılabilir, ancak kardiyovasküler riskin önlenmesi için preoperatif olarak kullanılmasında belirgin bir görüş bulunmamak-

tadır. Ayrıca beta-blokerlerin felç, bradikardi ve hipotansiyona neden oldukları ve gerekli olmadıkça kullanılmamaları önerilmektedir. Statin kullanımının atrial fibrilasyon ve myokard enfarktüsünden koruyucu etkisi (önce 30 sonra 30 gün) literatürde belirtilmektedir.^(1,3) Aspirin kullanımının cerrahi girişim nedeniyle kesilmesi günümüzde tartışmalı bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Kesilmesi ile oluşacak koroner trombozu riskinin önemli olduğu ve heparinin bu anlamda koruyucu etkisini destekleyen bir görüşün olmadığı literatürde belirtilmektedir. Ancak özellikle özefajektomi uygulanacak olan hastalarda beta bloker, statin ve aspirin'i içeren bir profilaktik kombinasyon tedavisinin kardiyak komplikasyonların ve hazırlanan mide tübünün nekrozunun önlenmesi için rutin olarak kullanılmasının günümüz literatüründe kanıtlanmadığı belirtilmektedir.⁽¹⁾

Özofagus kanseri cerrahisi günümüzde de yüksek riskleri içermektedir. Solunum ve kardiyovasküler sistemlerin durumu, yaş, malnutrisyon ve neoadjuvan kemo/radyo terapi postoperatif mortalite ve morbiditede önemli rol oynamaktadır. Bu faktörler tek başına özofajektomi kararında etkili olmamalarına karşın uygun hasta seçiminde dikkate alınmalıdır. Hastaların preoperatif dönemde cerrahi sonrası komplikasyonlar açısından değerlendirilmeleri ve gerekli önlemlerin alınarak hazırlanmaları bu açıdan çok önemlidir.

KAYNAKLAR

- (1) Grotenhuis BA, Wijnhoven B PL, Grüne F, Bommel JV, Tilanus HW, Lanschot J BV. Preoperative Risk Assessment and Prevention of Complication in Patients With Esophageal Cancer. *J Surg Oncol* 2010; 101: 270-278.
- (2) Gockel I, Niebisch S, Ahlbrand CJ, Hoffman C, Möhler M, Düber C, Lang H, Heid F. Risk and Complication Management in Esophageal Cancer Surgery: A Review of the Literature. *Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 64: 596-605.
- (3) Hashimi S, Smith M. Medical Evaluation of Patients Preparing for an Esophagectomy. *Surg Clin N Am* 2012; 92: 1127-1133.
- (4) Lagarde SM, Maris AKD, de Castro SMM, Busch ORC, Obertop H, vanLanschot JJB. Evaluation of O-POSSUM in predicting in-hospital mortality after resection for oesophageal cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 1521-1526.
- (5) Filip B, Hutanu I, Radu I, Anitei MG, Scripcariu V. Assesment of Different Prognostic Scores for Early Postoperative Outcomes after Esophagectomy. *Chirurgia* 2014; 109: 480-485.
- (6) Findlay JM, Gillies RS, Sgromo B, Marshall RFK, Middleton MR, Maynard ND. Individual Risk Modelling for Esophagectomy: A Systematic Review. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 1532-1542
- (7) Lagarde SM, Reitsma JB, Maris AK, vanBergeHenegouwen MI, Bush OR, Obertop H, Zwinderman AH, vanLanschot JJ: Preoperative prediction of the occurrence and severity of complications after esophagectomy for cancer with use of a nomogram. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1938-1945.
- (8) Grotenhuis BA, van Hagen P, Reitsma JB, Lagarde SM, Wijnhoven BPL, van Berge Henegouwen M, Tilanus HW, van Lanschot JJB. Validation of a Nomogram predicting Complications After Esophagectomy for Cancer. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 920-925
- (9) Reeh M, Metzke J, Uzunoglu FG, Nentwich M, Ghadban T, Wellner U, Bockhorn M, Kluge S, Izbicki JR, Vashist YK. The PER (Preoperative

- Esophagectomy Risk) Score: A Simple Risk Score to Predict Short-term and Long-term Outcome in Patients with Surgically Treated Esophageal Cancer. Medicine* 2016; 95:1-8.
- (10) Melis M, McLoughlin JM, Dean EM, Siegel EM, Weber JM, Shah N, Kelley ST, Karl RC. Correlations Between Neoadjuvant Treatment, Anemia, and Perioperative Complications in Patients Undergoing Esophagectomy for Cancer. *J Surg Res* 2009; 153: 114-120.
- (11) Lu MS, Liu YH, Wu YC, Kao CL, Liu HP, Hsieh MJ. Is it safe to perform esophagectomy in esophageal cancer patients combined with liver cirrhosis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005; 4: 423-425.
- (12) Le Roy B, Pereira B, Bouteloup C, Costes F, Richard R, Selvy M et al. Effect of prehabilitation in gastro-oesophageal adenocarcinoma: study protocol of a multicentric, randomised, control trial - the PREHAB study. *BMJ* 2016; 6: 1-7.
- (13) Agrelli TF, BorgesMdeC, da Cunha FMR, da Silva EMC, TerraJunior JA, Crema E. Combination of preoperative pulmonary and nutritional preparation for esophagectomy. *Acta Cir Bras* 2018; 33: 67-74.
- (14) Nishigori T, Okabe H, Tanaka E, Tsunoda S, Hisamori S, Sakai Y. Sarcopenia as a Predictor of Pulmonary Complications After Esophagectomy for Thoracic Esophageal Cancer. *J Surg Oncol* 2016; 113: 678-684.
- (15) Gockel I, Niebisch S, Ahlbrand CJ, Hoffmann C, Möhler M, Düber C, Lang H, Heid F. Risk and Complication Management in Esophageal Cancer Surgery: A Review of the Literature. *Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 64: 596-605.
- (16) Goh SL, De Silva RP, Dhital K, Gett RM. Is low serum albumin associated with postoperative complications in patients undergoing oesophagectomy for oesophageal malignancies? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015; 20: 107-113.
- (17) Mungo B, Molena D, Stem M, Yang SC, Battafarano RJ, Brock MV, Lidor AO. Does neoadjuvant therapy for esophageal cancer increase postoperative morbidity or mortality? *Dis Esophagus* 2015; 28: 644-651.
- (18) Ruol A, Portale G, Castoro C, Merigliano S, Cagol M, et al. Effects of Neoadjuvant therapy on Perioperative Morbidity in Elderly Patients Undergoing Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3243-3250.
- (19) Reinersman JM, Allen MS, Deschamps C, Ferguson MK, Nichols FC et al. External validation of the Ferguson pulmonary risk score for predicting major pulmonary complications after oesophagectomy. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2016; 49: 333-338.
- (20) Valkenet K, Trappenburg JCA, Gosselink R, Sosef MN, Willms J et al. Preoperative inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in patients undergoing esophageal resection (PREPARE study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 144, 1-9.



ÖZOFAGUS KANSERİNİN TEDAVİSİ

Dr. Mehmet Faik ÖZÇELİK

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Özofagus kanserinde tedavi, hastalığın evresi ve klinik değerlendirilmesi sonuçlarına göre planlanır. Erken özofagus kanserlerinde standart tedavi özofajektomi olmasına rağmen son iki dekada bazı erken özofagus tümörleri için endoskopik tedavi olanakları geliştirilmiştir.

Erken özofagus kanserleri Tis (High grade displazi), T1a ve T1b tümörlerdir.

Erken özofagus tümörlerini evrelemede endoskopik ultrasonografiyle T1a ile T1b ayrımı tam olarak yapılamamaktadır. Diagnostik endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) sonrasında yapılan patolojik incelemeyle invazyon derinliği kesin olarak saptanır.

Tis ve T1a, T1b sm1 için endoskopik tedavi (EMR) güvenilir, küratif olabilen bir tedavidir.

T1b de lenfovasküler invazyonlu veya başka risk faktörü bulunan sm1 tümörler ile sm2, sm3 lezyonlar için özofajektomi tercih edilen tedavidir. Lokal ileri rezektabl tümörlerde neoadjuvan kemoradyoterapi + özofajektomi (lenfadenektomili) yapılmalıdır. Rezektabl olmayan tümörlerde Kemoterapi, Kemoradyoterapi ve palyasyona yönelik tedaviler uygulanır.

Abstract:

The treatment of esophageal carcinomas is planned according to the results of the disease stage and clinical assessments. Although esophagectomy is the treatment for early carcinomas, endoscopic options are enhanced in last two decades. Tis also known as high grade dysplasia, T1a and T1b are early esophageal carcinomas. Discrimination of T1a and T1b tumors can not be made by endoscopic ultrasonography properly. The depth of invasion is precisely determined by pathological examination performed after diagnostic endoscopic mucosal resection (EMR). Endoscopic treatment is a reliable, curative way for Tis and T1a, T1b sm1 tumors. Esophagectomy is a preferred therapy for T1b sm1 tumors with lymphovascular invasion / other risk factors and sm2, sm3 lesions. Neoadjuvant chemoradiotherapy + esophagectomy (with lymphadenectomy) should be performed in locally advanced resectable tumors. Chemotherapy, chemoradiotherapy and palliative treatments are applied to nonresectable tumors.

21 yüzyılda özofagus kanserinin epidemiyolojisi ile tanısı esnasındaki tümör evre dağılımı değişmiştir. Batı dünyasında adenokarsinom görülme oranı skuamöz hücreli kanseri geçmiştir. Uzakdoğuda yapılan endoskopik üst gastrointestinal kanser taramaları ile batıda Barrett özofaguslu hastalara yapılan rutin endoskopik takipler, erken evre özofagus kanserlerinin tanı sıklığını arttırmıştır.^(1,2)

Özofagus kanserinin ideal tedavi yöntemi belirlenmemiştir. Cerrahi tedavi ile kombine kemoterapi veya kemoradyoterapinin uygulandığı multimodal tedaviler umut verici sonuçlar vermektedir. Rezektabl özofagus kanseri olan hastalarda definitif kemoradyoterapi uygulamalarında uzun sağ kalım bildiren sonuçlar alınmaktadır. Kemoradyoterapi sonrası rezidü tümör veya nüksler için kurtarma (salvage) özofajektomisi uygulanır.

Özofagus kanserinde tedavi, hastalığın evresi ve klinik değerlendirilmesi sonuçlarına göre planlanır. Küratif ve palyatif cerrahi, endoskopik, medikal onkolojik ve radyoterapi tedavileri, hastaya özel, kurgulanır.

Erken Özofagus Kanseri

Erken özofagus kanserlerinde standart tedavi özofajektomi olmasına rağmen son iki dekada bazı erken özofagus tümörleri için endoskopik tedavi olanakları geliştirilmiştir. Erken özofagus kanserlerinde hastalarda özofajektomi sonrası %90ları aşan 5 yıl sağ kalım süresi elde edilmesine rağmen, operatif mortalitede (%3-12) ve postoperatif morbiditedeki (%30-50) yüksek oranlar ile yaşam kalitesindeki azalma nedenleriyle, endikasyon olan olgularda özofagus koruyucu endoskopik tedaviler uygulanılmaya başlanmıştır.⁽³⁾

Başlangıçta uygulanan argon ışını koagülasyon, laser ve fotodinamik tedavilere günümüzde endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR), endoskopik submukozal diseksiyon (ESD), radyofrekans ablasyon (RFA), kriyoterapi ve free-hand mukozal rezeksiyon ilave olmuştur.⁽⁴⁾

Erken özofagus kanserleri Tis (High grade displazi), T1a ve T1b tümörlerdir. Erken özofagus kanserlerinin tedavisindeki en önemli aşama hastalığın yayılımının doğru tanımlanması ve prognostik faktörlerin belirlenmesidir. Yüzeysel tümörlerin evrenlenmesinde endoskopik ultrasonografinin (EUS) tanı doğruluğu kısıtlıdır, T1a ile T1b ayırımı tam olarak yapılamamaktadır. Endoskopide endoskopik EMR yapılabilecek görünümde olan tümörlere diagnostik EMR yapılmalıdır, EMR sonrasında yapılan patolojik incelemeyle invazyon derinliği kesin olarak saptanır.⁽⁵⁾

Lenf nodu invazyonu riskini arttıran faktörler vasküler invazyon, tümör büyüklüğü ve tümör diferansiyasyon derecesidir. Yoğun lenfatik damar ağına sahip submukozal T1b tümörlerin lenfatik yayılım riski T1a'ya göre daha fazladır.⁽⁴⁾

Detaylı bir değerlendirme için 2001 yılında Japon Özofagus Hastalıkları Derneğinin geliştirdiği sınıflandırmayla erken skuamöz hücreli kanserlerde mukoza ve submukoza üçer bölüme ayrılarak toplam 6 tabakada sınıflandırılmıştır. Japon sınıflandırmasında M ile ifade edilen evreler American Joint Cancer Committee (AJCC) 7. baskısına göre M1: Tis, M2 ve M3:T1a olarak karşılık bulmaktadır. Submukoza da üç eşit parçaya bölünerek SM1,2,3 diye ayrılmıştır, burada bulunan tümörler t1b evresindedirler.⁽⁶⁾

Tis ve T1a kanserler için lenf nodu invazyonu %0-2 arasındadır.⁽⁷⁾ Bu tümörler için endoskopik tedavi (EMR) güvenilir, küratif olabilen bir tedavidir. Diagnostik EMR ile Tis veya T1a olduğu saptanan tümörler için tanı ve tedavi eşzamanlı olarak yapılmış olur.

Japon sınıflandırmasına göre M3 olan skuamöz hücreli kanserlerde %6-12 oranlarında lenf nodu invazyonu tesbit edilmiştir.⁽⁸⁾ 5 yıl sonunda nodal metastaz oranı lenfovasküler invazyonsuz T1a tümörlerde %0.7, lenfovasküler invazyonu olanlarda %47 bulunmuştur.⁽⁹⁾ Lenfovasküler invazyonu olmayan skuamöz hücreli T1a tümörlerdeki düşük nodal metastaz ve yüksek 5 yıllık survi oranları nedeniyle bu hastalarda EMR uygulanabilir bir tedavi olarak kabul edilmiştir.⁽¹⁰⁾

T1b tümörlerin metastaz riski vardır, submukozal tabakaların (sm1-3) nodal metastaz oluşturma oranları farklıdır. Sm1 tümörlerde sm 2 ve sm3 tümörlerden daha az lenf nodu metastazı oluşur.⁽¹¹⁾ Lenf nodu tutulumu sm2 tümörlerde %21, sm3 tümörlerde %50'dir.⁽¹²⁾

Sm1'de az riskli; <2cm den küçük, iyi veya orta diferansiyasyonlu, lenfovasküler invazyonu bulunmayan tümörü olan hastalarda lenf nodu metastazı %6 civarındadır. Bu hastalara özofagus koruyucu tedavi olan EMR uygulanır, 5 yıl yaşam oranı %84'dür.⁽⁴⁾

Barrett özofagusu ile birlikte bulunabilecek Tis ve intramukozal kanserler için endoskopik olarak metaplazik mukozanın eradikasyonu yapılmalıdır. 5 cm veya daha kısa Barrett özofagusu segmentleri için EMR kullanılmaktadır, 5 cm üzerindeki segmentler için EMR veya ESR uygulanıp geride kalan Barrett özofagusu mukozası ablatif bir yöntem olan RFA ile yok edilebilir.⁽¹³⁾

Erken evrede adenokarsinomların nodal metastaz yapma oranı aynı evredeki skuamöz karsinomdan daha yüksek değildir.⁽¹⁴⁾

T1b evresinde lenfovasküler invazyonlu ve /veya risk faktörü bulunan sm1 tümörler ile sm2, sm3 lezyonlar için özofajektomi tercih edilen tedavidir.⁽³⁾

Endoskopik rezeksiyonlar sonrası sınır pozitifliği devam eden olgularda, endoskopik olarak tedavi edilemeyen nükslerde, endoskopiye uygun olmayan uzun segmentli tümörlerde de özofajektomi yapılmalıdır.⁽¹⁰⁾

Özofajektomi ile doğru patolojik evlendirme yapılır, Barrett segmenti tamamen rezeke edilir. Özofajektomide birlikte bölgesel lenfadenektomi yapılması tercih edilir. Transhiatal özofajektomi torakotomi ve ilişkili komplikasyonların gelişme olasılığını ortadan kaldırmış olsa bile kısıtlı mediastinal lenfadenektomiye imkân vermektedir.⁽¹¹⁾

Bölgesel lenf nodlarına yayılımın olduğu düşünülen olgularda neoadjuvan KRT sonrasında özofajektomi ile bölgesel lenfadenektomi yapılması uygun yaklaşımdır.⁽³⁾

Yaşlı, komorbid hastalıkları olan cerrahi riski yüksek hastalarda cerrahi rezeksiyon yerine endoskopik rezeksiyon tercih edilebilir.

T2-T4a Herhangi N, M0 Tümörler

Rezektabl olan T2-T4a Herhangi N, M0 tümörlerde neoadjuvan tedaviyle R0 rezeksiyon gerçekleştirme olasılığı ortaya çıkar. Neoadjuvan tedavi nüksleri azaltıp, mikrometastatik hastalığı tedavi etmektedir. Neoadjuvan tedaviden 4- 6 hafta sonra operasyon yapılmalıdır. Neoadjuvan kemoradyoterapi, neoadjuvan kemoterapiden daha çok tercih edilen tedavidir.

Neoadjuvan radyoterapi veya kemoterapinin postoperatif mortalite ve morbiditeye etkisi yoktur.⁽⁴⁾

R0 rezeksiyon yapılamayacaksa özofajektomi yapılmamalıdır. R0 rezeksiyonlardan sonra %15-40 olan 5 yıl sürvi R1 rezeksiyonlardan sonra %0-5 dir.⁽⁵⁾

Sadece cerrahi ile elde edilen 24 ay sağ kalım neoadjuvan kemoradyoterapiyle (KRT) 49 aya uzadığı bildirilmiştir. Skuamöz hücreli kanserli olgularda sadece cerrahi uygulanan hastalarda 21,1 ay olan sağ kalım KRT ile 81,6 ay olmaktadır.⁽³⁾

Adjuvan tedavi lokal ve /veya sistemik nüks riski bulunan T3, T4 tümörler, R1 veya R2 rezeksiyon veya multipl pozitif nodal metastazı olan hastalarda endikedir.⁽³⁾

Özofajektominin postoperatif morbidite ve mortalitesi nedeniyle özellikle bazı skuamöz hücreli kanser hastaları için ilk tedavi olarak definitif kemoradyoterapi önerilmektedir, bu tedavi yararlı olmadığında “kurtarma özofajektomisi (salvage esophagectomy)” yapılmaktadır.⁽⁴⁾

Hastalara uygulanacak cerrahi yaklaşım hastalığın tipine, evresine, nodal yayılımının uzanımına ve hastanın yandaş hastalıklarına göre planlanmalıdır. R0 rezeksiyon ile birlikte lenfadenektomi gerçekleştirilmelidir. Ameliyat açık, minimal invazif veya robotik olarak yapılabilir (Tablo 1), (Şekil 2).

Özofagus ile belirgin büyüme gösteren lenf nodlarının rezeksiyonu “standart veya palyatif özofajektomi” olarak adlandırılır. Özofagusu komşu dokuları, lenf diseksiyonu ile daha geniş bir şekilde rezeke eden operasyon “en-blok özofajektomi” dir.

Tablo 1: Özofagus kanseri için uygulan ameliyatlardır.⁽³⁾

Açık, minimal invazif veya robotik Ivor Lewis özofajektomi (2 alan lenf diseksiyonu)	Orta ve alt 1/3 özofagusta yerleşmiş adenokarsinomlar için uygundur
Açık, minimal invazif veya robotik McKeown özofajektomi (3 alan lenf diseksiyonu)	Orta ve üst 1/3 özofagusta yerleşmiş adenokarsinomlar ve skuamöz hücreli karsinomlar için uygundur
Açık, minimal invazif veya robotik transhiatal özofajektomi	Ivor Lewis veya McKeown özofajektominin pulmoner sekillerini tolere edemeyecek hastalar için uygundur
Sol torakoabdominal özofajektomi	Hiatus bölgesindeki büyük tümörler için uygundur

Açık cerrahi yöntemle en sık uygulanan yöntemler Transhiatal özofajektomi, Ivor Lewis operasyonu ve McKeown operasyonudur.

Transhiatal özofajektomide torakotomi yapılmadan körlemesine özofajektomi yapılır, intratorasik lenfadenektomi yapılamaması yöntemin en zayıf yönü olsa da başta pulmoner komplikasyonlar olmak üzere komplikasyon oranı torakotomili ameliyatlardan daha azdır. Hastaların daha iyi tolere ettikleri bir ameliyattır.

Ivor Lewis ameliyatında abdominal ve sağ torakal insizyonlarla operasyon yapılır, abdominal ve torakal lenfadenektomi ile birlikte intratorakal anastomoz yapılır.

McKeown ameliyatında abdominal, sağ torakal ve servikal insizyonlardan operasyon yapılır. Anastomoz servikal bölgede yapılır. Abdominal, torakal ve servikal lenfadenektomi uygulanabilen bir operasyondur. Bu operasyonun servikal lenfadenektomi yapılmayan servikal anastomoz yapmayı tercih eden cerrahlarca uygulanan iki alan lenfadenektomili modifikasyonu da yapılabilir.

Transtorasik cerrahinin pnömoni, solunum yetmezliği, atrial fibrilasyon, şilotoraks, anastomoz kaçağı, özofagus yerine konulan organ nekrozu, gastrokütanöz fistül, ses kısıklığı komplikasyonları mevcuttur.^(5, 15)

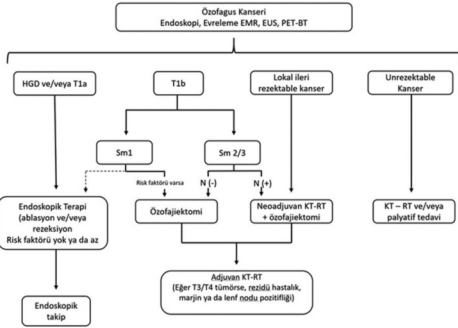
Çalışma evreni nispeten küçük olan randomize klinik çalışmalarda en blok özofajektomi ile transhiatal özofajektomi sonuçları arasında önemli farklılıklar bulunmamıştır, en blok özofajektomi ile morbidite ve erken mortalitenin daha fazla olduğu görülmüştür. Hülscher ve arkadaşlarının adenokarsinom tanılı 106 transhiatal özofajektomi ve 114 transtorasik özofajektomi + genişletilmiş en blok lenfadenektomi yapılmış olguyla yaptıkları randomize çalışmada ortalama sağ kalım, hastalıklı geçiş süresi ve kaliteli yaşam sürelerinde gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamış fakat lenfadenektomi yapılan grupta daha fazla 5 yıl yaşam olduğu görülmüştür.^(15, 16) Hagen ve ark 39 transhiatal özofajektomi ve 30 en blok özofajektomi yaptıkları grupları karşılaştırdıklarında en blok özofajektomi grubunda anlamlı olarak daha iyi uzun sürvi ile karşılaştırmışlardır (p<0.001).⁽¹⁷⁾

İki ve üç alan lenf nodu diseksiyonlarını karşılaştıran Asya kaynaklı skuamöz hücreli karsinomlu hastalarla çalışmalarda üç alan lenf nodu diseksiyonlarının 5 yıl yaşam sürelerinin 2 alan lenf diseksiyonundan anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür.^(18, 19, 20)

Minimal invaziv cerrahinin sürviye etkisini araştırmak için süreye ihtiyaç olsa da Avrupa merkezli randomize çalışmasında pulmoner komplikasyonlarda belirgin azalma olduğu görülmüştür. Mortalite açısından farklılık bulunmamıştır.^(5, 15)

Minimal invazif cerrahinin avantajları; küçük insizyonlar, postoperatif pulmoner fonksiyonun daha iyi korunması, az kan kaybı ve komplikasyon olması, kısa yoğun bakım ve hastanede kalış süresidir. Minimal invazif ameliyatlarda belirsiz olanlar; uzun dönem sonuçları, özofagus ve mide sınırlarının yeterli olup olmadığı, lenf nodu disseksiyonunun genişliği, preoperatif radyoterapi sonrası işlemin emniyetli olup olmadığıdır.

Şekil 1: Özofagus kanserinde tedavi algoritması.⁽³⁾



T4b Herhangi N, M veya Herhangi T, Herhangi N, M1 Tümörler

T4b tümörler aorta, sol atrium ve omurga gibi rezeke edilemeyecek yapılara invazyonu olan kanserlerdir. M1 tümörlerde sistemik yayılım mevcuttur. Küratif tedavi

KAYNAKLAR

- (1) Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr: Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83:2049.
- (2) Brown LM, Devesa SS: Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am.* 2002; 11:235.
- (3) Jobe BA, Landreneau RJ, Habib F: The Management of Esophageal Cancer, In: *Current Surgical Therapy* Ed: Cameron JL, Cameron. AM. 12.th edition sayfa:53-62. Elsevier 2017
- (4) D'Journo XB, Thomas PA: Current management of esophageal cancer. *J Thorac Dis* 2014; 6(S2): S253-S264
- (5) Jobe BA, Hunter GJ, Watson DI: Esophagus and Diaphragmatic Hernia s: 941- 1045. In: *Schwartz Principles of Surgery 10. Baskı. Ed: Brunicaardi F C, Mc Graw Hill, 2015*
- (6) Japanese Society for Esophageal Diseases: *Guidelines for Clinical and Pathologic Studies on Carcinoma in the Esophagus, ed 9. Tokyo, Kanehara & Co, Ltd, 2010*
- (7) Pech O, May A, Gossner L, Rabenstein T ve ark: Curative endoscopic therapy in patients with early esophageal squamous cell carcinoma or high-grade intraepithelial neoplasia. *Endoscopy* 2007; 39:30-35.
- (8) Shimada H, Nabeya Y, Matsubara H ve ark: Prediction of lymph node status in patients with superficial esophageal carcinoma: analysis of 160 surgically resected cancers. *Am J Surg* 2006; 191:250-4.
- (9) Yamashina T, Ishihara R, Nagai K ve ark: Long-term outcome and metastatic risk after endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 544.
- (10) Ishihara R, Tanaka H, Iishi H ve ark. Long-term outcome of esophageal mucosa squamous cell carcinoma without lymphovascular involvement after endoscopic resection. *Cancer* 2008;112: 2166

olanağı olmayan bu olgularda semptomlara yönelik ve ölümü geciktirecek palyatif uygulamalar yapılmalıdır. Mültidisipliner yaklaşımla hastaların yaşam kalitesi iyileştirilmeye ve psikolojik destek verilmeye çalışılır.

Onkolojik palyasyon KRT, kemoterapi veya radyoterapi ile sağlanır. KRT en uzun süreli hastalık kontrolünü sağlayarak yaşam süresini uzatır.

Semisolid gıda alabilen hastalar radyoterapi veya kemoradyoterapi ile tedavi edilirler, radyoterapi 6 haftadan sonra etkili olur. Sadece likid alabilen veya tükürüğünü yutamayan hastalarda stentle palyasyon yapılır. Endoskopik palyasyon disfajiye karşı anında etkili palyasyon metodudur. Endoskopik dilatasyon da diğer bir tekniktir.

Kemoterapi yayılmış hastalık semptomları ön planda olan hastalarda uygulanır. KRT ve Kemoterapiye genel durumu bu tedavileri kaldıracabilecek hastalar adaydır.

Radyoterapi eksternal ışınlama veya brakiterapi şeklinde uygulanır. Mediastinal ağrı, disfaji, tümör kanaması gibi lokal semptomlarda etkilidir. Etkileri haftalar içerisinde görülür.

Alkol ile skleroterapi, argon plazma koagülasyon, Nd: YAG laser ve fotodinamik terapiler tümörü yok ederek lümenin açılmasını sağlayan endoskopik tekniklerdir. Argon plazma koagülasyon tümör kanamalarında etkilidir.

- (11) Pauthner M, Haist T, Mann M ve ark.: *Surgical Therapy of Early Carcinoma of the Esophagus*. *Viszeralmedizin* 2015; 31:326–330
- (12) Sepesi B, Watson TJ, Zhou D ve ark: *Are endoscopic therapies appropriate for superficial submucosal esophageal adenocarcinoma? An analysis of esophagectomy specimens*. *J Am Coll Surg* 2010; 210: 418-27.
- (13) Chennat J, Waxman I.: *Endoscopic treatment of Barrett's esophagus: From metaplasia to intramucosal carcinoma*. *World J Gastroenterol*. 2010; 16:3780-5.
- (14) Ancona E, Rampado S, Cassaro M ve ark: *Prediction of lymph node status in superficial esophageal carcinoma*. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15: 3278.
- (15) Kato H, Fukuchi M, Miyazaki T ve ark: *Surgical Treatment for Esophageal Cancer*. *Dig Surg* 2007; 24:88–95
- (16) Hulscher JBF, van Sandick JW, Boer AGEM, et al: *Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus*. *N Engl J Med* 2002; 347:1 662–1669.
- (17) Hagen JA, Peters JH, DeMeester TR: *Superiority of extended en bloc esophagogastrectomy for carcinoma of the lower esophagus and cardia*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:850–858.
- (18) Kato H, Watanabe H, Tachimori Y ve ark: *Evaluation of neck lymph node dissection for thoracic esophageal carcinoma*. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 931–935.
- (19) Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H ve ark: *Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus*. *Ann Surg* 1994; 220: 364–373.
- (20) Isono K, Sato H, Nakayama K: *Results of a nationwide study on the three-field lymph node dissection of esophageal cancer*. *Oncology* 1991; 48:411–420.



ÖZOFAGUS KANSERİNDE AÇIK CERRAHİ GİRİŞİMLERİN ÖZELLİKLERİ VE YAŞAM ŞANSINA ETKİLERİ

Dr. Zafer Ferahköşe

Bayındır Hastaneleri, Genel Cerrahi Bölümü

Özet:

Özofagus kanserinin dünyada kansere bağlı ölümlerde 7. sırada yer aldığı bildirilmiştir. Özofagus kanserinin tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi veya kombinasyonları gibi birçok tedavi girişimi uygulanır. Ancak lokal kontrolü en iyi cerrahi tedavi sağlamaktadır ve cerrahi tedavi özofagus kanserinin tedavisinde majör rol oynamaktadır. 1982 tarihinden itibaren Japonya'da 3 alan lenf diseksiyonu standart bir tedavi şekli olarak kabul edilmiş olup hala geçerli bir tedavi modalitesi olarak uygulanmaktadır. Gelecekte açık ameliyatlarda ne olacaktır? Geniş torasik özofajektominin birçok tartışmalı noktaları bulunmaktadır. En önemli kritik nokta mortalite ve morbiditedeki halen kabul edilebilir yüksekliktir. Kür ve yaşam kalitesinin yükseltilmesi için bireysel uygulamaların mükemmel olması gerekir. Sentinel lenf nodu konsepti cazip gözükmemektedir.

Abstract:

Esophageal carcinomas are 7th cancer-induced deaths all over the world. Surgery, chemotherapy, radiotherapy or combination of these are treatment options for esophageal carcinomas. Nevertheless, surgical treatment plays major role for treatment plans especially for the local control. From 1982, three field lymph dissection is considered as a standart treatment modality. What will be the future of open surgery? Wide thoracic esophagectomy has lot of controversial points most particularly in high ratio of mortality and morbidity is crucial. Surgical treatment has to be perfect for boosting quality of life and cure. For these reasons, sentinel lymph node concept is more appealing.

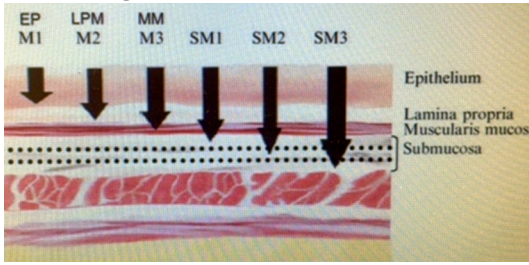
Özofagus kanserinin kansere bağlı ölümlerde 7. sırada yer aldığı bildirilmiştir.⁽¹⁾ Özofagus kanserinin tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi veya kombinasyonları gibi birçok tedavi girişimi uygulanır.^(2, 3) Ancak lokal (bölgesel) kontrolü en iyi cerrahi tedavi sağlamaktadır ve cerrahi özofagus kanserinin tedavisinde majör rol oynamaktadır.⁽⁴⁾

Squamöz cell kanser, servikal- torasik üst, orta ve alt özefagusta sık görülürken,⁽⁵⁾ özofagogastrik bileşke tümörlerinde ise histolojik tip daha ziyade adenokarsinoma yapısındadır. Reflü sonucu, Barrett epiteliumundan gelişir ve batıda, özellikle Amerika Birleşik Devletlerinde squamöz kansere göre daha sık görülür. Aynı zaman-
www.kanservakfi.com

da biyolojik davranışı da squamöz kanserden farklıdır. Squamöz tip orta özefagusta siktir. Halbuki adenokanser alt özofagusta ve özofagogastrik bileşkede siktir.⁽⁶⁾ Torasik özofagus kanserinde mediastinal yayılıma ilaveten boyun ve abdominal lenf nodlarına yayılım siktir. Üst torakal tümör üst mediasten ve boyuna sık metastaz yaparken, alt özofageal squamöz tümör ise alt mediastinal ve çöliak lenf nodlarına sık metastaz yapar,^(7, 8) (Şekil 1).

1980'e kadar yapılan trans torasik özofajektomi ve standart lenfadenektomilerde, lokal üst mediastinal ve boyun metastazlarının olmasına bağlı, lokal nüksün artmış olması ve sağ kalım düşüklüğü nedeniyle 1982'de Terui ve Kato üst orta torasik özefagus kanserli hasta-

Özofagusun mukoza ve submukoza tabakası



Şekil 1. Mukoza ve submukoza İnvazyon derinliğinin sınıflandırılması

larda yapılan Tc 99 radyonüklitli çalışmada radyoaktif maddenin üst mediastinal ve boyun lenf nodlarında tutulduğunu göstermişlerdir.⁽⁹⁾ 1986 da çok merkezli ülke genelinde yapılan çalışmada da İsono ve ark 35 merkezde 4600 vakalılık çalışmada standart lenf nodu diseksiyonu (karina altı yapılan mediastinal lenf nodu diseksiyonu) yapılan hastalarda lokal üst mediastinal ve boyun lenf nodlarındaki nüksün %50 olduğu ve 5 yıllık yaşamın ise %23 olduğu rapor edilmiştir. Oysa ki 3 alan diseksiyonu yapılan hastalarda (1800 hasta) lokal nüksün %10 ve 5 yıl yaşamın %68 olduğu saptanmıştır. Bu tarihten itibaren Japonya'da 3 alan lenf diseksiyonu standart bir tedavi şekli olarak kabul edilmiş olup hala geçerli bir tedavi modalitesi olarak uygulanmaktadır.⁽¹⁰⁾

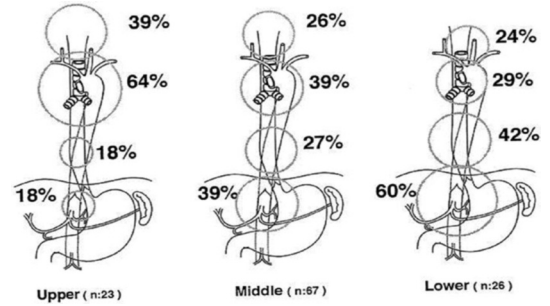
Ancak cerrahi tedavi yaklaşımının tipi kliniğe ve cerraha göre farklılık göstermektedir.

Özofagus, embriolojik olarak gelişiminde mukoza seviyesinde ileri derecede zengin lenfatik ağa sahiptir. Bu lenfatik ağ lamina muskularis mukozada başlar. Net ağ muskuler ve adventisial ve vertikal olarak yoğun bir tarzda gelişir ve drenajı abdomende sol gastrik ve çöliak lenflere doğru lenfatik akım oluşur. (D2 lenf nodları 1-12); torakal bölgede ise supradiafragmatik paraözofagial, paraaortik, subkarinal, aynı zamanda torasik duktusa da dökülür. Karina üstünde aorto-pulmoner pencerede, paratrakeal paraözofagial, superior vena kavaya, sağ ve sol nervus rekurenst etrafındaki lenf nodlarına dökülür (Japon lenf nod kodlanmasında 104-111 nolar arasındaki lenf nodlarına dökülür). Boyunda ise paratrakeal, supra klavikular, parajugular-karotis arter lenf nodlarına, trakeal kartilaj hizasına kadar lenf nodlarına drenaj meydana gelir.

Bu lenfatik ağ tanımlanmasına bağlı olarak, özofagus ca'da lenfatik metataz lamina propria mukoza (LPM) den itibaren başlar. Mukoza 3 tabakadan ibarettir. 1- EP epitelium, M1 olarak kodlanır lenfatik kanal içermez, 2- LPM, Lamina propria mukoza, M2, 3- MM, muskularis mukoza, M3.

Submukozada 3 tabakadan ibarettir SM1, SM2, SM3 herbiri 200mq kalınlığındadır. Erken özofagus kanseri lenf metatazı olsun olmasın mukoza ve submukoza yerleşimindeki tümöre denmektedir.⁽¹¹⁻¹³⁾

American Joint committee on Cancer ve Union for International Cancer control (UICC)TNM sınıflandırılmasına göre EP (mukoza=T1a) Tis olarak adlandırılır. TNM ye göre M1, 2, 3 T1a ve SM1, 2, 3 T1b olarak kodlanır.(Şekil2)^(14, 15)



Şekil 2. Primer tümörün lokalizasyonuna göre lenf nod metatazı. Ando N. 2015⁽⁸⁾

T1a LPM de lenf nod metatazı %1,5-4; MM da %53, muskularisde %72, adventisiada ise %82 lenf nodu metatazı oluşmaktadır. Buna göre MM den itibaren radikal cerrahi 1994 de Akiyama ve ark arkadaşlarının bildirdikleri algoritmaya göre uygulanmaktadır.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ (Şekil 3)

Depth of Tumor Invasion (no. of patient with positive nodes / no. of patient)	Frequency of lymph node metastases	Surgical strategy
ep (0/5)	0%	Endoscopic resection For wide or multiple (field carcinogenic) cancers, esophagectomy without thoracotomy may be chosen.
lpm (0/2)	0%	
mm (1/6)	16.7%	For mm cancers, 2-field (TA) dissection may, also be chosen.
sm (27/51)	52.9%	
mp (18/25)	72.0%	3-field (CTA) dissection
m1-2 (107/129)	82.9%	
a3 (9/11)	81.8%	For a3+ cancers, local resection should be RO**
Total (162/229)	70.7%	

Şekil 3. Tümör derinliğine göre lenf nodu metatazı.

Cerrahi tedavide strateji, özofagusdaki lezyonun lokalizasyonuna, lezyonun genişliğine, derinlik (depth) invazyonuna, metatazın olup olmasına ve ameliyatın yapılacağı hastaneye bağlıdır (Şekil3). Ayrıca cerrahi tedavide rezeksiyon sınırları, lenf nodu diseksiyon genişliği, rekonstrüksiyon için organın seçim ve kullanımı, kullanılacak yol (retrosternal, post mediastinal, subkutan), multimodaliter tedavi yaklaşımları (neoadjuvant, adjuvant, salvaj kemoradyoterapi) tedavi seçimine ve kliniğe göre değişim gösterir.

Lezyon MM de ise %5-18⁽¹⁸⁻¹⁹⁾ lenf nodu metatazı gösterdiğinden bu seviyeden itibaren cerrahi yaklaşım

seçilir. Lenf nodu diseksiyonu hatta superficial T2 lezyonlarda dahi, T2 veya daha derin lezyonlarda uygulanır. T4 lezyonlarda cerrahi, eğer kuratif bir girişim uygulanabileceyse yapılır. Temel olarak 3 alan lenf nodu metatazı veya bölge dışı metastaz varsa veya organ metastazı varsa cerrahi tedavi kontraendikedir.^(5, 8, 20)

Torakal özofagus kanserinin cerrahi tedavisi;

- 1- Açık sağ transtorasik özofajektomi ve genişletilmiş total 3 alan lenf diseksiyonu veya 2 alan lenf diseksiyonu.
- 2- Açık Ivor-Lewis özofajektomi (standart karina hizasından itibaren alt mediastinal ve abdominal D1 lenf diseksiyonu).
- 3- Transhiatal körlemesine özofajektomi.

Açık sağ trans torasik yaklaşımla özofajektomi ve 3 alan lenf diseksiyonu

Açık sağ transtorakal yaklaşım ile operasyona başlanır;

Operasyona sol dekubitis şekilde hasta yatırılıp 4-5. ci interkostal aralıktan girilerek üst mediastinal sağ ve sol rekrens sinir trasesi lenf nodları, sağ subklavian arter ve ven üst sınır ve trakea ile süperior vena kava arası lenf nodları, aorta pulmoner pencere ve Bottorow lenf nodları, orta torasik ve karinal, alt torasik diafragmatik hilusa kadar paraaortik lenf diseksiyonu ve torasik duktusun diafragma hizasına kadar çıkarılması ve özofajektomi yapılır. Proksimal hat genellikle tümörden 5cm ötede sağlam özofagus kesilerek sağlanır ve frozen yapılarak temiz hat bulunur. Gerekirse mukoza lügel ile boyanarak proksimal hat bulunur. Göğüs tüpü konulup toraks kapatılır.^(105, 106, 107, 108, 109, 110-111) Japon kodlu lenf nod bölgeleri diseke edilir). Hasta sırtüstü pozisyonuna getirilir. Midline insizyonla karına girilir. Kocher manevrası ile duodenum tamamen mobilize edilir. Sağ gastrik arter ve ven sağ gastroepiploik ven, özellikle sağ gastroepiploik venin midle kolik vene dökülüşünde travma olmaması için korunur epiploik ark korunarak mide sol krusa kadar mobilize edilir. Sağ hepatogastrik ligaman açılır. Mobilizasyon sağ krusa ve özofagusa kadar yapıp özofagus askıya alınır. Sol gastrik arter ve ven çöliak arterden kesilip bağlanır. Splenik arter lenf nodları pankreas kuyruğundan itibaren tam olarak diseksiyon yapılır ve hepatica propria lenf nodları gastroduodenal artere kadar ve vena porta üzerine (12 nolu lenf nodu vena kava ve hepatic arter grubunu içerir) hepatic girişe kadar lenf nodları diseke edilir. D2 lenf diseksiyonu tamamlanır. Küçük kurvatur antrum korunarak gastrik arter ve ven bağlanır ve stapler yardımıyla mide tüp şekline getirilip 3 nolu lenf diseksiyonu da yapılmış olur. Diafragmadan

torasik spesimen aşağı çekilip çıkartılır. Pilonoplasti veya piloromiyotomi yapılır.

Boyun kolye insizyonu ile açılıp trakeal kartilaja kadar sağ ve sol boyun lenf diseksiyonu yapılır (III, IV, Va, Vb, IV, VII bölge lenf nodlarını içerir; 102-104 lenf nodları).

Tüp mide retromediastinal veya retrosternal yol ile vaskuler travma yapılmadan boyuna alınıp boyunda özofagogastrik anastomoz yapılır. Feeding jejunostomi konularak boyun ve karın bölgesi kapatılır.

Transtorasik özofajektomi ve 3 alan lenf diseksiyonu yapılan olgularda;

JSED (Japon Özofagus Kanseri grubu) pTNM ye göre Stage I de 5yy %71, 8yy %66,5; Stage II de 5yy %50,0, 8yy% 44,4; Stage III de 5yy%32, 8yy.%30,7; Stage IVa 5yy % 22,5, 8yy %19,6 olarak rapor edilmiştir.⁽²¹⁾

Ferahköşe ve ark. göre ise özofajektomi 3 alan lenf diseksiyonuyla ortalama 5yıl sağkalım %56. Evre 2A, 2B, 3 ve 4'te sırasıyla %68, 0%, %53 ve %33 ortalama hastaliksız evre 41,4 ay olmuştur. (%63 hasta p N0 dı ve 5yy %68,9, % 37 hasta PN pozitif idi 5-yy %5,8%) (p=0.0001)⁽²²⁾

Akiyama ve ark göre 3 alan lenf diseksiyonda ortalama 5yy %54; 2 alan lenf diseksiyonda 5yıl sağkalım %34 olarak bulunmuş ve 3 alan diseksiyonunun surviye katkısı gösterilmiştir.^(9, 23)

Lerut ve ark göre 3 alan diseksiyonunda 3yy %51, 5yy %41,9 olarak bildirilmektedir.⁽²⁴⁾

Altorki ve ark göre 80 torasik squamoz hücreli ca olgusunda; alt özofagusta%33, orta özofagusta %59 yerleşimli, 5yy %50 ve %46 bulunmuştur. Servikal lenf nodu pozitiflerde 3 ve 5 yıl sağkalım %33 ve %25 olarak tesbit edilmiştir.⁽²⁵⁾

Altorki ve Skinner a göre özellikle alt özofagus ade-no ca veya özofago gastrik bileşke tümörlerinde dahi okult servikal metatazlarının olduğunu ve 3 alan lenf diseksiyonunun 5 yy şansını arttırdığını vurgulamışlardır. Transtorakal 2 alan lenf diseksiyonunda 5yy %34,3 alan lenf diseksiyonunda %54 5yy tesbit edilmiştir.⁽²⁶⁾

2 veya 3 alan lenf diseksiyonunun en önemli komplikasyonu morbiditesinin yükseliğidir.

Ferahköşe ve ark göre %76 morbidite pnömoni (en önemli komplikasyondur %40) bulunmuştur. Özellikle n. rekrens felci solunum sıkıntısı ve aspirasyon pnömonisini arttırır(%2-20), sızıntı %20-30 arasındadır. Kardiovaskuler komplikasyonlar ve şilotoraks diğer komplikasyonlardır.⁽²²⁾

Mortalite ortalama %4 iken son yıllarda %1 den az olarak görülmektedir.^(27, 28)

Trans torakal özofajektomi, Standart lenf diseksiyonu, İvor-lewis intratorakal anastomoz.

Lenf diseksiyonunun karına altından itibaren yapılması ve abdominal D1 lenf nodu diseksiyondan ibarettir. Lewis, 1946 da ilk defa torakotomi ve laparotomiyi bir arada önermiş ve anblok rezeksiyonu uygulamıştır.⁽²⁹⁾ 1980'den evvel en sık yapılan, paliatif olarak kabul edilen bir ameliyattır. 2 veya 3 alan diseksiyonuna nazaran daha az pulmoner ve aspirasyon tehlikesi olmakla birlikte anastomoz sızıntısında mortalitesi yüksektir.

Üst mediastinal ve boyun lenf nodlarına metastaz, özellikle üst total ve orta özefagus ca da, %30'a yakın olduğundan 5yıl sağkalım bundan dolayı düşük bulunmuştur 5 yıl sağkalım ortalama %15-20 arasındadır.⁽²⁵⁾

Oysa ki bugün batıda özofageal adeno ca. genellikle reflüye bağlı görüldüğünden bu tip diseksiyon ve anastomoz sık olarak kullanılmaktadır.^(30, 31)

Trans hiyatal özofajektomi(THE), Selektif olmayan lenf diseksiyonu, mediastinal ve abdominal D1 veya D2 lenf diseksiyonu

Denk ve Alwin hayvan deneylerinde ve kadavrada özofajektomiyi ilk defa körlemesine yapmışlardır.^(32, 33) Turner insanda ilk THE yi başarmış fakat ilk başlarda mediastinal kanama nedeniyle transtorasik girişim ön planda kalmıştır.⁽³⁴⁾ 1978'de Orringer ve Sloan yeniden trans hiatal rezeksiyonu uygulamış, buna göre de daha az morbidite ve mortalite elde etmişlerdir. Proksimal özefagus ca.'nın %35 inde ve distal özefagus ca.'da %44 olarak uygulanmıştır.

THE (torakal özofagus ca'da) uygulanmasında neoadjuvan düşük 1 haftalık radyoterapi ve kemoterapi uygulanmasından sonra uygulanmaktadır.

Orringer 2000 vakalık serisinde, 5yıl sağkalım ortalama pStage II %29; P Stage IIA %27,8, IIB 29.5, III %11,1, IVA da %9.9, IVB %0 olarak rapor edilmiştir. %76 malign olgularda uygulanmış, %96 mide tüp olarak kullanılmış, anastomoz kaçağı %9, hastane mortalitesi %4 den %1'e inmiştir.⁽³⁵⁾

Retrospektiv yapılan bir çalışmada, 1990-99 yılları arasında, 50 seride, transhiyatal özofajektomi ve Trans-

torasik özofajektomi + enblok lenf diseksiyonu yapılan olgular karşılaştırılmış.

THE de mortalite %5,7 buna karşın Transtorasik özofajektomi+ anblok rezeksiyonda %9,2; Major pulmoner komplikasyon %12,7 ile %18,7; Anastomotik kaçak %13,6 ile %7,2; Hastanede yatış 17,8 ila 21 gün p=0.001; 5yy ise %21,3 ve %23 olarak bulunmuştur.⁽³⁶⁾

Tek randomize çalışma 2002'de Hulscher ve ark tarafından bildirilmiş. 220 hastaya (106 transhiyatal) 114 transtorasik+ anblok lenf nodu rezeksiyonu yapılmış. Hastane mortalitesinde fark bulunmamıştır; Transhiyatal %2, transtorasik %4 p=.4. Transtorasik girişimde komplikasyon fazla %57 ye %24 p=0.001 genel yaşam transtorasikte %39, trans hiyalde %29 bulunmuştur.⁽³⁷⁾

Sonuç olarak açık cerrahide bugün için en uygun en radikal en küratif yöntem, Japon özofagus kanser gurubunun halen tüm hastanelerinde çok yüksek oranda uyguladıkları, halen kabul gören yöntem 3 alan lenf diseksiyonudur. Bu yöntem çıkarılan lenf nodları pN nin güvenilirliğini artırır.

Bundan dolayı pTNM doğruluğu ve bu da güvenilir P Evrelemesine (pStage) sebep olur. Aynı zamanda pozitif lenf nodüllerinin çıkarılması yaşam şansını artırır.

Gelecekte açık ameliyatlarda ne olacak? Geniş torasik özofajektominin birçok tartışmalı noktaları bulunmaktadır. En önemli kritik noktası mortalite ve mobidite halen kabul edilebilir yüksekliktir.⁽³⁸⁾ Kür ve yaşam kalitesinin yükseltilmesi için bireysel uygulamaların mükemmel olması gerekir. Sentinel lenf nodu konsepti çarpıcı gözükmetedir. Primer lezyondan drenajın tesbit edilmesi lenf nodu diseksiyonunu sınırlayacaktır. Komplikasyonları da engelliyecektir. Takeuchi, özofagus ca da radio -guided çalışmalarıyla Sentinel LND yönlenmesini göstermiştir. 75 hastalık çalışmada cT1N0M0 ve T2N0M0 özefagus ca'lı hastalar çalışmaya alınmış, 75 hastanın 71'inde (%95) SLND gösterilmiş, 33 hastanın 29'unda (%88) lenf nod pozitifliği tarafında de teyid edilmiştir. Güvenirliği %94 olarak bildirilmiştir.^(39, 40)

KAYNAKLAR

- (1) Jernal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *Ca Cancer J Clin* 2011; 61:69-90
- (2) Bedenne L, Michel P, Bouche O et al. Chemoradiation followed by surgery compared with Chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 2007; 25:1160-1168
- (3) Santharaligam M. Definitive chemoradiation in the management of locally advanced esophageal cancer. *Semin Radat Oncol* 2007; 17: 22-28
- (4) Udagawa H, Akiyama H et al. Surgical treatment of esophageal cancer: Tokyo experience of three-field technique. *Dis Esophagus*. 2001; 14: 110-114
- (5) Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H et al. Radical lymph node dissection for cancer of The thoracic esophagus. *Ann Surg* 1994; 220:364-373
- (6) Vizcaino AP, Moreno V, Lambert R et al. Time trends incidence of both major histologic types of
- (7) Ando N, Ozagawa S, Kitagawa Y et al. Improvement in the results of surgical treatment of Advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg* 2000; 232:225-232
- (8) Ando N. *Esophageal squamous cell Ca. Diagnosis and treatment*, 2015 Springer,
- (9) Terui S, Kato H, Hirashima T, et al. An evaluation of the mediastinal lymphoscintigram for carcinoma of the esophagus studied with 99m Tc rhenium sülfür colloid. *Eur J Nucl Med* 1982; 7 :99-101
- (10) Isono K, Sato H, Nakayama K. Results of Nationwide study on three-field lymph node dissection of esophageal cancer. *Oncology* 1991; 48:421-424
- (11) Japan esophageal Society. *Japanes classification of esophageal cancer. Second English version* 2008. Kanehera, Tokyo
- (12) Japan esophageal Society. *Japanes classification of esophageal cancer. Part I tenth edition Dis esophagus* 2009; 6:1-25
- (13) Japan esophageal Society. *Japanes classification of esophageal cancer. Part II-III Dis esophagus* 2009; 6:71- 94
- (14) Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. (eds) *AJCC cancer staging manual 7 th edn* 2010; Springer, New York
- (15) Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. (eds) *TNM classification of malignant tumours*, 2009, 7 th ed., Wiley-Blackwell, Oxford
- (16) *Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions; esophagus, stomach and colon*. 2003; *Gastrointest Endosc* 58(suppl 6):s3-43
- (17) Kodama M, Kakegawa T. Treatment of superficial cancer of the esophagus: a summary of responses to a questionnaire on superficial cancer of the esophagus in Japan. 1998. *Surgery* 123:432-439
- (18) Equchi T, Nakanishi Y, Shimoda T et al. Histopathological criteria for additional treatment after endoscopic mucosal resection for esophageal cancer; analysis of 464 surgically resected cases. 2006 *Mod Pathol* 19:475-480
- (19) Tajima Y, Nakanishi Y, Ochiai A et al. Histopathologic findings predicting lymph node metastasis and prognosis of patient with superficial esophagus carcinoma: analysis of 240 surgically resected Tumors. 2000. *Cancer* 88:1285-1293
- (20) Kitagawa Y, Kuwano H. *Guidelines for diagnosis and treatment in japan. Esophageal squamous carcinoma*. 2015:115-136, N. Ando(ed) springer Japan
- (21) Ozawa S, Tachimori Y, Baba H et al. *Comprehensive registry of esophageal cancer in japan*. 2001 *Esophagus* 6:95-110 doi:10.1007/s10388-009-0189-9
- (22) Ferahköşe Z, Anadol Y, Sen M et al. Three-field lymph node dissection in the treatment of thoracic esophageal carcinoma: The Turkish experience. 2008 *21:4* 340-345
- (23) Udagawa H, Akiyama H et al. *Tokyo experience of three-field lymph node technique*. 2001 *Dis Esophagus* 14; 2: 110-114
- (24) Lerut T, Nafteux P, Moons J et al. Three-field lymph adenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 174 R0 resection 2004 *Ann Surg* 240:962-972
- (25) Altorki N, Kent M, Ferrera C, et al. Three-field lymph node dissection for squamous cell and adenocarcinoma of esophagus. 2002 *Ann Surg* 236:177-183
- (26) Altorki N, Skinner DB. Occult cervical lymph nodal metastasis in esophageal cancer: Preliminary results of three-field lymphadenectomy. 1997. *J Thorac Cardio- Vasc Surg*. 113:540-544
- (27) Tachimori Y, Ozawa S, Kuwano H et al. *Esophagectomy for cancer; clinic concerns support cen-*

- tralizing operation within the large hospitals. 2006 *Esophagus* 23(2):145-152
- (28) *Japanese Research Society for esophageal disease (2000) the report of treatment results of esophageal carcinoma in japan (1979, 1980, 1982)10th edn. National Cancer Center Tokyo*
- (29) Lewis I. *The surgical treatment of carcinomas of the esophagus with special refernce to A new operation for growths of the middle third.1946. Br J Surg*34:18
- (30) Stiles BM, Altorki N. *Traditional techniques of esophagus. 2012. Surg clin N Am* 92:1249-1263
- (31) Bharat A, Crabtree T. *Management of advanced-stage operable esophageal cancer. 2012 Surg Clin N Am* 92:1179-1197
- (32) Denk W. *Zur radikal operation des oesophaguskarzinomas.1913. Zentrabl Chir* 40:1065
- (33) Dubecz A, Kun L, Studlehuber RJ. et al. *The origins of an operation; Brief history of transhiatal esophagectomy 2009 Ann Surg.* 249:535-540
- (34) Orringer MB, Sloan H. *Esophagectomy without thoracotomy.1978. J thorac Cardio-vasc Surg* 76:643-654
- (35) Orringer MB, Becky M et all. *Two thousand transhiatal esophagectomies changing trends,lessons learned.2007 Ann Surg.* 246: 363-374
- (36) Hulscher JB, Tijssen JG, Obertop H, et al. *Trans-thoracic versus transhyatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. 2001. Ann Thorac Surg.*72: 306-313
- (37) Hulscher JB, van sandick JW, de Boer AG. et al. *Extended thransthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus2002. N Engl J Med* 347:1662-1669
- (38) Paracchia A, Ruol A, Bardini R. *Lymph node dissection for cancer of thoracic esophagus: how extended should it be? Analysis of personal data and review of the literatüre.1992. Dis esophagus* 5:69
- (39) Kitagawa Y, Fuji H, Mukai M et al. *İntraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node sampling in esophageal and gastric cancer. 2002. Surg onc ol N Am* 11:293-304
- (40) Takeichi H, Fuji H, Ando N et al *Validation study of radio-guided sentinel lymph node navigation in esophageal cancer. 2009. Ann Surg* 249:757-763



ÖZOFAGUS KANSERİ CERRAHİ TEDAVİSİNDE LAPAROSKOPIK VE ROBOTİK YÖNTEMLER

Dr. Afag Aghayeva, Dr. Bilgi Baca

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Özofagus kanserinin dünyada bütün kanserler arasında 8. sıradadır. Primer tedavi seçeneği olarak cerrahi hala yerini korumaktadır. Özofajektomide geleneksel açık yöntem mi yoksa minimal invazif yöntem konusu hala tartışma konusudur. Minimal invazif cerrahi torakoskopik, laparoskopik veya robot yardımlı yöntemlerle yapılabilmektedir. Minimal invazif özofajektominin daha iyi iyileşme süresi, postoperatif ağrının daha az olması ve kardiyopulmoner komplikasyonların daha az olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Ayrıca yapılan randomize kontrollü ve meta-analiz çalışmaları 30 günlük mortalite ve morbidite oranını azaltmada MİÖ'nin AÖ'ye üstünlüğü olduğu bildirilmiştir.

Minimal invazif özofajektomi uygulanabilir, onkolojik sonuçları iyi, daha az yoğun bakım ve hastanede kalış süresi sağlayan bir yöntemdir.

Abstract:

Esophagus cancer (EC) ranks eight in incidence among all malignancies in the worldwide. Surgery is the first-choice treatment for EC. There is controversy about conventional open esophagectomy (OE) and minimal invasive esophagectomy (MIE). Laparoscopic, thoracoscopic or robotic procedures for esophageal resection and reconstruction are available. There are reports that MIE has better postoperative healing time, less postoperative pain, and less cardiopulmonary complications. Additionally, randomized controlled and meta-analysis studies have reported that MIE has a superiority over OE for reducing the 30-day mortality and morbidity rate.

With shorter hospital stay and acceptable oncological outcomes suggest that MIE is feasible and safe.

Giriş

Özofagus kanserinin dünyada bütün kanserler arasında 8. sırada olduğu ve Türkiye genelinde 1993-2002 arasında kanser olguları dağılımına bakıldığında en sık görülen ilk 10 kanser arasında yer aldığı bilinmektedir.^(1,2) Primer tedavi seçeneği olarak cerrahi hala yerini korumaktadır. Özofajektomide anastomoz tekniği ve transhiatal ya da transtorasik yaklaşım konusunda hala tartışmalar devam ederken bunlara ek olarak geleneksel açık yöntem mi yoksa minimal invazif yöntem konusu gündeme gelmiştir. Açık yöntemle yapılan özofajektomi www.kanservakfi.com

(AÖ) morbidite ve mortaliteye sebep olabilen invazif bir cerrahi yöntem olarak bilinmektedir.⁽³⁾ Bu nedenle geleneksel açık cerrahiye ek olarak iki dekad önce özofagus kanserini tedavi etmek için minimal invazif özofajektomi (MİÖ) yöntemleri tanımlanmıştır.^(4,5) Açık transhiatal özofajektomide nispeten daha az olmakla birlikte hem transhiatal hem de transtorasik özofajektominin %5-10 perioperatif mortalite ve %30-40 morbidite oranına sahip olduğu bildirilmiştir.⁽⁶⁾ Özofagusun cerrahi tedavisinde kullanılan cerrahi teknikler açık, hibrid (laparoskopik abdominal yaklaşım ve sağ torakotomi ya da la-

parotomi ve torakoskopik yaklaşım) ve total minimal invazif cerrahi (laparoskopik/robotik ve torakoskopik/robotik yaklaşım) olarak sıralanabilir. Özofagus tümörlerinde cerrahi tedavi tümörün yerleşimine göre değişmekle birlikte çoğunlukla total özofajektomi yapılmaktadır. Distal veya kardiyoözofageal tümörlerde distal özofajektomi ve proksimal gastrektomi ameliyatı (Ivor-Levis ameliyatı) yapılabilir.

Cerrahi Yöntem

Özofagus kanseri tedavisi 1. evre hastalık dışında multidisipliner yaklaşımla tedavi edilmektedir. Cerrahi tedavi servikal özofagus tümörleri haricinde ana tedavi olarak kabul edilebilir. Lokal olarak ileri hastalıkta cerrahi öncesi radyoterapi ve kemoterapi tedavi sağkalımı olumlu yönde etkiler. Cerrahi yöntemler açık cerrahi ve minimal invazif yöntemler olarak iki şekilde ele alınabilir.

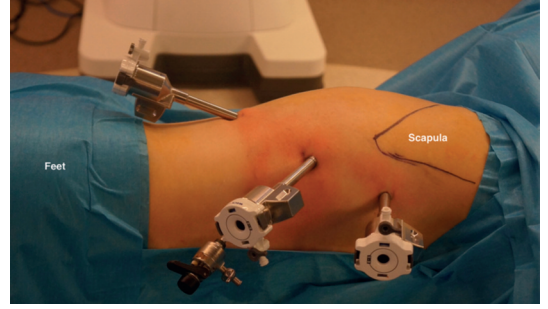
Minimal invazif yöntemler özofagus kanseri cerrahisinde ameliyat sonrası dönemde pulmoner kaynaklı morbiditeyi azaltarak hastaların gerek yoğun bakım gerekliliği gerekse de erken mobilizasyonunu sağlamaktadır. Minimal invazif cerrahi torakoskopik, laparoskopik veya robot yardımcı yöntemlerle yapılabilmektedir.

Robotik sistemler; üç boyutlu ve büyütülmüş görüntüsü, gelişmiş eklemli aletleri ve ergonomisi gibi tanımlanmış özellikleri ile minimal invazif cerrahiye eklenen yeni bir yöntemdir.

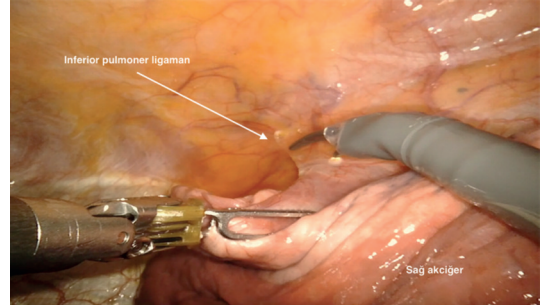
Robotik veya Torakoskopik-Laparoskopik Total Özofajektomi ve Gastrik Pull-up

Özofajektomi öncesi her ne kadar ameliyat öncesi görüntülemeler yapılmış olsa da olası peritoneal veya karaciğer metastazlarını dışlamak açısından cerrahiye tanısal laparoskopi ile başlanır. Tanısal laparoskopide herhangi bir farklı bulgu yoksa özofajektomi için hasta hazırlanır.

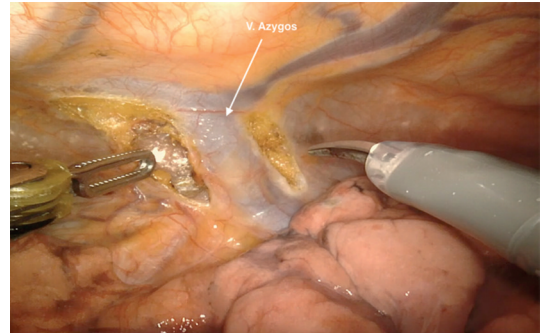
Entübasyon için çift lümeni tüp kullanmak ameliyat sırasında sağ akciğerin kolaylıkla söndürülmesini sağlayabilir. Torasik fazda hastaya 45 derece öne doğru eğik sol lateral dekübit pozisyonu verilir. Bu aşama tamamen prone pozisyonda da yapılabilir. Daha sonra sağ akciğer söndürülerek sol akciğer ventilasyonu ile devam edilir. İlk port girilirken anestezide tam apne oluşturması istenir. Toplamda 4 adet port kullanılır. (Resim 1) Toraks içi yapışıklıklar keskin diseksiyonla endoskopik monopolar koter kullanılarak ayrılır. Ameliyata inferior pulmoner ligamanın ayrılmasıyla başlanır. (Resim 2) Mediastinal plevra açılarak aortun sağ tarafındaki lenf bezleri alınacak şekilde diseksiyona devam edilir. (Resim 3) Bu aş-



Resim 1. Toraks aşamasında portların yerleşimi.

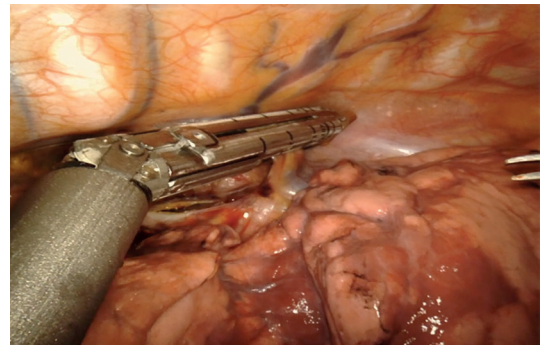


Resim 2. Inferior pulmoner ligamanın kesilmesi.

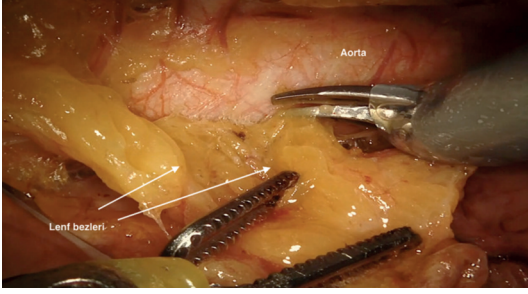


Resim 3. Vena azygos diseksiyonu.

mada azygos veni de dissekte edilerek vasküler stapler yardımı ile transeksiyon yapılır. (Resim 4) Aortadan özofagusu gelen arteriyel dallar kliplenip kesilerek özofagus etrafındaki paraözofageal lenf bezleriyle birlikte en-blok olarak dissekte edilmeye başlanır. (Resim 5) T4

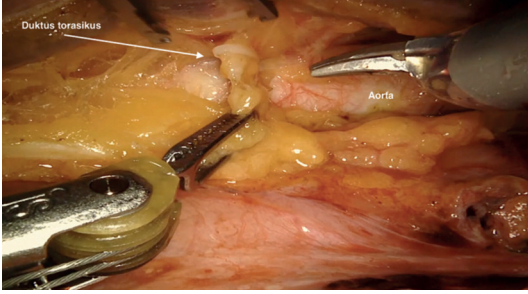


Resim 4. Vena azygos'un vasküler stapler ile kesilmesi.

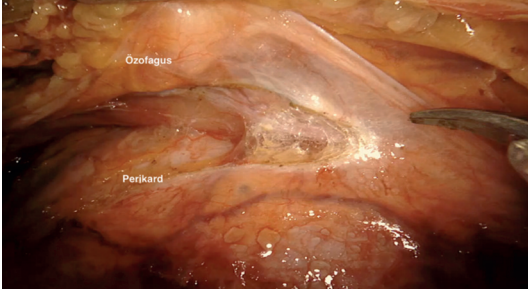


Resim 5. Paraesophageal lenf bezlerinin diseksiyonu.

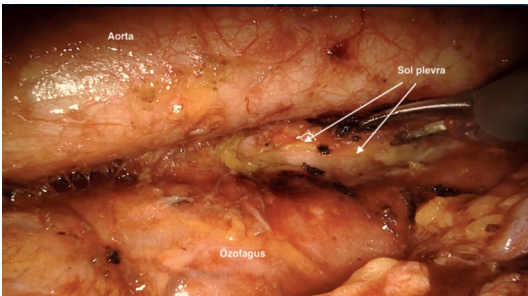
seviyesinde duktus torasikus ile karşılaşılır ve ameliyat sonrası şilotoraks olasılığına karşı kliplenerek kesilir. (Resim 6) Daha sonra diseksiyona özofagusun perikard komşuluğuyla devam edilir. Sırasıyla 9, 8 ve 7. istasyondaki lenf bezleri piyese dahil edilir. (Resim 7) Aortun sol tarafındaki lenf bezleri de alındıktan sonra sol taraftaki plevra üzerinden diseksiyona devam edilir ve özofagus etrafındaki mediastinal lenf bezleriyle birlikte çepeçevre dönmüş olur. (Resim 8) En-blok diseksiyonu



Resim 6. Kliplenmiş duktus torasikus.

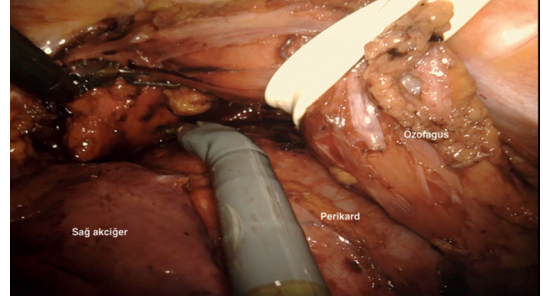


Resim 7. Özofagusun perikardiumdan ayrılması.

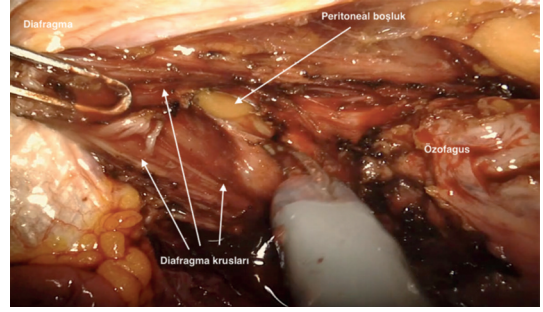


Resim 8. Paraözofageal lenf bezlerinin aortanın sol tarafından diseksiyonu.

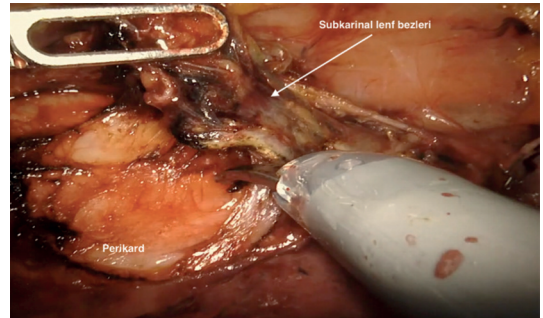
daha kolay devam ettirebilmek ve özofagusu kolaylıkla atravmatik olarak manüpile etmek için özofagus distalinden bir penrose dren yardımıyla döndürülür. (Resim 9) Diseksiyona gastroözofageal bileşke etrafında devam edilerek özofagus, diafragma kruslarından ayrılır. (Resim 10) Diseksiyon yukarı doğru ilerletilir. Karina seviyesindeki lenf bezleri de piyese dahil edilir. (Resim 11)



Resim 9. Özofagus'un penrose dren yardımıyla asılması.



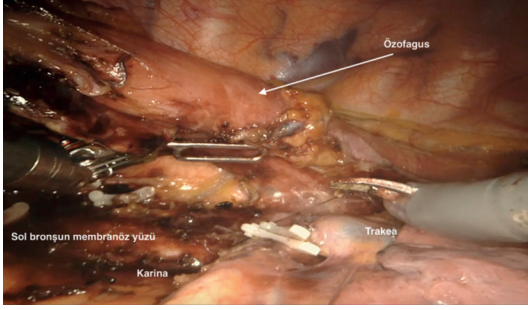
Resim 10. Kardiyözofageal bölgenin diseksiyonu ve peritoneal boşluğa girilmesi.



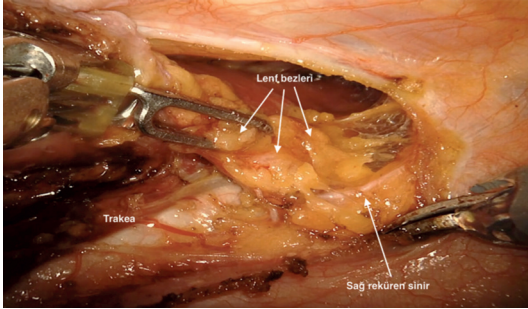
Resim 11. Subkarinal lenf bezlerinin diseksiyonu.

Bu aşamadan sonra trakea ve sol bronşun membranöz yüzüne dikkat etmek gerekir. (Resim 12) Burada oluşabilecek termal yaralanma daha sonra ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Sağ ana bronş hizasında sağ akciğere giden vagal dalların korunması akciğer fonksiyonlarının ameliyat sonrası dönemde daha iyi olmasını sağlayacaktır. Superiorda özofagus diseksiyonu sırasında rekürren laringeal sinirin hasar görmemesine özen gösterilmelidir. Bu bölgede bulunan lenf bezlerinin alınması önemlidir. Sağ rekürren sinirin korunması ve sol rekür-

ren sinirin görülmesi ve etraf lenf nodu diseksiyonu için özofagus 1/3 üst kısmı sola ve arkaya doğru çekilirken trakea sağa ve öne doğru çekilir. Özofagus mobilizasyonu esnasında paraözofajial, her iki rekürren sinir etrafı, subkarinal, hilar ve aortopulmoner pencere lenf nodları diseke edilir. (Resim 13) Ameliyatın intratorasik fazı tamamlandıktan sonra penrose dren dışarı alınarak sağ intratorasik alana 32-F toraks tüpü yerleştirilir.



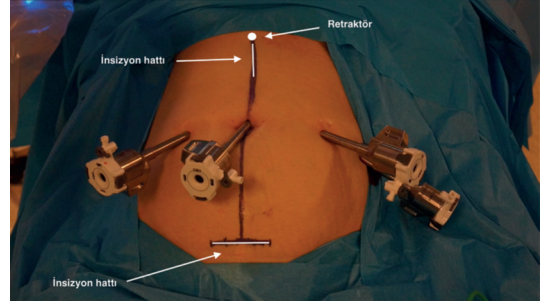
Resim 12. Lenf bezi diseksiyonu sonrası sol bronşun membranöz yüzünün görülmesi.



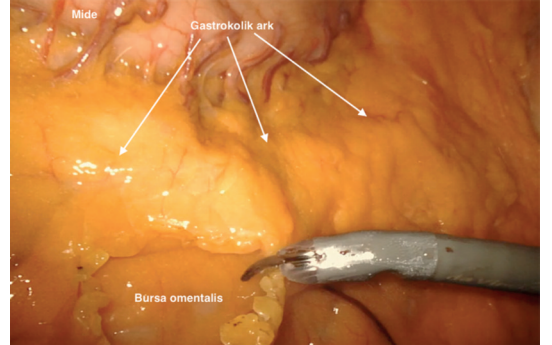
Resim 13. Sağ rekürren sinirin ve bu bölgedeki lenf bezlerinin diseksiyonu.

Hastanın pozisyonu abdominal faz için tekrar supin pozisyona değiştirilir.

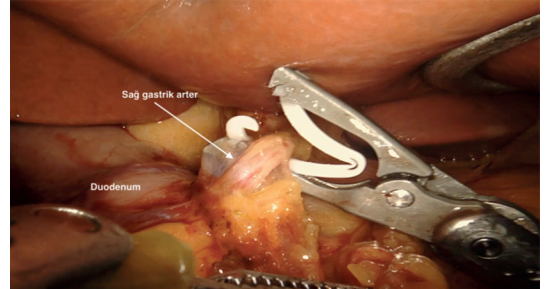
Abdominal faz açık, laparoskopik ya da robotik olarak yapılabilir. Laparoskopik veya robotik yapılması hastaya ameliyat sonrası dönemde iyileşme konforu sağlayacaktır. Abdominal faz için 4 veya 5 adet adet port kullanılır. (Resim 14) Bu aşamada amaç özellikle sağ gastroepiploik damarları korumak ve midenin diğer damarlarını bağlayarak perfüzyonu iyi olan *gastrik conduit* oluşturmaktır. Gastrokolik ligaman gastrokolik arkus korunarak açılır ve Bursa omentalise girilir. (Resim 15) Diseksiyon yukarı doğru ilerletilerek gastrika brevisler ve sol gastroepiploik damarlar kliplenerek veya yakılarak kesilir. Gastroepiploik arkus distale doğru takip edilerek gastroepiploik damarların çıktığı yere kadar diseksiyon yapılır ve kolona giden vasküler dallar kliplenerek ayrılır. Daha sonra omentum minus açılarak distalde a.v. gastrika dekstra kliplenerek kesilir. (Resim 16) Mide kaudale doğru çekilerek sırasıyla hepatica communis ve



Resim 14. Abdominal aşama için port yerleri.

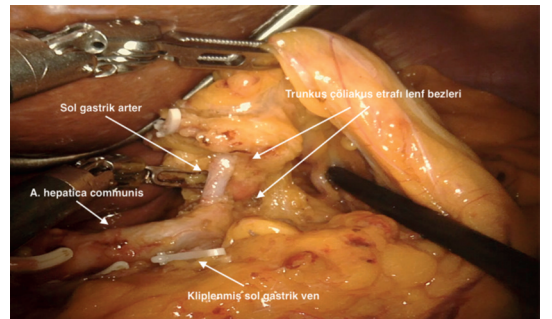


Resim 15. Gastrokolik damar arkına dikkat ederek Bursa omentalise giriş.



Resim 16. Sağ gastrik arterin kliplenmesi

çölyak arter etrafı lenf bezleri diseke edilir. A.v. gastrika sinistra kliplenerek kesilir. (Resim 17) Böylece çölyak lenfadenektomi tamamlanmış olur. Mide yukarıda gastroözofageal bileşkeye kadar diafragma krusları üzerinden tamamiyle serbestlenir. Yukarıda toraks aşamasında diseke edilen kısma ulaşılmış olur. *Gastrik conduit*'in



Resim 17. Çölyak trunkus etrafı lenf bezleri

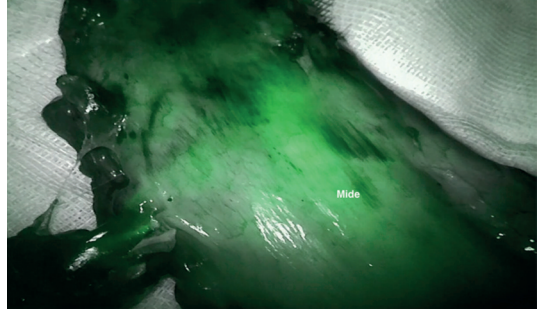
gerilimsiz servikal bölgeye rahatlıkla ulaşabilmesi için etkili bir duodenal *koherizasyon* yapılmalıdır. Duodenum sağ gastroeploik damarlara dikkat edilerek sol tarafa doğru atravmatik aletlerle çekilerek retroperitoneal bağlantılar keskin olarak ayrılır. Mobilizasyonun yeterliliği pilor bölgesinin rahatlıkla hiatal bölgeye gelmesiyle kontrol edilebilir.

Servikal aşama için sol sternocleidomastoid kasın medialinden kasa paralel 5-6 cm'lik bir kesi yapılır. Omohyoid ve tirohyoid kaslar kesilebilir. Sol tiroid lobu mediale doğru çekilerek trakeoözofageal olukta sol rekürren sinir ve a. tiroidea inferior ekspoze edilmeye çalışılır. Bu yapıları korumaya özen göstermek gerekir. Rekürren sinir yaralanmalarında ses kısıklığı ve sıvı gıda alımı sırasında aspirasyon riski gibi komplikasyonlar gelişebilir. Özofagus görüldükten sonra diseke edilerek dönülür ve askıya alınır. Etrafındaki bağlantılar ayrıldıktan sonra biraz dışarı çekilerek uygun anastomoz yeri hazırlanıp transeksiyon yapılır.

Spesimeni genellikle ksifoid bölgesinden yapılan abdominal 5-6 cm'lik bir insizyonla dışarı almayı tercih ediyoruz. Bunun sebebi hem *gastrik conduit*'i daha güvenli hazırlamak hem de piloroplastiyi daha kolay yapmaktır. Eğer spesimen servikal bölgeden çıkarılacaksa *gastrik conduit*'i ve piloroplastiyi laparoskopik veya robotik hazırlamak gerekir. Servikal insizyondan çıkarmanın bir diğer dezavantajı da eğer tümör büyükse bu açıklıktan çıkarmak zor olabilir. Tümörlü organın çıkarıldığı yerin yara koruyucu ile korunması olası tümör kontaminasyonunu da engelleyecektir.

Özofagus transeksiyonu yapıldıktan sonra distal kısma penrose dren dikilerek spesimen intraabdominal bölgeye çekilir. Yara koruyucu içinden dışarı alınır. Küçük kurvatür bölgesi lenf bezleri de spesimen tarafında kalacak şekilde lineer staplerler yardımıyla *gastrik conduit* oluşturulup rezeksiyon tamamlanır. Midenin perfüzyonu gerekirse indosiyanın yeşili ile kontrol edilebilir. (Şekil 7) Piloroplasti yapılacaksa bu aşamada yapılabilir. Piloroplastiyi genellikle mide boşalım sorunlarını azaltmak amaçlı tercih etmekteyiz.

Piloroplasti tamamlandıktan sonra *gastrik conduit* daha önceden dışarı alınan penrose drene dikilir. Karın insizyonu kapatılır. Servikal bölgeden dışarı alınan *gastrik conduit* anastomoz için hazırlanır. *Gastrik conduit* yukarı çekilirken dönmemesine dikkat etmek gerekir. Servikal özofagus ve *gastrik conduit* arasında 3/0 emilebilir dikişlerle tek kat üzerinden anastomoz tamamlanır. (Resim 18) Servikal bölgeye ve karaciğer altına bir adet dren yerleştirilerek ameliyat tamamlanır. (Resim 19)



Resim 18. İndosiyanın yeşili ile *gastrik conduit* oluşturma öncesi perfüzyonun kontrol edilmesi.



Resim 19. Ameliyat sonrası görünüm.

Robotik veya Torakoskopik-Laparoskopik Distal Özofajektomi Proksimal Gastrektomi (Ivor Levis Ameliyatı)

Barrett özofagus zemininde gelişmiş distal özofagus ve proksimal mideyi tutan tümörlerde tercih edilen ameliyattır. Kardiyoözofageal tümörlerde mideye yapılacak güvenli rezeksiyon *gastrik conduit*'in kısa kalmasına ve servikal bölgeye rahatça yetişmemesine neden olur. Bundan dolayı rezeksiyon sonrası karina veya azigos veni seviyesine intratorasik anastomoz yapılır. Servikal anastomoz ile karşılaştırıldığında mediasten içinde anastomoz yapılması olası komplikasyon durumunda ciddi morbidite ve mortaliteyle seyredir.

Cerrahi işlem abdominal aşama ile başlar. Total özofagektomideki gibi pozisyon ve port yerleri sağlandıktan sonra mide aynı şekilde hazırlanır. *Gastrik conduit* ve piloroplasti laparoskopik veya robotik olarak yapılır. Total özofagektomideki gibi vasküler ligasyonlar tamamlandıktan sonra küçük kurvatür incisura angularis hizasından endoskopik staplerler ile *gastrik conduit* hazırlanır. Piloroplasti Heineke-Mikulicz şeklinde yapılır. *Gastrik conduit* daha sonra intratorasik bölgeye çekilmesi için fundusa 2 dikişle dikilir. Abdominal aşama tamamlandıktan sonra hasta pozisyonu torakoskopi için değiştirilir. Torakoskopi aşaması da yine torakoskopik veya robotik yöntemle yapılabilir. Bu ameliyatta azigos veni üzerine çıkılmasına gerek yoktur. 7, 8 ve 9. lenf istasyonlarının çıkarılması yeterlidir. En-blok diseksiyon tamamlandıktan sonra azygos veni hizasından özofagus transeksiyonu yapılır. Spesimen torasik bölgeye çekilerek *gastrik conduit* anastomoz için hazırlanır. Anastomoz elle intrakorporal veya sirküler stapler (25 mm) ve endoskopik lineer stapler kullanılarak yapılabilir. 12 mm lik torasik port yeri 3-4 cm genişletilerek torba içinde spesimen dışarı alınır. Toraks tüpü 32 F konduktan sonra port yerleri kapatılarak ameliyat sonlandırılır.

Özofagektomi ameliyatlarında riskli hastalarda enteral beslemeye erken başlama amacıyla tüp jejunostomi yapılabilir.

İrdeleme

Minimal invazif özofagektominin daha iyi iyileşme süresi, postoperatif ağrının daha az olması ve kardiopulmoner komplikasyonların daha az olduğuna dair yayınlar mevcuttur.⁽⁷⁻¹⁰⁾ Ayrıca yapılan randomize kontrollü ve meta-analiz çalışmaları 30 günlük mortalite ve morbidite oranını azaltmada MİÖ'nin AÖ'ye üstünlüğü olduğu bildirilmiştir.^(11,12) Robotik cerrahi yöntemi minimal invazif cerrahiye eklenen nispeten yeni bir yöntemdir ve konvansiyonel MİÖ'de karşılaşılan zorlukların üstesinden gelmek için geliştirilmiştir. Ancak elimizde bu yöntemle ilgili uzun dönem özellikle onkolojik sonuçlarla ilgili karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır.

Torakoskopik-laparoskopik veya robotik yöntemlerde ameliyat süreleri genellikle açık yönteme göre daha uzun olmasına rağmen bazı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda⁽¹³⁻²⁰⁾ her iki yöntem için ameliyat süreleri arasında anlamlı fark saptanmazken bazı çalışmalarda⁽²¹⁻²⁵⁾ AÖ'de ortalama ameliyat süresi MİÖ'ye göre anlamlı olarak daha düşük (AÖ için 295-461 dakika iken MİÖ için 326-596 dakika, $p<0.001$) olduğu saptanmıştır.

MİÖ'de kan kaybı daha az olmaktadır. Çalışmalar arasında ameliyat esnasında kan kaybı oranı incelendiği

zaman MİÖ grubunda bu aralık 135-442 mL iken AÖ'de bu aralık 163-608 mL olarak saptanmıştır.^(13-24, 26)

Postoperatif morbiditeye bakıldığı zaman pulmoner komplikasyonlar (pnömoni, akut respiratuvar distress sendromu, pnömotoraks, ampiyem, şilotoraks), atrial fibrilasyon, gastrik atoni, ileus ve rekürren larengeal sinir hasarı gibi komplikasyonlardan söz edilmiştir. Genel komplikasyon oranı MİÖ ve AÖ için sırasıyla %16-80,7 ve %17-74,1 olarak saptanmıştır.^(13, 15, 16, 19-21, 24, 25) Otuz günlük mortalite oranları ise sırasıyla MİÖ ve AÖ için %0-3,2 ve %0-3,8 olarak belirtilmiştir.^(15-17, 19-21, 23, 25, 26) Bu çalışmalara bakıldığı zaman genel komplikasyon ve 30 günlük mortalite oranlarında MİÖ ve AÖ arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir.

Özofagus cerrahisi sonrası gelişen en sık iki komplikasyondan birinciyi pulmoner komplikasyonlar alırken ikinciyi anastomoz kaçağı almıştır. Pulmoner komplikasyon oranları incelendiği zaman MİÖ için %8,6-44 saptanırken AÖ de bu oran %10,9-48 olarak saptanmıştır. Anastomoz kaçak oranları karşılaştırıldığında MİÖ (%0-26,9) ve AÖ (%1,4-19,3) arasında anlamlı fark yoktur.⁽¹³⁻²⁵⁾ Çalışmalar incelendiğinde rekürren sinir hasarı MİÖ için %0-10,5 iken AÖ için %0-8,1 olarak bulunmuş.^(13, 16, 17, 19-21) İki çalışmanın sonucunda rekürren sinir hasarının minimal invazif cerrahide daha fazla olduğu tespit edilmiştir. ($p=0.002$ ve $p=0.03$)(17,21) Şilotoraks da yine özofagus ameliyatlarından sonra görülebilen komplikasyonlardandır. Şilotoraks gelişme oranları MİÖ de %0,5-5,4 iken AÖ de %0,7-5 olarak bulunmuştur.^(13, 15-21)

Uzun dönem komplikasyonlar incelendiğinde anastomozda striktür gelişimi özofagektomi ameliyatlarından sonra görülebilmektedir. Üç çalışmada ameliyat sonrası striktür gelişen hasta oranı verilmiş ve bu çalışmaların ikisinde^(14, 24) striktür oranı her iki grupta eşit saptanırken bir çalışmada (20) MİÖ grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (MİÖ için %6,3 ve AÖ için %21,8, $p=0.028$).

Hastanede kalış süresi ile ilgili bilgiler incelendiğinde çalışmaların çoğunda AÖ yapılan hastaların hastanede yatış sürelerinin MİÖ'ye göre daha fazla olduğu görülmüştür. Ortalama hastanede yatış süreleri MİÖ için 7-40,6 gün iken AÖ için ise 9-41,2 gün olarak belirtilmiştir. MİÖ yapılan hastalarda hastanede kalış süresi AÖ grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. ($p<0.001$)^(13-15, 17, 19, 20, 26)

Onkolojik sonuçlar incelendiğinde çalışmalarda çoğunlukla MİÖ ve AÖ'de çıkarılan lenf nodu sayılarında farklılık saptanmamıştır.^(13, 16, 18-20, 23, 24) Sadece üç çalışmada MİÖ yapılan hasta grubunda toplam diseke edilen

lenf nodu sayısının anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$)^(14, 17, 25)

Literatür incelendiğinde 3 yıllık genel sağ kalım oranları MİÖ için %42,9-90 ve AÖ için %41,2-89 olduğu belirtilmiştir.^(13, 17, 20, 23, 25) 5 yıllık genel sağ kalım incelendiğinde ise MİÖ de %41-60,9 ve AÖ de %33-49,6 olduğu belirtilmiştir.^(17, 20) Genel sağ kalım sonuçlarını sunan bu çalışmaların sonucunda açık veya minimal invazif cerrahi yaklaşımın genel sağ kalım üzerinde etkisinin olmadığı saptanmıştır.^(13, 17, 20, 23, 25)

Robotik sistemler; üç boyutlu ve büyütülmüş görüntüsü, gelişmiş eklemli aletleri ve ergonomisi gibi tanımlanmış özellikleri ile mediastende daha iyi diseksiyon ve lenfadenektomi yapma olanağı sağlayarak kan kaybı

ve komplikasyonları minimize etmeye yardımcı olması amacıyla minimal invazif cerrahiye eklenen nispeten yeni bir yöntemdir. Son beş yılda robotik özofajektomi ile ilgili yapılan toplamda 10 çalışma ile ilgili bilgiler Tablo 1'de gösterilmiştir.⁽²⁷⁻³⁶⁾

Sonuç

Minimal invazif özofajektomi uygulanabilir, onkolojik sonuçları iyi, daha az yoğun bakım ve hastanede kalış süresi sağlayan bir yöntemdir. MİÖ ile ilgili prospektif randomize kontrollü çalışmalar yapıldıkça bu yöntemin özofagus cerrahisindeki önemi daha net olarak ortaya konulabilir.

Tablo 1- Robotik yöntemle uygulanan özofajektomi ile yapılmış yayımların verileri.

Yazar, yıl	Hibrid veya total robotik	Hasta sayısı	Ameliyat süresi (dk)	Kan kaybı (mL)	Hastanede kalış süresi	Lenf nodu sayısı	Genel komplikasyon
Dunn ve ark,27 2012	TR	40	311	100 (25-300)	9 (6-36)	20 (3-38)	%7,5 (%25 AK, %35 VKP)
Weksler ve ark,28 2012	Hibrid	11	445 (306-536)	150 (50-600)	7 (5-16)	19 (10-47)	%36,4
de La Fuente ve ark,29 2013	TR	50	445	146	9 (6-35)	19 (8-63)	%28 (1 AK, 1 gastrik konduit kaçağı)
Sarkaria ve ark,30 2013	TR	21	556 (395-626)	300	10 (7-70)	20 (10-49)	%24 (%14 AK)
Bongiolatti ve ark,31 2015	TR	8	499 (430-560)	73 (25-200)	10 (10-64)	37,6	%25 (2 gastrik konduit kaçağı)
Van der Sluis ve ark,32 2015	TR	108	381 (264-636)	340 (50-3800)	16 (9-123)	26 (5-53)	%34 (%33 PK, %19 AK, %9 VKP)
Chiu ve ark,33 2016	Hibrid	20	499	355	13	18,2	%10,5 (%15 AK, %25 VKP)
Park ve ark,34 2016	TR	114	419	208	16 (7-350)	43,5	%16 (%14,9 AK, %9,6 PK, %26,3 VKP)
Cerfolio ve ark,35 2016	Hibrid	85	360 (283-489)	35	22	8 (7-12)	%36,4 (%7,1 PK, %4,7 AK)
Okusanya ve ark,36 2017	TR	25	661 (503-902)	250 (50-700)	8 (6-20)	26 (11-78)	%20 (%4 AK, %28 PK)

TR: total robotik, AK: anastomoz kaçağı, VKP: vocal kord paralizisi, PK: pulmoner komplikasyonlar

KAYNAKLAR

- (1) Türkiye Genelinde Kanser Olgularının Dağılımı. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Daire Başkanlığı. Kanserle Savaş politikası ve kanser verileri 2000-2002, Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2007
- (2) Kanser verilerinin değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı. Kanserle savaş politikası ve kanser verileri 1995-1999. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, 2002:1-39.
- (3) DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, Alteri R, Robbins AS, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64: 252-271.
- (4) Cushieri A, Shimi S, Banting S. Endoscopic oesophagectomy through a right thoracoscopic approach. *J. R. Coll. Surg. Edinb*, 1992, 37: 7-11.
- (5) Dallemagne B, Weerts JM, Jehaes C, Markiewicz S, Bona S, Hosselet JL, Vadhat O, Lombrad R. Case report: subtotal oesophagectomy by thoracoscopy and laparoscopy. *Min. Invas. Ther*, 1992, 1: 183-185.
- (6) Wu PC, Posner MC, The role of surgery in the management of oesophageal cancer. *Lancet Oncol*, 2003, 4: 481- 488.
- (7) Luketchi JD, Pennathur A, Awais O, Levy RM, Keeley S, Shende M, Christie NA, Weksler B, Landreneau RJ, Abbas G, Schuchtert MJ, Nason KS. Outcomes after minimally invasive esophagectomy: review of over 1000 patients. *Ann Surg*, 2012, 256: 95-103.
- (8) Levy RM, Pennathur A, Luketich JD. Randomized trial comparing minimally invasive esophagectomy and open esophagectomy: early perioperative outcomes appear improved with a minimally invasive approach. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 24: 153-154.
- (9) Levy RM, Trivedi D, Luketich JD. Minimally invasive esophagectomy. *Surg Clin North Am*, 2012, 92: 1265-1285.
- (10) Mallipeddi M K, Onaitis M W. The contemporary role of minimally invasive esophagectomy in esophageal cancer. *Curr Oncol Rep*, 2014, 16: 374 doi: 10.1007/s11912-013-0374-9.

- (11) Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, Gisbertz SS, Klinkenbijn JH, Hollmann MW, de Lange ES, Bonjer HJ, van der Peet DL, Cuesta MA. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2012, 379: 1887-1892.
- (12) Yibulayin W, Abulizi S, Lv H, Sun W. Minimally invasive oesophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*, 2016, 14: 304.
- (13) Wang J, Xu MQ, Xie MR, Mei XY. Minimally Invasive Ivor-Lewis Esophagectomy (MIILE): A Single-Center Experience. *Indian J Surg*, 2017, 79: 319-325.
- (14) Ahmadi N, Crnic A, Seely AJ, Sundaresan SR, Villeneuve PJ, Maziak DE, Shamji FM, Gilbert S. Impact of surgical approach on perioperative and long-term outcomes following esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Endosc*, 2017, doi: 10.1007/s00464-017-5881-6.
- (15) Jeong DM, Kim JA, Ahn HJ, Yang M, Heo BY, Lee SH. Decreased Incidence of Postoperative Delirium in Robot-assisted Thoracoscopic Esophagectomy Compared With Open Transthoracic Esophagectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2016, 26: 516-522.
- (16) Xie MR, Liu CQ, Guo MF, Mei XY, Sun XH, Xu MQ. Short-term outcomes of minimally invasive Ivor-Lewis esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*, 2014, 97: 1721-1727.
- (17) Dolan JP, Kaur T, Diggs BS, Luna RA, Schipper PH, Tieu BH, Sheppard BC, Hunter JG. Impact of comorbidity on outcomes and overall survival after open and minimally invasive esophagectomy for locally advanced esophageal cancer. *Surg Endosc*, 2013, 27: 4094-4103.
- (18) Wang H, Shen Y, Feng M, Zhang Y, Jiang W, Xu S, Tan L, Wang Q. Outcomes, quality of life, and survival after esophagectomy for squamous cell carcinoma: A propensity score-matched comparison of operative approaches. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149: 1006-1014.
- (19) Mei X, Xu M, Guo M, Xie M, Liu C, Wang Z. Minimally invasive Ivor-Lewis oesophagectomy is a feasible and safe approach for patients with oesophageal cancer. *ANZ J Surg*, 2016, 86: 274-279.
- (20) Tapias LF, Mathisen DJ, Wright CD, Wain JC, Gaissert HA, Muniappan A, Lanuti M, Donahue DM, Morse CR. Outcomes With Open and Minimally Invasive Ivor Lewis Esophagectomy After Neoadjuvant Therapy, 2016, 101: 1097-1103.
- (21) Takeuchi H, Miyata H, Ozawa S, Udagawa H, Osugi H, Matsubara H, Konno H, Seto Y, Kitagawa Y. Comparison of Short-Term Outcomes Between Open and Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer Using a Nationwide Database in Japan. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24: 1821-1827.
- (22) Yanasoot A, Yolsuriyanwong K, Ruangsins S, Lao-hawiriyakamol S, Sunpaweravong S. Costs and benefits of different methods of esophagectomy for esophageal cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2017, 25: 513-517.
- (23) Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA, Dams F, Roig Garcia J, Bonavina L, Rosman C, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS, van der Peet DL. Minimally Invasive Versus Open Esophageal Resection: Three-year Follow-up of the Previously Reported Randomized Controlled Trial: the TIME Trial. *Ann Surg*, 2017, 266: 232-236.
- (24) Noble F, Kelly JJ, Bailey IS, Byrne JP, Underwood TJ; South Coast Cancer Collaboration - Oesophago-Gastric (SC3-OG). A prospective comparison of totally minimally invasive versus open Ivor Lewis esophagectomy. *Dis Esophagus*, 2013, 26: 263-271.
- (25) Dali D, Howard T, Mian Hashim H, Goldman CD, Franko J. Introduction of Minimally Invasive Esophagectomy in a Community Teaching Hospital, 2017 doi: 10.4293/JSLS.2016.00099.
- (26) Kauppila JH, Helminen O, Kytö V, Gunn J, Lagergren J, Sihvo E. Short-Term Outcomes Following Minimally Invasive and Open Esophagectomy: A Population-Based Study from Finland and Sweden. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25: 326-332.
- (27) Dunn DH, Johnson EM, Morphey JA, Dilworth HP, Krueger JL, Banerji N. Robot-assisted transhiatal esophagectomy: a 3-year single-center experience. *Dis Esophagus*, 2013, 26:159-166.
- (28) Weksler B, Sharma P, Moudgill N, Chojnacki KA, Rosato EL. Robot-assisted minimally invasive esophagectomy is equivalent to thoracoscopic minimally invasive esophagectomy. *Dis Esophagus*, 2012, 25: 403-409.

- (29) *de la Fuente SG, Weber J, Hoffe SE, Shridhar R, Karl R, Meredith KL. Initial experience from a large referral center with robotic-assisted Ivor Lewis esophagogastrrectomy for oncologic purposes. Surg Endosc, 2013, 27: 3339-3347.*
- (30) *Sarkaria IS, Rizk NP. Robotic-assisted minimally invasive esophagectomy: the Ivor Lewis approach. Thorac Surg Clin, 2014, 24: 211-222.*
- (31) *Bongiolatti S, Anecchiarico M, Di Marino M, Boffi, Borgianni S, Gonfiotti A, Voltolini L, Coratti A. Robot-sewn Ivor-Lewis anastomosis: preliminary experience and technical details. Int J Med Robotics Comput Assist Surg, 2015, doi: 10.1002/rcs.1705.*
- (32) *van der Sluis PC, Ruurda JP, Verhage RJJ, van der Horst S, Haverkamp L, Siersema PD, Borel Rinkes IHM, ten Kate FJW, van Hillegersberg R. Oncologic Long-Term Results of Robot-Assisted Minimally Invasive Thoraco-Laparoscopic Esophagectomy with Two-Field Lymphadenectomy for Esophageal Cancer. Ann Surg Oncol, 2015, 22: 1350-1356.*
- (33) *Chiu PW, Teoh AY, Wong VW, Yip HC, Chan SM, Wong SK, Enders K, Ng EK. Robotic-assisted minimally invasive esophagectomy for treatment of esophageal carcinoma. J Robotic Surg, doi: 10.1007/s11701-016-0644-2.*
- (34) *Park SY, Kim DJ, Yu WS, Jung HS. Robot-assisted thoracoscopic esophagectomy with extensive mediastinal lymphadenectomy: experience with 114 consecutive patients with intrathoracic esophageal cancer. Dis Esophagus, 2016, 29: 326-332.*
- (35) *Cerfolio RJ, Wei B, Hawn MT, Minnich DJ. Robotic Esophagectomy for Cancer: Early Results and Lessons Learned. doi: 10.1053/j.semtcv.2015.10.006.*
- (36) *Okusanya OT, Sarkaria IS, Hess NR, Nason KS, Sanchez MV, Levy RM, Pennathur A, Luketich JD. Robotic assisted minimally invasive esophagectomy (RAMIE): The University of Pittsburgh Medical Center initial experience. doi: 10.21037/acs.2017.03.12.*



ÖZOFAGUS KANSERİNİN TEDAVİSİNDE ÖZOFAGUS KORUYUCU TEDAVİLER

Dr. Yusuf Erzin

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Özet:

Özofagus kanseri dünyada 8. en sık görülen kanser ve 6. sırada kansere bağlı ölümlerin nedenidir. Erken özofagus kanserlerinde endoskopik ablasyon tekniklerinin gelişmesinden önce cerrahi tercih edilen tedavi yöntemi idi. Özofagus kanserlerinin endoskopik tedavisinde 20 yıl içerisinde önemli ilerlemeler olmuştur. Bu derlemede erken özofagus kanserlerinin endoskopik tedavisini özetleyeceğiz.

Anahtar kelimeler: Özofagus kanseri, endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR), endoskopik submukozal diseksiyon (ESD), radyofrekans ablasyon (RFA), kriyoablasyon.

Abstract:

Esophageal cancer is the 8th most common cancer and the 6th most common cause of cancer-related death in the world. Surgery has been the preferred treatment for early stage esophageal cancer before the worldwide use of endoscopic ablation and resection techniques. Over the past 20 years significant progress has been made in endoscopic treatment of esophageal cancers. In this review we seek to summarize the endoscopic treatment options of early esophageal tumors.

Key words: Esophageal cancer, endoscopic mucosal resection (EMR), endoscopic submucosal dissection (ESD), radio frequency ablation (RFA), cryoablation

Özofagus kanseri gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülen, semptomatik olduğunda genellikle ileri evre olan, dolayısıyla hastaların doktora inkübrabl dönemde başvurduğu bir hastalıktır. Dünya çapında 8. en sık görülen kanser türü olmasına rağmen kanser ilişkili ölümlerde 6. sıradadır. Erkeklerde kadınlardan ortalama 3-5 kat daha sık görülmektedir. Görülme sıklığı Çin'in bazı bölgelerinde 100.000' de 20-40 iken bazı Avrupa ülkelerinde bu oran 100.000' de 0.5 kadar düşmektedir.⁽¹⁾ Avrupa ve Kuzey Amerikada özofagus squamöz hücreli karsinom (ÖSHK) sıklığı azalmakta, özofagus adenokarsinom (ÖAK) sıklığı artmaktadır. Gelişmekte olan toplumlarda ÖSHK 5-9 kat daha fazla iken, Avrupa ve Kuzey Amerikada son 40 yıllık süre zarfında baskın tip ÖAK olmuştur.⁽²⁾

ÖSHK gelişiminde bilinen en önemli risk faktörü sigara ve alkol kullanımıdır. ÖAK de ise kronik reflü, obezite ve nispeten sigara kullanımı önemli risk faktörleri olarak görülmektedir. İlginç bir şekilde H. Pylori pozitifliğinin ÖAK gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir.⁽³⁾ Gelişmiş toplumlarda ÖSHK sıklığında azalma ve ÖAK deki artış trendi sigara kullanımının azalması, obezitenin artış eğiliminde olması ve düşük H. pylori pozitifliği ile ilişkili olabilir.

Özofagus kanserine predispozan olduğu iyi bilinen hastalıklar ise ÖAK için Barrett özofagus (BE), ÖSHK için tilosis, akalazya, koroziv madde içimi hikayesidir. Özofagus kanseri için yapılan taramada bu hasta grupları hedef alınmaktadır. Displazi olmayan, düşük displazili ve yüksek displazili BE hastalarında yıllık malignite gelişimi sırasıyla %0,2, %0,7 ve %7 dir. Özellikle

obezite, kronik reflü, erkek cinsiyet, uzun segment BE gibi risk faktörü olan hastalar tarama programlarına alınmaktadır.⁽⁴⁾

Tarama programlarının artması ve özofago-gastroduodenoskopi'nin daha ulaşılır olmasıyla beraber erken evre (Tis, T1) özofagus malignitelerinin ve yüksek dereceli displazi gibi prekanseröz lezyonların görülme sıklığı artmıştır. Endoskopik tedavi öncesi dönemde erken evre lezyonların tek kürabl tedavi seçeneği cerrahiydi. Özofagus anatomik lokalizasyonu nedeniyle cerrahisi zor ve cerrahi komplikasyonları yüksek bir organdır. Bu sebeple özellikle 1990 sonrası dönemde erken evre lezyonlara yönelik ablatif ve rezeksiyon bazlı yeni tedavi yöntemleri uygulanmaya başlanmıştır. Ablasyon tedavilerinin temelini lezyonu olduğu yerde tahrip etmek, rezeksiyon (EMR: endoskopik mukozal rezeksiyon, ESD: endoskopik submukozal diseksiyon) tedavilerinin temelini de lezyonu çıkarmak oluşturmaktadır.⁽⁵⁾ Ablatif tedaviler ve EMR şekil-1'de şematik olarak gösterilmiştir.

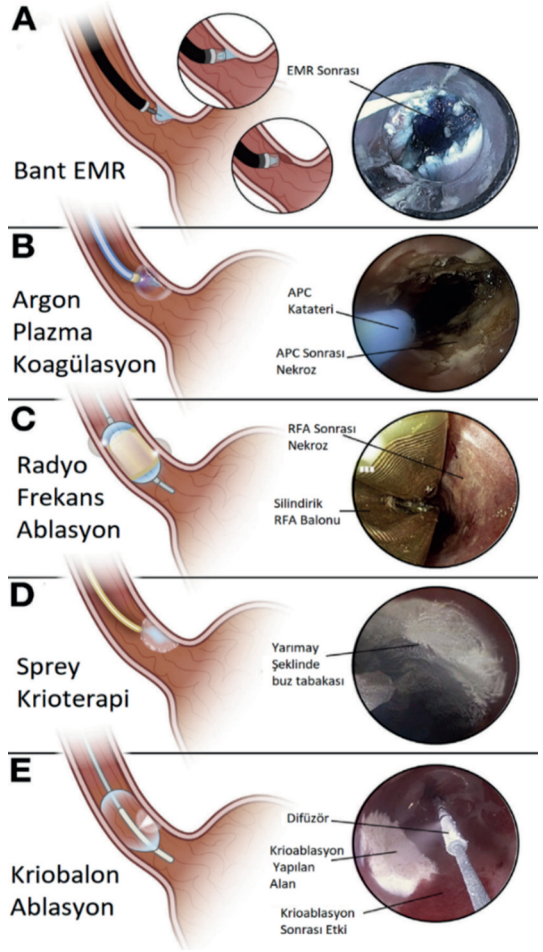
Endoskopik Ablasyon Yöntemleri

1- Krioblastasyon: Bu yöntemin temeli sıvı nitrojeni lezyona püskürtmek anormal dokuyu nekroza uğratmaya dayanmaktadır. Doğrudan spreyle lezyona püskürtme ya da balon şişirilerek balon içinden difüzyonla püskürtme yapılabilmektedir. Krioblastasyon günümüzde dermatolojik lezyonlara yönelik yaygın olarak kullanılmasına rağmen özofagus lezyonlarına yönelik kullanımına dair bilgi sınırlıdır.⁽⁶⁾ Balon krioblastasyonla ilgili klinik çalışmalar sürmektedir.

2- Fotodinamik Terapi: Porfirmer sodyum ya da 5-aminolevulinik asitin IV verilmesinden birkaç gün sonra endoskopik olarak özel bir laser ile ablastasyon yapılması işlemidir. Porfirmer, verildikten sonraki sürede anormal dokuda daha yüksek oranda birikir ve laser uygulamasıyla beraber serbest oksijen radikalleri ortaya çıkarak yüzeysel dokuyu tahrip eder. Bu özelliğinden dolayı lezyon-selektif denilebilir.

Fotodinamik tedaviyle BE, displazi ablastasyonu ve Tis neoplazi ablastasyonu yapılabilmektedir. Sadece yüzeysel dokuda etkili olması ve tedavi sonrası vakaların yaklaşık %30'unda striktür, disfaji, fotosensitivite gibi komplikasyonların gelişmesi nedeniyle daha etkili ve güvenilir bir yöntem olan radyofrekans ablastasyon yöntemi daha sık kullanılır hale gelmiştir.⁽⁷⁾

3- Radyo Frekans Ablasyon (RFA): Bu yöntemde üzerinde çok sayıda yüzeysel elektrot bulunan balon şişirildikten sonra elektrotrot üzerinden akım geçirilerek ısı üretmesi sağlanır. Oluşan ısı enerjisi ile anormal doku tahrip edilir. Lümenin 360 derece ablastasyonu için şişiri-



Şekil-1: EMR ve ablastasyon yöntemleri⁽⁵⁾

lebilen balon kullanılırken daha küçük lezyonlar için küçük başlıklı ablastasyon aparatları bulunmaktadır. RFA erken evre (Tis, T1a) tümörlerde, BE ve displazi ablastasyonunda kullanılmaktadır. Aynı zamanda EMR ve ESD sonrası tamamlayıcı tedavi olarak da tercih edilmektedir. Literatürde RFA'nın özofagus lezyonlarında kullanılmasıyla ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. RFA'nın değerlendirildiği, 2013 yılında yayınlanan ve 3802 hastayı kapsayan bir meta-analizde BE eradikasyon başarıları %78, displazi eradikasyon başarıları %91, BE rekürrensi %13 saptanmış olup adenokanser progresyonu %0,7 oranında izlenmiştir. Bu metaanalizde özofagus striktürü en sık görülen komplikasyonu olup %5 civarında izlenmiştir.⁽⁸⁾

4- Argon Plazma Koagülasyon (APC): APC Günümüzde endoskopi ünitelerinde anormal doku (anjio-displazi, polipektomi sonrası bakiye doku, BE, palyatif ablastasyon vs.) ablastasyonu ve hemostaz sağlamak için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Yaygın ve diğer yöntemlere göre nispeten daha ucuzdur. Akış hızı ayarlanabilen

iyonik argon gazı üzerinden elektrik akımının dokuya ulaşması ve tahrip etmesi ilkesine dayanır. Literatürde BE eradikasyon başarısı konusunda farklı oranlar verilmektedir.⁽⁶⁾ APC ile BE eradikasyonu sonrasında gömülü intestinal metaplazinin %20-30 oranında görülebileceği bildirilmiştir.^(6,10) Endoskopik rezeksiyon sonrası tamamlayıcı tedavi olarak kullanıldığında faydalı olabileceğine dair çalışmalar da mevcuttur.⁽⁹⁾

Endoskopik Rezeksiyon Yöntemleri

1- Endoskopik Mukozal Rezeksiyon (EMR): Erken GİS tümörlerinin tedavisine yönelik endoskopik denemeler 1970'lerin sonlarında başlamıştır. 1990 yılında Tokyo'da Inoue endoskopun ucuna şeffaf bir tüp koyup lezyonu tüpün içine çekerek erken evre lezyonlara endoskopik mukozal rezeksiyon yapmaya başlamış bu yöntemi EMRT (esophageal mucosal resection using a transparent tube) kısaltmasıyla tarif etmiştir.⁽¹¹⁾ Sonraki dönemlerde EMR erken evre GİS tümörlerinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Endoskopun ucuna yerleştirilen EMR kitleri ile lezyon şeffaf tüpün içine emme ile alınarak snare ile eksize edilmektedir. Alternatif olarak varis ligasyon mantığıyla lezyon emildikten sonra altına band atılıp, standart snare ile bant bölgesinden eksizyon yapılabilir. 2000 sonrası dönemde EMR ile yapılan çalışmalarda lezyon çapı 20mm yi geçmeyen iyi diferansiye, düşük invazyonlu özofagus neoplazilerinde total rezeksiyon başarısı %95 ve üzerinde saptanmıştır.⁽¹²⁾ Lezyon boyutunun, invazyon derecesinin artması ve diferansiyasyonun kötüleşmesi başarıyı düşürmektedir.

2- Endoskopik Submukozal Disseksiyon (ESD): EMR gibi bu tekniğin de kökeni Japonya'dır. İlk olarak 1999 yılında Gotoda ve arkadaşları tarafından iki vakada rektal lezyonların eksizyonu için uygulanmıştır.⁽¹³⁾ Bu yöntemle daha büyük lezyonların eksizyonu sağlanabilmektedir. İşleme koter yardımıyla lezyonun etrafına en az 2 mm güvenli bir mesafe bırakılıp işaretleme yapılarak başlanır. İşaretleme sonrası farklı noktalardan izotonik, adrenalini çözültü, hyaluronik asit gibi sıvılarla lezyonun tabanı şişirilir. Lezyon submukozal diseksiyonla

işaretlenen yerler izlenerek normal mukozadan ayrıştırılır. Lezyonun tabanı da submukozal olarak rezeke edilerek ESD tamamlanır.

ESD ile ilgili geniş çaplı ilk klinik çalışma 2005 yılında Oyama ve arkadaşları tarafından sunulmuştur. Bu çalışmada erken evre ÖSHK olan ve tümör çapları 4-64 mm arasında değişen hastalarda total en blok rezeksiyon %95 lezyonda sağlanabilmiş ve 21 aylık takipte nüks saptanmamıştır.⁽¹⁴⁾

EDS komplikasyonları kanama, striktür, mediastinel amfizem, perforasyon ve işlem sonrası mediastinel ağrı olarak sıralanabilir. ESD, EMR ye göre daha kompleks, işlem süresi uzun ve komplikasyonları daha fazla olan bir tekniktir ancak endikasyonları benzer olmasına rağmen ESD ile lezyonlar daha derin rezeke edilebilmektedir. Aynı zamanda EMR de en fazla 20-25mm ye kadar olan lezyonlar eksize edilebilirken ESD daha büyük lezyonların total en blok çıkarılmasına olanak sağlamaktadır. Erken evre GİS tümörlerinde EMR ve ESD nin karşılaştırıldığı bir meta-analizde ESD ile total en blok lezyon çıkarılma yüzdesinin daha fazla ve takipte nüksün daha az olduğu gösterilmiştir.⁽¹⁵⁾

Erken evre GİS kaynaklı malign lezyonların tedavisi şekillendirilirken önemli bir nokta da tümörün submukozaya invazyon derecesinin değerlendirilmesidir. T1A; muskularis mukozayı aşmayan, mukozada sınırlı özofagus tümörlerinde lenfatik metastaz sifra yakınken T1B tümörlerde submukozaya invazyon derinliği arttıkça lenfatik metastaz oranı da artmaktadır.⁽¹⁶⁾ Bu durum özofagusun malign lezyonlarına endoskopik rezeksiyon yapmadan önce endoskopik ultrason ve diğer görüntüleme yöntemleriyle değerlendirmeyi zorunlu hale getirmektedir.⁽¹⁷⁾ T1A tümörlere güvenle ESD, EMR yapılabilirken, T1b tümörlerde ESD-cerrahi seçimi vaka bazlı yapılmalıdır.

Özetle özofagus kanserleri dünya ölçeğinde kanser ilişkili ölümlerin önemli bir nedenidir. Geleneksel olarak erken evre tümörlerde cerrahi tedavi kullanılmaktayken günümüzde endoskopik yöntemler tedavinin şekillendirilmesinde önemli bir yer edinmiştir.

KAYNAKLAR

- (1) Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136:E359-86.
- (2) Bosetti C, Levi F, Ferlay J et al. Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. *Int J Cancer* 2008; 122: 1118–1129.
- (3) Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1413-7, 1417.e1-2.
- (4) Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:30-50.
- (5) Massimiliano di Pietro et al. Endoscopic Management of Early Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: Screening, Diagnosis, and Therapy. *Gastroenterology* 2018; 154:421–436.
- (6) Leggett CL, Gorospe EC, Wang KK. Endoscopic therapy for Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42:175-85.
- (7) Overholt BF, Lightdale CJ, Wang KK, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. *Gastrointest Endoscopy*. 2005; 62:488-98.
- (8) Orman ES, Li N, Shaheen NJ. Efficacy and durability of radiofrequency ablation for Barrett's Esophagus: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:1245-55.
- (9) Manner H, Rabenstein T, Pech O, et al. Ablation of residual Barrett's epithelium after endoscopic resection: a randomized long-term follow-up study of argon plasma coagulation vs. surveillance (APE study). *Endoscopy* 2014; 46:6-12.
- (10) Ragunath K, Krasner N, Raman VS, et al. Endoscopic ablation of dysplastic Barrett's oesophagus comparing argon plasma coagulation and photodynamic therapy: a randomized prospective trial assessing efficacy and cost-effectiveness. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40:750-8.
- (11) Inoue H, Endo M. Endoscopic esophageal mucosal resection using a transparent tube. *Surg Endosc* 1990; 4:198-201.
- (12) Ell C, May A, Gossner L, et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000; 118:670-7.
- (13) Gotoda T, Kondo H, Ono H, et al. A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electrosurgical knife for rectal flat lesions: report of two cases. *Gastrointest Endosc* 1999; 50:560-3.
- (14) Oyama T, Tomori A, Hotta K, et al. Endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:S67-70.
- (15) Cao Y, Liao C, Tan A, et al. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2009; 41:751-7.
- (16) Liu L et al. Significance of the depth of tumor invasion and lymph node metastasis in superficially invasive (T1) esophageal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:1079-85.
- (17) Pech O, Günter E et al. Accuracy of endoscopic ultrasound in preoperative staging of esophageal cancer: results from a referral center for early esophageal cancer. *Endoscopy* 2010; 42:456-61.



ÖZOFAGUS KANSERİNDE KEMORADYOTERAPİ

Dr. Ömer Uzel, Dr. Esengül Koçak Uzel
Medipol Mega Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

Özet:

Özofagus kanserleri yerleşimine göre servikal, torakal ve alt uç/gastroözofageal bileşke tümörleri olarak ayrılabilirler. Histolojik tip üst uç ve torakalde çoğunlukla skuamoz hücreli karsinom (SHK) alt uca gittikçe adeno karsinomdur. Tedavi seçenekleri üst uçta genellikle organ koruyucu kemoradyoterapi iken torasik yerleşimli ve alt uç tümörlerinde en etkili yöntem üçlü tedavi yöntemi, yani preoperatif kemoradyoterapiyi takiben cerrahi dir. Radyoterapide en uygun teknik yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) dir. Tedavi kararı mutlaka multi disiplinler olarak alınmalıdır.

Abstract:

According to their location esophageal carcinomas divide in three groups. Such as, cervical, thoracal and lower end gastroesophageal junction tumors. Histologically upper end and thoracal tumors are squamose cell carcinoma and adenocarcinoma more likely to occur at the lower end. Most of the time organ-preserving chemoradiotherapy is the treatment plan for upper end carcinomas, on the other hand trio therapy namely surgery following preoperative chemoradiotherapy is mostly effective at thoracal and lower end tumors. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) is the most appropriate option in radiotherapy. Multidisciplinary approach must be made for treatment decision.

Özofagus kanseri insidansı Türkiye 2013 istatistiklerine göre erkeklerde yüzbinde 2.1 kadınlarda ise 1.3 oranındadır.⁽¹⁾ Servikal, orta ya da alt özofagus yerleşimli olabilir. Histoloji çoğunlukla yassı epitel hücreli karsinom, özellikle alt uç (gastro-özofageal) yerleşimlerinde adeno ca olabilir. Çok sık görülmeyen bir tümör olduğu için birçok klinik çalışma yerleşim ve histolojisine göre ayırmaksızın tedavi sonuçlarını değerlendirmiştir. Bu yüzden özofagus kısımlarına ve histolojik farklılığa göre tedavi seçimini değerlendirmek zordur. Erken evre tümörler tek başına cerrahi ile tedavi edilirken lokal ileri evre tümörlerde multimodal tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Günümüzde standart yaklaşım üç modalitenin de kullanıldığı yöntemdir.^(2,3) Neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası yapılacak cerrahi en iyi sağkalım oranlarını vermektedir.⁽³⁾ Bununla birlikte hastaların bir bölümü genel sağlık durumu bir kısmı da cerrahi girişimi ka-

bul etmemesi nedeniyle cerrahi dışı tedavi seçeneği olan radyoterapi yada kemoradyoterapi ile tedavi edilmektedir. Üçlü modalitenin yüksek kanıt seviyesinde en başarılı tedavi yöntemi olarak belirlenmiş olmasına rağmen Amerika Birleşik Devletleri ulusal verilerine göre en sık kullanılan yöntem % 55,1 ile kemoradyoterapidir, üçlü tedavi yöntemi ancak hastaların % 44,9'unda kullanılmıştır.⁽⁴⁾ Servikal özofagus tümörleri cerrahi tedavisi çoğunlukla total larinjektomiye de içerdiğinden sıklıkla kemoradyoterapi ile tedavi edilirler.

Primer Kemoradyoterapi

Geçmişte radyoterapi özofagus tümörlerinde primer tedavi modalitesi olarak tek başına kullanılırken RTOG çalışmasının yayınlanmasından sonra kemoterapi ile eş zamanlı olarak sisplatin ve fluorourasil kombinasyonu

standart tedavi haline gelmiştir.⁽⁵⁾ Bu randomize çalışmada inoperabl özofagus kanserli hastalar 64 Gy radyoterapi ve sisplatin 75 mg/m² ve florourasil 1000 mg/m² 4 gün infüzyon kemoterapisi ile eşzamanlı 50 Gy radyoterapi kollarına randomize edilmiştir. Sağkalım oranı kombine tedavi kolunda tek başına radyoterapiye oranla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (medyan 8,9 ay'a karşı 12,5 ay). Bu sonuçlardan sonra INT0123 çalışması eşzamanlı kemoterapi ile verilen radyoterapi dozunun artırılmasının sağkalıma katkısını araştırmıştır. Bu çalışmada hastalar aynı kemoterapi rejimi ile eşzamanlı 50,4 Gy ve 64,8 Gy radyoterapi alacak şekilde randomize edilmiştir. Bu çalışmada lokal ve bölgesel kontrolde anlamlı olmayan hafif bir fark olsa da (%52-56) yüksek doz kolu aleyhine bir sağkalım farkı oluşmuş daha yüksek doz vermenin olumsuz sonuç doğurduğu sonucuna varılmıştır.⁽⁶⁾ Çalışma sonuçları detaylı olarak incelendiğinde yüksek doz radyoterapi kolunda tedavi sırasında 1 ölüm görülürken düşük doz kolunda ise sadece 2 hasta hayatını kaybetmiştir. İlginç olarak 11 ölümün 7'si henüz 50,4 Gy almadan gerçekleşmiştir dolayısıyla bu ölümleri radyoterapi dozu ile ilişkilendirmek mümkün değildir. İlave olarak özofagus kanserine bağlı olmayan ölümler yüksek doz kolunda 13 iken düşük doz kolunda sadece 3'tür. Elbette bu fark radyoterapi toksitesine bağlanabilir ancak bu durum tam olarak dökümanite edilmiş değildir. Bu rakamlara bakarak yüksek doz radyoterapinin olumsuz etki yarattığını öne sürmek doğru olmayabilir. Modern radyoterapi teknikleri ile hala bir araştırma alanı olarak güncelliğini korumaktadır.

Tümör Yerleşiminin Tedavi Seçimine Etkisi

Servikal özofagus yerleşimli tümörler çoğunlukla skuamoz hücreli karsinomdur öte yandan cerrahi girişim total larinjektomiye içereceği için cerrahi dışı seçenekler ön plandadır. Nitekim Hoeben ve ark. 107 makaleyi değerlendiren çalışmalarında bu olguların tüm özofagus tümörlerinin ancak %2-10'unu oluşturduğunu, çoğunlukla ileri evrede bulunup cerrahi ile tedavisinin mümkün olmadığını göstermiştir. Kemoradyoterapide kullanılan rejimlerin özofagus ya da baş-boyun kanserlerini temel aldığı gözlenmektedir, radyoterapi dozu ise özofagus kanserlerinde kullanılan 50.4 Gy ile 70 Gy arasında değişmektedir. Tedavisi konusunda tam bir standart oturmuş değildir.⁽⁷⁾ Bizim yaklaşımımız önce organ koruyucu kemoradyoterapi, başarısızlık halinde erken kurtarma cerrahisi yönündedir.

Torasik özofagus tümörleri de aslında ayrı irdelenmesi gereken bir gruptur. Fransızca konuşan ülkelerin yaptığı FFCO 9102 çalışması T1-3, N0-1 torasik yerleşimli skuamoz hücreli karsinom tanılı hastaları kemo-

radyoterapi sonrası yanıtı göre randomize etmiştir.⁽⁸⁾ Bu çalışmada sisplatin ve florourasil (SF) kemoterapisi ile eş zamanlı iki radyoterapi şeması uygulanmıştır. 46 Gy 23 fraksiyon veya 30 Gy 10 fraksiyon (4 haftada) verildikten sonra yanıt veren hastalar cerrahi ve radyoterapinin tamamlanmasına randomize edilmiştir. Doz 46 Gy den 66 Gy'e ve 30 Gy'den 45 Gy'e tamamlanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre lokal kontrol %66'ya karşın %57, 2 yıl sağ kalım %39,8 ve %33,6'dır. Erken ölümler cerrahi kolunda %9,8 iken KRT kolunda %0,8'dir. Bu sonuçlar yanıt veren hastalarda kemoradyoterapinin cerrahiden daha kötü olmadığını ortaya koymuştur. Bu çalışmanın randomize edilmeyen hastaları ayrı bir yazıda irdelenmiştir. Klinik yanıt alınmayan hastalar randomize edilmemiştir bu hastaların bir kısmı kurtarma cerrahisi ile tedavi edilirken bir kısmı tedavi edilmemiştir. Cerrahi ile tedavi edilenlerde medyan yaşam süresi 17 ay iken cerrahi uygulanmayanlarda 5,5 aydır.⁽⁹⁾ Bu bulgular torasik yerleşimli tümörlerde multimodal tedavinin önemini vurgulamaktadır. İyi yanıt alınan iyi seçilmiş hastalarda tek başına kemoradyoterapi bir alternatif olabilir ancak bu kararın multidisipliner bir ekip tarafından verilmesi doğru olur.

Özofagus alt uç tümörleri daha çok adeno karsinom histolojik alt tipine sahiptir. Büyük oranda bu gruptaki hastaları inceleyen en önemli çalışma Hollanda'dan CROSS çalışmasıdır. Hastalar tek başına cerrahi ve neoadjuvan kemoradyoterapikollarına randomize edilmiştir. Neoadjuvan tedavi kolu haftalık taksol ve karboplatin ve 41,4 Gy radyoterapi'den oluşmaktadır. Çalışmaya dahil olan hastaların %80'i alt uç tümördür ve %75'i adenokarsinomdur. Bu çalışma üçlü kombine tedavinin tek başına cerrahiye nazaran hem R0 rezeksiyon oranını %69'dan %92'ye çıkardığını hem de medyan sağkalım oranını 24 ay'dan 49,4 ay artırdığını ortaya koymuş ve yeni bir standart oluşturmuştur.⁽³⁾

Yerleşim yerinin tedavi seçimindeki katkısını özetleyecek olursak primer kemoradyoterapinin daha çok servikal yerleşimli ve inoperabl tümörlerde yer bulduğunu, orta ve alt uca indikçe üçlü tedavinin en uygun seçenek olduğu sonucuna varabiliriz.

Histolojik Tipin Tedavi Seçimine Etkisi

İki ana histolojiden skuamoz hücreli karsinomun (SHK) adenokarsinoma (AK) kıyasla kemoradyoterapi ile daha iyi lokoreyonel kontrol oranları ile tedavi edildiği yönünde genel bir kanı vardır. Halbuki Xi ve ark. primer kemoradyoterapi ile tedavi edilen 590 hastalık bir seriyi geriye dönük olarak incelediğinde her iki histolojide de lokal ve bölgesel başarısızlığın benzer oranda olduğunu (%42,9 ve %39) göstermiştir. Bölgesel başa-

rızslık SHK'larda biraz daha fazladır. (%21,4 ve %15,2) Asıl farkın SHK %27,5 ve AK%48 ile uzak metastaz oranlarında olduğu dikkati çekmektedir.⁽¹⁰⁾ Bu çalışma sonuçlarına göre AK'larda daha etkin sistemik tedavilere ihtiyaç göstermektedir.

Kemoradyoterapi Üçlü Tedaviye Eşdeğer midir?

Bu konuyu irdeleyen 2 çalışma mevcuttur: birincisi Alman çalışması, 172 özofagusun SHK'ı indüksiyon kemoterapisi sonrası 40 Gy radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi ardından cerrahi ve en az 65 Gy radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi kollarına randomize etmiştir. Lokal başarısızlık oranı radyoterapi kolunda cerrahi oranla daha yüksek %63,3 ve %40,7. Buna rağmen sağkalım oranları farklı bulunmamıştır. (2 yılda % 39,9 ve % 35,4, 10 yılda ise %19,2 ve %12,2) Büyük olasılıkla cerrahi mortalitenin radyoterapiye kıyasla çok fazla olması (%12,8 ve %3,5) lokal kontrol farkının sağkalıma yansımaya engel olmuştur.⁽¹¹⁾ İkinci çalışma yukarıda özetlenen Fransız çalışmasıdır. Kemoradyoterapiye iyi yanıt veren hastaların cerrahi ve kemoradyoterapiye randomize edildiği çalışmada cerrahi lehine %10'luk lokal kontrol avantajı cerrahi aleyhine oluşan %10'luk erken mortalite fazlalığı nedeniyle sağkalıma yansımamıştır.⁽⁸⁾ Randomize çalışmaların dışında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal veri tabanından elde edilen 8064 özofagus kanseri olgusuna dayanan analizde üçlü tedavi ile primer kemoradyoterapi kıyaslandığında medyan sağkalım 35,6 ay ve 16,8 ay, 3 yıl sağkalım oranları ise %49,6 ve %26,8 olarak hesaplanmıştır. Her ne kadar randomize çalışma olmasa da bu veriler uygun olgularda üçlü tedaviden vazgeçilmemesini göstermektedir.⁽⁴⁾

Kemoradyoterapide Hangi Kemoterapi Kombinasyonu Daha Etkilidir?

RTOG çalışması tek başına radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapiyi kıyaslarken sisplatin ile 4 günlük infüzyon fluorourasil kemoterapisini çalışma kolunda denemiş ve tek başına radyoterapiye göre üstünlük sağlamasından sonra özofagus tümörlerinde kemoradyoterapinin standart rejimi olarak kabul edilmiştir.⁽⁵⁾ Bu rejimin etkinliğini artırmak amacıyla Fransızlar primer kemoradyoterapi ile tedavi kararı alınan özofagus tümörlü hastalarda faz2/3 çalışma ile oksaliplatin içeren FOLFOX rejimi ile standart sisplatin fluorourasil (SF) rejimini eş zamanlı 50 Gy radyoterapi ile verilecek şekilde karşılaştırmıştır. Yaklaşık 130'ar hatanın randomize edildiği çalışmada FOLFOX kolunda 1, SF kolunda 6 erken ölüm gözlenmiştir, ancak medyan sağkalımda fark görülmemiştir. Toksikite açısından her iki rejim arasında istatistiksel fark olmamakla birlikte oksaliplatinle bağlı daha çok nöropati, sisplatinle bağlı ise daha çok renal toksisite gözlenmiştir.

Üçlü tedavinin etkinliğini gösteren CROSS çalışmasında ise radyoterapi ile eş zamanlı haftalık paklitaksel ve karboplatin kullanmış, her ne kadar direkt karşılaştırma olmasa da iyi toksite profili ve tolerabilite açısından özellikle Avrupada çok kullanılır hale gelmiştir.⁽³⁾ Çinde bir grup ise randomize olmamakla birlikte iyi eşleştirilmiş bir hasta serisinde RT ile eş zamanlı SF ile sisplatin dosetaksel kombinasyonunu kıyaslamış, dosetaksel alan hastalarda progresyonsuz ve genel sağkalımın anlamlı olarak daha iyi olduğunu göstermişlerdir.⁽¹²⁾ Hollandadan bir retrospektif analiz ise CROSS rejimi ile SF alan hastaları kıyasladığında etkinliğin aynı ancak toksite ve mortalitenin paklitaksel karboplatin alan hastalarda daha az olduğunu ileri sürmüşlerdir.⁽¹³⁾ Çinden lokal ileri SHK tanılı 436 özofagus kanserli hastada 61.2 Gy radyoterapi ile eş zamanlı SF ile paklitaksel fluorourasil(PF) kemoterapisini faz III randomize bir çalışma başlatılmıştır sonuçlar açıklandıktan sonra pratiğe nasıl yansiyacağı belli olacaktır.⁽¹⁴⁾

Bazı araştırmacılar ise önceden indüksiyon kemoterapisinin katkısını araştırmışlardır. Buradaki ana hedef kemoradyoterapi(KRT) öncesi daha etkin dozda kemoterapi vererek tam yanıt oranlarını artırmaktır. Kore'den bir randomize faz 2 çalışmada oksaliplatin ve S1kemoradyoterapisi öncesi indüksiyon kemoterapisinin verilmesinin yanıt oranlarına etkisi incelenmiştir.⁽¹⁵⁾ KRT öncesi 4 kür sisplatin oksaliplatin kombinasyonunun verilmesi patolojik tam yanıt oranını %23,4'den %38'e yükseltmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Progresyonsuz ve genel sağkalımda da fark saptanamamıştır. MD Anderson kanser merkezinden bir grup araştırmacı 496 hastaya yönelik geriye dönük olarak kemoradyoterapi öncesi indüksiyon kemoterapisini alan ve almayan hastaları risk gruplarına göre analiz etmiştir. Tüm hastalar ele alındığında indüksiyon kemoterapisinin sağkalım üzerine bir katkısı görülmemiştir. Ancak yüksek risk grubu olarak saptanan hastalarda (PET SUV max > 9.7 ve tümör boyutu > 5cm veya PET SUV max > 9.7 ve yaş < 67) gerek progresyonsuz gerekse lokal ve bölgesel nüksüz sağkalım oranlarında indüksiyon kemoterapisi lehine anlamlı fark bulunmuştur. Bu çalışma farklı indüksiyon rejimlerinin farklı sayıda kullanıldığı retrospektif bir analiz olmasına rağmen yüksek yineleme olasılığı olan bazı seçilmiş hastalarda indüksiyon kemoterapisinin ilave katkısı olabileceğini göstermektedir.⁽¹⁶⁾ NRG-RTOG, 0246 numaralı faz II prospektif çalışmada adeno veya SHK histolojisine sahip T1-4, N0-1 evresindeki özofagus kanserli 43 hastada 2 kür sisplatin, paklitaksel ve fluorourasil kemoterapisinin ardından 50,4 Gy RT ile eş zamanlı SF kemoterapisinden sonra tedavi yanıtına göre hastaları organ koruyucu (cer-

rahisiz) tedaviye seçmeyi denemiştir. Hastaların 4'ünde erken ölüm (2 neoadjuvan tedavide 1 kemoradyoterapi-de 1 cerrahi sonrası) görülmüştür. Tam yanıt alınan 15 hastanın 5 yıl sağkalım oranı %53.3, tam yanıt alınmayanlarda ise % 33 olarak bulunmuştur. Bu bulgular toksik bir tedavi olmasına rağmen klinik tam yanıt alınan olgularda cerrahi yerine izlemin organ koruma açısından iyi bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.⁽¹⁷⁾ Sonuç olarak indüksiyon kemoterapisinin katkısı birçok başka tümörde olduğu gibi ortaya konamamıştır ancak multidisipliner takım kararına uygun olarak yüksek riskli bazı hastalara uygulanabilir.

Preoperatif Kemoterapi/Kemoradyoterapi

İngiltere'den OEO2 çalışması özofagus kanserinde tek başına cerrahi (C) ile cerrahi öncesi 2 kurs SF kemoterapisini (KC) randomize etmiştir ancak radyoterapi randomizasyon kollarından bağımsız olarak tedavi eden klinisyene bırakılmıştır, önerilen RT dozu 5 fraksiyonda 25 Gy veya 10 fraksiyonda 32.5 Gy dir. Her iki kolda da sadece hastaların %9'u radyoterapi almıştır. Hastaların %74'ü distal ya da kardial yerleşimli, %66'sı adenokarsinomdur. Radyoterapi alanlar hariç tutulduğunda KC kolunda mikroskopik cerrahi sınır negatifliği %60, C kolunda ise %53 oranındadır (p<0.0001). Medyan sağkalım KC kolunda 16,8 ay iken C kolunda 13.3 ay olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada randomizasyona dahil olmamakla birlikte preop RT alan 74 hastanın almayan 728 hastayla kıyaslamasında RT ile sağkalımın daha iyi olduğu HR0.78 (p=0.005) görülmüştür.⁽¹⁸⁾

Gastroözofageal tümörlerde preoperatif sisplatin epirubisin ve fluorourasil kemoterapisinin preoperatif ve postoperatif dönemde verilmesiyle sağkalım avantajı gösteren MAGIC çalışmasında hastaların dörtte üçü mide, %11,5'i gastroözofageal ve % 14,5'i alt özofagus yerleşimli adenokarsinomdur. Bu sonuçların tamamıyla özofagus tümörlerini temsil ettiğini söylemek güçtür.⁽¹⁹⁾

Hollandalıların CROSS çalışması preoperatif kemoradyoterapi uygulamasının tek başına cerrahiye oranla sağkalımı arttırdığını ortaya koymuştur.⁽³⁾ Bu çalışmaya alınan hastaların %75'i adenokarsinom ve %80'i distal özofagus veya gastro-özofageal bileşke yerleşimli tümörlerdir. Bu nedenle tüm özofagus tümörlerini tam olarak temsil etmeyebilir. Ancak Amerika birleşik devletleri ulusal veri tabanına kayıtlı 8000 üzerindeki olgunun analizinde preoperatif kemoradyoterapi ve cerrahi ile tedavi edilen hastaların primer kemoradyoterapi ile tedavi edilenlere kıyasla daha uzun sağkalıma sahip olması bu sonuçları destekler niteliktedir. Yine de retrospektif özelliği nedeniyle temkinli olmak gerekir. Bu bilgiler özofagus kanserlerinde tek başına cerrahinin yeterli olma-

dığı neoadjuvan tedavilerin sağkalımı artırdığı yönündedir. Neoadjuvan tedavinin nasıl olacağı net olmamakla birlikte en iyi sonuçlar eşzamanlı kemoradyoterapi yönündedir. Hastaların multidisipliner toplantılarda tartışılarak ortak karar ile tedavi edilmeleri çok önemlidir.

Radyoterapi Tekniği ve Planlama

Son yıllarda radyoterapi teknolojisindeki ilerlemeler birçok tümör grubunda hem tümör kontrolü hem de yan etkiler açısından iyileşmelere yol açmıştır. MD Anderson kanser merkezinde yapılan bir çalışmada radyoterapi tekniğinin postoperatif sonuçlara nasıl yansıdığı incelenmiştir. 3 boyutlu konformal(3BKRT), IMRT ve proton ışınları ile tedavi edilen 580 hasta incelenmiş, radyoterapi yönteminin yara iyileşmesi, kalp ve akciğer toksisitesi açısından anlamlı fark yarattığı gözlenmiştir. Buna göre IMRT 3BKRT'den Proton tedavisinin de IMRT'den daha az yan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.⁽²⁰⁾ Shirashi ve ark. proton ve IMRT kıyaslamasında şiddetli lenfopeninin proton ile daha az görüldüğünü göstermiştir.⁽²¹⁾ Bir başka çalışma ise IMRT ile kalp dozunu düşürmenin mümkün olduğunu göstermiştir.⁽²²⁾

Mümkün olan koşullarda tedavi tekniğinin IMRT olması özellikle normal doku toksisitesini azaltmada önemlidir.

Tedavi volümü radyolojik ve klinik görünen tümöre (Gros tümör volümü-GTV) superior ve inferior yönde 3-4 cm'lik ve radyal olarak 1 cm genişleme ile yaratılan klinik hedef volüm (CTV) yaratılarak belirlenir. Özellikle distal tümörlerde sağlam midenin korunması önemlidir. Solunum hareketleri ve hasta yatışına bağlı belirsizlikleri içeren emniyet sınırı ile planlanan hedef volümü (PTV) oluşturularak doz tanımı bu volüme yapılır. Planlamanın 4 boyutlu BT ile yapılması solunum hareketine bağlı değişimleri doğru tesbit etmeye yarar. Tedavinin görüntü kılavuzluğunda yapılması ise PTV emniyet sınırının daha düşük tutulmasına dolayısıyla daha az normal doku ışınlanmasını sağlar. Elektif lenf nodu ışınlanması tümör yerleşimine göre belirlenir. Servikal özofagus yerleşimli tümörlerde supraklaviküler lenf nodları ve özellikle N1 hastalarda ve postkrikoid bölge tutulumu olan hastalarda boyun lenfatiklerinin de volüme dahil edilmesi önerilir. Torakal özofagus yerleşimli tümörlerde paraözofageal lenf nodlarının alınması yeterlidir ki genellikle özofagusa verilen çepersel emniyet sınırının içinde kalır(Şekil1). Gastro özofageal bileşke tümörlerinde küçük kurvatur ve çölyak lenf nodlarının elektif olarak ışınlanması tercih edilebilir. Öte yandan genel radyoterapi pratiğinde birçok tümör bölgesinde elektif lenfatik ışınlanan volüm sınırlandırılmakta ya da tamamen çıkarılmaktadır. Özofagus tümörlerinin radyotera-

pisinde de elektif nodal ışınlanmanın katkısı sorgulanmıştır. Elektif nodal ışınlanmanın yapılmadığı durumlarda ışınlanan volüm dışında izole bölgesel başarısızlığın ihmal edilecek düzeyde olduğu ve radyoterapi toksisitesinde azaltılabileceği gösterilmiştir.⁽²³⁻²⁶⁾

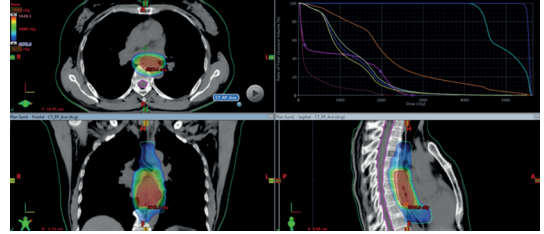
Radyoterapi dozu yukarıda tartışıldığı gibi planlı preoperatif kemoradyoterapi için CROSS çalışması göz önüne alındığında 41,4 Gy dir. Primer kemoradyoterapi de sıklıkla kullanılan doz yüksek dozun katkısı gösterilemediği için 50,4 Gy olarak kabul görmektedir. Ancak servikal özofagus tümörleri için çoğunlukla 60-66 Gy gibi daha yüksek dozlar kullanılmaktadır.

Yanıt Değerlendirmesi

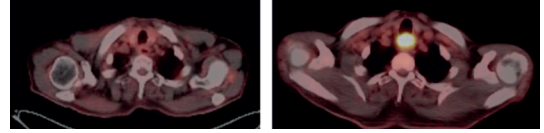
Özofagus tümörlerinde iyi yanıtın öncü bulgusu semptomatik düzelmedir, fakat radyoterapinin ilerleyen haftalarında disfaji görülmesi bu değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Tedavi bittikten ve radyoterapi yan etkileri yatıştıktan sonra yapılacak radyolojik değerlendirme çoğunlukla yanıt hakkında bilgi verir. Özofagogastroskopi, endoskopik ultrasonografi ve BT en sık kullanılan yöntemlerdir. Son yıllarda diğer birçok tümörde olduğu gibi PET-BT gerek evrelemede gerekse yanıt değerlendirmede sık kullanılmaktadır. Mayo kliniğinden Arnett ve ark. pre-op KRT uygulandıktan 4-12 hafta sonra yapılan PET BT nin yanıt değerlendirmede patolojik tam yanıt ve sağ kalım oranlarıyla korele olmadığını bildirmiştir.⁽²⁷⁾ Bu bulgularla çelişkili olarak Beukinga ve arkadaşları PET BT'nin patolojik tam yanıt oranını öngörmekte değerli bir yöntem olduğunu öne sürmüştür.⁽²⁸⁾ Odawara ve ark özofagus kanser nedeniyle neo adjuvan

kemoterapi almış hastalarda radyolojik değerlendirme olan RECIST1.1 ile PET BT değerlendirme kriteri olan PECIST 1.0'ı karşılaştırmış ve yanıt değerlendirmede PECIST'in daha uygun bir yöntem olduğu kanısına varmıştır.⁽²⁹⁾ Sonuçta yanıt değerlendirmesi özellikle primer kemoradyoterapi uygulana hastalarda erken kurtarma cerrahisi için önem kazanmaktadır. Güncel uygulamada hem PET BT'nin hem de endoskopik değerlendirmenin yapılması önerilmektedir.

Bizim günlük pratiğimizde kemoradyoterapi ile tedavi edilen hastaların özellikle erken kurtarma cerrahisi kararı vermek için KRT bitiminden 12 hafta sonra PET BT ile yanıt değerlendirmesi yapmaktayız. (Şekil 2)



Şekil 1. Torakal Özofagus SCC tanısıyla kemoradyoterapi ile tedavi edilen hastanın radyoterapi planı primer tümöre 50,4 Gy elektif bölgeye ise 45 Gy planlanmıştır.



Şekil 2. Servikal özofagus tümörü tanısıyla kemoradyoterapi ile tedavi edilen hastanın tedavi bitimi 12. Haftada çekilen PET BT sinde tam yanıt görülmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Gültekin M, Boztaş G, Utku EŞ et al. Türkiye kanser istatistikleri. Eds İ. Şencan, GN İnce T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2016; 19.
- (2) Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12: 681-92.
- (3) van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-84.
- (4) Meng SS, Wong AT, Schwartz A. Et al. Definitive or Preoperative Chemoradiation Therapy for Esophageal Cancer: Patterns of Care and Survival Outcomes. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 2148-54.
- (5) Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326: 1593-98.
- (6) Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1167-74.
- (7) Hoeben A, Pojak J, Van De Voorde F et al. Cervical esophageal cancer: a gap in cancer knowledge. *Ann Oncol* 2016; 27:1664-74.
- (8) Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the

- esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007; 25:1160-8.
- (9) Vincent J, Marquette C, Pezet D et al. Early surgery for failure after chemoradiation in operable thoracic oesophageal cancer. Analysis of the non-randomised patients in FFCD 9102 phase III trial: Chemoradiation followed by surgery versus chemoradiation alone. *EJC* 2015; 51:1683-93
 - (10) Xi M, Xu C, Liao Z et al. The impact of histology on recurrence patterns in esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2017; 124:318-24
 - (11) Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005; 23:2310-7.
 - (12) Zhang P, Xi M, Li QQ, et al. Concurrent cisplatin and 5-fluorouracil versus concurrent cisplatin and docetaxel with radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Oncotarget* 2016; 7:44686-94.
 - (13) Honing J, Smit JK, Muijs CT, et al. A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. *Ann Oncol* 2014; 25:638-43.
 - (14) Chen Y, Zhu Z, Zhao W, et al. A randomized phase 3 trial comparing paclitaxel plus 5-fluorouracil versus cisplatin plus 5-fluorouracil in chemoradiotherapy for locally advanced esophageal carcinoma-the ESO-shanghai 1 trial protocol. *Radiation Oncology* 2018; 13: 33-42.
 - (15) Yoon DH, Jang G, Kim JH, et al. Randomized phase 2 trial of S1 and oxaliplatin-based chemoradiotherapy with or without induction chemotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91:489-96.
 - (16) Xi M, Liao Z, Deng W, et al. Recursive partitioning analysis identifies pretreatment risk groups for the utility of induction chemotherapy before definitive chemoradiation therapy in esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99:407-16.
 - (17) Swisher SG, Moughan J, Komaki RU, et al. Final results of NRG Oncology RTOG 0246: An organ-preserving selective resection strategy in esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation. *J Thorac Oncol* 2017; 12:368-74.
 - (18) Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1727-33.
 - (19) Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(1): 11-20.
 - (20) Lin SH, Merrell KW, Shen J, et al. Multi-institutional analysis of radiation modality use and postoperative outcomes of neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2017; 123: 376-81.
 - (21) Shiraishi Y, Fang P, Xu C, et al. Severe lymphopenia during neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer: A propensity matched analysis of the relative risk of proton versus photon-based radiation therapy. *Radiother Oncol* 2017; epub ahead of print.
 - (202) Mohammad NH, Kamphuis M, Hulshof M, et al. Reduction of heart volume during neoadjuvant chemoradiation in patients with resectable esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2015; 114:91-95.
 - (23) Zhang X, Li M, Meng X, et al. Involved field irradiation in definitive chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Radiation Oncology* 2014; 9:64-71.
 - (24) Kawaguchi Y, Nishiyama K, Miyagi K, et al. Patterns of failure associated with involved field radiotherapy in patients with clinical stage I thoracic esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41:1007-12.
 - (25) Welsh J, Settle SH, Amini A, et al. Failure patterns in patients with esophageal cancer treated with definitive chemoradiation. *Cancer* 2012; 118: 2632-40.
 - (26) Zhao KL, Ma JB, Liu G, et al. Three dimensional conformal radiation therapy for esophageal squamous cell carcinoma: Is elective nodal irradiation necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:446-51
 - (27) Arnett ALH, Merrell KW, Macintosh EM, et al. Utility of 18F-FDG PET for Predicting Histopathologic Response in Esophageal Carcinoma following Chemoradiation. *J Thorac Oncol*. 2016; 12:121-8.
 - (28) Beukinga RJ, Hulshoff JB, Mul VEM, et al. Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Radiation Therapy with Baseline and Restaging 18F-FDG PET Imaging Biomarkers in Patients with Esophageal Cancer. *Radiology* 2018; Epub ahead of print.
 - (29) Odawara S, Kitajima K, Katsuura Y, et al. Tumor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with esophageal cancer with CT and FDG-PET/CT- RECIST1.1 vs PERCIST 1.0. *Eur J Radiol*. 2018; 101:65-71.



NONREZEKTABL ÖZOFAGUS KANSERLERİ OLGULARDA PALYATİF TEDAVİ UYGULAMALARI (Radyoterapi ve Kemoterapi Dışı)

Dr. Osman Baran Tortum, Dr. Yasin Tosun
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Teşhis edildiklerinde özofagus kanserli hastaların yarısından fazlası inoperabldır. Bu durumda disfajinin rahatlatılması ve nutrisyonel destek primer önem taşır. Günümüzde stent yerleştirilmesi ve brakiterapi palyatif anlamda ilk tercih olmakla birlikte diğer tedavi seçenekleri de gittikçe popülerite kazanmaya başlamaktadır. Değişik palyatif yöntemlerin kombinasyonu da mümkündür ve her bir teknik diğerinin etkisini artırabilir. İnoperabl özofagus kanserlerinde en iyi palyatif tedavi yönteminin seçilmesi hastaya göre kişiselleştirilmelidir.

Abstract:

More than half of patients affected by esophageal cancer have inoperable disease at presentation. Dysphagia relief and nutritional support assume a primary importance in this setting. Stent placement and brachytherapy are currently the first choices in terms of palliation, but other options are also gaining popularity. A combination of different palliative options is also feasible and may enhance the efficacy of each technique. The management of patients affected by inoperable esophageal cancer should be personalized, to offer the best palliative treatment to each patient.

Günümüzde küratif tedavi olanakları çok gelişmiş olmasına rağmen, özofagus kanserli olguların ne yazık ki yaklaşık %50'si yaygın lokal tümör infiltrasyonu veya uzak metastazlara bağlı olarak inoperabl kabul edilirler. Olguların bir bölümü de genel durum bozukluğu nedeniyle opere edilemez.^(1,2) İnoperabl özofagus kanserlerinde disfaji en sık görülen semptomdur. Disfajinin kaçınılmaz sonucu kilo kaybıdır. Hastalık teşhis edildiğinde olguların yaklaşık %80'inde kilo kaybı mevcuttur. Ciddi disfajinin diğer önemli bir komplikasyonu ise aspirasyon pnömonisidir.^(3,4,5,6)

Tümör obstrüksiyonuna bağlı oral gıda alımının azalması kilo kaybının en önemli nedenlerinden biri olmakla birlikte daha önce terapötik ya da palyatif olarak radyo-kemoterapi yapılmışsa, bunlara bağlı bulantı, kusma, diyare, özofajit, ağrılı yutma ve iştahsızlık da oral gıda alımını zorlaştırarak malnütrisyona yol açabilir. Metabolizmada tümör etkisiyle gelişen değişiklikler ve katobo-

lizma da kilo kaybının diğer önemli bir komponentidir. Sistemik inflamatuvar cevap protein, yağ katobolizmasına ve enerji gereksiniminde artışa neden olur. Sarkopeni yani adale dokusunun kaybı genellikle vücut kompozisyonundaki ilk değişiklik olarak ortaya çıkar. Bütün bunların sonucunda hasta uygun şekilde tedavi edilmezse kaşeksiye gidiş kaçınılmaz olacaktır. Kanser kaşeksiyesi yaşam kalitesinin bozulmasına, mental ve motor fonksiyonların gerilemesine, tedaviye verilen yanıtın azalmasına, morbiditenin artmasına yol açar. Bu nedenle inoperabl özofagus kanserli hastalarda nutrisyonel destek çok büyük bir önem taşımaktadır.^(1,7,8,9)

İnoperabl özofagus kanserinin ortalama yaşam süresi, hastalığın teşhisinden itibaren yaklaşık 4-6 aydır. Bu hastalarda radikal bir kür sağlanamayacağı için palyasyon ve yaşam kalitesinin yükseltilmesi ön plana çıkmaktadır. Bu amaçla hastanın yeterli nutrisyonu sağlanmaya çalışılır. Enteral ve parenteral yollar bu amaç için kulla-

nılmakla birlikte daha fizyolojik olan enteral yol parenteral beslenmeye tercih edilir. Enteral nutrisyon intestinal mukozayı stimüle ederek barsak fonksiyonlarını ve bütünlüğünü korur. Böylece bakteriyel translokasyon ve septik komplikasyonları azaltır. Özofagus kanserinde disfajinin bir şekilde giderilmesi ve oral beslenmenin yeniden sağlanması, fizyolojik olarak gerekli enteral nutrisyonel destek için büyük bir önem taşır. Ayrıca oral beslenebilme ve tad duyusunun alınabilmesi hastanın psikolojisine de olumlu katkılar yapar. Bu nedenle özofagus kanseri palyatif tedavisinde öncelikli olarak disfajinin giderilmesi hem hasta hem de hekim açısından büyük önem taşır.^(4,6,7,10)

Disfaji, subjektif bir terim olmakla beraber katı, sıvı, her türlü oral sekresyonun yutulmasındaki güçlük olarak tanımlanabilir. (Tablo I)

Tablo I: Dünya Sağlık Örgütü Disfaji Evrelemesi.⁽⁴⁾

SKOR 0	Normal
SKOR 1	Minimal takılma hissi
SKOR 2	Katı gıdaların yutulmaması
SKOR 3	Kırılgımlı gıdaların yutulmaması
SKOR 4	Sadece sıvıların yutulması
SKOR 5	Hiçbir şeyin yutulmaması

Nonrezektabl Özofagus Kanserinde Palyatif Endoskopik Tedavi:

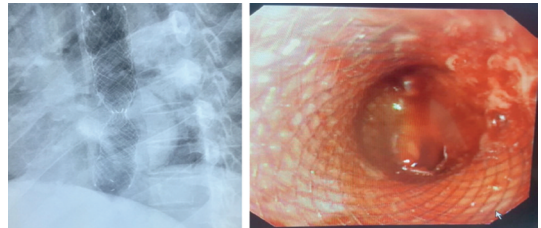
Tarihsel olarak palyatif özofagus rezeksiyonu, bypass ya da cerrahi jejunostomi yöntemleri nonrezektabl özofagus tümörlerinde disfajiyi rahatlatmak ve beslenmeyi düzeltmek amacıyla kullanılmaktaydı. Yine palyatif eksternal radyoterapi ya da kemoradyoterapi bu amaçla kullanılabilir, ancak bu son tedavi yöntemleri de uzun süre hastanede yatmayı gerektirmeleri yanında yüksek maliyet taşırlar ve önemli komplikasyonlara da neden olabilirler.^(1,11)

Endoskopinin gelişmesiyle birlikte nonrezektabl özofagus tümörlerinde palyatif yaklaşımda radikal olarak değişmiştir. İdeal bir palyatif yöntem, minimal bir işlemle kolay ve erken bir rahatlama sağlamalı, morbiditesi düşük, hospitalizasyon süresi kısa ve ekonomik olmalıdır. Endoskopik palyasyon bu şartların tümüne uygundur.^(3,11,12)

Günümüzde stent yerleştirilmesi ve brakiterapi en önde gelen, kanıta dayalı palyatif tedavi yöntemleridir. Dilatasyon, fotodinamik tedavi, argon plazma koagülasyon, laser tedavisi, kiriyoterapi, etanol ve kemoterapik ajanların enjeksiyonu, PEG açılması veya bunların çeşitli kombinasyonları nonrezektabl özofagus tümörlerinin palyatif tedavisinde kullanılan diğer tedavi modaliteleridir.^(3,4,12,13)

Endoskopik Dilatasyon: Mekanik polivinil buji uygulaması ya da pnömatik balon dilatasyonu disfajiyi kısa sürede düzelter ve uygulanması kolay yöntemlerdir, ancak birkaç günden birkaç haftaya kadar değişen bir sürede nüksün gelişmesi kaçınılmazdır ve dilatasyonun tekrarlanması gerekir. Tekrarlanan her dilatasyonda perforasyon riski artar. Bu nedenle klinik pratikte palyatif tedavi amacıyla yalnızca dilatasyon işleminin uygulanması nadirdir ve tercih edilmez. Dilatasyon çoğunlukla stent ve PEG uygulaması öncesinde kullanılır.^(12,14,15,16,17)

Endoskopik Stent Yerleştirilmesi (Resim1): Stent yerleştirilmesi nonrezektabl özofagus kanserinin palyasyonunda en sık kullanılan endoskopik yöntemdir. Kabul edilebilir komplikasyon oranları ile disfajiyi kısa sürede rahatlatır.^(13,18) Stentler radyoloji rehberliğinde ya da direkt endoskopik görüş altında yerleştirilebilirler. Daha ideali bu iki yöntemin kombine edilerek kullanılmasıdır. Optimal sonuçları alabilmek için işlem öncesi uygun uzunluk ve çaptaki stent belirlenerek seçilmelidir. Baryumlu inceleme ya da direkt olarak endoskopik yolla tümörlü segmentin uzunluğu belirlenir. İdeal olarak stent distalde ve proksimalde tümör sınırlarından 2-3 cm mesafe payı olacak şekilde yerleştirilmelidir. İnternal ya da eksternal markırlarla tümör sınırları işaretlendikten sonra radyolojik ve endoskopik gözlem altında bir kılavuz tel veya katater tümörün distaline geçirilir ve stent kılavuz üzerinden ilerletilir. Stent uygun pozisyonda açılarak yerleştirilir. Geliştirilen yeni stent yükleme sistemleri ile nadiren işlem öncesi darlığın dilate edilmesine gerek duyulur. Stent belirli bir seviyeye kadar açılrsa bile, pozisyonunu ayarlamak amacıyla ileriye ya da geriye doğru manipüle edilmesi mümkündür. Uzun striktürlerde birden fazla stent konulabilir. Konulan ikinci stent ilk stentin 1/3'lük bölümünü kapsamalıdır. Stent yaklaşık %95 oranında başarı ile yerleştirilir. Stentin açılmaması, uygunsuz pozisyonda açılması, yerleştirme kateterinden ayrılması gibi teknik başarısızlıklar nadiren görülür.⁽¹⁸⁾



Resim 1: Özofagus kanserinde stent yerleştirilmesi, endoskopik ve radyolojik görünümü (Fotoğraflar Cerrahpaşa Tıp Fak. Genel Cerrahi A. D. arşivinden alınmıştır)

Pek çok stent çeşidi mevcuttur. Kendiliğinden açılan metal stentler günümüzde en çok kullanılan stent tipleridir. Bunlar, kapsız, kısmi kaplı ya da tam kaplı olabi-

lirler. Günümüzde stentlerin çoğunluğu bir nikel ve titanyum alaşımı olan nitinolden yapılırlar. Süper elastik yapıdadırlar ve şekil hafızası taşırlar. Rijid stentler, kendiliğinden açılan plastik stentler ve kendiliğinden eriyebilen (biodegradabl) stentler diğer stent tipleridir. Bütün bu stent tipleri farklı yapı, boyut ve kompozisyonda olmakla birlikte ortak amaçları ekzofitik tümörün neden olduğu stenozu suni bir lümen oluşturarak ortadan kaldırmaktır. Stentler direkt radyolojik incelemeyle kolayca görüntülenerek uygun pozisyonda açılıp açılmadıkları kontrol edilebilir.^(16, 18, 19) Rijid stentler günümüzde yüksek komplikasyon oranları ve morbiditeleri nedeniyle nadiren tercih edilmektedirler, ayrıca disfajinin rahatlatılmasında kendiliğinden açılan metal stentlere göre daha yetersiz kalırlar. Kendiliğinden açılan metal ve plastik stentler disfajinin rahatlatılmasında benzer etkiye sahip olmakla birlikte plastik stentlerin yerleştirilmesi daha zordur ve migrasyona daha sık rastlanılır. Bu nedenle plastik stentler metal stentlere göre daha az tercih edilirler.^(13, 20, 21) Kendiliğinden açılan kapsız metal stentler, stent içine tümör gelişimi ve disfajinin tekrarlaması nedeniyle palyatif disfaji tedavisinde artık neredeyse hiç kullanılmamaktadırlar. Kısmi kaplı stentlerde olguların %30 kadarında, kapsız olan uç bölümlerinden doku reaksiyonu ve tümör invazyonu gelişerek disfaji tekrarlayabilir. Bu stentlerin çıkarılmaları da zordur ve güvenli değildir.^(22, 23, 24) Bu nedenle disfaji tedavisinde en sık tercih edilen stent tipi tam kaplı, kendiliğinden açılan metal stentlerdir. Tam kaplı bu stentlerin içerisine doğru tümör gelişmesi daha nadirdir ve böylece disfaji rekürrensini nispeten önüne geçilir. Bu stentlerin çıkarılması da daha kolaydır, ancak en önemli dezavantajları, özellikle özofagogastrik bölgeye yerleştirildikleri zaman %20-39 arasında değişen migrasyon oranlarıdır.^(19, 23) Kısmi kaplı metal stentlerin migrasyon oranları ise %7-12 arasında değişmektedir.^(13, 18, 19, 25, 26, 27, 28)

Tam kaplı stent tasarımı lümen içine tümör büyüme olasılığını büyük oranda azaltmakla birlikte tam olarak ortadan kaldıramaz. Lümen içi tümör büyümesi olan olgularda ilk stentin içine ikinci bir stent konularak lümen içi gelişen dokuda mekanik bir nekroza yol açılır. (Stent içinde stent tekniği) Daha sonra eğer gerekiyorsa her iki stent birlikte çıkartılır, ya da oluşan tıkanıklığı ortadan kaldırmak için argon plazma koagülasyon veya laser tedavisi uygulanır.⁽²⁹⁾ Tam kaplı kendiliğinden açılan metal stentler tümöre bağlı veya endoskopik tedavi sonrası gelişebilen malign trakeo-özefageal fistül veya perforasyonun tedavisinde de önde gelen tedavi seçeneği olarak kullanılırlar.^(13, 30)

Son zamanlarda kullanıma giren biodegradabl stentlerin özofagus kanseri palyasyonunda kullanılmasıyla ilgili çok az deneyim vardır. Bu stentlerin daha çok cer-

rahi işlem öncesinde geçici olarak kullanılması tercih edilmektedir.^(13, 31) Şimdiye kadar yalnızca bir çalışmada, brakiterapi ile kombine edilerek nonrezektabl özofagus kanserinin palyatif tedavisinde kullanılmakla beraber sonuçlar tatmin edici olarak bulunmamıştır.⁽³²⁾

Üst özofageal sfinktere yakın tümörlerin (<2 cm) palyasyonu için stent yerleştirilmesi, yüksek perforasyon riski taşınması, havayolu kompresyonu, aspirasyon pnomonisi, ağrı ve globus hissine yol açabilmesi nedeniyle zor ve problemlidir. Havayolu kompresyonu küçük çaplı stent kullanılarak önlenbilir ya da birlikte hava yoluna da stent yerleştirilir.⁽¹⁹⁾ Stentlemenin uygun olmadığı durumlarda diğer palyatif yöntemler denenebilir.^(33, 34)

Lümen içerisine tümör büyümesi dışında stente bağlı diğer komplikasyonlar da gelişebilir. Stent yerleştirilmesine bağlı olarak ciddi ya da yaşamı tehdit edici komplikasyonların gelişme oranı %5-15 arasında bildirilmektedir.⁽³⁵⁾ Bu komplikasyonlar, erken veya geç perforasyon, erken veya geç kanama, trakeoözofageal fistül gelişimi, trakeal bası, ateş, pnomoni veya işleme bağlı ölüm olarak sıralanabilir. Bu komplikasyonlar antibiyotik kullanımı gibi medikal yöntemlerle ya da stent çıkarılması veya yeni stent tıbbi gibi endoskopik yöntemlerle düzeltilmeye çalışılır.

Bu arada stente bağlı komplikasyonların büyük bir bölümü minör komplikasyonlardır. Bunlar: Hafif göğüs ağrısı ya da gastroözofageal reflü olabilir ve medikal olarak tedavi edilirler. Reflüü önlemek amacıyla anti-reflü valv içeren stentler üretilmiştir ancak bu stentlerin reflüyü engellemede büyük bir yarar sağlamadığı belirtilmektedir.^(18, 30) Gelişen bir diğer komplikasyon gıda impaksiyonudur, ancak endoskopik olarak kolayca tedavi edilebilir.

Stent takılmasından 2-3 saat sonra sıvı gıdaya başlanarak 24 saate kadar devam edilir. Daha sonra 24-48 saat yumuşak gıdaya sonrasında ise normal gıdaya geçilir. Hastaya sık ve az miktarda yemesi, iyi çiğnemesi, oturur vaziyette yemesi yemek esnasında ve sonrasında az miktarda ve sık aralıklarla kola veya benzeri gazlı içecekleri içmesi öğütlenir. Gıda impaksiyonuna yol açabilecek taze ekmek ya da tavuk eti tüketilmesinden kaçınılması buna karşın kızarmış ekmek ve ince kıyılmış et yemesi yine tavsiye edilir.⁽¹⁹⁾

Günümüzde artık kendiliğinden açılan metal stentlerin nonrezektabl özofagus kanseri palyatif tedavisinde kullanımı, özellikle prognozu kötü hastalarda standart bir tedavi seçeneği haline gelmiştir.^(13, 36) Gelecekteki hedef, lümen içi tümör gelişiminin ve migrasyonun minime indirileceği stent tasarımlarının geliştirilmesidir.

Brakiterapi (İntraluminal Radyoterapi): Brakiterapi radyasyon kaynağını direkt özofagus kanseri bölgesine yerleştirip kısa mesafeden yüksek doz radyasyonun geçici bir süre uygulanması işlemidir. İridyum (I 192) en sık kullanılan radyoaktif kaynaktır.(3, 4, 15) Brakiterapi ya tek seans halinde 12 Gy, ya 2 seans halinde 16 Gy ya da 3 seansta 18 GY uygulanır. Son tedavi seçeneği ile en iyi sonuçların alındığı bildirilmektedir.(37) Brakiterapide eksternal ışın tedavisinin tersine radyasyon sadece kaynağın çevresinde ki lokalize bir alanı etkiler ve doz komşu normal dokularda süratle azalarak, akciğer kalp ve karaciğer, radyasyon etkisinden korunur. Brakiterapi, tıkaçıcı ve kanayan özofagus tümörlerinde palyasyon amacıyla kullanılır. Disfajide yaklaşık %90 oranında bir rahatlama sağlar, ancak bu etki hemen değil yaklaşık 4-6 hafta sonra kendini gösterir.(15, 37)

Yapılan bir çalışmada tek doz brakiterapi, stent yerleştirilmesi ile karşılaştırılmıştır.(38) Stent, bir aylık sürede, disfajide daha iyi ve süratli bir rahatlama sağlarken, disfajinin düzelmesi brakiterapi ile daha yavaş olarak gerçekleşmiştir, ancak bu farklılık 3 ayda kaybolmuş ve brakiterapi yapılan hastalarda disfaji daha uzun süreli, stabil bir iyileşme göstermiştir. Stent yerleştirilmesi ve brakiterapinin kombine edildiği olgularda sonuçlar daha tatminkardır. Sadece stent konulan olgularda komplikasyon oranları daha yüksek bulunmuştur. En sık karşılaşılan komplikasyon geç kanamadır. Genel yaşam kalitesi brakiterapi ile tedavi edilen hastalarda daha iyidir. Buna karşılık sebat eden veya tekrarlayan disfaji, median sürvi ve maliyet açısından da her iki modalite arasında bir fark saptanmamıştır.(38) Bir başka çalışmada 3 doz brakiterapi ile stent yerleştirilmesi karşılaştırılmış, brakiterapide maliyetin yüksek olması dışında benzer sonuçlar elde edilmiştir.(39)

Stent yerleştirilmesi disfajiyi kısa sürede rahatlattığı, brakiterapinin de uzun dönem sonuçları daha tatminkar olduğu için, özellikle yaşam beklentisi 3 ayın üzerinde olan olgularda bu iki yöntemin kombine edilmesi en iyi seçenek olabilir. Bu hipotez son zamanlarda iki çalışmada araştırılmış, kombinasyon tedavisinin disfajiyi daha uzun süre rahatlattığı, sürvinin uzadığı ve komplikasyon oranlarının artmadığı saptanmıştır.(13, 40, 41)

Bir başka çalışmada brakiterapi, biodegradabl stentlerle kombine edilerek uygulanmış, tüm olgularda teknik açıdan lümen açıklığı sağlanmakla birlikte retrosternal ağrı, bulantı, kusma, hematemez ve rekürren disfaji gibi girişime bağlı majör komplikasyonların yüksek oranlarda (%47) saptanması üzerine çalışma tamamlanmadan sonlandırılmıştır. Araştırmacılar büyük olasılıkla biodegradabl stent tasarımının bu sonuçlardan sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir.(32)

Son yıllarda bu konudaki bir başka eğilim Radyoaktif iyot 125 ile yüklü (I125) stentlerin palyatif tedavi amacıyla yerleştirilmesidir. Yapılan bir çalışmada ileri özofagus kanserli olgularda bu yöntem, konvansiyonel stent yerleştirilmesi ile karşılaştırılmış, ilk ay disfaji açısından her iki yöntemle benzer sonuç alınırken ikinci ayda disfaji rahatlama kombinasyonu gurubunda daha iyi olarak saptanmış, komplikasyonlarda değişiklik saptanmazken yine bu grupta elde edilen sürvi oranlarının da daha iyi olduğu gözlenmiştir.(42) Brakiterapinin laser, fotodinamik tedavi ve argon plazma koagülasyon gibi diğer tekniklerle kombine edilmesi mümkündür ve yöntemin palyatif potansiyeli artırılabilir.(43, 44, 45)

Ayaktan kısa süreli seanslarla uygulanabilmesi hastanın diğer dokularına ve tedavi eden sağlık personeline radyasyon zararı vermeyen lokal uygulanımı, brakiterapinin diğer avantajları arasında sayılabilir. Fistül gelişimi, radyasyon özofajiti, striktür gibi komplikasyonları oldukça nadirdir (%10-20). Brakiterapi, 3 aydan daha uzun yaşam beklentisi olan nonrezektabl özofagus kanserli hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.(36) Brakiterapinin diğer tedavi yöntemleri ile kombine edilmesi gelecek için umut vadeci olarak gözükmele beraber bu konuda daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Fotodinamik Tedavi (FDT): FDT porfimer gibi malign hücrelerin içerisinde biriken fotosensitif molekülleri kullanarak etki gösteren nontermal ablatif bir endoskopi tekniğidir. Ajanın intravenöz uygulanmasından 24 saat sonra endoskopi yapılır ve fotosensitif maddeyi taşıyan malign hücrelere selektif olarak belli bir dalga boyunda kırmızı ışık uygulanır. Bu işlem yüksek reaktivite gösteren oksijen moleküllerinin üretimini tetikler ve moleküller konakçı hücreleri tahrip ederler. Dikkatlice ve spesifik olarak belirli bir alana kırmızı ışık uygulanarak çevre dokulara zarar vermeden tümöral kitle yok edilir. Tümör cevabını değerlendirmek, striktür formasyonunu engellemek amacıyla özofagus dilatasyonu yapmak, nekrotik tümör dokusunu debride etmek ve laser tedavisi gibi ilave tedavileri gerekiyorsa uygulamak için ilk fotodinamik tedaviden 48 saat sonra endoskopi yapılması gerekir.(46)

İlk çalışmalar hayat kalitesinde ve disfaji skorlarında belirgin bir düzelmeye göstermişlerdir. Fotodinamik tedavi, olguların daha küçük bir bölümünde tümöre bağlı kanama, ağrı ve iştahsızlığı tedavi etmek amacıyla da kullanılır. FDT stent yerleştirmenin zor olduğu servikal kanserlerin palyatif tedavisinde de kullanılabilir. Stent içine büyüyen tümörlerin ablasyonu amacıyla, rezeksiyon sonrası disfaji nükslerinde ve diğer palyatif tedavi yöntemlerinin başarısızlığı durumunda da FDT tercih edilebilir.(3, 46)

FTD'nin en önemli dezavantajlarından bir tanesi hastaların 4-6 hafta gün ışığına çıkmasını engelleyen cilt fotosensitivitesine yol açmasıdır. 6-8 haftada bir seansların tekrarlanması, pahalı olması ve uygulanmasının özel beceri ve eğitim gerektirmesi bu yöntemin diğer dezavantajlarıdır. Bu yöntemin uygulanması halen deneysel aşamadır ve güncel kılavuzlarca nonrezektabl özofagus kanserinin palyasyonunda rutin kullanımı önerilmez.^(30,47)

Nd:Yag Laser: Laser tedavisi, direkt endoskopik görüş altında, özofageal tümörü buharlaştırarak ya da koagüle ederek olguların %90'ında lümenin rekanalizasyonunu sağlayan termal ablatif bir tekniktir.^(43,46) Bu tekniğin uygulanması submortal yerleşimli ya da angulasyon yapan tümörlerde güvenli olmayabilir. Yine lümeni çepeçevre saran lezyonlara uygulanırsa ciddi özofageal stenoza yol açabilir. Küçük (<6 cm), ekzofitik, orta özofagus yerleşimli tümörler bu tedavi için en uygun tümörleri oluştururlar. Laser tedavisi, tümörün lümen içine büyümesi ile tıkanan stentlerin açılması amacıyla da kullanılır.^(3,46,48)

Laser tedavisi stent yerleştirmesine göre hasta yaşam kalitesi açısından daha üstün olmakla beraber, maliyeti yüksek bir tedavi yöntemidir.⁽⁴⁹⁾ En önemli dezavantajlarından bir tanesi, tümör yeniden gelişimi nedeniyle her birkaç haftada bir tekrarının gerekmesidir. Brakiterapi ile birlikte kullanıldığında, tümör yeniden gelişiminin azaldığı ve palyatif etkisinin arttığı gösterilmiştir.^(30,43)

Komplikasyonları deneyimli ellerde nispeten nadirdir. Fistül, hemoraji ya da sepsis gibi komplikasyonlar %5-10 oranında saptanırlar. Laser tedavisi FDT ile kıyaslandığında disfajinin rahatlatılmasında benzer başarı oranına sahip olduğu gözlenir, ancak perforasyon oranı daha yüksek, etkisi daha kısa süreli ve hasta için daha konforsuz bir yöntemdir. FDT ye en büyük üstünlüğü ise fotosensitiviteye yol açmamasıdır. Spesifik aletlere ihtiyaç duyulması, teknik beceri gerektirmesi ve yüksek maliyeti diğer dezavantajlarıdır. Bu nedenle sadece spezialize olmuş belli merkezlerde uygulanabilir.^(12,15,46)

Argon Plazma Koagülasyon (APK): APK uygulaması kolay, emniyetli, ucuz ve yaklaşık %90 oranında rekanalizasyon sağlayan bir tümör termal ablasyon yöntemidir.⁽³⁰⁾ Daha az tekrar ve daha düşük komplikasyon oranları ile hastada belirgin disfaji rahatlaması sağlar. Bu özellikleri nedeniyle Nd:YAG laser tedavisine alternatif olarak kullanılabilir.⁽⁵⁰⁾ Son yıllarda, özofagus tümörlerinin palyatif tedavisinde tek başına APK tedavisini kombine tedaviler (APK + FDT ve APK+Brakiterapi) ile kıyaslayan randomize bir çalışma yapılmış ve her iki kombinasyon tedavisinin benzer komplikasyon oranları ile daha uzun bir disfaji rahatlaması sağladığı

gösterilmiştir. Hasta yaşam kalitesi, APK brakiterapi ile kombine edildiğinde daha üstündür.^(3,4,45)

APK ya bağlı ciddi komplikasyonlar nadirdir ve %5-10 oranında perforasyon ve fistül oluşumunu içerir. APK günümüzde daha çok tümör kanamalarının durdurulması ve tıkanan stentleri açmak için kullanılmaktadır.^(30,51) Bu yöntemin özofagus kanserinin palyatif tedavisinde, özellikle kombine edilerek rutin kullanım kararı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kriyo Tedavi: Endoskopik direkt görüş altında sıvı nitrojenin tümör dokusu üzerine özel kateterlerle püskürtülmesi ve sonrasında da dokunun hafifçe ısıtılması ile gerçekleştirilen yeni bir lokal doku ablasyon tekniğidir. Çok düşük derecede (Yaklaşık eksi 158 derece) apoptos ve kriyonekroze yol açar. Özellikle Barrett özofagus tedavisinde kullanılmakla birlikte bir olguda nonrezektabl özofagus kanseri palyasyonunda da kullanılabilirliği gösterilmiştir.^(46,52) Umud verici bir tedavi yöntemi olmakla birlikte, tekniğin geliştirilmesine ve yeni klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Perkütan Endoskopik Gastrostomi (PEG): Özellikle stent yerleştirilmesine uygun olmayan servikal özofagus kanserlerinde PEG veya nazogastrik tüp, nutrisyonel destek amacıyla kullanılmaktadır.^(7,34) Bu yöntemlerin avantajı oral beslenemeyen hastalara yeterli kalori desteğinin enteral yolla sağlanabilmesidir. Nazogastrik tüp bir aydan kısa yaşam beklentisi olan hastalarda tercih edilirken daha iyi bir prognoz beklenen hastalara PEG uygulanabilir. Bazı çalışmalar yaşam süresi kısa olsa bile ön planda PEG işleminin tercih edilmesini önermektedirler.⁽⁵³⁾ PEG yerleştirilmesinden önce olguların hemen hemen yarısında dilatasyon gerekir. PEG işleminin yan etkileri oldukça nadirdir.^(14,17) PEG hastalar tarafından da nazogastrik tüpe tercih edilir. PEG kullanımını daha kolaydır, daha kozmetiktir ve hastaların sosyal aktivitelerini daha az etkiler, ayrıca hasta uyurken bile nutrisyon için kullanılabilir. Böylece daha yüksek bir hasta yaşam kalitesi sağlar. PEG nazogastrik tüpe göre daha stabildir. Dezavantajları veya komplikasyonları: Hastaya rahatsızlık vermesi, tıkanması, sızıntı yapması, yerinden çıkması, cilt enfeksiyonu ve tahrişi, nadiren mide damarlarının yaralanması, implantasyon metastazı ve perforasyon şeklinde sayılabilir. Aspirasyon pnomonisi riski nazogastrik tüpe göre belirgin olarak azdır.⁽¹⁾

Tümör İçine Kemoterapik Ajanların Lokal Enjeksiyonu: Ekzofitik tümör dokusu içerisine antitablastik kemoterapik ajanların direkt enjeksiyonu, neoplastik nodülleri nekroze edip parçalayarak disfajiyi rahatlatır. Lokal tedavi, konvansiyonel kemoterapiden farklı olarak nefrotoksisite, bulantı, kusma gibi yan etkilere teorik olarak ya hiç neden olmaz ya da bu etkiler çok hafif ola-

rak ortaya çıkar, ayrıca bu tedavinin uygulanması özel bir beceri ve teknik donanım gerektirmez.^(1,3,4)

Küçük bir pilot çalışmada bu amaçla sisplatin, epinefrin içeren bir jel kullanılmış, tümör küçülüp disfaji gerilirken ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. En önemli majör komplikasyon, bir olguda ortaya çıkan trakeoözofageal fistüldür.^(1,54) Radyoterapi, özellikle de brakiterapi ile kombinasyon, sisplatinin radyosensitivite edici bir ajan olduğu da düşünülürse, teorik olarak bu tedavinin ablatif etkilerini artırır. Bu yöntem etkili ve güvenli bir palyatif yöntem olarak gözükmeyle birlikte, bu konuda destekleyici daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ethanol Enjeksiyonu: Ethanolle tümör nekrozu, basit, ucuz ve kolaylıkla uygulanabilen palyatif bir tedavi yöntemidir. Direkt endoskopik görüş altında %100 etanol tümör içerisine enjekte edilerek tümör dokusu nekroze edilir. Bununla birlikte işlemin 3-7 gün sonra genellikle tekrar edilmesi gerekir. Disfajinin giderilmesi ve rekürrensi açısından dilatasyon tedavisine bir üstünlüğü yoktur ancak dezavantaj olarak daha çok analjezi gerektiren ağrıya neden olur. Bu nedenle primer bir tedavi yöntemi olarak önerilmez.^(1,3,30,51)

Palyatif Tedavi Yönteminin Seçimi: Birçok palyatif tedavi yönteminin mevcudiyeti, inoperabl özofagus kanserinin palyatif tedavisinde bu seçeneklerden hangisinin tercih edilmesi gerektiği sorusunu akla getirir. Stent yerleştirilmesi ve brakiterapi, kanıta dayalı, en iyi ve en çok kullanılan seçeneklerdir. Stent yerleştirilmesi disfajiyi

kısa sürede rahatlatırken, brakiterapi ile disfaji daha geç düzelir ancak rahatlatma daha kalıcı, yaşam kalitesi ve sürvi daha iyidir. Diğer tedavi modaliteleri benzer etkiler göstermekle birlikte genellikle daha çok tekrar gerektirirler.^(1,12)

Hiçbir tedavi yöntemi hasta bazında düşünüldüğünde ideal olmadığından en iyi tedavi yönteminin seçimi hastanın durumu ve mevcut şartlara göre yapılmalıdır. Bazı yazarlar prognostik bir skorlama sisteminin tedavi seçimine yardımcı olacağını ileri sürmektedirler.⁽³⁶⁾ Bu skorlama sisteminde yaş, cins, tümörün boyutu, WHO performans skoru ve metastaz mevcudiyeti göz önüne alınır. Bu skorlama sistemi ile hastalar iyi orta ve kötü prognozlu olarak gruplandırılırlar. Yaşam beklentisi 3 ay ve daha uzun olan hasta grubunda brakiterapi önerilirken, brakiterapiye cevap vermeyen ya da yaşam beklentisi 3 aydan kısa olan hastalarda en iyi seçimin stent yerleştirilmesi olduğu ileri sürülmektedir. Prognozu çok kötü ve yaşam beklentisi 2 hafta ya da daha kısa olan olgularda sadece dilatasyon tedavisi yeterli olabilir.⁽¹⁵⁾ Sonuç olarak ideali, nonrezektabl özofagus kanserli olguların, pek çok tedavi seçeneğinin uygulanabilme olanağı bulunan spezialize olmuş merkezlerde multidisipliner olarak ele alınıp tedavi edilmeleridir.^(1,12,55) Hangi yöntemin seçileceğine, hastanın durumuna göre karar verilmelidir. Gelecekte muhtemelen birbirlerinin etkilerini arttıran kombine tedavilerin daha sık kullanılacağı öngörülebilir.

KAYNAKLAR

- (1) Javoni M, Anderloni A, Repici A: Role of Endoscopy and Nutritional Support in Advanced Esophageal Cancer. In "Esophageal Cancer and Barrett's Esophagus "Third Edition, Edited by Prateek Sharma, Richard Sampliner and David Ison, 2015, Jon Wiley and Sons Ltd, West Sussex, p:265-275.
- (2) Stein HJ, Siewert JR: Improved prognosis of resected esophageal cancer. *World Journal of Surgery* 2004, 28, 520-5
- (3) Freeman RK, Ascoti AJ, Mahidhara RJ: Palliative Therapy for Patients with Unresectable Esophageal Carcinoma. *Surg Clin N Am* 92 (2012), 1337-1351.
- (4) Heron DE, Gibson MK: Management of locally advanced unresectable and inoperable esophageal cancer. www.uptodate.com, 2018.
- (5) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al.: Global cancer statistic, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2005. 55, 74-108
- (6) Riccardi D, Allen K: Nutritional Management of Patients With Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer. *Cancer Control*, 1999, 6(1), 64-72.
- (7) Bozzetti F: Nutritional support in patients with oesophageal cancer. *Support Care Cancer*, 2010, 18(Suppl 2), S41-50.
- (8) Douglas E, McMillan DC: Towards a simple objective framework for the investigation and treatment of cancer cachexia: The Glasgow Prognostic Score. *Cancer Treatment Reviews*, 2013, 40(6), 685-91.
- (9) Lecleire S, Di Fiore F, Antonietti M, et al.: Under-nutrition is predictive of early mortality after palliative self-expanding metal stent insertion in patients with inoperable or recurrent esophageal

- cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2006, 64(4), 479–84
- (10) Bazzan AJ, Newberg AB, Cho WC, Monti DA: Diet and Nutrition in Cancer Survivorship and Palliative Care. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013; 917647.
 - (11) Aoki T, Osaka Y, Takagi Y, et al.: Comparative study of self-expandable metallic stent and bypass surgery for inoperable esophageal cancer. *Diseases of the Esophagus*, 2001, 14, 208–11.
 - (12) Sreedharan A, Harris K, Crellin A, et al.: Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, 7(4), CD005048.
 - (13) Spaander MCW et al: Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2016; 48:939-948.
 - (14) Makris KI, Dunst CM: Bougie and Balloon Dilation of Esophageal Strictures-Malignant and Benign. In “Master Techniques in Surgery: Esophageal Surgery. Ed: Lucetich JD, Pittsburg, 2014, Wolters Kluwer, p:363-372.
 - (15) Siersema PD, Vleggaar FP: Esophageal strictures, tumors, and fistulae: alternative techniques for palliating primary esophageal cancer. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*, 2010, 12(4), 203–209
 - (16) Repici A, Rando G: Expandable stent for malignant dysphagia. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*, 2008, 10, 175–183
 - (17) Stockeld D, Fagerberg J, Granström L, Backman L: Percutaneous endoscopic gastrostomy for nutrition in patients with oesophageal cancer. *European Journal of Surgery*, 2001, 167(11), 839–44.
 - (18) Schuchert MJ: Esophageal Stents In “Master Techniques in Surgery”: Esophageal Surgery. Ed: Luketich JD, Pittsburg, 2014, Wolters Kluwer, p:383-412.
 - (19) Vleggaar FP, Siersema PD: Expandable stents for malignant esophageal disease. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 2011, 21(3), 377–88.
 - (20) Conio M, Repici A, Battaglia G, et al.: A randomized prospective comparison of self-expandable plastic stents and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal dysphagia. *American Journal of Gastroenterology*, 2007, 102, 2667-77
 - (21) Verschuur EM, Repici A, Kuipers EJ, et al.: New design esophageal stents for the palliation of dysphagia from esophageal or gastric cardia cancer: a randomized trial. *American Journal of Gastroenterology*, 2008, 103, 304-12.
 - (22) Seven G, Irani S, Ross AS, et al.: Partially versus fully covered self-expanding metal stents for benign and malignant esophageal conditions: a single center experience. *Surgical Endoscopy*, 2013, 27(6), 2185–92.
 - (23) Hirdes MM, Siersema PD, Vleggaar FP: A new fully covered metal stent for the treatment of benign and malignant dysphagia: a prospective follow-up study. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2012, 75(4), 712–8.
 - (24) van Heel NC, Haringsma J, Boot H, et al.: Comparison of 2 expandable stents for malignant esophageal disease: a randomized controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2012, 76(1), 52–8.
 - (25) van Boeckel PG, Siersema PD, Sturgess R, et al. (2010). A new partially covered metal stent for palliation of malignant dysphagia: a prospective follow-up study. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2010, 72, 1269–73.
 - (26) Verschuur EM, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD: Effect of stent size on complications and recurrent dysphagia in patients with esophageal or gastric cardia cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2007, 65(4), 592–601.
 - (27) van Boeckel PG, Repici A, Vleggaar FP, et al.: A new metal stent with a controlled-release system for palliation of malignant dysphagia: a prospective, multicenter study. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2010, 71, 455–60.
 - (28) Verschuur EM, Homs MY, Steyerberg EW, et al.: A new esophageal stent design (Niti-S stent) for the prevention of migration: a prospective study in 42 patients. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2006, 63(1), 134–40.
 - (29) Hirdes MM, Siersema PD, Houben MH, et al.: Stent-in-stent technique for removal of embedded esophageal self-expanding metal stents. *American Journal of Gastroenterology*, 2011, 106(2), 286–93.
 - (30) Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, et al.: Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*, 2011, 60(11), 1449–72.
 - (31) van Boeckel PG, Vleggaar FP, Siersema PD: Biodegradable stent placement in the esophagus. Ex-

- pert Review of Medical Devices*, 2013, 10(1), 37–43.
- (32) Hirdes MM, van Hoof JE, Wijrdeman HK, et al.: Combination of biodegradable stent placement and single-dose brachytherapy is associated with an unacceptably high complication rate in the treatment of dysphagia from esophageal cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2012, 76(2), 267–74.
- (33) Yoon HY, Cheon YK, Choi HJ, Shim CS: Role of photodynamic therapy in the palliation of obstructing esophageal cancer. *Korean Journal of Internal Medicine*, 2012, 27, 278–284.
- (34) Mekhail TM, Adelstein D, Rybicki LA, et al.: Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma: is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube? *Cancer*, 2001, 91, 1785–1790.
- (35) Homann N, Noftz MR, Klingenberg-Noftz RD, et al.: Delayed complications after placement of self-expanding stents in malignant esophageal obstruction: treatment strategies and survival rate. *Digestive Diseases and Sciences*, 2008, 53, 334–40.
- (36) Steyerberg EW, Homs MY, Stokvis A, et al.: Stent placement or brachytherapy for palliation of dysphagia from esophageal cancer: a prognostic model to guide treatment selection. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2005, 62, 333–340.
- (37) Shridhar R, Almhanna K, Meredith KL, et al.: Radiation therapy and esophageal cancer. *Cancer Control*, 2013, 20(2), 97–110.
- (38) Homs MYV, Steyerberg EW, Eijkenboom WMH, et al.: Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomized trial. *Lancet*, 2004, 364, 1497–1504.
- (39) Wenger U, Johnsson E, Bergquist H, et al.: Health economic evaluation of stent or endoluminal brachytherapy as a palliative strategy in patients with incurable cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction: results of a randomized clinical trial. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2005, 17, 1369–77.
- (40) Bergquist H, Johnsson E, Nyman J, et al.: Combined stent insertion and single high-dose brachytherapy in patients with advanced esophageal cancer – results of a prospective safety study. *Diseases of the Esophagus*, 2012, 25(5), 410–15.
- (41) Javed A, Pal S, Dash NR, et al.: Palliative stenting with or without radiotherapy for inoperable esophageal carcinoma: a randomized trial. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 2012, 43, 63–9
- (42) Guo JH, Teng GJ, Zhu GY, et al.: Self-expandable esophageal stent loaded with I25I seeds: initial experience in patients with advanced esophageal cancer. *Radiology*, 2008, 247(2), 574–81.
- (43) Spencer GM, Thorpe SM, Blackman GM, et al.: Laser augmented by brachytherapy versus laser alone in the palliation of adenocarcinoma of the oesophagus and cardia: a randomised study. *Gut* 2002, 50(2), 224–7.
- (44) Lindenmann J, Matzi V, Neuboeck N, et al.: Individualized, multimodal palliative treatment of inoperable esophageal cancer: clinical impact of photodynamic therapy resulting in prolonged survival. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2012, 44(3), 189–98.
- (45) Rupinski M, Zagorowicz E, Regula J, et al.: Randomized comparison of three palliative regimens including brachytherapy, photodynamic therapy, and APC in patients with malignant dysphagia (CONSORT Ia) (Revised II). *American Journal of Gastroenterology*, 2011, 106(9), 1612–20.
- (46) Litle VR, Maish MS: Photodynamic Therapy, Lasers and Cryotherapy for Esophageal Neoplasia. In “Master Techniques in Surgery: Esophageal Surgery. Ed: Lucetich JD, Pittsburg, 2014, Wolters Kluwer, p:363-372.
- (47) Moghissi K: Where does photodynamic therapy fit in the esophageal cancer treatment jigsaw puzzle? *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2012, 10(Suppl 2), S52–55.
- (48) Litle VR, Luketich JD, Christie NA, et al.: Photodynamic therapy as palliation for esophageal cancer: experience in 215 patients. *Annals of Thoracic Surgery*, 2003, 76(5), 1687–92
- (49) Dallah HJ, Smith GD, Grieve DC, et al.: A randomized trial of thermal ablative therapy versus expandable metal stents in the palliative treatment of patients with esophageal carcinoma. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2001, 54(5), 549–57.
- (50) Manner H, May A, Rabenstein T, et al.: Prospective evaluation of a new high-power argon plasma coagulation system (hp-APC) in therapeutic gastrointestinal endoscopy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2007, 42, 397-405

- (51) Shenfine J, McNamee P, Steen N, et al.: A pragmatic randomised controlled trial of the cost-effectiveness of palliative therapies for patients with inoperable oesophageal cancer. *Health Technology Assessment*, 2005, 9(5), iii, 1–121.
- (52) Cash BD, Johnston LR, Johnston MH: Cryospray ablation (CSA) in the palliative treatment of squamous cell carcinoma of the esophagus. *World Journal of Surgical Oncology*, 2007, 5, 34.
- (53) Grilo A, Santos CA, Fonseca J: Percutaneous endoscopic gastrostomy for nutritional palliation of upper esophageal cancer unsuitable for esophageal stenting. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2012, 49(3), 227–31.
- (54) Harbord M, Dawes RF, Barr H, et al.: Palliation of patients with dysphagia due to advanced esophageal cancer by endoscopic injection of cisplatin/epinephrine injectable gel. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2002, 56(5), 644–51.
- (55) Shenfine J, McNamee P, Steen N, et al.: A randomized controlled clinical trial of palliative therapies for patients with inoperable esophageal cancer. *American Journal of Gastroenterology*, 2009, 104(7), 1674–85



BARRETT ÖZOFAGUSU

Dr. Can Konca, Dr. Akın Fırat Kocaay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Barrett özofagusu(BÖ), özofagusun edinsel bir değişikliğidir. Özofagusun distalinin normal stratifiye skuamöz epiteliden oluşan mukozasının yerine metaplastik kolumnar epitel ile değişimi olarak tanımlanır. Genellikle uzun dönem gastroözofagiye reflü hastalığı(GÖRH) ile ilişkilidir. Takip ve tedavi edilmediğinde distal özofagusta adenokarsinom gelişim riski taşımaktadır. Tanısı özofagogastroduodenoskopi(ÖGD) ve endoskopik biyopsi materyallerinin histolojik incelenmesi ile koyulmaktadır. Histolojik değişimin şiddetine göre tedavi planı değişim göstermektedir. Mevcut tedavi seçenekleri içerisinde periyodik endoskopik takip, gastroözofagiye reflü kontrolü, medikal koruyucu yöntemler, metaplastik segmentin ablasyonu, endoskopik rezeksiyon ve özofagusun cerrahi rezeksiyonu sayılabilir.

Abstract:

Barrett's esophagus is an acquired condition in which the extent of metaplastic columnar epithelium replaces the stratified squamous epithelium that normally lines the distal esophagus. Usually it is a consequence of chronic gastroesophageal reflux disease(GERD) and without proper treatment it can predispose to esophageal adenocarcinoma. Diagnosis is established by esophagogastroduodenoscopy with histological examination of the biopsies. Treatment protocol depends on the histological differenciation. Current treatment modalities include endoscopic surveillance, control of GERD, chemoprevention, ablation of metaplastic segment, endoscopic resection and surgical resection of esophagus.

Giriş:

Barrett özofagusu özofagus distalinin normal stratifiye skuamöz epitelinin, goblet hücreleri içeren metaplastik kolumnar epitel ile yer değiştirmesi ile karakterize edinsel bir değişikliktir. Genel popülasyonda yaklaşık olarak %1,5 civarında görülmekteyken, GÖRH tanılı hastalarda sıklığı %15'lere kadar yükselebilmektedir.⁽¹⁻⁴⁾ BÖ için diğer risk faktörleri arasında ileri yaş, sigara kullanımı, erkek cinsiyet, santral obezite ve beyaz ırk sayılmaktadır.⁽⁵⁻¹⁰⁾ Ayrıca birinci derece akrabalar arasında artmış genetik predispozisyon olduğu düşünülmektedir.⁽¹¹⁾

İlk olarak 1950 yılında Norman Barrett tarafınca tanımlanmış olan BÖ'nun, özofagiye kanser ile ilişkisi www.kanservakfi.com

1970 yıllarında anlaşılmıştır. Ardından yapılan araştırmalar sonucunda BÖ'nun ÖAK için predispozisyon oluşturduğu izlenmiştir.⁽¹²⁾ Bu değişim süreci metaplazi olarak başlar ve displaziye ilerledikten sonra karsinom gelişimi ile sonuçlanır. Yıllık takipleri esnasında özofagus adenokanser gelişimi riski düşük gradeli displazide(LGD) %0,7 iken yüksek gradeli displazi(HGD) için %7'ye kadar yükselmektedir.⁽¹³⁾ Özofagus adenokarsinomu batı ülkelerde sıklığı gittikçe artmakta olan bir kanser türüdür ve halen yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir. Bu nedenle BÖ için tarama, tanı, takip ve tedavi metodlarının optimizasyonu önem kazanmaktadır.⁽¹³⁾

Epidemiyoloji

Barrett Özofagusu genellikle orta ve ileri yaşlı insanların endoskopileri esnasında fark edilen bir durumdur.⁽¹⁴⁾ Batı popülasyonu üzerinde yapılmış olan bir endoskopik çalışmaya göre BÖ'nun toplumda görülme sıklığı %1-2 aralığında saptanmıştır.⁽¹⁾ Bu oran ABD'de %5,6 olarak saptanmıştır.⁽¹⁵⁾ Literatür verilerinin sistematik değerlendirilmesinde ise BÖ'nun sıklığı tuttuğu segmentin uzunluğuna göre değişkenlik göstermektedir. Buna göre metaplastik segmentin 3 cm'den uzun olduğu uzun segment BÖ'nda prevalans %1, tutulumun 1-3 cm ile sınırlı olduğu kısa segment BÖ'nda %8 ve tutulumun 1 cm'nin altında olduğu ultra-kısa segment BÖ'nda ise %15 olarak saptanmıştır.⁽¹⁶⁾ BÖ'nda erkek/kadın oranı 2/1 oranında saptanmıştır.⁽¹⁷⁾ Uygun takip ve tedavi altında BÖ'nda adenokarsinom gelişimi riski yıllık %0,10-0,15 olarak öngörülmektedir. BÖ zemininde gelişen adenokanserler Barrett Karsinomu (BK) olarak adlandırılmaktadır ve son 50 yıl içerisinde sıklığı artmıştır. Fakat halen özofagusun skuamöz kanserlerinden az da olsa daha seyrek görülmektedir. Ömür boyu özofageyal karsinom gelişimi riski erkekler için %0,9, kadınlar için %0,3 olarak kabul edilmektedir.⁽¹⁸⁾

Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Barrett Özofagusu ve BK için en önemli risk faktörü gastroözofageyal reflü hastalığıdır. Bu nedenle GÖRH etiyolojisindeki tüm faktörler (obesite, sigara, vb.) BÖ ve BK patogenezinde etkilidir. Fakat BK tanılı hastaların %40'ında klinik olarak GÖRH semptomları bulunmadığı da unutulmamalıdır.⁽¹⁹⁾ Özellikle pirozis bulunmayan hastalarda uzun segment BÖ görülme sıklığı çok düşüktür.⁽²⁰⁾ Kronik GÖRH semptomları nedeniyle endoskopi uygulanan hastalarda uzun segment BÖ %3-5 sıklıkta görülmekteyken, kısa segment BÖ %10-15 sıklıkta saptanmaktadır.^(21, 22) GÖRH semptomları bulunan %60 hastada ise adenokarsinom progresyonunun aşamalarının sırasıyla GÖRH, gastrik metaplazi (GM), intestinal metaplazi (İM), düşük gradeli displazi (LGD), yüksek gradeli displazi (HGD) ve özofagus adenokarsinomu (ÖAK) olarak geliştiğine inanılmaktadır.⁽¹⁸⁾

Barrett Karsinomu tanısı olan hastaların yaklaşık %5-10'nunda familial bir yatkınlık saptanmaktadır.⁽²³⁾ BK için diğer önemli bir risk faktörü GÖRH'dir.⁽¹⁸⁾ Eroziv reflü özofajiti bulunan hastalarda non-eroziv özofajitli hastalara göre risk 7 kat artmıştır.⁽²⁴⁾ Erkek cinsiyet ve abdominal obezitede riski arttırmaktadır. Sigara kullananlarda risk 2-4 kat artmaktayken alkol alımının risk üzerinde önemli bir etkisi gösterilmemiştir.⁽¹⁸⁾ Barrett Karsinomu için risk faktörleri tablo 1'de özetlenmiştir.⁽¹⁸⁾

Tablo 1. Barrett Karsinomu Risk Faktörleri

Barrett Karsinomu Risk Faktörleri
Gastroözofageyal reflü semptomları
Reflü Özofajiti
Barrett Özofagusu
Abdominal Obezite
Sigara Kullanımı
Toraksa radyasyon öyküsü
Düşük meyve ve sebze tüketimi
Alt özofageyal sfinkter relaksasyonuna neden olan ilaç kullanımı
Erkek cinsiyet
İleri yaş
Aile hikayesinde Barrett Karsinomu olması

Barrett özofagusu olan hastalarda özofageyal kanser gelişme riski 30 ila 125 kat artmaktadır.⁽²⁵⁾ BÖ'nun segment uzunluğu arttıkça BK gelişme riski artmaktadır.⁽²⁶⁾ Ayrıca BÖ segmentinde ülserasyon bulunması progresyon riskini arttırmaktadır.⁽²⁷⁾ Histolojik olarak en önemli risk belirteci ise intraepitelyal neoplazi varlığıdır.⁽²⁸⁾

Tanı

Barrett özofagusu ve BK tanısı standart olarak yüksek çözünürlüklü özofagogastroduodenoskopi ile koyulur.⁽¹⁸⁾ Güncel tedavi kılavuzlarına göre BÖ'nun tanısı için gastroözofageyal bileşkenin en az 1cm proksimalinde kolumnar epitel bulunması ve biyopsi raporunda intestinal metaplazi saptanması gereklidir.⁽⁸⁾ Non-displastik Barrett epitelinden LGD ya da HGD ayırımında Asetik Asit Kromoendoskopisi (AAK), Narrow Band Imaging (NBI), Autofluorescence Imaging (AI), Kromoendoskopi ile kombine Magnifying Endoskopi, Confocal Laser Endomicroscopy (CLE), Volumetric Laser Endomicroscopy (VLE) gibi yöntemlerde kullanılabilir. Fakat bu yardımcı yöntemlerin faydaları henüz kanıtlanmamıştır ve sistematik olarak her kadrandan 1-2 cm aralıkla biyopsi alınması çok önemlidir.⁽²⁹⁾ Bir çalışma sonucuna göre dört kadrandan sistematik yapılan biyopside sistematik olmadan yapılan biyopsilere oranla 13 kat fazla BÖ tanısı koyulmuştur.⁽³⁰⁾ Endoskopi esnasında alınan biyopsi sayısının artması ile İM saptanması ihtimali de yükselmektedir.⁽³¹⁾ Bir çalışmaya göre alınan biyopsi sayısı 4, 8 ve 16'dan fazla olduğunda, intestinal metaplazi tanı doğruluğu sırasıyla %34,7, %67,9 ve %100 olarak saptanmıştır.⁽³¹⁾ Erken neoplazi saptandığında endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ya da endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) ile lezyonun rezeksiyonu ve histolojik olarak rezeksiyon sınırlarının değerlendirilmesi gereklidir.⁽¹⁸⁾ Endoskopik değerlendirmede 3 cm'den uzun segmentler uzun segment BÖ, 3 cm'den kısa segmentler kısa segment BÖ olarak tanımlanmalıdır. Ayrıca standardizasyonun sağlanabilmesi amacıyla çevresel ve maksimal uzanımı tanımlamak için Prag sınıflandırması kullanılmaktadır.^(8, 32)

Tarama

Günümüzde özofagus adenokanseri gelişen hastaların %90'dan fazlasında BÖ hikayesi olmaması ve özofagus adenokanserli hastaların yaklaşık %40'ında GÖRH semptomlarının bulunmaması nedeniyle kimlerin tarama programlarına dahil edileceği konusunda karışıklık devam etmektedir.⁽¹³⁾ Tarama kılavuzları BÖ ve ÖAK gelişimi açısından daha yüksek riskli olarak GÖRH olan erkek hastalar ve ek olarak 50 yaş üzeri, beyaz ırk, santral obezite, sigara kullanımı, aile hikayesi olarak belirlenen risk faktörlerinden en az 2 tanesinin olması gerektiği üzerine yoğunlaşmaktadır.⁽⁸⁾

Tarama amacıyla en sık kullanılan yöntem üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve saptanabilen kolumnar mukozadan biyopsi alınmasıdır.⁽¹³⁾ Özofagusun direkt görüntülenmesine ek olarak biyopsi alınabilmesi gibi avantajlarının yanında invaziv, pahalı ve yapan kişinin tecrübesine göre başarı şansının değişken olması dezavantajları olarak kabul edilmektedir.⁽¹³⁾ Özofagus kapsül endoskopisi gibi yöntemler endoskopi dışı yöntemler olarak tarama amacıyla denenmiş olsa da yeterli değerlendirme olanağı verememesinden dolayı kabul görmüştür. Endoskopi dışı yöntemler arasında en umut verici sonuçlar Cytosponge®(Medtronic, New Haven, Conn) olarak adlandırılan yöntemdir. Bu yöntemde; jelatin kapsül içerisine sıkıştırılmış ve ipe bağlı bir süngerin yutulması mideye genişlemesi beklendikten sonra çekilmekte ve bu geçişi esnasında özofagustan 1 milyon hücreye kadar sitoloji örnekleri toplanmaktadır.^(4, 33, 34) Dolayısıyla bu yöntem ile alınan örnekler endoskopik biyopsi gibi noktasal değil, tüm özofagus boyunca toplanan hücrelerden oluşmaktadır.⁽³⁰⁾ Ardından alınan sitoloji örneklerinden BÖ'nda aşırı sentezlenen Trefoil Factor-3 (TTF-3) adlı proteinin immunhistokimyasal olarak pozitif ya da negatif olarak saptanması amaçlanmaktadır.⁽³⁵⁾ Endoskopiye göre daha ucuz bir yöntem olmasının yanında tanınabilirliği halen çalışılmaktadır.⁽¹³⁾

Takip

Mevcut tedavi kılavuzlarına göre tarama endoskopisinde 1 cm ve üzerinde kolumnar metaplazi saptanan hastalar takip programına alınmalıdır.^(8, 36-38) Barrett Özofagusunda takibin amacı displazinin erken tanınmasıdır.⁽¹³⁾ Tarama ve takipler esnasında alınan endoskopik biyopsiler modifiye Viyana sınıflandırmasına göre non-displastik BÖ, indeterminate displazi, düşük gradeli displazi (LGD), yüksek gradeli displazi (HGD) ve özofagiyel adenokarsinom (ÖAK) olarak beş gruba ayrılır.⁽³⁹⁾ İnceleyenler arasındaki yüksek farklılık oranları nedeniyle, saptanmış olan displazinin gastrointestinal sistem patolojisi konusunda tecrübeli ikinci bir patolog

tarafınca doğrulanması önerilmektedir.⁽⁴⁰⁾ Etkin takip için dikkatli ve özenli bir özofagiyel değerlendirme ve uygun sayıda biyopsi çok önemlidir.^(29, 41) Ayrıca BÖ zemininde HGD içeren lezyonların daha sıklıkla özofagusun sağ tarafında saptandığı, bu alan değerlendirilirken akılda tutulmalıdır.⁽¹³⁾ Ayrıntılı mukozal değerlendirme ile daha yüksek oranlarda HGD ve ÖAK saptandığı gösterilmiştir.⁽⁴²⁾ Takip için standardize kabul edilen Seattle biyopsi protokolüne göre fokal mukozal anormallikler dışında, her dört kadrandan non-displastik BÖ için 2 cm ve displastik BÖ için 1 cm aralıkla biyopsi alınmasıdır.^(43, 44) Mukozal anormalliği bulunan ve displazi saptanan hastalarda endoskopik mukozal rezeksiyon ile uygun hastalık evlendirmesi önerilmektedir.⁽⁴⁵⁾

Günümüzde takip ve tarama aracı olarak altın standart kabul edilen yöntem yüksek rezolüsyonlu beyaz ışık endoskopisidir. Yüksek rezolüsyonlu beyaz ışık endoskopisine alternatif olarak Asetik Asit Kromoendoskopisi (AAK), Narrow Band Imaging (NBI), Autofluorescence Imaging (AI), Kromoendoskopi ile kombine Magnifying endoskopi, Confocal Laser Endomicroscopy (CLE), Volumetric Laser Endomicroscopy (VLE) gibi yöntemlerde kullanılabilir. Bu yöntemler arasında gerekli kriterleri karşılayarak etkinliği kabul edilenler arasında AAK, NBI ve endoskopi tabanlı CLE sayılmaktadır.⁽¹³⁾ Görüntüleme yöntemleri dışında biyopsi materyallerinden moleküler biyomarkerlar üzerine birçok çalışma yapılmaktadır. Ama günümüzde tedavi kılavuzlarında yer bulan tek test, British Society of Gastroenterology (BSG) kılavuzlarına giren immunohistokimyasal p53 testidir.⁽³⁶⁾

Takip programında saptanmış olan displazinin derecesine ve lezyonun nodüler olup olmamasına göre takip aralıkları belirlenmektedir. Non-displastik nodüler olmayan BÖ saptanan hastalarda; 3 cm'nin altında BÖ ve İM saptanması durumunda 3-5 yıl aralıkla endoskopi tekrarı önerilirken, 3 cm ve üzerinde segment uzunluğunda takip sıklığı 2-3 yıl olarak önerilmektedir.⁽¹²⁾ Indeterminate displazi saptanan hastalarda proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisi düzenlendikten 3-6 ay sonra kontrol endoskopisi önerilmektedir.⁽⁸⁾ Bu süreç esnasında displazi derecesinde gerileme gözlemlenebilir ve bu durumda non-displastik takip programı uygulanabilir.⁽³⁸⁾ LGD için ise PPI tedavisi sonrasında 6. ayda endoskopi tekrarı ve örneklerin gastrointestinal sistem patolojisi konusunda tecrübeli ikinci bir patolog tarafından değerlendirilmesi önerilmektedir. Eğer sonuç LGD'yi doğrular ise hastaya endoskopik radyofrekans ablasyon (RFA) ile ablasyon tedavisi önerilmelidir. Ablasyon tedavisini kabul etmeyen hastalarda 6 aylık aralıklarla endoskopik takip bir alternatif olarak kabul edilebilir.⁽⁸⁾ Nodüler ol-

mayan lezyonlarda HGD veya T1a ÖAK saptanması durumunda hastalara endoskopik RFA ile ablasyon tedavisi uygulanmalıdır ve tedavi sonrası ilk yıl her 3 ayda bir ve 1 yıl sonrasında yıllık takipler planlanmalıdır.⁽¹²⁾ Lezyonun nodüler olması durumunda ise endoskopik mukozal rezeksiyon ile patolojik evrelendirme yapılması gerekmektedir.

Tedavi

Geçmişte BÖ'nda displazi saptanması durumunda tedavi yöntemi özofajektomi iken günümüzde teknolojinin ilerlemesi ile endoskopik tedavi seçeneklerinin çeşitlenmesi sonucunda erken fark edilen birçok hastada özofajektomi gerekmemektedir. Ama tüm bu gelişmelere rağmen BÖ ve ÖAK insidansı artmaktadır.⁽⁴⁶⁾

Reflünün Medikal Kontrolü ve İlaçlar

Barrett Özofagusu bulunan hastalarda PPI ile asit süpresyonu tedavinin temelini oluşturur. BÖ'ü saptanan hastalarda günde tek doz PPI kullanımı GÖRH semptomlarından bağımsız olarak önerilmektedir.⁽⁴⁷⁾ PPI kullanımı ile GÖRH'na bağlı semptomlar gerilese de, kansere ilerleme sürecine etkisi halen bilinmemektedir. Ama displazi evresinde azalma ve Barrett segmentinde kılma yaratarak kanser riskinde azalma sağladığı düşünülmektedir.⁽³⁰⁾

Aspirin, non-steroidal antiinflatuar ilaçlar ve statinlerin kanserleşme riskini azalttığı üzerine çalışmalar bulunmaktaysa da bu konu halen tartışmalı kabul edilmektedir ve mevcut tedavi kılavuzlarında önerilmemektedir.⁽³⁰⁾

Anti-Reflü Cerrahi

Anti-reflü cerrahi(fundoplikasyon) ile BÖ'ü bulunan hastalarda semptomatik rahatlama sağlanabilmektedir. Fakat adenokanser gelişimine etkisi konusunda halen birbiri ile çelişkili çalışmalar mevcuttur.⁽³⁰⁾ Güncel bir çalışma sonuçlarına göre; uzun segment BÖ ve 3cm'den büyük hiatal hernisi olan hasta grubunda radyofrekans ablasyon tedavisi ve Nissen fundoplikasyonu kombinasyonunun PPI tedavisine oranla daha düşük rekürrens riskine sahip olduğu gösterilmiştir.⁽⁴⁸⁾

Endoskopik Tedavi

Barrett Özofagusu tanısı doğrulandıktan sonra tedavi displazinin derecesine göre yönlendirilmektedir.⁽¹³⁾ Non-displastik BÖ'nda neoplazi progresyonunun düşük olması nedeniyle endoskopik takip önerilmektedir.^(13, 49) Düşük gradeli displazide ise tedavi kılavuzlarında çelişki mevcuttur. Amerikan tedavi kılavuzları ikinci bir patoloğ tarafınca doğrulanmış LGD'lerde endoskopik era-

dikasyon tedavisi önerirken, BSG kılavuzları endoskopik takip önermektedir.^(8, 36, 38) HGD'de ise endoskopik eradikasyon tedavisi, endoskopik takibe göre daha düşük adenokarsinom gelişimi riskine sahiptir ve özofajektomi ile karşılaştırıldığında benzer genel mortalite oranları saptanmıştır.^(50, 51) Güncel bir çalışma sonuçlarına göre BÖ ve LGD'de ablasyon tedavisi endoskopik takibe oranla üstün bulunmuştur.⁽⁵²⁾

Endoskopik eradikasyon tedavileri arasında rezeksiyon ve ablasyon temelli tedavi opsiyonları bulunmaktadır. BÖ alanındaki mukozada irregülarite, yükselmiş ya da noduler mukoza bulunması daha yüksek ihtimalle malignite ile ilişkilidir ve bu lezyonların EMR ya da ESD ile rezeksiyonu invazyon derinliği ve evrelemeyi daha doğru ortaya çıkararak ileri tedavileri yönlendirebilir.⁽¹³⁾ EMR, bant ligasyon tekniği ya da aspirasyon başlığı yardımlı snare tekniği kullanılarak uygulanabilir. ESD ise EMR'ye göre daha kontrollü ve hedeflenmiş rezeksiyon imkanı sağlar ve geniş lezyonlarda lateral rezeksiyon sınırlarının yeterliliğinin değerlendirilebilmesine olanak verir.⁽¹³⁾

Rezeksiyon uygulanmış nodüler alanda LGD ya da HGD saptanmış ise ya da T1a adenokarsinom saptanmış ve lenfatik veya vasküler invazyon gözlenmemiş ise intestinal metaplazi eradikasyonu için tamamlayıcı olarak ikinci aşama endoskopik ablasyon tedavisi önerilmektedir.⁽⁸⁾ BK'nda tek başına endoskopik rezeksiyonun rekürrens oranı %14,5 olarak yüksek bir orandır.⁽⁵³⁾ Bu nedenle rekürrensi azaltmak için EMR sonrasında kalan BÖ alanları için tekrarlayan EMR uygulanmasının eradikasyon oranları daha iyi olsa da EMR sonrası radyofrekans ablasyona göre striktür oranlarında daha yüksek saptanmıştır.⁽¹³⁾ BÖ'nun çepeçevre olduğu olgularda EMR ile rezeksiyon sonrasında %88 civarında çok yüksek stenoz riski oranı izlenmektedir.⁽⁵⁴⁾ Dolayısıyla EMR sonrası ablasyon tedavisi kombinasyonu çoğu hastada önerilen yaklaşımdır ve HGD eradikasyonunda %86-92, İM eradikasyonunda ise %62-87 başarı şansı bulunmaktadır.⁽¹³⁾ Endoskopik rezeksiyon tekniklerinin komplikasyonları arasında kanama, perforasyon, doz bağımlı olarak striktür gelişimi sayılmaktadır.⁽¹³⁾

Nodüler olmayan BÖ tedavisinde ise ablasyon yöntemleri kullanılabilir ve bunlar arasında güvenli ve etkin olması nedeniyle RFA tedavide tercih edilen yöntemdir.⁽¹³⁾ Çok merkezli bir çalışmada RFA tedavisinin displazi eradikasyonunda LGD'de %91 ve HGD'de %81 oranında etkili olduğu gösterilmiştir.⁽⁵⁰⁾ RFA'nın en sık komplikasyonu ise ortalama %5,6 oranında saptanan ablasyon sonrası striktür gelişimidir.⁽⁵⁵⁾ Ablasyon tedavisinde kullanılan diğer yöntemler arasında kriyoablasyon, fotodinamik tedavi, argon plazma

koagulasyonu ve multipolar elektrokoagulasyonu sayılabilir. Fakat günümüzde hiçbir method için RFA'da olduğu kadar geniş ve kapsamlı veri bulunmamaktadır ve bu durum kullanılabilirliklerini sınırlamaktadır.⁽¹³⁾ Tüm ablasyon tedavileri öncesi ve sonrasında skuamöz epitelin gelişmesine yardımcı olmak amacıyla hastalara yüksek doz PPI tedavisi verilmesi gerekmektedir.⁽⁵⁶⁾

İntestinal metaplazinin tam eradikasyonu sonrasında rekürrens önem kazanmaktadır. Rekürrens için risk faktörleri arasında ileri yaş, BÖ segment uzunluğu ve altta yatan displazi derecesi sayılabilir.⁽⁵⁷⁾ Yapılan bir meta-analiz sonuçlarına göre tüm endoskopik eradikasyon tedavileri sonrasında yıllık rekürrens oranı İM için %7,1, displastik BÖ için %1,3, HGD veya ÖAK için %0,8 olarak saptanmıştır.⁽⁵⁸⁾

Cerrahi Rezeksiyon

İnvaziv özofagiyel adenokanser tedavisinde halen definitif tedavi yöntemi özefajektomidir.⁽¹²⁾ Günümüzde özellikle T1b ve üzeri özofagiyel adenokarsinomu saptanan hastalarda kabul görmüş tedavi şekli özefajektomi iken son zamanlarda küçük bir grubu oluşturan superfisiyal submukozal invazyonu bulunan (T1b sm1) hastalarda endoskopik tedavi yöntemlerinin yeri sorgulanmaya başlanmıştır. Ama halen bu konu ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır.⁽¹³⁾ Fakat endoskopik tedavi yöntemleri T1a özofagiyel adenokanserli hastalarda daha sık kullanılmaktadır ve özofajektomi opsiyonu bu hastalar-

da az diferansiye tümörler, lenfovasküler invazyon varlığı veya ablasyonun mümkün olmadığı ya da başarısız olduğu hastalarda kullanılmaktadır.⁽⁵⁹⁾ Dolayısıyla uygun tedavi seçiminin yapılabilmesi için doğru evreleme daha da önem kazanmaktadır.

Transtorasik özofajektomi (Ivor Lewis Özefajektomisi) altın standart özofajektomi yöntemi olarak kabul edilmekteyse de, günümüzde minimal invaziv özofajektomi her geçen gün daha sık kullanılmaktadır. Teknolojinin verdiği olanaklar ile artık Ivor Lewis özofajektomisi robotik olarak da uygulanmaya başlanmıştır.⁽¹²⁾

Sonuç

Barrett Özofagusu zemininde gelişen ÖAK uygun tarama ve tedavi ile önenebilir bir durumdur. Bu amaçla risk grubundaki hastalarda planlanacak olan uygun toplumsal tarama yöntemleri ve tedaviyi yönlendiren kişilerin güncel kılavuzlara ve teknolojik ekipmanlara ulaşabilmesi ile tanı ve tedavi sürecinde bir optimizasyon sağlanabileceği düşünülmektedir. Tedavi konusunda özelleşmiş merkezlerin oluşturulması ve hastaların bu merkezlere yönlendirilmesi ile tanı ve tedavide oluşabilecek kişiye bağımlı değişkenler en aza indirilebilir. Ek olarak üst gastrointestinal sistem endoskopisinin yaygın olarak kullanılabildiği ülkemizde, BÖ konusundaki farkındalık ve tecrübenin artırılarak ÖAK gelişimi sonucu ortaya çıkan morbidite ve mortalite oranlarında azalma sağlanabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Ronkainen, J., et al., Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*, 2005. 129(6): p. 1825-31.
- (2) Zagari, R.M., et al., Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut*, 2008. 57(10): p. 1354-9.
- (3) Connor, M.J., et al., The prevalence of Barrett's esophagus and erosive esophagitis in patients undergoing upper endoscopy for dyspepsia in a VA population. *Dig Dis Sci*, 2004. 49(6): p. 920-4.
- (4) Kadri, S.R., et al., Acceptability and accuracy of a non-endoscopic screening test for Barrett's oesophagus in primary care: cohort study. *BMJ*, 2010. 341: p. c4372.
- (5) Andrici, J., M.R. Cox, and G.D. Eslick, Cigarette smoking and the risk of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013. 28(8): p. 1258-73.
- (6) Kubo, A., et al., Sex-specific associations between body mass index, waist circumference and the risk of Barrett's oesophagus: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *Gut*, 2013. 62(12): p. 1684-91.
- (7) Rubenstein, J.H., N. Mattek, and G. Eisen, Age- and sex-specific yield of Barrett's esophagus by endoscopy indication. *Gastrointest Endosc*, 2010. 71(1): p. 21-7.
- (8) Shaheen, N.J., et al., ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*, 2016. 111(1): p. 30-50; quiz 51.
- (9) Corley, D.A., et al., Race, ethnicity, sex and temporal differences in Barrett's oesophagus diagnosis: a large community-based study, 1994-2006. *Gut*, 2009. 58(2): p. 182-8.
- (10) Krishnamoorthi, R., et al., Rates and predictors of progression to esophageal carcinoma in a large population-based Barrett's esophagus cohort. *Gastrointest Endosc*, 2016. 84(1): p. 40-46 e7.

- (11) Chak, A., et al., Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut*, 2002. 51(3): p. 323-8.
- (12) Tan, W.K., M. di Pietro, and R.C. Fitzgerald, Past, present and future of Barrett's oesophagus. *Eur J Surg Oncol*, 2017. 43(7): p. 1148-1160.
- (13) Eluri, S. and N.J. Shaheen, Barrett's esophagus: diagnosis and management. *Gastrointest Endosc*, 2017. 85(5): p. 889-903.
- (14) Spechler, S.J., Barrett's esophagus. *Semin Gastrointest Dis*, 1996. 7(2): p. 51-60.
- (15) Hayeck, T.J., et al., The prevalence of Barrett's esophagus in the US: estimates from a simulation model confirmed by SEER data. *Dis Esophagus*, 2010. 23(6): p. 451-7.
- (16) Pohl, H., et al., Length of Barrett's oesophagus and cancer risk: implications from a large sample of patients with early oesophageal adenocarcinoma. *Gut*, 2016. 65(2): p. 196-201.
- (17) Cook, M.B., C.P. Wild, and D. Forman, A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. *Am J Epidemiol*, 2005. 162(11): p. 1050-61.
- (18) Labenz, J., et al., The epidemiology, diagnosis, and treatment of Barrett's carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*, 2015. 112(13): p. 224-33; quiz 234.
- (19) Rubenstein, J.H. and J.B. Taylor, Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010. 32(10): p. 1222-7.
- (20) Rex, D.K., et al., Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology*, 2003. 125(6): p. 1670-7.
- (21) Winters, C., Jr., et al., Barrett's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 1987. 92(1): p. 118-24.
- (22) Spechler, S.J., Clinical practice. Barrett's Esophagus. *N Engl J Med*, 2002. 346(11): p. 836-42.
- (23) Chak, A., et al., Familiality in Barrett's esophagus, adenocarcinoma of the esophagus, and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006. 15(9): p. 1668-73.
- (24) Erichsen, R., et al., Erosive reflux disease increases risk for esophageal adenocarcinoma, compared with nonerosive reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012. 10(5): p. 475-80 e1.
- (25) Solaymani-Dodaran, M., et al., Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. *Gut*, 2004. 53(8): p. 1070-4.
- (26) Anaparthi, R., et al., Association between length of Barrett's esophagus and risk of high-grade dysplasia or adenocarcinoma in patients without dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013. 11(11): p. 1430-6.
- (27) Coleman, H.G., et al., Symptoms and endoscopic features at Barrett's esophagus diagnosis: implications for neoplastic progression risk. *Am J Gastroenterol*, 2014. 109(4): p. 527-34.
- (28) Hvid-Jensen, F., et al., Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med*, 2011. 365(15): p. 1375-83.
- (29) Abela, J.E., et al., Systematic four-quadrant biopsy detects Barrett's dysplasia in more patients than nonsystematic biopsy. *Am J Gastroenterol*, 2008. 103(4): p. 850-5.
- (30) Amadi, C. and P. Gatenby, Barrett's oesophagus: Current controversies. *World J Gastroenterol*, 2017. 23(28): p. 5051-5067.
- (31) Harrison, R., et al., Detection of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: an observational comparator study suggests the need for a minimum of eight biopsies. *Am J Gastroenterol*, 2007. 102(6): p. 1154-61.
- (32) Alvarez Herrero, L., et al., Validation of the Prague C&M classification of Barrett's esophagus in clinical practice. *Endoscopy*, 2013. 45(11): p. 876-82.
- (33) Benaglia, T., et al., Health benefits and cost effectiveness of endoscopic and nonendoscopic cytoposcopy screening for Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 2013. 144(1): p. 62-73 e6.
- (34) Fitzgerald, R.C., Combining simple patient-oriented tests with state-of-the-art molecular diagnostics for early diagnosis of cancer. *United European Gastroenterol J*, 2015. 3(3): p. 226-9.
- (35) Lao-Sirieix, P., et al., Non-endoscopic screening biomarkers for Barrett's oesophagus: from microarray analysis to the clinic. *Gut*, 2009. 58(11): p. 1451-9.
- (36) Fitzgerald, R.C., et al., British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*, 2014. 63(1): p. 7-42.

- (37) Committee, A.S.o.P., et al., *The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus*. *Gastrointest Endosc*, 2012. 76(6): p. 1087-94.
- (38) American Gastroenterological, A., et al., *American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus*. *Gastroenterology*, 2011. 140(3): p. 1084-91.
- (39) Schlemper, R.J., et al., *The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia*. *Gut*, 2000. 47(2): p. 251-5.
- (40) Montgomery, E., et al., *Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: a reaffirmation*. *Hum Pathol*, 2001. 32(4): p. 368-78.
- (41) Fitzgerald, R.C., et al., *Rigorous surveillance protocol increases detection of curable cancers associated with Barrett's esophagus*. *Dig Dis Sci*, 2001. 46(9): p. 1892-8.
- (42) Gupta, N., et al., *Longer inspection time is associated with increased detection of high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus*. *Gastrointest Endosc*, 2012. 76(3): p. 531-8.
- (43) Levine, D.S., et al., *An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus*. *Gastroenterology*, 1993. 105(1): p. 40-50.
- (44) Provenzale, D., C. Schmitt, and J.B. Wong, *Barrett's esophagus: a new look at surveillance based on emerging estimates of cancer risk*. *Am J Gastroenterol*, 1999. 94(8): p. 2043-53.
- (45) Peters, F.P., et al., *Histologic evaluation of resection specimens obtained at 293 endoscopic resections in Barrett's esophagus*. *Gastrointest Endosc*, 2008. 67(4): p. 604-9.
- (46) Modiano, N. and L.B. Gerson, *Barrett's esophagus: Incidence, etiology, pathophysiology, prevention and treatment*. *Ther Clin Risk Manag*, 2007. 3(6): p. 1035-145.
- (47) Kastelein, F., et al., *Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013. 11(4): p. 382-8.
- (48) Skrobic, O., et al., *Significance of Nissen fundoplication after endoscopic radiofrequency ablation of Barrett's esophagus*. *Surg Endosc*, 2016. 30(9): p. 3802-7.
- (49) Wani, S., et al., *Patients with nondysplastic Barrett's esophagus have low risks for developing dysplasia or esophageal adenocarcinoma*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011. 9(3): p. 220-7; quiz e26.
- (50) Shaheen, N.J., et al., *Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia*. *N Engl J Med*, 2009. 360(22): p. 2277-88.
- (51) Prasad, G.A., et al., *Long-term survival following endoscopic and surgical treatment of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus*. *Gastroenterology*, 2007. 132(4): p. 1226-33.
- (52) Phoa, K.N., et al., *Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial*. *JAMA*, 2014. 311(12): p. 1209-17.
- (53) Pech, O., et al., *Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus*. *Gastroenterology*, 2014. 146(3): p. 652-660 e1.
- (54) van Vilsteren, F.G., et al., *Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial*. *Gut*, 2011. 60(6): p. 765-73.
- (55) Qumseya, B.J., et al., *Adverse Events After Radiofrequency Ablation in Patients With Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016. 14(8): p. 1086-1095 e6.
- (56) Overholt, B.F., *Acid suppression and reepithelialization after ablation of Barrett's esophagus*. *Dig Dis*, 2000. 18(4): p. 232-9.
- (57) Pasricha, S., et al., *Durability and predictors of successful radiofrequency ablation for Barrett's esophagus*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014. 12(11): p. 1840-7 e1.
- (58) Krishnamoorthi, R., et al., *Risk of recurrence of Barrett's esophagus after successful endoscopic therapy*. *Gastrointest Endosc*, 2016. 83(6): p. 1090-1106 e3.
- (59) Peyre, C.G. and T.J. Watson, *Surgical Management of Barrett's Esophagus*. *Gastroenterol Clin North Am*, 2015. 44(2): p. 459-71.

AJCC
KANSER EVRELEME ATLASI

2013

ÇEVİRİ EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY

Türkiye Kansерle Savaş Vakfı'nın hekimlere armağanıdır.

Özofagus ve Özofagogastrik Bileşke

(Mukoza dışı kanserler dahil edilmemiştir)

10

DEĞİŞİKLİKLERİN ÖZETİ

- Tümörün yerleşim yeri tanımı basitleştirildi ve özofagogastrik bileşke ve midenin proksimal 5 cm'lik kısmı dahil edildi
- Tis tekrar tanımlandı ve T4 alt sınıflara ayrıldı
- Bölgesel lenf nodları tekrar tanımlandı. N, metastaz içeren lenf nodu sayısına göre alt sınıflara ayrıldı
- M tekrar tanımlandı
- Skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom için ayrı evrelendirme grupları oluşturuldu
- Evre gruplamaları T, N, M ve G sınıfları kullanılarak tekrar belirlendi

ICD-0-3 TOPOGRAFI KODLARI

- C15.0 Servikal özofagus
- C15.1 Torasik özofagus
- C15.2 Abdominal özofagus
- C15.3 Özofagus üst 1/3
- C15.4 Özofagus orta 1/3
- C15.5 Özofagus alt 1/3
- C15.8 Özofagusun taşan lezyonu
- C15.9 Özofagus, NOS
- C16.0 Kardia, özofagogastrik bileşke
- C16.1 Mide fundusu, sadece proksimal 5 cm*
- C16.2 Mide gövdesi, sadece proksimal 5 cm*

*Not: Eğer gastrik tumor özofagogastrik bileşkeye ulaşır veya aşarsa

ICD-0-3 TOPOGRAFI KODLARI

8000-8576, 8940-8950, 8980-8981 (sadece C15) 8000-8151, 8154-8231, 8243-8245, 8247-8248, 8250-8576, 8940-8950, 8980-8981 (sadece C16)

ANATOMİ

Primer Bölge. Primer tümörün yerleşim yeri kanserin üst sınırının özofagusta yerleştiği yere göre belirtilir. Bu, en iyi, ön kesici dişlerden tümörün proksimal kenarına olan mesafe olarak ve geleneksel ifadeyle özofagus içinde genel hatlarıyla bulunduğu bölge olarak belirtilir. ICD kodlaması, özofagusun kat ettiği üç anatomik bölge tarif etmektedir; servikal, torasik ve abdominal. Aynı

zamanda, özofagusu üç eşit bölgeye ayırmaktadır; üst, orta ve alt (Tablo10.1). Öte yandan, özofagus kanserinin primer yerleşim yerinin klinik olarak önemi, özofagusun neresinde olduğundan çok komşu yapılarla olan ilişkisiyle bağlantılıdır (Şekil 10.1).

Servikal Özofagus. Servikal özofagus, anatomik olarak boyunda uzanır ve yukarısında hipofarinks ile ve aşağısında sternal çentik düzeyinde yer alan torasik girim ile sınırlandırılmaktadır. Trakea, karotis kılıfları ve vertebralardan çevrelenmiştir. Özofagus uzunluğu vücut yapısı, cinsiyet ve yaşa göre değişiklik göstermekle birlikte, endoskopik ölçümlere göre servikal özofagus uzunluğu, kesici dişlerden itibaren 15 ila 20 cm arasındadır (Şekil 10.1). Eğer özofagoskopi yapılmıyorsa, yerleşim bilgisayarlı tomografi (BT) ile saptanabilir. Ösefajeal duvar kalınlaşması sternal çentiğin üzerinde başlıyorsa yerleşim servikaldir.

Üst Torasik Özofagus. Üst torasik özofagus, yukarıda torasik girim ve aşağıda azigos venle sınırlandırılmıştır. Anterolateralde trakea, arkus aorta damarları ve büyük venlerle ve posteriorda da vertebralardan çevrilidir. Ortalama endoskopik ölçümler, ön kesici dişlerden itibaren 20-25 cm arasındadır (Şekil 10.1). Üst torakstaki bir kanserin BT görüntüsü, sternal çentik ile azigos ven arasında başlayan özofagus duvar kalınlaşmasıdır.

Orta Torasik Özofagus. Orta torasik özofagusun üst sınırı azigos venin alt hizası ve alt sınırı inferior pulmoner venlerdir. Önde pulmoner hilus, solda inen torasik aorta ve arkada vertebralardan sıkıştırılmış şekilde plevranın üstünde serbest şekilde uzanır. Ortalama endoskopik ölçümlere göre ön kesici dişlerden itibaren 25-30. cm'ler arasındadır (Şekil 10.1). BT görüntüsü, azigos ven ve inferior pulmoner ven arası düzeyde başlayan özofagus duvar kalınlaşmasıdır.

Alt Torasik Özofagus/Özofagogastrik Bileşke. Alt torasik özofagusun üst sınırını inferior pulmoner venler ve alt sınırını mide oluşturur. Özofagusun sonu olduğu için, özofagogastrik bileşkeyi (ÖGB) de içerir. Önde perikardium, arkada vertebralardan ve solda inen torasik aorta ile çevrilidir. Normalde diaframadan geçerek mideye ulaşır, ancak intra-abdominal bölüm varlığında değişiklik söz konusudur ve hiatal herni varlığında bu bölüm olmayabilir. Ortalama endoskopik ölçümlere göre ön kesicilerden itibaren 30-40 cm arasında yer alır (Şekil 10.1). BT görünümü, inferior pulmoner ven düzeyinin altından başlayan duvar kalınlığı şeklindedir. Abdominal özofagus, alt torasik özofagusa dahildir.

Özofagusun distal 5 cm'lik ve midenin proksimal 5 cm'lik kısmını, ortalarında ÖGB'yi içerecek şekilde içine alan 10 cm'lik bölümü tartışma alanıdır. Bu bölümden ortaya çıkan kanserler, tedaviyi yapan hekimin yönlendirmesine göre değişiklik göstererek, özofagus veya mide tümörleri olarak değerlendirilmiştir. Bu baskıda, merkezi alt torasik özofagusta ya da ÖGB'de olan veya midenin (kardia) proksimal 5 cm'lik kısmında olup ÖGB'ye ya da özofagusa (Siewert III) uzanım gösteren kanserler, özofagus adenokarsinomları ile benzer grupta evrelendirilmiştir. Her ne kadar Siewert ve arkadaşları ÖGB kanserlerini alt tiplere (tip I, II, III) ayırsa da, verileri bu alanı içeren tek bir evre grubu şemasını desteklemekle kalmayıp, aynı zamanda prognozunu Siewert tipine değil kanser sınıflandırmasına (T, N, M, G) göre değiştiğini ortaya koymaktadır. Merkezi midede olan ÖGB'den 5 cm'den daha uzakta olan veya ÖGB'den 5 cm mesafede olup da ÖGB'ye ya da özofagusa uzanım göstermeyen tüm diğer kanserler mide kanseri (ÖGB dışı) evreleme sistemi kullanılarak evrelendirilmiştir (Bkz. 11. Bölüm).

Özofagus Duvarı. Özofagus duvarının üç katmanı vardır: mukoza, submukoza ve muskularis propria (Şekil 10.2). *Mukoza*; epitel, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşur. Mukoza, özofagus duvarının geri kalan kısmından bir bazal membran ile ayrılmıştır. Kolumnar hücrelerle döşeli

özofagusta, muskularis mukoza çift tabakalı bir yapı halinde olabilir. Mukoza, m1 (epitel), m2 (lamina propria) veya m3 (muskularis mukoza) şeklinde bölümlere ayrılabilir. Submukozayı ayıracak bir belirteç yoktur ama kimileri, iç (sm1), orta (sm2) ve dış (sm3) üçte birlik bölgelere ayırmaktadır. Muskularis propriada iç sirküler ve dış longitudinal kas tabakaları bulunur. Seroza yoktur ve adventisya (periözofajeal bağ dokusu) direkt olarak muskularis propria üzerini örter.

Komşu Yapılar. Plevra-periton, perikard ve diafragma özofagusa yakın komşulukta uzanmaktadır. Bu yapıları invaze eden kanserler rezektabl olabilir (T4a). Aorta, karotid damarlar, azigos ven, trakea, sol ana bronş ve vertebra korpusları da yakın komşulukta dırlar ancak bu yapıları invaze eden kanserler genellikle unrezektabl (T4b) olurlar.

Lenfatikler. Özofagus lenfatik drenajı intramural ve longitudinaldur (Şekil 10.2). Her ne kadar lenfatik ağ submukozada yoğunlaşmış olsa da, lamina propriada var olan lenfatik kanallar, normalde mukozaya sınırlı kalacak olan yüzeysel kanserlerde erken lenfatik metastazların oluşmasına olanak sağlar. Muskularis proprianın lenfatik drenajı çok daha sınırlıdır ama lenfatik kanallar bu tabakadan geçerek bölgesel lenfatik kanallara ve periözofajeal yağ içindeki lenf nodlarına drene olurlar. Otopsi serilerinde olguların %43'ünde sistemik metastaza zemin oluşturan submukozal pleksustan duktus torasikusa direkt drenaj olduğu gösterilmiştir. Submukozal lenfatik pleksusun longitudinal yapısı, tümör invazyonunun derinliğine dik bir şekilde lenfatik metastazlara imkan verir. Lenfatik drenajın longitudinal yapısının özelliği, kanserin anatomik yerleşimiyle lenfatik drenajın olacağı nodların aynı olmayabileceğini göstermektedir.

Bölgesel lenf nodları, periözofajeal servikal nodlardan, çölyak nodlara dek uzanabilir (Şekiller 10.3A-D ve 10.4). Radyoterapi, tedavi sahaları bu bölgesel lenf nodu tanımına uydurulmak zorunda değildir.

Veriler, metastaz içeren bölgesel lenf nodlarının (pozitif nodlar) sayısının en önemli prognostik faktör olduğunu ve N değerlendirilmesinde pozitif nod sayısının basitçe (0, 1-2, 3-6, 7 veya daha fazla) belirlenmesinin uygun olduğunu göstermektedir. Bunlar, şöyle adlandırılmıştır; N1 (1-2), N2 (3-6) ve N3 (7 veya fazla). Öte yandan keskin geçiş sınırları yoktur, eklenen her pozitif lenf nodu riski artırır. Pozitif lenf nodu sayısı klinik olarak saptanabilir ve sağkalımla orantılıdır. Dolayısıyla, evreleme önerileri hem klinik hem de patolojik evrelemeye uymaktadır. Veriler, lenf nodu oranının (pozitif nod sayısının örneklenen nod sayısına bölünümü) lenf nodu yükünün iyi bir göstergesi olduğunu desteklememektedir. Bu oranın paydası olan örneklenen lenf nodu sayısı, lenf nodu yükünün önemini saptıracak şekilde oldukça değişkendir.

Veriler göstermektedir ki, genellikle ne kadar çok lenf nodu çıkartılırsa sağkalım o derece iyidir. Bu, artmış N sınıflamasına veya lenfadenektominin tedavi edici etkisine bağlı olabilir. Dünya çapındaki veriler, en uygun lenfadenektominin T sınıflamasına göre yapıldığını ortaya koymuştur. Sağkalımı olabildiğince arttırmak için pT1 hastalarda ortalama 10 lenf nodu, pT2'lerde ortalama 20 lenf nodu ve pT3 ya da pT4'lerde 30 veya daha fazla lenf nodu çıkartılmalıdır. Duyarlılığı arttırmayı amaçlayan diğer bazı veri ve değerlendirmelerde yeterli lenfadenektomide 12-22 lenf nodu rezeksiyonunun gerekliliği önerilmektedir. Bu nedenle, lenf nodu rezeksiyonu genişliğiyle, radikal lenfadenektomi morbiditesini dengeleyerek olabildiğince çok sayıda lenf nodu çıkartılması hedeflenmelidir.

Uzak Metastaz Bölgeleri. Uzak metastaz bölgeleri, özofagusla doğrudan temas halinde olmayan yerlerdir ve bölgesel olmayan lenf nodlarını (M1) da içerir. Daha önceki M1a ve M1b alt sınıflaması yararlı bulunmamıştır.

ANATOMİK OLMAYAN TÜMÖR ÖZELLİKLERİ

Bu özofagus kanseri sınıflandırması, kanserin kaynaklandığı epitele göre yapılmıştır; skuamöz (yassı) hücreli karsinom veya adenokarsinom. Duvardan kaynaklanan mukoza-dışı kanserler köken aldıkları hücreye göre sınıflandırılmalıdır.

Evre gruplandırmasında gereken, biyopside veya rezeksiyon örneğindeki en yüksek histolojik graddir. Skuamöz hücreli karsinomun, adenokarsinomdan daha kötü sağkalıma sahip olduğu bilindiğinden, bir tümör karma histopatolojik tipte ise ya da histopatolojik tipi belirtilmemişse, skuamöz hücreli karsinom olarak değerlendirilmelidir. Grad bilinmiyor ise, GX olarak belirtilmeli ve evre grubu açısından G1 şeklinde kaydedilmelidir. G4, undiferansiye kanserler de aynı şekilde belirtilmeli ve evre grubu açısından G3 skuamöz hücreli karsinomla aynı şekilde kaydedilmelidir.

TNM TANIMLARI

Primer Tümör (T)*

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Yüksek derece displazi ** (Şekil 10.4)
T1	Lamina propria, muskularis mukoza veya submukozayı tutan tümör
T1a	Lamina propria veya muskularis mukozayı tutan tümör (Şekil 10.4)
T1b	Submukozayı tutan tümör (Şekil 10.4)
T2	Muskularis propriyayı tutan tümör (Şekil 10.5)
T3	Adventisyayı tutan tümör (Şekil 10.5)
T4	Komşu yapıları tutan tümör
T4a	Plevra, perikard veya diaframı tutan rezektabl tümör (Şekil 10.6)
T4b	Aorta, vertebra korpusu, trakea gibi diğer komşu yapıları tutan unrezektabl tümör (Şekil 10.6)

*(1) En azından tümörün en geniş boyutu kaydedilmeli ve (2) multipl tümörlere T(m) son eki eklenmelidir.

**Yüksek derece displazi, daha önce karsinoma in situ adı verilen tüm non-invazif epitelyal neoplazileri içerir. Bu eski karsinoma in situ tanısı, artık gastrointestinal sistemin hiçbir kolumnar mukozası için kullanılmamaktadır.

Bölgesel Lenf Nodları (N)*

NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-2 bölgesel lenf nodunda metastaz var
N2	3-6 bölgesel lenf nodunda metastaz var
N3	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz var

* Örneklenen lenf nodu sayısı ve metastatik lenf nodu sayısı belirtilmelidir.

Uzak Metastaz (M)

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

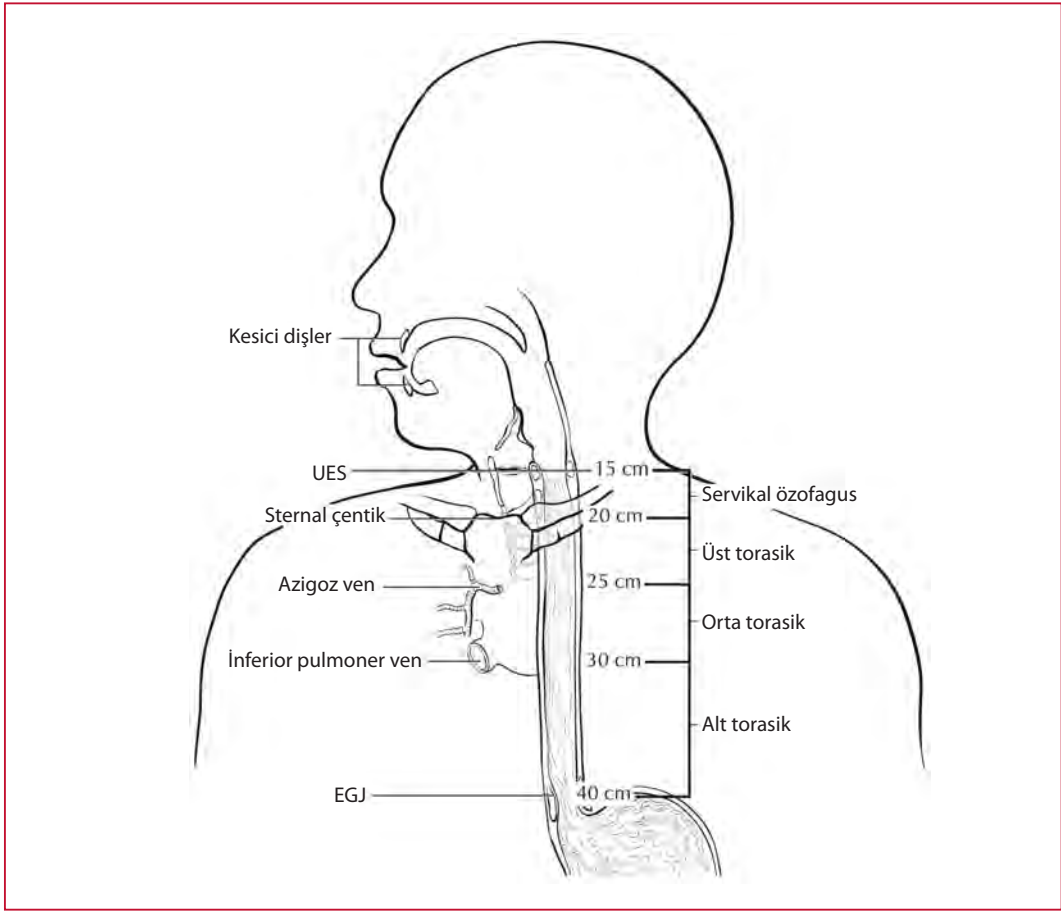
ANATOMİK EVRE /PROGNOSTİK GRUPLAR**Skvamöz Hücreli Karsinom***

Evre	T	N	M	Grad	Tümör yerleşimi
0	Tis (HGD)	N0	M0	1, X	Herhangi
IA	T1	N0	M0	1, X	Herhangi
IB	T1	N0	M0	2-3	Herhangi
	T2-3	N0	M0	1, X	Alt, X
IIA	T2-3	N0	M0	1, X	Üst, orta
	T2-3	N0	M0	2-3	Alt, X
IIB	T2-3	N0	M0	2-3	Üst, orta
	T1-2	N1	M0	Herhangi	Herhangi
IIIA	T1-2	N2	M0	Herhangi	Herhangi
	T3	N1	M0	Herhangi	Herhangi
	T4a	N0	M0	Herhangi	Herhangi
IIIB	T3	N2	M0	Herhangi	Herhangi
IIIC	T4a	N1-2	M0	Herhangi	Herhangi
	T4b	Herhangi	M0	Herhangi	Herhangi
	Herhangi	N3	M0	Herhangi	Herhangi
IV	Herhangi	Herhangi	M1	Herhangi	Herhangi

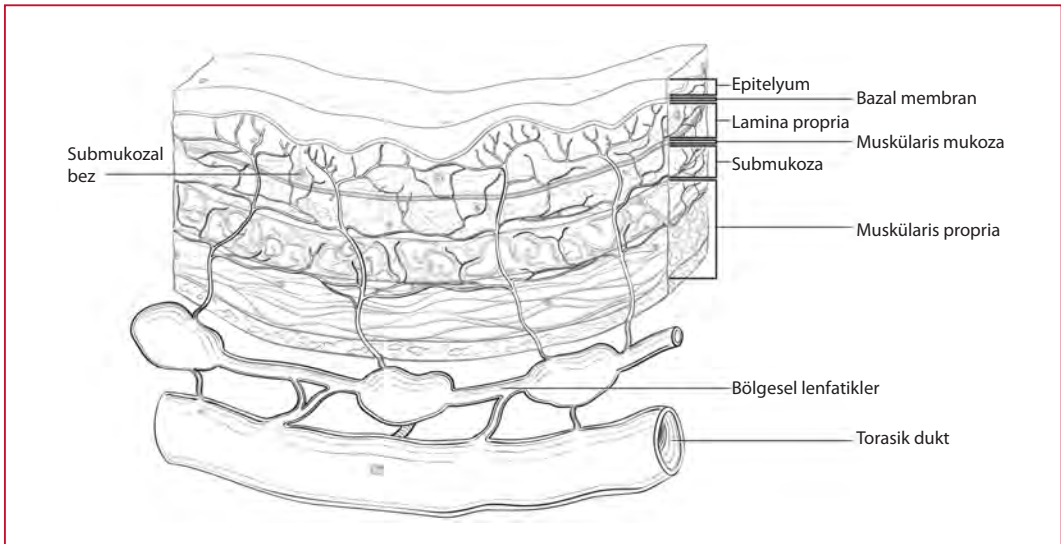
*Not: Eğer gastrik tümör özofagogastrik bileşkeye ulaşır veya aşarsa

Adenokarsinom

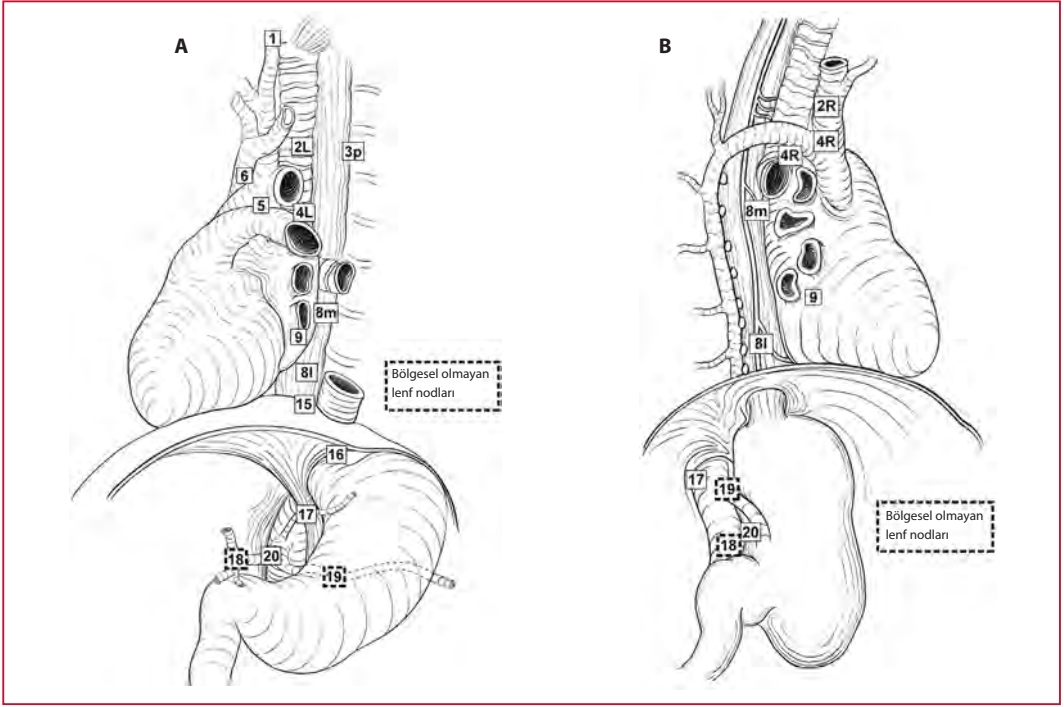
Evre	T	N	M	Grad
0	Tis (HGD)	N0	M0	1,X
IA	T1	N0	M0	1-2,X
IB	T1	N0	M0	3
	T2	N0	M0	1-2,X
IIA	T2	N0	M0	3
IIB	T3	N0	M0	Herhangi
	T1-2	N1	M0	Herhangi
IIIA	T1-2	N2	M0	Herhangi
	T3	N1	M0	Herhangi
	T4a	N0	M0	Herhangi
IIIB	T3	N2	M0	Herhangi
IIIC	T4a	N1-2	M0	Herhangi
	T4b	Herhangi	M0	Herhangi
	Herhangi	N3	M0	Herhangi
IV	Herhangi	Herhangi	M1	Herhangi



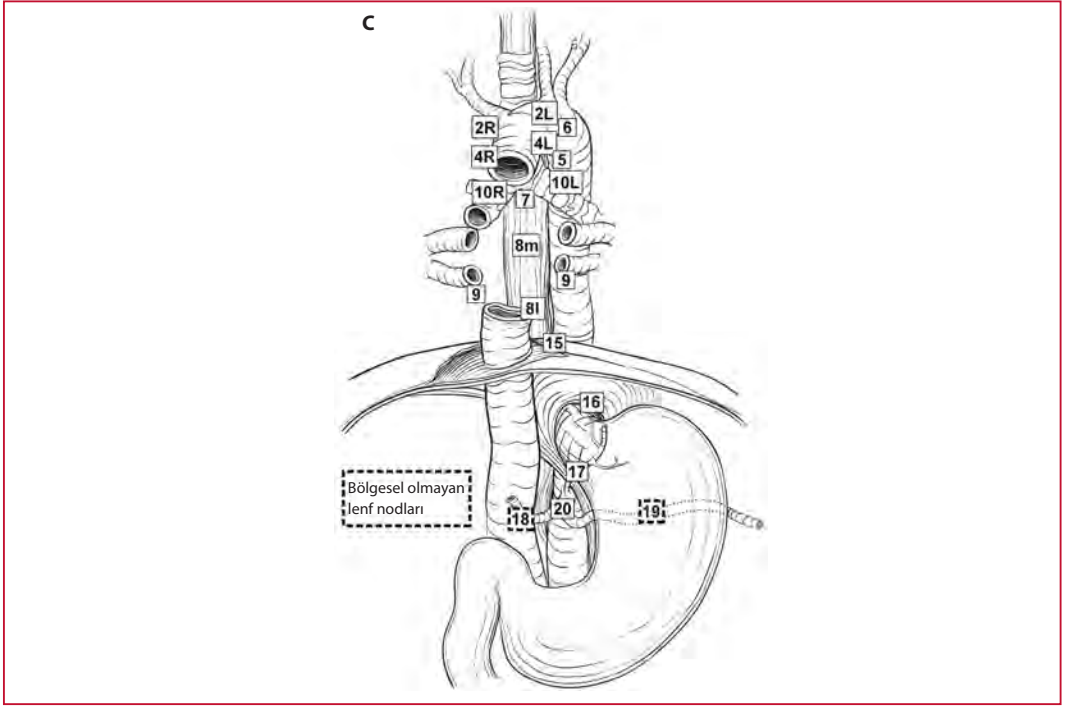
ŞEKİL 10.1. Özofajeal kanser primer bölgesinin anatomisi. Bölgeleri tanımlayan anatomik özellikler (sol) ve kesici dişlerden itibaren her bir bölgeye kadar olan tipik endoskopik ölçümler dahil (sag). Gerçek ölçümler vücut büyüklüğü ve uzunluğuna bağlıdır.



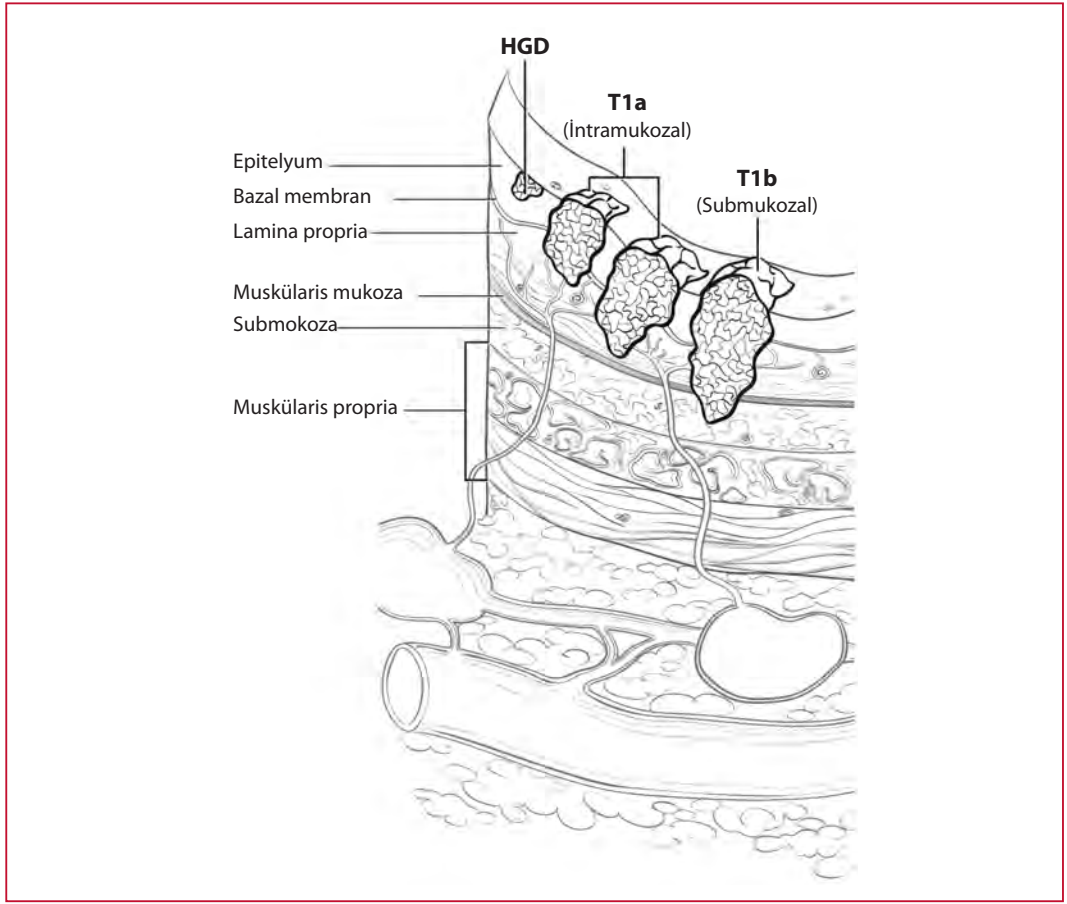
ŞEKİL 10.2. Özofagus duvarı.



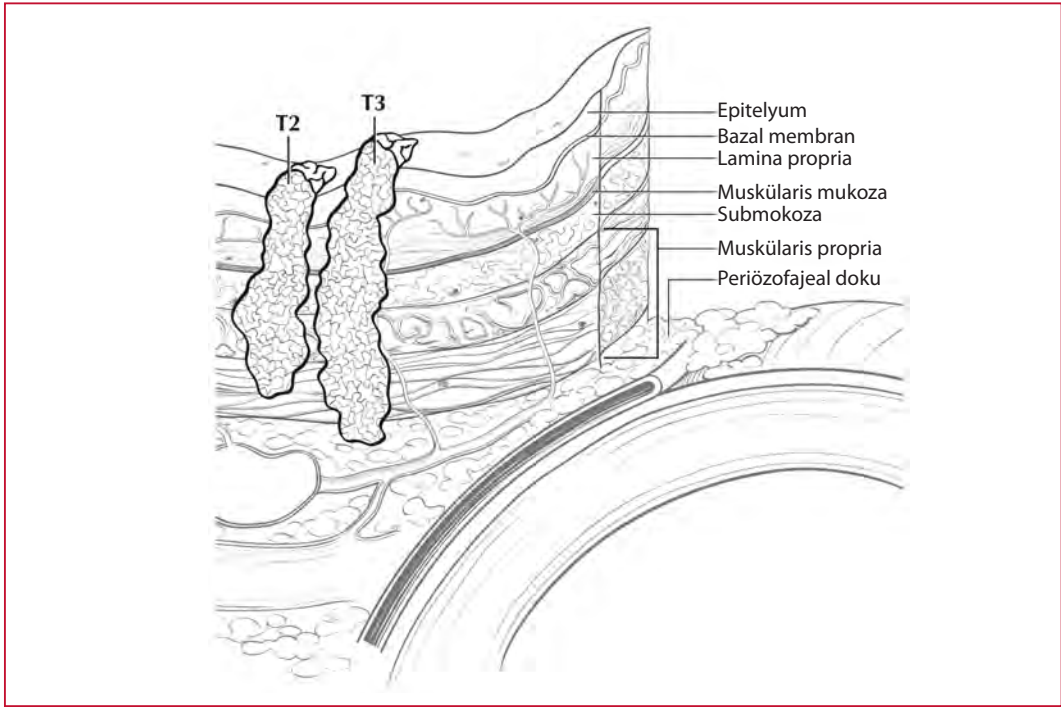
ŞEKİL 10.3. (A-C) özofagus kanseri için lenf nodu haritaları. Farklı açılardan özofagus kanseri evrelemesi için bölgesel lenf nodu istasyonları. 1. supraklaviküler lenf nodları: suprasternal centik ve klavikuların üstünde. 2R. Sağ üst paratrakeal nodlar: innominat trakea ile kesişme sınırının kaudal sınırı ve akciğer aeksi arasında. 2L. Sol üst paratrakeal: arkus aorta üst ucuyla akciğer apeksi arasında. 3p. Posterior mediastinal nodlar: üst paraözofajeal nodlar: trakea bifürkasyonunun üstünde. 4R. Sağ alt paratrakeal: innominat arter ile trakea kesişiminin alt ucu ile azigoz venin sefalik sınırı arasında. 4L. Sol alt paratrakeal nodlar: Arkus aorta üst ucu ile karina arasında. 5. Aortopulmoner nodlar: Ligamentum arteriozumun lateralindeki subaortik ve paraaortik nodlar. 6. Anterior mediastinal nodlar: asendan aorta ve innominat arterin üstünde. 7. Subkarinal nodlar: trakeal karinanın kaudalinde. 8m. Orta paraözofajeal nodlar: trakeal bifürkasyondan inferior pulmoner venin kaudal sınırına kadar. 8l. Alt paraözofajeal lenf nodları: inferior pulmoner venin kaudal sınırından özofagogastrik bileşkeye kadar. 9. Pulmoner ligaman nodları: inferior pulmoner ligaman içinde. 10 R. Sağ trakeobronşiyal nodlar: zigoz venin sefalik sınırından RUL bronkusunun başlangıcına kadar. 10L: Sol trakeobronşiyal nodlar: Karina ile LUL bronkusu arasında. 15. Diyafragmatik nodlar: diyafragma kubbesi ve kururisi yakını veya arkasında uzanan. 16. Parakardiyal nodlar: gastroözofajeal bileşkenin hemen komşuluğunda. 17. Sol gastrik nodlar: Sol gastrik arter yolu boyunca. 18. Ana hepatik nodlar: ana hepatik arter yolu boyunca. 19. Splenik nodlar: Splenik arter yolu boyunca. 20: Çölyak nodlar: çölyak arter kökünde. 18 ve 19 numaralı istasyonlar bölgesel lenf nodları olarak kabul edilmemektedirler.



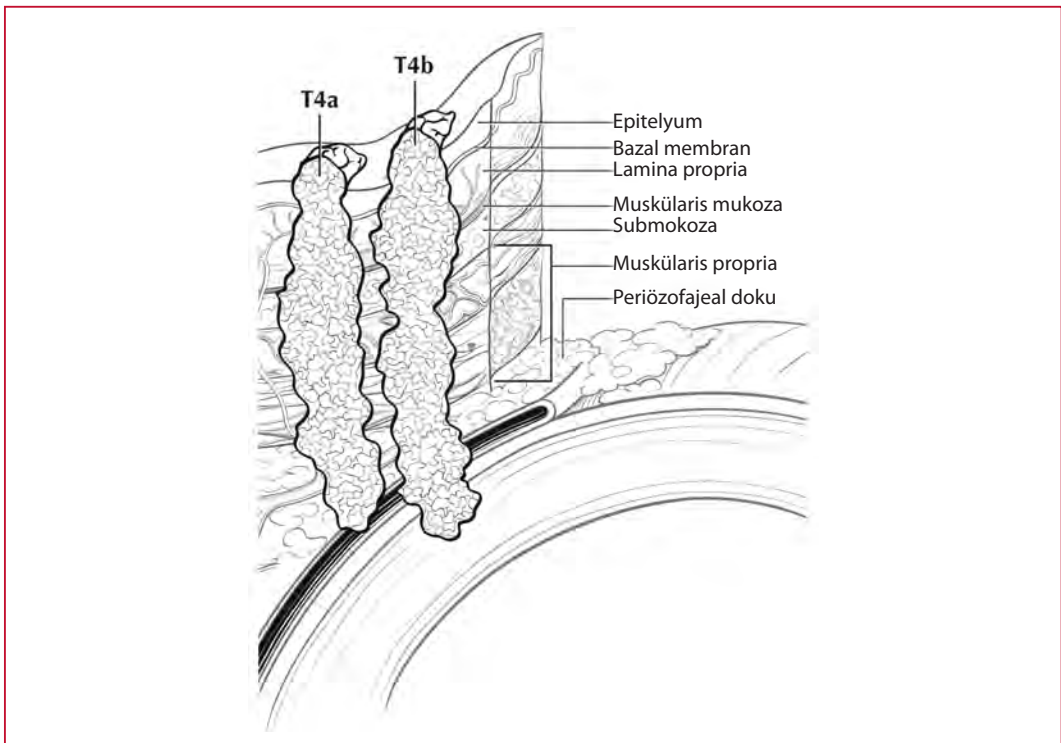
ŞEKİL 10.3. (devamı (A–C) Özofagus kanseri için lenf nodu haritaları. Farklı açılardan özofagus kanseri evrelemesi için bölgesel lenf nodu istasyonları. 1. supraklaviküler lenf nodları: suprasternal centik ve klavikuların üstünde. 2R. Sağ üst paratrakeal nodlar: innominat trakea ile kesişme sınırının kaudal sınırı ve akciğer aeksi arasında. 2L. Sol üst paratrakeal: arkus aorta üst ucuyla akciğer apeksi arasında. 3p. Posterior mediastinal nodlar: üst paraözofajeal nodlar: trakea bifürkasyonunun üstünde. 4R. Sağ alt paratrakeal: innominat arter ile trakea kesişiminin alt ucu ile azigoz venin sefalik sınırı arasında. 4L. Sol alt paratrakeal nodlar: Arkus aorta üst ucu ile karina arasında. 5. Aortopulmoner nodlar: Ligamentum arteriozumun lateralindeki subaortik ve paraaortik nodlar. 6. Anterior mediastinal nodlar: asendan aorta ve innominat arterin üstünde. 7. Subkarinal nodlar: trakeal karinanın kaudalinde. 8m. Orta paraözofajeal nodlar: trakeal bifürkasyondan inferior pulmoner venin kaudal sınırına kadar. 8l. Alt paraözofajeal lenf nodları: inferior pulmoner venin kaudal sınırından özofagogastrik bileşkeye kadar. 9. Pulmoner ligaman nodları: inferior pulmoner ligaman içinde. 10 R. Sağ trakeobronşiyal nodlar: zigoz venin sefalik sınırından RUL bronkusunun başlangıcına kadar. 10L: Sol trakeobronşiyal nodlar: Karina ile LUL bronkusu arasında. 15. Diyafragmatik nodlar: diyafragma kubbesi ve kururisi yakını veya arkasında uzanan. 16. Parakardiyal nodlar: gastroözofajeal bileşkenin hemen komşuluğunda. 17. Sol gastrik nodlar: Sol gastrik arter yolu boyunca. 18. Ana hepatik nodlar: ana hepatik arter yolu boyunca. 19. Splenik nodlar: Splenik arter yolu boyunca. 20: Çölyak nodlar: çölyak arter kökünde. 18 ve 19 numaralı istasyonlar bölgesel lenf nodları olarak kabul edilmemektedirler.



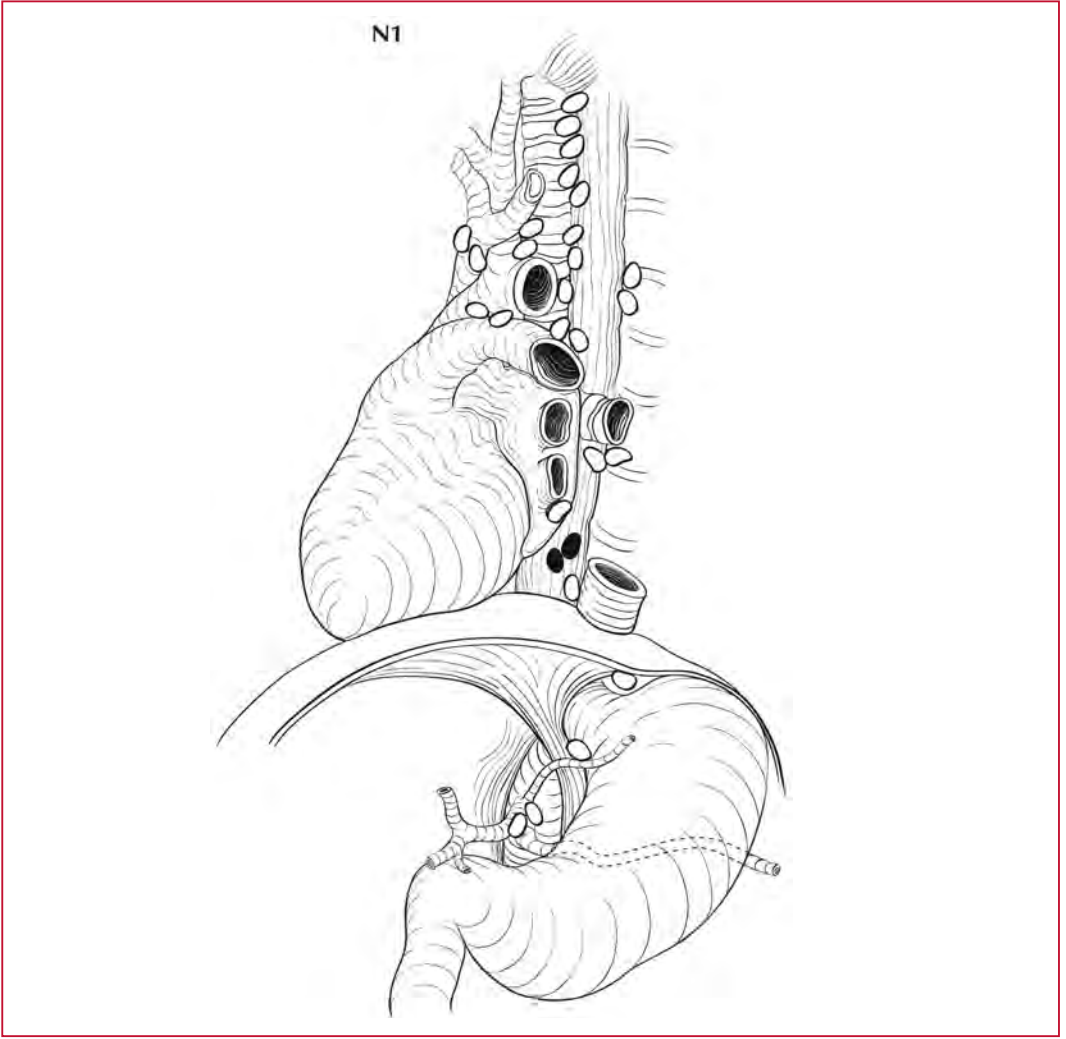
ŞEKİL 10.4. Tis Yüksek derece displazi (YDD) olarak tanımlanmaktadır. T1a Lamina propria veya muskularis mukozayı tutan tümör olarak tanımlanmaktadır. T1b Submukozayı tutan tümör olarak tanımlanmaktadır.



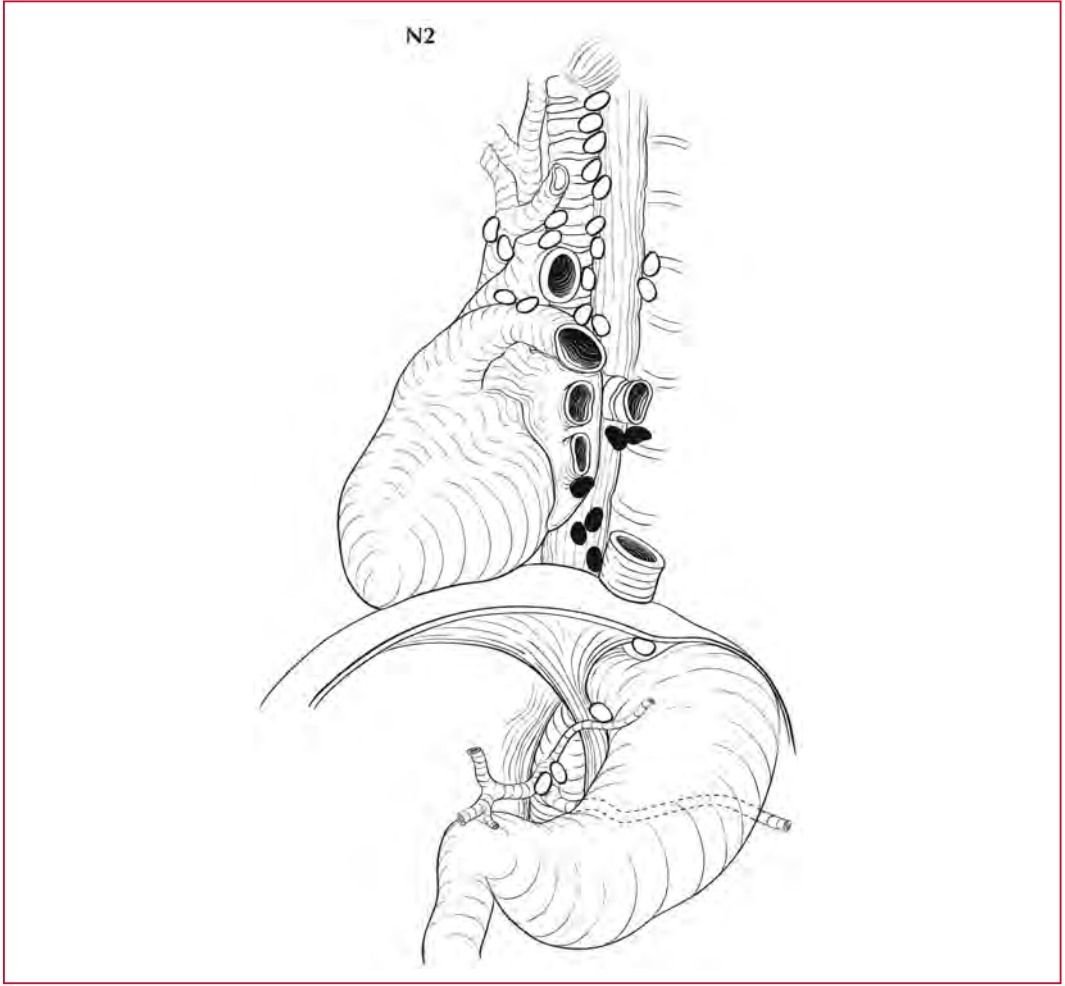
ŞEKİL 10.5. T2, Muskularis propriyayı tutan tümör olarak tanımlanmaktadır. T3, Adventisyayı tutan tümör olarak tanımlanmaktadır.



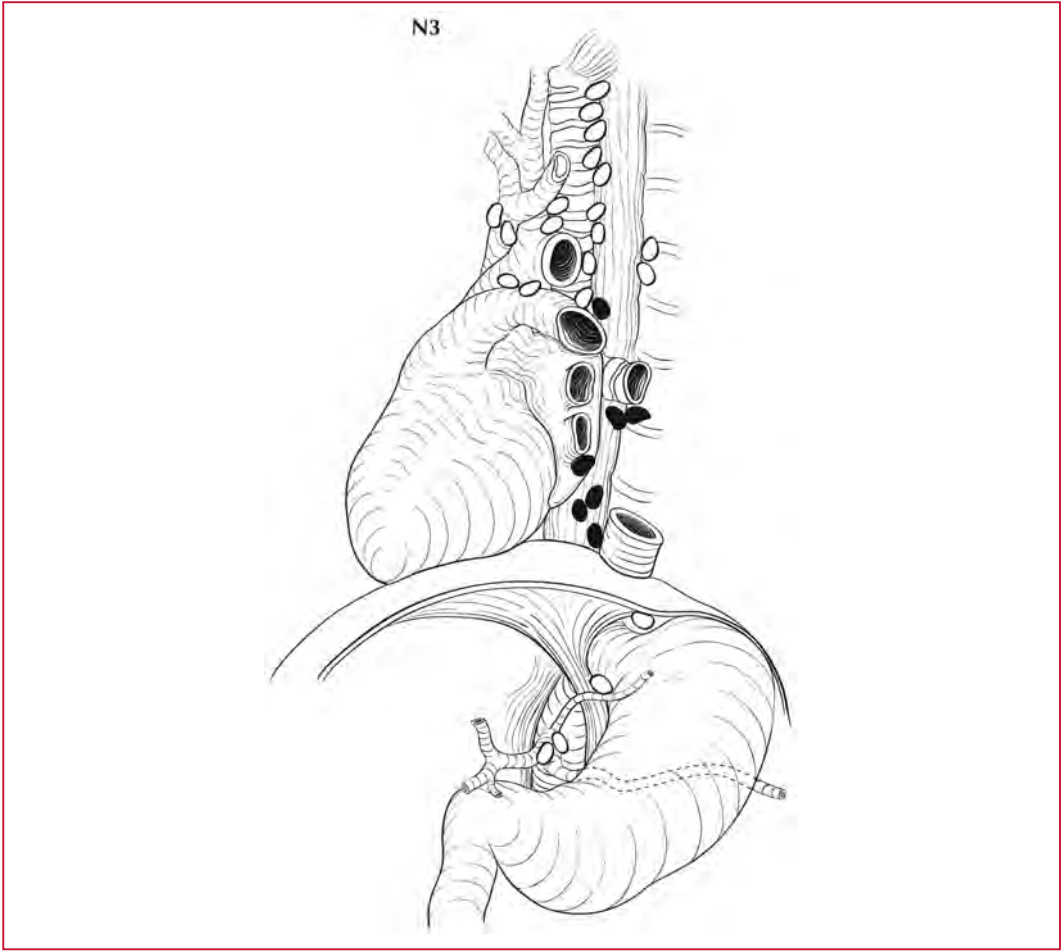
ŞEKİL 10.6. T4, Komşu yapıları tutan tümör olarak tanımlanmaktadır. T4a, Plevra, perikard veya diaframı tutan rezektabl tümör olarak tanımlanmaktadır. T4b, Aorta, vertebra korpusu, trakea gibi diğer komşu yapıları tutan unrezektabl tümör olarak tanımlanmaktadır.



ŞEKİL 10.7. N1, 1-2 bölgesel lenf nodunda metastaz olarak tanımlanmaktadır.



ŞEKİL 10.8. N2, 3-6 bölgesel lenf nodunda metastaz olarak tanımlanmaktadır.



ŞEKİL 10.9. N3, 7 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz olarak tanımlanmaktadır.

PROGNOSTİK FAKTÖRLER (BÖLGEYE ÖZEL FAKTÖRLER)

(Toplanması önerilen)

Skvamöz Hücreli Karsinom

Evreleme için gerekli Yerleşim-özofagustaki tümörün üst (proksimal) köşesine dayandırılarak (üst veya orta-inferior pulmoner venin alt sınırının üstündeki kanserler; alt-inferior pulmoner venin altındakiler)
Grad

Klinik olarak önemli Ön kesici dişlerden tümörün proksimal kenarına olan uzaklık
Ön kesici dişlerden tümörün distal kenarına olan uzaklık
Ekstakapsüller tümörlerde bölgesel lenf nodu sayısı

Adenokarsinom

Evreleme için gerekli Grad
Klinik olarak önemli Ön kesici dişlerden tümörün proksimal kenarına olan uzaklık
Ön kesici dişlerden tümörün distal kenarına olan uzaklık
Ekstakapsüller tümörlerde bölgesel lenf nodu sayısı



Yazım Kuralları

Kanser Gündemi Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 3 ayda bir, yılda 4 kez (Ocak, Nisan, Temmuz, Ekim) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSVM Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayın dili Türkçe'dir. Yazıların Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmaktadır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulacak makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayımlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4.000 kelimeyi aşmamalı; sayfanın sağ ve sol yanlarından üçer santimetre boşluk bırakarak, 11 punto, "Times New Roman" yazı karakterinde, iki satır aralıklarla, ve her bir sayfa 200 kelimeyi aşmadan yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli; metin içinde atıfları yapılmalı; ve gerekiyorsa, alt yazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar) aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir:

KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı, In(Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa

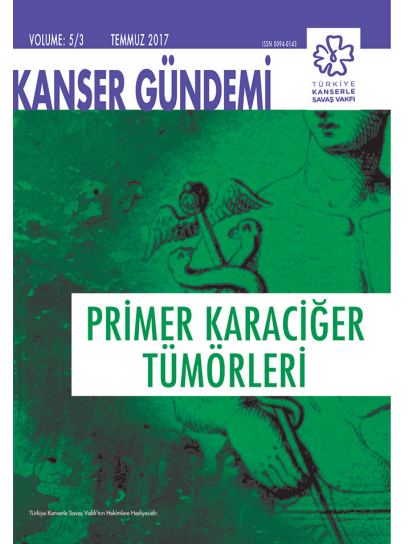
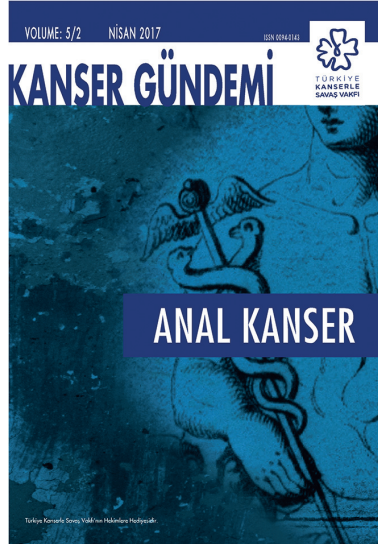
ÇEVİRİ KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa

MAKALE

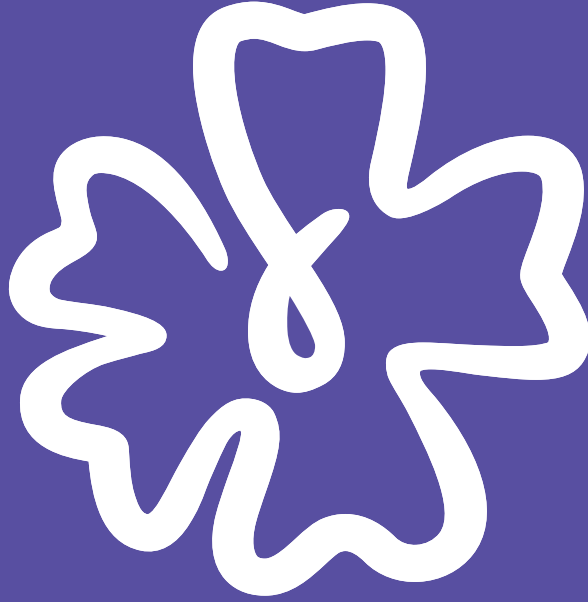
Konu yazarı: makale başlığı, Dergi adı, yıl, volume: sayfa

www.kanservakfi.com



*Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.*

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI



www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi