



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**OPERE SKUAMÖZ HÜCRELİ ÖZOFAGUS KANSERİNDE
SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Nida AKGÜL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Abdullah SAKİN

VAN - 2020

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**OPERE SKUAMÖZ HÜCRELİ ÖZOFAGUS KANSERİNDE
SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Nida AKGÜL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Abdullah SAKİN

VAN - 2020

TEŞEKKÜR

Eğitimimiz sırasında kendisinden her konuda istifade ettiğimiz ve aynı zamanda tezimin hazırlanması sürecinde büyük yardımını gördüğüm tez danışmanım Doç. Dr. Abdullah SAKİN'e bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğimiz anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ramazan ESEN'e ve uzmanlık eğitimi almamda büyük katkıları olan hocalarım Prof. Dr. Mehmet ASLAN, Prof. Dr. Cengiz DEMİR, Prof. Dr. Erkan DOĞAN, Doç. Dr. Yasemin USUL SOYORAL, Doç. Dr. Rıfkı ÜÇLER, Dr. Öğr. Üyesi Saliha YILDIZ, Dr. Öğr. Üyesi Murat ALAY, Dr. Öğr. Üyesi Naci ALDEMİR, Dr. Öğr. Üyesi Aydın AYTEKİN, Dr. Öğr. Üyesi Mesut AYDIN, Dr. Öğr. Üyesi Sinan DEMİRCİOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Ömer EKİNCİ, Uzm. Dr. Ali DOĞAN, Uzm. Dr. Nurhan Ö. KALKAN ve Uzm. Dr. Hüseyin ARIKAN'a, yardımlaşma ve dayanışma duygusu içinde olan tüm asistan arkadaşlarıma, yardımlaşmadan dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı hemşire ve personeline, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli annem ve babama saygı ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

AKGÜL N, Opere Skuamöz Hücreli Özofagus Kanserinde Sağkalımı Etkileyen Faktörler, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Van, 2020.

Amaç: Skuamöz Hücreli Özofagus Kanseri (SHÖK) gastrointestinal sistem malignitelerinden nispeten nadir görülen son derece ölümcül bir malignitedir. Bu çalışmada opere olmuş SHÖK hastalarında sağkalımı etkileyen faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 2004-2019 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezinde SHÖK nedeni ile takipli hastalar olarak alındı. Çalışmaya SHÖK nedeni ile opere olmuş 18 yaş ve üzerinde olan, metastatik evrede olmayan hastalar alındı.

Bulgular: Çalışmaya 38 (%34.5) erkek ve 72 (%65.5) kadın olmak üzere 110 hasta alındı. Hastaların ortanca yaşı 54 (26-77) idi. Başlangıçta 39 (%35.5) hasta klinik lenf nodu pozitif, 71 (%64.5) hasta negatifti. 35 (%31.8) hastaya Neoadjuvan kemoradyoterapi (NAKRT) sonrası cerrahi, 75 (%68.2) hastaya NAKRTsiz direk cerrahi uygulanmıştı. NAKRT sonrası cerrahi yapılanlarda 5 yıllık genel sağkalım (GSK) %84.4 iken direk cerrahi uygulananlarda % 59.2 idi. NAKRT sonrası cerrahi uygulananlarda Ortanca genel sağkalım (GSK) istatistiksel olarak anlamlı uzundu (log rank $p=0.003$). NAKRT sonrası cerrahi uygulananlarda tümör yanıtına göre sağkalım istatistiksel olarak anlamlı farklı idi (log rank $p=0.040$). GSK için yapılan tek değişkenli analizde tanı anında obstrüksiyon varlığı ($p=0.007$), ECOG performans skorunun artması ($p=0.001$), Lenf nodu pozitifliği ($p=0.018$), ileri Patolojik evre ($p=0.001$) ve adjuvan tedavi verilmesi ($p=0.036$) sağkalımı olumsuz etkilerken, NAKRT verilmesi ($p=0.003$) sağkalımı olumlu etkiliyordu. Çok değişkenli analizde ileri Patolojik evre ($p=0.002$) sağkalımı olumsuz etkilerken, NAKRT verilmesi ($p=0.031$) sağkalımı olumlu etkiliyordu.

Tartışma: Çalışmamızda Opere SHÖK de patolojik evre arttıkça sağkalım anlamlı olarak kısalıyordu. Ancak NAKRT verilmesi sağkalımı anlamlı olarak uzatıyordu. Çalışmamızda NAKRT ile tedavi edilen hastalarda patolojik yanıt arttıkça sağkalım anlamlı olarak uzuyordu.

Sonuç: Bu bulgular eşliğinde özellikle lokal ileri SHÖKde Cerrahi öncesi NAKRT verilmesi gerektiği kanaatindeyiz. Ayrıca NAKRT yanıtının sağkalım için iyi bir parametre olarak kullanılabileceği kanaatindeyiz. Bu sonuçlarımızın profspektif klinik çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Sağkalım; Özofagus kanseri; Operasyon; Kemoradyoterapi; Skuamöz hücreli karsinom.

ABSTRACT

AKGÜL N, Factors Affecting Survival In Operated Squamous Cell Esophagus Cancer, University of Van Yüzüncü Yıl, Faculty of Medicine, Master's Thesis, Van, 2020.

Purpose: Squamous cell cancer (SCC) of esophagus is an extremely fatal malignancy that is relatively rare among gastrointestinal system malignancies. The aim of this study was to investigate the factors affecting survival in operated esophageal SCC patients.

Materials and Methods: Between 2004-2019, Van Yüzüncü Yıl University Dursun Odabaşı Medical Center was included in the study as a follow-up due to SCC. Patients who were 18 years or older and operated without any metastatic stage were included in the study.

Results: The study included 110 patients (38 (%34.5) male and 72 (%65.5) female). The median age of the patients was 54 (26-77) years. Initially, 39 (%35.5) patients were clinical lymph node positive and 71 (%64.5) patients were negative. 35 (%31.8) patients underwent surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy (NACRT) and 75 (%68.2) patients underwent direct surgery without NACRT. Five-year overall survival (GCP) was %84.4 in patients who underwent surgery after NACRT, and %59.2 in those who underwent direct surgery. Median overall survival (GSK) was significantly longer in patients who underwent surgery after NACRT (log rank $p = 0.003$). Survival was statistically significantly different ($p < 0.040$) according to tumor response in patients who underwent surgery after NACRT. ($p = 0.018$), advanced pathologic stage ($p = 0.001$) and adjuvant treatment ($p = 0.036$) adversely affected survival, whereas NACRT ($p = 0.003$) had a positive effect on survival. In multivariate analysis, advanced pathologic stage ($p = 0.002$) adversely affected survival, whereas NACRT administration ($p = 0.031$) positively affected survival.

Discussion: In our study, the survival rate was significantly shortened as the pathological stage increased in operated esophageal SCC. However, administration of NACRT significantly prolonged survival. In our study, survival was significantly prolonged as the pathological response increased in patients treated with NACRT.

Conclusion: We suggest that NACRT should be given before surgery especially in locally advanced SCLC. We also think that NACRT response can be used as a good parameter for survival. These results should be supported by profective clinical studies.

Key words: Survival; Esophageal cancer; Operation; Chemoradiotherapy; Squamous cell carcinoma.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET	II
ABSTRACT.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Anatomi ve Fizyoloji.....	2
2.2. Özofagus Kanserlerinin Epidemiyolojisi	5
2.3. Özofagus Kanserlerinin Etyolojisi	5
2.3.1. Skuamöz hücreli karsinom için risk faktörleri.....	5
2.3.2. Adenokarsinom için risk faktörleri	8
2.4. Özofagus Kanserlerinin Patolojisi.....	9
2.5. Özofagus Kanserlerinin Evrelemesi.....	11
2.6. Özofagus Kanserinde Klinik	15
2.7. Özofagus Kanserinde Teşhis.....	16
2.8. Özofagus Kanserinde Tedavi	17
2.8.1. Evre spesifik tedavi.....	18
2.8.2. Cerrahi tedavi.....	19
2.8.3. Primer radyoterapi	19
2.8.4. Primer kemoterapi.....	20
2.8.5. Primer kemoradyoterapi	21
2.8.6. Erken evre hastalıkta endoskopik tedavi	22
2.8.7. İleri evre hastalıkta endoskopik palyasyon	23
3. MATERYAL VE METOD.....	24
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ.....	35

KAYNAKLAR	36
EKLER.....	45
Ek 1. Etik Kurul Karar Formu.....	45

KISALTMALAR

ECOG PS	: Eastern Cooperative Oncology Group Performans Skoru
GA	: Güven aralığı
GSK	: Genel sağkalım
NAKRT	: Neoadjuvan kemoradyoterapi
NAKT	: Neoadjuvan kemoterapi
ÖAK	: Özofagus adenokanser
ÖK	: Özofagus kanseri
SCC	: Squamous cell cancer
SHÖK	: Skuamöz hücreli özofagus kanseri
TO	: Tehlike oranı

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Oesophagus And Mediastinal Tract is a photograph by Asklepios Medical Atlas which was uploaded on July 27 th , 2016.....	4
Şekil 2.	Özofagus kanserlerinin invazyon gösterimi.....	12
Şekil 3.	NAKRT durumuna göre sağkalım.	29
Şekil 4.	Postoperatif patolojik tümör evresine göre genel sağkalım.	30
Şekil 5.	NAKRT ile tedavi edilenlerde tedavi yanıtına göre sağkalım.	30

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Özofagus kanserinde TNM evrelemesi.....	11
Tablo 2.	Özofagus kanserinde klinik evreleme (cTNM).....	13
Tablo 3.	Özofagus kanserinde patolojik evreleme (pTNM).	13
Tablo 4.	Özofagus kanserinde neoadjuvant tedavi sonrası evreleme (yp TNM).	14
Tablo 5.	Hastaların klinik ve demografik verileri.	26
Tablo 6.	NAKRT ile tedavi edilen hastalarda yan etki profili.	28
Tablo 7.	Yıllara göre sağkalım oranları.	29
Tablo 8.	Tek değişkenli analizde sağkalımı etkileyen faktörler.....	31
Tablo 9.	Çok değişkenli analizde sağkalımı etkileyen faktörler.	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Özofagus kanseri (ÖK) son derece ölümcül malignitedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde her yıl yaklaşık 17.750 kişiye ÖK tanısı konulmakta ve bunların 16.080'si ÖK'den ölmektedir(1). Skuamöz hücreli karsinom (SHÖK) ve adenokarsinom (ÖAK), ÖK'nin % 95'inden fazlasını oluşturur(2). ABD'inde SHÖK insidansı düşmekle birlikte, ÖAK insidansı son birkaç yılda çarpıcı bir şekilde artmaktadır. Buna karşılık, dünya çapında SHÖK hâlâ hâkimdir (3, 4).

Çalışmalarda SHÖK ile ilişkili bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. ABD'de SHÖK'in yaklaşık %90'ını düşük meyve ve sebze tüketimi, sigara ve alkol tüketimi olduğu tahmin ediyor. Belirli risk faktörlerinin önemi, dünyanın diğer bölgelerinde önemli ölçüde farklılık göstermektedir. İran ve Asya'da SHÖK için ana risk faktörlerinin iyi anlaşılmadığı, ancak yetersiz beslenme durumu, düşük meyve ve sebze alımı ve yüksek sıcaklıklarda içecek tüketiminin sebep olduğu düşünülmektedir (5,8).

Histolojiden bağımsız olarak, tanı anında EC hastaların %50-80'i lokal ileri ya da metastatik evrededir (6). Cerrahi tedavi erken evrede küratif olabilirken, Lokal ileri evrede Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi önerilmektedir. Lokal ileri vakalar için 5 yıllık sağkalım nadiren %30'u geçmektedir (9,10).

Daha önceki çalışmalarda, evre, Glasgow Prognostik Skoru, nötrofil/lenfosit oranı, serum skuamöz hücreli karsinom antijeni ve sitokeratin 19 'nin SHÖK de önemli prognostik belirteçler olduğu bildirilmiştir (11,15). Bu çalışmada Opere edilmiş metastatik olmayan SHÖK hastalarında sağkalımı etkileyen faktörlerin retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi ve Fizyoloji

Özofagus, farinksten mideye uzanan, ortalama uzunluğu 25-33 cm arasında olan, müsküler yapıda, tp şeklinde bir organdır. Cartilago cricoidea hizasında, 6. servikal vertebra seviyesinde, hipofarenks devamı olarak başlar ve 11. torakal vertebra hizasında, midenin cardia kısmında sonlanır. Uzunluğu cinsiyet, yaş ve vücut yapısına göre değişmektedir. Yetişkinlerde, kesici dişlerden pars kardiaka'ya kadar olan uzunluk ortalama 40-42 cm'dir (16).

Özofagus yapı olarak; içten dışa doğru mukoza, submukoza, msklaris propria ve adventisya olmak üzere 4 tabakadan oluşur. Diğer sindirim organlarından farklı olarak özofagusun serozası yoktur, en dışta fibröz tabaka vardır. Müsküler tabaka dışta longitudinal, ite ise sirküler-eliptik ve spiral liften oluşur. Özofagusun 1/3 st kısmı çizgili kas, 1/3 orta kısmı çizgili ve düz kas karışımı, alt 1/3'lk kısım ise düz kas liflerinden meydana gelmiştir. 3. Tabaka; kas ve mukoza tabakalarını birbirine bağlayan gevşek bir tabakadır ve bu tabakada kan damarları, sinirler ve müköz bezler mevcuttur. En içte bulunan mukoza tabakası ise özofagusun alt ucu hariç çok katlı epitel hücrelerden oluşmuştur (17).

Özofagus dişlerden itibaren dört bölüme ayrılmıştır:

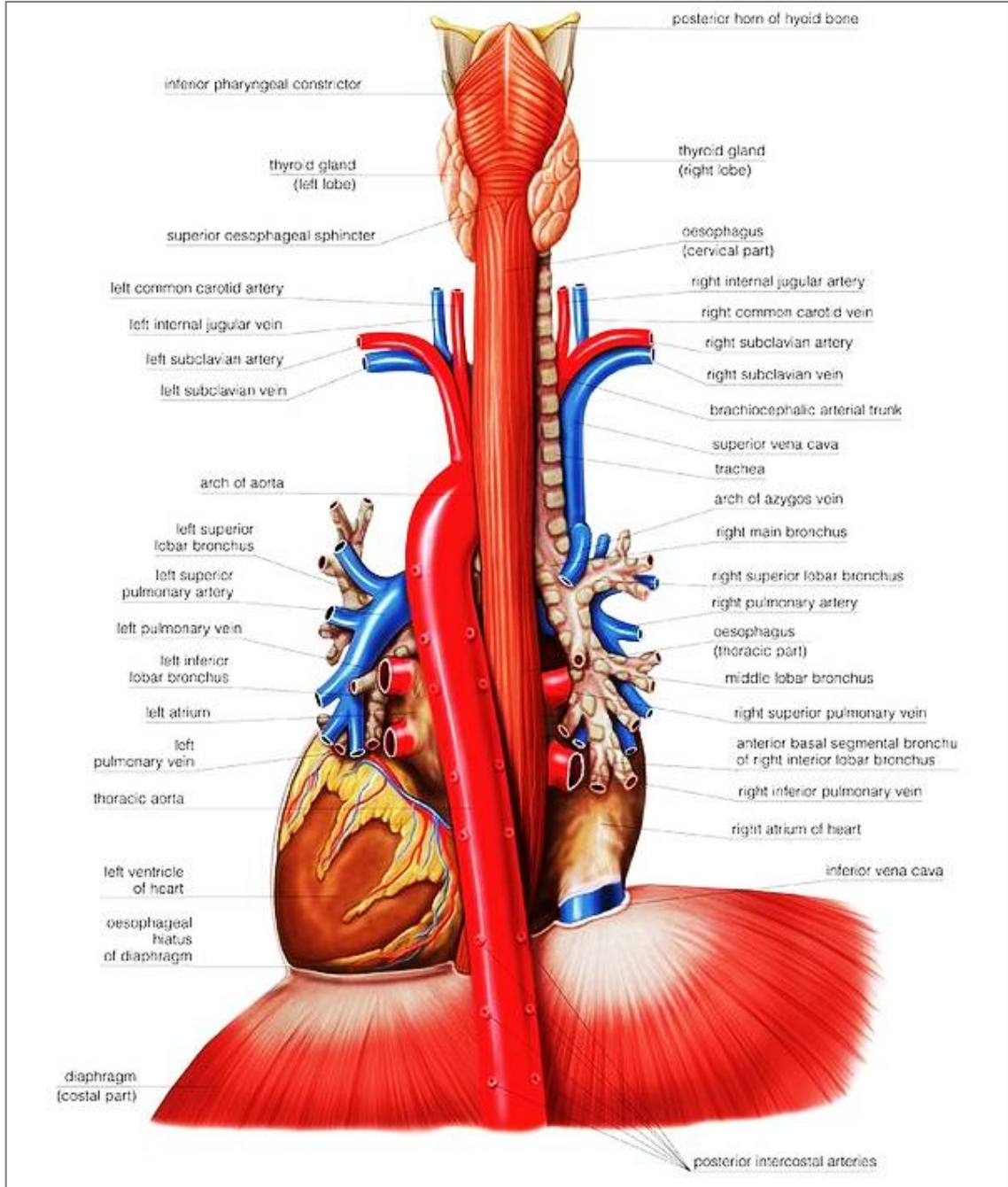
1. Krikoid kartilaj dokusundan toraks girişne kadar olan mesafe servikal özofagus olarak adlandırılır (dişlerden itibaren 15-18.cm arası).
2. Torasik girişten trakea bifurkasyona kadar olan mesafe üst torasik zofagustur (dişlerden itibaren 18-24.cm arası).
3. Üst torasik özofagusun alt sınırı ile 8.torakal vertebra arası mesafe orta torasik özofagusu oluşturur (dişlerden itibaren 24-32.cm arası).
4. 8. torakal vertebradan gastroözofagial bileşkeye kadar uzanan kısım ise alt torasik zofagustur (dişlerden itibaren 32-40.cm arası) (18).

Özofagus lümeninde 3 yerde anatomik darlıkları mevcuttur (19).

- a. Birinci darlık üst kısımda, özofagus girişindedir ve krikofarinjiyal kas tarafından oluşturulur. Bu kısım özofagusun en dar yeri olup ortalama lümen çapı 1.5 cm'dir.
- b. İkinci darlık sol ana bronşu çaprazladığı yerdir. Özofagusun lümen çapı yaklaşık 1.6 cm'dir.
- c. Üçüncü darlık ise diyafragma hiatusundadır ve alt özofagus sfinkter mekanizması tarafından oluşturulur. Lümen çapı değişkendir, yiyeceklerin geçerken yaptığı distansiyona bağlı olarak değişmekle birlikte 1.6-1.9 cm arası ölçülmüştür (20).

Özofagusun arter ven ve lenfatikleri organa özgü olmayıp kanlanma çevre dokuda bulunan arter ven ve lenfatiklerden sağlanır. Özofagusun kanlanmasını torasik aortadan çıkan dallar, a. torasika interna, sol a. frenika ve a. gastrika sinistra sağlar. Venöz drenaj v. gastrika sinistra ile v. kava inferior'a, v. tiroidea inferior, v. azigos ve v. hemiazigos tarafından v. kava superior'a olur.

Özofagus lenfatik sistem olarak zengindir. Lenfatik drenaj yönü longitudinal yönde, yukarı veya aşağıya doğru olabilir. Özellikle lamina propria, muskularis mukoza ve submukozada bulunan bu lenfatik ağ nedeniyle karsinomların intramukozal ve submukozal yayılımı çok sık görülür. Özofagusun lenfatikleri inferior tiroid arter, bronşial ve özofagial arterler ve sol gastrik arteri (çöliak aks) takip eden lenf nodları vasıtasıyla internal juguler, subkarinal, paraaortik, paratrakeal, paraözofagial, parakardiak ve çöliak lenf nodlarına drene olur (21,22,23).



Şekil 1. Oesophagus And Mediastinal Tract is a photograph by Asklepios Medical Atlas which was uploaded on July 27th, 2016.

Özofagus gıdaların mideye ulaşmasını sağlarken aynı zamanda mide ve barsak içeriğinin geriye doğru hareketini önler. Bu işlemler için yutma, peristaltik aktivite ve alt özofagus sfinkter fonksiyonunun mevcut olması gerekmektedir.

2.2. Özofagus Kanserlerinin Epidemiyolojisi

Dünya genelinde, yılda 572.034 kişi özofagus kanseri tanısı almakta olup mortalite sayısının yılda 508.585 olması beklenmektedir (24).

Özofagus kanserlerinin büyük bir kısmını skuamöz hücreli özofagus karsinom ve adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde skuamöz hücreli özofagus karsinom insidansı (SHÖK) azalmış olsa da, adenokarsinom insidansı son yıllarda artmaktadır (25).

Dünya genelinde ise özofagus kanser insidansı yüksek olan Kuzey İran, Orta Asya cumhuriyetleri ve Kuzey-Orta Çin'de vakaların %90'ı skuamöz hücreli karsinomdur (SCC) (26,27).

Tayvan gibi bazı Asya ülkelerinde tütün ve alkol tüketimindeki artışın bir sonucu olarak skuamöz hücreli karsinom (SCC) insidansında artış gözlenmekte olup Batı ülkelerinde ise aşırı kilo ve obezite gibi bilinen risk faktörlerindeki artış nedeniyle adenokarsinom insidansı artmıştır (28).

2.3. Özofagus Kanserlerinin Etyolojisi

2.3.1. Skuamöz hücreli karsinom için risk faktörleri

- **Beslenme:** Yeteri kadar sebze ve meyve tüketilmemesi, A, C ve E vitaminleri, riboflavin, çinko, selenyum ve molibden içeren gıda alımının azlığı, skuamöz hücreli özofagus kanseri gelişiminde risk faktörü oluşturmaktadır (29,30). Özellikle C vitamini içeriği yönünden zengin taze meyveler (narenciye grubu), sebzelere oranla özofagus kanserine karşı koruyuculuğu daha yüksektir. Eksojen karsinojenlere olan duyarlılık yetersiz beslenme ile artmaktadır (31).
- **Çevresel Karsinojenler:** Vücutta karsinojenik N-nitrozaminlere dönüşen nitratlar ve nitritler son zamanlarda özofagus kanser gelişimi için önemli risk faktörleri arasında görülmektedir. Karsinojenik N-nitro bileşimleri ve öncüleri tuzlanmış sebze ve konserve balıkta yüksek oranda bulunmaktadır (29,31). Düşük seviyede molibden ihtiva eden toprakta yetişen bitkilerde yüksek nitrat

ve nitrit seviyeleri görülmektedir. Bunun nedeni, bitkilerde bulunan nitrat redüktaz enziminin fonksiyon göstermesi için kofaktör olarak molibden kullanmasıdır. Diğer yandan besinlerle alınan C vitamini endojen nitrit ve nitrat oluşumunu inhibe etmekte ve özofagus yassı hücreli kanser gelişme riskini azaltmaktadır (29).

- **Alkol ve Tütün:** Alkol ve tütün kullanımının arttığı batı ülkelerinde kanser gelişme riskinde artış olduğu gözlemlenmiştir. Alkol ve sigaranın birlikte kullanımı sinerjik etki oluşturarak özofagus kanseri gelişiminde artışa neden olduğu bilinmektedir. Alkol ve sigaranın birlikte kullanımından oluşan risk, alkol veya sigaranın ayrı ayrı kullanımı ile oluşan riske göre 100 kat daha fazladır. Alkol tüketimi özofagus kanser gelişiminde tek başına major risk faktörü olsa da sigara, alkolün karsinojenik etkisini daha da artırmaktadır (29,31).
- **Akalazya:** Özofagus kanser gelişim riski normal popülasyona göre akalazyalı hastalarda 30 kat artmış beklenir. Hastalarda semptomların görülmesi ile özofagus kanserinin ortaya çıkması arasında geçen süre ortalama 17 yıldır. Akalazyalı hastalarda özofagus kanseri normal popülasyon ile karşılaştırıldığında daha erken yaşlarda görülmektedir. Dilatasyon ya da özofajektomi tedavisi alan akalazyalı hastalarda özofagus kanseri gelişme riski genel popülasyona göre biraz daha fazladır (29).
- **Kostik Hasar:** Koroziv madde alan hastalarda özofagus kanser riski normal popülasyona göre artmış olup en sık skuamöz hücreli karsinom görülmektedir. Koroziv madde kullanım sonrası özofagus kanseri tipik olarak trakeal bifurkasyon seviyesinde, özofagusun orta 1/3 hizasında görülmektedir. Özofagus kanseri gelişimi birçok olguda koroziv madde alımından 40 yıl sonra gerçekleşmiştir. Koroziv madde kullanımı sonrası kronik striktür gelişmekte olup tekrarlayan dilatasyon tedavisi uygulanmaktadır. Fakat bu hasta grubunda özofagus dilatasyon özelliğinde değişiklik olması ya da disfaji şikayetinde artış olması halinde özofagus kanser ihtimali düşünülmelidir. Diğer nedenlerden gelişen özofagus kanserlerinden farklı olarak koroziv

madde nedenli oluşan skar dokusu üzerinde gelişen özofagus kanseri farklı seyreder. Hem lümen genişleme özelliği az olduğu için, hastalar daha erken dönemde disfaji şikayeti ile başvururlar hem de bu hastalarda özofagus duvarında gelişen yaygın skar ve submukozal dokuda bulunan lenfatiklerin hasarlı olmasından dolayı lenfatik yayılım sınırlıdır (29).

- **Genetik Faktörler:** Özofagus kanserinin genetik faktörlerine yönelik yapılan araştırmalarda p53 mutasyonları, tümör supressor genleri, DNA onarımı ve sentezi, genomik stabilite ve apoptozis öne çıkmaktadır. Birçok kanser türünde yaygın olarak p53 mutasyonları ve alel kayıpları anomalileri görölmektedir (29). Özofagus kanserleri gelişimine neden olan diğer genler epidermal growth faktör reseptör, diğer ilişkili growth faktör reseptörleri, hücre siklus regülatuar proteinleri, transforming growth faktör- β /Smad proteinleri, kromozom 3p, 5q, 9p, 9q, 13q, 17p, 17q ve 18 q kromozomlarındaki alel gen kayıpları, Rb, cyclin D1 ve c-myc'deki mutasyonlardır (31).
- **Human Papilloma Virüs (HPV):** Özofagus kanseri ile Human Papilloma Virüs (HPV) arasındaki ilişki 20. Yüzyılın sonlarına doğru gösterilmiştir. HPV infeksiyonu anogenital kanser gelişiminde olduğu kadar belirgin olmasa da özofagus kanseri gelişiminde de rol almaktadır. Özellikle Avrupa'da Fransa ve Portekiz'de, Asya (Japonya, Çin, HongKong, Hindistan, Pakistan ve Kore), Güney Afrika, Alaska ve Avustralya'da özofagus yassı hücreli kanser tanısı alan hastalarda yüksek oranda HPV infeksiyonuna rastlanmıştır (31,32).
- **Diğer Sebepler:** Özofagus skuamöz hücreli kanseri gelişiminde baş ve boyun kanserleri, iyonize radyasyon tedavisi öyküsü, Plummer-Vinson sendromu, çölyak hastalığı ve tiroid hastalıkları rol almaktadır (29). Özofagus kanser riski özellikle meme kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda arttığı bildirilmiştir. Yassı hücreli özofagus kanseri riskini arttıran Helikobakter pilori enfeksiyonu adenokanser riskini ise azaltmaktadır (31).

2.3.2. Adenokarsinom için risk faktörleri

- **Barrett Metaplazisi:** Özofagus adenokarsinomu için premalign lezyonlar arasında Barrett metaplazisi bulunmaktadır (33,34). Özofagus dokusunda Barret metaplazisi uzun süreli gastroözofageal reflüye bağlı kronik inflamasyon neticesinde gelişir. Birçok ilaç alt özofagus sfinkter tonusunu değiştirerek reflü oluşumunu kolaylaştırır ve kronik inflamasyona zemin hazırlar. İlaçlar nedeni ile oluşan reflü sonucu Barret metaplazisi gelişmekte olup tümör riski artmaktadır. Bu ilaçlar arasında Nitrogliserin, antikolinergikler, beta adrenerjikler, aminofilinler ve benzodiazepinler bulunmakta olup bu grup ilaçların reflü gelişimini tetiklediği ve özofageal adenokarsinom riskini arttırdığı bildirilmiştir (33).
- **Cinsiyet:** Batı toplumlarında erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 8 kat artmış özofagus adenokarsinom gelişme riski görülmektedir. Bunun nedeni olarak kadınlarda bulunan östrojen hormonunun özofagus kanser gelişimi üzerine koruyucu etkisine bağlanmaktadır (33).
- **Vücut Kitlesi:** Vücut kitle indeksinde artma ile birlikte özofagus adenokarsinomu riskinde de artış birçok önemli çalışmada bildirilmiştir. Bunun nedeni obezitenin reflü riskini artırması şeklinde açıklanabilir (29,30,31). Sadece kilo artışı ve obezite değil aynı zamanda normalden düşük ağırlık da özofagus kanser gelişim riskini arttırmaktadır (33).
- **Tütün Kullanımı:** Tütün kullanımı özofagusun skuamöz hücreli kanseri için önemli bir risk faktörü iken, özofagus adenokarsinomu için daha düşük bir risk faktörünü oluşturmaktadır (30,33). Tütün kullanımının özellikle beyaz ırka ait erkek popülasyonunda azalması ile akciğer kanseri sıklığı azalmış olup buna karşın özofagusun adenokarsinom sıklığında artış görülmüştür. Bu durum adenokarsinoma için tütün kullanımının güçlü bir risk faktörü olmadığına işaret etmektedir (33).
- **Diğer Risk Faktörleri:** Özofagus adenokarsinom gelişiminde rol alan diğer risk faktörleri olarak ektopik yerleşimli gastrik mukoza ve özofageal divertikülü varlığı, demir tedavisi, alkol tüketimi ve alt özofageal sfinkter

basıncını düşüren kalsiyum kanal blokörleri gibi ilaçların kullanımı sayılabilir. Helikobakter pilorinin eradikasyonu ve antiasit kullanımı özofagus adenokarsinomunu riskinde artışa neden olduğu düşünülmektedir. H. pilori enfeksiyonuna yönelik yapılan araştırmalarda eradikasyon tedavisi almış hastalarda eroziv özofajit %26 oranında görülmekte iken, H. pilori enfeksiyonu mevcut olan hastalarda bu oran %13 olarak belirlenmiştir (29).

2.4. Özofagus Kanserlerinin Patolojisi

Özofagus kanserleri patolojik olarak sıklıkla karsinom olup bunlar da büyük oranda skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomdur. Nadir de olsa küçük hücreli karsinom, melanom, adenoid kistik karsinom (Cylindroma) pseudosarkom, lenfoma, karsinosarkom ve metastatik tümörler de özofagus kanserleri içinde yer almaktadır (35,36).

Skuamöz hücreli karsinomlar çoğunlukla özofagusun 1/3 orta kısmında görülür (37). Erken evrede lezyon ince yapıda olduğundan endoskopi sırasında gözden kaçırılabilir (38). Bu nedenle klinik uygulamada sık olarak kullanılsa da Lugol iyodür çözeltisi erken evre lezyonların tespitini kolaylaştırmaktadır. Lugol çözeltisi, glikojen içeren normal skuamöz epiteli tarafından boyanırken malign skuamöz hücreler, genellikle glikojenden yoksun oldukları için boya tutmaz (39). İleri evrede lezyonlar çevre dokuyu infiltrate eden ülser kitle şeklindedir. Skuamöz hücreli karsinomda erken evrede submukoza tutulumu görülür. Özofagustaki lenfatik dokunun mukoza tabakasının hemen altında olmasından dolayı erken evrede hızlı bir şekilde lokal lenf nodu tutulumu görülür. Uzak organ metastazı olarak karaciğer, kemik ve akciğer tutulumu yanı sıra kemik iliği tutulumu da görülmektedir (40).

Özofagus adenokarsinom etyolojisinde yer alan Barret özofagusu nedeni ile erken evrede adenokarsinom tanısı daha sıktır (41). Adenokarsinom sıklıkla gastroözofagial bileşkede görülür ve lezyonlar ülser, nodül veya plak şeklinde olabildiği gibi gözle görülür bir mukozal değişiklik yapmayabilir (42). Adenokarsinom da skuamöz hücreli karsinom gibi erken lenf nodu tutulumu ile seyreder fakat adenokarsinomda farklı olarak çölyak ve perihepatik lenf nodu tutulumu tümörün gastroözofageal bileşkedeki konumu nedeniyle daha sık görülür (43).

Özofagusun diğer tümörleri arasında nöroendokrin tümör, küçük hücreli özofagus kanseri, leiomyosarkom, adenoid kistik karsinom, lenfoma, malign melanom, paget hastalığı ve kaposi sarkomu yer almaktadır.

Nöroendokrin tümörler özofagus kanserleri içinde nadir olarak görülmekle birlikte bu grupta yer alan karsinoid tümörlerde mitoz nadir olarak saptanır. Atipik karsinoid tümörler agresif seyirlidir ve nöroendokrin karsinom olarak da sınıflandırılabilir (44). Hem tipik hem de atipik karsinoidler uzak metastaz yapabilir ve ikisi de primer cerrahi rezeksiyonla tedavi edilebilirler (45).

Tüm primer özofagus kanserlerinin %1'inden daha azını oluşturan özofagus küçük hücreli karsinomu, skuamöz hücreli kanser veya adenokanser ile birlikte bulunabilir. Küçük hücreli özofagus kanserlerinde kısmen kemoterapi yanıtı alınsa da prognozları genel olarak kötüdür (46).

Leiomyosarkom; özofagusta nadir olarak görülen, büyüme hızı yavaş, düşük dereceli malign tümörlerdir. Düz kas kökenli olup özofagusun düz kaslardan oluşan distal 2/3'lük kısmında izlenirler. Leiomyosarkomlarda %35'e ulaşan 5 yıllık yaşam süresi ile erken cerrahi tedavi esastır (47).

Özofagusta hematopoetik malign bir tümörün varlığı, genellikle sistemik bir malign tümör veya mediastinal tümör'e ikincil olarak ortaya çıkar. Özofagusta lenfoma nadir olarak gözlenir; ancak AIDS'li hastalarda özofagusta lenfoma gelişiminde artış mevcuttur (48,49).

Özofagusta izlenen malign melanomlar çoğunlukla metastatiktir. Özofagusun zengin lenfatik ve vasküler yapısı varlığı nedeni ile derideki malign melanomlardan daha kötü prognoza sahiptir (50).

Özofagusun primer malign melanomu Paget hastalığına benzeyen ve yüzeysel yayılma gösterebilen tümördür.

Kaposi sarkomu; AIDS'li hastalarda rastlanılan ve malign özellikler taşıyan bir tümördür. Hastaların yaklaşık %50'sinde gastrointestinal tutulum mevcut olup genellikle mide ve incebağırsaklar etkilenir.

2.5. Özofagus Kanserlerinin Evrelemesi

Özofagus kanserlerinde evreleme hastalığın derecesini belirlemede, tedavi seçiminde ve prognoz tayininde önemli bir yer tutmaktadır. Evreleme; tümör derinliği, lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı olmak üzere ana faktörlere bağlı olarak yapılır.

T (Tümörün İnvazyon Derinliği): Tümörün özofagusun mukoza, submukoza, muskularis propria ve adventisya tabakalarına invazyonuna göre yapılan evrelemedir. Cerrahi olarak rezektabilite durumu tümörün komşu yapılara olan invazyonun derecesine göre belirlenir (Tablo 1) (51).

N (Lenf Nodu Tutulumu): Özofagusun primer tümörünün anatomik olarak var olduğu bölgeyi drene eden lenf nodları, bölgesel lenf nodları olarak adlandırılır ve NCCN yeni evreleme sisteminde N kategorisinde bölgeden ziyade metastatik lenf nodu sayısı önemlidir (Tablo 1) (51).

M (Uzak Metastaz): komşuluk ve bölgesel olmayan lenf nodlarına yayılım uzak metastaz olarak kabul edilir ve özofagus kanserinde en sık karaciğer metastazları görülür (Tablo 1) (51).

Tablo 1. Özofagus kanserinde TNM evrelemesi.

Primer tümör (T),		Skvamöz hücreli karsinom ve Adenokarsinom
T kategorisi	T kriterleri	
Tx	Primer tümörün değerlendirilmemesi	
T0	Primer tümör bulgusu yok	
Tis	Yüksek dereceli displazi	
T1	Tümörün lamina propria, muscularis mukoza ya da submukoza invazyonu	
T1a*	Tümör lamina propria veya muscularis mukozaya invaze	
T1b*	Tümör submukozaya invaze	
T2	Tümör muskularis propria invaze	
T3	Tümör adventisya invaze	
T4	Tümör komşu yapıları invaze	
T4a*	Tümör plevra, perikard, azigos veni, diyafram veya peritona invaze	
T4b*	Tümör aort, vertebra gövdesi veya trakea gibi diğer yapılara invaze	
Bölgesel Lenf Nodları (N)		
N kategorisi	N kriterleri	
Nx	Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N1	1-2 Bölgesel lenf nodu metastazı var	
N2	3-6 Bölgesel lenf nodu metastazı var	
N3	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı var	

Tablo 1'in devamı arka sayfadadır.

Tablo 1 (devamı). Özofagus kanserinde TNM evrelemesi.

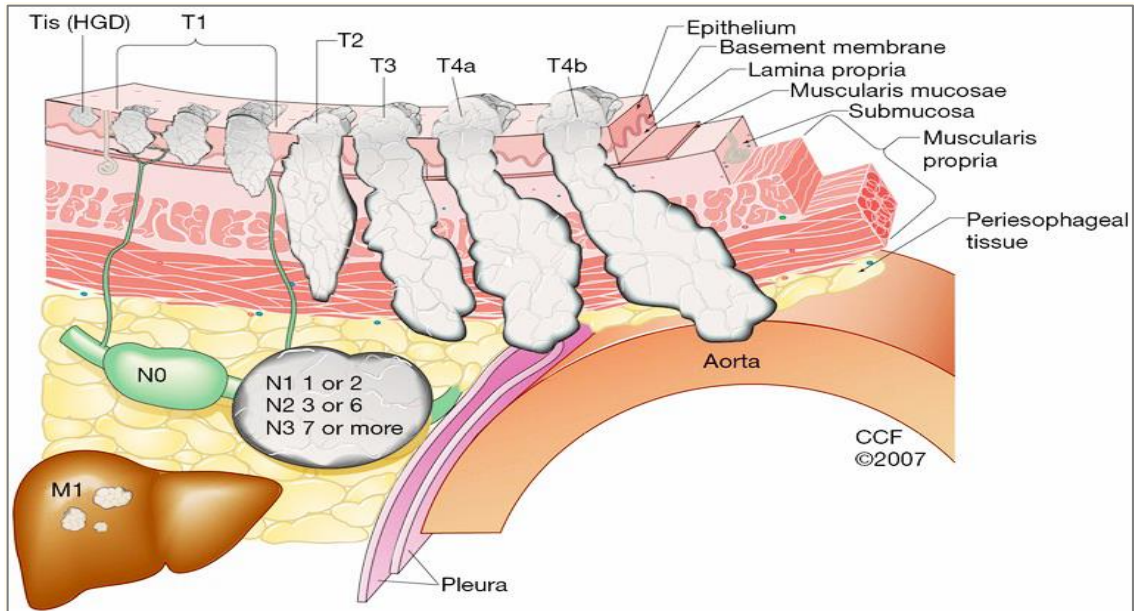
Uzak Metastaz (M)	
M kategorisi	M kriterleri
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
Adenokarsinom G Kategorisi	
GX	Farklılaşma değerlendirilemez
G1	İyi diferansiye.
G2	Orta derece diferansiye.
G3 †	Kötü diferansiye.
Skuamöz hücreli karsinom G kategorisi	
GX	Farklılaşma değerlendirilemez
G1	İyi diferansiye.
G2	Orta derecede diferansiye.
G3 ‡	Kötü diferansiye.
Skuamöz hücreli karsinom L kategorisi ***	
LX	Konum bilinmiyor
Üst	Servikal özofagus, azygos ven alt sınırına
Orta	Azygos ven alt sınırını alt pulmoner ven alt sınırına
Alt	Özofagogastrik bağlantı da dahil olmak üzere alt pulmoner venin mideye alt sınırı

* : alt kategoriler;

† : "kötü diferansiye" kanserlerin daha fazla test edilmesi halinde glandüler bir bileşen ortaya çıkarsa, adenokarsinom G3 olarak sınıflandırılır;

‡ : " kötü diferansiye " kanserlerin daha fazla test edilmesi, skuamöz bir hücre bileşenini ortaya çıkarırsa veya başka bir testten sonra farklılaşmamış kalırsa, skuamöz hücreli karsinom G3 olarak sınıflandırılır;

*** : yer, özofagus tümörü merkez üssü tarafından tanımlanır.



Şekil 2. Özofagus kanserlerinin invazyon gösterimi (Mehta ve ark., 2017).

Klinik Evreleme (c TNM): Özofagus kanserinde tedavi seçiminde klinik evre en önemli kriter olup çoğunlukla histopatolojik veriler olmadan radyolojik verilere dayanarak yapılmaktadır (Tablo 2) (51).

Tablo 2. Özofagus kanserinde klinik evreleme (cTNM).

	cT	cN	cM
Skuamöz hücre karsinom			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0-1	M0
II	T2	N0-1	M0
	T3	N0	M0
III	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
IVA	T4	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	n0-3	M1
Adenokarsinom			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0
	T3-4a	N0-1	M0
IVA	T1-4a	N2	M0
	T4b	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1

Patolojik Evreleme (pTNM): NCCN 8 TNM evrelemesinde adenokarsinom evre alt grupları 10'a çıkarılmış olup p Evre 0'da sadece yüksek grade displaziye yer verilmiştir (Tablo 3) (51).

Tablo 3. Özofagus kanserinde patolojik evreleme (pTNM).

	pT	pN	pM	pGrade	pLocation
Skuamöz hücre karsinom					
0	Tis	N0	M0	N / A	Hiç
IA	T1a	N0	M0	G1, X	Hiç
IB	T1b	N0	M0	G1, X	Hiç
	T1	N0	M0	G2-3	Hiç
	T2	N0	M0	G1	Hiç
IIA	T2	N0	M0	G2-3, X	Hiç
	T3	N0	M0	Hiç	Alt
	T3	N0	M0	G1	Üst / orta
IIB	T3	N0	M0	G2-3	Üst / orta
	T3	N0	M0	X	Hiç
	T3	N0	M0	Hiç	X
	T1	N1	M0	Hiç	Hiç
IIIA	T1	N2	M0	Hiç	Hiç
	T2	N1	M0	Hiç	Hiç
IIIB	T4a	N0-1	M0	Hiç	Hiç
	T3	N1	M0	Hiç	Hiç
	T2-3	N2	M0	Hiç	Hiç

Tablo 3'ün devamı arka sayfadadır.

Tablo 3 (devamı). Özofagus kanserinde patolojik evreleme (pTNM).

	pT	pN	pM	pGrade	pLocation
Skuamöz hücre karsinom					
IVA	T4a	N2	M0	Hiç	Hiç
	T4b	N0-2	M0	Hiç	Hiç
	T1-4	N3	M0	Hiç	Hiç
IVB	T1-4	n0-3	M1	Hiç	Hiç
Adenokarsinom					
0	Tis	N0	M0	N / A	
IA	T1a	N0	M0	G1, X	
IB	T1a	N0	M0	G2	
	T1b	N0	M0	G1-2, X	
IC	T1	N0	M0	G3	
	T2	N0	M0	G1-2	
IIA	T2	N0	M0	G3, X	
IIB	T1	N1	M0	Hiç	
	T3	N0	M0	Hiç	
IIIA	T1	N2	M0	Hiç	
	T2	N1	M0	Hiç	
IIIB	T4a	N0-1	M0	Hiç	
	T3	N1	M0	Hiç	
	T2-3	N2	M0	Hiç	
IVA	T4a	N2	M0	Hiç	
	T4b	N0-2	M0	Hiç	
	T1-4	N3	M0	Hiç	
	T1-4	N0-3	M1	Hiç	

Neoadjuvant Tedavi Sonrası Evreleme (yp TNM): Neoadjuvant Kemoterapi / Kemoradyoterapi (KT/KRT) sonrasında yapılan cerrahi rezeksiyonlarda sağkalım oranlarının artması 8. Evrelemede ayrı bir evrelemenin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu evrelemede grade evrelemeye dahil edilmemiş, gruplara her iki histolojik tip için de benzer oluşturulmuştur (Tablo 4) (51).

Tablo 4. Özofagus kanserinde neoadjuvant tedavi sonrası evreleme (yp TNM).

	ypT	ypN	ypM
I	T0-2	N0	M0
II	T3	N0	M0
IIIA	T0-2	N1	M0
IIIB	T4a	N0	M0
	T3	N1-2	M0
	T0-3	N2	M0
IVA	T4a'ya	N1-2, X	M0
	T4b	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	n0-3	M1

X, tanımlanmadı.

2.6. Özofagus Kanserinde Klinik

Özofagus kanseri erken evrelerde asemptomatik olup genellikle fizik muayene normaldir. Erken evrede başka sebeplerle yapılan endoskopi ile teşhis konulabilir (52).

Tümörün özofagus lümenini büyük ölçüde tıkaması sonrası şikayetler ortaya çıkmaktadır. İlerleyen dönemlerde tümörün yerleşim yeri, bölgesel veya uzak metastaz varlığına göre farklı semptomlar görülebilmektedir.

Özofagus kanserinde sıklıkla görülen belirti yutma güçlüğüdür(disfaji). Fakat disfaji değişken özellik göstermektedir. Zaman zaman kendiliğinden geçip tekrarlar. Disfaji şikâyeti başlangıçta katı gıdalara karşı olsa da hastalığın ilerleyen seyrinde sulu gıdalarda da ortaya çıkmaktadır. Yutma güçlüğü'nün seviyesi tümörün lokalizasyonuna göre değişmektedir. Özofagusun Fizyolojik darlık bölgelerinde yer alan tümörlerde disfaji şikâyeti daha erken ortaya çıkar (53).

Özofagus kanserlerinin bir diğer belirtisi ise yutma sırasında göğüste oluşan ağrıdır (odinofaji). Gıdaların darlık alanlarından geçişte özofagus lümenine sürtünmesiyle göğüste yanma şikâyeti ortaya çıkar. Zaman geçtikçe tümör yüzeyinde ülser alanları genişir ve ağrının şiddeti artar. Özofagus lümenindeki darlık alanlarında biriken gıdaların çıkarılmasıyla (regürjitasyon) hasta rahatlar (54,55).

Zamanla tümör üzerinde gelişen ülserler perfore olabilir. Perforasyon sonrası tümör ile çevre dokularla arasında fistül oluşabilir. Fistülleşme; sıklıkla trakeaya ve bronşlara, nadir de olsa mediastene ve plevra boşluğuna olabilir.

Çevre dokulardaki büyük damarın tutulumu ile ciddi kanamalar görülebilir. N. larengeus rekürrens tutulumu sonrası hastalarda ses kısıklığı oluşabilir (55,56).

Özofagus kanserinin ileri evresinde hepatomegali, supraklavikular adenopati, supraklavikular lenf nodlarının brakial pleksusa basısı ve süperior vena kava sendromu, metastazlara bağlı kemik ağrıları, frenik sinir tutulumuna bağlı diyafragma paralizisi görülebilir (57).

2.7. Özofagus Kanserinde Teşhis

Özofagus kanserleri erken evrede asemptomatik seyretmekte olup ilerleyen dönemde lümenin daralması sonucu disfaji şikayetleri oluşturur. Özofagus kanseri şüphesi durumunda başlıca uygulanacak işlemler;

1. **Anamnez:** Kapsamlı bir anamnez ve semptomların dikkatli değerlendirilmesi özofagus kanseri tanısında önemli bir yer tutmaktadır.
2. **Tam kan sayımı, detaylı biyokimya:** Hastalığın seyri sırasında kanamaya bağlı mikrositer anemi, beslenme zorluğu nedeni ile serum albümin düşüklüğü sık görülür. Metastazlara bağlı alkalen fosfataz düzeyinde artma ve bilirubin seviyesinde hafif yükselme ve bazı olgularda (%15-30) hiperkalsemi görülmektedir. Özofagus kanserine spesifik herhangi bir tümör markırı yoktur.
3. **Akciğer Grafisi:** Özofagus kanserinin seyri sırasında akciğer metastazı sık görülür. Ayrıca kitlenin pasaj geçişine engel olması nedeni ile aspirasyon pnömonisi, fistül, abse veya perforasyon da görülmektedir. Çekilen grafide azigo-özofageal hatta yana kayma, mediasten genişlemesi, özofagusta hava sıvı seviyeleri, retro-trakeal çizginin kalınlaşması ve trakeanın yer değiştirmesi görülebilir.
4. **Çift kontrastlı özofagogram:** Lezyonun yeri, uzunluğu ve mide hakkında bilgi veren bir çekim yöntemidir. Oral kontrast verilmesi ile görüntü elde edilir. Özofagusun lümeninde oluşan striktürler, webler, ülserler gibi lezyonların görüntülenmesini sağlar.
5. **Endoskopi ve biyopsi:** Özofagus kanseri şüphesinde mutlak yapılması gereken işlemdir. Disfaji şikayeti olan olgularda endoskopi lezyonun görülmesi ve biyopsi alınması için olanak sağlar. İşlem sırasında lezyon; erozyon, ödemli ve kızarıklık bir alan, polip ya da mukozadan hafif kabarık bir kitle şeklinde görülür. Bu lezyonlar endoskopi sırasında vital boyalar kullanılarak boyanabilir. Böylece lezyondan biyopsi alınma şansını artırır.

6. **Bilgisayarlı Tomografi:** Özofagus kanserlerinin asemptomatik olması nedeniyle metastaz riski yüksektir. Çevre doku ve uzak metastaz varlığı hakkında bilgi verir.
7. **18FDG-PET:** Metastaz hakkında bilgi veren bir diğer görüntüleme yöntemi olan PET_CT, bölgesel lenf nodu tutulumunu göstermede BT den üstündür. Hastalığın seyri sırasında erken evrede yapısal anormallikler oluşmadan gösterebilir.
8. **Endoskopik ultrason (EUS):** Lezyonun derinliği, komşu organlara infiltrasyonu ve bölgesel lenf bezleri ile ilişkisini göstermede önemli rol oynar. Lenf bezinin yüzeyi, kenar yapısı hakkında bilgi verir ve gerekli durumlarda biyopsi alınmasına olanak sağlar. Bu sayede doğru bir TNM evrelemesi yapılabilir (58,59,60).

2.8. Özofagus Kanserinde Tedavi

Özofagus kanserinde tedavi cerrahi, kemoterapi, radyoterapi veya bu tedavilerin kombinasyonlarından oluşmaktadır. Tedavi seçiminde hastalığın evresi, uzak organ metastaz varlığı, hastanın yaşı ve genel durumu gibi birçok etken rol almaktadır. Hastalarda cerrahi tedavinin ve radyoterapinin kür temin edemediği durumlarda kombine tedaviler seçilebilir. Özofagus kanserinde tümörün lokalizasyonu ve boyutuna bağlı olarak yutma güçlüğü olması durumunda palyasyon tedavisi kürden daha önemli olabilir.

Cerrahi tedavi seçiminde tümörün lokalizasyonu önemlidir. Özofagus 1/3 alt bölümündeki tümörlerin cerrahi tedavide kür şansı yüksektir. Tümörün lokalizasyonu dışında invazyon derinliği ve boyutu cerrahi tedavi seçimini etkileyen diğer etmenlerdir. Çevre dokuya invaze ve metastatik özofagus kanseri varlığında cerrahi tedavi yerine diğer tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Özofagus kanserinde tedaviyi belirleyen diğer etmenler hastanın yaşı ve genel durumudur. Senil ve kaşektik hastalarda cerrahi tedavi ve radyoterapinin morbidite ve mortalite oranı yüksektir. Hastada mevcut diğer sistemik hastalıklar da tedavi sürecini etkilemektedir.

2.8.1. Evre spesifik tedavi

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) önerilerine göre yüksek dereceli displazi, T1a ve T1b tümörler için endoskopik tedavi seçeneklerinden biri (endoskopik mukozal rezeksiyon, endoskopik submukozal diseksiyon ve / veya ablasyon) tercih edilmelidir; ancak multifokal yerleşimli yüksek dereceli displazilerde endoskopik rezeksiyon sonrası rezidüel doku varlığında ablasyon tedavisi gerekebilir.

Nodüler ve geniş tutulumlu yüksek dereceli displazilerde ve pT1a adenokarsinomlu hastalarda endoskopik rezeksiyon yerine özofajektomi tedavisi endikedir. Özofajektomi tedavisinde transhiatal, transtorasik veya minimal invaziv bir yaklaşım kullanılabilir ve mide rekonstrüksiyonu tercih edilir. Bu hastalarda postoperatif beslenme desteği için jejunostomi önerilmektedir.

Submukoza (T1b) ve daha derin invazyonlu tümörler için özofajektomi tedavisi seçilebilir.

Skumöz hücreli özofagus kanserinde (servikal yerleşimli tümörler hariç) lenf nodu pozitif T1b ve lokal ileri rezektabl tümörlerde (T2-T4a, herhangi bir bölgesel lenf nodu tutulumu pozitif) birincil tedavi seçenekleri preoperatif kemoradyoterapi veya özofajektomidir. Servikal yerleşimli skuamöz hücreli lenf nodu pozitif T1b özofagus kanserinde ise definitive kemoradyoterapi önerilebilir.

Özofagus adenokarsinom lenf nodu pozitif T1b, ve lokal olarak ileri rezektabl tümörlerde (T2-T4a, herhangi bir bölgesel N) ise preoperatif kemoradyasyon tercih edilirken definitive kemoradyasyon sadece cerrahi şansı olmayan hastalar için endikedir.

Neoadjuvan tedavi almamış ve rezidüel doku kalmamış özofagus adenokarsinom hastalarında postoperatif floropirimidin bazlı kemoradyasyon endikedir. Benzer tedavi Tis, T3-T4 tümörleri, lenf nodu pozitif T1-T2 tümörleri ve yüksek riskli T2, N0 tümörleri olan hastalar için de seçilebilir.

Cerrahi seçeneği olmayan tüm T4b hastalarda ise definitive kemoradyoterapi tercih edilir (61).

2.8.2. Cerrahi tedavi

Özofagus kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık yüzde 40'ı tanı anında potansiyel olarak rezeke edilebilir hastalığa sahip olmasına rağmen cerrahi tedavi erken evre özofagus kanserleri için standart tedaviyi oluşturmaktadır. Yapılan güncel çalışmalarda sadece cerrahi tedavi için beş yıllık sağkalım oranının yüzde 15-20 olduğu bildirilmektedir (63,64)

Özofagus kanser evrelemesinde T1N0M0 VE T2N0M0 hastalarda başlangıç tedavisi olarak T1a da endoskopik mukozal rezeksiyon önerilse de özofajektomi tercih edilmektedir. Tümör dokusunda perforasyon, trakea invazyonu, kalp, karaciğer, beyin, kemik ve akciğer gibi uzak organ metastaz varlığı cerrahi tedavi şansını ortadan kaldırır (65).

Özofagus kanseri cerrahi tedavisinde birden fazla seçenek vardır. Tümörün lokalizasyonu, evresi, uzunluğu, hastanın komorbidite durumu cerrahi yöntem seçimini belirler. Seçilen yöntem ne olursa olsun amaç; tümör dokusunun yeterli oranda çıkarılması, lenf nodu diseksiyonu ve uygun yöntemle rekonstrüksiyonudur (66).

Cerrahi tedavi sonrası yaklaşık %40 hastada komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Büyük oranda atelektazi, plevral efüzyon ve pnömoni gibi solunum komplikasyonları ve kardiyak aritmiler, miyokard enfarktüsü gibi kardiyak komplikasyonlar görülür. Daha az sıklıkta ise septik komplikasyonlar görülmektedir (67).

2.8.3. Primer radyoterapi

Radyoterapi tedavisi; cerrahi öncesi tümör boyutlarının küçültülmesi için neoadjuvan tedavi olarak ve cerrahi sonrası rezidüel dokuyu yok etmek için adjuvan tedavi olarak kullanılabilir. Özofagus kanserli hastalarda sıklıkla gözlenen yutma güçlüğü, kanama ya da ağrı gibi semtomları azaltmak için de radyoterapi palyatif olarak uygulanabilir.

Primer radyoterapi geçmişte özofagus kanserli hastalarda tümörün lokal kontrolü için tercih edilen bir tedavi yöntemi olmasına karşın toksite riski mevcuttu. Günümüz teknolojisi ile geliştirilen radyasyon teknikleri sayesinde geçmiş yıllara oranla daha uygun toksite değerleri elde edilmiştir. Geliştirilen radyasyon tekniklerinin başarısı

özofagus skuamöz hücreli kanser tanısı alan hastalardan oluşan bir çalışmada gösterilmiştir. 269 hastadan oluşan bu çalışmada cerrahi tedavinin primer radyoterapi ile anlamlı farkı görülmemiştir (68).

Azalan radyasyon toksitesine rağmen radyoterapi kombine kemoterapi kombinasyon tedavilerinde daha iyi sonuç vermiştir (69)

Tek başına radyoterapinin preoperatif ve postoperatif faydası yoktur bu yüzden radyoterapi kombine tedavilerde tercih edilmelidir (70).

EVRE IVb özofagus kanseri hastalarda obstrüksiyon varlığında palyatif radyoterapi düşünülebilir. Radyoterapi sadece postoperatif rezidüel lezyonları olan ve tedavi edilmeyen hastalarda değil, aynı zamanda uzak metastazı olmayan postoperatif rekürrensli hastalarda da kullanılabilir.

2.8.4. Primer kemoterapi

Kemoterapi; ileri evre skuamöz hücreli özofagus kanseri tanısı alan hastalarda cerrahi tedavi ve radyoterapiye göre daha uygun bir tedavi seçeneği olsa da uzun süreli takiplerde her iki histolojik tipte hastalar arasında fark görülmemiştir (71).

Kemoterapiler tek başına özofagus kanserinde küratif değildir, kür amaçlı kullanımlarda radyoterapi ile birlikte kullanılması önerilmektedir.

Tek ajanlı kemoterapi ileri hastalık varlığında %15-20 kısa süreli cevap vermiştir. Buna karşı kombine kemoterapide cevap oranı %15-80 olarak saptanmıştır.

Özofagus kanserinde birinci basamak kemoterapi için genellikle platin ajan içeren iki ilaçlı sitotoksik rejimler tercih edilir. İkinci basamak ve daha sonraki tedavi seçeneklerinde HER2'yi aşırı eksprese eden metastatik adenokarsinom için vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) reseptörünü veya trastuzumabı hedeflemek için tek ajanlar (örn. Taksanlar) veya moleküler terapi seçilebilir (61).

2.8.5. Primer kemoradyoterapi

Özofagus kanserleri tedavi seçiminde evreleme önemli olup; erken evreler tek başına cerrahi ile tedavi edilirken, lokal ileri evre tümörlerde kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi modalitelerin birlikte kullanıldığı tedavi yöntemleri tercih edilmektedir.

Cerrahi öncesi kemoterapi ve radyoterapinin amacı, tümör boyutunu azaltmak, küratif rezeksiyon şansını arttırmak ve uzak metastaz riskini ortadan kaldırmaktır. Neoadjuvant KRT'yi takiben cerrahi en iyi sağkalımları verdiği için birçok merkezde tercih edilen tedavi yaklaşımı haline gelmiştir (71).

Neoadjuvan kemoradyoterapi, sadece lokal terapi veya cerrahiden daha iyi sağkalım ile ilişkili görünmektedir (72).

Neoadjuvan tedavi, radyoterapi (yaklaşık 45 Gy) ve sisplatin ve 5-florourasil ile kemoterapiden oluşur. Radyoterapi tümör bölgesinde lokal olarak etki ederken, kemoterapi zaten yayılmış tümör hücreleri üzerinde etki eder. Bu kombinasyon terapisi genellikle 45 günlük bir süre boyunca uygulanır; özofagus rezeksiyonu yaklaşık 4 haftalık bir aradan sonra yapılır (61).

Servikal özofagus yerleşimli tümörler daha çok ESCC'dir ve cerrahi girişim total larenjektomiye de içerecek şekilde yaşam kalitesini de etkileyen zor bir cerrahi olması nedeniyle primer KRT ön plandadır.

Toraksik yerleşimli tümörlerde multimodal tedavi iyi seçilmiş hastalarda genel sağkalım oranlarındaki düzelme göz önüne alınarak ilk tercih edilen tedavi yaklaşımıdır.

Özofagus alt uç tümörleri daha çok adenokarsinom histolojisindedir. EAC hastalarında yapılan çalışmalarda üçlü kombine tedavinin tek başına cerrahiye nazaran hem R0 rezeksiyon oranını arttırdığı hem de medyan sağkalım oranlarını uzattığı görülmüş ve yeni bir standart tedavi oluşturmuştur (74).

Tüm özofagus bölge tümör lokalizasyonu ve histolojisine bakılarak primer KRT'nin daha çok servikal yerleşimli ve inoperable tümörlerde yer bulduğu, orta ve alt uca indikçe üçlü tedavinin en uygun seçenek olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (74). Metastatik özofagus kanserlerinde genel olarak klinik çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış

olan ajanlar arasında sisplatin, 5-florourasil, kapesitabin, okzaliplatin, irinotekan ve taksanlar yer almaktadır. Bu ajanlar dışında özofagus alt uç/ GÖB adenokarsinomlarında unrezektable ve metastatik hastalarda immünohistokimyasal ve FISH (floresan in situ hibridizasyon) testi sonucu “HER-2 pozitif” olanlarda palyatif sistemik tedaviye transtuzumab eklenmesi ek fayda sağlamaktadır (73,74).

Definitive kemoradyoterapi, cerrahi adayı olmayan hastalar için makul bir yaklaşımdır. SCC ve endoskopik olarak belgelenmiş tam yanıt veren potansiyel cerrahi adayı olan hastalar için kesin kemoradyoterapi de bir seçenektir. Bununla birlikte, nonoperatif tedavi cerrahi morbidite ve mortalite risklerinden kaçınırken, bu fayda, rezeksiyon olmadan düşük bölgesel kontrol olasılığına karşı tartılmalıdır. Eğer kesin kemoradyoterapi seçilirse, kemoterapi rejimi cisplatin / FU veya paklitaksel / FU olabilir (75).

Cerrahi seçeneği olmayan hastalar definitive kemoradyoterapi için değerlendirilmelidir. Kemoradyoterapi tedavisi için uygun olan hastalarda 50-50.4 Gy radyoterapiye eş zamanlı kemoterapi tedavisi seçilebilir. Aynı zamanda definitive kemoradyoterapi cerrahiyi reddeden hastalarda da tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (61).

Lokal ileri ve metastaik özofagus kanserinde sistemik tedavi; hastanın komorbitesi, performans skoru ve tedavi tercihine göre belirlenir. Sistemik tedavideki amaç semptomları hafifletmek, yaşam kalitesini arttırmak ve sağkalımı uzatmaktır. Sistemik tedavi seçimi olarak düşük toksite nedeni ile ikili sitotoksik ilaç rejimleri seçilmektedir. Üçlü sitotoksik ilaç rejimleri ise toksite riski içermektedir.

2.8.6. Erken evre hastalıkta endoskopik tedavi

Endoskopik mukozal rezeksiyon, erken evre özofagus kanserlerinde (Tis ve T1) tercih edilebilir. 2003 yılında yapılan ve 72 hasta içeren bir çalışmada komplikasyon gelişmeden mukozal rezeksiyon yapılmış hastaların yarısında yan bölgede rezidü doku kalmasına rağmen tekrarlayan endoskopik tedavilerle %97 oranında komplet rezeksiyon sağlanmış (76).

2.8.7. İleri evre hastalıkta endoskopik palyasyon

Özofagus kanseri tanısı alan hastaların büyük çoğunluğu tanı anında cerrahi tedaviye uygun değildir ve bu hastalarda disfaji palyasyonu önem arz eder. Bu hastalarda disfaji şikâyetinin cerrahi olarak düzeltmek mortalite ve morbidite oranını artırır. Disfaji tedavisinde endoskopik olarak metal stent yerleştirmek hastanın beslenmesine olanak sağlar (77).

Disfaji şikâyetini düzeltmek için endoskopik lazer tedavisi, foto dinamik tedavi, bipolar elektrokoagülasyon, endoskopik dilatasyon (mekanik veya pnömotik), enjeksiyon tedavisi (saf alkol) denenebilir. Hastaların beslenmesini sağlamak için özofageal protezler (kendiliğinden genişleyen metalik stentler) ve gastrostomi uygulanabilir (78).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma popülasyonu: Çalışmaya 2004-2019 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Medikal Onkoloji Kliniğine SHÖK tanısı ile takip ve tedavisi yapılan hastalar retrospektif olarak alındı.

Çalışmaya SHÖK dışındaki histolojik alt tipler, 18 ve altındaki hastalar, Opere olmamış hastalar, birden fazla malignitesi olan hastalar ve verilerine ulaşılamayan hastalar alınmadı. Çalışmaya verilerine eksiksiz ulaşılabilen uygun 107 hasta alındı.

Veriler: Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet, yaş, komorbiditeler (diyabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, kronik iskemik kalp hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı), başvuru semptomu (obstrüksiyon, disfaji, karın ağrısı, kilo kaybı), Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru (ECOG - PS), tümör lokalizasyonu, Tümör gradı, Klinik evre (Lenf nodu pozitif veya negatif), NAKRT durumu, NAKRT de verilen rejim (Karboplatin-paklitaksel ve Sisplatin-5-Flourourasil), NAKRT yanıtı ,NAKRT nedenli grad 3-4 yan etki gelişimi, Patolojik evre, Adjuvan tedavi ve rejimi (5-Flourourasil-kalsiyum folinat, Karboplatin-paklitaksel ve Sisplatin-5-Flourourasil), Nüks gelişimi ve nüks lokalizasyonu, Son durum verisi (exitus veya hayatta olması) yazılı arşiv dosyalarından elde edildi. Hastalar tedavi öncesi yapılan toraks +batın tomografisi ve PET – CT sonuçlarına göre klinik evrelendirmesi yapıldı.

NAKRT ile tedavi edilen hastalara Radyoterapi 1,8 Gy fraksiyon başına 23-28 fraksiyonda toplamda 41,4-50,4 GY verilmişti. Eş zamanlı olarak Karboplatin (AUC2) ve Paklitaksel (50 mg/m²) dozunda veya sisplatin (75-100 mg/m²) 1. gün ve 5-Flourourasil 1000mg/m² 1-4. günler 28 gün ara ile verilmişti. Adjuvan tedavi verilen hastalara Karboplatin (AUC2) ve Paklitaksel (75-80 mg/m²) dozunda, sisplatin (75-100 mg/m²) 1. gün ve 5-Flourourasil 1000mg/m² 1-4. günler 28 gün ara ile verilmişti.

Hastalar ECOG PS durumuna göre 0-1 ve 2-3 olarak gruplandırıldı. Tümör lokalizasyonu üst (1/3), orta (2/3) ve alt (3/3) olarak gruplandırıldı. Tümör gradı, iyi (I), orta (II) ve kötü differansiye (III) olarak gruplandırıldı. NAKRT yanıtı olarak Tam, parsiyel ve stabil-zayıf olarak gruplandırıldı. Genel sağkalım (GSK), tanı anından ölüm tarihi veya son görülme tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences 22.0 for Windows software (Armonk NY, IBM Corp. 2013) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişken normal dağılım koşulunu sağladığında Student t Testi, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Gruplarda oranların karşılaştırılması Ki Kare Analizi ile yapıldı. Koşulların sağlanamadığı durumlarda Monte Carlo simülasyonu uygulandı. Sağ kalım Analizleri Kaplan Meier Analizi ile yapıldı. Belirleyici faktörler Cox Regresyon Analizi ile incelendi. Univariate analizde $p < 0,150$ olan değerler ile Backward stepwise modeli kullanıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Etik kurul izni: Bu çalışma Helsinki bildirgesine uygun olarak yapıldı ve Yüzüncü Yıl Üniversitesi Etik Kurulu tarafından incelendi ve onaylandı (2019/18-13).

4. BULGULAR

Çalışmaya 38 (34.5%) erkek ve 72 (%65.5) kadın olmak üzere 110 hasta alındı. Hastaların ortanca yaşı 54 yıl (26,77) idi. Komorbidite olarak 14 (%12.7) hastada hipertansiyon, 4 (%3.6) hastada diyabet, 4 (%3.6) hastada kronik iskemik kalp hastalığı ve 4 (%4.6) hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı mevcuttu. 30 (%27.3) hastada sigara kullanım öyküsü mevcuttu. 18 (%16.4) hastada tanı anında obstrüksiyon, 104 (94.5%) hastada disfaji, 15 (%13.9) hastada karın ağrısı ve 24 (%22.2) hastada kilo kaybı vardı. 2 (%1.9) hastanın ECOG PS 3 idi (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların klinik ve demografik verileri.

		N	%
Cinsiyet	Erkek	38	34.5
	Kadın	72	65.5
Yaş	Median (Min-Max)	54 (26-77)	
Komorbiditeler	HT	14	12.7
	DM	4	3.6
	İKH	4	3.7
	KOAH	5	4.6
Sigara	Yok	80	72.7
	Var	30	27.3
Başvuru Semptomu	Obstüksiyon	18	16.4
	Disfaji	104	95.4
	Karın Ağrısı	15	13.9
	Kilo Kaybı	24	22.2
ECOG PS	0	53	50.5
	1	46	43.8
	2	4	3.8
	3	2	1.9
Lokalizasyon	2/3	73	66.4
	3/3	37	33.6
Grad	İyi	17	16.7
	Orta	69	67.6
	Kötü	16	15.7
Klinik Evre	Lenf Nodu Negatif	71	64.5
	Lenf Nodu Pozitif	39	35.5
NAKRT	NAKRT Sonrası Cerrahi	35	31.8
	NAKRT' siz Cerrahi	75	68.2
Neadj Krt Rejim	Karboplatin+Paklitaksel	28	80.0
	Sisplatin+5 Florourasil	7	20.0
Neoadj Yanıt	Tam	15	42.9
	Parsiyel	13	37.1
	Stabil- Zayıf	7	20.0
Patolojik Evre	1	30	27.3
	2	45	40.9
	3	35	31.8

Tablo 5'in devamı arka sayfadadır.

Tablo 5 (devamı). Hastaların klinik ve demografik verileri.

		N	%
Adjuvan kemoterapi	Yok	82	79.6
	Var	21	20.4
	Sisplatin-5-Flourourasil	15	13.6
	Karboplatin-paklitaksel	6	5.4
Nüks	Yok	74	67.3
	Var	36	32.7
Nüks Yeri	Lokal	10	27.8
	Akciğer	3	8.3
	Karaciğer	13	36.1
	Uzak Lenf Nodu	10	27.8
Son Durum	Exitus	36	32.7
	Yaşayan	74	67.3

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

PS : Performans skoru

NAKRT: Neoadjuvan kemoradyoterapi

Primer tümör lokalizasyonu olarak 73 (%66.4) hasta orta özefagus (2/3), 37 (%33.6) hasta distal özefagus (3/3) lokalizae idi. İyi grade 17 (%16,7), orta grade 69 (%67,6) ve kötü grade 16 (%15,7) hasta mevcuttu. Klinik evre olarak lenf nodu negatif 71 (%64,5) hasta, lenf nodu pozitif 39 (%35,5) hasta vardı. Hastaların 75 (%68.2) i tanı sonrası direkt cerrahi tedaviye yönlendirilmiş olup 35 (%31.8) i neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahiye alınmış. Neoadjuvan kemoradyoterapi alan hastaların 28 (%80.0) i haftalık karboplatin (AUC2)+paklitaksel (50mg/m2) rejimi(CP), 7 (%20.0) i ise 28 gün ara ile cisplatin (75 mg/m2 1 . gün)+ 5-Flourourasil (1000mg/m2 1-4. Günler arası) (CF) rejimi kullanılmıştı. 15 (%42.9) hastada tam neoadjuvan kemoradyoterapi yanıtı gözlenirken 13(%37.1) hastada parsiyel yanıt gözlendi. Neoadjuvan kemoradyoterapi alan 7 (%20.0) hastada ise tedavi yanıtı stabil-zayıftı. Evrelerine göre bakıldığında, 30 (%27.3) hasta patolojik evre I, 45 (%40.9) hasta patolojik evre II, 35 (%31.8) hasta patolojik evre III tü. Adjuvan kemoterapi alan hasta sayısı 21(%20.4) olup 15 (%13,6) hasta sisplatin (75 mg/m2 1 . gün)+ 5-Flourourasil (1000mg/m2 1-4. Günler arası) (CF) rejimi,6 (%5.4)hasta haftalık karboplatin (AUC2)+paklitaksel (50mg/m2) rejimi(CP) tedavisi aldı. Takip boyunca 74 (%67.3) hastada nüks olmazken 36 (%32.7) hastada nüks gözlendi. Lokalizasyon olarak lokal nüks saptanan 10 (27.8%) hasta, akciğerde nüks saptanan 3 (%8.3) hasta, karaciğerde nüks saptanan 13 (%36.1) hasta ve

uzak lenf nodu tutulumu gözlenen 10 (%27,8) hasta oldu. Son durum olarak 74 (%67.3) hasta yaşayan, 36 (%32.7) hasta exitus olarak tespit edildi (Tablo 5).

NAKRT ile tedavi edilen hastaların 5 (%14.3) inde grad 3-4 nötropeni, 1 (%2.9) inde grad 3-4 anemi, 4 (%11.4) ünde grad 3-4 trombositopeni, 2 (%5,7) sinde grad 3-4 hepatik toksite gözlemlendi (Tablo 6).

Tablo 6. NAKRT ile tedavi edilen hastalarda yan etki profili.

		N	%
Grad 3-4 nötropeni	Yok	30	85.7
	Var	5	14.3
Grad 3-4 anemi	Yok	34	97.1
	Var	1	2.9
Grad 3-4 trombositopeni	Yok	31	88.6
	Var	4	11.4
Grad 3-4 hepatik toksisite	Yok	33	94.3
	Var	2	5.7

NAKRT: Neoadjuvan kemoradyoterapi.

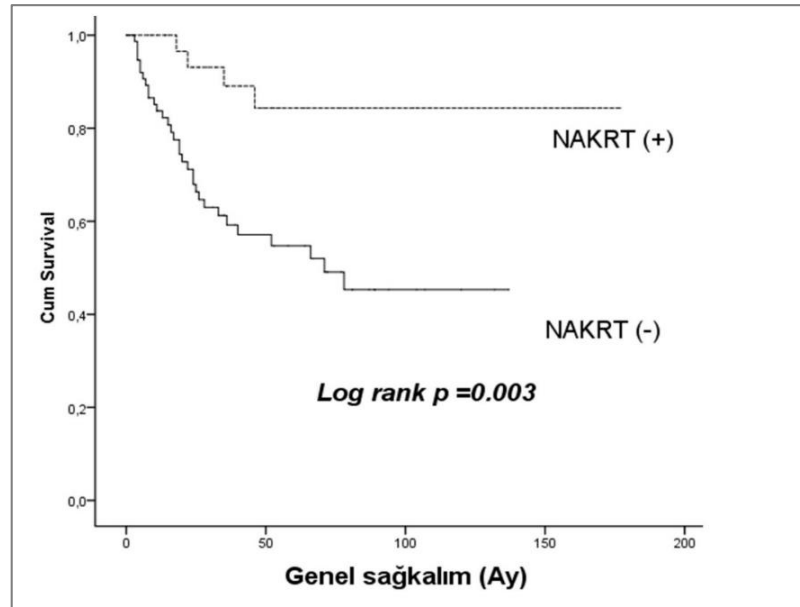
Yıllara göre sağkalım oranlarına bakıldığında tüm hastalarda 1, 3, 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %88.9, %78.2, %68.7, %64.1, %57.6 olarak hesaplandı. 1 yıllık sağ kalım oranı NAKRT alan hastalarda %96.6 iken NAKRT almayan hastalarda %89.3 idi. Evrelere göre 1 yıllık sağkalım; Evre 1 hastalarda %93.2, Evre 2 hastalarda %91.1, Evre 3 hastalarda %82.9 olduğu görüldü. 2 yıllık sağ kalım oranı ise NAKRT alan hastalarda %93.1, NAKRT almayan hastalarda %72.8 idi. Evre 1 hastalarda 2 yıllık sağkalım %93.2 iken, bu oran Evre 2 hastalarda %80.3, Evre 3 hastalarda %68.63 olduğu görüldü. 3 yıllık sağ kalım oranı NAKRT alan hastalarda %89.1, NAKRT almayan hastalarda %67.9, Evre 1 hastalarda %81.5, Evre 2 hastalarda %80.3, Evre 3 hastalarda %50.7 olarak hesaplandı. 5 yıllık sağ kalım oranları NAKRT alan hastalarda %84.4 iken NAKRT almayan hastalarda %59.2 idi. Evre 1 hastalarda 5 yıllık sağkalım %81.5, Evre 2 hastalarda %77.0, Evre 3 hastalarda %40.0 idi. 10 yıllık sağ kalım oranları ise NAKRT alan hastalarda %84.4, NAKRT almayan hastalarda %45.4 olduğu görüldü. 10 yıllık sağkalım oranı evrelere göre; Evre 1 hastalarda %81.5, Evre 2 hastalarda %72.5, Evre 3 hastalarda %32.3 olarak hesaplandı (Tablo 7).

Tablo 7. Yıllara göre sağkalım oranları.

Yıllar	Tüm hastalar	NAKRT	NAKRTSIZ	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3
1	88.9	96.6	89.3	93.2	91.1	82.9
2	78.2	93.1	72.8	93.2	80.3	68.6
3	68.7	89.1	67.9	81.5	80.3	50.7
5	64.1	84.4	59.2	81.5	77.0	40.0
10	57.6	84.4	45.4	81.5	72.5	32.3

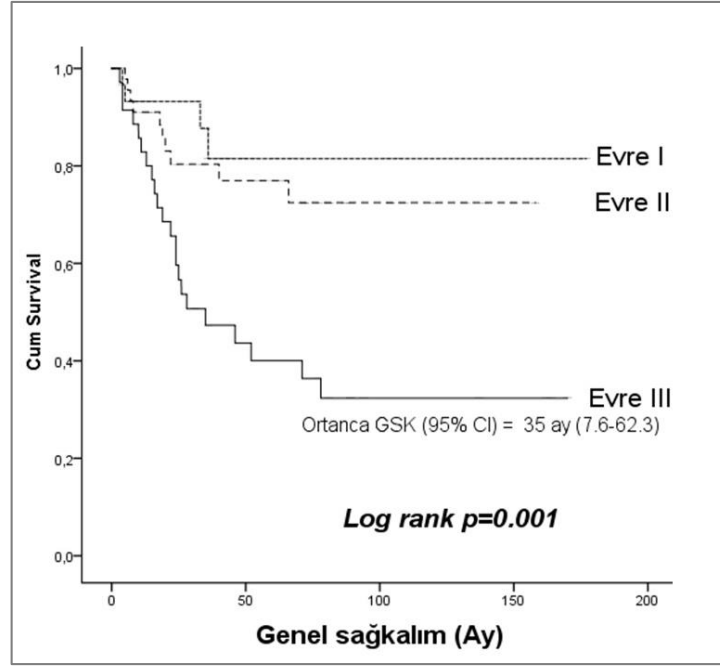
NAKRT: Neoadjuvan kemoradyoterapi.

Kaplan mayer analizine göre NAKRT sonrası opere olanlarda GSK istatistiksel olarak anlamlı uzun saptandı (Şekil 3).



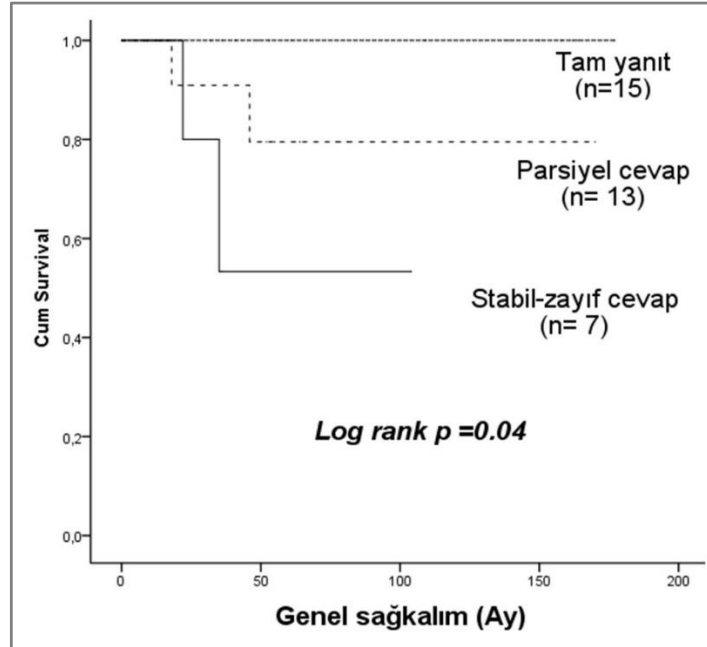
Şekil 3. NAKRT durumuna göre sağkalım.

Evreye göre bakıldığında evreler mGSK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Log rank $p=0.001$). Evre 3 de mGSK 35 ay (7ç6- 62.3 ay) saptanırken evre 1 ve 2 de mGSK' ulaşamadı (Şekil 4).



Şekil 4. Postoperatif patolojik tümör evresine göre genel sağkalım.

NAKRT verilen hastalarda patolojik tümör yanıtına göre GSK da istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (log rank p 0.04) (Şekil 5).



Şekil 5. NAKRT ile tedavi edilenlerde tedavi yanıtına göre sağkalım.

Tek değişkenli analizde; obstrüksiyon varlığı [Tehlike oranı (TO)= 2.67, Güven aralığı (GA), 1.30-5.46, p= 0.007], ECOG PS (TO= 5.31, GA= 1.99-14.17, p=0.001) , NAKRT (TO= 0.21, GA= 0.07-0.59, p=0.003) , klinik evre (TO= 2.20, GA= 1.14-4.24,

p=0.018) Evre 2 (TO= 1.39, GA= 0.43-4.44, p=0.57), Evre 3 (TO= 4.34, GA=1.49-12.65, p=0.007) ve adjuvan tedavi (TO= 2.12, GA=1.04-4.31, p=0.036) sağkalımı etkileyen faktörler olarak saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Tek değişkenli analizde sağkalımı etkileyen faktörler.

		TO	95.0% TO İÇİN GA		P
Cinsiyet	Kadın Vs Erkek	0.634	0.326	1.233	0.179
Yaş	Yıl	1.013	0.985	1.041	0.370
HT	Var Vs Yok	0.371	0.089	1.547	0.174
DM	Var Vs Yok	0.630	0.086	4.600	0.649
İKH	Var Vs Yok	0.517	0.071	3.783	0.516
KOAH	Var Vs Yok	1.009	0.242	4.208	0.990
Sigara	Var Vs Yok	0.761	0.346	1.669	0.495
Disfaji	Var Vs Yok	1.228	0.167	9.013	0.840
Karın Ağrısı	Var Vs Yok	0.517	0.158	1.690	0.275
Kilo Kaybı	Var Vs Yok	0.890	0.388	2.038	0.782
Obstüksiyon	Var Vs Yok	2.672	1.307	5.463	0.007
ECOG0	2-3 Vs 0-1	5.318	1.995	14.177	0.001
Lokalizasyon	2/3 (Ref.)				0.611
	3/3	1.055	0.249	4.461	0.942
Grade	I (Ref.)				0.510
	II	1.859	0.642	5.381	0.253
	III	1.875	0.502	7.001	0.350
NAKRT	Var Vs Yok	0.211	0.074	0.596	0.003
Klinik_Evre	Lenf nodu pozitif vs negatif	2.207	1.147	4.245	0.018
Evre	I (Ref.)				0.001
	II	1.391	0.435	4.448	0.578
	III	4.348	1.494	12.653	0.007
Adjuvan	Var Vs Yok	2.128	1.049	4.315	0.036

TO : Tehlike oranı

GA : Güven aralığı

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

NAKRT: Neoadjuvan kemoradyoterapi

Çok değişkenli analizde NAKRT (TO=0.31, GA=0.11-0.90, p=0.031), Evre 3 (TA=4.88, GA=1.44-16.54, p=0.01) sağkalımı etkileyen faktör olarak saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Çok değişkenli analizde sağkalımı etkileyen faktörler.

		TO	95.0% TO İÇİN GA		P
NAKRT	Var Vs Yok	0.315	0.110	0.902	0.031
Evre	I (Ref.)				0.002
	II	1.554	0.425	5.676	0.505
	III	4.883	1.441	16.540	0.011

TO: Tehlike oranı

GA: Güven aralığı

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada metastatik olmayan ve SHÖK nedeni ile opere edilmiş hastalarında sağkalımı etkileyen faktörleri retrospektif olarak inceledik. Çalışmamızda evre arttıkça sağkalım anlamlı olarak azalırken tanı anında neoadjuvan verilmesi sağkalımı anlamlı olarak arttırıyordu.

SHÖK’inde, yemek borusunun tümör tarafından tıkanması, sıklıkla kilo kaybına eşlik eden ilerleyici disfajiye neden olur. Disfaji genellikle özefagus lümen çapı 13 mm’den az olduğunda ortaya çıkar, bu durum ileri hastalığa işaret eder (79). Çalışmamızda, hastaların %16.4 ünde tanı anında obstrüksiyon, yaklaşık 95%’inde disfaji mevcuttu.

SHÖK’de ana risk faktörleri iyi anlaşılacakla beraber, yetersiz beslenme, düşük meyve ve sebze tüketimi ve yüksek ısıda içecek tüketimi olduğu düşünülmektedir (5). SHÖK ‘nin endemik olduğu bölgelerde, hastalığın cinsiyet spesifikliği yoktur. Ancak, düşük insidans bölgelerinde erkeklerde SHÖK daha yaygındır (80). Ancak çalışmamız SHÖK’nin endemik görüldüğü bir bölgede yapıldığından çalışmamızda kadın hasta oranı erkek hasta oranından neredeyse iki kata yakın idi. Bölgemizde geleneksel olarak düşük meyve ve sebze tüketimi ve yüksek ısıda içecek tüketimi oldukça fazladır. Çalışmamızda hastaların %30 aktif sigara içicisi idi. Çalışmamızda sigara içicilik oranının az olması kadın hasta oranının fazla olmasından kaynaklanmaktadır.

Javle ve ark 172 EC hasta ile yaptıkları çalışmada 74 hasta ESCC idi. Çalışmada evre ve cerrahi yapılmış olması sağkalımı etkileyen bağımsız faktörler olarak saptanmıştı (81). Suzuki ve ark opere ESCC ile yaptıkları çalışmada evre sağkalımı etkilenen bağımsız faktörler saptanmış (82). Aynı şekilde bizim çalışmamızda tümör evrenin artması sağkalımı anlamlı olarak azaltıyordu. Çalışmamızda cerrahi sonrası Evre 3 olması mortaliteyi 4 kat arttırıyordu.

Al Sarraf ve ark.’ları 123 SHÖK ve AC tanılı hasta ile yaptıkları RTOG85-01 çalışmasında lokal ileri evre ÖK inde RT ile definitif KRT karşılaştırılmıştır. Altmış iki hastaya sadece RT, 61 hastaya ise CF ile eşzamanlı dKRT uygulanmıştır. dKRT kolunda ortalama sağkalım 14.1 ay; RT kolunda ortalama sağkalım 9.3 ay olarak raporlanmıştır.

Daha sonra 69 hasta daha kombine tedavi ile tedavi edilmiş ve bu sonuçlar da bir önceki sonuçlara benzer şekilde raporlanmıştır. Sonradan tedavi edilen hasta grubunda ortalama sağkalım 17.2 ay olarak raporlanmıştır (83). Stahl ve ark.'larının lokal ileri ÖK 172 hasta ile yaptığı bir çalışmada hastalara 3 kür indüksiyon KT ardından NAKRT +cerrahi veya dKRT kollarına randomize edilmiştir. Altı yıllık takip sonunda iki grup arasında genel sağkalımda farklılık saptanmamıştır. İki yıllık lokorejyonel kontrolün ise cerrahi uygulanan grupta daha iyi olduğu gözlenmiştir (84).

ÖK'de NAKRT çalışmalarını değerlendiren metaanalizlerde NAKRT'nin tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığında daha iyi sonuçları olduğu görülmüştür(85-87). Jin ve ark.'ları tarafından yapılan, NAKRT ile tek başına cerrahinin karşılaştırıldığı 14 randomize çalışmanın değerlendirildiği metaanalizde NAKRT ile lokal kontrol oranlarının ve sağkalım oranlarının tek başına cerrahiye göre daha iyi olduğu gözlenmiştir (85). Aynı şekilde Urschel ve ark.'ları tarafından yapılan, NAKRT ile tek başına cerrahinin karşılaştırıldığı 9 randomize çalışmanın değerlendirildiği metaanalizde hem 3 yıllık sağkalımın hem de lokal kontrolün NAKRT kolunda daha iyi olduğu gözlenmiştir (86).

Bizim çalışmamızda 75 hasta NAKRT sonrası opere olurken 35 hasta NAKRT almadan opere olmuştu. NAKRT sonrası opere edilen hastalarda sağkalım istatistiksel olarak anlamlı daha uzundu. 5 yıllık sağkalım NAKRT sonrası opere olanlarda %84.4 iken direk cerrahi yapılan hastalarda ise %59.5 olarak anlamlı kısa idi. Çalışmamızda cerrahi öncesi NAKRT verilmesi mortaliteyi %68.5 azaltıyordu.

RTOG 85-01 çalışmasında CF eş zamanlı NAKRT verilen hastaların %44 ünde ciddi yan etki %20 sinde hastayı tehdit eden yan etki gözlenirken, CROSS çalışmasında CP eş zamanlı NAKRT verilen hastaların %6'sında lökopeni, %2 sinde nötropeni, %5 inde anoreksiya gözlenmiş (9, 88). Bizim çalışmamızda ise NAKRT alanda sıklıkla hematolojik toksisite gelişmişti. Sırasıyla, hastaların %13.4 inde grad3-4 nötropeni, %2.9 unda anemi, %11.4 ünde trombositopeni, %5.7 sinde hepatotoksisite gözlenmişti.

Literatürde SHÖK'inde adjuvan adjuvan kemoterapi ile ilgili çalışma, sadece Ando ve ark yaptığı çalışmadır. Çalışma, prospektif çok merkezi randomize kontrollü çalışmadır. Çalışma 242 hasta ile yapılmış olup 122 hastaya postoperatif adjuvan

kemoterapi verilmiştir. Çalışmada rejim olarak CP kullanılmıştır. Çalışmada postoperatif adjuvan tedavinin 5 yıllık sağkalıma katkısı olmadığı gösterilmiştir (89). Aynı şekilde bizim çalışmamızda da adjuvan tedavinin sağkalıma katkısı gösterilemedi.

Literatürde sadece SHÖK de NAKRT sonrası patolojik yanıtın sağkalım üzerine etkisini gösteren çalışma son derece azdır. Yapılan çalışmalarda SHÖK ve AK histolojik alt tipler birlikte verilmiştir. Takeda ve ark yaptıkları ÖK de NAKRT sonrası tam yanıt olması sağkalımı anlamlı olarak iyileştiriyordu. Çalışmaya alınan 122 hastanın sadece 22'si SHÖK idi (90). Aynı şekilde Gua ve ark 122 hasta yaptığı çalışmada sadece 43 hasta SHÖK idi. Çalışmada, tümör regresyon derecesini sağkalım ile ilişki bulmuşlar ve TRG'nin ÖK hastalarının uzun süreli sağkalımını tahmin etmek için kullanılabileceğini savunmuşlardır (91). Bizim çalışmamızda da Tümör yanıtı arttıkça sağkalım anlamlı olarak uzuyordu. Ortanca 35 aylık takipte tam yanıtı hiçbir hastada nüks veya mortalite gözlenmemiştir.

Çalışmamız diğer yapılan çalışmalardan farklı olarak sadece ESCC hastalar alınmış ve gerçek yaşam verilerini sunmaktadır. Ayrıca çalışmanın homojen olması için sadece opere hastalar alınmıştır. Ancak çalışmamız retrospektif ve tek merkezli olarak tasarlanmıştır. Ayrıca çalışmamız özefagus kanserinin endemik olduğu bir bölgede yapılmış olup bu durumun çalışma sonuçlarını nasıl etkilediğini bilmiyoruz.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda ESCC hastalarında NAKRT verilmesi ve Erken evre olması sağkalımı etkileyen en önemli faktörler olarak saptandı. NAKRT sonrası opere olanlarda tümör yanıtı arttıkça sağkalımın uzadığı gözlemlendi. Bu bulgular eşliğinde Lokal ile SHÖK de cerrahi öncesi NAKRT verilmesi gerektiği kanaatindeyiz. Ayrıca SHÖK’inde NAKRT sonrası patolojik tümör yanıtının uzun dönem sağkalımını tahmin etmek için kullanılabileceğini düşünüyoruz. Çalışma sonuçlarımızın SHÖK ile yapılan prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD and Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7-34. 2019/01/09. DOI: 10.3322/caac.21551.
2. Thrift AP. The epidemic of oesophageal carcinoma: Where are we now? *Cancer Epidemiol* 2016; 41: 88-95. 2016/02/07. DOI: 10.1016/j.canep.2016.01.013.
3. Pohl H, Sirovich B and Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1468-1470. 2010/05/27. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0012.
4. Baquet CR, Commiskey P, Mack K, et al. Esophageal cancer epidemiology in blacks and whites: racial and gender disparities in incidence, mortality, survival rates and histology. *J Natl Med Assoc* 2005; 97: 1471-1478. 2005/12/13.
5. Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1404-1413. 2003/09/18. DOI: 10.1093/jnci/djg047.
6. Dandara C, Robertson B, Dzobo K, et al. Patient and tumour characteristics as prognostic markers for oesophageal cancer: a retrospective analysis of a cohort of patients at Groote Schuur Hospital. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49: 629-634. 2015/04/15. DOI: 10.1093/ejcts/ezv135.
7. He Z, Zhao Y, Guo C, et al. Prevalence and risk factors for esophageal squamous cell cancer and precursor lesions in Anyang, China: a population-based endoscopic survey. *Br J Cancer* 2010; 103: 1085-1088. 2010/08/12. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605843.
8. Randi G, Scotti L, Bosetti C, et al. Pipe smoking and cancers of the upper digestive tract. *Int J Cancer* 2007; 121: 2049-2051. 2007/07/17. DOI: 10.1002/ijc.22791.
9. 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. 2012/06/01. DOI: 10.1056/NEJMoa1112088.
10. Suntharalingam M, Moughan J, Coia LR, et al. The national practice for patients receiving radiation therapy for carcinoma of the esophagus: results of the 1996-1999

- Patterns of Care Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 981-987. 2003/06/28. DOI: 10.1016/s0360-3016(03)00256-6.
11. Tsuchiya Y, Onda M, Miyashita M, et al. Serum level of cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) indicates tumour stage and prognosis of squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Med Oncol* 1999; 16: 31-37. 1999/06/26.
 12. Nabeya Y, Shimada H, Okazumi S, et al. Serum cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) as a prognostic tumor marker in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 940-949. 2002/03/29.
 13. Duan H, Zhang X, Wang FX, et al. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio in operable esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5591-5597. 2015/05/20. DOI: 10.3748/wjg.v21.i18.5591.
 14. Sun P, Zhang F, Chen C, et al. Comparison of the prognostic values of various nutritional parameters in patients with esophageal squamous cell carcinoma from Southern China. *J Thorac Dis* 2013; 5: 484-491. 2013/08/31. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.38.
 15. Hirahara N, Matsubara T, Hayashi H, et al. Impact of inflammation-based prognostic score on survival after curative thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1308-1315. 2015/08/04. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.07.008.
 16. Hoppe R T, Phillips T L, Roach M. Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology. In: Minsky B D, Goodman K, Warren R, eds. *Cancer Of The Esophagus* 3 st ed. Philadelphia: Saunders; 2010, p:772-787
 17. Arıncı K ve Elhan A. Anatomi. İçinde: İç Organlar. 5 th ed. Basım yeri: Ankara;2014, p: 239-240.
 18. Dobrucalı A, Yazıcı H, Hamuryudan V. Özefagus Hastalıkları. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul, 2005: pp 742-781.
 19. Williams LP, Warwick R, Dyson M, Bannister HL. *Grays Anatomy. Thirty-Seventh Edition*. Edinburgh: London, Melbourne and Newyork, 1989: pp 1331-1333.

20. Jeffrey A.H, DeMeester R.T: Anatomy of the Esophagus. In: Thomas W.Shields, Joseps LoCicero, Ronald B.Ponn (eds). General Thoracic Surgery 5 th edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2000: pp 1599-1608
21. Postlethwait RW, Anatomy, In: Surgery of the esophagus, second edition, Appleton-Century-Crofts, Connecticut, USA. 1986;chapter:17, pp:563-588.
22. Rothberg M, Johnson S, De Meester TR. Anatomy of the esophagus. In: General Thoracic Surgery. Ed: Shiels TW, Fourth edition, Williams and Wilkins, PA, USA. 1994;chapter:103, pp:1354-1369.
23. De Nardi FG, Riddell RH. Esophagus. In: Histology for pathologist, Ed: Stenberg SS, First edition, Raver Press, Hong Kong. 1992;pp:515-533.
24. GLOBOCAN database , Number of new cases in 2018, both sexes, all ages
25. Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19:1468.
26. Gholipour C, Shalchi RA, Abbasi M. A histopathological study of esophageal cancer on the western side of the Caspian littoral from 1994 to 2003. Dis Esophagus 2008; 21: 322.
27. Tran GD, Sun XD, Abnet CC et al. A prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China. Int J Cancer 2005; 113: 456
28. Lu CL, Lang HC, Luo JC et al. Esophageal squamous cell carcinoma in Taiwan, but increased frequency of adenocarcinoma. Cancer Causes Control 2010; 21: 269.
29. Huang J, Bashir M, Ianettoni MD. Carcinoma Of The Esophagus. General Thoracic Surgery. Eds.: Shields TW, Lo Cicero III J, Reed CE, Feins RH in. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009. 7 Th Edition, p.1984-2016
30. Lundell LR. Etiology And Risc Factors For Esophageal Carcinoma. Dig Dis 2010;28:641-4.
31. Mao WM, Zheng WH, Ling ZQ. Epidemiologic risk factors for esophageal cancer development. Asian Pac J Cancer Prev 2011;12:2461-6.

32. Gupta N, Barwad A, Rajwanshi A, Kochhar R. Prevalence of human papilloma virus in esophageal carcinomas: a polymerase chain reaction-based study. *Acta Cytol* 2012;56:80-4.
33. Lagergren J. Etiology and risk factors for oesophageal adenocarcinoma: possibilities for chemoprophylaxis? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:803-12.
34. Heath EI, Limburg PJ, Hawk ET, Forastiere AA. Adenocarcinoma of the esophagus: risk factors and prevention. *Oncology* 2000;14:517-4
35. Daly JM, Karnell LH, Menck HR. National cancer data base report on esophageal carcinoma. *Cancer*. 1996;78:1820-1828
36. Ferguson MK. Neoplasm of esophagus. In: *Cancer Medicine*. 5.th edition. BC Decker Inc. Lewiston, New York. 2000;pp:1334-1354.
37. Hölscher AH, Bollschweiler E, Schneider PM, Siewert JR. Prognosis of early esophageal cancer. Comparison between adeno- and squamous cell carcinoma. *Cancer* 1995; 76:178.
38. Dawsey SM, Wang GQ, Weinstein WM, et al. Squamous dysplasia and early esophageal cancer in the Linxian region of China: distinctive endoscopic lesions. *Gastroenterology* 1993; 105:1333.
39. Acosta MM, Boyce HW Jr. Chromoendoscopy--where is it useful? *J Clin Gastroenterol* 1998; 27:13.
40. Thorban S, Roder JD, Nekarda H, et al. Immunocytochemical detection of disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with esophageal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1222.
41. Paraf F, Fléjou JF, Pignon JP, et al. Surgical pathology of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. Analysis of 67 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:183.
42. Johansson J, Johnsson F, Walther B, et al. Adenocarcinoma in the distal esophagus with and without Barrett esophagus. Differences in symptoms and survival rates. *Arch Surg* 1996; 131:708.
43. Lieberman MD, Shriver CD, Bleckner S, Burt M. Carcinoma of the esophagus. Prognostic significance of histologic type. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:130.

44. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995; 425: 547-560.
45. Gupta NM, Goenka MK, Atri A, Vaiphei K. Carcinoid tumour of the oesophagus: a rare oesophageal cancer. *Eur J Surg* 1996; 162: 841-844.
46. Saw EC, Yu GS, Wagner G, Heng Y. Synchronous primary neuroendocrine carcinoma and adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol.* 1997; 24: 116-119.
47. Levine MS. Esophageal cancer. Radiologic diagnosis. *Radiol Clin North Am* 1997; 35: 265-279.
48. Radin DR. Primary esophageal lymphoma in AIDS. *Abdom Imaging* 1993; 18: 223-224.
49. Bernal A, del Junco GW. Endoscopic and pathologic features of esophageal lymphoma: a report of four cases in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Gastrointest Endosc* 1986; 32: 96-99.
50. Moskaluk C. Esophagus. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM. *Modern (eds) Surgical Pathology*. Philadelphia, Saunders, 2003: pp 631-667.
51. Rice TW, Kelsen DP, Blackstone EH, et al. Esophagus and esophagogastric junction. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer, 2017:185-202.
52. Gamlier Z. Incidence, epidemiology and etiology of esophageal cancer. *Chest Surg Clin N Am.* 2000;10:3;441-450.
53. Castell DO: Overview and symptom assessment, in Castell DO (ed): *The Esophagus*. Boston, Little, Brown and Company, 1992.
54. Yakshe PN, Fleisher DE: Neoplasms of the esophagus, in Castell DO (ed): *The Esophagus*. Boston, Little, Brown and Company, 1992.
55. Roth JA, Putnam JB, Rich TA, Forastiere AA: Cancer of the esophagus. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1997;pp 980-1021.

56. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al: Combined chemotherapy and radiotherapy compare with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1992;326: 1593.
57. Krevseky B. Tumors of the eosophagus. In: Haubrich SW, Schaffuer F, Berk EJ. (eds). *Bockus Gastroenterology*. Philadelphia, Pennsylvania, 1991; pp 534-557.
58. Zargar SA, Khuroo MS, Jan GM, Mahajan R and Shah P.(1999) Prospective comparison of the value of brushings before and after biopsy in the endoscopic diagnosis of gastroesophageal malignancy. *Acta Cytol* 35: 549-52
59. Downey RJ, Akhurst T, Ilson D, Ginsberg R, Bains MS, Gonen M, Kong H, Gollub M, Minsky BD, Zakowski M, Turnbull A, larson SM and Rusch V.(2003) Whole body 18FDG-PET and the response of esophageal cancer to induction therapy: results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 21:428-32
60. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al: intergroup esophageal study: Comparison of radiotherapy(RT) to radiochemotherapy combintion: A phase III trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1991;10: 135.
61. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. National Comprehensive Cancer Network. Available at <http://bit.ly/iUtLTd>. Version 2.2019 — May 29, 2019; Accessed: August 1, 2019.
62. O'Reilly S, Forastiere AA. Is surgery necessary with multimodality treatment of oesophageal cancer. *Ann Oncol* 1995; 6:519.
63. Coia LR. Esophageal cancer: is esophagectomy necessary? *Oncology (Williston Park)* 1989; 3:101.
64. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339:1979.
65. Aydın Y, Türkyılmaz A, Eroğlu A, Alici HA, Karaoğlanoğlu N. The use of prediced omentum flep in the prevention of esophagogastric anastomotic leak in esophageal cancer. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovasc Surgery* 2010; 18: 300-304.

66. Su YY, Chen WC, Chuang HC, Guo CS, Lin YT, Chien CY. Effect of routine esophageal screening in patients with head and neck cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 139: 350-354
67. Hankins JR, Attar S, Coughlin TR Jr, et al. Carcinoma of the esophagus: a comparison of the results of transhiatal versus transthoracic resection. *Ann Thorac Surg.* 1989 May. 47(5):700-5. [Medline].
68. Sun XD, Yu JM, Fan XL, et al. [Randomized clinical study of surgery versus radiotherapy alone in the treatment of resectable esophageal cancer in the chest]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2006; 28:784.
69. Zhu LL, Yuan L, Wang H, et al. A Meta-Analysis of Concurrent Chemoradiotherapy for Advanced Esophageal Cancer. *PLoS One* 2015; 10:e0128616.
70. Chan KKW, Saluja R, Delos Santos K, et al. Neoadjuvant treatments for locally advanced, resectable esophageal cancer: A network meta-analysis. *Int J Cancer* 2018; 143:430.
71. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Hansen HS, Launois B, Nygaard K, Parmar MK, Rousell A, Spilopoulos G, Stewart G, Tierney JF, Wang M, Rhugang Z; Oesophageal Cancer Collaborative Group *Cochrane Database Syst Rev.*, Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma, 2005 Oct 19;(4):CD001799.
72. Jaonas HK, Wahlin K, Lagergren P, Lagergren J. Sex differences in the prognosis after surgery for esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *Int J of Cancer* 2018
73. Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, Stuschke M, Sandermann A, Bitzer M, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer.* 2017 Aug. 81:183-190. [Medline].
74. Pasquali S, Yim G, Vohra RS, Mocellin S, Nyonhongo D, Marriot P, et al. Survival after neoadjuvant and adjuvant treatments compared to surgery alone for resectable esophageal carcinoma: A network meta-analysis. *Ann Surg* 2017; 265(3): 481-491.
75. Hoeben A, Pojak J, Van D Voorde F, et al. Cervical esophageal cancer: a gap in cancer knowledge. *Ann Oncol* 2016; 27: 1664-1674.

76. Isen DP, Ginsberg R, Pajak TF, vd. Lokalize özofagus kanseri için tek başına ameliyatla karşılaştırıldığında kemoterapi ve ardından ameliyat. *N Engl J Med* 1998; 339: 1979.
77. May A, Gossner L, Behrens A, Kohnen R, Wieth M, Stolte M and E11 C.(2003) A prospective randomized trial of two different endoscopic resection techniques for early stage cancer of the esophagus. *Gastrointest Endosc*; 58;167-75.
78. Dallal HJ, Smith GD and Grieve DC. (2001) A randomized trial of thermal ablative therapy versus expandable metal stents in the palliative treatment of patients with esophageal carcinoma. *Gastroest Endosc* 2001;54:549-57
79. Cavallin F, Scarpa M, Cagol M, Alfieri R, Ruol A, Sileni VC, et al. Esophageal Cancer Clinical Presentation: Trends in the Last 3 Decades in a Large Italian Series. *Ann Surg*. 2018;267(1):99-104.
80. Pottern LM, Morris LE, Blot WJ, Ziegler RG, Fraumeni JF, Jr. Esophageal cancer among black men in Washington, D.C. I. Alcohol, tobacco, and other risk factors. *J Natl Cancer Inst*. 1981;67(4):777-83.
81. Javle MM, Nwogu CE, Donohue KA, Iyer RV, Brady WE, Khemka SV, et al. Management of locoregional stage esophageal cancer: a single center experience. *Dis Esophagus*. 2006;19(2):78-83.
82. Kumagai Y, Nagata K, Ishiguro T, Haga N, Kuwabara K, Sobajima J, et al. Clinicopathologic characteristics and clinical outcomes of esophageal basaloid squamous carcinoma: experience at a single institution. *Int Surg*. 2013;98(4):450-4.
83. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):277-84.
84. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2310-7.

85. Lv J, Cao XF, Zhu B, Ji L, Tao L, Wang DD. Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on prognosis and surgery for esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2009;15(39):4962-8.
86. Urschel JD, Vasani H, Blewett CJ. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg*. 2002;183(3):274-9.
87. Geba V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalberg J, Simes J, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007;8(3):226-34.
88. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1992;326(24):1593-8.
89. Ando N, Iizuka T, Ide H, Ishida K, Shinoda M, Nishimaki T, et al. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study--JCOG9204. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4592-6.
90. Takeda FR, Tustumi F, de Almeida Obregon C, Yogolare GG, Navarro YP, Segatelli V, et al. Prognostic Value of Tumor Regression Grade Based on Ryan Score in Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of Esophagus. *Ann Surg Oncol*. 2019.
91. Guo K, Cai L, Zhang Y, Zhu JF, Rong TH, Lin P, et al. The predictive value of histological tumor regression grading (TRG) for therapeutic evaluation in locally advanced esophageal carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Chin J Cancer*. 2012;31(8):399-408.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Karar Formu



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Opere Skuamöz Hücreli Özofagus Kanserinde Sağkalımı Etkileyen Faktörler				
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	Yok				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Abdullah SAKİN				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Onkoloji				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı				
	DESTEKLEYİCİ	Yok				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Yok				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Tüm gözlemsel çalışmalar				☐
		Anket çalışmaları				☐
		Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif arşiv taramaları ve benzeri gözlemsel çalışmalar				☒
		Kan, idrar, doku, görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışmalar				☐
		Rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışma				☐
		Hücre veya doku kültürü çalışmaları				☐
		Gen tedavisi klinik araştırmaları dışında kalan ve tanımlamaya yönelik olarak genetik materyalle yapılacak araştırmalar				☐
		Hemşirelik faaliyetlerinin sınırı içerisinde yapılacak araştırmalar				☐
Gıda katkı maddeleriyle yapılacak diyet çalışmaları					☐	
Egzersiz gibi vücut fizyolojisi ile ilgili araştırmalar					☐	
Antropometrik ölçümlere dayalı yapılan çalışmalar					☐	
Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi araştırmaları gibi insana bir hekimin doğrudan müdahalesini gerektirmeden yapılacak olan tüm araştırmalar					☐	
DİĞER :				☐		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	DİĞER:	☒ İyi Klinik Uygulamaları Taahhütnamesi, Tüm Araştırmacılara Ait Özgeçmiş, Anabilim Dalı Yazısı, Literatür ve CD				

Sayfa 1/2

Adres : Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Rektörlük Binası Merkez Kampüsü Van
Tel : 432- 2251701-05
Faks : 432-2251091
e-posta: etikkur@vyu.edu.tr



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/18-13	Tarih: 27/12/2019
	Dr. Öğr. Üyesi Abdullah SAKIN sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen "Opere Skuamöz Hücreli Özofagus Kanserinde Sağkalımı Etkileyen Faktörler" isimli bilimsel araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. Araştırmacıların Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun Çalışma Esasları Hakkında Yönergesinde belirtilen hususları yerine getirdikleri belirlenmiş olup, çalışmalarını ile ilgili tüm sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere, söz konusu çalışmanın gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu/oy birliği ile karar verilmiştir.	
	GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
	ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Yasin TULUCE	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Yasin TULUCE	Tıbbi Biyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR	Tıbbi Farmakoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Süddik KESKİN	İstatistik Uzmanı	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Serap GÜNEŞ BİLGİLİ	Dermatoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Muhammed BATUR	Göz Hastalıkları	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hülya GÜNBATAR	Göğüs Hastalıkları	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Yunus Emre BEYHAN	Parazitoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Oruç YUNUSOĞLU	Tıbbi Farmakoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Dr. Öğr. Üyesi Zehra KAYA	Tıbbi Biyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Sermin ALGÜL	Fizyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Özgür GENÇ ŞEN	Endodonti	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Nazlı AKTAŞ YILMAZ	Avukat	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Lotfu POLAT	Eczacı	Van Polat ECZANESİ	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Özge Burak DEĞER	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van Sanayiciler ve İş Kadınları Derneği	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Adnan SELÇUK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van İş Geliştirme Merkezi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

Sayfa 2/2

Adres : Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Rektörlük Binası Merkez Kampüsü Van	
Tel : 432- 2251701-05	
Faks : 432-2251091	
e-posta: etikkur@vyu.edu.tr	