

T.C.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**KEMORADYOTERAPİ UYGULANAN ÖZEFAGUS KANSERLİ HASTALARDA
TEDAVİ SONUÇLARI VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Dr. Maruf NART

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mustafa İZMİRLİ

VAN-2013

İÇİNDEKİLER DİZİNİ	I
ETİK KURUL BELGESİ	IV
TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	X

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anatomi	3
2.2. Özefagusun Embriyolojik Gelişimi ve Histolojik Yapısı	7
2.3. Epidemiyoloji	9
2.4. Etyolojik Faktörler	10
2.4.1. Herediter Faktörler	10
2.4.2. Skuamöz Hücreli Karsinom	10
2.4.3. Adenokarsinom	14
2.5. Klinik	18
2.5.1. Klinik Seyir	19
2.5.1.1. Skuamöz Hücreli Karsinom	19
2.5.1.2. Adenokarsinom	20
2.6. Tanı	20
2.6.1. Baryumlu Özefagus Grafisi	20
2.6.2. Bilgisayarlı Tomografi	20
2.6.3. Pozitron Emisyon Tomografisi	21
2.6.4. Endoskopik Ultrasonografi (EUS)	21
2.6.5. Endoskopik Biopsi	21
2.7. Evreleme	22

2.8. Prognostik Faktörler	26
2.9. Tedavi	29
2.9.1. Tek Başına Cerrahi	29
2.9.2. Tek Başına Radyoterapi	30
2.9.3. Kemoradyoterapi	31
2.9.3.1. Definitif Kemoradyoterapi	31
2.9.3.2. Preoperatif Kemoradyoterapi	32
2.9.4. Neoadjuvan Kemoterapi	37
2.9.5. Preoperatif Tedavinin Lokal Kontrole Etkisi	39
2.9.6. Postindüksiyon Tedavisinde PET Taramaları	39
2.9.7. Postoperative Adjuvant Tedavî	40
2.9.7.1. Adjuvan Kemoradyoterapi	40
2.9.7.2. Adjuvan Kemoterapi	41
2.10. Radyoterapi Tekniği	42
2.10.1. Optimal Doz ve Fraksiyonasyon Şemaları	43
2.11. Tedavi Sonrası Takip	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. Genel Bilgiler	45
3.2. İstatistik	49
4. BULGULAR	50
4.1. Hasta Özellikleri	50

4.2. Tumor Özellikleri	50
4.3. Cerrahi Tedavi Özellikleri	54
4.4. Radyoterapi Uygulamasının Özellikleri	55
4.5. Kemoterapi Uygulamasının Özellikleri	57
4.6. Yan Etkilerin Değerlendirmesi	58
4.7. Tedavi Cevabının Değerlendirilmesi	59
4.8. Takip Sonuçları	60
5. SONUÇLAR	62
6. TARTIŞMA	80
7. KAYNAKLAR	88

ETİK KURUL BELGESİ

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi	02.08.2012	Karar No	03
Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı Uzmanlık Alanı	Doç.Dr. Mustafa İZMİRLİ Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı		
Araştırma Merkezi	YYÜ. Tıp Fakültesi Hasta Dosyaları ve Otomasyon Sistemleri		
Araştırmanın Statüsü	Uzmanlık Tezi ☒ Akademik Amaçlı ☐ Yüksek Lisans Tezi ☐		
Araştırmaya Katılan Merkezler	Tek ☒ Çok ☐ Ulusal ☐ Uluslararası ☐		

Doç.Dr. Mustafa İZMİRLİ sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen **“Kemoradyoterapi uygulanan özefagus kanserli hastalarda tedavi sonuçları ve prognostik faktörler”** isimli bilimsel araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. Araştırmacıların Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Yönetmeliğinde belirtilen hususları yerine getirdikleri belirlenmiş olup, çalışmalarını ile ilgili tüm sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere, söz konusu çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.

	Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Cinsiyet	İlişki (Araştırma)	Katılım (toplantı)	İmza
Başkan	Doç.Dr.Öğuz TUNCER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Üye	Doç.Dr. Remzi KARADAĞ	Göz Hastalıkları	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Üye	Doç.Dr. Sıddık KESKİN	İstatistik Uzmanı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Üye	Doç.Dr. Özgür KEMİK	Genel Cerrahi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Üye	Yrd.Doç.Dr. Uğur GÖKTAŞ	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Üye	Yrd. Doç.Dr. H. Ali GÜMRÜKÇÜOĞLU	Kardiyoloji	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Üye	Yrd.Doç.Dr. Servet KAVAK	Biyofizik Uzmanı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Üye	Yrd.Doç.Dr. Ragıp BALAHOROĞLU	Tıbbi Biyokimya Uzmanı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Üye	Yrd.Doç.Dr. Hüseyin BEĞENİK	Dahiliye	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Üye	Yrd.Doç.Dr. İlhan GEÇİT	Üroloji	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Üye	Yrd.Doç.Dr. Şükran SEVİMLİ	Tıp Tarihi ve Etik	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Üye	Yrd.Doç.Dr. Fatih GARÇA	Kulak Burun Boğaz	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Üye	Uzm.Dr. Ersoy SÖNMEZ	Farmakoloji Uzmanı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Üye	Fatma PEKER	Hukuk	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Üye	Çiğdem ÖNER	Üniversite Mezunu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda hoşgörüsünü esirgemeyen, maddi ve manevi her türlü yardımını esirgemeyen çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Mustafa İZMİRLİ'ye, çokça bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Yrd. Doç. Dr. Gökhan YILMAZER'e ve Yrd. Doç. Dr. Tahir ÇAKIR'a ve kıymetli çalışma arkadaşlarıma şükranlarımı sunuyorum.

Üzerimde büyük emeği bulunan, haklarını asla ödeyemeyeceğim, manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili anneme, babama ve ailemin diğer üyelerine gönülden minnetlerimi sunuyorum.

ÖZET

Amaç ve Kapsam: Özefagus kanseri insidansı ve mortalitesi yüksek olan bir malignitedir. Çalışmamızda Van yöresinde yaşayan ve kliniğimizde tedavi edilen metastatik olmayan özefagus kanserli hastaların tedavi sonuçları ve prognostik faktörleri değerlendirilmiştir. Bu retrospektif çalışmada, kemoradyoterapi uygulanan özefagus kanseri tanılı hastalarla ilgili çeşitli faktörlerin sağkalım üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada küratif veya adjuvan radyoterapi ve/veya kemoradyoterapi uygulanan 67 özefagus kanseri tanılı hastanın verileri gözden geçirilmiştir.

Bulgular: Genel sağkalım için takip süresi 2.17 ay ile 77.43 ay arasında değişmekte olup, medyan takip süresi 17.47 aydır. Medyan genel sağkalım 22.8 ay olup, 2 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım değerleri sırasıyla %47.7, %34.4 ve %26.8'dir. Hastalıksız sağkalım için takip süresi 2.17 ay ile 77.43 ay arasında değişmekte olup, medyan takip 15.33 aydır. Medyan hastalıksız sağkalım 16,76 ay olup, 2 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım süreleri sırasıyla %41.5, 36.7 ve %28.6'dır. Sağkalımı etkileyen faktörlerden definitif KRT uygulanan hastalarda uygulanan KT kür sayısının 3 veya daha fazla olması, adjuvan KRT uygulanan hastalarda ise histolojik grad ve perinöral invazyon olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: Sonuç olarak özefagus kanserlerinde sağkalım sonuçları günümüzde de yeterli ve beklenen düzeyde değildir. Yeni KT ajanları ve hedefe yönelik tedavilerle ve IMRT ve 4-D konformal RT'nin uygulanabilir olmasıyla daha az toksik ve etkili tedavilerin randomize çalışmalarla araştırılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Özefagus kanseri, prognostik faktörler, kemoradyoterapi, sağkalım.

ABSTRACT

Purpose and Content: Esophageal cancer is a malignancy with a high incidence and mortality rates and the majority of esophageal cancers are squamous cell or adenocarcinoma. We evaluate the non-metastatic esophageal cancer patients whom we treated in our clinic and live in the Van region and were evaluated by prognostic factors. In this retrospective study, we aimed to evaluate esophageal cancer patients' survival effected by various prognostic factors in the patients treated with neoadjuvan, adjuvan and definitif chemoradiotherapy(CRT) / radiotherapy.

Materials and Methods: In this study, curative or adjuvant radiotherapy and / or chemoradiotherapy outcomes have been reviewed data from 67 patients diagnosed with esophageal cancer.

Results: Overall survival time was from 2.17 to 77.43. Median follow-up time was 17.47 months. The median overall survival of 22.8 months, 2-year, 3-year and 5-year have overall survival of 47.7%, 34.4% and 26.8% respectively. Disease-free follow-up period was from 2.17 to 77.43 months, months of median follow-up is 15.33. The median disease-free survival of 16.76 months, 2-year, 3-year and 5-year have disease-free survival time of 41.5%, 36.7% and 28.6% respectively. Factors affecting survival in patients undergoing definitive CRT 3 or more than 3, and administered adjuvant CRT in patients undergoing histological grade, and perineural invasion were found to be statistically significant.

Conclusion: The expected survival rates of esophageal cancer results is still not in level of what we want to have. New chemotherapy agents and targeted therapies, and 4-D conformal RT and IMRT being effectively applied, and less toxic treatments randomized studies are required to investigate.

Keywords: Esophagus cancer, prognostic factors, retrospective, chemoradiotherapy, survival.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Özefagus Anatomisi ve Darlıkları	4
Şekil 2. Özefagusun Bölgesel Lenf Nodları	5
Şekil 3. Özefagus Duvar Histolojisi	8
Şekil 4. Özefagus Kanserli Hastanın BT ve PET Görüntüleri	22
Şekil 5. Özefagus Tümör Invazyonu ve Lenf Nodu Tutulumu	26
Şekil 6. Ön Alan DRR Görüntüsü	47
Şekil 7. Yan Alan (Sol Yan) DRR Görüntüsü	47
Şekil 8. 3D-Konformal RT Planı Aksiyel Kesit ve Doz Dağılımı	48
Şekil 9. 3-D Konformal RT Planı DVH Görüntüsü	48
Şekil 10. Genel Sağkalım Grafiği	62
Şekil 11. Hastalıksız Sağkalım Grafiği	63
Şekil 12. PNİ Durumunun Genel Sağkalım Grafiği	70
Şekil 13. PNİ Durumunun Hastalıksız Sağkalım Grafiği	71
Şekil 14. Cerrahi Uygulama Durumunun Genel Sağkalım Grafiği	73
Şekil 15. Cerrahi Uygulama Durumunun Hastalıksız Sağkalım Grafiği	74
Şekil 16. KT Kür Sayısına Göre Genel Sağkalım Grafiği	76
Şekil 17. KT Kür Sayısına Göre Hastalıksız Sağkalım Grafiği	77

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Özefagusun Bölgesel Lenf Nodları	6
Tablo 2. Özefagus AJCC 2010 TNM Evrelemesi	23
Tablo 3. Özefagus Skuamöz Hücreli Karsinomları için TNM Evrelemesi	24
Tablo 4. Özefagus Adenokarsinomları için TNM Evrelemesi	25
Tablo 5. Hasta Özellikleri	51
Tablo 6. Klinik-Patolojik Tümör Özellikleri	52
Tablo 7. Histo-Patolojik Tümör Özellikleri	53
Tablo 8. Cerrahi Tedavi Özellikleri	55
Tablo 9. Radyoterapi Uygulamasının Özellikleri	56
Tablo 10. KT Uygulamasının Özellikleri	57
Tablo 11. Toksisite Değerlendirmesi	59
Tablo 12. Tedavi Cevap Değerlendirmesi	60
Tablo 13. Hastaların Takip Bilgileri	61
Tablo 14. Hasta Özelliklerine Göre Sağkalım Analiz Tablosu	66
Tablo 15. Klinik-Patolojik Özelliklere Göre Sağkalım Analiz Tablosu	68
Tablo 16. Histo-Patolojik Özelliklere Göre Sağkalım Analiz Tablosu	72
Tablo 17. Tedavi Özelliklerine Göre Sağkalım Analiz Tablosu	78

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
A	:Arter
N	:Nervus
SCC	:Skvamöz Hücreli Karsinom
N-nitröz	:Azot-nitröz
HPV	:Human Papilloma Virus
FDA	:Food and Drug Administration
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi
GÖRH :	:Gastroözefajiyal Reflü Hastalığı
GİS	:Gastrointestinal Sistem
EGF	:Epidermal Growth Faktör
NSAİD	:Non-steroid Anti-inflamatuvar İlaçlar
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
MRG	:Magnetik Rezonans Görüntüleme
PET	:Pozitron Emisyon Tomografisi
EUS	:Endoskopik Ultrasonografi
3D-CRT	:Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi
IMRT	:Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
RTOG	:Radiation Therapy Oncology Group

G	:Grade
INT	:Intergroup
CROSS	:Chemoradiotherapy for Oesophageal Cancer Followed by Surgery Study
CALGB	:The Cancer and Leukemia Group B
FFCD	:Fédération Francophone de la Cancérologie Digestive
HR	:Hazard Ratio
SEER	:Surveillance, Epidemiology and End Results
MD	:Medical Doctor
JCOG	:Japan Clinical Oncology Group
OR	:Odds Ratio
MRC	:Medical Research Council
SUV	:Standardized Uptake Value
GTV	:Gross Tumor Volume
CTV	:Clinic Target Volume
PTV	:Planning Target Volume
NCCN	:National Comprehensive Cancer Network
AJCC	:American Joint Committee on Cancer
EORTC	:European Organisation for Research and Treatment of Cancer
SPSS	:Statistical Package for Social Sciences
CDDP	:Sisplatin
Gy	:Gray

DNA	:Deoksiribonükleik Asit
DVH	:Doz Volüm Histogramı
ECOG	:Eastern Cooperative Oncology Group
5-Fu	:Flourourasil
GÖB	:Gastroözefageal Bileşke
ICRU	:International Committee of Radiation Units and Measurements
KRT	:Kemoradyoterapi
KT	:Kemoterapi
LN	:Lenf Nodu
M	:Metastaz
N	:Nod
POET :	Preoperative Chemotherapy or Radiochemotherapy in Esophagogastric Adenocarcinoma Trial
RT	:Radyoterapi
T	:Tümör
TNM	:Tümör invazyonu, metastatik lenf nodu sayısı ve uzak metastaz
LVI	:Lenfovasküler İnvazyon
PNI	:Perinöral İnvazyon
FuFA	:Flourourasil Folinik Asit
DCF	:Dosetaksiel Sisplatin Flourourasil
CF	:Sisplatin Flourourasil

1. GİRİŞ

Özefagus kanseri dünyada 2008 yılında erkeklerde 6. sırada (326.600 yeni vaka), kadınlarda 11. sırada (155.700 yeni vaka) en sık rastlanan kanser ve erkeklerde 4.sırada (276.100 ölüm), kadınlarda 8. sırada (130.700 ölüm) en sık kanserden ölüm sebebidir¹. Özefagus kanserinin erkeklerde görülme insidansı kadınlara göre 3 ila 4 kat daha yüksektir¹. Kuzey-Orta Çin ile Orta Asya Cumhuriyetleri ve Kuzey İran'a uzanan yüksek risk alanında görülen vakaların yüzde 90'ı skuamöz hücreli karsinomdur (SCC)^{2,3}.

Amerika SEER verilerine göre özefagus kanserinin 5 yıllık sağkalım oranlarında son 30 yılda orta derecede artış olduğu görülmüştür. Bu artış 1975-1977 yılları arasında %5 iken 2001-2007 arasında %19'a çıkmıştır⁴. Bu veriler aslında hastalığın tanı anında ne kadar ilerlemiş olabileceğini göstermektedir⁵.

Erken evre özefagus kanserinde mümkünse cerrahi standart tedavidir ancak bu tedavinin tek başına kullanılabilirliği tartışmalıdır^{6,7}. Başvuru anında hastaların sadece %30-40'ında potansiyel olarak rezeke edilebilecek tümör kitlesi vardır. Cerrahi serileri içeren bazı yayınlarda tek başına cerrahinin 5 yıllık sağkalım oranları %15-20 olarak bildirilmiştir⁸⁻¹². Sadece cerrahiyle tedavi edilen 4627 hastaya ait verilere göre 5 yıllık sağkalım oranları evre I dışındaki bütün evreler için %50'den düşük bulunmuştur. Ayrıca lenf nodu pozitifliği olan bütün hastalarda bu oran %15 olarak saptanmıştır¹³. Sağkalım oranlarındaki bu kötü tablo özellikle lokalize tümörler için cerrahi öncesi veya sonrası tedavileri gündeme getirmiştir. Tek başına RT ile de birinci, ikinci ve beşinci yıllara ait sağkalım oranları %18, %8 ve %6 olarak saptanmıştır¹⁴.

Geçtiğimiz 15 yıl içinde lokal özefagus kanserinin tedavisi büyük değişimler geçirmiştir. RT ile eşzamanlı KT uygulanması radyasyon sensitizasyonunu ve mikrometastatik hastalığın kontrolünü sağlar¹⁵⁻¹⁷. Yapılan randomize çalışmalarda sisplatin bazlı KT'nin RT'ye eklenmesi sağkalım oranlarında iyileşmeler sağlamıştır¹⁸⁻²⁰.

Özellikle lenf nodu pozitif veya T3/4 hastalık için hastalara cerrahi öncesi KT veya KRT şeklinde indüksiyon tedavisi almaları önerilse de bazı hastalara başlangıçta cerrahi

uygulanabilmektedir. Tek başına cerrahi sonrası T3/4 hastalık ve/veya lenf nodu pozitif veya cerrahi sınırı pozitif veya yetersiz olan hastalara postoperatif adjuvan tedavi (KT+/-RT) verilmesinin katkıları olabilmektedir^{21,22}.

Bu çalışmada kliniğimize başvuran inoperatif özefagus kanserli hastalara küratif KRT veya cerrahi sonrası cerrahi sınır pozitifliği / yakınlığı ya da belirsizliğinden ve/veya T3/4 hastalık ve/veya lenf nodu pozitifliği nedeniyle adjuvan KRT/RT uygulanan özefagus karsinomlu hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Özefagus, hipofarinksten başlayıp mideye kadar uzanan müsküler ince duvarlı, içi boş bir organdır. Üstte altıncı servikal vertebradan başlar, onuncu torakal vertebra hizasında diyaframı geçerek altta onbirinci torakal vertebra hizasında mideye açılır.

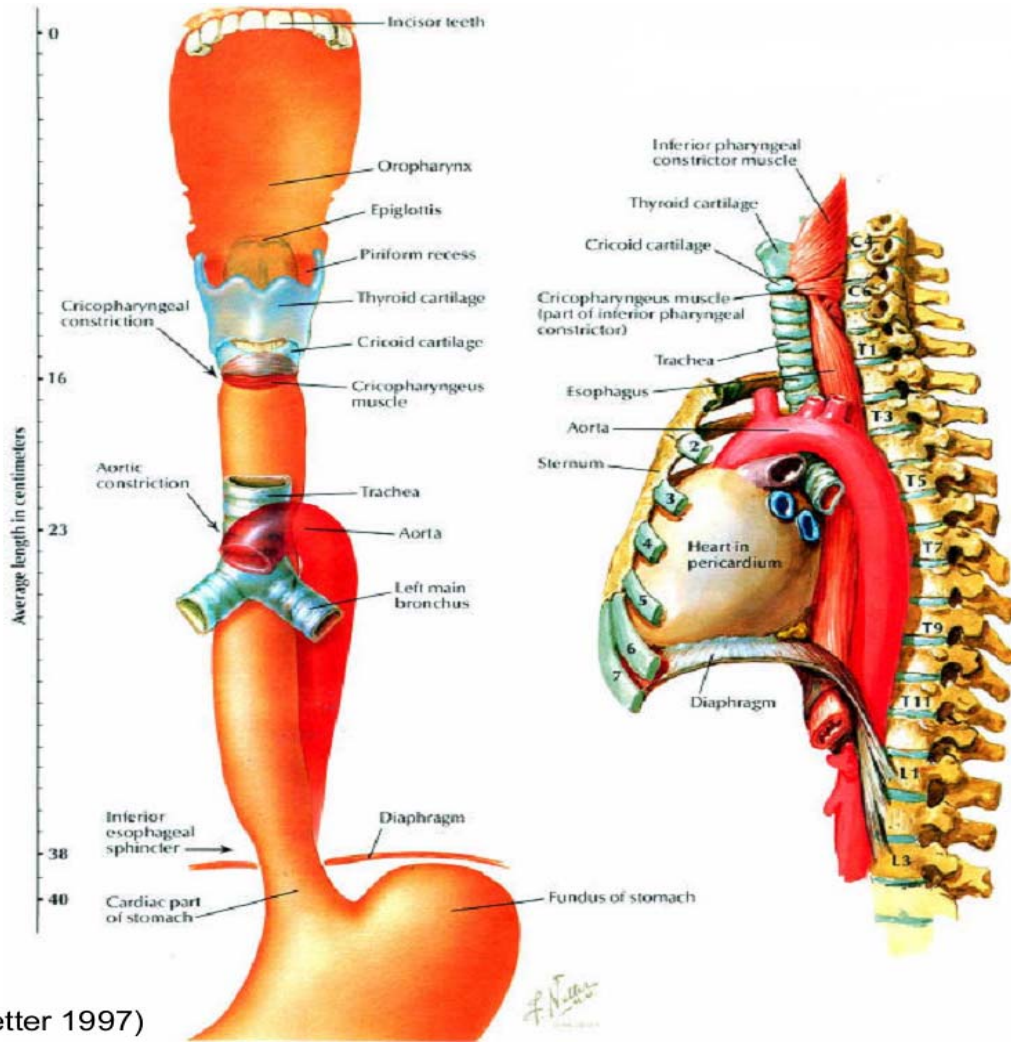
Özefagus uzunluğu yaşa ve cinse göre değişiklik göstermekle birlikte genel olarak erkeklerde 23-30 cm, kadınlarda ise 20-26 cm'dir. Dişlerden krikofaringeusa kadar olan kısım erkeklerde ortalama 15 cm, kadınlarda 14 cm'dir. Dişlerden itibaren mide ile birleştiği bölgeye kadar ortalama erkeklerde 38-42 cm iken kadınlarda 2 cm kadar daha kısadır. Genişliği boş iken 1-1.5 cm, doluyken de 2.5-3 cm kadar olabilmektedir²³.

Özefagus anatomik olarak servikal, torakal ve abdominal olmak üzere üç bölüme ayrılır,²⁴

1. Servikal özefagus: Krikofaringeus seviyesinden başlar, birinci torakal vertebra hizasında sonlanır.
2. Torasik özefagus: Birinci torakal vertebradan özefagus hiatusuna kadar uzanan kısımdır ve kendi içinde üst, orta ve alt torasik özefagus olarak üçe ayrılır.
3. Abdominal özefagus: Diyafragma hiatusundan başlayıp özefagogastrik bileşkede sonlanır.

Özefagusa komşu kaslar, damarlar ve organların özefagusta oluşturduğu dört önemli anatomik darlık vardır. Bunlar; özefagusun başlangıç kısmında oluşan darlık (en dar yeri, üst bölgede krikofaringeal kasın neden olduğu darlık), aortik arkı çaprazladığı yerde oluşan darlık, sol ana bronşun özefagus duvarını çaprazlamasıyla oluşan darlık ve diyafragmayı geçtiği yerde diafragmatik hiatus ve gastroözefajiyal sfinkter tarafından oluşturulan darlıklardır (Şekil1)^{25,26}.

Özefagusun kanlanması inferior tiroid arter, bronşial arterler, torasik aortadan çıkan dallar, A. torasika interna, sol gastrik arter ve sol inferior splenik arterin dallarınca sağlanır. Özefagusun venöz akımının servikal kısmı inferior tiroid venlere, torasik kısmı azigos, hemiazigos ve aksesuar hemiazigos venlere, abdominal kısmı sol gastrik ven aracılığı ile portal sisteme drene olur²⁵.



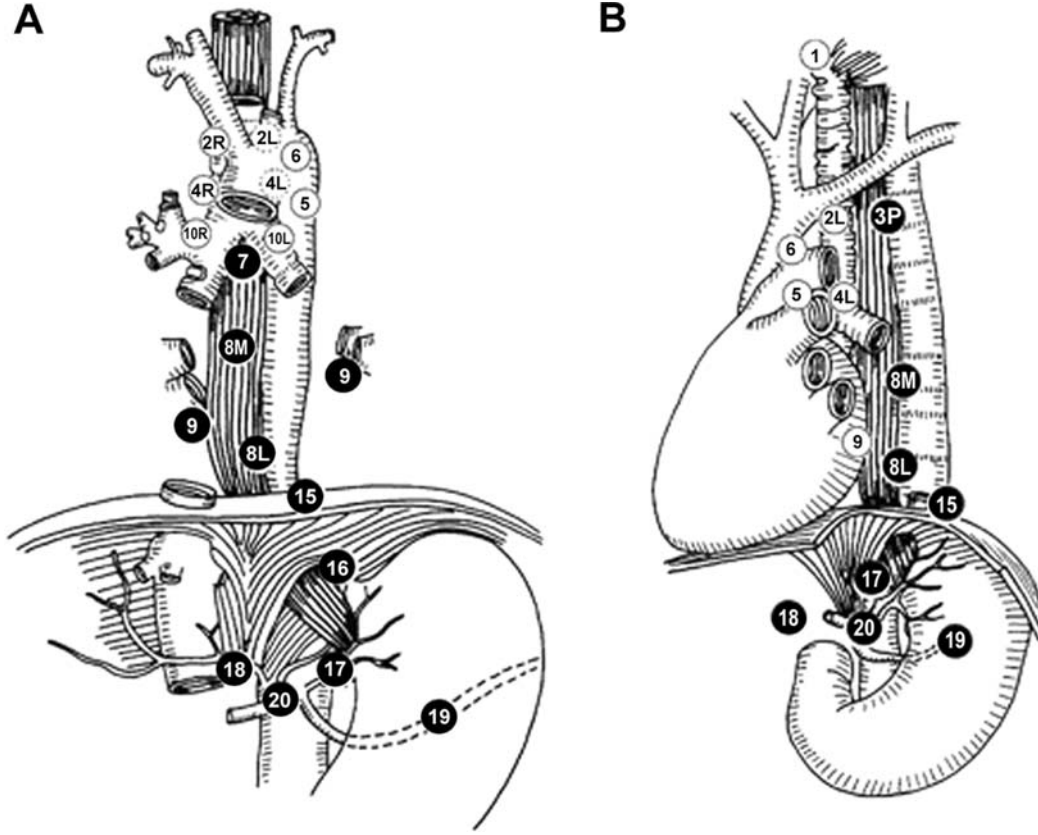
(Netter 1997)

Şekil 1: Özefagus anatomisi ve darlıkları²⁶.

Özefagus lenf ağı açısından oldukça zengindir. Lenfatik drenaj özellikle lamina propria, muskularis mukoza ve submukozada tek bir yöne doğru değildir; longitudinal, yukarı veya aşağıya doğru olabilir, bu lenfatik ağ nedeniyle de karsinomların intramukozal ve submukozal yayılımı çok sık görülmektedir^{24,27}.

Özefagusun servikal parçasının bölgesel lenf nodlarını skalen, periözefajiyal ve supraklavikular bölgedeki lenf nodları oluştururken, üst, orta ve alt intratorasik özefagusun lenf nodlarını ise azigos veni üzerinde bulunan üst periözefajiyal, subkarinal ve azigos veni altında bulunan alt periözefajiyal lenf nodları oluşturur. Gastroözefajiyal bileşkenin bölgesel

lenf nodlarını da azigos veni altında bulunan alt özefajiyal, diyafragmatik, perikardiyal, sol gastrik ve çölyak lenf nodları oluşturmaktadır^{28,29}.



Şekil 2. Özefagusun bölgesel lenf nodları, (A) ön ve (B) yan²⁹

Özefagusun bölgesel lenf nodları, genel olarak servikal, torasik ve gastroözefajiyal bölgesel lenf nodlarından oluşur ve inferior tiroid arter, bronşial ve özofajiyal arterler ve sol gastrik arteri takip eden lenf nodları vasıtasıyla internal juguler, subkarinal, paraaortik, paratrakeal, paraözefajiyal, parakardiak ve çölyak lenf nodlarına drene olur (Şekil 2 ve Tablo 1).

Tablo 1. Özefagusun bölgesel lenf nodları²⁹.

1 Supraklavikular nodlar	Suprasternal çentik ve klavikula yukarısı
2R Sağ üst paratrakeal nodlar	Trakea ve akciğer apeksi ile brakisefalik arterin kaudal kenarının kesişme alanı
2L Sol üst paratrakeal nodlar	Aortik ark tepesi ile akciğer apeksi arası
3P Arka mediastinal nodlar	Trakeal bifurkasyonu üzeri paraözefajiyal nodlar
4R Sağ alt paratrakeal nodlar	Trakea ve azigos veninin üst sınırı ile brakisefalik arterin alt sınırının kesişme alanı
4L Sol alt paratrakeal nodlar	Aortik ark tepesi ile karina arası
5 Aortopulmoner nodlar	Ligamentum arteriosumun lateralindeki subaortik ve paraaortik nodlar
6 Ön mediastinal nodlar	Brakisefalik arter veya inen aortanın ön tarafı
7 Subkarinal nodlar	Karina altı
8M Orta paraözefajiyal lenf nodları	Trakeal bifurkasyondan inferior pulmoner venin alt kenarına kadar
8L Alt paraözefajiyal lenf nodları	İnferior pulmoner venin alt kenarından özefagogastrik bileşkeye kadar
9 Pulmoner ligament nodları	İnferior pulmoner ligamentin içerisinde
10R Sağ trakeobronşial nodlar	Azigos veninin üst sınırından sağ üst bronşunun başladığı yere kadar
10L Sol trakeobronşial nodlar	Karina ve sol üst bronş arası
15 Diyafragma nodları	Diyafragmanın kubbesinde ve diyafragma kruslarına komşu veya arkasında
16 Parakardiak nodlar	Gastroözefajiyal bileşkenin hemen yanında
17 Sol gastrik nodlar	Sol gastrik arter boyunca
18 Kommon hepatik nodlar	Kommon hepatik arter boyunca
19 Splenik nodlar	Splenik arter boyunca
20 Çölyak nodlar	Çölyak arterin çıkış yeri

2.2. Özefagusun Embriyolojik Gelişimi ve Histolojik Yapısı

Özefagus ve trakea intrauterin hayatın üçüncü haftası sonunda endodermin ön barsak (foregut) kısmında bir divertikül olarak belirir. Dördüncü hafta sonunda ön barsak, iki ayrı yapıya ayrılarak önde trakea, arkada özefagusu oluşturur³⁰. Özefagus, yaklaşık 50. Günde (7. Hafta sonunda) kısmen normal boyutuna ulaşır³¹.

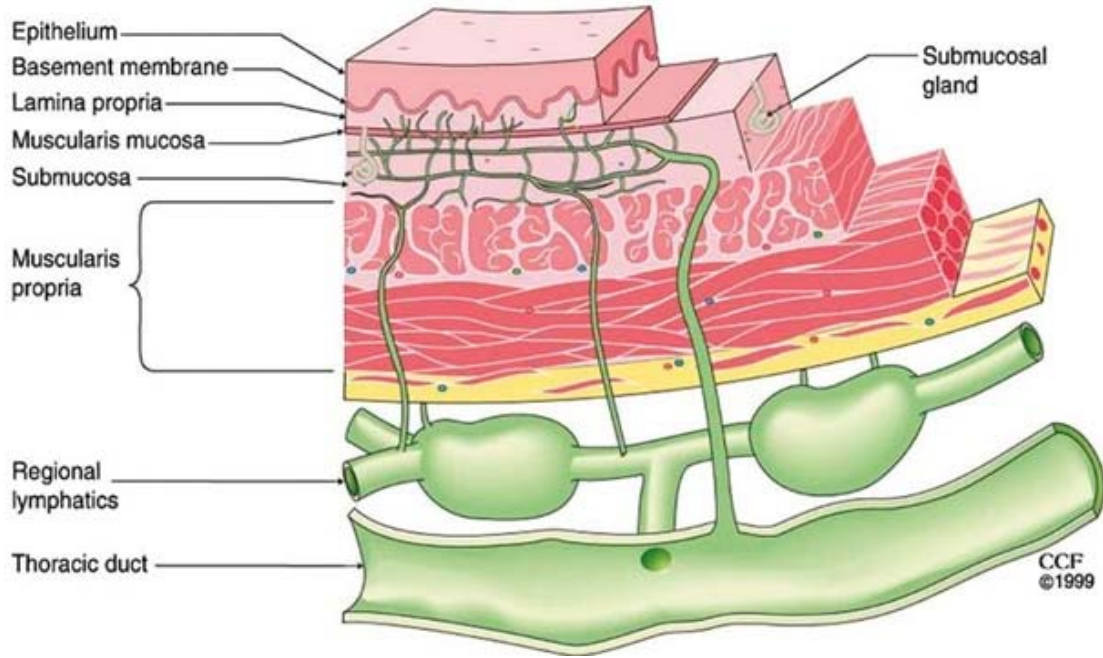
Özefagusta bulunan epitelyum ve bezler endoderm kökenlidir. Önce epitel hücreleri çoğalarak lümenin bir kısmını veya tamamını kapatır ancak embriyonik sürecin sonuna doğru rekanalizasyonla lümen açıklığı tekrar oluşur³². Başlangıçta özefagus ince ve çok sıralı kolumnar epitelle döşeli iken 6. ve 7. haftalarda vakuolizasyon başlar ve 8. haftada silialı epitel oluşur ve 10. haftada ise kolumnar hücre tabakası kardioözefajiyal bezleri oluşturur^{24,33}. Daha sonra proliferasyon ve differansiyasyon gerçekleşir. Gestasyonun 5. ayında özefagus orta 1/3 kısmında çok sıralı yassı epitel gelişmeye başlar ve proksimal ile distal uçlara doğru ilerler. Üst özefagus yassı epitel ile döşenen son bölgedir. Özefagusta yassı epitelin ortaya çıkışından sonra submukozal bezler gelişir ve bu bezlerin muhtemelen yassı epitelden köken aldıkları düşünülmektedir^{27,33}.

Özefagusun 1/3 üst kısmında yer alan muskularis externa tabakası çizgili kaslardan oluşur ve kaudal farengial arkta yer alan mezenşimden köken alır. Özefagusun 1/3 alt kısmındaki düz kaslar ise bölgesel splanknik mezenşimden köken alır³⁴. Her iki kas tipi, kaudal farengial arkı da innerve eden N. vagusun dalları tarafından innerve edilir. Bunun yanında enterik sinirlerin innervasyonu da özefagusun çizgili kaslarının perinatal dönemde gelişerek normal fonksiyonlarını kazanmasında önemlidir³⁵. Embriyonel gelişimin 6. haftasında sirküler kaslar, 9. haftasında longitudinal kaslar oluşmaya başlar ve 5. ayda özefagusun tüm kasları normal anatomik konumlarına kavuşurlar^{24,33}.

Özefagus duvarı içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propria ve adventisya tabakalarından oluşur. Özefagusun sadece periton boşluğundaki kısmı seroza ile kaplıdır. Diğer kısımlarında seroza bulunmayıp gevşek bağ dokusu ile örtülüdür^{36,37}. Serozanın yokluğu tümör hücrelerinin çevre dokulara daha kolay yayılmasına ve cerrahi sırasında anastomozda zorluğa neden olmaktadır³⁷. Özefagus mukozası keratinize olmayan çok katlı yassı epitel (skuamöz epitel), lamina propria ve muskularis mukoza tabakasından meydana gelir. Özefagus

mukozası ve mide mukozası kardiyoözefajiyal bileşkede (Z hattı) birbirinden ayrılır³⁷. Submukoza tabakası kan damarları, lenfatik kanallar, sinir fibrilleri ve ganglion hücrelerini içeren düzensiz bağ dokusundan oluşur. Submukozada bulunan sinir fibrilleri ve ganglion hücreleri Meissner submukozal sinir pleksusunu oluştururlar. Ayrıca bu tabakada müköz glandlar da bulunur. Submukozal glandların daha yoğun olduğu özefagusun üst ve alt parçasında lenfatik doku da diffüz bir şekilde daha yoğundur. Mukoza ve submukozada bulunan glandlar özefagus duvarını korumak ve nemli tutmak için mukus salgırlar³⁸.

Özefagus duvarında var olan bu glandlar iki tiptir; özefajiyal proper glandlar submukozada bulunurlar ve tüm özefagus boyunca dağılım gösterirler, özefajiyal kardiyak glandlar ise mukozanın lamina propria tabakasında bulunurlar ve özefagusun distal parçasında daha yoğundurlar (Şekil 3)^{38,39}.



Şekil 3. Özefagus duvar histolojisi³⁹.

2.3. Epidemiyoloji

Özefagus kanserlerinin büyük çoğunluğu (%99) skuamöz hücreli kanserler ve adenokarsinomlardır^{40,41}. ABD’de skuamöz hücreli kanserlerin insidansının azalmasına karşın Barrett özefagusu haricindeki adenokanserlerin insidansındaki dramatik artış dikkati çekmektedir⁴.

ABD’de 2013 yılında 17990 özefagus kanseri tanısı konulacağı ve bunların 15210’unun ölümle sonuçlanacağı öngörülmektedir⁵. 2008 yılında ise dünya genelinde 482300 yeni özefagus kanseri olgusu görülmüş ve bunların 406800’ü ölümle sonuçlanmıştır¹.

Ülkeler arasında insidans oranları 16 kat kadar farklılık gösterebilmektedir. En yüksek oranlar Afrika’nın güneyi, doğusu ve Doğu Asya’da izlenirken en düşük insidanslar Afrika’nın batısı, ortası ve Orta Amerika’da her iki cinsiyette benzer şekilde kaydedilmiştir¹. En yüksek riskin olduğu bölgenin sınırları İran’ın kuzeyinden Orta Asya Cumhuriyetleri’ne, oradan Çin’in orta kuzeyine doğru uzanır ve bu bölge özefagus kanser kuşağı olarak bilinir. Bu tanımlanan bölgedeki vakaların %90’ı skuamöz hücreli kanserlerdir^{2,3}. Tam olarak anlaşılmamakla birlikte bu bölgedeki risk faktörleri arasında kötü beslenme, meyve ve sebze tüketiminin azlığı ve çok sıcak içeceklerin tüketimi sayılabilir. ABD ve batı Avrupa ülkelerinde düşük insidanslı bölgelerde ortaya çıkan özefagus kanseri (SCC) olgularında ise aşırı içki ve sigara tüketimine %90 oranında rastlanılmaktadır⁴².

Özefagus kanserinin iki majör histolojik tipinin insidansı sürekli değişim göstermektedir. Örneğin adenokarsinom insidansı aşırı kilo ve obeziteye bağlı olarak bazı batı ülkelerinde artarken aynı ülkelerde tütün ve alkol alışkanlığına karşı alınan önlemler sonucu özefajiyal SCC insidansları azalmaktadır. Ancak günümüzde özefajiyal SCC tütün ve alkol kullanımının giderek arttığı Tayvan gibi Asya ülkelerinde artmaktadır⁴³.

2.4. Etyolojik Faktörler

2.4.1. Herediter faktörler

Çin gibi bazı yüksek özefajiyal SCC insidanslı ülkelerde bu kanserin ailesel agregasyonu tanımlanmıştır^{44,45}. Benzer şekilde Barrett özefagusu için de ailesel agregasyon bildirimi yapılmıştır⁴⁶. Ancak bu fenomenin çevresel ve genetik faktörlerle tam olarak ilişkisi açıklanamamıştır. ABD ve İsviçre gibi ülkelerden bile bu kanserin ailesel kümelenmesine dair uyumsuz veriler içeren yayınlar yapılmıştır⁴⁷⁻⁵⁰. Bugün için özefajiyal kanserin patogenezinin kalıtsal faktörlerle ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.4.2. Skuamöz hücreli karsinom

Özefajiyal SCC insidansı coğrafi bölgeler arasında oldukça farklılıklar gösterir. En yüksek oranlar Asya’da özellikle Çin ve Singapur’da, Afrika ve İran’da yani özefajiyal kanser kuşağı bölgesinde izlenir^{1,51,52}. Tek tek ülkeler içinde de bölgesel farklılıklar görülmektedir⁵³. Örneğin Çin’de Hebi eyaletinde özefagus kanseri yüzbinde 1.4, Hunyuan eyaletinde ise yüzbinde 140 oranında görülür⁵⁴.

Özefajiyal SCC’nin risk faktörlerini konu alan birçok araştırma yapılmıştır ve bu risk faktörleri incelenirken özellikle halk sağlığı açısından toplumun bütününe ilgilendiren konulara öncelik verilmektedir⁴². Örneğin sigara içme, alkol kullanımı ve düşük sebze ve meyve tüketimine ABD’deki olguların %90’ında rastlanılmıştır. Ancak dünyanın diğer bazı bölgelerinde daha spesifik risk faktörleri söz konusu olabilmektedir⁵⁵. Önceden de vurgulandığı gibi özefajiyal kanser kuşağında bulunan İran ve Asya’da SCC için majör risk faktörleri tam olarak anlaşılamamıştır ancak kötü beslenme, düşük sebze meyve tüketimi ve çok sıcak içecek tüketimi olası nedenler olarak öne çıkmaktadır.

SCC insidansının dünya genelinde farklılıklar göstermesi spesifik ve spesifik olmayan risk faktörlerini birçok araştırmanın konusu yapmıştır.

Yüksek insidanslı bölgelerde hastalık cinsiyet farklılığı göstermemektedir. Aksine düşük insidanslı bölgelerde SCC daha çok erkeklerde görülmektedir. Yapılan geniş tabanlı bir çalışmada düşük sosyoekonomik durumun özefajiyal SCC için önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur⁵⁶.

ABD’de, Batı Avrupa’da ve diğ er bazı ülkelerde sigara içmenin ve alkol tüketiminin özefajiyal SCC için majör risk faktörleri olduğu bilinmektedir⁵⁷⁻⁵⁹. Asya’da sigaranın giderek daha fazla yaygınlaşması da sigarayı Asya için majör bir risk faktörü haline getirmektedir⁶⁰.

Puro ve pipo kullanımı da sigaradan daha az olmak üzere özefajiyal SCC riskini arttırabilmektedir^{61,62}. Belki de tütün ve alkol baş boyun kanserlerinde olduğu gibi sinerjistik bir etkiyle özefajiyal SCC riskini arttırıyor olabilir.

Sigara ve alkol, baş-boyun ve akciğer kanserleri gibi aerodigestive kanserler için de risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Özefagus kanseri tanısı alan hastaların %10-15’inde baş ve boyun kanserlerine de rastlanılmaktadır. Bir tür aerodigestive kanser tanısı alan olgularda başka bir aerodigestive primer tümör bulunma ihtimali de artmıştır. Tüketilen alkollü içeceklerin miktarı ve türü de özefajiyal SCC riskini değiştirir. Örneğin bira ve şaraba göre koyu lik r n riski daha fazladır. Yine de tüketilen alkolün kümülatif miktarı alkolün türünden daha önemli bir fakt rd r^{63,64}. Alkole karşı kişisel hassasiyetler de risk faktörü olabilmektedir⁶⁵⁻⁶⁷. Yapılan bir çalışmada alkol dehidrogenaz enzim varyasyonlarının aerodigestive kanserlere karşı koruyucu olabileceği bildirilmiřtir⁶⁶.

Asya bölgesinde özefajiyal SCC gelişimiyle ilgili bazı diyet el faktörlerin önemli olduğu anlaşılmıştır. Uzun bir süredir N-nitröz bileşikleri içeren gıdaların riskli olduğu bilinmektedir^{68,69}. Bu bileşiklerin karsinojen etkisi DNA’yı alkilleyebilmelerinden kaynaklanır⁷⁰. Yüksek riskli bölgelerde tüketilen bazı konserve sebzeler ve diğ er gıda  r nleri N-nitröz bileşiklerinden zengindir^{71,72}. Toksinojenik mantarlar da özefajiyal SCC için endemik olan bazı bölgelerdeki gıda ürünlerinde tespit edimiştir. Bu mantarların nitratları nitrozo bileşiklerine indirgeyerek DNA mutasyonlarına yol açabileceği bilinmektedir⁷³. Asyanın bazı bölgelerinde kültürel bir alışkanlık olan areka fındığının palmiye yapraklarına sarılarak çiğnenmesi özefajiyal SCC gelişimi için bir risk faktörü olarak sayılmaktadır^{74,75}. Buradaki mekanizmanın bitkide bulunan bakırın uyardığı aşırı kollajen sentezi olduğu ileri s r lm řtir⁷⁶.

Aşırı sıcak içecekler özefagus mukozasına termal bir hasar vererek kanser riskini arttırabilir⁷⁷⁻⁷⁹. Bir derlemede 59 çalışmanın en az 50’sinde aşırı sıcak içecek tüketimi

istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde özefajiyal SCC için risk faktörü olarak bulunmuştur⁷⁷. Ancak kahve ve çay tüketimi için yapılan çalışmalarda anlamlı bir sonuca ulaşamamıştır.

Kuzey İran'da yapılan bir çalışmada içilen sıcak çay (60-64 derece), çok sıcak çay (≥ 65 derece) ve ikram edildikten sonraki 3 dakika içinde tüketilen normal çayın özefajiyal SCC riskini arttırdığı gösterilmiştir⁷⁸. Özefajiyal SCC'nin sık görüldüğü ülkelerde yapılan çalışmalarda diğer bazı diyetel risk faktörleri de tanımlanmıştır:

Kırmızı et tüketimiyle özefajiyal SCC gelişimi arasında pozitif bir ilişki bildirilmiştir^{80,81}. Düşük selenyumun riski arttırdığı selenyum katkısı yapıldığı zaman riskin azaldığı ileri sürülmüştür^{82,83}. Çinko yetmezliğinin nitrozaminlerin karsinojenik etkilerine duyarlılığı arttırdığı ve aşırı siklooksijenaz üretimine yol açtığı belirlenmiştir⁸⁴⁻⁸⁷. Diyetle folat alımının arttırılmasının özefajiyal kanser gelişimini azalttığına dair bir meta-analiz çalışması vardır⁸⁸.

Özefagusu tutan altta yatan bazı hastalıkların da akalazy ve kostik striktürler gibi SCC riskiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Akalazyası olan 1062 hastayı kapsayan geniş kapsamlı bir çalışmada tanı sonrası 1-24 yıllık süreçte özefajiyal SCC riskinin 16 kat arttığı ve tanıdan sonra ortalama 14 yılda kanserin tespit edildiği bulunmuştur. Özefajiyal SCC tanılı 2414 hastayı kapsayan bir derlemede 63 hastada çocukluk çağında kostik madde yutma öyküsü tespit edilmiştir. Bu hastalar için SCC tanı konulma süresi maruziyeti takiben ortalama 41 yıl (13-71 yıl aralığında) olarak belirlenmiştir⁸⁹.

Parsiyel gastrektomi geçirmiş kişiler özefajiyal SCC açısından risk artışı yaşayabilirler. Özefajiyal SCC tanılı 115 hastayı değerlendiren bir çalışmada bu hastaların 12 sinde (%10) parsiyel gastrektomi öyküsü olduğu bulunmuştur⁹⁰. Bu durum özefajiyal SCC ye predispozan diğer hastalıklarla ortak olan sigara ve alkol gibi risk faktörlerine bağlı olabilir. Ancak yapılan başka bir araştırmada ise özefajiyal SCC ve adenokarsinom ile gastrik cerrahi geçirme arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır⁹¹. Atrofik gastrit ve mide atrofisine neden olan diğer durumlar özefajiyal SCC geçirme riskini iki kat arttırırken adenokarsinomu etkilememektedir⁹².

Human papilloma virus (HPV) ve diğer bazı enfeksiyöz ajanlar özefajiyal SCC patogeneğinde suçlanmaktadır⁹³. Bu konuda en çok ilgiyi HPV (özellikle tip16 ve 18) çekmiştir. Bu konuda neredeyse 100'e yakın araştırma yapılsa da özefajiyal kanser ve HPV arasında kesin bir ilişki

bulunamamıştır⁹⁴. HPV ile özefajiyal kanser arasında ilişki olduğunu destekleyenlerin öne sürdüğü bilgiler; özefajiyal SCC’lerde HPV DNA’sının tespit edilmesi⁹⁵⁻¹⁰⁰, özefagus ve orofarenksin birbirine yakınlığı, özefagus ve ağız mukozasının histolojik benzerliği ve HPV’ye bağlı orofarengial kanser gelişiminin kanıtlanmış olmasıdır. Ayrıca hayvanlarda yapılan araştırmalarda ineklerde görülen özefajiyal SCC ile HPV arasında bir ilişki de saptanmıştır¹⁰¹. Karşı görüşte olanların savunduğu bilgiler ise çalışmalarda kanserli dokularda tespit edilen HPV DNA oranlarının oldukça fazla varyasyon göstermesi (%0-100)¹⁰¹ ve özefajiyal SCC olanlarda uyumsuz HPV serolojik sonuçlarının bulunmasıdır¹⁰²⁻¹⁰⁶. Bu çalışmalardan birinde HPV serotiplerinden yalnızca HPV 6 ve HPV 11 için çok sınırlı bir ilişki gösterilebilmiştir¹⁰⁵. Sonuç olarak HPV’nin özefajiyal kanser gelişiminde bazı özel subtipler dışında rolüne dair herhangi bir kanıt yoktur.

Tylosis nadir görülen bir hastalıktır. Ellerin ayakların derinin hiperkeratozu, ve artmış özefagus kanser riskiyle karakterizedir. Kalıtsal tip tylozis (Howell Evans Sendromu) özefagus kanseriyle en çok ilişkisi olandır. Otozomal dominant olarak geçer ve 17q25.1’deki bir tümör süpresör geni ilgilendirir¹⁰⁷. Bu geni ilgilendiren delesyonlar sporadik formdaki özefajiyal SCC’lerde de görülür ve hatta bu görünümün %70 olduğu ileri sürülmüştür¹⁰⁷. Tylosiste endoskopik olarak taramanın 30 yaşından itibaren yapılması ve endoskopik muayenenin en fazla 1-3 yılda bir yapılmasının yeterli olacağı önerilmektedir¹⁰⁸.

Oral bifosfonat kullanımının özefajiyal SCC ve adenokarsinom gelişimiyle ilişkili olduğu satış sonrası sürveyansları sırasında fark edilmiştir¹⁰⁹. Bu ilaçları kullanan hastaların biyopsilerinde bulunan ve alendronata benzeyen kristalin maddeleri potansiyel olarak karsinojeniktir^{110,111}. Bu gözlemlere dayanılarak FDA, Barrett özefagusu olan hastalarda oral bifosfonatların kullanımını önermemektedir¹⁰⁹. ABD’de yapılan ve birinci basamak sağlık kuruluşlarına ait verileri kullanan bir çalışma oral bifosfonatlar ve özefagus kanser ilişkisini ele almış ve ilk 4 yıllık izlem sonunda her iki grup arasında özefagus ve/veya mide kanseri riski açısından herhangi bir fark bulunamamıştır¹¹².

Bazı çalışmalarda geçirilmiş veya aktif baş boyun (oral kavite, orofarinks, hipofarinks, larinks) ve akciğer kanserleri ile özefajiyal SCC arasında senkronize veya metakronize bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür^{108,113-120}. Bu durum olasılıkla alkol ve sigara gibi ortak risk faktörlerinden kaynaklanmaktadır. Erkeklerdeki baş ve boyun kanserlerini konu alan

prospektif çalışmalarda senkronize veya metakronize özefajiyal kanser oranı %3-14 aralığında pozitif bulunulmuştur^{113,115,117,119,121,122}. Metakronize lezyonlar farklı zaman aralıklarında ortaya çıkmış ve zamanla riskte azalma görülmemiştir. Başlangıçta yapılacak tek bir endoskopik muayene olası senkronize özefajiyal kanseri tespit etmede faydalı olacaktır. Panendoskopi (laringoskopi, bronkoskopi ve endoskopi) de yapılabilir ancak rutin panendoskopi kullanımı önerilmemektedir.

2.4.3. Adenokarsinom

Son üç dekatta özefagus, özefagogastrik bileşke ve mide kardiyasında adenokanser sıklığı batı ülkelerinde giderek artarak sıklığı SCC'yi geçmiştir. Kanser kayıtları üzerinden yapılan bir çalışmada 2000-2004 yılları arasında beyaz erkeklerde özefajiyal adenokanser insidansı 5.69/100000 ve beyaz kadınlarda 0.74/100000 olarak bulunmuştur¹²³. 1975 ve 1979 arası dönemle karşılaştırıldığında bu sonuç erkeklerde % 463 ve kadınlarda % 335 lik bir artışa tekabül etmekteydi.

Özefajiyal adenokarsinomla ilgili risk faktörlerini konu alan birçok çalışma yapılmıştır. Araştırmacılar sigara içmenin, yüksek vücut kitle indeksine (VKİ) sahip olmanın, gastroözefajiyal reflü hastalığının bulunmasının ve diyetle düşük sebze meyve tüketiminin ABD'deki özefajiyal adenokarsinomlu hastaların %80'inde mevcut olduğunu bildirmişlerdir. Bazı verilere göre risk faktörleri arasındaki etkileşimlerin risk faktörlerinin birebir kendisinden daha fazla önem taşıdığını göstermektedir.

Özefajiyal adenokarsinomlu 305 hastayı ve bunlarla birebir eşleştirilmiş 339 kontrol hastasını konu alan bir çalışmada reflü, en önemli bireysel risk faktörü olarak bulunmuştur¹²⁴. Ancak genele yayılan risk artışının tek başına reflünün varlığı veya yokluğuyla değil de, en çok çevresel ve genetik etkileşimlerle (sigara içme, VKİ, beş apoptotik gendeki polimorfizmler) alakalı olduğu anlaşılmıştır¹²⁴.

Özefajiyal adenokarsinomların çoğu reflüye bağlı gelişen Barrett metaplazisine sahip bir alandan kaynaklanır. Kronik reflünün özefajiyal adenokarsinom açısından bağımsız bir risk faktörü olarak rolü tam anlaşılamamıştır. Zira adenokarsinomluların %50'sinden fazlasında reflü öyküsü yoktur¹²⁵. İsviçrede yapılan geniş bir vaka kontrol çalışmasında ise reflü semptomları hem özefagus adenokarsinomu hem de gastrik kardiya adenokarsinomuyla ilişkili

bulunmuştur¹²⁶. Semptomları uzun süren (>20 yıl) ve şiddetli seyredenlerde risk en fazla ortaya çıkmıştır. Bir meta-analiz çalışmasına göre ise GÖRH semptomlarından haftada bir kez muzdarip kişilerde özefajiyal adenokarsinom odds oranı beş kat, günlük semptom yaşayanlarda ise 7 kat artmıştı¹²⁷. Bu hastalarda özefajiyal ve gastrik adenokarsinom gelişme riski antireflü cerrahi tedavisinden sonra bile devam etmekteydi^{128,129}.

Barrett özefagusu olan hastalarda genel topluma göre özefajiyal kanser gelişme riski 30 kat fazladır. Ancak Barrett metaplazisi olanlarda bu risk daha düşüktür¹³⁰.

Sigara içme özellikle Barrett özefagusu olanlarda özefajiyal adeno kanser riskini arttırır^{131,132}. Özefagusun veya gastroözefajiyal bileşkenin adenokanser geliştirme riski sigara içenlerde kontrol grubuna göre 2.08 kat fazla bulunmuştur¹³¹. İçilen doz arttıkça risk artmış sigaranın bırakılmasıyla azalmış ancak hiç içmeyenlerin düzeyine düşmemiştir¹³¹.

Bir meta-analizde 24 tane çalışma değerlendirilmiş ve ele alınan toplam 5500 olgu incelenmiş, alkol tüketimiyle özefajiyal adenokarsinom arasında bir ilişki bulunamamıştır¹³³.

Artmış özefajiyal asit maruziyeti; asit hipersekresyonunun olduğu hastalar (Zollinger Ellison Sendromu'nda olduğu gibi) ve gastroözefajiyal reflüyle ilgili diğer durumları (cerrahi miyotomi, sfinkter dilatasyonu yapılanlar veya skleroderma hastaları) yaşayan hastalar özefajiyal adenokarsinom açısından risk altında olabilirler. Alt özefagus sfinkter basıncını azaltan ilaçların kullanımı kronik reflü yaşanmasına neden olabilmektedir. Kronik reflü hastalarında özefajiyal adenokarsinom ve Barrett özefagusunun daha sık görülmesi olası bir ilişkiyi akla getirmektedir. Ancak bu ilişkiyi güçlü şekilde ortaya koyabilecek henüz bir bilgi yoktur. Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında yeni tanı almış 189 özefagus kanseri olgusu ile 262 gastrik kardiya adenokarsinom hastası, 167 özefajiyal SCC hastası ve 820 toplum kökenli kontrol hastası karşılaştırılmıştır¹³⁴. Alt özefagus basıncını azaltan ilaç (nitrogliserin, antikolinerjikler, beta adrenerjik agonistler, aminofilin, ve benzodiazepinler) 5 yıldan fazla kullanım öyküsü olan hastalarda özefajiyal adenokarsinom riski daha yüksek bulundu¹³⁴. Başka bir vaka kontrol çalışmasında ise 70 yaş altı hastalarda sadece bazı astım ilaçlarıyla (ksantinler ve beta agonistler) Barrett özefagusu gelişimi arasında pozitif bir ilişki bulunabilmiştir¹³⁵. Kolesistektomiyle özefajiyal adenokarsinom arasında olası bir ilişkiden söz

edilmiştir¹³⁶. Bu çalışmada yazarlar bu risk artışının safra içeren duodenal sıvının özefagusa reflüsüne ve mukoza hasarına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir.

Obezite özefajiyal ve gastrik kardiya adenokanserleriyle ilişkilendirilmiştir. Bir meta-analizde VKİ 25-30 kg/m² için 1.71'lik ve VKİ ≥ 30 kg/m² olanlar için 2.34'lük bir rölatif risk artışı bulunmuştur¹³⁷. Fakat obezite ile özefajiyal SCC insidansı arasında bir ilişki bulunmamıştır¹³⁸. Obezite, hem özefajiyal adenokarsinom hem de Barrett özefagusu için GÖRH riskini arttırdığından dolayı indirekt bir risk faktörü olarak kabul edilir^{139,140}. Bu konuda santral yağlanma VKİ'den ziyade en güçlü prediktördür^{140,141}.

Bazı özgün EGF gen polimorfizmleri EGF'nin serum düzeylerini yükselterek özellikle Barrett özefagusu olan hastalarda özefajiyal adenokarsinom riskini arttırmaktadırlar¹⁴¹.

Helicobacter pylori özefagustaki gastrik metaplazi alanlarını kolonize edebilmektedir. Bu bilgi ışığında bazı yazarlarca *H. pylori*nin özefajiyal adenokarsinom patogeneğinde rol aldığı ileri sürülmüştür. Ancak bu konuda yapılan bazı çalışmalarda Barrett özefagusu olanlar kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve *H.pylori* enfeksiyonu açısından bir farklılık bulunamamıştır¹⁴²⁻¹⁴⁴. Ancak *H.pylori* mide kardiyaının inflamasyonuna, intestinal metaplazisine ve devamında adenokarsinomuna yol açabilen önemli bir faktördür. Mide kardium adenokanserleri özellikle ileri evrelerde distal özefagus kanserleriyle karıştırılabilen kitlelere neden olabilmektedir¹⁴⁵. *H. pylori*nin yokluğu özefajiyal adenokarsinoma yol açabilmektedir ancak bunun tersini de iddia eden yayınlar vardır¹⁴⁶⁻¹⁴⁹. Yapılan bir metaanalizde *H.pylori* enfeksiyonunun varlığıyla özefajiyal adenokarsinom arasında ters bir ilişki bulunmuştur fakat SCC'de böyle bir ilişkiden söz edilemez¹⁵⁰. Bir vaka kontrol çalışmasında ise bu ters ilişkinin çevresel ve genetik değiştirici faktörlerden bağımsız olduğu bulunmuştur¹⁵¹. İstatistiki olarak anlamlı ters bir ilişki *H.pylori* ve Barrett özefagusu için de bulunmuştur¹⁵⁰.

Nitrozativ stres; daha öncede belirttiğimiz gibi diyet kökenli nitröz bileşiklerine maruziyet karsinogenezis ile ilişkilidir. Bu durumun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Gastroözefajiyal bileşkenin adenokarsinomuyla ilgili diyetset nitratın rolü üzerine son dönemde bir çalışma yapılmış ve sonuçlar insan verileri ve in vitro deneylere dayandırılmıştır¹⁵²⁻¹⁵⁴. Nitrik oksitin yüksek luminal konsantrasyonları gastroözefajiyal bileşkede oluşturulmaktadır. Tükürükteki nitratın nitröz okside çevrimi ise asidik mide suyu

tarafından Barrett özefagusunun olduğu bölgede gerçekleştirilir. Yapılan bir laboratuvar modeliyle nitrik oksidin üretimi ve N-nitrozo bileşiklerinin üretileceği potansiyel olarak karsinogenezin başlayacağı epitelyal kompartmana difüzyonu gösterilebilmiştir¹⁵³.

Tahıl lifleri ve diğerk besinlerin olası koruyucu etkileri; alınan gıdalarda bulunan bazı içerikler özefajiyal adenokarsinomla ilişkilendirilmiştir. Diyetteki tahıl liflerinin miktarı arttıkça mide kardiya adenokarsinomunun gelişme riskinin azaldığı bulunmuştur¹⁵⁵. Başka bir çalışmaya göre ise diyetle yüksek oranda lif, beta karoten, folat, C ve B6 vitaminlerinin alınması risk artışına neden olmaktadır¹⁵⁶. Yapılan bir meta-analizde ise folattan zengin beslenmenin koruyucu etkisi olduğu ileri sürülmüştür⁸⁸. ABD’de yapılan bir vaka kontrol çalışmasında besinsel antioksidanların, meyvelerin ve sebzelerin Barrett özefagusu olgularında koruyucu etki ortaya çıkardığı bildirilmiştir¹⁵⁷.

Epidemiyolojik verilere bakıldığında aspirin ve NSAİD’ler gibi siklooksijenaz inhibitörlerinin özellikle Barrett özefagusuna bağılı özefajiyal kanserden koruyucu olduğu söylenebilir. Yapılan bir çalışmada 6 çalışmanın verileri analiz edilmiş ve sonuç olarak NSAİD kullananların anlamlı olarak özefajiyal adenokanserden korunduğı görülmüştür. ÖGB adenokarsinomu için de bu risk azalması söz konusuydu. En yüksek kullanım sıklığında (her gün ve daha fazla) ve süresinde (≥ 10 yıl) özefajiyal ve ÖGB adenokarsinomundan korunma oranı yaklaşık %40’idi. Ayrıca NSAİD kullanan hastalarda semptomatik ve non semptomatik gastroözefajiyal reflüde azalma izlenmişti. Değerlendirmeye alınan bir çalışmada ise COX 2 (siklooksijenaz) inhibitörlerinin Barrett özefagusundan koruyucu olmadığı belirlenmiştir¹⁵⁸.

Adenokarsinom, Barrett özefagusu ve kronik reflünün skuamoz hücreli kanserden farklı risk faktörlerine sahip olması bu iki durumun farklı patobiyolojik süreçlerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Adenokarsinom insidansı genellikle Kafkas ırkında ve erkek hastalarda kadınlardan 6 kat daha fazladır¹⁵⁹. ABD’de yapılan bir çalışmada özefajiyal ve gastrik kardiya kanserlerinin etnik özellikleri araştırılmıştır. Sonuçta özefajiyal adenokarsinom, Kafkas kökenli ve erkek hastalarda 4.2/100000 insidansında bulunmuş ve bu değerin Hispanik’lerden iki kat, siyahi kökenlilerden ve Asya kökenlilerden 4 kat daha fazla olduğu dikkati çekmiştir¹⁶⁰. Buna karşın özefajiyal SCC insidansı siyahi kökenlilerde (8.8/100,000 yıl) ve Asya kökenlilerde (3.9/100,000 yıl) en yüksekti. Gastrik adenokarsinom riski benzer şekilde Kafkas kökenlilerde daha fazlaydı (3.4/100,000 yıl).

Alkol büyük ihtimalle özefajiyal adenokarsinom için bir risk faktörü değildir. Yapılan bir çalışmada yeni tanı almış 554 özefajiyal ve gastrik kardiya adenokarsinom olgusu, 589 özefajiyal SCC olgusu ve 695 kontrol hastası karşılaştırılmıştır⁵⁶. Özefajiyal adenokarsinom riski ile bira veya likör tüketimi arasında ilişki bulunamamıştır, şarap tüketiminin ise riski belirgin azalttığı saptanmıştır. Obezite ise adenokarsinomla ilişkili SCC ile ilişkisiz bulunmuştur.

2.5. Klinik

Hem adenokarsinom hem de SCC benzer klinik bulgulara sahiptirler. Ancak adenokarsinomlar, daha çok distal özefagusu ve gastroözefajiyal bileşkeyi tutmasından dolayı ilave semptomlar verirler. Erken evrelerde genellikle bulgu vermezler, fizik muayene çoğunlukla normaldir. Bu dönemde, başka sebeplerle uygulanan endoskopi ile teşhis konulabilir¹⁶¹. Lokal olarak ilerlemiş kanserler, özefagusta obstruksiyona neden olarak disfaji ve kilo kaybına neden olabilirler. Özefajiyal lümen çapının 13 mm'nin altına düşmesiyle obstruksiyon başlar ve ilerlemiş hastalığa işaret eder. Kilo kaybının nedeni disfaji, diyet değişikliği ve tümöre bağlı anoreksidir.

Özefajiyal kanserin erken bulguları hafif ve nonspesifiktir. Geçici olarak elma, et, haşlanmış yumurta ve ekmeğin yutulmasında zorluk yaşanabilir. Ancak hastalar lokmalarını uzun süre çiğneyerek bu sıkıntıyı aşabilir. Hastalarda ayrıca retrosternal rahatsızlık ve yanma hissi gelişebilir. İlerlemiş hastalığı olanlarda gastrik sekresyonla bulaşmamış tükürük ve gıdanın regurjitasyonu, aspirasyon pnömonisi ve laringeal sinir tutulumuna bağlı horlama görülebilir. Özefagus kanserine bağlı uzun süreli kan kaybı demir eksikliği anemisine neden olabilmektedir. Ancak hastalar seyrek olarak melena, hematemez gibi komplikasyonlarla başvururlar. Benzer olarak akut üst GIS kanaması da nadirdir ve aorta, bronşiyal arterler gibi yapıların tümör tarafından erezyonuna bağlıdır.

Trakeobronşiyal fistüller özefajiyal kanserin geç bir komplikasyonudur. Bu fistüller tümörün özefagus duvarına oradan da ana bronşlara direkt invazyonu sonucu gelişir. Bu tip hastalar genellikle aralıklı öksürük ve uzun süren pnömoni şikâyetleriyle başvurur. Bu komplikasyon gelişen hastalarda beklenen yaşam süresi 4 haftadan azdır. ABD'de erken özefajiyal

kanserlerin çoğu tesadüfen veya Barrett özefagusu için yapılan taramalar sırasında saptanır. Erken intramukozal kanserler spesifik semptom vermezler.

2.5.1 Klinik Seyir

2.5.1.1. Skuamöz Hücreli Karsinom

SCC'lerin çoğunluğu özefagusun orta kısmında yerleşmişlerdir. SCC'ler genellikle polipoid çıkıntılardan, hasar görmüş epitelden veya plaklardan köken alırlar ¹⁶². Bu erken lezyonlar oldukça belirsizdir ve endoskopik muayenede gözden kaçabilir. SCC'nin endemik olduğu Çin'in Linxian bölgesinde yapılan bir çalışmada endoskopide fokal kırmızı alan, erozyon veya nodül gibi adlandırılan 31 lezyondan 25'inde aslında orta derecede displastik değişiklikler veya kanser bulunduğu belirlenmiştir¹⁶³. Dahası orta derecede displazi veya kanseri olan 16 hastadan 15'i (%94) bu görünür alanlar dışında da lezyonlara sahiptiler. Endoskopi sırasında dokunun lugol iodin ile boyanması lezyonların görülmesini kolaylaştıracaktır¹⁶⁴. Lugol solusyonu glikojen içeren normal dokuları boyarken, malign hücreleri boyamaz. Daha ciddi lezyonlar ülserleşmiş ve sınırları belirgin kitleler olarak ortaya çıkarlar. SCC submukozayı erken dönemde invaze eder ve özefagus duvarı boyunca proksimale doğru ilerler¹⁶⁵. Özefajiyal lenf nodları GİS'in diğer bölümlerinden farklı olarak lamina propriada yerleşiktir ve bu nedenle kanser invazyonu erken ve hızlı şekilde gelişir. Sonrasında ise özefagus, çölyak bölgesi ve aorta boyunca rejonel lenf nodlarına yayılır. Lokal yapıların yıkımı sonucu trakeaya fistül bile gelişebilir. Aortanın erozyonu sonucu da ağır üst GİS kanaması beklenebilir.

Karaciğer, kemik ve akciğer gibi uzak organ metastazları hastaların %30'unda görülür. Malign hücreleri boyamak için monoklonal antikolar kullanıldığında kemik iliği invazyonunun %40'lara kadar çıktığı belirlenmiştir¹⁶⁶.

2.5.1.2. Adenokarsinom

Özefagusun adenokarsinomuyla ilgili bilgi birikimi Barrett özefagusu taramaları nedeniyle oldukça fazladır¹⁶⁷. Lezyonların çoğu gastroözefajiyal bileşkeye yakındır ve Barrett özefagusuyla ilişkilidir. Barrett özefagusundan kaynaklanan adenokarsinom bir nodül veya ülser olarak gözlenebilir veya herhangi bir endoskopik anormallik kaydedilmeyebilir¹⁶⁸.

Barrett özefagusundan kaynaklanmayan erken adenokanser gastroözefajiyal bileşkedeki bir ülserden, plakdan veya nodülden kaynaklanabilmektedir¹⁶⁹. SCC'ye benzer şekilde lenf nodu metastazları erkenden bitişikteki veya rejyonel lenf nodlarını tutar. Bu tümörlerin genellikle gastroözefajiyal bileşkede gelişmesi nedeniyle çölyak ve perihepatik lenf nodlarının tutulumu daha sıktır¹⁷⁰.

2.6. Tanı

Özefagus kanserinin klinik belirtisi spesifik değildir ve muayene bulguları pratik olarak yoktur. Bu nedenle tanısı yardımcı inceleme yöntemleri ile konur. Özefagus kanserinde; detaylı anamnez ve fizik muayene, hemogram, detaylı biyokimya, tümör belirteçleri, akciğer grafisi, baryumlu özofagografi, toraks ve üst batin BT veya MRG, PET-BT, endoskopik ultrasonografi (EUS) ve endoskopik biyopsi tanı için yapılması gereken işlemler olarak sıralanabilir.

2.6.1. Baryumlu Özefagus Grafisi

Ağız yoluyla baryum verilerek uygulanır. Özefagustaki lezyonun yeri, uzunluğu, anatomik lokalizasyonu hakkında bilgi verir. En sık rastlanan SCC'dir ve polipoid, ülseratif, infiltratif ve yüzeysel yayımlı olmak üzere farklı görünümelerde ortaya çıkabilir¹⁷¹.

2.6.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Özefagus kanserinin lokal ve uzak yayılımının belirlenmesinde sık kullanılan bir tanı aracıdır¹⁷².

2.6.3. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-BT)

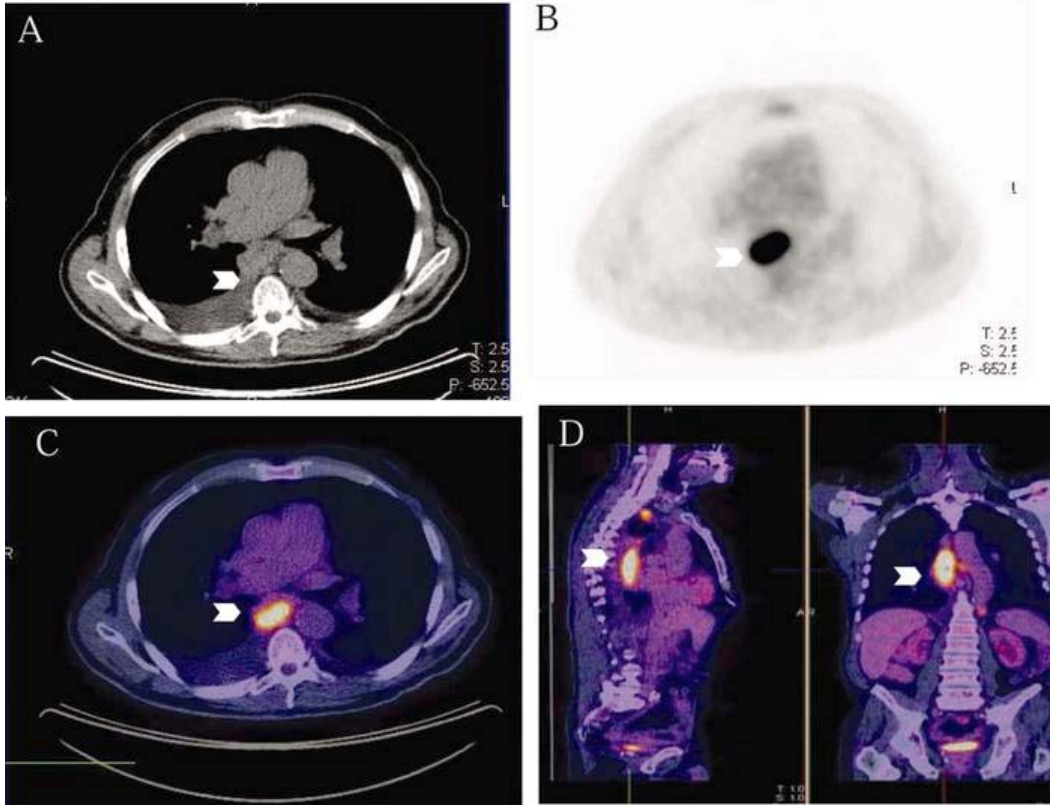
Erken evre hastalığı, daha yapısal anormallikler oluşmadan gösterebilir. PET aynı zamanda anatomik olarak bozulmuş yapılarda malign hastalık varlığının ekarte edilmesine yardımcı olur¹⁷³. Hastaların yaklaşık %15'inde tedavi şemasını değiştirebildiği gösterilmiştir (Şekil 4)¹⁷³⁻¹⁷⁵.

2.6.4. Endoskopik Ultrasonografi (EUS)

Tümörün özefagus duvarı ve komşu organlarla ilişkisini, lenf bezi metastazlarını belirlemede BT'den üstündür¹⁷⁶. Ayrıca lenf bezlerinin biçimi, kenar yapısı ve iç ekosu hakkında bilgi verir¹⁷⁷. Lezyonun invazyon derinliği, çevre organ ve lenf nodu tutulumu değerlendirilmesi yapılarak gerekirse biyopsi alınabilir. Erken evre hastalık en iyi EUS ile tanımlanır.

2.6.5. Endoskopik biopsi

Endoskopide erozyon, ödemli ve kızarık bir alan, polip ya da mukozadan hafif kabarık bir kitle şeklinde görüntü verir¹⁷⁸. Ayrıca boyama tekniği de kullanılabilir. Lugol solüsyonu ile normal mukoza siyah-kahverengi bir görünüm alırken malignite alanı boya tutmaz¹⁷⁹. Böylece tümörü tespit etme şansını artırır¹⁸⁰. İnfiltrasyon gösteren tümörler özefagus duvarını sirküler bir şekilde tutar ve lümeni tama yakın daraltır¹⁸¹. Endoskopik yolla hücre sitolojisi yapılarak tanı oranı %100'lere kadar ulaşır^{6,182}. Endoskopi aynı zamanda bazı inoperabl vakalarda palyasyon sağlamak amacıyla da kullanılmaktadır. Tümöre bağlı darlığın dilatasyonu, tümörün lazerle veya bipolar elektrik akımı ile nekroze edilmesi, tümörlü bölgeye stent yerleştirilmesi palyatif endoskopik girişimleri oluşturur^{15,181,183,184}.



Şekil 4. Özefagus kanserli 71 yaşında erkek hastanın BT ve PET görüntüleri. (A) Toraks BT, (B) PET, (C ve D) PET-BT'nin aksiyel ve koronal görüntüleri³⁹

2.7. Evreleme

Özefagus kanseri evrelemesinde American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından hazırlanan TNM sistemi kullanılmaktadır. 2010 yılında yapılan düzenlemede mide kardiyaşından ÖGB'ye kadar 5 cm mesafedeki ve ÖGB'ye uzanan bütün tümörler artık özefajiyal tümör sayılmakta, ancak ÖGB'ye 5 cm mesafede olup mideye doğru uzanan tümörler ise hala gastrik kanser olarak adlandırılmaktadır¹⁸⁵.

T ve N tutulumu şekil 5'te şematik olarak gösterilmiştir. 2010 evrelemesinde adenokanserler ve SCC'ler için grad ve tümör lokalizasyonu evrelemeye dahil edilmiştir (Tablo 3,4)¹⁸⁵.

Tablo 2. Ösefagus AJCC 2010 TNM evrelemesi¹⁸⁵.

Primer tümör (T)

Tx: Primer tümör saptanamadı.

T0: Primer tümöre ait kanıt yok.

Tis: Karsinoma in situ.

T1: Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozayı invaze etmiştir.

T1a: Tümör lamina propria veya muskularis mukozayı invaze etmiştir.

T1b: Tümör submukozayı invaze etmiştir.

T2: Tümör muskularis propriyayı invaze etmiştir.

T3: Tümör adventisyayı invaze etmiştir.

T4: Tümör komşu organlara yayılmıştır.

T4a: Perikard, plevra veya diyaframa invaze rezeke edilebilir tümör

T4b: Aorta, vertebra ve trakea gibi komşu organlara invaze olarak rezeke edilemeyecek hale gelen tümör

Bölgesel lenf bezleri (N)

Nx: Lenf bezleri saptanamamıştır.

N0: Bölgesel lenf bezlerinde metastaz yoktur.

N1: 1-2 bölgesel lenf bezi tutulmuştur.

N2: 3-6 bölgesel lenf bezi tutulmuştur.

N3: 7 ve daha fazla bölgesel lenf bezi tutulmuştur.

Uzak metastaz (M)

M0: Uzak metastaz bulunmamaktadır.

M1: Uzak metastaz vardır.

Tablo 3. Özefagus Skuamöz Hücreli Karsinomları için TNM evrelemesi*

Evre	T	N	M	Grad***	Tümör lokalizasyonu**
E0	Tis(HGD)	0	0	1,X	Herhangi
E IA	T1	0	0	1,X	Herhangi
E IIB	T1	0	0	2,3	Herhangi
	T2-3	0	0	1,X	Alt, bilinmiyor
E IIA	T2-3	0	0	1,X	Üst, orta
	T2-3	0	0	2,3	Alt, bilinmiyor
E IIB	T2-3	0	0	2,3	Üst, orta
	T1-2	1	0	herhangi	herhangi
E IIIA	T1-2	2	0	Herhangi	Herhangi
	T3	1	0	Herhangi	Herhangi
	T4a	0	0	Herhangi	Herhangi
E IIIB	3	2	Herhangi	Herhangi	Herhangi
E IIIC	4a	1-2	0	Herhangi	Herhangi Herhangi Herhangi
	4b	Herhangi	0	Herhangi	
	Herhangi	3	0	Herhangi	
E IV	Herhangi	Herhangi	1	Herhangi	Herhangi

*Skuamöz komponenti olan mikst histolojili veya başka şekilde sınıflanmamış tümör

**Primer tümörün lokalizasyonu tümörün üst sınırına göre tanımlanmıştır.

*****Histolojik Grad**

Gx: Saptanamadı- G1 gibi sınıflanır

G1: İyi differensiye

G2: Orta differensiye

G3: Az differensiye

G4: Andifferensiye- G3 skuamöz gibi sınıflanır

Tablo 4. Özefagus Adenokarsinomları için TNM evrelemesi¹⁸⁵

Evre	T	N	M	Grad***
E0	Tis(HGD)	0	0	1,X
E IA	T1	0	0	1-2,X
E IB	T1	0	0	3
	T2	0	0	1-2,X
E IIA	T2	0	0	3
E IIB	T3	0	0	Herhangi
	T1-2	1	0	Herhangi
E IIIA	T1-2	2	0	Herhangi
	T3	1	0	Herhangi
	T4a	0	0	Herhangi
E IIIB	3	2	Herhangi	Herhangi
E IIIC	4a	1-2	0	Herhangi
	4b	Herhangi	0	Herhangi
	Herhangi	3	0	Herhangi
E IV	Herhangi	Herhangi	1	Herhangi

*****Histolojik Grad**

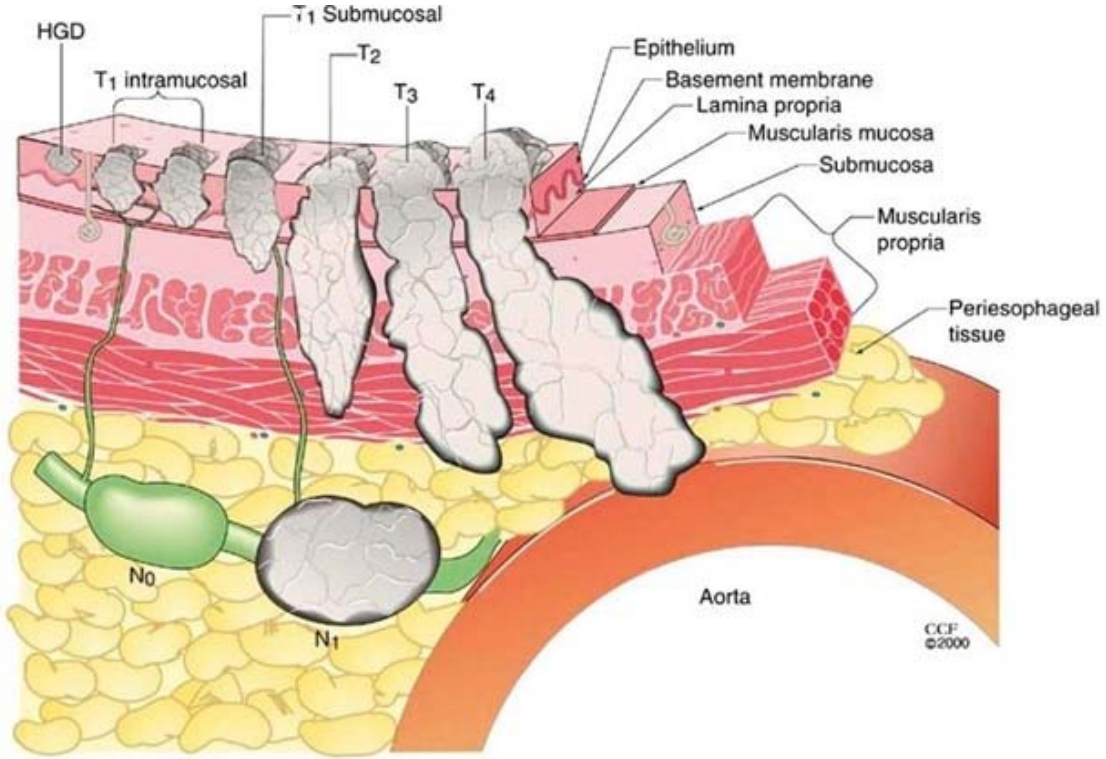
Gx: Saptanamadı- G1 gibi sınıflanır

G1: İyi differensiye

G2: Orta differensiye

G3: Az differensiye

G4: Andifferensiye- G3 skuamöz gibi sınıflanır



Şekil 5: Özefagus tümör invazyonu ve lenf nodu tutulumu³⁹.

2.8. Prognostik Faktörler

Özefagus kanseri genellikle erken evrelerde semptom vermediğinden lokal ileri evre hastalık olarak tespit edilebilmektedir. Tanı anındaki hastanın evresi sağkalımı belirleyen en önemli prognostik faktördür¹⁸⁶. Özefagus kanserinde uzak metastaz oranları: %45 abdominal lenf nodlarına, %35 karaciğere, %20 akciğere, %18 supraklavikuler lenf nodlarına, %9 kemiğe ve %5 adrenal bezlere olarak tespit edilmiştir. Özefagus kanserlerinin bu özelliğinden dolayı prognozları oldukça kötüdür ve cerrahi ile kür oranı %10'un altındadır¹⁷⁵.

İrk da bir prognostik faktör olabilir. Hussey ve arkadaşlarının bir çalışmasında Kafkas kökenlilerinde Afrika Amerikalıları'ndan daha fazla sağkalım oranları tesbit edilmiştir¹⁸⁷.

Hastanın yaş ve cinsi; 40 yaş altında SCC görülme sıklığı az olmasına rağmen, gençlerde tümör prognozunun oldukça kötü olduğu bilinmektedir^{188,189}. Yaşı 65 üstü hastaların da daha az yaşadıkları tesbit edilmiştir¹⁹⁰. KRT'nin yaşlı hastalar üzerinde güvenilirliği ve etkinliği

konusunda çok az veri mevcuttur. Yapılan bir çalışmaya göre 70 yaş üzerindeki hastalar herhangi bir ilave yan etki ve komplikasyon göstermeksizin sisplatin bazlı KRT'yi tolere edebilmişlerdir¹⁹¹. Ancak belirgin olarak komorbiditeye sahip hastalar bu tedavilerle ciddi toksik durumlar yaşamışlar ve doz azaltımıyla karşılaşmışlardır. Erken evre özefajiyal kanseri olan yaşlı hastalarda özefajektomi başarıyla uygulanabilmektedir. Ancak definitif KRT'nin aynı başarı oranlarını gösteren kesin kanıtlar yoktur¹⁹². Ayrıca bazı yazarlar erkeklerde yaşam süresinin kadınlara oranla daha kısa olduğunu savunmaktadırlar¹⁹³.

Performans durumu definitif tedavinin uygulanabilirliği açısından önemli bir prognostik faktördür. Kilo kaybı ve genel performans düşüklüğü kötü prognostik faktörlerdir¹⁸⁷.

Tümör hacmi; bir çalışmada 5 cm'den küçük tümörü olan hastaların 2 yıllık sağkalımı %19.2 saptamışken tümör çapı 5 cm'den büyük olan hastaların 2 yıllık sağkalımı %1.9 olarak saptanmıştır¹⁸⁷. Tümör boyutunun artması operasyon şansını azaltırken metastaz yapma oranını da arttırmaktadır.

Mikroskobik tip ve invazyon; invazyon derinliği çok önemli bir prognostik faktördür. Tümörün mukozaya sınırlı olduğu durumlarda lenf düğümü metastazı oranı %20 iken, submukozaya invazyon olduğunda bu oran %50'ye ulaşmaktadır^{194,195}. Lenf düğümü metastazından bağımsız olarak tümör mukozada sınırlı ise 5 yıllık yaşam süresi %90 iken, musküler invazyon durumunda oranın %40'lara düştüğü saptanmıştır^{194,195}. Adventisyaya invazyonunun prognozu üç kat daha kötüleştirdiğini gösteren çalışmalar da vardır^{188,195}.

Adenokarsinomlar genel olarak SCC'lerden daha iyi prognoza sahiptir. Sievert ve arkadaşlarının opere edilmiş 1000 hastayı kapsayan bir analizlerinde 5 yıllık sağkalım oranları adenokarsinomlarda %47 iken SCC'de %37 bulunmuştur¹⁹⁶.

Özefagusun üst üçte birlik bölümünde yer alan tümörler belirgin olarak daha yüksek postop ölüm oranlarına sahiptir. Rezeksiyon sonrası ilk rekürrens gelişim paternide tümör histolojisinden etkilenir. Üst veya orta torasik SCC'ler lokorejyonel olarak nüks etme eğilimindeyken distal özefajiyal adenokarsinomlar uzak bölgelerde nüks ederler. Bu verilere rağmen çoğu vaka serisinde adenokarsinomların prognozu özellikle erken evrelerde SCC'lerden daha iyi gösterilmiştir^{170,196-201}. Bunun bir nedeni de Barrett ile ilişkili kanserin lenfatik

yayıma pek yatkın olmaması olabilir^{170,201}. Bazı yazarlarca tek başına indüksiyon KT'sinin adenokarsinomlar için yeterli olduğu savunulmaktadır. Ancak SCC'lerde tumor kitlesini düşüren ve komplet rezeksiyonu kolaylaştıran KRT'nin daha başarılı sonuçlar verdiği bilinmektedir²⁰¹.

Bölgesel lenf düğümü tutulumu oldukça önemli bir prognostik parametredir. İlk başvuruda, hastaların 3/4'ünde lenf nodu metastazı vardır ve bu hastaların prognozu kötüdür^{202,203}. Lenf düğümü metastazı olmayan vakalarda beş yıllık yaşam süresi %60-70 iken, metastaz olan vakalarda bu oran %10 civarındadır^{194,195,204}. Bazı yazarlar metastaz görülen lenf düğümü sayısının da önemli olduğunu, dörtten az lenf düğümü tutulması halinde prognozun daha iyi olabileceğini savunmaktadır²⁰⁵.

Cerrahi sınırın temiz olması uzun dönem sonuçlar dikkate alındığında önemli bir prognostik faktördür. Bir çalışmada KT ve devamında cerrahi ile tedavi edilenlerden cerrahi olmayanların, mikroskopik rezidüsü olanlar ve makroskopik rezidüsü olanların sonuçları benzer bulunmuş fakat temiz cerrahi sınırla opere edilenlerin uzun dönem hastalıksız sağkalım şansları olmuştur¹¹. Cerrahi sınırdaki tümör varlığının, tümörün erken dönemde nüksüne neden olduğu da bildirilmektedir²⁰⁶.

Lenfovasküler invazyon; SCC'nin %70'inde venöz invazyon görülmektedir. Bazı yazarlarca venöz invazyonun lenfatik invazyonla birlikte olduğunda prognozu daha da kötüleştirdiği savunulmaktadır²⁰⁷.

Tümör grad'ının önemi hala kesinlik kazanmamıştır. Başka bir deyişle tümörün iyi ya da orta derecede diferansiye olması prognoz açısından anlamlı bulunmamaktadır^{188,195}. Tümör çevresindeki iltihabi yanıt ve dejeneratif değişiklikler iyi prognostik bulgulardır. Bir çalışmada özefagus SCC'unda sadece invazyon derinliği ve inflamatuvar yanıtın prognostik açıdan anlamlı olduğu ve bu parametrelere dayanan bir sınıflama yapılması gerektiği savunulmuştur¹⁸⁹.

Derin tümöral ülserasyon, sinüs trakt oluşumu ve fistül oluşumu da diğer kötü prognostik faktörlerdendir²⁰⁸.

2.9. Tedavi

Toraksik özefagus kanserlerinde geçtiğimiz 15 yıl içinde lokal özefagus kanserinin tedavisi oldukça büyük değişimler geçirmiştir. Tek başına lokorejyonel tedavi düşük tedavi başarısı göstermiş ve bu durumda sistemik KT'lerin tedaviye eklenmesi uygun görülmüştür. Bu yeni tedavi yaklaşımlarıyla ayrıca uzak mikrometastazlar kontrol edilmeye çalışılmış ve lokal radyasyonun olumsuz etkileri hafifletilmeye çalışılmıştır.

Servikal özefagusun SCC'leri özellikle özgün bir şekilde tedavi edilmelidir. Cerrahi uygulamada genellikle farinks, larinks, tiroid bezleri ve proksimal özefagusun bir kısmı gibi çok geniş bir cerrahi rezeksiyon yapılması yanında genellikle lenf nodu tutulumuna bağlı radikal boyun disseksiyonunun da uygulanması gerekecektir. Genellikle bu hastalara KT ile kombine RT cerrahiye tercih edilir, çünkü sağkalım açısından bir fark yoktur ve morbidite önemli derecede daha azdır.

RTOG 85-01 çalışmasında cerrahi uygulanmayan hastalarda radyasyon tedavisine sisplatin bazlı KT'nin eklenmesinin sağkalım açısından katkı sağladığı bildirilmiştir^{18,19}. Özefagogastrik bileşke (ÖGB) tümörlerinin tedavisi de zamanla değişim göstermiştir. TNM klasifikasyonunun en son basımında mide kardiyasından ÖGB'ye kadar 5 cm mesafedeki ve ÖGB'ye uzanan bütün tümörler artık özefajiyal tümör sayılmaktadır. Ancak ÖGB'ye 5 cm mesafede olup mideye doğru uzanan tümörler ise hala gastrik kanser olarak adlandırılmaktadır¹⁸⁵. Günümüzde çoğu klinisyen ÖGB ve proksimal gastrik kanserleri özefajiyal kanser olarak kabul etmekte ve preoperatif KRT'yle tedavi etmektedir.

2.9.1. Tek Başına Cerrahi

Başvuru anında hastaların %30-40'ında potansiyel olarak rezeke edilebilecek tümör kitlesi vardır. Erken evre özefagus kanserinde mümkünse cerrahi standart tedavidir. Bu tedavinin tek başına kullanılabilirliği tartışmalıdır^{6,7}. Cerrahi serileri içeren bazı yayınlarda tek başına cerrahinin 5 yıllık sağkalım oranları %15-20 olarak bildirilmiştir⁸⁻¹². Bir çalışmada herhangi bir adjuvan veya neoadjuvan tedavi almayan sadece cerrahiyle tedavi edilen 4627 hastaya ait veriler incelenmiştir. Beş yıllık sağkalım oranları evre 1 dışındaki bütün evreler için <%50 olarak bulunmuştur. Ayrıca lenf nodu pozitifliği olan bütün hastalarda bu oran %15 olarak

saptanmıştır¹³. Sağkalım oranlarındaki bu kötü tablo özellikle lokalize tümörler için gündeme preoperative ve postoperative neoadjuvan ve adjuvan tedavileri getirmiştir.

2.9.2. Tek Başına Radyoterapi

Modern KT ve KRT uygulamalarının bilinmediği dönemlerde tek başına RT (60-66 Gy, 6-6.6 hafta) kullanılmaktaydı ve 5 yıllık sağkalım yüzdeleri %15-20 olarak sonuç vermektedir²⁰⁸⁻²¹⁰. Tek başına RT verilen 8400 hastayı ve 49 hasta serisini ele alan bir çalışmada birinci, ikinci ve beşinci yıllara ait sağkalım oranları %18, %8 ve %6 olarak saptanmıştır¹⁴. Daha modern RT protokollerini kullanan bazı özel merkezlerde daha yüksek sağkalım yüzdeleri bildirilmiştir. Örneğin yapılan bir çalışmada lokalize hastalığı olan ve yalnızca RT alan 101 hastanın üç yıllık ve beş yıllık beklenen yaşam süreleri sırasıyla %27 ve %21 olarak gerçekleşmiştir (45-52.5 Gy, 15 veya 16 fraksiyon 3-6 hafta boyunca)²¹⁰. Klinik evre olarak evre 1 özefajiyal SCC kabul edilen (endoskopik ultrason ve BT sonrası) ve yalnızca RT (median 60.6 Gy) alan 17 hastada beklenen yaşam süresi %59 olarak gerçekleşmiştir²¹¹. Modern teknikler olan 3D-CRT (üç boyutlu konformal RT) ve IMRT (yoğunluk ayarlı RT) erken dönemde kullanılan sistemlere göre daha az toksiktir. Gelişmiş radyasyon teknolojisinin radyoterapideki avantajları bazı çalışmalarda araştırılmıştır. Örneğin Çin’de yapılan bir çalışmada özefajiyal SCC’si olan 269 hastada cerrahiyle tek başına RT karşılaştırılmıştır²¹². RT olarak 3D-CRT tekniğiyle 69 Gy 41 fraksiyon halinde 45 günde verilmiştir (45 Gy 25 fraksiyonda 5 hafta boyunca ve takiben 24 Gy günde iki kez ve 1.5 Gy lik fraksiyonlar olacak şekilde 8 gün IMRT kullanılarak). Sonuç olarak tek başına RT alan grupta cerrahi uygulanan grup arasında 3 ve 5 yıllık sağkalımlar (%61 ve 37’ye karşılık %56 ve 35) açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Ancak bu sonuçların adenokarsinomlar açısından benzer olması beklenmemelidir. Bu veriler tek başına RT’nin kullanımıyla ilgili cesaret verici olsa da günümüzde daha fazla toksik olmasına rağmen KRT sıklıkla tercih edilmektedir. IMRT’nin ve sisplatin bazlı KT’nin kombinasyonu araştırma safhasındadır.

2.9.3. Kemoradyoterapi

KT'nin ve RT'nin eşzamanlı olarak verilmesi operasyon öncesi dönemde denenen bir rejimdir. KT'nin tek başına cerrahi öncesi indüksiyon amacıyla verilmesi aşağıda tartışılmıştır.

2.9.3.1. Definitif Kemoradyoterapi

Eşzamanlı KRT uygulamalarında, KT radyasyon sensitizizasyonuna yol açtığından ve lokalize antitümöral etkisi maksimum olduğundan oldukça etkilidir. KT bu esnada mikrometastatik hastalığı da kontrol altına alır¹⁵⁻¹⁷. Yapılan randomize çalışmalarda sisplatin bazlı KT'nin RT'ye eklenmesi sağkalım oranlarında iyileşmeler sağlamıştır¹⁸⁻²⁰. Ancak bu konudaki veriler daha çok SCC ile ilgili çalışmalardan gelmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda tümörlerin tedavi öncesi evrelemeleri iyi yapılmadığından sonuçların yorumlanması da güçleşmektedir.

Önemli bir çalışma olan RTOG 85-01 çalışmasında tek başına RT (RT 64 Gy, 32 fraksiyonda, tüm özefagusa 50 Gy ve tümöre 5 cm ilave ile ek dozu) ile eşzamanlı KRT (iki siklus infüzyonal 5-Fu, 1000 mg/m² günlük, 1-4 gün, 1. ve 5. hafta, artı sisplatin 75 mg/m²/gün 1, 1. ve 5. Hafta) ve RT (50 Gy, 25 fraksiyonda, tüm özefagusa 30 Gy ve tümöre 5 cm ilave ile ek doz) lokorejyonel torasik özefajiyal kanserlerde mukayese edilmiştir¹⁸. Supraklavikular ve mediastinal lenf nodlarının ötesinde tutulum olan hastalar çalışmaya alınmamışlardır ve hastaların %90'ı SCC histolojisindedir. KRT grubuna RT sonrası 3 hafta arayla aynı dozda iki ilave KT seansı uygulanmıştır. Cerrahi uygulamalar tedavi şemasına dâhil edilmemiştir. Çalışma 121 hastayla sınırlandırılmış ve yapılan analizde KRT lehine bir sağkalım avantajı gösterilmiştir (5 yıllık genel sağkalım %26'ya karşılık %0)¹⁹. Ayrıca lokorejyonel ve uzak metastazlara yönelik tedavi yetmezliği KRT kullananlarda daha az görülmüştür (2 yıllık genel sağkalım %38'e karşı %10, lokal nüks %16'ya karşı %24, uzak metastaz %22'ye karşı %38). Bütün bu yararlarına rağmen KRT alanların %46'sında 12 ay içinde özefagusta lokal nüks veya persisten hastalık olarak kanser yeniden ortaya çıkmıştır. Bu çalışmanın sonucunda definitif KRT opere edilemeyecek hastalarda standart bir tedavi haline gelmiştir. Kabul edilemeyecek düzeyde lokorejyonel tedavi yetersizliği bunu takip eden İntergrup 0123 (INT 0123) çalışmasında ele alınmıştır.

INT 0123 (RTOG 9405) çalışmasında SCC veya adenokarsinomu olan 236 non-metastatik özefagus kanseri hastası (T1-4, N0-1) incelenmiştir. Bu hastalara eşzamanlı sisplatin ve 5-Fu (RTOG 8501'deki gibi) verilmiş ve randomize bir şekilde iki farklı RT rejiminden birine alınmışlardır; 50.4 Gy (28 fraksiyon 1.8 Gy/fx) veya 64.8 Gy (36 fraksiyon 1.8 Gy/fx). RT alanları tümörden üst ve altta 5 cm içerecek şekilde 50.4 Gy ve daha sonra üst ve alttan 2 cm içerecek şekilde ek doz ile 64.8 Gy verilecek şekilde planlanmıştır²¹³. Yüksek doz RT kolunun fayda göstermemesi nedeniyle bu çalışma erken sonlandırılmıştır. Yüksek RT dozları sağkalımda belirgin olarak iyileşme sağlayamamıştır (Kontrol ve yüksek doz gruplarında sırasıyla medyan sağkalım 13 ay ve 18.1 ay ve 2 yıllık sağkalım %31 ve %40). Lokorejyonel persistan hastalık ve rekürren hastalık oranları da farklılık göstermemiştir (sırasıyla %56 ve %52). Yüksek doz RT kolunda 11, düşük doz kolunda 2 tedaviye bağlı ölüm olmasından dolayı daha toksik bulunmuş, ancak bu ölümlerin 7'si doz 50.4 Gy'i aşmadan önce olmuştur. Yüksek RT dozlarıyla sağkalım konusunda başarı elde edilememesi tam olarak açıklanamamıştır. Günümüzde 50 Gy'lik RT ve beraber verilen Sisplatin ve 5-Fu standart bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

2.9.3.2. Preoperatif Kemoradyoterapi

Tek başına cerrahi tedavinin uzun dönem sağkalım açısından bekleneni verememesi ve eşzamanlı KRT'nin radyosensitizan bir etki ortaya çıkardığının anlaşılması preoperatif KRT'yi gündeme getirmiştir. Potansiyel olarak rezektabl özefagus tümörü olan hastalarda cerrahiyle preoperatif KRT'yi karşılaştıran en az 7 çalışma literatürde bilinmektedir^{9,214-219}. Bu çalışmalardan ikisinde eşzamanlı KRT tedavilerinin belirgin olarak sağkalım oranlarını arttırdığı bildirilmiştir^{217,219}.

2.9.3.2.1. Preoperatif Eşzamanlı Kemoradyoterapi

Yapılan beş çalışmada preoperatif eşzamanlı KRT cerrahiyle karşılaştırılmış ve sadece ikisinde belirgin olarak sağkalım oranlarının arttığı bildirilmiştir^{217,219,220}. Diğer üçünde böyle bir etki izlenmezken iki çalışmanın ise istatistiki gücü yetersiz bulunmuştur^{217,218,221}. Adı geçen bu çalışmalardan en önemlileri CROSS ve CALGB 9781 çalışmalarıdır.

Hollandada yapılan CROSS çalışmasında araştırmacılar potansiyel rezeke olabilecek özefajiyal veya ÖGB kanseri (86 SCC, 273 adenokarsinom, 4 diğer; önemli bir kısmı distal özefagus, %11 ÖGB) olan 363 hastayı preoperatif KRT alanlar ve yalnızca cerrahi uygulananlar olmak üzere 2 gruba rastgele ayırmışlardır. Preoperatif KRT olarak haftalık karboplatin ve paklitaksel 50 mg/m² ile eşzamanlı RT (41.4 Gy beş hafta boyunca) tedavileri verilmiştir²²². Preoperatif KRT oldukça iyi tolere edilmiştir; grad 3 ve üzeri hematolojik toksite %7 hastada, grad 3 ve üzeri non-hematolojik toksite %13'ten az izlenmiştir. Postoperatif morbidite ve mortalite açısından da iki grup arasında belirgin farklılık izlenmemiştir. Komplet rezeksiyon (R0) oranı KRT alanlarda daha yüksek bulunmuştur (% 92'ye % 69), KRT alanların %29'unda ise patolojik tam cevap sağlanmıştır. Medyan genel sağkalım oranları KRT ve cerrahi grubunda 49.4 ay, yalnız cerrahi grubunda 24 ay olup KRT grubunda belirgin olarak daha iyi bulunmuştur (Hazard ratio ölüm için 0.657, 95% CI 0.495-0.871, 3 yıllık sağkalım oranları %58'e % 44).

CALGB 9781 çalışmasına endoskopi, baryum özefagogram ve BT ile evrelemesi yapılmış evre 1-3 özefajiyal veya ÖGB kanseri olan 475 hasta alınması planlanmıştır. Bu hastalar yalnız cerrahi ile KRT (cisplatin 100 mg/m² ve 5-Fu 1,000 mg/m²/gün 4 gün, 1. ve 5. haftalarda 50.4 Gy, 1.8 Gy/fx RT ile birlikte) ve takiben cerrahi tedavisine alınarak gruplar arası randomizasyon tatbik edilmiştir. Ancak çalışmaya katılımın az olması yüzünden sadece 56 hastanın katıldığı bir analiz yapılarak erken sonlandırılmıştır (42 adenokarsinoma, 14 SCC). KRT kolunda yer alan 30 hastadan 25'i değerlendirilmiş ve 10'unda (%40) patolojik tam cevap sağlanmıştır. Yalnız cerrahi koluyla karşılaştırıldığında ne perioperatif morbidite ne de mortalite açısından artış bulunmamıştır²¹⁷. KRT sonrası cerrahi grubunda beş yıllık sağkalım daha yüksek bulunmuştur (%39'a % 16).

Fransa'da yapılan FFCD 9901 çalışmasında preoperatif KRT'nin yararlılığı daha erken evre rezeke edilebilir tümörler üzerinde test edilmiştir. Evre 1-2 özefajiyal veya ÖGB kanseri (T1N0/N+, T2N0/N+, veya T3N0) olan 195 hasta preoperatif KRT (İnfüzyonel 5-Fu 800 mg/m² gün, 1-4 ve 29-32 günlerde ve sisplatin 75 mg/m² her seansın birinci veya ikinci gününde ve eşzamanlı 45 Gy RT) ve tek başına cerrahi gruplarına randomize edilmiştir²²¹. Yapılan analizde 69 aylık takip sonrası KRT sağkalım süresine etkisiz bulunmuştur (%32

KRT'yle ve %44 cerrahiyle). Ayrıca preoperatif KRT alanlarda yan etki (%65'e %35) ve mortalite oranları da belirgin olarak artış göstermişti (%7.3'e % 1.1).

2.9.3.2.2. Preoperatif Ardışık Kemoradyoterapi

Bu konuda yapılan üç çalışmada ardışık KT, RT ve cerrahi ile tek başına cerrahi seçenekleri karşılaştırılmış ve bu rejimin herhangi bir faydası gösterilememiştir^{9, 215, 223}.

Neoadjuvan KRT için yapılan meta-analizlerde özefagus kanserinde kullanılan kombine KRT ve cerrahi tedavisinin tek başına cerrahiden daha faydalı olduğu gösterilmiştir²²³⁻²²⁶. Son yapılan ve geniş kapsamlı olan bir meta-analizde cerrahiye ve neoadjuvan KRT'yi karşılaştıran 12 araştırma incelenmiştir. Özefajiyal ve ÖGB kanserlerinin ele alındığı bu çalışmalar arasında FFCD9901, CALGB9781 ve CROSS çalışmaları da yer almaktadır²²³. Neoadjuvan KRT'yle iki yıllık sağkalımda % 8.7'lik bir avantaj sağlanmış ve böylece her 11 ölümden 1'i önlenebilmiştir. Hazard oranı (HR) genel mortalite için neoadjuvant KRT'de 0.78 (95% CI 0.70-0.88) olarak gerçekleşti. Histolojik tipler açısından bu yararlılık benzer düzeydeydi (SCC için, HR 0.80, 95% CI 0.68-0.93; adenokarsinom için, HR 0.75, 95% CI 0.59-0.95). Neoadjuvan tedavi alan hastalarda postop ölüm oranlarında da bir artış izlenmedi.

Yapılan birçok çalışmada preoperatif tedaviye yanıt alınmasının hasta prognozunun iyi seyredeceği konusunda ipucu verdiği gösterilmiştir^{121,218,227-236}. Özefajektomi yapılan ve neoadjuvan tedavi verilen özefagus ve ÖGB tümörlü hastaları konu alan 22 çalışmayı içeren bir analizde patolojik tam cevap elde edilen hastaların rezidüel hastalığı olanlara göre 2-3 kat daha fazla yaşama şansı (mutlak sağkalımda %33-36 avantaj) olduğu bulunmuştur²³⁶. Bu bulgular preoperatif tedavi yoğunluğunu arttırmak için preoperatif KRT öncesi birkaç siklus indüksiyon KT sayısını arttırma²³⁷⁻²³⁹ veya RT ile beraber verilen sitotoksik ilaç sayısını arttırma gibi uygulamaların mantıksal temelini oluşturmuşlardır²⁴⁰⁻²⁵⁴.

2.9.3.2.3. Preoperatif İndüksiyon Kemoterapisi Sonrası Ardışık Kemoradyoterapi

İndüksiyon KT'si sonrası ardışık KRT'yle standart KRT'yi karşılaştıran randomize çalışmalar yoktur, fakat iki çalışmada yoğunlaştırılmış tedavi sadece cerrahiyle veya cerrahinin takip ettiği indüksiyon KT'siyle karşılaştırılmıştır^{237-239,255,256}.

Bir çalışmada rezeke edilebilir özefagus kanseri olan 91 hastada (%50'si SCC) preoperatif indüksiyon KT'si, sonra eşzamanlı KRT, ile tek başına cerrahi tedavi rejimleri karşılaştırılmıştır²⁵⁵. Preoperatif tedavi olarak üç siklus KT, ki bunlardan 1. siklus KT tek başına, 2. ve 3. siklus KT, RT ile eşzamanlı (sisplatin 100 mg/m² birinci gün + infüzyonel 5-Fu 750 mg/m² günlük, 1-5 gün) + RT (64 Gy) şeklinde uygulanmıştır. 52 aylık takip süresi sonrasında elde edilen sonuçlarda KRT grubunda ortalama sağkalım 13 ay iken tek başına cerrahi grubunda 16 ay idi. Dört yıllık sağkalım oranları da KRT grubunda daha iyi değildi (%29 ve %23). Bu çalışmada verilen RT dozu RTOG 85-01 çalışmasından daha yüksek idi.

Eşzamanlı KRT ile desteklenen indüksiyon KT'siyle tek başına indüksiyon KT'sini karşılaştıran şu ana kadar bir çalışma vardır. Almanlar tarafından yapılan POET (Preoperative Chemotherapy or Radiochemotherapy in Esophago-gastric Adenocarcinoma Trial) çalışmasında 120 ÖGB adenokarsinom hastası iki gruba ayrılmış ve birinci gruba yalnızca KT (16 hafta boyunca sisplatin + kısa süreli infüzyonel lökovorin ve 5-Fu, ikinci gruba 12 haftalık aynı KT rejimi + KRT olarakta 30 Gy/15fx/3 haftada düşük doz RT + sisplatin + etoposid) verilmiştir. Bütün hastalara en sonunda cerrahi rezeksiyon uygulanmıştır²⁵⁶. Patolojik tam cevap oranları indüksiyon KT'si + KRT alanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ve üç yıllık sağkalım oranlarında da bir iyileşme kaydedilmiştir (%47, %28, p= 0.07). Bu sonuçların özefajiyal SCC'ler için de aynı şekilde yorumlanabilmesi gerçekçi olamayabilir.

Yapılan birçok çalışmada RT sırasında yoğunlaştırılmış KT'nin faydalı olduğuna dair sonuçlar elde edilmektedir. Ancak bu tedavilerde verilen RT'nin toksik etkilerine yönelik yeterince değerlendirme bulunmamaktadır. Eşzamanlı sisplatin/5-Fu ile birlikte verilen bu rejimlerin sonuçlarının daha iyi yorumlanabilmesi için faz 3 çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.9.3.2.4. Neoadjuvan Kemoradyoterapi Sonrası Cerrahi Tedavi

KRT alan hastaların en sonunda rezeksiyona tabi tutulması konusu halen tartışmalıdır. Bir çalışmada 1990'lı yıllarda KRT sonrası özefajektomi uygulanan özefagus kanseri (SCC, adenokarsinom) hastalarında sağkalım konusunda iyileşmeler bildirilmiştir²⁵⁷⁻²⁵⁹. Benzer sonuçlar 1998-2006 yılları arasında SEER veri tabanını kullanan bir çalışmada da elde edilmiştir²⁶⁰. Öte yandan diğer bazı çalışmalar da cerrahi tedavinin gerekliliğini sorgulamaktadırlar^{6,7}. Güncel çalışmalarda definitif KRT'nin özefajiyal SCC hastalarında

uzun dönem sağkalımda %27'ye varan iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir^{18,221,272,273}. Bu sonuçlar preoperatif KRT sonrasında cerrahi uygulanan^{7,73,219}, neoadjuvan KT ve cerrahi^{3,261} veya tek başına cerrahi^{3,9} uygulanarak elde edilen sonuçlara benzememektedir. Genel olarak çoğu yayında cerrahi uygulanmayan tedavi rejimlerinin yeterli başarıyı göstermediği lokal persistan ve rekürren hastalık oranlarının yüksek kaldığı vurgulanmaktadır^{19,262}. Adenokarsinomu olan hastalarda ise cerrahi içermeyen tedavilerin sonuçları hakkında yeterli veri henüz elde edilememiştir.

En az iki randomize çalışmada tek başına KRT'yle, KRT + cerrahi karşılaştırılmış ve sağkalım konusunda belirgin bir üstünlük gösterilememiştir. Ancak her iki çalışmada da cerrahiye içeren modalitelerle lokal rekürrensin ve palyatif tedavi gereksiniminin azaldığı belirtilmektedir^{263,264}. Bu iki çalışmada hastaların çoğunluğunun SCC tanılı olduğu da belirtilmelidir.

Bu çalışmaların birinde hepsi özefajiyal SCC olan 172 hasta iki gruba rastgele dağıtılmıştır. Birinci grup KT (üç siklus indüksiyon 5-Fu, lökovorin, etoposid ve sisplatin) devamında KRT (sisplatin + etoposid sadece ikinci ve sekizinci günlerde ve 40 Gy eksternal RT) sonrasında da cerrahiyle tedavi edilmiş, ikinci grup ise aynı KT, devamında eşzamanlı KRT (sadece 2 ve sekizinci günlerde KT) ve sonrasında cerrahi yerine ek 20 Gy RT ile tedavi edilmiştir²⁶⁴. Kombine KRT ve cerrahi tedavisi alan hastalarda tedaviye bağlı mortalite daha yüksek bulunmuştur (%12.8'e % 3.5 sırasıyla). Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda lokal hastalık kontrol oranları daha yüksek kaydedilmiştir (2 yıllık lokal progresyonsuz sağkalım %64'e %41) ancak 3 yıllık (%31'e %24), 5 yıllık (%28'e %17), veya 10 yıllık (%19'a %12) genel sağkalım oranlarında cerrahi uygulanan hastalarda belirgin bir üstünlük gözlenememiştir²⁶⁵. Bu çalışmada kullanılan RT dozu ve KT yoğunluğu tek başına eş zamanlı KRT¹⁹ veya sonrasında cerrahi tedavi uygulanan⁷³ diğer çalışmalara göre daha düşüktür. Tedavi yoğunluğunun bu düşüklüğü belki de RTOG85-01 çalışmasının sonuçlarıyla karşılaştırıldığında cerrahisiz tedavinin düşük sağkalım oranlarının sebeplerinden biri olabilir.

Fransız FFCD-9102 çalışmasında 444 potansiyel rezeke edilebilir tümörü (%89'u T3N0-1M0 özefajiyal SCC, %11'i adenokarsinom) olan hasta yer almıştır. Bu hastalara indüksiyon KRT'siyle beraber ya uzun süren (46 Gy 4.5 hafta) ya da split course (2 x 15 Gy, 1. günden 5.

güne ve 22. günden 26. güne) RT ve eşzamanlı iki defa 5-Fu + sisplatin KT'si uygulanmıştır²⁷⁵. Bu tedaviye kısmi yanıt verenlere ve cerrahi için kontrendikasyonu olmayanlara (n=259) ise randomize olarak KRT (üç siklus KT ve uzun süren 30 Gy veya split course 15 Gy RT) veya cerrahi uygulanmıştır. Medyan 47 aylık bir izlem sonunda KRT'ye devam edenlerle cerrahi tedavi uygulananlar karşılaştırıldığında iki yıllık (%40'a %34) ve medyan sağkalım oranları (19.3 aya 17.7 ay) açısından benzer yüzdelere sahip bulunmuştur. Cerrahiyle tedavi edilen hastalarda lokorejyonel rekürrens oranı (%34'e % 43) ve disfaji nedeniyle palpatiyatif tedavi ihtiyacı (%24'e %46) belirgin şekilde daha azalmıştır. Yaşam kalitesi açısından karşılaştırıldığında ise 2 yıllık bir izlem sonunda herhangi bir fark görülmemiştir²⁶⁶.

Elimizdeki rezeke edilemeyen özefagus adenokarsinomu hasta yönetimi bilgilerinin bir kısmı MD Anderson'da definitif KRT uygulanan ve 181 tanesi adenokarsinom olan 239 rezeke edilemeyen özefagus hastasının retrospektif analizinden elde edilmiştir²⁶⁷. Bu hastalara RT modern tekniklerle (4 boyutlu BT ve IMRT) ve bir ortalama dozla (50.4 Gy/28fx) KT ile kombine olarak verilmiştir. Hastaların çoğu T3 (%81), N1 (%67) ve M0'dır (%79), tama yakını (%99) eşzamanlı KT ve %46'sı ise indüksiyon KT'si de almıştır. Medyan 44 aylık bir izlem sonunda 119 hastada (%50) lokal rekürrens, 107 hastada primer tümör tedavisinde başarısızlık, 116 (%48) hastada uzak metastaz görülürken 74 (%31) hastada hastalığın tamamiyle kaybolduğu görüldü.

Bu veriler bütünüyle değerlendirildiğinde KRT sonrası cerrahi uygulanan hastalarda lokorejyonel kontrolün daha iyi olduğu ve yaşam kalitesinin benzer olduğu söylenebilir. Adenokarsinomda cerrahisiz hasta yönetimi hakkında az bilgi olması ve patolojik tam cevabın SCC'ye oranla daha düşük olmasından dolayı özellikle adenokarsinom olmak üzere rezeke edilebilir kanseri olan hastalarda cerrahinin tedavi rejimine eklenmesi tercih edilmelidir. SCC'si olan ve endoskopik olarak tam cevap gösteren hastalarda ise cerrahisiz yaklaşım düşük mortalite nedeniyle tercih edilebilir.

2.9.4. Neoadjuvan Kemoterapi

Cerrahi öncesi rejyonel lenf nodlarına sınırlı özefagus kanseri hastalarına verilen KT'nin yararlarını klinik olarak belirlemeye çalışan birçok çalışma yapılmıştır^{11,121,261,268-271}. Tek

başına cerrahinin kontrol grubu olarak alındığı INT-0113 çalışmasının da aralarına olduğu 4 çalışmada herhangi bir sağkalım avantajı gösterilemezken^{11,227,271,272} başka üç çalışmada (MRC-OE2, UK-MAGIC, FNLCC/FFCD) bir sağkalım avantajı olduğu vurgulanmıştır^{261,268-270}.

Özefajiyal ve ÖGB tümörlerini kapsayan bir metaanaliz çalışmasında neoadjuvan KT'yle tek başına cerrahiyi karşılaştıran 9 randomize çalışma yer almış ve neoadjuvan KT'nin sağkalım avantajı sağladığı bildirilmiştir²²³. Neoadjuvan KT için HR değeri genel mortalite açısından 0.87 (95% CI 0.70-0.88) olarak gerçekleşmiş ve iki yılda %5.1'lik mutlak sağkalım avantajı sağlamıştır (19 hastadan birinin ölümü önlenmiştir). Postop mortalitede de bir kötüleşme görülmemiştir. Histolojik tipe göre analiz yapıldığında HR SCC için 0.80 (95% CI 0.68-0.93), adenokarsinoma için 0.75 (95% CI 0.59-0.95) olarak gerçekleşmiştir.

Özefagus veya ÖGB adenokanseri olan 75 hastayı içeren Avustralya kökenli bir faz 2 çalışmada neoadjuvant KT ile KRT karşılaştırılmıştır²⁷³. Histopatolojik cevap oranları ve cerrahi sınır negatif rezeksiyon oranları açısından KRT daha başarıyla bu durum medyan genel sağkalım sürelerine yansımamıştır (%32 ve % 29 sırasıyla).

İndüksiyon KRT'si ile KT'yi direk karşılaştıran tek faz 3 çalışması ise çok merkezli Alman POET çalışmasıdır. Bu çalışmada 120 ÖGB adenokarsinomu tek başına KT (16 hafta sisplatin+kısa süreli infüzyonel 5-Fu+lökovorin) veya 12 hafta aynı KT+düşük doz RT içeren KRT (eşzamanlı sisplatin+etoposid) gruplarına randomize olarak dağıtılmıştır. Her iki grup sonra cerrahiye alınmışlardır²⁵⁶. Patolojik tam cevap oranı indüksiyon KT'si ve sonrasında KRT grubunda belirgin olarak yüksek bulunmuştur (%16'ya %2). İstatistiki olarak anlamlılığa ulaşmasa da grup için bir medyan ve 3 yıllık sağkalım avantajı görülmüştür (üç yıllık sağkalım için %47'ye %28, p=0.07). Bu veriler ışığında ÖGB adenokarsinomlarında KRT'nin tek başına indüksiyon KT'sinden daha tercih edilebilir olduğu savunulmaktadır.

Ancak bu çalışmalar biraz erken sonlandırıldıkları ve SCC'li hastaları içermedikleri için sağkalım avantajı göstermeleri açısından yeterli değildir.

Bu iki çalışmanın yer aldığı bir metanalizde genel mortalite açısından HR 0.77 KRT lehine daha iyi bir sonuç vermiştir, ancak istatistiki olarak anlamsızdır (95% CI 0.53-1.12)²²³.

Japonya’da 330 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada (JCOG 9907) neoadjuvan KT’nin adjuvan KT’den daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada klinik evre 2-3 torasik özefagus SCC kanseri hastaları preoperatif veya postoperatif KT (iki siklus halinde 21 günlük sisplatin 80 mg/m² birinci gün + infüzyonel 5-Fu 800 mg/m² günlük 5 gün) gruplarına randomize olarak dağıtılmışlardır²⁶⁹. Beş yıllık sağkalım oranları preoperatif KT alanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%55’e % 43, p=0.04).

2.9.5. Preop Tedavinin Lokal Kontrole Etkisi

Çoğu çalışma öncelikli olarak sağkalım sürelerine odaklansa da tedavi rejimlerinin seçiminde lokal kontrol de önemli bir parametredir. Lokal yetmezlik denilince cerrahi sınırı negatif veya pozitif rezeksiyon sonrası rekürren lokal hastalığın görülmesi anlaşılır. Bu tanıma göre bakacak olursak tek başına cerrahinin veya KRT’nin tercih edildiği durumlarda lokal yetersizlik daha fazla olacaktır^{9,11,218,226,262}. Urba ve ark.²¹⁸ yaptığı çalışmada kombine modalite tedavisi uygulanan hastalarda lokal yetersizlik tek başına cerrahi uygulananlardan daha az görülmüştür (%19’a %42). Daha önceden bahsettiğimiz ve preoperatif KRT’yle tek başına cerrahiyi karşılaştıran meta-analiz çalışmalarında²²⁶ da lokal rejyonel rekürrensler için odds oranı preoperatif tedavi grubunda belirgin daha düşük bulunmuştur (lokal rekürrens için OR 0.38, 95% CI 0.23-0.63).

Yine de neoadjuvan KT’yle tedavi edilen hastalarda, yalnız cerrahi uygulananlarla karşılaştırıldığında lokal rekürrenslerin daha az olduğu kesin bir bilgi değildir. MAGIC çalışmasında, KT grubunda yalnız cerrahi uygulananlarla karşılaştırıldığında daha az hastada ölüm öncesi lokal başarısızlık tespit edilmiştir (%14’e %20) fakat p değeri belirtilmemiştir²⁷⁰. MRC çalışmasında ise lokal başarısızlık oranları KT ve cerrahi gruplarında neredeyse aynı bulunmuştur (%12’ye %11)²⁶¹. Preoperatif KT ile yalnız cerrahiyi karşılaştıran meta-analiz çalışmasında ise lokorejyonel kontrol konusuna değinilmemiştir²²⁴.

2.9.6. Postindüksiyon Tedavisinde PET Taramaları

Postindüksiyon tedavisinde PET, tedavi seçiminde kolaylık sağlayarak primer tümörün metabolik cevabı hakkında bilgi verebilmektedir. Yapılan bazı retrospektif çalışmalara göre KRT sonrası uygulanan FDG-PET taramaları gereksiz cerrahi müdahaleleri

önleyebilmektedir. Bu yayınlardan birinde evre I-IVA özefajiyal kanseri (%75'i adenokarsinom) olan ve 50 tanesi sadece KRT alan 105 hasta KRT sonrası PET cevabı açısından değerlendirilmiştir²⁸⁷. Bu hasta grubunda KRT sonrası tümörde standart tutulum değeri (SUV) ≤ 3 (n=19, %38) olan hastalarda rezeksiyona ihtiyaç duyulmadan çok iyi sonuçlar saptanmıştır, SUV ≥ 3.1 olan hastalarda ise daha düşük sağkalım oranları bulunmuştur (iki yıllık genel sağkalım %71'e %11 ve iki yıllık lokal hastalıksız sağkalım ise %75'e %28'dir). Aksine, kombine KRT ve cerrahi tedavisi uygulanan hastaların (n=55) KRT sonrası PET bulgularına göre sonuçlarında herhangi bir farklılık bulunamamıştır, bunun muhtemel sebebi de rezidü hastalığı olanlara cerrahi uygulanmasıdır.

PET sonuçlarına göre tedavi seçiminin standart bir yaklaşım haline gelebilmesi için daha ayrıntılı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Özefagus kanserinde PET'in belki de en önemli kullanım alanı indüksiyon KT'sine cevabın ölçülmesi olarak görülebilir^{274,275}.

2.9.7. Postoperatif Adjuvant Tedavi

Yukarıda verilen bilgiler ışığında özefajiyal ve ÖGB kanserli hastaların cerrahi öncesi KT veya KT+RT şeklinde indüksiyon tedavisi almaları önerilebilir. Bu yaklaşım özellikle lenf nodu pozitif veya T3/4 hastalık için tercih edilebilir olsa da bazı hastalara başlangıçta cerrahi uygulanabilmektedir. Tek başına cerrahi sonrası T3/4 hastalık ve/veya lenf nodu pozitif veya cerrahi sınırı pozitif veya yetersiz olan hastalara postoperatif adjuvan tedavi (KT+/-RT) verilmesinin katkıları olabilmektedir^{21,22}.

2.9.7.1. Adjuvan Kemoradyoterapi

ÖGB adenokarsinomu olan ve lenf nodu pozitif bazı hastalarda postop KRT standart bir yaklaşım haline gelmiştir. Bu yaklaşımı destekleyen veriler en çok Intergrup araştırmasından elde edilmiştir²⁷⁶. Ancak SCC kanserlerinde optimal yaklaşımla ilgili henüz bir konsensus oluşmamıştır. Bazı yayınlarda postoperatif KRT'nin yararlı olduğu vurgulanırken bazılarında ise böyle bir sonuca varılamamıştır:

Retrospektif bir çalışmada 38 nod pozitif hasta cerrahi sonrası KRT (eşzamanlı veya ardışık RT+sisplatin ve 5-Fu ve/veya epirubisin) alan bu hastalarla, benzer tedaviyi almayan 28 hasta

karşılaştırılmıştır²⁷⁷. Postoperatif bu tedaviyi alanlarda rekürrens oranlarında azalma (%35'e %13) ve sağkalımda artma (48 aya 14 ay) tespit edilmiştir.

Prospektif faz 2 çalışmadan da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada lokal olarak ilerlemiş kanseri olan 50 hasta (%90 T3, %81 nod pozitif ve %13 extra-rejyonel nod metastazı pozitif) özefajektomi sonrası KRT'yle (RT 50.4 - 59.4 Gy + eşzamanlı sisplatin ve 5-Fu) tedavi edilmişlerdir²⁷⁸. Ortalama 47 aylık bir izlem sonunda kötü prognoz beklenen bu grupta %51 gibi beklenenin çok üstünde bir 4 yıllık sağkalım oranı sağlanmıştır. RT'nin bu sonuçlara katkısının ne derece olduğu bilinmemektedir.

RT'nin bu konuda bir katkısı olmadığını ileri süren randomize bir çalışmada postoperatif KT (beş hafta sisplatin + 5-Fu) ve KRT (RT 50 Gy, beş hafta boyunca) almış olup, preoperatif tedavi almayan 45 SCC özefagus kanser hastasında karşılaştırılmıştır²⁷⁹. Bu çalışmada KT'ye RT eklenmesinin 5 yıllık sağkalım (%50'ye %38) ve lokorejyonel kontrol oranları açısından bir avantajı gösterilememiştir.

2.9.7.2. Adjuvan Kemoterapi

Preoperatif KT veya KRT almayan özefagus kanseri hastalarında postoperatif KT kesin kanıtlar olmamakla birlikte yararlı olabilir:

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) tarafından yapılan kontrolsüz bir çalışmada adjuvan KT'nin yararlılığı araştırılmıştır. Distal özefajiyal, ÖGB veya gastrik kardiya kanseri olan bir grup hasta (distal özefajiyal n= 9, ÖGB n= 34 veya gastrik kardiya n= 12 tümör) üzerinde bu çalışma yürütülmüştür²⁸⁰. Hastaların çoğunda, negatif cerrahi sınırla rezeke edilmiş T2N1-2 veya T3/4 hastalık ve 49 hastada (%89) lenf nodu pozitifliği izlenmişti. Tedavi olarak 4 siklus 3 haftalık paklitaksel (175 mg/m²) ve sisplatin (75 mg/m²) uygulandı. Ortalama 4 yıllık bir izlemten sonra 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları %60 ve % 44 olarak gerçekleşmiştir. Bu çalışmada tek başına cerrahi tedavi uygulanan bir kontrol grubunun olmaması sonuçların yorumunu zorlaştırmaktadır.

Tek başına cerrahiyle cerrahi sonrası KT (iki siklus sisplatin 80 mg/m² birinci gün ve 5-Fu 800 mg/m² 5 gün) uygulamalarını karşılaştıran literatürde tek bir çalışma vardır. Özefajiyal SCC

olan 242 hasta bu çalışmada yer almıştır ve Japonya'daki 17 merkezden katılım sağlanmıştır²⁸¹. Beş yıllık hastalıksız sağkalım oranı KT alan grupta daha iyi iken (%55'e % 45) genel sağkalım yüzdelerinde (%61'e %52) bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmada KT'nin kısa süreli olması ve hastaların dörtte birinin KT'yi tamamlamamış olması daha iyi sonuçların bulunmasını engellemiş olabilir.

2.10. Radyoterapi Tekniği

Tümoral dokunun ve normal dokuların radyasyona cevabının derecesi bazı radyoterapötik faktörlere bağlıdır²⁸²⁻²⁸⁴. Fraksiyon büyüklüğü; (Standart fraksiyon büyüklüğü 1.8-2.0 Gy'dir) ve fraksiyon aralığı (standart iki fraksiyon arası aralık 24 saattir). Toplam doz (standart doz preoperatif günde bir kez olmak üzere 45-50.4 Gy'dir). Tedavi süresi (standart fraksiyonda 5-5.6 haftadır. Tedavi sırasında ara verilmez). Radyasyonun verilmiş yolu tümör dokusuyla normal doku arasında maksimum farkı yaratacak şekilde olmalıdır.

Standart tekniklerden sapmalar mümkün olduğunca önlenmeye çalışılmalıdır. Fraksiyon başına 2.5 Gy'i aşan dozlar, bir haftayı aşan tedavi molaları, split-course (bölünmüş) tedavi şemaları ve suboptimal radyasyon yönlendirmelerinden kaçınılmalıdır²⁶².

Üç boyutlu konformal RT tümör hacmini en iyi şekilde kapsayabilen ve çevre dokuları artmış radyasyon dozundan koruyabilen bir tekniktir.

GTV makroskobik, görülebilir, görüntülenebilir tümör hacmini ve CTV klinik hedef hacmini kapsayan hacmini tanımlar. CTV sınırları radyolojik tümör yayılımının (GTV'nin) sınırlarının (baryumlu grafi veya BT'ye göre) sefalo-kaudal olarak en az 4-5 cm uzağında, yanlardan da 2-2.5 cm uzağında olmalıdır. Özefagusun alt üçte birini tutan veya ÖGB lezyonlarında CTV'nin GTV'den kaudal uzanımı gastrik kardiyayı 3-4 cm kapsar. ÖGB tümörlerinde rejyonel lenf nodları tutulumu varsa çölyak, gastrik ve gastrohepatik lenf nodları CTV içine dahil edilir. Özefagusun üst üçte ikilik bölümünü tutan tümörlerde ise CTV her iki supraklavikular bölgeyi kapsar. Ayrıca bu durumda tümör hareketleri ve tedavi hatalarından dolayı CTV'ye 0.7 cm (PTV) ilave etmede fayda vardır. ÖGB'deki özefagus tümörlerinde solunuma eşlik eden önemli bir tümör hareketliliği olabilir. Yapılan bir çalışmada 10 tane primer tümörde pikten pike hareketler saptanmıştır (ÖGB'ye yakın 9 tanesi çölyak bölgesinde

tuttuğu lenf nodlarıyla beraber hareket etmekteydi)²⁸². Primer tümörün pikten pike hareketi kraniokaudal yönde 0.6-4.8 cm ve lenf nodlarının hareketi 1.2-4.4 cm olarak ölçüldü. Bu hastaların bazılarında hedef hacimi kaçırmamak için 3D-CRT uygulamasında 4 boyutlu BT tercih edilmesiyle konvansiyonel helikal BT kullanılarak uygulamasına göre optimum kapsayıcılık açısından belirgin avantaj sağlanmıştı.

2.10.1. Optimal Doz ve Fraksiyonasyon Şemaları

Lokal rejyonal tümör kontrolünü sağlamada tümör boyutu ve radyasyon dozu önemli faktörlerdir. Küratif radyasyon dozu genellikle toplam olarak 60-66.6 Gy ve 30-37 günlük fraksiyonları kullanır. Günlük fraksiyonlar için ise 1.8-2.0 Gy doz gerekir. Haftada 5 fraksiyon uygulanmalıdır. Günlük fraksiyonların azaltılması (2.5 - 3.0 Gy yerine 1.8 - 2.0 Gy) geç toksisite riskini azaltır^{284,285}. Preopertif KRT'ler için optimum doz henüz belirlenmemiştir. Ancak yapılan uygulamalarda genellikle toplam doz 41.4 - 50.4 Gy ve günlük doz 1.8 Gy olacak şekilde fraksiyonlar halinde, haftada beş gün tercih edilmesi ile tolere edilebilir toksisite ile makul sonuçlar elde edilmiştir^{19,222,286,287}. Fraksiyonasyon şemalarında değişiklikler, örneğin akselere fraksiyonasyon (toplam 45 Gy 30 fraksiyon 3 hafta boyunca, günde iki kez 1.5 Gy fraksiyon kullanımı) veya hibrid fraksiyonasyonlar (KT sırasında günde iki fraksiyon verilmesi veya KT siklusları arasında günde bir kez, toplam 45 Gy 25 fraksiyonda 5 hafta boyunca CTV'ye ve toplam 58.5 Gy 34 fraksiyonda beş hafta boyunca GTV'ye) denenebilmektedir ve bu uygulamaların cesaretlendirici tümör cevabı, patolojik tam yanıt oranı ve sağkalım oranları açısından tolere edilebilir sonuçlar verdiği bildirilmiştir^{218, 288}. Uzak metastazı olduğu ve genel durumu kötü olduğu için inoperabl kabul edilen hastalarda hızlı fraksiyonasyon denenebilir. Palyasyon gerektiren veya özefagus obstruksiyonu gelişmiş hastalar için toplam 40-45 Gy, günlük tek fraksiyonda 2.5 Gy, haftada beş gün önerilen bir RT şemasıdır.

GTV ve PTV'ye doğru doz dağılımını sağlamak üzere 3D-CRT tekniğinde en az 4-6 ışın demeti kullanılır. Böylece çevre dokular radyasyonun artmış zararlı etkilerinden en iyi şekilde korunur.

3D-CRT planlamada GTV ve PTV için ve ayrıca oluşabilecek komplikasyonlar açısından çevre normal dokular için de bir doz-volüm histogramı oluşturulabilmektedir. Bu teknik

sayesinde tümör kontrolü için verilebilecek ve kabul edilen toksiteyi aşmayacak, maksimum doz hesaplanabilir.

IMRT tanım olarak 3D-CRT'nin daha gelişmiş bir formudur. IMRT optimum planı ters planlama sistemini kullanarak elde eder. Ayrıca bu teknikte dinamik çok yapraklı kolimatörler kullanılarak radyasyon demetleri tümörün şekline uygun olarak herhangi bir açıdan verilebilir. IMRT ile tedavinin bu sayede daha az yan etkiye neden olması beklenebilir²⁸⁹⁻²⁹¹.

2.11. Tedavi Sonrası Takip

Rekürrenslerin çoğu ilk bir yıl içinde gelişmektedir. Özefagus adenokarsinomu nedeniyle opere edilen 590 hastayı içeren bir çalışmada rekürrens için pik interval 6-9 ay olarak bulunmuş ve hastaların %90'ında ilk 3 yıl içinde rekürrens gelişmiştir²⁹². Aksine neoadjuvan KRT alanlarda rekürrens için pik interval süresi ilk 3 ay olmuş ve hastaların %90'ından fazlasında ilk 21 ayda rekürrens izlenmiştir. Rekürrensler uzak, lokorejyonel ve her ikisi şeklinde sırasıyla %60, %30 ve %10 oranlarında gerçekleşmiştir.

Postoperatif takip stratejisi konusunda henüz bir fikir birliği yoktur. Yine de NCCN tarafından ilk 1-3 yıl içinde her 3-6 ayda bir öykü ve fizik muayene, dördüncü ve beşinci yılda her 6 ayda bir, sonrasında yılda bir kez bu uygulamanın devam ettirilmesi önerilmiştir. Ayrıca klinik endikasyon varlığında hemogram ve biyokimya, klinik endikasyon varsa radyolojik görüntüleme ve üst GİS endoskopisi, anatomik stenozların dilatasyonu ve nutrisyonel danışmanlık verilmesi de tavsiye edilmiştir²⁹³.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

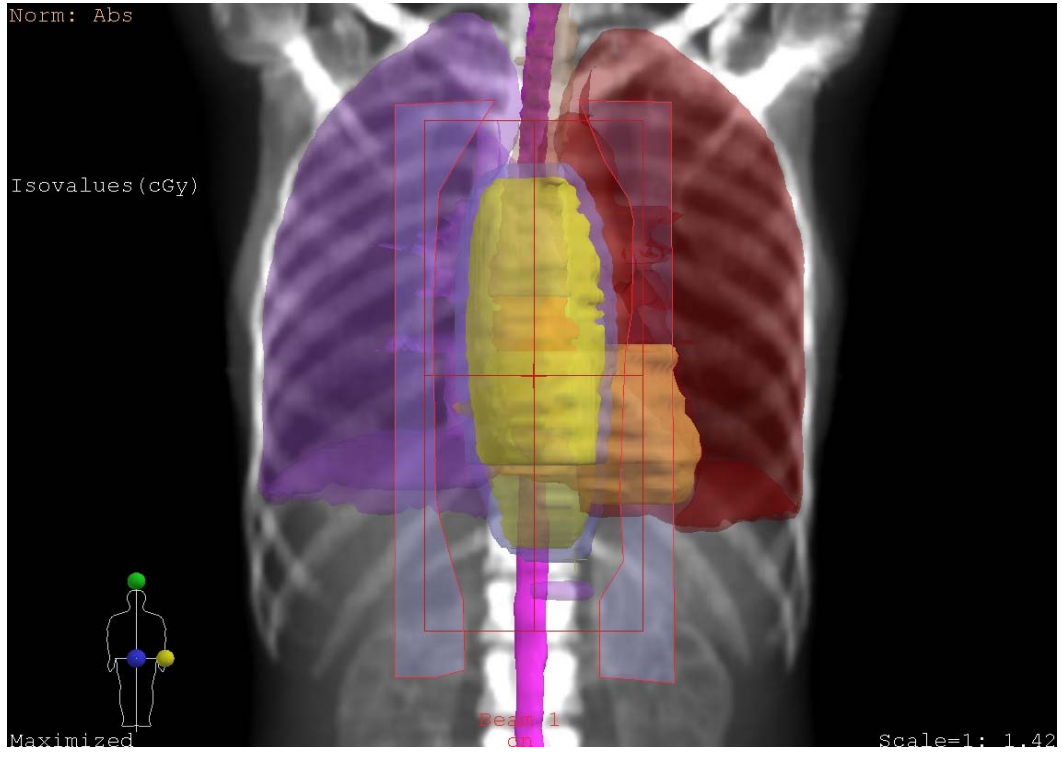
3.1. Genel Bilgiler

Bu çalışmada, özefagus kanseri (SCC, adenokarsinom) tanısı konulan ve Mayıs 2007 ile Mayıs 2012 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde definitif veya adjuvan KRT/RT uygulanan ve tedavisini tamamladıktan sonra en az bir kez kontrole gelen 67 hasta, dosyaları retrospektif olarak taranarak değerlendirildi, eksik bilgiler hasta yakınları telefonla aranarak tamamlandı.

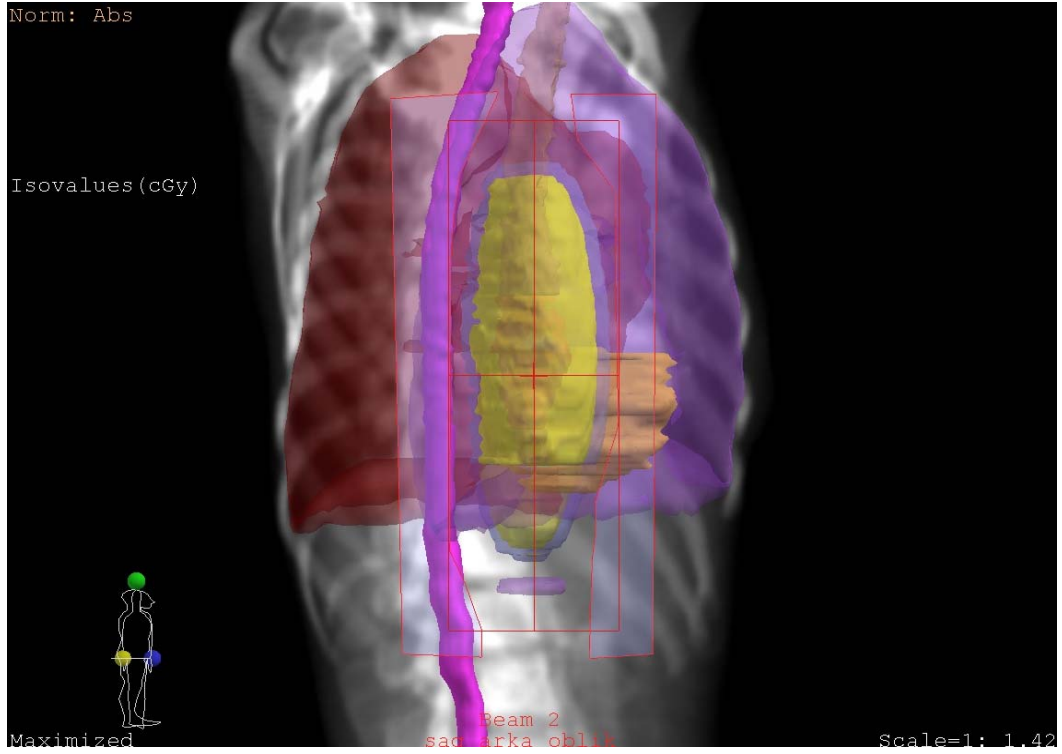
Hastalar tedavi öncesi detaylı hikaye, fizik muayene, tam kan sayımı, kan biyokimyası ve evreleme amaçlı bilgisayarlı tomografisi ve gerek duyulan hastalarda PET ile değerlendirilmişti. Hastaların yaşı, cinsiyeti, performans durumu, sigara kullanımı, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, tanı tarihi, uygulandıysa uygulanan operasyonun tipi, operasyon tarihi, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, cerrahi sınır durumu, tümörün histopatolojik özellikleri, hastalığın patolojik TNM evresi, tedavi başlangıcında ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu, uygulanan KT rejimleri, RT/KRT uygulama zamanları, RT dozları, RT ile eşzamanlı uygulanan KT şekli, RT sonrası uygulanan tedaviler, tedaviye bağlı görülen yan etkiler kaydedildi. Hastalar tedavi sonrası ilk kontrollerine birinci ayda, daha sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, 3.-5.yıllar arası 6 ayda bir, daha sonra da yılda bir gelmişlerdi. Kontrole gelen hastalarda cevap değerlendirmesi detaylı hikaye, fizik muayene, tam kan sayımı, kan biyokimyası, endoskopi ve bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildi. Değerlendirmede klinik ve radyolojik hastalık olmaması tam cevap, % 50'den fazla tümörde küçülme parsiyel cevap, % 50 ve daha az tümörde küçülme stabil hastalık olarak kabul edildi, tedaviye rağmen hastalıkta ilerleme progresyon olarak kabul edildi. Takiplerinde lokal rekürrens ve uzak metastaz durumu, lokal rekürrens ve/veya metastaz gelişme tarihi, gelişen uzak metastazın yeri, hastaların son durumları, ölen hastalar için ölüm tarihi, yaşayan hastalar için güncelleştirilmiş son durumları kaydedildi. Kontrole düzenli gelmeyen hastaların son durumları hakkındaki bilgiler ise hasta yakınları aranarak ve MERNİS (merkezi nüfus idare sistemi) verileri kullanılarak güncelleştirildi.

Lokalizasyon radyolojik görüntüleme (BT, PET-BT) ve endoskopi bilgilerine göre belirlendi. Evrelemede AJCC-2010 evreleme istemi kullanıldı ve biyopsi veya cerrahi sonrası patolojik veriler ve radyolojik veriler kullanılarak evreleme yapıldı.

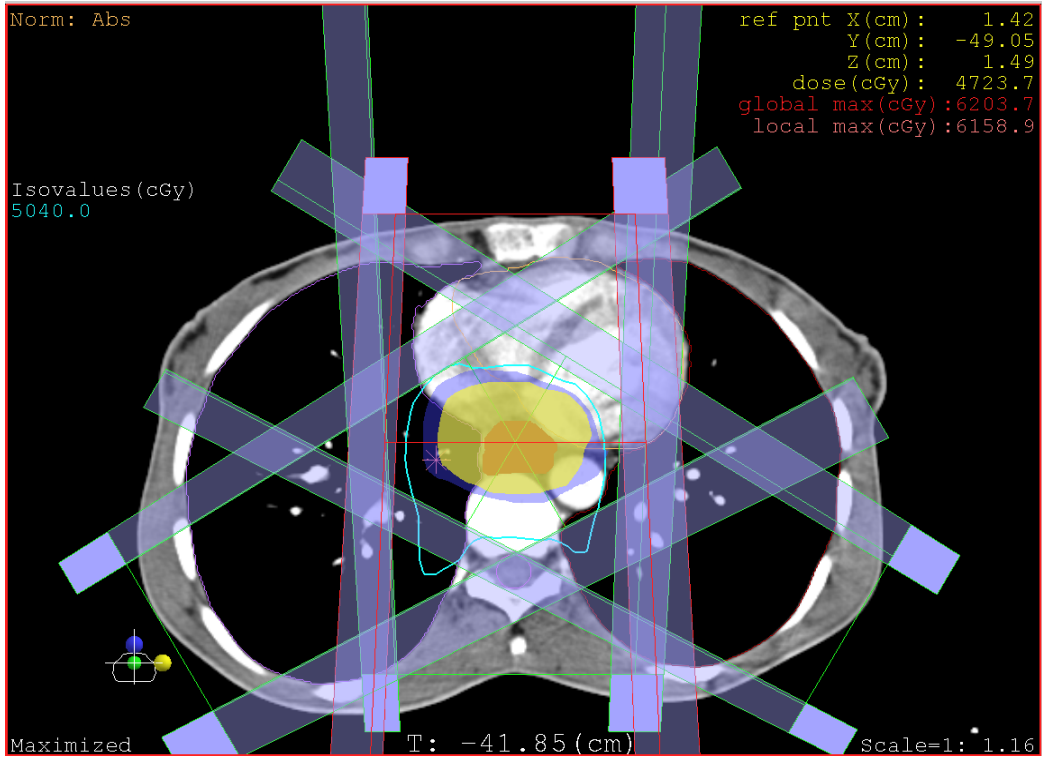
Simülasyon tomografisi çekimi supin pozisyonda yapılmış ve hastalarda immobilizasyon amaçlı wingboard ve ayak desteği kullanılmıştı. Hastadan PET dahil önceki radyolojik görüntülemelerine ulaşılabilenlerin görüntülemeleriyle füzyon yapılarak klinik hedef hacmi ve planlanan hedef hacmi oluşturulmuştu. RT alanları, tümörün yerleşim yerlerine göre, ICRU (International Committee of Radiation Units and measurements) 62'ye uygun olarak klinik hedef hacmi ve planlanan hedef hacmi içerecek şekilde oluşturulmuştu. RT alanı primer tümör, lenfatik alan tutulumlarına ve anatomik yapılara bağlı kalınarak kraniokaudal yönlerde 4-5 cm, yanlarda 1 cm marj verilerek, opere edilmişse anastomoz hattı ve tümör yatağını, opere edilmemişse primer tümörü içerecek ve tümör lokalizasyonuna göre küçük çapı 1 cm'den büyük bölgesel lenf nodlarını da içerecek şekilde, distal özefagus bölgesindeki hastalıkta ise proksimal mideden 5 cm ve çölyak lenf nodlarını da içerecek şekilde, set up hataları için de 0.5 cm PTV marjı verilerek RT alanları belirlenmişti (Şekil 6, 7). Hedef hacimler ve riskli organlar çizilerek aldıkları dozlar aksiyel kesit görüntülerinde ve oluşturulan DVH'da incelenmişti (Şekil 8, 9).



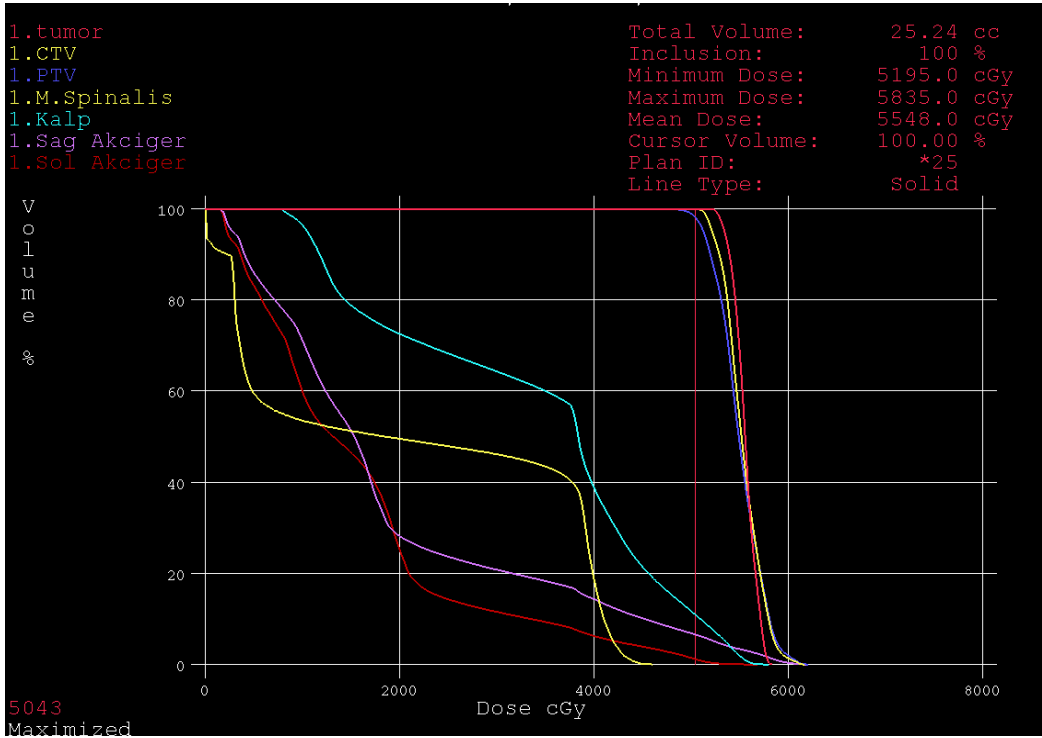
Şekil 6. Ön alan DRR görüntüsü



Şekil 7. Yan alan (Sol Yan) DRR görüntüsü



Şekil 8. 3D-Konformal radyoterapi planı aksiyel kesit ve doz dağılımı (Cyan 5040 cGy)



Şekil 9. 3-D konformal RT planı DVH görüntüsü

Hastalar RT süresince haftada bir gün tedavi yan etkileri açısından fizik muayene ve tam kan sayımı ve gerektiğinde kan biyokimyası ile değerlendirilmiştir. Erken ve geç yan etkiler EORTC/RTOG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Radiation Therapy Oncology Group) kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Hastalıksız sağkalım süresi, tanı tarihinden lokal nüks veya progresyon ve/veya uzak metastaz gelişene kadar geçen süre olarak; genel sağkalım süresi ise tanı tarihinden ölüme veya yaşayan hastalar için hasta bilgilerinin güncelleştirildiği tarihe kadar geçen süre olarak kabul edildi.

3.2. İstatistik

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler için yüzde (%) değerleri ve ortanca (medyan) değerler kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier metodu, prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde tek değişkenli analizler için log rank testi kullanıldı. Çok değişkenli analizler Cox regresyon testi ile yapıldı. İstatistiksel değer olarak p'nin 0.05'den küçük olduğu değerler ($p \leq 0.05$) anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Özellikleri

Hastaların yaş aralığı 29 ile 76 arasında değişmekte olup ortalama (medyan) yaş 52'dir. Çalışmaya dahil edilen toplam 67 hastanın, 28'i erkek (%41.8), 39'u kadındı (%58.2). Hastaların 29'u (%43.3) 50 yaş ve altı, 38'i (%56.7) 50 yaş ve üstünde dağılım göstermekteydi. Hastaların 29'u (%43.3) sigara kullanmış olup 38'inde (%56.7) sigara kullanımı yoktu. Ailesinde tümör öyküsü sorgulanan 46 hastanın (%68.7) 12'sinde (%26.1) ailede tümör bulgusu mevcuttu. Tedaviye başlarken performans durumları hastaların 12'sinde kategori 0 (% 17.9), 37'sinde kategori 1 (% 55.2) ve kalan 18 tanesinde kategori 2 (% 26.9) idi. Hasta özellikleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

4.2. Tümör Özellikleri

Hastalar tümör çaplarına göre değerlendirildiğinde 45 hastanın (%67.2) tümör çapı 5cm ve altında, 22 hastanın (%32.8) tümör çapı 5 cm'nin üzerindeydi. Tümör çapı 1.5 ile 10 cm arasında değişmekte olup medyan değer 5 cm idi. Yapılan endoskopik incelemeye göre tümör lokalizasyonu (tümörün üst sınırına göre sınıflandı) 15-40 cm arasında değişmekte olup medyan değer 30 cm idi. Tümör başlangıcı 15-24 cm'ler arasında 8 hasta (%11.9), 25-32 cm'ler arasında 34 hasta (%50.7), 33-40 cm'ler arasında 25 hasta (%37.3) vardı (Tablo 6).

TNM evrelemesine göre yapılan değerlendirmede; 4 hasta (%6) evre IB, 19 hasta (%28.4) evre IIA, 6 hasta (%9) evre IIB, 13 hasta (%19.4) evre IIIA, 9 hasta (%13.4) evre IIIB ve 16 hasta (%23.9) evre IIIC olarak saptandı. Evrelemede 29 hasta (%43.3) evre IIB ve altı, 38 hasta (%56.7) evre IIIA ve üzerinde idi.

Tablo 5. Hasta özellikleri

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	39	58.2
Erkek	28	41.8
Yaş (Medyan 52 (29-76))		
50≥	29	43.3
50<	38	56.7
Aile Öyküsü		
Var	12	17.9
Yok	34	50.8
Bilinmiyor	21	31.3
Sigara Alışkanlığı		
Var	29	43.3
Yok	38	56.7
Performans durumu		
0	12	17.9
1	37	55.2
2	18	26.9

Tümör invazyonuna göre yapılan değerlendirmede 7 hasta (%10.4) T2, 47 hasta (%70.1) T3 ve 13 hasta (%19.4) T4 idi. Klinik tümör invazyonu 19 (%28.4) hastada saptanmazken, 5 hastada (%7.5) aort, 1 hastada (%1.5) bronş, 1 hastada (%1.5) pulmoner arter, 2 hastada (%3) trakea ve 4 hastada (%6) atrium invazyonu saptandı. Opere edilen 36 hastadan birinde klinik invazyon mevcuttu diğer 35 hastanın klinik invazyon bulgusu belirtilmemişti, bu hastalara

küratif cerrahi uygulandığı ve tetkiklerinde invazyondan bahsedilmediği için invazyonsuz olarak kabul edildi.

Tablo 6. Klinik-Patolojik tümör özellikleri

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tümör Lokalizasyonu		
15-24 cm	8	11.9
25-32 cm	34	50.7
33-40 cm	25	37.3
Tümör Çapı		
5cm ≥	45	67.2
5cm <	22	32.8
Evre (TNM)		
IB	4	6
IIA	19	28.4
IIB	6	9
IIIA	13	19.4
IIIB	9	13.5
IIIC	16	23.9

Lenf nodu (LN) tutulum durumuna göre 11 hasta (%16.4) N0, 17 hasta (%25.4) N1, 13 hasta (%19.4) N2, 3 hasta (%4.5) N3 olarak değerlendirildi, 23 hastanın ise lenf nodu tutulumu bilinmiyordu. Çıkarılan LN sayısı 1 ile 76 arasında değişmekte olup medyan değer 13 idi. Cerrahi sonrası LN bilgisine ulaşılan 34 hastanın (%50.7) LN tutulumu 0-16 arasında değişiyordu.

Tablo 7. Histo-Patolojik tümör özellikleri

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)
Histolojik Tip		
SCC	64	95.5
Adenokarsinom	3	4.5
T İnvazyon Derinliği (TNM)		
T2	7	10.4
T3	47	70.1
T4	13	19.4
Lenf Nodu Tutulumu (TNM)		
Nx	23	34.3
N0	11	16.4
N1	17	25.4
N2	13	19.4
N3	3	4.5
Histolojik Grad		
İyi differensiye	10	14.9
Orta differensiye	21	31.3
Kötü differensiye	13	19.4
Lenfovasküler İnvazyon		
Var	15	22.4
Yok	11	16.4
Perinöral İnvazyon		
Var	11	16.4
Yok	15	22.4

Cerrahi sonrası yapılan patolojik değerlendirmeye göre 64 hastanın (%95.5) tümörü SCC, 3 hastanın (%4.5) adenokarsinom olarak saptandı. Histolojik grad durumu bilinen 44 hastada, tümörlerin 10 tanesi (%14.9) iyi differensiye, 21 tanesi (%31.3) orta derecede differensiye, 13 tanesi ise (%19.4) kötü differensiye idi.

Patolojik değerlendirmede lenfovasküler invazyonla ilgili 26 hastanın (%38.8) verileri mevcuttu, lenfovasküler invazyon tesbit edilen hasta sayısı 15 (%22.4) iken lenfovasküler invazyon tesbit edilemeyen hasta sayısı 11 (%16.4)'dir.

Patolojik değerlendirmede perinöral invazyonla ilgili 26 (%38.8) hastanın bilgileri mevcuttu, 11 hastada (%16.4) perinöral invazyon tesbit edildi, 15 hastada (%22.4) ise perinöral invazyon yoktu. Histo-Patolojik tümör zellikleri Tablo 7' de gösterilmiştir.

4.3. Cerrahi Tedavi zellikleri

Opere edilen toplam hasta sayısı 36 (%53.7) idi. Çalışmada yer alan hastalara uygulanan operasyon tiplerine göre yapılan değerlendirmede; 2 hastaya (%3) distal özefagus rezeksiyonu, 21 hastaya (%31.3) distal özefagus rezeksiyonu ve parsiyel gastrektomi, 3 hastaya (%4.5) totale yakın özefagus rezeksiyonu, 9 hastaya (% 13.5) ise totale yakın özefagus rezeksiyonu ve parsiyel gastrektomi operasyonu uygulanmıştı. Rezeksiyon sonrası patolojik değerlendirmede, 7 (%19.4) hastada cerrahi sınırlar negatif, 7 hastada (%19.4) cerrahi sınırlar pozitif, 22 hastada (%61.1) cerrahi sınırlara yakınlık saptandı.

Çıkarılan LN sayısı 1 ile 76 arasında değişmekte olup medyan 13 idi. Tutulan LN sayısı medyan 2 idi ve 0-16 arasında değişiyordu. Cerrahi tedavilerin zellikleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Cerrahi tedavi özellikleri

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)
Operasyon		
Var	36	53.7
Yok	31	46.3
Cerrahi Sınır Durumu		
Negatif	7	19.4
Pozitif	7	19.4
Yakın	22	61.1
Çıkarılan LN Sayısı		
Medyan	13	
Maximum	76	
Minimum	1	

4.4. Radyoterapi Uygulamasının Özellikleri

Hastalık tanısından itibaren tedaviye başlama süresi 16 ile 1115 gün arasında değişmekte olup, medyan 71 gündü. Tanıdan itibaren 60 gün içinde tedaviye başlanan hasta sayısı 29 (%43.3), 60 günden sonra RT'ye başlananların sayısı da 38 (%56.7) idi. RT'ye başlama süresi, başvurudan itibaren 0-57 gün arasında değişmekte olup medyan 7 gündü. Başvurudan itibaren tedaviye başlama süresi 7 gün ve daha az olan hasta sayısı 38 (%56.7), 7 günden fazla olan hasta sayısı 29 (%43.3) idi. Tedavi süresi medyan 39 gün olup, en kısa 33 gün, en uzun 76 gün olarak uygulanmıştı. Toplam 25 fraksiyon (4500 cGy) RT uygulanan hasta sayısı 6 (%9), 27 fraksiyon (4860 cGy) uygulanan hasta sayısı 2 (%3), 28 fraksiyon (5040 cGy) uygulanan hasta sayısı 53 (%79.1) ve 33 fraksiyon (5940 cGy) RT uygulanan hasta sayısı 6 (%9) olarak bulundu. RT uygulanan alan sayısına göre; iki alandan RT uygulanan hasta sayısı 3 (%4.5), üç alandan RT uygulanan hasta sayısı 18 (%26.9), dört alandan RT uygulanan hasta sayısı 35

(%52.2), 5 ve üzeri alandan RT uygulanan hasta sayısı 11 (%16.4)'dir. RT uygulamasının özellikleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Radyoterapi Uygulamasının Özellikleri

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)
Fraksiyon Sayısı		
25	6	9
27	2	3
28	53	79.1
33	6	9
Alan Sayısı		
2	3	4.5
3	18	26.9
4	35	52.2
4>	11	16.4
Başvuru- RT Başlama Süresi		
Medyan	7(0-57)	
$7 \geq$	38	56.7
$7 <$	29	43.3
Toplam RT Gün		
Medyan	39 (33-76)	
$40 \geq$	42	62.7
$40 <$	18	37.3

4.5. Kemoterapi Uygulamasının Özellikleri

Toplam 60 hastaya (%89.6) KT rejimi uygulandı. KT uygulanan hastalardan 26'sına (%38.8) küratif KRT, 34'üne (%50.7) cerrahi-adjuvant KRT uygulandı. Verilen toplam KT kür sayısı 1 ila 15 arasında değişmekte olup medyan 2'dir. Toplam 33 hastaya (%55) 3 kürün altında KT uygulanmıştır. KRT esnasında uygulanan KT kür sayısı medyan 2 olup en az 1, en fazla 6 kür KT uygulanmıştır.

Tablo 10. Kemoterapi uygulamasının özellikleri

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)
KT Kür Sayısı (Medyan)	1 (1-15)	
2 $\geq$	33	55
2<	27	45
Uygulanan KT		
Yok	7	10.4
Standart CF	41	61.2
5-FuFA	2	3
DCF	2	3
Kısa CF	15	22.4
KRT'de uygulanan KT		
Yok	7	10.4
Haftalık CDDP	25	37.3
Standart CF	20	29.9
Kısa CF	15	22.4

Uygulanan KT tiplerine göre hastalar değerlendirildiğinde; 41 hastaya (%61.2) Sisplatin-Fluorourasil (CF), 2 hastaya (%3) Docetaksel-Sisplatin-Fluorourasil (DCF), 2 hastaya (%3) 5-Fluorouracil-Folinik asit (5-FuFA), 15 hastaya (%22.4) kısa CF rejimi verildi.

RT esnasında uygulanan KT tiplerine göre hastalar değerlendirildiğinde; 25 hastaya (%37.3) haftalık Sisplatin, 20 hastaya (%29.9) standart CF ve 15 hastaya (%22.4) kısa CF KT rejimi uygulandı. RT ile eş zamanlı KT 60 hastaya uygulanmış, 7 hastaya uygulanamamıştır. Değişik KT rejimleri alan 25 hastaya haftalık Sisplatin KTsi uygulanmıştır. KT uygulamasının özellikleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

4.6. Yan Etkilerin Değerlendirmesi

Tedavi esnasında 8 hastada (%11.9) herhangi bir yan etki görülmezken 59 hastada (%88.1) çeşitli yan etkiler görüldü. Yirmi hastada (%29.9) anemi, lökopeni, nötropeni ve nötropenik ateş gibi herhangi bir hematolojik yan etki görülmezken 18 hastada (%26.9) grad 1, 18 hastada (%26.9) grad 2, 7 hastada (%10.4) grad 3, 4 hastada (%6) grad 4 hematolojik yan etki görüldü. Onbir hastada (%16.4) bulantı, kusma, diyare, stomatit gibi GİS'e ait herhangi bir yan etki görülmezken 33 hastada (%49.3) grad 1, 19 hastada (%28.4) grad 2, 4 hastada (%6) grad 3 yan etki görüldü, grad 4 yan etki hiç görülmedi. Hematolojik yan etkiler içinde Grad 0-2 yan etkiler 56 hastada (%83.6) görülürken, grad 3-4 yan etkiler 11 hastada (%16.4) görüldü. Grad 0-2 GİS yan etkileri 63 hastada (%94) görülürken sadece 4 hastada (%6) grad 3 yan etkiler görüldü. Toksikite değerlendirilmesi Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Toksisite değerlendirmesi

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)
Toksisite		
Yok	8	11.9
Var	59	88.1
Hematolojik toksisite		
0	20	29.9
1	18	26.9
2	18	26.9
3	7	10.4
4	4	6
GİS toksisite		
0	11	16.4
1	33	49.3
2	19	28.4
3	4	6
4	0	0

4.7. Tedavi Cevabının Değerlendirilmesi

Hastalara en erken birinci ay kontrollerinde tetkikleri istenerek cevap değerlendirmesi yapıldı. Cevap değerlendirmesi opere olmamış primer tümörü olan 31 hasta üzerinden yapıldı, opere olan 36 hasta bu değerlendirmeye dahil edilmedi. 31 hastadan 2 hastada (%6.5) tam cevap elde edildi, 2 hastada (%6.5) parsiyel cevap elde edildi, 11 hasta (%35.5) stabil, 2 hasta (%6.5) progrese kabul edildi, 14 hastada (%45.2) cevap değerlendirmesi yapılamadı. Cevap değerlendirmesi Tablo 12’de gösterilmiştir

Tablo 12. Tedavi cevap değerlendirmesi

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tedavi Cevabı		
Tam	2	6.5
Parsiyel	2	6.5
Stabil	11	35.5
Progresyon	2	6.5
Bilinmiyor	14	45.2

4.8. Takip Sonuçları

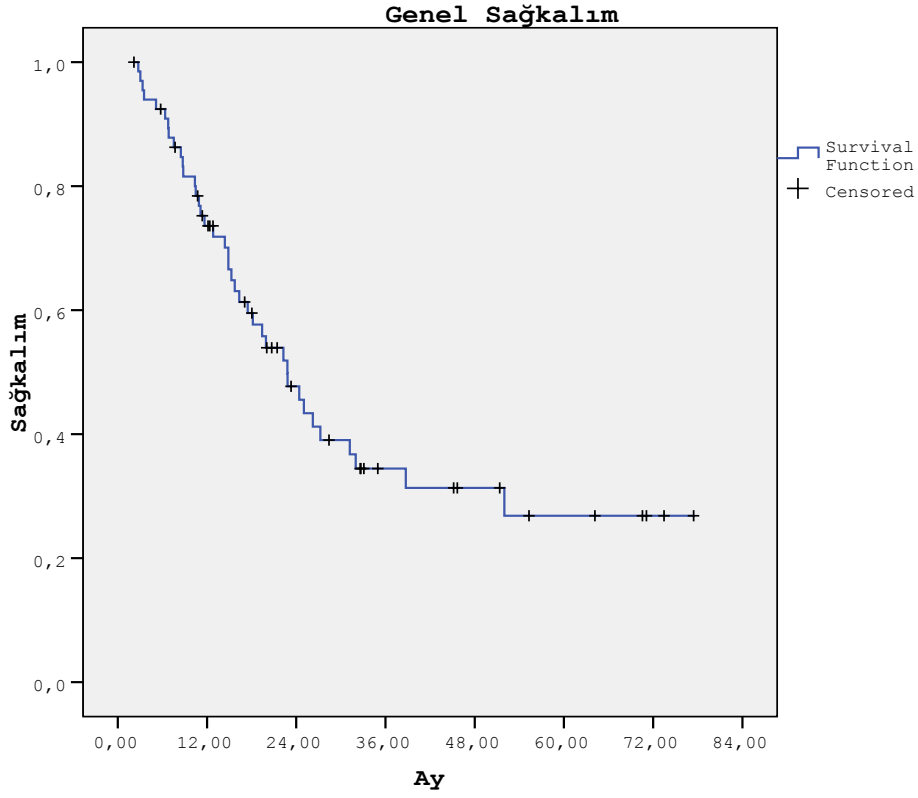
KRT sonrası yapılan endoskopik ve radyolojik olarak değerlendirilerek yapılan kontrollerde 47 hastada (%70.1) nüks saptanmadı, 3 hastada (%4.5) lokal nüks saptandı, 14 hastada (%20.9) uzak metastaz saptandı, 3 hastada (%4.5) ise lokal nüks ve uzak metastaz saptandı. Metastaz durum değerlendirmesinde 50 hastada (%74.6) metastaz saptanmadı, 1 hastada (%1.5) karaciğer metastazı, 10 hastada (%14.9) akciğer metastazı, 4 hastada (%6) kemik metastazı, 2 hastada (%3) beyin metastazı saptandı. Mart 2013 tarihinde yapılan değerlendirmede hastaların 28'i (%41.8) hastalıksız olarak hayattadır, nüksle hayatta olan hasta yoktur. Yirmi hasta (%29.9) nüks nedeniyle, 19 hasta (%28.4) ise diğer sebeplerden dolayı vefat etmiştir. Takipte gelişen nüksler ve hastaların durumu Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastaların takip bilgileri

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)
Nüks		
Yok	47	70.1
Lokal	3	4.5
Uzak	14	20.9
Lokal + Uzak	3	4.5
Metastaz yeri		
Yok	50	74.6
Akciğer	10	14.9
Kemik	4	6
Beyin	2	3
Karaciğer	1	1.5
Hastaların Son Durumu		
Hastalıklı sağ	28	41.8
Ex	19	28.4
Nüksle ex	20	29.9

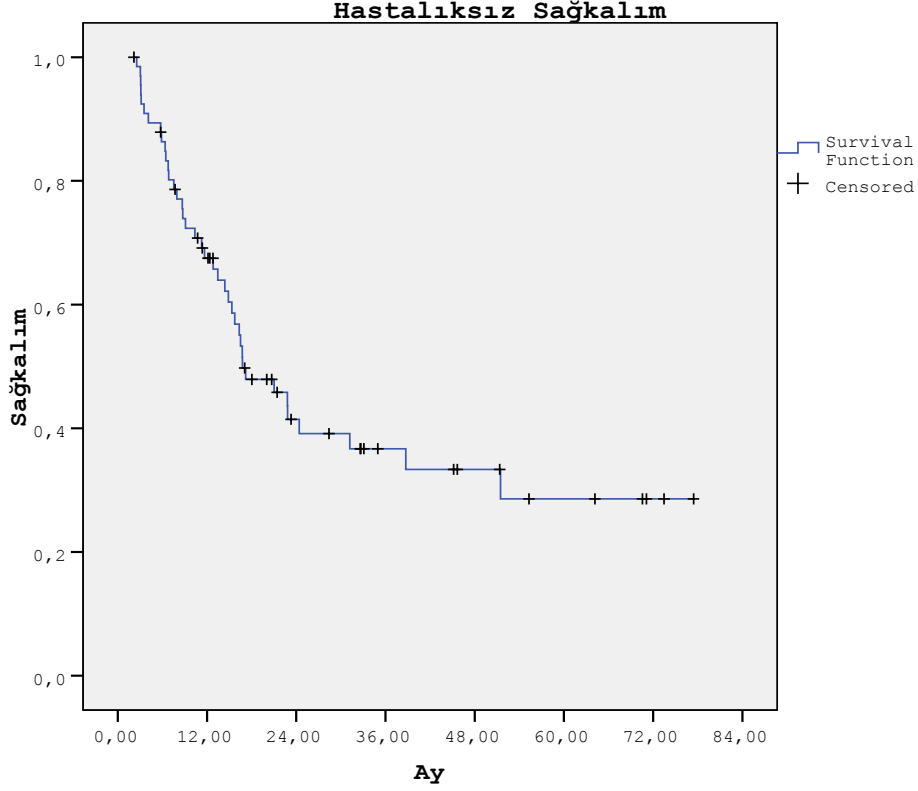
5. SONUÇLAR

Genel sağkalım için takip süresi 2.17 ay ile 77.43 ay arasında değişmekte olup, medyan takip süresi 17.47 aydır. Medyan genel sağkalım 22.8 ay olup, 2 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım değerleri sırasıyla %47.7, %34.4 ve %26.8'dir. Genel sağkalım grafiği Şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 10. Genel sağkalım grafiği

Hastaliksız sağkalım için takip süresi 2.17 ay ile 77.43 ay arasında değişmekte olup, medyan takip 15.33 aydır. Medyan hastaliksız sağkalım 16,76 ay olup, 2 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım süreleri sırasıyla %41.5, 36.7 ve %28.6'dır. Hastaliksız sağkalım Şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11. Hastaliksız sağkalım grafiği

Prognozu etkileyebilecek hasta kaynaklı faktörlerden cins, yaş, aile öyküsü, sigara kullanımı, performans durumu; hastalık kaynaklı T, N, evre, lenfovasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon varlığı, histolojik grad; uygulanan tedaviyle ilgili faktörlerden cerrahi sınır durumu, uygulanan KT sayısı, RT'ye başlama süresi ve toplam RT süresi ile tedavi toksisitesine ait genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım değerleri şöyledir:

Yaşı 50 ve altında olan hastalarda medyan genel sağkalım 25.03 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %51.5 ve %28.6'dır. Yaşı 50 üstü olan hastalarda medyan genel sağkalım 22.80 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %43.9 ve %24.6'dır. Yaşı 50 ve altında olanlarda medyan hastalıksız sağkalım 16.76 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırası ile %44.2 ve %29.5'dir. 50 yaş üstü olanlarda medyan hastalıksız sağkalım 17.20 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırası ile %38.1 ve %26.7'dir. Yaş grupları arasındaki genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (Sırasıyla $P=0.574$, $P=0.659$) (Tablo 14).

Erkek hastalarda medyan genel sağkalım 19.4 ay olup, 2 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım değerleri sırasıyla %48.2 ve %21.4'dür, medyan hastalıksız sağkalım ise 21.03 ay olup, 2 yıllık ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım değerleri sırasıyla %45.2 ve %22.6'dır. Kadın hastalarda medyan genel sağkalım 22.83 ay olup, 2 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım değerleri sırasıyla %47.2 ve %29.9'dur, medyan hastalıksız sağkalım ise 16.76 ay olup, 2 yıllık ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım değerleri sırasıyla %39.0 ve %32.5'dir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kadın ve erkekler arasındaki genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım istatistiksel olarak anlamlı değildi (Sırasıyla $P=0.823$, $P=0.893$) (Tablo 14).

Sigara içmeyen hastalarda medyan genel sağkalım 31.20 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %54.0 ve %29.9'dur, medyan hastalıksız sağkalım ise 22.83 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırası ile %48.9 ve %31.4'dür. Sigara içen hastalarda medyan genel sağkalım 17.46 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %37.5 ve %21.4'dür, medyan hastalıksız sağkalım ise 14.86 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırası ile %24.1 ve %24.1'dir. Sigara içen hastalarla içmeyen hastalar arasındaki genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (Sırasıyla $P=0.139$, $P=0.180$) (Tablo 14).

Ailesinde kanser öyküsü olan hastalarda medyan genel sağkalım 14.86 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %23.1 ve %23.1'dir, medyan hastalıksız sağkalım ise 16.73 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırası ile %28.6 ve %28.6'dir. Ailesinde kanser öyküsü olmayan hastalarda medyan genel sağkalım 27.23 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %60.4 ve %20.4'dür. Medyan hastalıksız sağkalım ise 24.40 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırası ile %51.3 ve %23.1'dir. Ailesinde kanser öyküsü olanlarla olmayanlar arasındaki genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (Sırasıyla $P=0.327$, $P=0.497$) (Tablo 14).

Performansı 0 veya 1 olan hastalarda medyan genel sağkalım oranı 24.40 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %50.1 ve %28.8'dir, medyan hastalıksız sağkalım ise 21.03 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırası ile %41.20 ve %31.0'dır. Performansı 2 olan hastalarda medyan genel sağkalım oranı 16.33 ay olup, 2 yıllık genel sağkalım oranı %40.0 iken 5 yıllık genel sağkalım değeri %0.0'dır, medyan hastalıksız sağkalım ise 16.33 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırası ile %40.0 ve %0.0'dır. Performansı 0-1 veya 2 olan hastalar arasındaki genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım istatistiksel olarak anlamlı değildi (Sırasıyla $P=0.450$, $P=0.541$). (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta Özelliklerine Göre Sağkalım Analiz Tablosu

Özellik	GSK Ay Medyan	GSK 2 Yıl%	GSK 5 Yıl%	GSK P	HSK Ay Medyan	HSK 2 Yıl%	HSK 5 Yıl%	HSK P
Yaş				0.574				0.656
50 ve altı	25.03	51.5	28.6		16.76	44.2	29.5	
50 Üstü	22.80	43.9	24.6		17.20	38.1	26.7	
Cinsiyet				0.823				0.893
Kadın	22.83	47.2	29.9		16.76	39.0	32.5	
Erkek	19.40	48.2	21.4		21.03	45.2	22.6	
Aile Öyküsü				0.327				0.497
Var	14.86	23.1	--		16.73	28.6	--	
Yok	27.23	60.4	20.6		24.40	51.3	23.1	
Sigara				0.139				0.180
Yok	31.20	54.0	29.9		22.83	48.9	31.4	
Var	17.46	37.5	21.4		14.86	30.02	24.1	
Lokalizasyon				0.404				0.259
15-24	17.46	28.6	14.3		8.73	28.6	14.3	
25-32	22.80	47.0	22.4		16.50	37.3	24.5	
33-40	25.03	54.8	36.6		38.73	51.3	38.5	
Performans				0.450				0.541
0-1	24.40	50.1	28.8		21.03	41.2	31.0	
2	16.33	40.0	0.0		16.33	40.0	--	

15.-24. cm yerleşimli tümörü olan hastalarda medyan genel sağkalım oranı 17.46 ay olup, 2 yıllık genel sağkalım oranı %28.6, 5 yıllık genel sağkalım oranı %14.3'tür. Medyan hastalıksız sağkalım ise 8.73 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırası ile %28.6 ve %14.3'tür. 25.-32. cm yerleşimli tümörü olan hastalarda medyan genel sağkalım oranı 22.80 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %47.0 ve %22.4'tür. Medyan hastalıksız sağkalım ise 16.50 ay olup, 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %37.3 ve %24.5'tir. 33.-40. cm yerleşimli tümörü olan hastalarda medyan genel sağkalım oranı 25.03 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %54.8 ve %36.6'dır. Medyan hastalıksız sağkalım ise 38.73 ay olup, 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %51.3 ve %38.5'tir. Tümörün yerleşim yerlerine göre hastalar arasındaki genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamsızdı (Sırasıyla $P=0.404$, $P=0.259$) (Tablo15).

Tümörün ölçülebilen en büyük çapı 5 cm ve altında olan hastalarda medyan genel sağkalım 22.83 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %49.3 ve %29.2'dir. Medyan hastalıksız sağkalım ise 17.20 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırası ile %42.7 ve %31.4'tür. Tümör çapı 5cm'nin üstünde olan hastalarda medyan genel sağkalım 17.46 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %45.1 ve %18.8'dir. Medyan hastalıksız sağkalım ise 16.33 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırası ile %38.7 ve %19.3'tür. Tümör çapı 5cm'nin altında olan hastalar ile üstünde olan hastalar arasındaki genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamsızdı (Sırasıyla $P=0.542$, $P=0.525$) (Tablo 15).

Evre 1B-2B olan hastalarda medyan genel sağkalım oranı 24.40 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %53.6 ve %26.7'dir. Medyan hastalıksız sağkalım da 24.40 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırası ile %50.1 ve %27.5'dir. Evre 3A-3C olan hastalarda medyan genel sağkalım oranı 22.26 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %43.2 ve %31.0'dır. Medyan hastalıksız sağkalım ise 16.50 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları aynı olup %34.8'dir. Evrelere göre hastalar arasındaki genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamsızdı (Sırasıyla $P=0.808$, $P=0.752$) (Tablo 15).

Tablo 15. Klinik-Patolojik Özelliklere Göre Sağkalım Analiz Tablosu

Özellik	GSK Ay Medyan	GSK 2 Yıl%	GSK 5 Yıl%	GSK P	HSK Ay Medyan	HSK 2 Yıl%	HSK 5 Yıl%	HSK P
Lokalizasyon				0.404				0.259
15-24	17.46	28.6	14.3		8.73	28.6	14.3	
25-32	22.80	47.0	22.4		16.50	37.3	24.5	
33-40	25.03	54.8	36.6		38.73	51.3	38.5	
Tümör Çapı				0.542				0.525
5 cm $\geq$	22.83	49.3	29.2		17.20	42.7	31.4	
5cm<	17.46	45.1	18.8		16.33	38.7	19.3	
TNM Evre				0.808				0.752
Evre 1B-2B	24.40	53.6	26.7	0.327*	24.40	50.1	27.5	0.205*
Evre 3A-3C	22.26	43.2	31.0		16.50	34.8	34.8	

*Cox regresyon analizi

Histolojik grad yalnızca opere olup adjuvan tedavi uygulanan hastalarda çalışılmıştır. Histolojik gradı 1 olan hastalarda medyan genel sağkalım oranı ve hastalıksız sağkalım oranı saptanamamış olup, 2 ve 5 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım oranları da %68.6 ve %51.4 olup aynıdır. Grad 2 olan hastalarda medyan genel sağkalım oranı 25.03 ay olup, 2 yıllık genel sağkalım oranı %63.3 iken 5 yıllık genel sağkalım oranına ulaşamamıştır. Medyan hastalıksız sağkalım ise 21.03 ay olup, 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %46.8 iken 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranına ulaşamamıştır. Grad 3 olan hastalarda medyan genel sağkalım oranı 14.40 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları %25.0'dır. Medyan hastalıksız sağkalım ise 13.43 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları da %25'dir. Grad durumuna göre hastalar arasındaki genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım istatistiksel olarak anlamlıydı (Sırasıyla P=0.015, P=0.028) (Tablo 16).

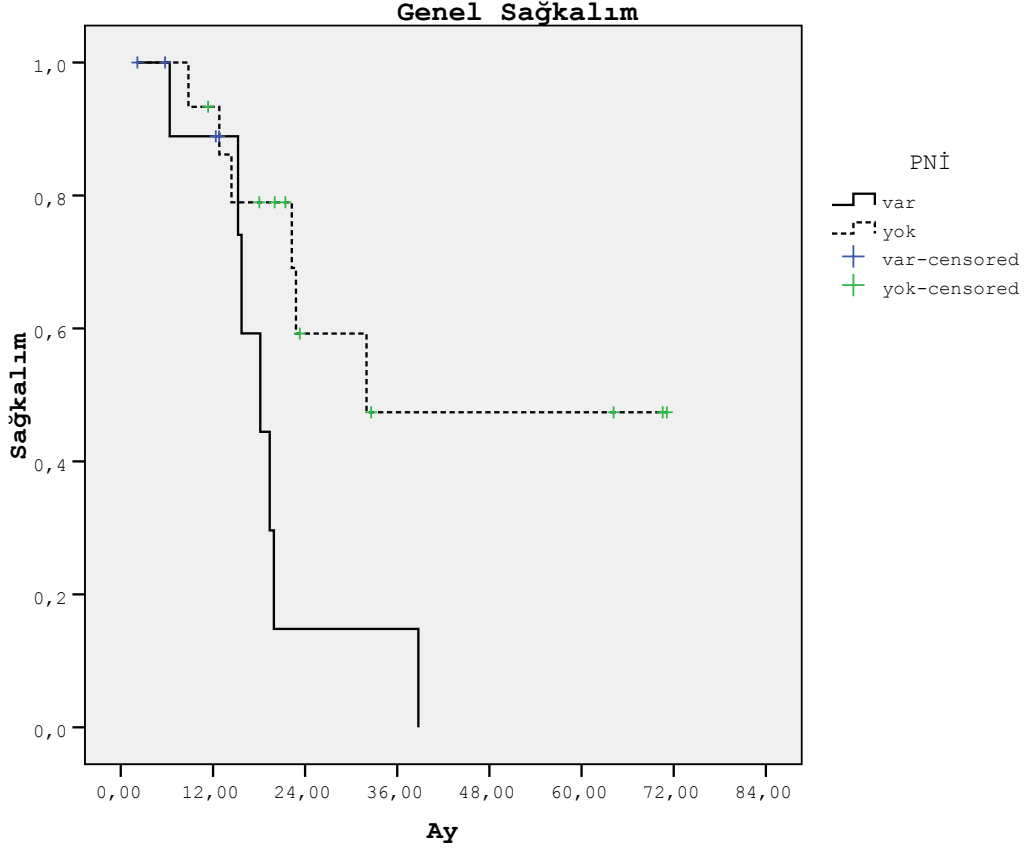
TNM evrelendirme sistemi tümör invazyon derinliğine göre T2-T3 olan hastalarda medyan genel sağkalım 22.83 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %48.7 ve

%25.8'dir. Medyan hastalıksız sağkalım ise 21.03 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırası ile %43.0 ve %27.4'tür. T4 olan hastalarda medyan genel sağkalım oranı 17.46 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %42.7 ve %32.1'dir. Medyan hastalıksız sağkalım ise 11.66 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları %35.2'dir. T durumuna göre T2-T3 ve T4 olarak kategorize edildiğinde hastalar arasındaki genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamsızdı (Sırasıyla P=0.508, P=0.0363) (Tablo 16).

TNM evreleme sistemi lenf nodu tutulumuna göre N0 olan hastalarda medyan genel sağkalım 26.23 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %51.4 ve %38.6'dır. Medyan hastalıksız sağkalım ise 14.40 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları aynı olup %40.0'dir. N1 olan hastalarda medyan genel sağkalım 27.23 ay olup, 2 yıllık genel sağkalım oranı %61.2 iken 5 yıllık genel sağkalım oranına ulaşamamıştır. Medyan hastalıksız sağkalım ise 21.03 ay olup, 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %47.1 iken 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranına ulaşamamıştır. N2 olan hastalarda medyan genel sağkalım 18.16 ay olup, 2 yıllık genel sağkalım oranı %29.3 iken 5 yıllık genel sağkalım oranına ulaşamamıştır. Medyan hastalıksız sağkalım ise 16.73 ay olup, 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %18.3 iken 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranına ulaşamamıştır. N3 olan hastalarda medyan genel sağkalım 22.26 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları aynı olup %33.3'tür. Medyan hastalıksız sağkalım ise 15.3 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları da aynı olup %33.3'tür. Nx olan hastalarda medyan genel sağkalım 22.83 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %46.4 ve %22.5'tir. Medyan hastalıksız sağkalım ise 22.83 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %47.0 ve %22.8'dir. N durumuna göre hastalar arasındaki genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım değerleri istatistiksel olarak anlamsızdı (Sırasıyla P=0.880, P=0.961) (Tablo 16).

LVI yalnızca opere olup adjuvan tedavi uygulanan hastalarda çalışılmıştır. LVI (+) olan hastalarda medyan genel sağkalım oranı 32.00 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %52.7 ve %42.2'dir. Medyan hastalıksız sağkalım ise 17.20 ay olup, 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları aynı olup %46.2'dir. LVI (-) olan hastalarda medyan genel sağkalım oranı 22.80 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları aynı olup %33.7'dir. Medyan hastalıksız sağkalım da 22.80 ay olup, 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları da aynı olup %34.1'dir. LVI (+)

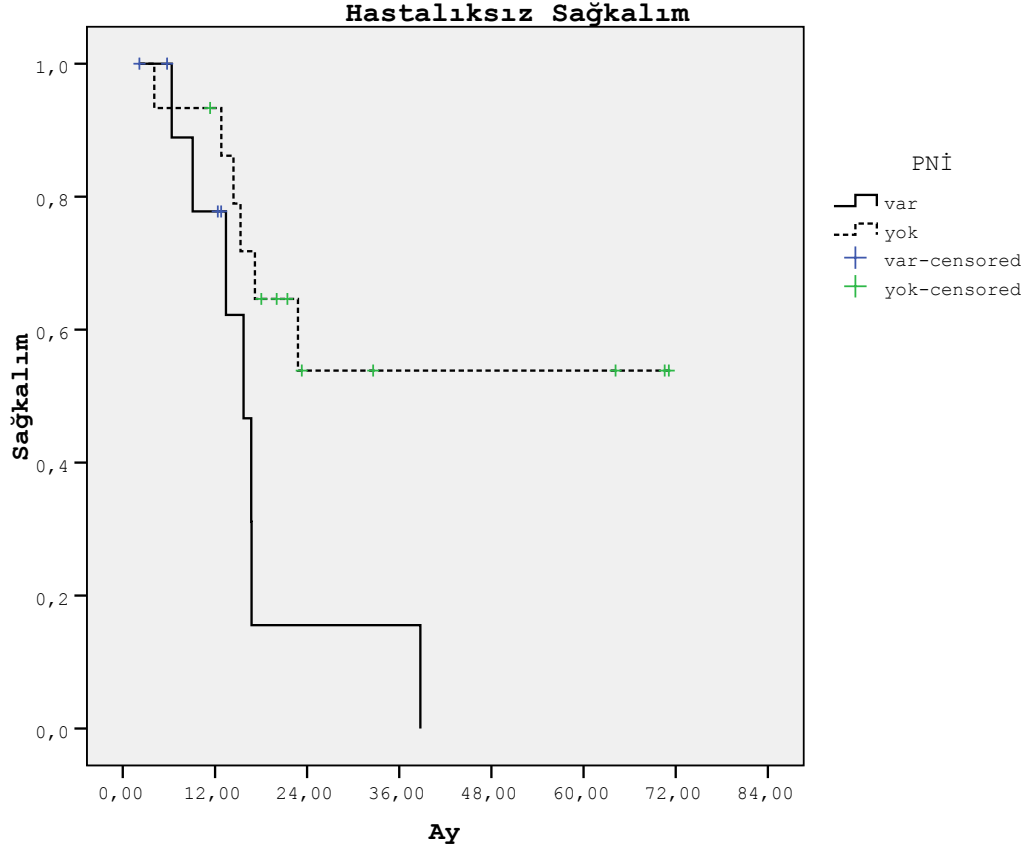
olan hastalar ile LVI (-) olan hastalar arasındaki genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım istatistiksel olarak anlamsızdı (Sırasıyla $P=0.555$, $P=0.620$) (Tablo 16).



Şekil 12. PNI durumunun genel sağkalım grafiği

PNI yalnızca opere olup adjuvan tedavi uygulanan hastalarda çalışılmıştır. PNI (+) olan hastalarda medyan genel sağkalım oranı 18.16 ay olup, 2 yıllık genel sağkalım oran %14.8 iken 5 yıllık genel sağkalım oranına ulaşamamıştır. Medyan hastalıksız sağkalımı 15.73 ay olup, 2 yıllık hastalıksız sağkalım oran %15.6 iken 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranına ulaşamamıştır. PNI (-) olan hastalarda medyan genel sağkalım oranı 32.00 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %59.2 ve %47.4'dür. Medyan hastalıksız sağkalım saptanamamış olup, 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları da aynı olup %53.8'dir. PNI (+) olan

hastalar ile PNI (-) olan hastalar arasındaki genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları istatistiksel olarak anlamlıydı (Sırasıyla $P=0.019$, $P=0.021$) (Tablo 16). PNI durumunun genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım grafiği Şekil 12 ve Şekil 13’de gösterilmiştir.



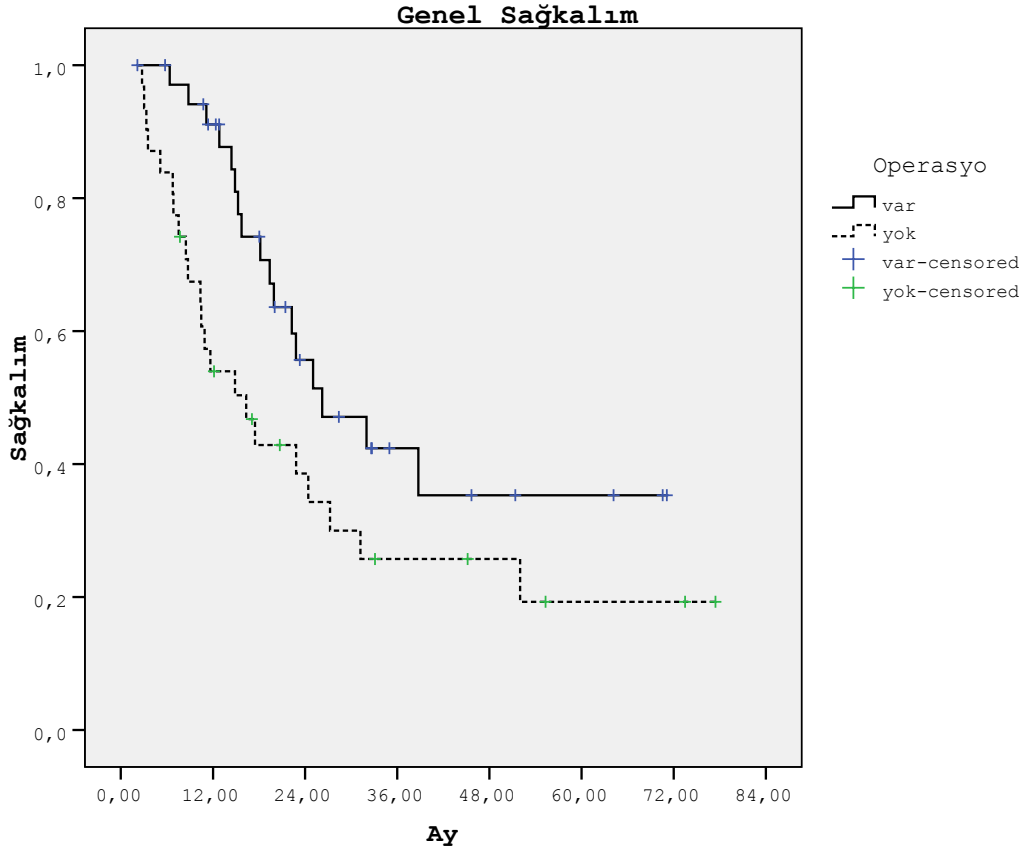
Şekil 13. PNI durumunun hastalıksız sağkalım grafiği

Tablo 16. Histo-Patolojik Özelliklere Göre Sağkalım Analiz Tablosu

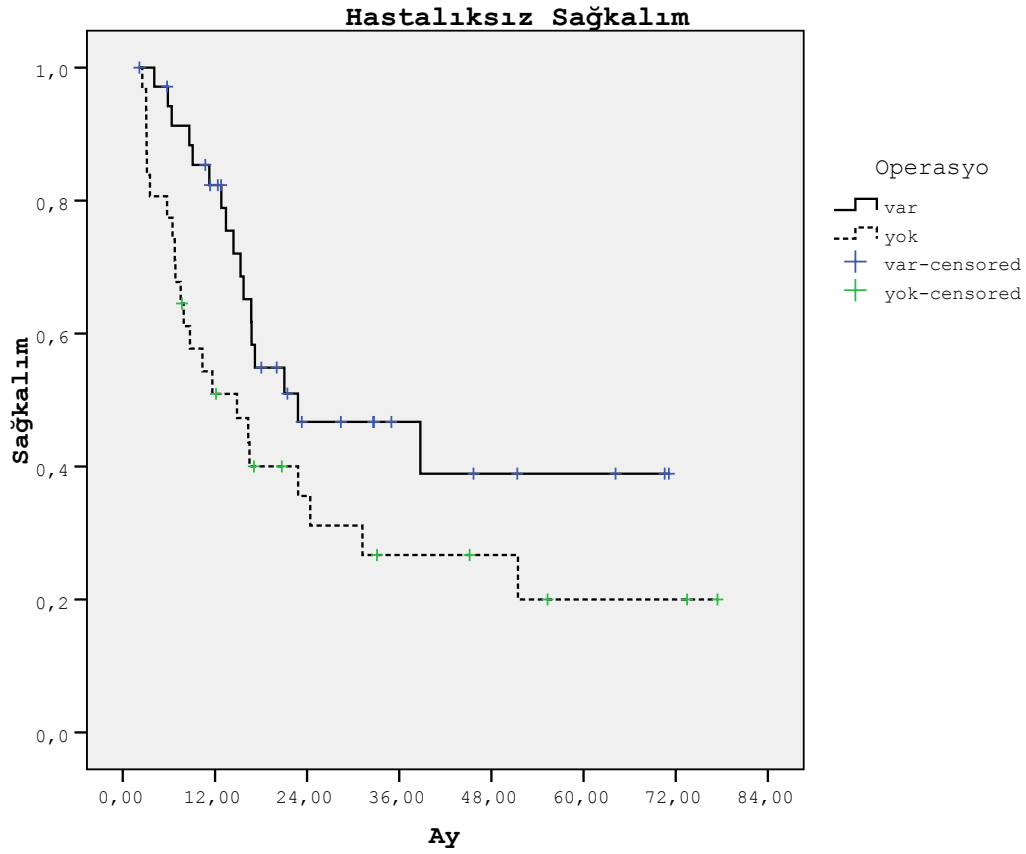
Özellik	GSK Ay Medyan	GSK 2 Yıl%	GSK 5 Yıl%	GSK P	HSK Ay Medyan	HSK 2 Yıl%	HSK 5 Yıl%	HSK P
Histolojik G				0.015¹				0.028¹
Grad 1	--	68.6	51.4	0.024*	--	68.6	51.4	0.018*
Grad 2	25.03	63.3	--		21.03	46.8	--	
Grad 3	14.40	25.0	25.0		13.43	25.0	25.0	
TNM Tümör				0.508				0.363
T2-T3	22.83	48.7	25.8		21.03	43.0	27.4	
T4	17.46	42.7	32.1		11.66	35.2	35.2	
TNM Nod				0.880				0.961
N 0	26.23	51.4	38.6		14.40	40.0	40.0	
N 1	27.23	61.2	--		21.03	47.1	--	
N 2	18.16	29.3	--		16.73	18.3	--	
N 3	22.26	33.3	33.3		15.33	33.0	33.0	
Nx	22.83	46.4	22.5		22.83	47.0	22.8	
LVI				0.555				0.620
Var	32.00	52.7	42.2		17.20	46.2	46.2	
Yok	22.80	33.7	33.7		22.80	34.1	34.1	
PNI				0.019¹				0.021¹
Var	18.16	14.8	--	0.026*	15.73	15.6	--	0.015*
Yok	32.00	59.2	47.4		--	53.8	53.8	

¹Sadece opere olan hastalardaki istatistik sonuçlar, *Cox regresyon analizi

Cerrahi uygulanan hastalarda medyan genel sağkalım 26.23 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %55.7 ve %35.3'tür. Medyan hastalıksız sağkalım ise 22.80 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırası ile %46.7 ve %38.9'dur. Cerrahi uygulanmayan hastalarda medyan genel sağkalım 16.33 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %38.6 ve %19.3'tür. Medyan hastalıksız sağkalım ise 14.86 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırası ile %35.6 ve %20'dir. Cerrahi uygulanan hastalarla cerrahi uygulanmayan hastalar arasındaki genel sağkalım istatistiksel olarak anlamlı iken hastalıksız sağkalım farkı anlamlı değildi (Sırasıyla $P=0.037$, $P=0.052$) (Tablo 17). Cerrahi uygulama durumunun genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım grafiği Şekil 14 ve Şekil 15'de gösterilmiştir.



Şekil 14. Cerrahi uygulama durumunun genel sağkalım grafiği



Şekil 15. Cerrahi uygulama durumunun hastaliksız sağkalım grafiği

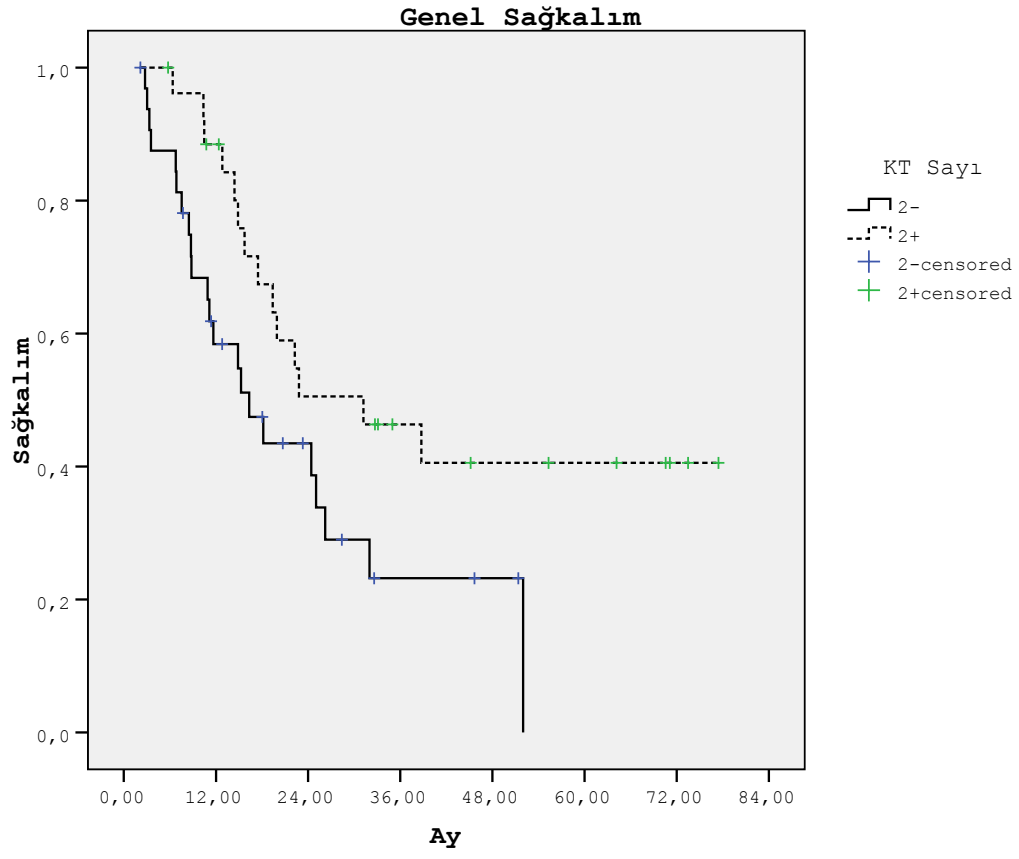
Cerrahi sınır negatif olan hastalarda medyan genel sağkalım 19.93 ay olup, 2 yıllık genel sağkalım oranı %42.9 iken 5 yıllık genel sağkalım oranına ulaşamamıştır. Medyan hastaliksız sağkalım ise 16.76 ay olup, 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %14.3 iken 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranına ulaşamamıştır. Cerrahi sınır pozitif olan hastalarda medyan genel sağkalım saptanamamış olup, 2 yıllık genel sağkalım oranı %83.38 iken 5 yıllık genel sağkalım oranına ulaşamamıştır. Medyan hastaliksız sağkalımı da saptanamamış olup, 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %66.7 iken 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranına ulaşamamıştır. Cerrahi sınır yakın olan hastalarda medyan genel sağkalım 38.73 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %53.8 ve %43.0'dır. Medyan hastaliksız sağkalım ise 38.73 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları sırası ile %35.6 ve

%20.0'dır. Cerrahi sınır negatif, pozitif ve yakın olan hastalar arasındaki genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım istatistiksel olarak anlamsızdı (Sırasıyla $P=0.176$, $P=0.201$) (Tablo 17).

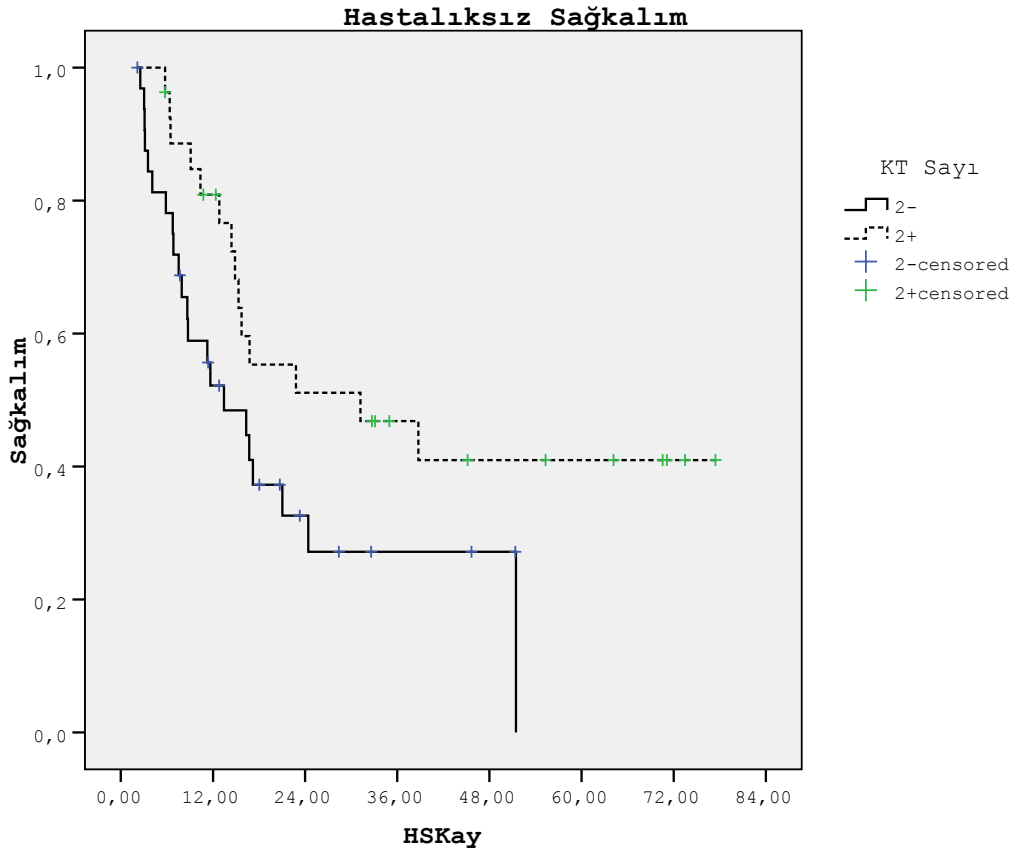
Başvuru tarihinden itibaren 7 gün ve daha az sürede RT'ye başlayan hastalarda medyan genel sağkalım 22.83 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %46.8 ve %21.8'dir. Medyan hastalıksız sağkalım ise 17.20 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırası ile %41.6 ve %23.1'dir. Başvuru tarihinden itibaren 7 günden sonra RT'ye başlayan hastalarda medyan genel sağkalım 22.26 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %48.7 ve %37.9'dur. Medyan hastalıksız sağkalım ise 16.73 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları aynı olup %41.3'tür. Yedi gün ve 7 günden önce RT'ye başlayan hastalar ile 7 günden sonra RT'ye başlayan hastalar arasındaki genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım istatistiksel olarak anlamsızdı (Sırasıyla $P=0.670$, $P=0.545$) (Tablo 17).

RT'yi bitirme süresi 40 günden az olan hastalarda medyan genel sağkalım 31.20 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %54.9 ve %33.2'dir. Medyan hastalıksız sağkalım ise 24.40 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırası ile %52.9 ve %34.9'dur. RT'yi bitirme süresi 40 gün ve daha fazla olan hastalarda medyan genel sağkalım 22.26 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %39.7 ve %19.8'dir. Medyan hastalıksız sağkalım ise 16.50 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırası ile %28.2 ve %21.1'dir. RT'yi bitirme süresi 40 günden az olan hastalar ile 40 gün ve daha fazla olan hastalar arasındaki genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım istatistiksel olarak anlamsızdı (Sırasıyla $P=0.440$, $P=0.473$) (Tablo 17).

İki kür veya daha az KT uygulanan hastalarda medyan genel sağkalım oranı 16.00 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları aynı olup %28.8'dir. Medyan hastalıksız sağkalım ise 13.43 ay olup, 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %32.6 iken 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranına ulaşamamıştır. Üç kür veya daha fazla KT uygulanan hastalarda medyan genel sağkalım oranı 36.63 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %60.3 ve %29.5'dir. Medyan hastalıksız sağkalım ise 31.20 ay olup, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırası ile %51.1 ve %40.0'dır. İki kür veya daha az KT uygulanan hastalar ile 3 kür ve daha fazla KT uygulanan hastalar arasındaki genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım istatistiksel olarak anlamlıydı (Sırasıyla $P=0.037$, $P=0.044$) (Tablo 17). KT kür sayısına göre genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım grafiği Şekil 16 ve Şekil 17'de gösterilmiştir.



Şekil 16. KT kür sayısına göre genel sağkalım grafiği



Şekil 17. KT kür sayısına göre hastaliksız sağkalım grafiği

Grad 0-2 toksisite gelişen hastalarda medyan genel sağkalım oranı 19.93 ay olup, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %44.3 ve %28.2'dir. Medyan hastaliksız sağkalım ise 16.76 ay olup, 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %40.4 ve %29.7'dir. Grad 3-4 toksisite gelişen hastalarda medyan genel sağkalım oranı 32.00 ay olup, 2 yıllık genel sağkalım oran %60.6 iken 5 yıllık genel sağkalım oranına ulaşamamıştır. Medyan hastaliksız sağkalım ise 17.20 ay olup, 2 yıllık hastaliksız sağkalım oran %44.2 iken 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranına ulaşamamıştır. Grad 0-2 veya 3-4 olan hastalar arasındaki genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım istatistiksel olarak anlamsızdı (Sırasıyla $P=0.584$, $P=0.936$) (Tablo 17).

Tablo 17. Tedavi özelliklerine göre sağkalım analiz tablosu

Özellik	GSK Ay Medyan	GSK 2 Yıl%	GSK 5 Yıl%	GSK P	HSK Ay Medyan	HSK 2 Yıl%	HSK 5 Yıl%	HSK P
Cerrahi				0.037				0.052
Var	26.23	55.7	35.3		22.80	46.7	38.9	
Yok	16.33	38.6	19.3		14.86	35.6	20.0	
Cerrahi Sınır				0.176				0.201
Negatif	19.93	42.9	--		16.76	14.3	--	
Pozitif	--	83.3	--		--	66.7	--	
Yakın	38.73	53.8	43.0		38.73	55.8	44.7	
Başv-RT Süre				0.670				0.545
7 Gün $\geq$	22.83	46.9	21.8		17.20	41.6	23.1	
7 Gün<	22.26	48.7	37.9		16.73	41.3	41.3	
RT Bit Süre				0.440				0.473
40 Gün>	31.20	54.9	33.2		24.40	52.9	34.9	
40 Gün $\leq$	22.26	39.7	19.8		16.50	28.2	21.1	
KT Kür Sayısı				0.037				0.044
2 $\geq$	16.00	28.8	28.8	0.920¹	13.43	32.6	--	0.996¹
3 $\leq$	36.63	60.3	29.5	0.004²	31.20	51.1	41.0	0.012²
Toksisite				0.008^{2*}				0.018^{2*}
Grad 0-2	19.93	44.3	28.2	0.584	16.76	40.4	29.7	0.936
Grad 3-4	32.00	60.6	--		17.20	44.2	--	

¹Opere hastalar için, ²İnop hastalar için istatistik değerlendirme. *Cox regresyon analizi

Prognostik faktörlerin çok değişkenli analizleri Cox Regresyon testiyle yapıldı. Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan parametreler ve literatürde anlamlı olan prognostik faktörler değerlendirildi.

Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım için yalnızca opere olan hastalarda PNI ve histolojik grad istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kemoterapi kür sayısı ise definitif KRT uygulanan hastalarda hem genel sağkalımda hemde hastalıksız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Operasyon olup olmaması histopatolojik preparatlarda değerlendirildiğinden direkt olarak PNI ve Histolojik gradı etkilediğinden değerlendirmeye alınmadı. Literatürdeki en önemli prognostik faktör olan TNM evre anlamlı olarak bulunmadı (Tablo 14,15,16,17).

5. TARTIŞMA

Son iki dekatta lokal özefagus kanserinin tedavisi büyük değişimler geçirmiştir. Tek başına lokorejyonel tedavi düşük tedavi başarısı gösterdiğinden sistemik KT'lerin tedaviye eklenmesi ile lokal kontrol artırılırken uzak mikrometastazlar kontrol edilmeye çalışılmış ve radyasyonun olumsuz etkileri hafifletilmeye çalışılmıştır. RTOG 85-01 çalışmasında cerrahi uygulanmayan hastalarda radyasyon tedavisine sisplatin bazlı KT'nin eklenmesinin sağkalım açısından katkı sağladığı bildirilmiştir^{18,19}.

Erken evre özefagus kanserinde mümkünse cerrahi standart tedavidir ancak başvuru anında hastaların sadece %30-40'ında potansiyel olarak rezeke edilebilecek tümör kitlesi vardır. Cerrahi serileri içeren bazı yayınlarda tek başına cerrahinin 5 yıllık sağkalım oranları %15-20 olarak bildirilmiştir⁸⁻¹². Sadece cerrahiyle tedavi edilen 4627 hastaya ait verilerin incelendiği bir çalışmada 5 yıllık sağkalım oranları evre 1 dışındaki bütün evreler için %50'den küçük ve lenf nodu pozitifliği olan hastalarda bu oran %15 olarak saptanmıştır¹³. Tek başına RT (60-66 Gy, 6-6.6 hafta) uygulamalarında da 5 yıllık sağkalım yüzdeleri %15-20 olarak bildirilmiştir²⁰⁸⁻²¹⁰. Tek başına RT verilen 8400 hastayı değerlendiren bir çalışmada birinci, ikinci ve beşinci yıllara ait sağkalım oranları %18, %8 ve %6 olarak saptanmıştır¹⁴. Sağkalım oranlarındaki bu kötü tablo nedeniyle cerrahi tedavinin tek başına kullanılabilirliği tartışmalıdır^{6,7} ve lokalize tümörler için cerrahi öncesi veya sonrası ek tedavileri gündeme getirmiştir.

Eşzamanlı KRT uygulamalarında KT, radyasyon sensitizasyonuna yol açmakta ve bu esnada mikrometastatik hastalığı da kontrol altına almaktadır¹⁵⁻¹⁷. Yapılan randomize çalışmalarda sisplatin bazlı KT'nin RT'ye eklenmesi sağkalım oranlarında iyileşmeler sağlamıştır¹⁸⁻²⁰.

RTOG 85-01 çalışmasında tek başına RT (RT 64 Gy/32 fx) ile eşzamanlı KRT (iki siklus infüzyonal 5-Fu + sisplatin ve RT 50 Gy/25 fx) lokorejyonel torasik özefajiyal kanserlerde mukayese edilmiştir¹⁸. Çalışma 121 hastayla sınırlandırılmış ve yapılan analizde KRT lehine bir sağkalım avantajı gösterilmiştir (5 yıllık genel sağkalım %26'ya karşılık %0)¹⁹. Ayrıca lokorejyonel nüks ve uzak metastazlar KRT kullananlarda daha az görülmüştür (lokal nüks

%16'ya karşı %24, uzak metastaz %22'ye karşı %38). Bu çalışmanın sonucunda definitif KRT, opere edilemeyecek hastalarda standart bir tedavi haline gelmiştir.

INT 0123 (RTOG 9405) çalışmasında eşzamanlı sisplatin ve 5-Fu (RTOG 8501'deki gibi) verilmiş ve 50.4 Gy veya 64.8 Gy alacak şekilde iki farklı RT rejiminden birine randomize edilmişlerdir²¹³. Yüksek doz RT kolunun fayda göstermemesi nedeniyle bu çalışma erken sonlandırılmıştır (Kontrol ve yüksek doz gruplarında sırasıyla medyan sağkalım 13 ay ve 18.1 ay ve 2 yıllık sağkalım %31 ve %40). Lokorejyonel persistan hastalık ve rekürren hastalık oranları da farklılık göstermemiştir (sırasıyla %56 ve %52). Günümüzde 50 Gy'lik RT ve beraber verilen Sisplatin ve 5-Fu standart bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

Bizim çalışmamızda hastalarımızın 31'ine küratif amaçlı KRT uygulanmış olup medyan doz 5040 cGy'dir. Bu hastalarda medyan genel sağkalım 16.33 ay, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım %38.6 ve %19.3, medyan hastalıksız sağkalım 14.86 ay, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım %35.6 ve %20 olup sonuçlar literatürle benzerdir.

Tek başına cerrahi tedavinin uzun dönem sağkalım açısından bekleneni verememesi ve eşzamanlı KRT'nin radyosensitizan bir etki ortaya çıkardığının anlaşılması preoperatif KRT'yi gündeme getirmiştir. Potansiyel olarak rezektabl özefagus tümörü olan hastalarda cerrahiyle preoperatif KRT'yi karşılaştıran çalışmalardan^{9,214-219} ikisinde eşzamanlı KRT tedavilerinin belirgin olarak sağkalım oranlarını arttırdığı bildirilmiştir^{217,219}.

Preoperatif KRT ile yalnız cerrahi uygulaması, CROSS çalışmasında potansiyel rezeke olabilecek özefajiyal veya ÖGB kanseri olan 363 hastada araştırılmıştır. Preoperatif KRT olarak haftalık karboplatin ve paklitaksel 50 mg/m² ile eşzamanlı RT (41.4 Gy beş hafta) tedavileri verilmiştir²²². Postoperatif morbidite ve mortalite açısından iki grup arasında belirgin farklılık izlenmemiştir. Komplet rezeksiyon (R0) oranı KRT alanlarda daha yüksek bulunmuştur (% 92'ye % 69) ve %29'unda ise patolojik tam cevap elde edilmiştir. Medyan genel sağkalım oranları KRT ve cerrahi grubunda 49.4 ay, yalnız cerrahi grubunda 24 ay olup KRT grubunda belirgin olarak daha iyi bulunmuştur.

CALGB 9781 çalışmasında da yalnız cerrahi ile KRT (cisplatin / 5-Fu ve 50.4 Gy) ve takiben cerrahi tedavisi karşılaştırılmıştır. Sadece 56 hastanın katıldığı bir analiz yapılarak erken

sonlandırılmıştır. KRT kolunda yer alan 30 hastadan 25'i değerlendirilmiş ve 10'unda (%40) patolojik tam cevap elde edilmiş ve 5 yıllık sağkalım daha yüksek bulunmuştur (%39'a % 16)²¹⁷.

Daha erken evreler için yapılan FFCD 9901 çalışmasında preoperatif KRT'nin yararlılığı araştırılmıştır²²¹. Yapılan analizde 69 aylık takip sonrası sağkalım üzerine etkisiz bulunmuştur (%32 KRT'yle ve %44 cerrahiyle) ve yan etki (%65'e %35) ve mortalite oranları da belirgin olarak artış göstermişti (%7.3'e % 1.1).

Cerrahi öncesi yapılan ardışık KT, RT ve cerrahi ile tek başına cerrahi seçenekleri karşılaştırılmış ve bu rejimin herhangi bir faydası gösterilememiştir^{9,215,223}.

Neoadjuvan KRT için yapılan meta-analizlerde özefagus kanserinde kullanılan kombine KRT ve cerrahi tedavisinin tek başına cerrahiden daha faydalı olduğu gösterilmiştir²²³⁻²²⁶. Neoadjuvan KRT'yle iki yıllık sağkalımda % 8.7'lik bir avantaj sağlanmış ve böylece her 11 ölümden biri önlenebilmiş, postoperatif ölüm oranlarında da bir artış izlenmemiştir²²³.

Preoperatif tedaviye yanıt alınmasının hasta prognozunun iyi seyredeceği konusunda ipucu verdiği gösterilmiştir^{121,218,227-236}. Neoadjuvan tedavi verilen özefagus ve ÖGB tümörlü hastaları konu alan 22 çalışmayı içeren bir analizde patolojik tam cevap elde edilen hastaların rezidüel hastalığı olanlara göre 2-3 kat daha fazla yaşama şansı (mutlak sağkalımda %33-36 avantaj) olduğu bulunmuştur²³⁶.

Eşzamanlı KRT ile desteklenen indüksiyon KT'siyle tek başına indüksiyon KT'sini karşılaştıran şu ana kadar bir randomize çalışma (POET) vardır²⁵⁶. Bu çalışmada 120 ÖGB adenokarsinom hastası iki gruba ayrılmış ve birinci gruba yalnızca KT, ikinci gruba 12 haftalık aynı KT rejimi + KRT 30 Gy/15fx/3 haftada RT ve sisplatin + etoposid verilmiş ve tüm hastalara en sonunda cerrahi rezeksiyon uygulanmıştır. Patolojik tam cevap oranları indüksiyon KT + KRT alanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve üç yıllık sağkalım oranlarında da bir iyileşme kaydedilmiştir (%47, %28, p= 0.07).

KRT alan hastalara cerrahi uygulanması konusu halen tartışmalıdır. KRT sonrası özefajektomi uygulanan özefagus kanseri (SCC, adenokarsinom) hastalarında sağkalım konusunda

iyileşmeler bildirilmiştir²⁵⁷⁻²⁵⁹. Genel olarak çoğu yayında cerrahi uygulanmayan tedavi rejimlerinin yeterli başarıyı göstermediği lokal persistan ve rekürren hastalık oranlarının yüksek kaldığı vurgulanmaktadır^{19,262}. Bazı çalışmalar da ise cerrahi tedavinin gerekliliğini sorgulamaktadırlar^{6,7}.

Cerrahi öncesi primer ve rejyonel lenf nodlarına sınırlı özefagus kanseri hastalarına verilen KT'nin yararlarını klinik olarak ölçmeye çalışan birçok çalışma yapılmıştır^{11,21,261,268-271}. Tek başına cerrahinin kontrol grubu olarak alındığı 4 çalışmada herhangi bir sağkalım avantajı gösterilemezken^{11,227,271,272} başka üç çalışmada bir sağkalım avantajı olduğu vurgulanmıştır^{261,268-270}.

Özefajiyal ve ÖGB tümörlerini kapsayan neoadjuvan KT'yle tek başına cerrahiyi karşılaştıran bir meta-analiz çalışmasında neoadjuvan KT'nin sağkalım avantajı sağladığı bildirilmiştir²²³. Neoadjuvan KT için HR değeri genel mortalite açısından 0.87 (95% CI 0.70-0.88) olarak gerçekleşmiş ve iki yılda %5.1'lik mutlak sağkalım avantajı sağlamıştır (19 hastadan birinin ölümü önlenmiştir). Postop mortalitede de bir kötüleşme görülmemiştir.

Japonya'da 330 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada (JCOG 9907) neoadjuvan KT'nin adjuvan KT'den daha üstün olduğu gösterilmiştir²⁶⁹.

Bu bilgiler ışığında özefajiyal ve ÖGB kanserli hastaların cerrahi öncesi KT veya KT+RT şeklinde indüksiyon tedavisi almaları önerilebilir. Bu yaklaşım özellikle lenf nodu pozitif veya T3/4 hastalık için tercih edilebilir olsa da bazı hastalara başlangıçta cerrahi uygulanabilmektedir. Tek başına cerrahi sonrası T3/4 hastalık ve/veya lenf nodu pozitif veya cerrahi sınırı pozitif veya yetersiz olan hastalara postoperatif adjuvan tedavi (KT+/-RT) verilmesinin katkıları olabilmektedir^{21,22}.

ÖGB adenokarsinomu olan ve lenf nodu pozitif bazı hastalarda postop KRT standart bir yaklaşım haline gelmiştir. Bu yaklaşımı destekleyen veriler en çok Intergrup araştırmasından elde edilmiştir²⁷⁶. Ancak SCC'lerde optimal yaklaşımla ilgili henüz bir konsensus oluşmamıştır. Bazı yayınlarda postop KRT'nin yararlı olduğu vurgulanırken bazılarında ise böyle bir sonuca varılamamıştır:

Retrospektif bir çalışmada N1 hastalığı olan ve tek başına cerrahi ile tedavi edilen 28 hasta ile cerrahi ve postoperatif KRT (eşzamanlı veya ardışık RT+sisplatin ve 5-Fu ve/veya epirubisin) ile tedavi edilen 38 hasta retrospektif olarak karşılaştırılmıştır²⁷⁷. Postoperatif bu tedaviyi alanlarda rekürrens oranlarında azalma (%35'e %13 p = 0.09) ve sağkalımda artma (47,5 aya 14.1 ay) tespit edilmiştir.

Prospektif bir faz 2 çalışmadan da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada lokal olarak ilerlemiş kanseri olan 50 hasta (%90 T3, %81 nod pozitif ve %13 ekstra-rejyonel nod metastazı pozitif) özefajektomi sonrası KRT'yle (RT 50.4 - 59.4 Gy + eşzamanlı sisplatin ve 5-Fu) tedavi edilmişlerdir²⁷⁸. Ortalama 47 aylık bir izlem sonunda medyan sağkalım 53 ay, 4 yıllık sağkalım oranı %51 olarak bildirilmiş olup aynı araştırmacıların daha eski bir çalışmalarıyla karşılaştırıldığında medyan sağkalım 28 aydır²⁹⁴.

Randomize olmayan bir prospektif çalışmada postoperatif T3-4 ve N0-1 özefagus kanserli 60 hasta KRT (n = 30, haftalık sisplatin ile KRT ve daha sonra 4 kür sisplatin ve 5-Fu'dan oluşan adjuvan KT) veya RT (n = 30) kollarına ayrılarak değerlendirilmiştir²⁹⁵. RT her iki kolda da 55-60 Gy uygulanmıştır. Genel sağkalım KRT kolunda daha iyi görülmüş (31 aya 21 ay) ve 3 yıllık sağkalım KRT ile iyileştirilmiştir (KRT ile %70, tek başına RT ile %34, p = 0.003).

RT'nin bu konuda bir katkısı olmadığını ileri süren randomize bir çalışmada ise postoperatif KT (Sisplatin + 5-Fu) ve KRT (RT 50 Gy beş hafta boyunca), preoperatif tedavi almayan 45 SCC özefagus kanser hastasında karşılaştırılmıştır²⁷⁹. Bu çalışmada KT'ye RT eklenmesinin 5 yıllık sağkalım (%50'ye %38) ve lokorejyonel kontrol oranları açısından bir avantajı gösterilememiştir.

Bizim çalışmamızda hastalarımızın 36'sına adjuvan KRT/RT uygulanmış olup medyan doz 5040 cGy'dir. Bu hastalarda medyan genel sağkalım 26.23 ay, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım %55.7 ve %35.3, medyan hastalıksız sağkalım 22.80 ay, 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım %46.7 ve %38.9 olup sonuçlar literatürle benzerdir. Cerrahi sonrası KRT uygulanan hastalar definitif KRT uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında hem genel sağkalım için hemde hastalıksız sağkalım için istatistiksel anlamlı olarak daha iyiydi (sırasıyla P=0.037, P=0.052).

Bizim çalışmamızda 31 hastaya definitif KRT (26 hasta) / RT (5 hasta), 36 hastaya ise adjuvan KRT (34 hasta) / RT (2 hasta) uygulanmıştı. Hastalarımıza medyan 5040 cGy RT ve medyan 2 kür Cisplatin bazlı KT (Haftalık Cisplatin veya CF) uygulanmıştı. Tedavide 8 hastada herhangi bir yan etki görülmezken 11 (%16.4) hastada G3-4 hematolojik toksisite, 4 (%6) hastada G3 GİS toksisitesi saptandı. Küratif tedavi uygulanan 31 hastadan 2 hastada (%6.5) tam cevap, 2 hastada (%6.5) parsiyel cevap, 11 hastada (%35.5) stabil hastalık ve 2 hastada (%6.5) progresyon görüldü, 14 hastada (%45.2) cevap değerlendirmesi yapılamadı. KRT sonrası yapılan endoskopik ve radyolojik değerlendirmelerde 3 hastada (%4.5) lokal nüks, 14 hastada (%20.9) uzak metastaz, 3 hastada (%4.5) ise lokal nüks ve uzak metastaz saptandı. Metastaz dağılımı 10 hastada (%14.9) akciğer metastazı, 4 hastada (%6) kemik metastazı, 2 hastada (%3) beyin metastazı ve 1 hastada (%1.5) karaciğer metastazı olarak saptandı. Mart 2013 tarihinde yapılan değerlendirmede hastaların 28'i (%41.8) hastalıksız olarak hayattadır. Yirmi hasta (%29.9) nüks nedeniyle, 19 hasta (%28.4) ise diğer sebeplerden dolayı vefat etmiştir. Genel sağkalım için takip süresi 2.17 ay ile 77.43 ay arasında değişmekte olup, medyan takip süresi 17.47 aydır. Medyan genel sağkalım 22.8 ay olup, 2 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım değerleri sırasıyla %47.7, %34.4 ve %26.8'dir. Hastalıksız sağkalım için takip süresi 2.17 ay ile 77.43 ay arasında değişmekte olup, medyan takip 15.33 aydır. Medyan hastalıksız sağkalım 16,76 ay olup, 2 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım süreleri sırasıyla %41.5, 36.7 ve %28.6'dır. Çalışmamızın genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri literatürle uyumludur. Nüks oranlarımızdaki nisbi düşüklük bölgemizin coğrafi ve sosyo-ekonomik şartlarından dolayı kontrollere bazı hastaları düzenli gelememesinden kaynaklanmış olabilir.

Özefagus kanseri genellikle erken evrelerde semptom vermediğinden lokal ileri evre hastalık olarak tespit edilebilmektedir. Tanı anındaki hastanın evresi sağkalımı belirleyen en önemli prognostik faktördür¹⁸⁶. 40 yaş altında özefagus SCC görülme sıklığı az olmasına rağmen, gençlerde tümör prognozunun oldukça kötü olduğu bilinmektedir^{188,189}. Yaşı 65 üstü hastaların da daha az yaşadıkları tesbit edilmiştir¹⁹⁰. Erkeklerde yaşam süresinin kadınlara oranla daha kısa olduğu da bildirilmiştir¹⁹³. Performans durumu definitif tedavinin uygulanabilirliği açısından önemli bir prognostik faktördür, kilo kaybı ve genel performans düşüklüğü kötü prognostik faktörlerdir¹⁸⁷. Bir çalışmada 5 cm'den küçük tümörü olan hastaların 2 yıllık sağkalımı %19.2 saptamışken tümör çapı 5 cm'den büyük olan hastaların 2 yıllık sağkalımı

%1.9 olarak saptanmıştır¹⁸⁷. Tümör boyutunun artması operasyon şansını azaltırken metastaz yapma oranını da arttırmaktadır. İnvazyon derinliği çok önemli bir prognostik faktördür. Tümörün mukozaya sınırlı olduğu durumlarda lenf düğümü metastazı oranı %20 iken, submukozaya invazyon olduğunda bu oran %50'ye ulaşmaktadır^{194,195}. Lenf düğümü metastazından bağımsız olarak tümör mukozada sınırlı ise 5 yıllık yaşam süresi %90 iken, musküler invazyon durumunda oranın %40'lara düştüğü saptanmıştır^{194,195}. Adventisyaya invazyonunun prognozu üç kat daha kötüleştirdiğini gösteren çalışmalar da vardır^{188,195}. Adenokarsinomlar genel olarak SCC'lerden daha iyi prognoza sahiptir. Sievert ve ark.¹⁹⁶ opere edilmiş 1000 hastayı kapsayan bir analizlerinde 5 yıllık sağkalım oranları adenokarsinomlarda %47 SCC'de %37 bulunmuştur. Üst veya orta torasik SCC'ler lokorejyonel olarak nüks etme eğilimindeyken distal özefajiyal adenokarsinomalar uzak bölgelerde nüks ederler. Bu verilere rağmen çoğu vaka serisinde adenokarsinomların prognozu özellikle erken evrelerde SCC'lerden daha iyi gösterilmiştir^{170,196-201}. Bunun bir nedeni de Barrett ile ilişkili kanserin lenfatik yayılıma pek yatkın olmaması olabilir^{170,201}. Bölgesel lenf düğümü tutulumu oldukça önemli bir prognostik parametredir. İlk başvuruda, hastaların 3/4'ünde lenf nodu metastazı vardır ve bu hastaların prognozu kötüdür^{202,203}. Lenf düğümü metastazı olmayan vakalarda beş yıllık yaşam süresi %60-70 iken, metastaz olan vakalarda bu oran %10 civarındadır^{194,195,204}. Bazı yazarlar metastaz görülen lenf düğümü sayısının da önemli olduğunu, dörtten az lenf düğümü tutulması halinde prognoz daha iyi olabileceğini savunmaktadır²⁰⁵. Cerrahi sınırın temiz olması uzun dönem sonuçlar dikkate alındığında önemli bir prognostik faktördür. Bir çalışmada KT ve devamında cerrahi ile tedavi edilenlerden cerrahi olmayanların, mikroskopik rezidüsü olanlar ve makroskopik rezidüsü olanların sonuçları benzer bulunmuş fakat temiz cerrahi sınırla opere edilenlerin uzun dönem hastalıksız sağkalım şansları olmuştur¹¹. Cerrahi sınırda tümör varlığının, tümörün erken dönemde nüksüne neden olduğu da bildirilmektedir²⁰⁶. SCC'nin %70'inde venöz invazyon görülmektedir. Bazı yazarlarca venöz invazyonun lenfatik invazyonla birlikte olduğunda prognozu daha da kötüleştirdiği savunulmaktadır²⁰⁷. Tümör gradının iyi ya da orta derecede diferansiye olması prognoz açısından anlamlı bulunmamaktadır^{188,195}. Tümör çevresindeki iltihabi yanıt ve dejeneratif değişiklikler iyi prognostik bulgulardır¹⁸⁹. Derin tümöral ülserasyon, sinüs trakt oluşumu ve fistül oluşumu da diğer kötü prognostik faktörlerdendir²⁰⁸.

Bizim çalışmamızda prognozu etkileyebilecek hasta kaynaklı faktörlerden cins, yaş, aile öyküsü, sigara kullanımı, performans durumu; hastalık kaynaklı T, N, evre, lenfovasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon varlığı, histolojik grad ve uygulanan tedaviyle ilgili faktörlerden cerrahi sınır durumu, uygulanan KT sayısı, RT'ye başlama süresi ve toplam RT süresi değerlendirilmiştir.

Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım için tek değişkenli analizde definitif KRT'ye göre adjuvan KRT uygulanması genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından anlamlı çıkmıştır. KT'nin 2 kürden fazla uygulanabilmesi, sadece definitif KRT uygulanan hastalarda anlamlı çıkmış, adjuvan KRT uygulananlarda anlamsız çıkmıştır. Adjuvan KRT uygulanan hastalarda PNI olmaması ve histolojik gradın iyi diferansiye olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çok değişkenli analizde ise adjuvan KRT uygulanan hastalarda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım için PNI olmaması ve histolojik gradın iyi diferansiye olması, definitif KRT uygulanan hastalarda ise KT kür sayısının 3 ve daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Literatürdeki en önemli prognostik faktör olan TNM evresi anlamlı olarak bulunmadı.

Sonuç olarak özefagus kanserlerinde sağkalım sonuçları günümüzde de yeterli ve beklenen düzeyde değildir. Yeni KT ajanları ve hedefe yönelik tedavilerle ve IMRT ve 4-D konformal RT'nin uygulanabilir olmasıyla daha az toksik ve etkili tedavilerin randomize çalışmalarla araştırılması gereklidir. Ayrıca mevcut imkanlarla da en uygun tedavilerin yapılabilmesi için ülke çapında da uygun planlamaların yapılmasına gerek vardır. En önemli konu tüm kanserlerde olduğu gibi multidisipliner yaklaşım alışkanlığı kazanarak en baştan uygulanacak tedavilerin planlanmasıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69-90.
2. Gholipour C, Shalchi RA, Abbasi M. A histopathological study of esophageal cancer on the western side of the caspian littoral from 1994 to 2003. *Diseases of the Esophagus*. 2008;21:322-327.
3. Tran GD, Sun X-D, Abnet CC, Fan J-H, Dawsey SM, Dong Z-W, Mark SD, Qiao Y-L, Taylor PR. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the linxian general population trial cohort in china. *Int J Cancer*. 2005;113:456-463.
4. Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: Are we reaching the peak? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:1468-1470.
5. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2013;63:11-30.
6. Coia LR, Engstrom PF, Paul A. Nonsurgical management of esophageal cancer - report of a study of combined radiotherapy and chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 1987;5:1783-1790.
7. O'Reilly S, Forastiere AA. Is surgery necessary with multimodality treatment of oesophageal cancer. *Ann Oncol*. 1995;6:519-521.
8. Altorki N, Kent M, Ferrara C, Port J. Three-field lymph node dissection for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg*. 2002;236:177-183.
9. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tired E, Manton G, Elias D, Lozach P, Ollier JC, Pavy JJ, Mercier M, Sahmoud T. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1997;337:161-167.

10. Hulscher JBF, van Sandick JW, de Boer AGEM, Wijnhoven BPL, Tijssen JGP, Fockens P, Stalmeier PFM, ten Kate FJW, van Dekken H, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJB. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med*. 2002;347:1662-1669.
11. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, Estes N, Haller DG, Ajani J, Kocha W, Minsky BD, Roth JA. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med*. 1998;339:1979-1984.
12. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Transhiatal esophagectomy: Clinical experience and refinements. *Ann Surg*. 1999;230:392-400.
13. Rajagopalan J, Triadafilopoulos G. Ring(s)-related esophageal meat bolus impaction: Biopsy first, dilate later. *Dis Esophagus*. 2009;22:14-16.
14. Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoms: Ii. A critical view of radiotherapy. *Br J Surg*. 1980;67:457-461.
15. Forastiere AA. Treatment of locoregional esophageal cancer. *Semin Oncol*. 1992;19:57-63.
16. Herscher LL, Cook JA, Pacelli R, Pass HI, Russo A, Mitchell JB. Principles of chemoradiation: Theoretical and practical considerations. *Oncology (Williston Park)*. 1999;13:11-22.
17. McGinn CJ, Kinsella TJ. The experimental and clinical rationale for the use of s-phase-specific radiosensitizers to overcome tumor cell repopulation. *Semin Oncol*. 1992;19:21-28.

18. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Jr., Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Asbell SO, Graham MV, Leichman LL. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: Long-term follow-up of a prospective randomized trial (rtog 85-01). Radiation therapy oncology group. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1999;281:1623-1627.
19. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1992;326:1593-1598.
20. Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001.
21. Jabbour SK, Thomas CR, Jr. Radiation therapy in the postoperative management of esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2010;1:102-111.
22. Minsky BD. Carcinoma of the esophagus. Part 2: Adjuvant therapy. *Oncology*. 1999;13:1415-1427; discussion 1427 passim.
23. Jeffrey AH DR. Anatomy of the esophagus. In: Shields TW LJ, Ponn RB (eds). ed. *General thoracic surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:1599-1608.
24. Postlethwait R. Anatomy. *Surgery of the esophagus*. Connecticut, USA: Appleton-Century-Crofts; 1986:563-588.
25. Cigalı B. Sindirim sistemi. In: FG G, ed. *Sistemik anatomi*. İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 2003:479-481.

26. Netter F. *Atlas of human anatomy*. St Louis: ICDH Learning/Elsevier; 2003.
27. De Nardi FG, Riddell RH. Esophagus. In: Stenberg SS, ed. *Histology for pathologist*. Hong Kong: Raver Press; 1992:515-533.
28. Greene FL CC, Fritz AG, Shah JP, Winchester DP. . *Ajcc cancer staging atlas*. Newyork: Springer 2006.
29. Hofstetter W, Correa AM, Bekele N, Ajani JA, Phan A, Komaki RR, Liao Z, Maru D, Wu TT, Mehran RJ, Rice DC, Roth JA, Vaporciyan AA, Walsh GL, Francis A, Blackmon S, Swisher SG. Proposed modification of nodal status in ajcc esophageal cancer staging system. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:365-373.
30. Williams PL BL, Berry MM,. Embryology and development. In: P. C, ed. *Gray`s anatomy*. New York: Churcill Livinstone Inc; 1995:181-185.
31. Moore KL and Persaud TVN. The digestive system. In: Moore KL, ed. *The developing human (clinically oriented embryology)*. WB Saunders Cömpany; 1998:271-302.
32. Larsen W. *Development of the gastrointestinal tract in human embryology*. Churcill Livingstone Inc; 1993.
33. Chifec G. Esophagus. In: Danzenov I LJ, ed. *Anderson`s pathology*. St. Louis: Mosby; 1996:1647.
34. Gemonov VV, Kolesnikov LL. Development of oesophageal tissue structures in human embryogenesis. *Anat Anz*. 1990;171:13-15.
35. Worl J, Dutsch F, Neuhuber WL. Development of neuromuscular junctions in the mouse esophagus: Focus on establishment and reduction of enteric co-innervation. *Anat Embryol (Berl)*. 2002;205:141-152.
36. Dobrucalı A. Özefagus hastalıkları. In: Yazıcı H HV, Sonsuz A., ed. *Cerrahpasa ic hastaliklari*. Istanbul: Istanbul Medikal Yayıncılık; 2005:742- 781.

37. Junqueira LC, Carneiro J. *Basic histology*. Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2006.
38. Ross MH, Pawlina W.. *Histology a text and atlas with correlated cell and molecular biology*. In: Philadelphia, 5th ed.: Lippincott Williams & Wilkins.; 2006:518-575.
39. Absi A, Adelstein DJ, Rice T. *Disease management project; esophagus ca*. Cleveland: Cleveland Clinic Foundation; 1999.
40. Aagaard MT, Kristensen IB, Lund O, Hasenkam JM, Kimose HH. Primary malignant non-epithelial tumours of the thoracic oesophagus and cardia in a 25-year surgical material. *Scand J Gastroenterol*. 1990;25:876-882.
41. Chang F, Janatuinen E, Pikkarainen P, Syrjanen S, Syrjanen K. Esophageal squamous cell papillomas. Failure to detect human papillomavirus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Scand J Gastroenterol*. 1991;26:535-543.
42. Engel LS, Chow W-H, Vaughan TL, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL, Schoenberg JB, Mayne ST, Dubrow R, Rotterdam H, West AB, Blaser M, Blot WJ, Gail MH, Fraumeni JF. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1404-1413.
43. Lu CL, Lang HC, Luo JC, Liu CC, Lin HC, Chang FY, Lee SD. Increasing trend of the incidence of esophageal squamous cell carcinoma, but not adenocarcinoma, in taiwan. *Cancer Cause Control*. 2010;21:269-274.
44. Chang-Claude J, Becher H, Blettner M, Qiu S, Yang G, Wahrendorf J. Familial aggregation of oesophageal cancer in a high incidence area in china. *Int J Epidemiol*. 1997;26:1159-1165.
45. Li JY, Ershow AG, Chen ZJ, Wacholder S, Li GY, Guo W, Li B, Blot WJ. A case-control study of cancer of the esophagus and gastric cardia in linxian. *Int J Cancer*. 1989;43:755-761.

46. Chak A, Lee T, Kinnard MF, Brock W, Faulx A, Willis J, Cooper GS, Sivak MV, Goddard KAB. Familial aggregation of barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in caucasian adults. *Gut*. 2002;51:323-328.
47. Dhillon PK, Farrow DC, Vaughan TL, Chow WH, Risch HA, Gammon MD, Mayne ST, Stanford JL, Schoenberg JB, Ahsan H, Dubrow R, West AB, Rotterdam H, Blot WJ, Fraumeni JF. Family history of cancer and risk of esophageal and gastric cancers in the united states. *Int J Cancer*. 2001;93:148-152.
48. Hemminki K, Jiang Y. Life style and cancer: Effect of divorce. *Int J Cancer*. 2002;98:316-319.
49. Ji J, Hemminki K. Familial risk for esophageal cancer: An updated epidemiologic study from sweden. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:840-845.
50. Lagergren J, Ye W, Lindgren A, Nyren O. Heredity and risk of cancer of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9:757-760.
51. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Simoons ML. Platelet glycoprotein iib/iii inhibitors in acute coronary syndromes. *Lancet*. 2002;360:342-343.
52. Parkin DM, Laara E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of 16 major cancers in 1980. *International Journal of Cancer*. 1988;41:184-197.
53. Marjani HA, Biramijamal F, Hossein-Nezhad A, Islami F, Pourshmas A, Semnani S. Prevalence of esophageal cancer risk factors among turkmen and non-turkmen ethnic groups in a high incidence area in iran. *Arch Iran Med*. 2010;13:111-115.
54. Yang CS. Research on esophageal cancer in china - a review. *Cancer Research*. 1980;40:2633-2644.

55. He Z, Zhao Y, Guo C, Liu Y, Sun M, Liu F, Wang X, Guo F, Chen K, Gao L, Ning T, Pan Y, Li Y, Zhang S, Lu C, Wang Z, Cai H, Ke Y. 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.
56. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, Risch HA, Vaughan TL, Chow WH, Rotterdam H, West AB, Dubrow R, Stanford JL, Mayne ST, Farrow DC, Niwa S, Blot WJ, Fraumeni JF. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:1277-1284.
57. Islami F, Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Jenab M, Scotti L, Rota M, Corrao G, Garavello W, Schuz J, Straif K, Negri E, Boffetta P, La Vecchia C. Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light-drinkers and never-smokers: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2011;129:2473-2484.
58. Pandeya N, Williams G, Green AC, Webb PM, Whiteman DC. Alcohol consumption and the risks of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. *Gastroenterology*. 2009;136:1215-1224.
59. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW, Doll R. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly us adults. *New Engl J Med*. 1997;337:1705-1714.
60. Chen ZM, Xu Z, Collins R, Li WX, Peto R. Early health effects of the emerging tobacco epidemic in china. A 16-year prospective study. *JAMA*. 1997;278:1500-1504.
61. Iribarren C, Tekawa IS, Sidney S, Friedman GD. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *N Engl J Med*. 1999;340:1773-1780.
62. Randi G, Scotti L, Bosetti C, Talamini R, Negri E, Levi F, Franceschi S, La Vecchia C. Pipe smoking and cancers of the upper digestive tract. *Int J Cancer*. 2007;121:2049-2051.

63. Brown LM, Hoover R, Gridley G, Schoenberg JB, Greenberg RS, Silverman DT, Schwartz AG, Swanson GM, Liff JM, Pottern LM. Drinking practices and risk of squamous-cell esophageal cancer among black and white men in the united states. *Cancer Causes Control*. 1997;8:605-609.
64. Tuyns AJ, Pequignot G, Abbatucci JS. Oesophageal cancer and alcohol consumption; importance of type of beverage. *Int J Cancer*. 1979;23:443-447.
65. Druesne-Pecollo N, Tehard B, Mallet Y, Gerber M, Norat T, Hercberg S, Latino-Martel P. Alcohol and genetic polymorphisms: Effect on risk of alcohol-related cancer. *Lancet Oncol*. 2009;10:173-180.
66. Hashibe M, McKay JD, Curado MP, Oliveira JC, Koifman S, Koifman R, Zaridze D, Shangina O, Wunsch-Filho V, Eluf-Neto J, Levi JE, Matos E, Laggiou P, Laggiou A, Benhamou S, Bouchardy C, Szeszenia-Dabrowska N, Menezes A, Dall'Agnol MM, Merletti F, Richiardi L, Fernandez L, Lence J, Talamini R, Barzan L, Mates D, Mates IN, Kjaerheim K, Macfarlane GJ, Macfarlane TV, Simonato L, Canova C, Holcatova I, Agudo A, Castellsague X, Lowry R, Janout V, Kollarova H, Conway DI, McKinney PA, Znaor A, Fabianova E, Bencko V, Lissowska J, Chabrier A, Hung RJ, Gaborieau V, Boffetta P, Brennan P. Multiple adh genes are associated with upper aerodigestive cancers. *Nat Genet*. 2008;40:707-709.
67. Hori H, Kawano T, Endo M, Yuasa Y. Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and human esophageal squamous cell carcinoma susceptibility. *J Clin Gastroenterol*. 1997;25:568-575.
68. Islami F, Ren JS, Taylor PR, Kamangar F. Pickled vegetables and the risk of oesophageal cancer: A meta-analysis. *Brit J Cancer*. 2009;101:1641-1647.
69. Lu SH, Montesano R, Zhang MS, Feng L, Luo FJ, Chui SX, Umbenhauer D, Saffhill R, Rajewsky MF. Relevance of n-nitrosamines to esophageal cancer in china. *J Cell Physiol*. 1986:51-58.

70. Wang L, Zhu D, Zhang C, Mao X, Wang G, Mitra S, Li BF, Wang X, Wu M. Mutations of o6-methylguanine-DNA methyltransferase gene in esophageal cancer tissues from northern china. *Int J Cancer*. 1997;71:719-723.
71. Cheng SJ, Sala M, Li MH, Chouroulinkov I. Esophageal cancer in linxian county, china: A possible etiology and mechanism (initiation and promotion). *Carcinog Compr Surv*. 1982;7:167-174.
72. 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 Letters*. 1988;39:37-43.
73. 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;60:847-852.
74. 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;48:655-661.
75. Pickwell SM, Schimelpfening S, Palinkas LA. 'Betelmania'. Betel quid chewing by cambodian women in the united states and its potential health effects. *West J Med*. 1994;160:326-330.
76. Trivedy C, Baldwin D, Warnakulasuriya S, Johnson N, Peters T. Copper content in areca catechu (betel nut) products and oral submucous fibrosis. *Lancet*. 1997;349:1447-1447.
77. Islami F, Boffetta P, Ren J-S, Pedoeim L, Khatib D, Kamangar F. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk--a systematic review. *Int J Cancer*. 2009;125:491-524.

78. Islami F, Pourshams A, Nasrollahzadeh D, Kamangar F, Fahimi S, Shakeri R, Abedi-Ardekani B, Merat S, Vahedi H, Semnani S, Abnet CC, Brennan P, Moller H, Saidi F, Dawsey SM, Malekzadeh R, Boffetta P. Tea drinking habits and oesophageal cancer in a high risk area in northern iran: Population based case-control study. *Brit Med J*. 2009;338.
79. Wu M, Liu A-M, Kampman E, Zhang Z-F, Van't Veer P, Wu D-L, Wang P-H, Yang J, Qin Y, Mu L-N, Kok FJ, Zhao J-K. Green tea drinking, high tea temperature and esophageal cancer in high- and low-risk areas of jiangsu province, china: A population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2009;124:1907-1913.
80. Cross AJ, Freedman ND, Ren J, Ward MH, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Sinha R, Abnet CC. Meat consumption and risk of esophageal and gastric cancer in a large prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:432-442.
81. 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;23:2319-2326.
82. Li JY, Taylor PR, Li B, Dawsey S, Wang GQ, Ershow AG, Guo WD, Liu SF, Yang CS, Shen Q, Wang W, Mark SD, Zou XN, Greenwald P, Wu YP, Blot WJ. Nutrition intervention trials in linxian, china - multiple vitamin mineral supplementation, cancer incidence, and disease-specific mortality among adults with esophageal dysplasia. *J Natl Cancer I*. 1993;85:1492-1498.
83. Limburg PJ, Wei W, Ahnen DJ, Qiao Y, Hawk ET, Wang G, Giffen CA, Wang G, Roth MJ, Lu N, Korn EL, Ma Y, Caldwell KL, Dong Z, Taylor PR, Dawsey SM. Randomized, placebo-controlled, esophageal squamous cell cancer chemoprevention trial of selenomethionine and celecoxib. *Gastroenterology*. 2005;129:863-873.
84. Abnet CC, Lai B, Qiao Y-L, Vogt S, Luo X-M, Taylor PR, Dong Z-W, Mark SD, Dawsey SM. Zinc concentration in esophageal biopsy specimens measured by x-ray fluorescence and esophageal cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:301-306.

85. Fong LY, Magee PN. Dietary zinc deficiency enhances esophageal cell proliferation and n-nitrosomethylbenzylamine (nmbs)-induced esophageal tumor incidence in c57bl/6 mouse. *Cancer Lett.* 1999;143:63-69.
86. Fong LY, Sivak A, Newberne PM. Zinc deficiency and methylbenzyl nitrosamine-induced esophageal cancer in rats. *J Natl Cancer Inst.* 1978;61:145-150.
87. Fong LYY, Zhang L, Jiang Y, Farber JL. Dietary zinc modulation of cox-2 expression and lingual and esophageal carcinogenesis in rats. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:40-50
88. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake, mthfr polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: A meta-analysis. *Gastroenterology.* 2006;131:1271-1283.
89. Appelqvist P, Salmo M. Lye corrosion carcinoma of the esophagus: A review of 63 cases. *Cancer.* 1980;45:2655-2658.
90. Tachibana M, Abe S, Yoshimura H, Suzuki K, Matsuura H, Nagasue N, Nakamura T. Squamous cell carcinoma of the esophagus after partial gastrectomy. *Dysphagia.* 1995;10:49-52.
91. 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;92:216-221.
92. 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;22:754-760.
93. Chang F, Syrjanen S, Wang L, Syrjanen K. Infectious agents in the etiology of esophageal cancer. *Gastroenterology.* 1992;103:1336-1348.
94. Group IMW. Iarc monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: International agency for research on cancer. 2011;100, Part B.

95. Castillo A, Aguayo F, Koriyama C, Torres M, Carrascal E, Corvalan A, Roblero J-P, Naquira C, Palma M, Backhouse C, Argandona J, Itoh T, Shuyama K, Eizuru Y, Akiba S. Human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma in colombia and chile. *World J Gastroenterol*. 2006;12:6188-6192.
96. Chang F, Syrjanen S, Shen Q, Cintorino M, Santopietro R, Tosi P, Syrjanen K. 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.
97. Far AE, Aghakhani A, Hamkar R, Ramezani A, Pishbigar HF, Mirmomen S, Roshan MRH, Vahidi S, Shahnazi V, Deljoodokht Z. Frequency of human papillomavirus infection in oesophageal squamous cell carcinoma in iranian patients. *Scand J Infect Dis*. 2007;39:58-62.
98. Lam KY, He D, Ma L, Zhang D, Ngan HY, Wan TS, Tsao SW. Presence of human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinomas of hong kong chinese and its relationship with p53 gene mutation. *Hum Pathol*. 1997;28:657-663.
99. Shuyama K, Castillo A, Aguayo F, Sun Q, Khan N, Koriyama C, Akiba S. Human papillomavirus in high- and low-risk areas of oesophageal squamous cell carcinoma in china. *Br J Cancer*. 2007;96:1554-1559.
100. Syrjanen KJ. HPV infections and oesophageal cancer. *Journal of Clinical Pathology*. 2002;55:721-728.
101. Campo MS. Papillomas and cancer in cattle. *Cancer Surv*. 1987;6:39-54.
102. Dillner J, Knekt P, Schiller JT, Hakulinen T. Prospective seroepidemiological evidence that human papillomavirus type 16 infection is a risk factor for oesophageal squamous cell carcinoma. *BMJ*. 1995;311:1346-1346.

103. Han CL, Qiao GB, Hubbert NL, Li LS, Sun CS, Wang Y, Yan MX, Xu DZ, Li YG, Lowy DR, Schiller JT. Serologic association between human papillomavirus type 16 infection and esophageal cancer in shaanxi province, china. *J Natl Cancer I*. 1996;88:1467-1471.
104. Lagergren J, Wang Z, Bergstrom R, Dillner J, Nyren O. Human papillomavirus infection and esophageal cancer: A nationwide seroepidemiologic case-control study in sweden. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:156-162.
105. Sitas F, Egger S, Urban MI, Taylor PR, Abnet CC, Boffetta P, O'Connell DL, Whiteman DC, Brennan P, Malekzadeh R, Pawlita M, Dawsey SM, Waterboer T. Interscope study: Associations between esophageal squamous cell carcinoma and human papillomavirus serological markers. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:147-158.
106. Sitas F, Urban M, Stein L, Beral V, Ruff P, Hale M, Patel M, O'Connell D, Yu XQ, Verzijden A, Marais D, Williamson A-L. The relationship between anti-hpv-16 igg seropositivity and cancer of the cervix, anogenital organs, oral cavity and pharynx, oesophagus and prostate in a black south african population. *Infect Agent Cancer*. 2007;2:6-6.
107. Iwaya T, Maesawa C, Ogasawara S, Tamura G. Tylosis esophageal cancer locus on chromosome 17q25.1 is commonly deleted in sporadic human esophageal cancer. *Gastroenterology*. 1998;114:1206-1210.
108. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, Davila RE, Egan J, Leighton JA, Qureshi WA, Rajan E, Fanelli R, Wheeler-Harbaugh J, Baron TH, Faigel DO. Asge guideline: The role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper gi tract. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006;63:570-580.
109. Wysowski DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med*. 2009;360:89-90.

110. Abraham SC, Cruz-Correa M, Lee LA, Yardley JH, Wu TT. Alendronate-associated esophageal injury: Pathologic and endoscopic features. *Mod Pathol*. 1999;12:1152-1157.
111. Ribeiro A, DeVault KR, Wolfe JT, Stark ME. Alendronate-associated esophagitis: Endoscopic and pathologic features. *Gastrointest Endosc*. 1998;47:525-528.
112. Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA*. 2010;304:657-663.
113. Atabek U, Mohit-Tabatabai MA, Rush BF, Ohanian M, Rovelli P. Impact of esophageal screening in patients with head and neck cancer. *Am Surg*. 1990;56:289-292.
114. Cooper JS, Pajak TF, Rubin P, Tupchong L, Brady LW, Leibel SA, Laramore GE, Marcial VA, Davis LW, Cox JD. Second malignancies in patients who have head and neck cancer: Incidence, effect on survival and implications based on the rtog experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;17:449-456.
115. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. *J Clin Oncol*. 2001;19:1358-1362.
116. Muto M, Hironaka S, Nakane M, Boku N, Ohtsu A, Yoshida S. Association of multiple lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. *Gastrointest Endosc*. 2002;56:517-521.
117. Petit T, Georges C, Jung GM, Borel C, Bronner G, Flesch H, Massard G, Velten M, Haeghele P, Schraub S. Systematic esophageal endoscopy screening in patients previously treated for head and neck squamous-cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2001;12:643-646.

118. Ribeiro U, Posner MC, Safatle-Ribeiro AV, Reynolds JC. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg.* 1996;83:1174-1185.
119. Shiozaki H, Tahara H, Kobayashi K, Yano H, Tamura S, Imamoto H, Yano T, Oku K, Miyata M, Nishiyama K. Endoscopic screening of early esophageal cancer with the lugol dye method in patients with head and neck cancers. *Cancer.* 1990;66:2068-2071.
120. Tincani AJ, Brandalise N, Altemani A, Scanavini RC, Valerio JB, Lage HT, Molina G, Martins AS. Diagnosis of superficial esophageal cancer and dysplasia using endoscopic screening with a 2% lugol dye solution in patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2000;22:170-174.
121. Ancona E, Ruol A, Santi S, Merigliano S, Sileni VC, Koussis H, Zaninotto G, Bonavina L, Peracchia A. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: Final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer.* 2001;91:2165-2174.
122. Ina H, Shibuya H, Ohashi I, Kitagawa M. 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.
123. Brown LM, Devesa SS, Chow WH. Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white americans by sex, stage, and age. *J Natl Cancer I.* 2008;100:1184-1187.
124. Zhai R, Chen F, Liu G, Su L, Kulke MH, Asomaning K, Lin X, Heist RS, Nishioka NS, Sheu C-C, Wain JC, Christiani DC. Interactions among genetic variants in apoptosis pathway genes, reflux symptoms, body mass index, and smoking indicate two distinct etiologic patterns of esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2010;28:2445-2451.
125. Bytzer P, Christensen PB, Damkier P, Vinding K, Seersholm N. Adenocarcinoma of the esophagus and barrett's esophagus: A population-based study. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:86-91.

126. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340:825-831.
127. Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: The association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1222-1227.
128. Lagergren J, Ye W, Lagergren P, Lu Y. The risk of esophageal adenocarcinoma after antireflux surgery. *Gastroenterology*. 2010;138:1297-1301.
129. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyren O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology*. 2001;121:1286-1293.
130. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sorensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2011;365:1375-1383.
131. Cook MB, Kamangar F, Whiteman DC, Freedman ND, Gammon MD, Bernstein L, Brown LM, Risch HA, Ye W, Sharp L, Pandeya N, Webb PM, Wu AH, Ward MH, Giffen C, Casson AG, Abnet CC, Murray LJ, Corley DA, Nyren O, Vaughan TL, Chow W-H. 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.
132. Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. Tobacco smoking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma a meta-analysis. *Epidemiology*. 2011;22:344-349.
133. Tramacere I, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Corrao G, Boffetta P, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23:287-297.

134. Lagergren J, Bergstrom R, Adami HO, Nyren O. Association between medications that relax the lower esophageal sphincter and risk for esophageal adenocarcinoma. *Ann Intern Med.* 2000;133:165-175.
135. Corley DA, Levin TR, Habel LA, Buffler PA. Barrett's esophagus and medications that relax the lower esophageal sphincter. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:937-944.
136. Freedman J, Ye W, Naslund E, Lagergren J. Association between cholecystectomy and adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology.* 2001;121:548-553.
137. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2013;24:609-617.
138. Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med.* 1999;130:883-890.
139. Cook MB, Greenwood DC, Hardie LJ, Wild CP, Forman D. A systematic review and meta-analysis of the risk of increasing adiposity on barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:292-300.
140. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, Leighton P, Quesenberry C, Rumore GJ, Buffler PA. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2007;133:34-41.
141. Edelstein ZR, Farrow DC, Bronner MP, Rosen SN, Vaughan TL. Central adiposity and risk of barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2007;133:403-411
142. Csendes A, Smok G, Cerda G, Burdiles P, Mazza D, Csendes P. Prevalence of helicobacter pylori infection in 190 control subjects and in 236 patients with gastroesophageal reflux, erosive esophagitis or barrett's esophagus. *Dis Esophagus.* 1997;10:38-42.

143. Loffeld RJ, Ten Tije BJ, Arends JW. Prevalence and significance of helicobacter pylori in patients with barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:1598-1600.
144. Newton M, Bryan R, Burnham WR, Kamm MA. Evaluation of helicobacter pylori in reflux oesophagitis and barrett's oesophagus. *Gut*. 1997;40:9-13.
145. Goldblum JR, Vicari JJ, Falk GW, Rice TW, Peek RM, Easley K, Richter JE. Inflammation and intestinal metaplasia of the gastric cardia: The role of gastroesophageal reflux and h-pylori infection. *Gastroenterology*. 1998;114:633-639.
146. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G. Curing helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology*. 1997;112:1442-1447.
147. Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, Goldblum JR, Easley KA, Schnell J, Perez-Perez GI, Halter SA, Rice TW, Blaser MJ, Richter JE. The seroprevalence of caga-positive helicobacter pylori strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1998;115:50-57.
148. Xia HH, Talley NJ. Helicobacter pylori infection, reflux esophagitis, and atrophic gastritis: An unexplored triangle. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:394-400.
149. Ye W, Held M, Lagergren J, Engstrand L, Blot WJ, McLaughlin JK, Nyren O. Helicobacter pylori infection and gastric atrophy: Risk of adenocarcinoma and squamous-cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:388-396.
150. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. Relationship between helicobacter pylori infection and esophageal neoplasia: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol H*. 2007;5:1413-1417.

151. Whiteman DC, Parmar P, Fahey P, Moore SP, Stark M, Zhao ZZ, Montgomery GW, Green AC, Hayward NK, Webb PM. Association of helicobacter pylori infection with reduced risk for esophageal cancer is independent of environmental and genetic modifiers. *Gastroenterology*. 2010;139:73-83.
152. Henry E, McElroy K, Scobie G, McColl KEL, Suzuki H. In barrett's oesophagus, acid reflux generates high luminal concentrations of nitric oxide derived from dietary nitrate. *Gastroenterology*. 2003;124:A32-A32.
153. Iijima K, Grant J, McElroy K, Fyfe V, Preston T, McColl KEL. Novel mechanism of nitrosative stress from dietary nitrate with relevance to gastro-oesophageal junction cancers. *Carcinogenesis*. 2003;24:1951-1960.
154. Suzuki H, Iijima K, Moriya A, McElroy K, Scobie G, Fyfe V, McColl KEL. Conditions for acid catalysed luminal nitrosation are maximal at the gastric cardia. *Gut*. 2003;52:1095-1101.
155. Terry P, Lagergren J, Ye W, Wolk A, Nyren O. Inverse association between intake of cereal fiber and risk of gastric cardia cancer. *Gastroenterology*. 2001;120:387-391.
156. Mayne ST, Risch HA, Dubrow R, Chow WH, Gammon MD, Vaughan TL, Farrow DC, Schoenberg JB, Stanford JL, Ahsan H, West AB, Rotterdam H, Blot WJ, Fraumeni JF. Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:1055-1062.
157. Kubo A, Levin TR, Block G, Rumore GJ, Quesenberry CP, Jr., Buffler P, Corley DA. Dietary antioxidants, fruits, and vegetables and the risk of barrett's esophagus. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103:1614-1623; quiz 1624.
158. Heath EI, Canto MI, Piantadosi S, Montgomery E, Weinstein WM, Herman JG, Dannenberg AJ, Yang VW, Shar AO, Hawk E, Forastiere AA. Secondary chemoprevention of barrett's esophagus with celecoxib: Results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:545-557.

159. MacDonald WC, MacDonald JB. Adenocarcinoma of the esophagus and/or gastric cardia. *Cancer*. 1987;60:1094-1098.
160. Kubo A, Corley DA. Marked multi-ethnic variation of esophageal and gastric cardia carcinomas within the united states. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:582-588.
161. Gamliel Z. Incidence, epidemiology, and etiology of esophageal cancer. *Chest Surg Clin N Am*. 2000;10:441-450.
162. Holscher AH, Bollschweiler E, Schneider PM, Siewert JR. Prognosis of early esophageal cancer. Comparison between adeno- and squamous cell carcinoma. *Cancer*. 1995;76:178-186.
163. Dawsey SM, Wang GQ, Weinstein WM, Lewin KJ, Liu FS, Wiggett S, Nieberg RK, Li JY, Taylor PR. Squamous dysplasia and early esophageal cancer in the linxian region of china: Distinctive endoscopic lesions. *Gastroenterology*. 1993;105:1333-1340.
164. Acosta MM, Boyce HW. Chromoendoscopy--where is it useful? *J Clin Gastroenterol*. 1998;27:13-20.
165. Meltzer SJ. The molecular biology of esophageal carcinoma. *Recent Results Cancer Res*. 1996;142:1-8.
166. Thorban S, Roder JD, Nekarda H, Funk A, Siewert JR, Pantel K. Immunocytochemical detection of disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with esophageal carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:1222-1227.
167. Cameron AJ, Lomboy CT, Pera M, Carpenter HA. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1995;109:1541-1546.

168. Paraf F, Flejou JF, Pignon JP, Fekete F, Potet F. Surgical pathology of adenocarcinoma arising in barrett's esophagus. Analysis of 67 cases. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:183-191.
169. Johansson J, Johnsson F, Walther B, Willen R, Stael von Holstein C, Zilling T. Adenocarcinoma in the distal esophagus with and without barrett esophagus. Differences in symptoms and survival rates. *Arch Surg*. 1996;131:708-713.
170. Lieberman MD, Shriver CD, Bleckner S, Burt M. Carcinoma of the esophagus. Prognostic significance of histologic type. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109:130-138.
171. Coia LR, Engstrom PF, Paul AR, Stafford PM, Hanks GE. Long-term results of infusional 5-fu, mitomycin-c and radiation as primary management of esophageal carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1991;20:29-36.
172. King RM, Pairolero PC, Trastek VF, Payne WS, Bernatz PE. Ivor lewis esophagogastrectomy for carcinoma of the esophagus - early and late functional results. *Annals of Thoracic Surgery*. 1987;44:119-122.
173. Luketich JD, Friedman DM, Weigel TL, Meehan MA, Keenan RJ, Townsend DW, Meltzer CC. Evaluation of distant metastases in esophageal cancer: 100 consecutive positron emission tomography scans. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:1133-1136.
174. Downey RJ, Akhurst T, Ilson D, Ginsberg R, Bains MS, Gonen M, Koong H, Gollub M, Minsky BD, Zakowski M, Turnbull A, Larson SM, Rusch V. Whole body 18fdg-pet and the response of esophageal cancer to induction therapy: Results of a prospective trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21:428-432.
175. Rankin SC. Oesophageal cancer. In: Husband JES, Reznick RH, ed. *Imaging in oncology*. Oxford, England: IsisMedical Media; 1998:IsisMedical Media.

176. Huang GJ. Recognition and treatment of early lesion. In: Delarue NC, Wilkins EW, Wong CJ, ed. *International trends in general thoracic surgery: Esophageal cancer*. St. Louis: CV Mosby; 1988:149.
177. Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, Kajiyama Y. Radical lymph-node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Annals of Surgery*. 1994;220:364-373.
178. Herskovic A MK, Al-Sarraf M,. Intergroup esophageal study: Comparison of radiotherapy(rt) to radiochemotherapy combination: A phase iii trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol*. . 1991;10.
179. John MJ, Flam MS, Mowry PA, Podolsky WJ, Xavier AM, Wittlinger PS, Padmanabhan A. Radiotherapy alone and chemoradiation for nonmetastatic esophageal carcinoma. A critical review of chemoradiation. *Cancer*. 1989;63:2397-2403.
180. Zargar SA, Khuroo MS, Jan GM, Mahajan R, Shah P. Prospective comparison of the value of brushings before and after biopsy in the endoscopic diagnosis of gastroesophageal malignancy. *Acta Cytol*. 1991;35:549-552.
181. Roussel A, Bleiberg H, Dalesio O, Jacob JH, Haegele P, Jung GM, Paillot B, Heintz JF, Gignoux M, Nasca S. Palliative therapy of inoperable oesophageal carcinoma with radiotherapy and methotrexate: Final results of a controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;16:67-72.
182. Sischy B RL, Haller D. Interim report of est 1282 phase III protocol for the evaluation of combined modalities in the treatment of patients with carcinoma of the esophagus, stage i and ii. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990;9.
183. Minsky BD. Phillips TL. Radiation therapy in the treatment of esophageal and gastric cancer. In: Wanebo HJ, ed. *Surgery for gasrointestinal cancer: A multidisciplinary approach*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher; 1997:261-267.
184. Gomes M. Esophageal cancer: Surgical approach. In: Ahlgren J MJ, ed. *Gastrointestinal oncology*. Philadelphia: JB Lippincontt Company; 1992.

185. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. *American joint committee on cancer staging manual*. 7th, New York: Springer; 2010.
186. Lin SH, Liao Z. Esophageal Cancer. In: Jiade J. Lu LWB. *Decision making in radiation oncology*. Springer; 2011.
187. Hussey DH, Barakley T, Bloedorn F. Carcinoma of the esophagus. In: Fletcher GH, ed. *Textbook of radiotherapy*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1980:688.
188. Damjanov I. Linder J. Esophagus. *Anderson's pathology*. St-Louis: Mosby-year book; tenth Ed. Vol 2:1996:1647-1661.
189. Robey-Cafferty SS, el-Naggar AK, Sahin AA, Bruner JM, Ro JY, Cleary KR. Prognostic factors in esophageal squamous carcinoma. A study of histologic features, blood group expression, and DNA ploidy. *Am J Clin Pathol*. 1991;95:844-849.
190. Pearson JG. The present status and future potential of radiotherapy in the management of esophageal cancer. *Cancer*. 1977;39:882-890.
191. Tougeron D, Di Fiore F, Thureau S, Berbera N, Iwanicki-Caron I, Hamidou H, Paillot B, Michel P. Safety and outcome of definitive chemoradiotherapy in elderly patients with oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 2008;99:1586-1592.
192. Abrams JA, Buono DL, Strauss J, McBride RB, Hershman DL, Neugut AI. Esophagectomy compared with chemoradiation for early stage esophageal cancer in the elderly. *Cancer*. 2009;115:4924-4933.
193. Gore RM. Esophageal cancer. Clinical and pathologic features. *Radiol Clin North Am*. 1997;35:243-263.
194. Chandrasoma P. Esophageal neoplasm. *Gastrointestinal pathology*. Hong Kong: Asimon and Schuster Company; 1999:43-73.

195. Patterson A, Lannuzzi M. The neoplastic esophagus. *Gastrointestinal pathology*. Philadelphia: Fenoglio-Preiser CM; 1999:93-133.
196. Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartels H, Fink U. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: Lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the western world. *Ann Surg*. 2001;234:360-367.
197. Bollschweiler E, Metzger R, Drebber U, Baldus S, Vallbohmer D, Kocher M, Holscher AH. Histological type of esophageal cancer might affect response to neo-adjuvant radiochemotherapy and subsequent prognosis. *Ann Oncol*. 2009;20:231-238.
198. Gertler R, Stein HJ, Langer R, Nettelmann M, Schuster T, Hoefler H, Siewert J-R, Feith M. Long-term outcome of 2920 patients with cancers of the esophagus and esophagogastric junction: Evaluation of the new union internationale contre le cancer/american joint cancer committee staging system. *Ann Surg*. 2011;253:689-698.
199. Holscher AH, Bollschweiler E, Schneider PM, Siewert JR. Prognosis of early esophageal cancer. Comparison between adeno- and squamous cell carcinoma. *Cancer*. 1995;76:178-186.
200. Mariette C, Finzi L, Piessen G, Van Seuning I, Triboulet JP. Esophageal carcinoma: Prognostic differences between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *World J Surg*. 2005;29:39-45.
201. Siewert JR, Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Semin Radiat Oncol*. 2007;17:38-44.
202. Bains MS ST. Squamous cell carcinoma of the esophagus. In: ShielsTW, ed. *General thoracic sugery*. PA, USA.: Williams and Wilkins; 1994:163-165.
203. Li H, Yao SC. Surgical treatment for carcinoma of the oesophagus in chinese language publications. *Brit J Surg*. 1997;84:855-857.

204. Mandard AM, Chasle J, Marnay J, Villedieu B, Bianco C, Roussel A, Elie H, Vernhes JC. Autopsy findings in 111 cases of esophageal cancer. *Cancer*. 1981;48:329-335.
205. Fraunberger L, Kraus B, Dworak O. [distribution of lymph nodes and lymph node metastases in esophageal carcinoma]. *Zentralbl Chir*. 1996;121:102-105.
206. Galandiuk S, Hermann RE, Cosgrove DM, Gassman JJ. Cancer of the esophagus. The cleveland clinic experience. *Ann Surg*. 1986;203:101-108.
207. Theunissen PH, Borchard F, Poortvliet DC. Histopathological evaluation of oesophageal carcinoma: The significance of venous invasion. *Br J Surg*. 1991;78:930-932.
208. Choi NC. The role of radiation therapy in the management of malignant neoplasms of the esophagus. In: Grillo HC, Austen WG, Wilkins EW Jr ed. *Current therapy in cardiothoracic surgery*. Toronto: BC Decker Inc; 1989:197.
209. Choi NC. Carcinoma of the esophagus. In: Wang CC, ed. *Clinical radiation oncology: Indications, techniques, results*. New York Wiley-Liss; 2000:333.
210. Sykes AJ, Burt PA, Slevin NJ, Stout R, Marrs JE. Radical radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: An effective alternative to surgery. *Radiother Oncol*. 1998;48:15-21.
211. Shioyama Y, Nakamura K, Sasaki T, Ooga S, Urashima Y, Kimura M, Uehara S, Terashima H, Honda H. Clinical results of radiation therapy for stage i esophageal cancer: A single institutional experience. *Am J Clin Oncol*. 2005;28:75-80.
212. Yu J, Ren R, Sun X, Yin Y, Fu Z. A randomized clinical study of surgery versus radiotherapy in the treatment of resectable esophageal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24:181s-181s.

213. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, Okawara G, Rosenthal SA, Kelsen DP. 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;20:1167-1174.
214. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, Ackland S, Gotley DC, Joseph D, Millar J, North J, Walpole ET, Denham JW. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: A randomised controlled phase iii trial. *Lancet Oncol*. 2005;6:659-668.
215. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Ben Hassel M, Gedouin D, Boutin D, Champion JP, Launois B. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer*. 1994;73:1779-1784.
216. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, Hatlevoll R, Hultborn R, Jakobsen A, Mantyla M, Modig H, Munck-Wikland E, Rosengren B. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: A randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg*. 1992;16:1104-1109.
217. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, Kiel K, Willett C, Sugarbaker D, Mayer R. Phase iii trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: Calgb 9781. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26:1086-1092.
218. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2001;19:305-313.
219. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1996;335:462-467.

220. Gaast AV vHP, Hulshof M,. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric cancer: Results from a multinational randomized phase iii study (abstract 4004). *J Clin Oncol* 2010;28.
221. Mariette C SJ, Maillard E,. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for localized esophageal cancer: Analysis of a randomized controlled phase iii trial ffcd 9901 (abstract 4005). *J Clin Oncol.* 2010;28.
222. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GAP, Hospers GAP, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJB, Busch ORC, ten Kate FJW, Creemers GJ, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJC, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AHM, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2074-2084.
223. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, GebSKI V. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: An updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2011;12:681-692.
224. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcberg J, Simes J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: A meta-analysis. *Lancet Oncology.* 2007;8:226-234.
225. Jin HL, Zhu H, Ling TS, Zhang HJ, Shi RH. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: A meta-analysis. *World J Gastroentero.* 2009;15:5983-5991.
226. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg.* 2003;185:538-543.

227. Berger AC, Farma J, Scott WJ, Freedman G, Weiner L, Cheng JD, Wang H, Goldberg M. Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J Clin Oncol*. 2005;23:4330-4337.
228. Chirieac LR, Swisher SG, Ajani JA, Komaki RR, Correa AM, Morris JS, Roth JA, Rashid A, Hamilton SR, Wu TT. Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. *Cancer*. 2005;103:1347-1355.
229. Choi NC, Park SD, Lynch T, Wright C, Ancukiewicz M, Wain J, Donahue D, Mathisen D. Twice-daily radiotherapy as concurrent technique during two chemotherapy cycles in neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: Mature results of phase ii study. *Int J Radiat Oncol*. 2004;60:111-122.
230. Kim MK, Kim S-B, Ahn JH, Kim YH, Kim JH, Jung HY, Lee GH, Choi KD, Song H-Y, Shin JH, Cho K-J, Ryu J-S, Park S-I. Treatment outcome and recursive partitioning analysis-based prognostic factors in patients with esophageal squamous cell carcinoma receiving preoperative chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:725-734.
231. Kleinberg L, Knisely JPS, Heitmiller R, Zahurak M, Salem R, Burtness B, Heath EI, Forastiere AA. Mature survival results with preoperative cisplatin, protracted infusion 5-fluorouracil, and 44-gy radiotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:328-334.
232. Lagarde SM, ten Kate FJW, Reitsma JB, Busch ORC, van Lanschot JJB. Prognostic factors in adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol*. 2006;24:4347-4355.
233. Rizk NP, Seshan VE, Bains MS, Ilson DH, Minsky BD, Tang L, Rusch VW. Prognostic factors after combined modality treatment of squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Thorac Oncol*. 2007;2:1117-1123.

234. Rizk NP, Venkatraman E, Bains MS, Park B, Flores R, Tang L, Ilson DH, Minsky BD, Rusch VW. American joint committee on cancer staging system does not accurately predict survival in patients receiving multimodality therapy for esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:507-512.
235. Rohatgi PR, Swisher SG, Correa AM, Wu TT, Liao Z, Komaki R, Walsh G, Vaporciyan A, Lynch PM, Rice DC, Roth JA, Ajani JA. Failure patterns correlate with the proportion of residual carcinoma after preoperative chemoradiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Cancer*. 2005;104:1349-1355.
236. Scheer RV, Fakiris AJ, Johnstone PAS. Quantifying the benefit of a pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in the treatment of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80:996-991001.
237. Ajani JA, Komaki R, Putnam JB, Walsh G, Nesbitt J, Pisters PW, Lynch PM, Vaporciyan A, Smythe R, Lahoti S, Raijman I, Swisher S, Martin FD, Roth JA. A three-step strategy of induction chemotherapy then chemoradiation followed by surgery in patients with potentially resectable carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Cancer*. 2001;92:279-286.
238. Ajani JA, Walsh G, Komaki R, Morris J, Swisher SG, Putnam JB, Lynch PM, Wu T-T, Smythe R, Vaporciyan A, Faust J, Cohen DS, Nivers R, Roth JA. Preoperative induction of cpt-11 and cisplatin chemotherapy followed by chemoradiotherapy in patients with locoregional carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Cancer*. 2004;100:2347-2354.
239. Swisher SG, Ajani JA, Komaki R, Nesbitt JC, Correa AM, Cox JD, Lahoti S, Martin F, Putnam JB, Smythe WR, Vaporciyan AA, Walsh GL, Roth JA. Long-term outcome of phase ii trial evaluating chemotherapy, chemoradiotherapy, and surgery for locoregionally advanced esophageal cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003;57:120-127.

240. Adelstein DJ, Rice TW, Rybicki LA, Larto MA, Ciezki J, Saxton J, DeCamp M, Vargo JJ, Dumot JA, Zuccaro G. Does paclitaxel improve the chemoradiotherapy of locoregionally advanced esophageal cancer? A nonrandomized comparison with fluorouracil-based therapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:2032-2039.
241. Anne PR, Axelrod R, Rosato E, Rosato F, Kairys J, Ramirez M, Cantor R, Chapman A, Curran W, Mitchell E. A phase ii trial of preoperative paclitaxel, carboplatin, 5-fu and radiation in patients with resectable esophageal or gastric cancer (ca). *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22:321s-321s.
242. Blanke CD, Choy H, Teng M, Beauchamp RD, Leach S, Roberts J, Washington K, Johnson DH. Concurrent paclitaxel and thoracic irradiation for locally advanced esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol*. 1999;9:43-52.
243. Brenner B, Ilson DH, Minsky BD, Bains MS, Tong W, Gonen M, Kelsen DP. Phase i trial of combined-modality therapy for localized esophageal cancer: Escalating doses of continuous-infusion paclitaxel with cisplatin and concurrent radiation therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22:45-52.
244. Choy H. Combining taxanes with radiation for solid tumors. *Int J Cancer*. 2000;90:113-127.
245. Kleinberg LR, Powell ME, Forastiere AA, Keller S, Anne R, Benson AB. Outcome of e1201: An eastern cooperative oncology group (ecog) randomized phase ii trial of neoadjuvant preoperative paclitaxel/cisplatin/rt or irinotecan/cisplatin/rt in endoscopy with ultrasound (eus) staged esophageal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol*. 2008;72:S72-S72.
246. Meluch AA, Greco FA, Gray JR, Thomas M, Sutton VM, Davis JL, Kalman LA, Shaffer DW, Yost K, Rinaldi DA, Hainsworth JD. Preoperative therapy with concurrent paclitaxel/carboplatin/infusional 5-fu and radiation therapy in locoregional esophageal cancer: Final results of a minnie pearl cancer research network phase ii trial. *Cancer J*. 2003;9:251-260.

247. Urba S, Hayman J, Ianettonni M, Orringer M, Scheiman J, Yuan Z, Braun T. Pre-operative chemoradiation with cisplatin (cddp), 5-fluorouracil (5fu), and paclitaxel (tax), followed by surgery and adjuvant chemotherapy, for locoregional esophageal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22:320s-320s.
248. Cagol M, Ruol A, Sileni VC, De Salvo GL, Corti L, Alfieri R, Innocente R, Fumagalli U, Rosati R, Ancona E. [multimodal treatment in locally advanced esophageal cancer: A multicenter phase ii study with neoadjuvant oxaliplatin, 5-fluorouracil, leucovorin and neoadjuvant radiotherapy: Preliminary results]. *Chir Ital*. 2006;58:433-439.
249. Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, Nava H, Bodnar L, Klippenstein D, Litwin A, Smith J, Nava E, Pendyala L, Smith P, Greco W, Berdzik J, Douglass H, Leichman L. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: Report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20:2844-2850.
250. Chiarion-Sileni V, Innocente R, Cavina R, Ruol A, Corti L, Pigozzo J, Del Bianco P, Fumagalli U, Santoro A, Ancona E. Multi-center phase ii trial of chemo-radiotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin in locally advanced esophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;63:1111-1119.
251. Conroy T, Yataghene Y, Etienne PL, Michel P, Senellart H, Raoul JL, Mineur L, Rives M, Mirabel X, Lamezec B, Rio E, Le Prise E, Peiffert D, Adenis A. Phase ii randomised trial of chemoradiotherapy with folfox4 or cisplatin plus fluorouracil in oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 2010;103:1349-1355.
252. Jatoi A, Martenson JA, Foster NR, McLeod HL, Lair BS, Nichols F, Tschetter LK, Moore DF, Fitch TR, Alberts SR. Paclitaxel, carboplatin, 5-fluorouracil, and radiation for locally advanced esophageal cancer: Phase ii results of preliminary pharmacologic and molecular efforts to mitigate toxicity and predict outcomes: North central cancer treatment group (n0044). *Am J Clin Oncol*. 2007;30:507-513.

253. Kleinberg L, Gibson MK, Forastiere AA. Chemoradiotherapy for localized esophageal cancer: Regimen selection and molecular mechanisms of radiosensitization. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007;4:282-294.
254. van de Schoot L, Romme EAPM, van der Sangen MJ, Creemers GJ, van Lijnschoten G, van Driel OJR, Rutten HJT, Nieuwenhuijzen GAP. A highly active and tolerable neoadjuvant regimen combining paclitaxel, carboplatin, 5-fu, and radiation therapy in patients with stage ii and iii esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:88-95.
255. Carstens H AM, Friesland S,. A randomized trial of chemoradiotherapy versus surgery alone in patients with resectable esophageal cancer (abstract). *J Clin Oncol*. 2007;25.
256. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhardt-Cabillic R, Bitzer M, Konigsrainer A, Budach W, Wilke H. Phase iii comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2009;27:851-856.
257. Coia LR, Minsky BD, Berkey BA, John MJ, Haller D, Landry J, Pisansky TM, Willett CG, Hoffman JP, Owen JB, Hanks GE. Outcome of patients receiving radiation for cancer of the esophagus: Results of the 1992-1994 patterns of care study. *J Clin Oncol*. 2000;18:455-462.
258. Suntharalingam M, Moughan J, Coia LR, Krasna MJ, Kachnic L, Haller DG, Willett CG, John MJ, Minsky BD, Owen JB. Outcome results of the 1996-1999 patterns of care survey of the national practice for patients receiving radiation therapy for carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*. 2005;23:2325-2331.
259. Suntharalingam M, Moughan J, Coia LR, Krasna MJ, Kachnic L, Haller DG, Willett CG, John MJ, Minsky BD, Owen JB. 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.

260. McKenzie S, Mailey B, Artinyan A, Metchikian M, Shibata S, Kernstine K, Kim J. Improved outcomes in the management of esophageal cancer with the addition of surgical resection to chemoradiation therapy. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:551-558.
261. Bancewicz J, Clark PI, Smith DB, Donnelly RJ, Fayers PM, Weeden S, Girling DJ, Hutchinson T, Harvey A, Lyddiard J, Al-Jilaihawi AN, Bown SG, Cottier B, Jeyasingham K, Lea RE, Matthews HR, Moghissi K, Morritt GN, Myskow MW, Pagliero KM, Rowland CR, Yosef HMA, Canc MRCO. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1727-1733.
262. Crehange G, Maingon P, Peignaux K, N'Guyen TD, Mirabel X, Marchal C, Verrelle P, Rouillet B, Bonnetain F, Bedenne L. Phase iii trial of protracted compared with split-course chemoradiation for esophageal carcinoma: Federation francophone de cancerologie digestive 9102. *J Clin Oncol*. 2007;25:4895-4901.
263. Bedenne L, Michel P, Bouche O, Milan C, Mariette C, Conroy T, Pezet D, Rouillet B, Seitz JF, Herr JP, Paillot B, Arveux P, Bonnetain F, Binquet C. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: Ffd 9102. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25:1160-1168.
264. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Walz MK, Seeber S, Klump B, Budach W, Teichmann R, Schmitt M, Schmitt G, Franke C, Wilke H. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*. 2005;23:2310-2317.
265. Stahl M, Wilke H, Lehmann N, Stuschke M, Grp GOCS. Long-term results of a phase iii study investigating chemoradiation with and without surgery in locally advanced squamous cell carcinoma (la-scc) of the esophagus. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26.

266. Bonnetain F, Bouche O, Michel P, Mariette C, Conroy T, Pezet D, Roullet B, Seitz JF, Paillot B, Arveux P, Milan C, Bedenne L. A comparative longitudinal quality of life study using the spitzer quality of life index in a randomized multicenter phase iii trial (ffcd 9102): Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in locally advanced squamous resectable thoracic esophageal cancer. *Ann Oncol*. 2006;17:827-834.
267. Welsh J, Settle SH, Amini A, Xiao L, Suzuki A, Hayashi Y, Hofstetter W, Komaki R, Liao Z, Ajani JA. Failure patterns in patients with esophageal cancer treated with definitive chemoradiation. *Cancer*. 2012;118:2632-2640.
268. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:5062-5067.
269. Ando N, Kato H, Igaki H, Shinoda M, Ozawa S, Shimizu H, Nakamura T, Yabusaki H, Aoyama N, Kurita A, Ikeda K, Kanda T, Tsujinaka T, Nakamura K, Fukuda H. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (jcog9907). *Ann Surg Oncol*. 2012;19:68-74.
270. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, Participants MT. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:11-20.
271. Roth JA, Pass HI, Flanagan MM, Graeber GM, Rosenberg JC, Steinberg S. Randomized clinical trial of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine, and bleomycin for carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;96:242-248.

272. Schuhmacher C, Schlag P, Lordick F, Hohenberger W, Heise J, Haag C, Gretschel S, Mauer ME, Lutz M, Siewert JR. Neoadjuvant chemotherapy versus surgery alone for locally advanced adenocarcinoma of the stomach and cardia: Randomized eortc phase iii trial #40954. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27.
273. Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, Walpole ET, Harvey JA, Thomson DB, Barbour AP, Gotley DC, Smithers BM. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase ii trial. *Eur J Cancer*. 2011;47:354-360.
274. Lordick F, Ott K, Krause B-J, Weber WA, Becker K, Stein HJ, Lorenzen S, Schuster T, Wieder H, Herrmann K, Bredenkamp R, Hofler H, Fink U, Peschel C, Schwaiger M, Siewert JR. Pet to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: The municon phase ii trial. *Lancet Oncol*. 2007;8:797-805.
275. Ott K, Herrmann K, Lordick F, Wieder H, Weber WA, Becker K, Buck AK, Dobritz M, Fink U, Ulm K, Schuster T, Schwaiger M, Siewert JR, Krause BJ. Early metabolic response evaluation by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography allows in vivo testing of chemosensitivity in gastric cancer: Long-term results of a prospective study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14:2012-2018.
276. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *The New England journal of medicine*. 2001;345:725-730.
277. Bedard EL, Inculet RI, Malthaner RA, Brecevic E, Vincent M, Dar R. The role of surgery and postoperative chemoradiation therapy in patients with lymph node positive esophageal carcinoma. *Cancer*. 2001;91:2423-2430.

278. Adelstein DJ, Rice TW, Rybicki LA, Saxton JP, Videtic GMM, Murthy SC, Mason DP, Rodriguez CP, Ives DI. Mature results from a phase ii trial of postoperative concurrent chemoradiotherapy for poor prognosis cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. *J Thorac Oncol*. 2009;4:1264-1269.
279. Tachibana M, Yoshimura H, Kinugasa S, Shibakita M, Dhar DK, Ueda S, Fujii T, Nagasue N. Postoperative chemotherapy vs chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer: A prospective randomized clinical trial. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29:580-587.
280. Armanios M, Xu R, Forastiere AA, Haller DG, Kugler JW, Benson AB. Adjuvant chemotherapy for resected adenocarcinoma of the esophagus, gastro-esophageal junction, and cardia: Phase ii trial (e8296) of the eastern cooperative oncology group. *J Clin Oncol*. 2004;22:4495-4499.
281. Ando N, Iizuka T, Ide H, Ishida K, Shinoda M, Nishimaki T, Takiyama W, Watanabe H, Isono K, Aoyama N, Makuuchi H, Tanaka O, Yamana H, Ikeuchi S, Kabuto T, Nagai K, Shimada Y, Kinjo Y, Fukuda H. 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;21:4592-4596.
282. Patel AA, Wolfgang JA, Niemierko A, Hong TS, Yock T, Choi NC. Implications of respiratory motion as measured by 4d ct for radiation treatment planning of esophageal tumors. *Int J Radiat Oncol*. 2006;66:S607-S607.
283. Thames HD, Peters LJ, Withers HR, Fletcher GH. Accelerated fractionation vs hyperfractionation: Rationales for several treatments per day. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1983;9:127-138.
284. Withers HR. Biologic basis for altered fractionation schemes. *Cancer*. 1985;55:2086-2095.
285. Boige V PJ, Saint-Aubert B,. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil/cisplatin to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (asle): Fncc accord07-ffcd 9703 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25.

286. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: An intergroup study. *J Clin Oncol*. 1997;15:277-284.
287. Leichman L, Herskovic A, Leichman CG, Lattin PB, Steiger Z, Tapazoglou E, Rosenberg JC, Arbulu A, Asfaw I, Kinzie J. Nonoperative therapy for squamous-cell cancer of the esophagus. *J Clin Oncol*. 1987;5:365-370.
288. Wright CD, Wain JC, Lynch TJ, Choi NC, Grossbard ML, Carey RW, Moncure AC, Grillo HC, Mathisen DJ. Induction therapy for esophageal cancer with paclitaxel and hyperfractionated radiotherapy: A phase i and ii study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114:811-815.
289. Liu HH, Wang X, Dong L, Wu Q, Liao Z, Stevens CW, Guerrero TM, Komaki R, Cox JD, Mohan R. Feasibility of sparing lung and other thoracic structures with intensity-modulated radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58:1268-1279.
290. Murshed H, Liu HH, Liao Z, Barker JL, Wang X, Tucker SL, Chandra A, Guerrero T, Stevens C, Chang JY, Jeter M, Cox JD, Komaki R, Mohan R, Change JY. Dose and volume reduction for normal lung using intensity-modulated radiotherapy for advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58:1258-1267.
291. Schwarz M, Alber M, Lebesque JV, Mijnheer BJ, Damen EMF. Dose heterogeneity in the target volume and intensity-modulated radiotherapy to escalate the dose in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62:561-570.
292. Abate E, DeMeester SR, Zehetner J, Oezcelik A, Ayazi S, Costales J, Banki F, Lipham JC, Hagen JA, DeMeester TR. Recurrence after esophagectomy for adenocarcinoma: Defining optimal follow-up intervals and testing. *J Am Coll Surg*. 2010;210:428-435.

- 293. National comprehensive cancer network (NCCN) guidelines. (Version 2, 2013).
- 294. Rice TW, Adelstein DJ, Chidel MA, Rybicki LA, DeCamp MM, Murthy SC, Blackstone EH. Benefit of postoperative adjuvant chemoradiotherapy in locoregionally advanced esophageal carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1590-1596.
- 295. Liu HC, Hung SK, Huang CJ, Chen CC, Chen MJ, Chang CC, Tai CJ, Tzen CY, Lu LH, Chen YJ. Esophagectomy for locally advanced esophageal cancer, followed by chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy. *World J Gastroenterol* 2005;11:5367-5372.