



T. C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**RADYOTERAPİ UYGULANAN YASSI HÜCRELİ ÖZEFAGUS
KANSERİ TANILI HASTALARDA
PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Uzmanlık Tezi

Dr. Elnur Sahibov

(Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa Adlı)

İstanbul 2016

T. C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**RADYOTERAPİ UYGULANAN YASSI HÜCRELİ ÖZEFAGUS
KANSERİ TANILI HASTALARDA
PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Uzmanlık Tezi

Dr. Elnur Sahibov

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa Adlı

İstanbul 2016

TEŐEKKÜR

Tez çalıőmamı tamamlamamda ilk başta bana her konuda yardımcı olan, danıőman hocam, sabır kahramanı Prof. Dr. Mustafa Adlı'ya derin teőekkürlerimi sunarım. Eđitim sürem boyunca bana verdiği destek için Prof. Dr. Beste M. Atasoy'a teőekkür ederim. Bölüm arkadaşlarımdan Dr. Abolfazl A. Arbatani'ye, Dr. Reőad Rzayev'e, Dr. Utku Akay'a, Halk Sağlığı A. D.'ndan Dr. Ahmet Kurnaz'a ve Radyoterapi Teknikeri Merve Sevindik'e farklı őekillerde verdikleri destekten dolayı saygılarımı sunuyorum.

İstanbul 2016
SAHİBOV

ELNUR

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No.
ÖZET	1
AMAÇ	5
GİRİŞ	6
YÖNTEM	15
BULGULAR	17
TARTIŞMA	21
SONUÇ	25
REFERANSLAR	26

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi A. D

Elnur Sahibov

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa Adlı

ÖZET

RADYOTERAPİ UYGULANAN YASSI HÜCRELİ ÖZEFAGUS KANSERİ TANILI HASTALARDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Amaç

Radyoterapi uygulanan yassı hücreli (SCC) özefagus kanserlerinde tedavi cevabına etkili faktörlerin tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Definitif veya neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanmış olan yassı hücreli özefagus kanseri tanılı hastaların klinik, radyolojik, patolojik özellikleri kaydedilerek bunların birbirleri ve tedavi sonuçları ile ilişkilerini incelemek amacıyla hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık (hipertansiyon, diyabet) olup olmaması, son 3 ay içerisinde kilo kaybı, performans skoru (Karnofsky), vücut kitle indeksi, yaşı, hemoglobin düzeyi, radyasyon dozu aldığı kemoterapinin cinsi, tümör lokalizasyonu, gradı, klinik T ve N evresi, hacmi, PET SUV_{max} değeri, tedavi öncesi ve sonrası PET'i olan hastalarda SUV_{max} değişim yüzdesi'ne bakıldı ve tedavi cevabı ile ilişkileri incelendi.

Bulgular: Toplam 60 hasta çalışmaya alındı. Ortalama yaş 57 (23-84) idi. Hastaların 22'si (%36.7) erkek, 38'si (%63.3) kadındı. Hastaların 50'si (%83) definitif, 10'u (%17) neoadjuvan amaçla tedavi edilmişti. Tümör lokalizasyonu 18 (%30) hastada servikal, 14'ünde (%23.3) torakal, 24'ünde (%40) distaldi. Hastaların çoğunda (51 (%85)) tümör evresi T3 idi. Sadece son 3 aydaki kg kaybı (p=0.029), tedavi öncesi ve sonrası PET SUV_{max} değişim yüzdesi (p=0.03) ve radyasyon dozu (p=0.042) ile tedavi yanıtı arasında anlamlı istatistiksel fark bulundu. Hemoglobin düzeyi (p=0.623), yaş (p=0.34), cinsiyet (p=0.62), tümör yerleşim yeri (p=0.449), GTV volümü (p=0.666), tümörün başlangıç SUV_{max} değeri (p=0.239), T evresi (p=0.385), uygulanan kemoterapi

($p=0.349$), endoskopik biyopsi ve radyoterapiye başlama intervali ($p=0.77$) ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Radyoterapi uygulanmış olan SCC özefagus kanserlerinde son 3 aydaki ağırlık kaybı ve PET SUV_{max} değişim yüzdesi tedavi yanıtı üzerinde etkili faktörlerdir.

Anahtar Kelimeler :

Özefagus skuamöz hücreli karsinoma, prognostik faktörler, radyoterapi

ABSTRACT

Prognostic Factor in Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients Treated with Radiotherapy

Purpose: To define prognostic factors in patients with squamous cell esophageal cancer treated with definitive/neo-adjuvant radiotherapy.

Material and Methods: 60 squamous cell esophageal cancer patients treated with definitive/neo-adjuvant radiotherapy were retrospectively evaluated. We evaluated effect of possible prognostic factors (age, sex, comorbid diseases (hypertension, diabetes), weight loss in last 3 months, performance score (Karnofsky), body mass index, hemoglobin level, chemotherapy type, radiation dose, tumor localization, grade, clinic T and N stages, volume, PET SUV_{max}, percentage of SUV_{max} difference in patients with pre- and post-treatment PET) on treatment outcome.

Results: Median age was 57 (23-84). 22 (%36.7) patient were male and 38 (%63.3) were female. 50 (%83) patient treated definitively and 10 (%17) patient were treated with neoadjuvant RT. Tumor location was cervical in 18 (%30) patients, thoracic in 14 (%23.3), and distal in 24 (%40). Most patient (51 (%85)) had cT3 tumor. Weight loss in last 3 months (p=0.029), percent SUV_{max} difference (p=0.03) and radiation dose (p=0.042) were found statistically significantly related to treatment response. Hemoglobin level (p=0.623), age (p=0.34), sex (p=0.62), tumor localization (p=0.449), GTV volume (p=0.666), initial PET SUV_{max} (p=0.239), T stage (p=0.385), chemotherapy type (p=0.349), time from diagnosis to treatment (p=0.77) were not correlated with treatment response.

Conclusion: Weight loss in the last 3 months and percent SUV_{max} difference can be considered prognostic factors in patients with squamous cell esophageal cancer treated with radiotherapy.

Key words :

Esophageal squamous cell carcinoma, prognostic factors, radiotherapy

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



Elnur Sahibov

AMAÇ

Radyoterapi uygulanan yassı hücreli özefagus kanserlerinde, aynı klinik ve nodal evrede olmalarına rağmen, tedavi cevabı hastalar arasında farklılık göstermekte, ancak bu farkın neden kaynaklandığı tam olarak bilinmemektedir. Tedavi cevabına etkili faktörlerin tanımlanabilmesi durumunda hangi hastaların tedaviden yarar görüp görmeyeceklerinin öngörülmesi ve hastalara göre tedavi modifikasyonları mümkün olabilecektir. Bu çalışma ile tedavi cevabına etkili faktörlerin tanımlanması amaçlandı.



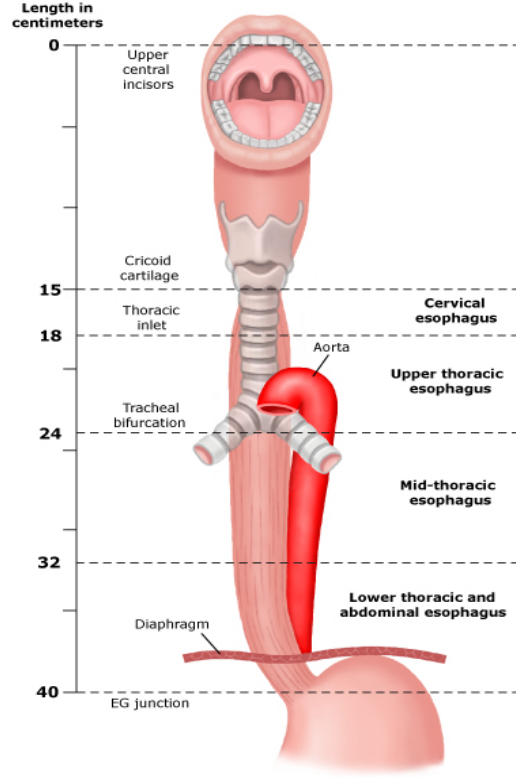
GİRİŞ

Özefagus kanserleri gastrointestinal sistem malignitelerinin %6'sını oluşturur. Özefagus kanserine bağlı ölümler kansere bağlı ölüm nedenleri arasında altıncı sırada yer alır ve erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür (1). Skuamöz hücreli karsinom adenokarsinomalardan daha sık görülür (2). Çin, Rusya, İran'ın Hazar Denizi kıyısı, Güney ve Doğu Afrika, Asya, Kuzey Fransa en sık görülen yerlerdendir (3). Özefagus kanserleri skuamöz hücreli karsinoma (SCC) ve adenokarsinoma olmak üzere iki gruba ayrılır (4). SCC daha çok Doğu Avrupa ve Asya'da, adenokarsinoma ise Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da yaygındır (5).

Sigara ve alkol kullanımı SCC'larda major risk faktörlerindedir (6). Sebze, meyve ve hayvansal gıdaların az tüketilmesi (7) gıdalarda nitrosamine, nitrosamid, N-nitroso birleşkelerinin az kullanılması, uzun yıllar devam eden tylozis ve akalazyia özefagus SCC için risk faktörleridir. Obezite ve yüksek BMI (body mass index) ise adenokarsinomalarda risk faktörüdür, ancak bunlar SCC için kesin risk faktörü olarak kabul edilmemektedir (8). Özefagus SCC ve adenokarsinoma hastalarında sekonder baş-boyun ve akciğer kanser gelişme sıklığı artmaktadır (9).

Özefagus 25 cm uzunluğunda, tüp şeklinde, keratinize skuamöz epitelten oluşan, süperiorde krikofaringeal kastan başlayıp inferiorde gastro-özefageal birleşkede biten bir organdır. Özefagus duvarı mukoza, submukoza ve muskularis propriadan oluşur. Mukozal kat epitel, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşur. Muskularis propria sirküler iç kat ve longitudinal dış kattan oluşur. Adventitia tabakası muskularis proprianın hemen üstünde seyredir. Özefagusun serozasının olmaması ekstra-özefageal yayılımı kolaylaştırır.

Servikal özefagus krikofaringeal kastan başlar, insisor dişlerden itibaren 15 cm'e kadar uzanır, ortalama C7 vertebra seviyesine denk gelir. *Torasik özefagus* genel olarak T3 vertebra seviyesinden başlar T10-11 seviyesinde biter. *Üst torasik özefagus* torasik inletden başlar, inferiorde azigos venin alt ucuna kadar uzanır. *Orta torasik özefagus* azigos venin inferiorundan başlayıp inferiorde pulmoner venlere kadar olan alana uzanır. *Alt torasik özefagus* ise inferior pulmoner venlerden başlayıp gastro-özefageal birleşkeye kadar uzanır (**Şekil 1**).



Şekil 1. Özefagus anatomik bölümleri (*Frederic L. Greene. AJCC Cancer Staging Manual, 6th edition, 2002*).

Özefagusun çok geniş, longitudinal bir lenfatik ağı vardır. Bu ağ genel olarak submukozada, bazen de lamina propriada yerleşiktir ve bu da tümörün yayılımını kolaylaştırır. Longitudinal lenfatiklerin yanı sıra muskularis propriada intramural lenfatikler vardır ve bunlar para-özefageal ve regional yayılmayı kolaylaştırır.

Özefagus kanseri tanısı için ilk başta üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve lezyonun biyopsisinin yapılması gerekir. Endoskopi tanı, takip, tedavi ve evreleme amaçlı önemlidir. Evreleme amaçlı toraks ve tüm batın tomografisi istenmelidir. PET/CT başta evreleme amaçlı önemlidir (10, 11). PET/CT neadjuvan kemoradyoterapi sonrası tam cevap ve lenf nodu tutulumunun belirlenmesi açısından EUS-FNA (endoskopik ultrasonografi-ince iğne aspirasyon) ve kontrastlı tomografiden daha üstündür (12). Tümör karinada veya üstündeysse bronkoskopi yapılması önerilir.

Özefagus kanserleri TNM evreleme sistemine göre evrenir. World Esophageal Cancer Collaboration (WECC)'nin preoperatif veya postoperatif kemoradyoterapi (KRT) almamış, özefajektomi yapılmış 4617 özefagus kanseri hastasının sonuçlarına göre AJCC 2010 T (tümör), N (lenf nodu), M (metastaz) evreleme kriterleri oluşturulmuştur (13) (**Tablo 1**).

Tablo 1. American Joint Committee on Cancer (AJCC)'nin özefagus ve özefagogastrik birleşke tümörlerinde TNM klasifikasyonu (Carolyn C. Compton. AJCC Cancer Staging Atlas .7th ed, 2010).



TNM7 yassı hücreli kanser	
Primer tümör (T)	
TX	Primer tümörün belirlenememesi/ değerlendirilmemiş olması
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	High-grade displazi
T1	Tümör lamina propria, muscularis mucosae veya submucosayı invaze etmiştir
T1a	Tumor lamina propria veya muscularis mucosa'yi invaze etmiştir.
T1b	Tümörün submucosa invazyonu
T2	Tümörün muscularis propria invazyonu
T3	Tümörün adventisya invazyonu
T4	Tümör komşu organ ve dokuları invaze etmiştir
T4a	Rezektable tümör: plevra, perikard, diaphragma invazyonu
T4b	Anrezektable tümör: aort, vertebra ve trakea gibi diğer komşu organ ve dokuları invaze ettiği durumlar
Bölgesel lenf nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodlarının belirlenememiş veya değerlendirilememiş olması
N0	Bölgesel lenf nod metastazı yok
N1	1-2 bölgesel lenf nodu metastazı var
N2	3-6 bölgesel lenf nodu metastazı var
N3	7 veya daha fazla bölgesel lenf nod metastazı var
Uzak metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
Histolojik evre (G)	
GX	Grade belirlenemiyor veya değerlendirilemiyor
G1	İyi diferansiye
G2	Orta diferansiye
G3	Az diferansiye
G4	Andiferansiye-stage grouping as G3 squamous

Özefagus kanserleri multidisipliner tedavi yaklaşımı gerektiren kanserlerdir. Rezektabl tümörlerin tedavisinde cerrahi önemli bir yöntemdir. Cerrahi öncesi PET/CT ve endoskopik ultrasonun (EUS) kullanıma girmesiyle metastatik hastalar ekarte edilmekte ve cerrahi endikasyonu daha iyi belirlenmektedir (14). LN (lenf nodu) tutulumu lokal ileri özefagus kanserlerinde tek başına kötü prognostik faktördür. Lokal ileri evre (T3 veya N1) hastalar tıbbi onkoloji ve radyasyon onkolojisi tarafından değerlendirilmelidir. Gelecekte moleküler biyolojik teknikler kullanılarak cerrahiden fayda görecektir hasta grubunu seçmek daha da kolaylaşacaktır (15-17). Transhiatik ve transtorasik özefagogastrektomi en sık kullanılan iki cerrahi yöntemdir. Özefajektomi, performans statusu iyi, rezektabl torasik, esophagogastric junction (EGJ) ve intraabdominal yerleşimli tümörlerde uygulanabilir. Cerrahinin deneyimli merkezlerde yapılması çok önemlidir (18). Servikal ve serviko-torasik kanserlerde definitif kemoradyoterapi yapılması daha uygundur.

Tis ve T1a hastalarda endoskopik rezeksiyon (ER) yapılması uygundur. ER sonrası cerrahi sınır pozitifliğinde ve T1b tümörlerde özefajektomi yapılması önerilir (19). Lenf nodu diseksiyonu standart veya genişletilmiş en blok rezeksiyon şeklinde yapılır. Rezekte edilen lenf nodu sayısı tek başına bağımsız prognostik faktördür (20, 21). Preoperatif kemoradyoterapi yapılan özefajektomili hastalarda önerilen 15 lenf nodu diseksiyonu LN evrelemesi için yeterlidir. Ama eksiz edilmesi gereken lenf nodu sayısı tam bilinmemektedir. Retrospektif SEER data analizinde 12 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda edilmeyenlere göre, 30 ve üzeri lenf nodu diseksiyonu yapılanlarda ise diğer gruplara göre mortalitenin daha düşük olduğu gösterilmiştir (22).

Özefagus kanserleri tedavisinde tek başına radyoterapinin etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardaki hastalar genel olarak cT4 ve cerrahiye uygun olmayan hastalardır. Konvansiyonel radyoterapi yöntemleri ile tedavi olan bu hastalarda ortalama 5 yıllık sağkalım %0-%10 bildirilmiştir (23-25). RTOG-9501 çalışmasında, tek başına 64 Gy (2 Gy/fr) verilen hastaların 3 yıllık sağ kalımı sıfır bulunmuştur (26). Shi ve ark. yaptığı çalışmada akselere fraksiyone 68 Gy radyoterapi ile 5 yıllık sağkalım %33 bulunmuştur (27).

Preoperatif veya postoperatif tek başına radyoterapinin faydası gösterilememiştir (28-30).

Tek başına uygulanan tedavilerin sonuçları kötü olduğu için kombine tedaviler ön plana çıkmıştır (31). Definitif kemoradyoterapi ile radyoterapiyi karşılaştıran randomize RTOG-8501 çalışmasında klinik T1-3, N0-1, M0 skuamöz ve adenokarsinoma hastalarında kemoradyoterapi kolunda (4 kür fluoroursil -sisplatin ve 50 Gy) tek başına radyoterapi (64 Gy) koluna göre belirgin genel sağkalım avantajı gösterilmiştir (14 vs 9 ay). Hastaların 5 yıllık sağkalımları %27'ye karşı 0 olarak bulunmuştur. Kombine koldaki hastaların 8 ve 10 yıllık sağkalımları sırasıyla %22 ve %20 bulunmuştur (32, 33).

INT 0123 çalışması RTOG-8501 çalışması sonrasında iki farklı radyoterapi dozunu karşılaştırmak için planlanmıştır. Bu çalışmada kemoterapi (sisplatin+fluorourasil) şeması aynı iken radyoterapi dozları 64.8 Gy ve 50.4 Gy olarak randomize edilmiştir. Sonuç olarak gruplar arasında genel sağkalım, 2 yıllık sağkalım ve lokorejyonel rekürrens arasında fark bulunamamıştır (34). Bu çalışmadan sonra kemoradyoterapi uygulanacak olan özefagus SCC ve adenokarsinomlarında radyoterapi dozu 50.4 Gy olarak belirlenmiştir.

Son zamanlarda yayınlanan çalışmalar definitif kemoradyoterapinin lokal ileri hastalarda yeterli olabileceği yönündedir (35, 36).

Karboplatin/paklitaksel ile eşzamanlı radyoterapinin lokorejyonel progresyonsuz sağkalım (PS), progresyonsuz sağkalım ve 3 yıllık genel sağkalım sonuçları sırasıyla %60, %29, %37 olarak gösterilmiştir (37). Carboplatin/paklitaksel rejiminin diğer eş zamanlı tedavi şemaları ile karşılaştırıldığında daha iyi tolere edilebilir ve etkin bir tedavi şeması olduğu gösterilmiştir(38). Başka bir faz III randomize çalışmada medikal inoperabl olup definitif tedavi uygulanan ve çoğunluğu SCC olan hastalarda eşzamanlı FOLFOX4 (FOL-folinic acid (leucovorin), F-Fluorouracil (5-FU), OX-Oxaliplatin) ve sisplatin/5FU (Fluorouracil) kolları karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak kollar arasında fark olmamasına rağmen yazarlar FOLFOX4'ün cerrahi yapılamayacak definitif tedavi planlanan hastalarda daha uygun bir tedavi şeması olacağını belirtmişlerdir (39).

Preoperatif kemoradyoterapi sonrası cerrahi tekbaşına cerrahiye göre daha sık kullanılan bir tedavi yöntemidir, ancak bu konudaki çalışmalar devam etmektedir (40). Preoperatif kemoradyoterapinin tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığında tümör evresini, lokorejyonel rekürrens ve 3 yıllık mortaliteyi düşürdüğü yapılan iki meta-analizde gösterilmiştir (41, 42). Swisher ve ark. lokal ileri evre hastalarda preoperatif

kemoradyoterapi ile, tek başına kemoterapiye göre, patolojik tam cevap oranı (%28 vs %4) ve 3 yıllık sağkalımın daha üstün olduğunu göstermiştir (%48 vs %29) (43). Rezektabl hastalarda neoadjuvan KRT sonrası cerrahi ile tek başına cerrahiye karşılaştıran randomize çalışmaların sonuçları tartışmalıdır (44-49).

Çok merkezli faz III randomize CROSS çalışmasında (%75 adenokarsinoma, %23 SCC) preoperatif kemoradyoterapi (paklitaksel/karboplatin) sonrası cerrahi ile tek başına cerrahi karşılaştırıldığında genel sağkalım, R0 rezeksiyon ve lokorejyonel kontrol oranlarında preoperatif kemoradyoterapi eklemenin faydası gösterilmiştir (50). Ancak bu çalışmanın sonuçlarından farklı olarak bir başka faz III randomize çalışma olan FFCD 9901 çalışmasında preoperatif kemoradyoterapi (sisplatin/5FU) tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığında genel sağkalım ve R0 rezeksiyonda fark gösterilememiştir. Ayrıca preoperatif kemoradyoterapi kolunda postoperatif mortalite yüksek çıkmıştır (51).

Stahl ve ark. yaptığı çalışmada induksiyon kemoterapisi sonrası kemoradyoterapi ve aynı tedaviye cerrahinin eklenmesi karşılaştırılmıştır (52). Sonuç olarak sağkalımda fark yokken 2 yıllık progresyonsuz sağkalım ve mortalite cerrahi kolunda yüksek çıkmıştır. Bedenne ve ark. yaptığı çalışmada (FFCD 9102) lokal ileri SCC hastalarında kemoradyoterapi sonrası cerrahi eklemenin faydası gösterilememiştir (53). Hasta sayısının az olması eleştirilerden biridir.

Başka bir faz III randomize çalışma olan CALGB 9781 çalışması sisplatin/5FU kullanılan trimodalite tedavinin 5 yıllık sağkalımda tek başına cerrahiye üstünlüğü gösterilmiştir (54).

Ardışık tedavi şemalarını araştıran faz II ve faz III çalışmalar daha çok GEJ ve özefagus adenokarsinomalarında yapılmıştır (55, 56-59).

Postoperatif kemoradyoterapinin faydasını gösteren en önemli faz III randomize çalışma SWOG/INT-0116 çalışmasıdır (60). Bu çalışmada mide, özefagus, GEJ adenokarsinomalı hastalarda postoperatif kemoradyoterapi eklemenin hastalısız sağkalım ve genel sağkalımda faydasının olduğu gösterilmiştir.

RTOG 8911 (INT 0113) çalışmasında operabl özefagus kanserlerinde preoperatif kemoterapi (sisplatin/5 FU) ile tek başına cerrahi karşılaştırılmış, preoperatif kemoterapi grubunda R0 rezeksiyon daha yüksek ve R1 rezeksiyon daha düşük çıkmış, sonuç olarak genel sağkalımda gruplar arasında fark görülmemiştir (61).

MRC OEO2 çalışmasında rezektabl özefagus kanserlerinde preoperatif olarak kemoterapi (sisplatin/5FU) ile tek başına cerrahi karşılaştırılmış, çalışmada metodoloji hataları olmasına rağmen 6 yıllık takip sonuçlarına göre preoperatif kemoterapi uygulanan SCC ve adenokarsinoma hastalarında genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım yüksek bulunmuştur (62).

Preoperatif sisplatin+etoposid verilen SCC hastalarının uzun süreli takiplerinde genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım daha yüksek bulunmuştur (63). Perioperatif kemoterapinin faydasını gösteren en büyük çalışma faz III randomize MAGIC çalışmasıdır. Rezektabl özefago-gastrik adenokarsinomalarda perioperatif ECF (epuribucin, cisplatin, 5-Flourouracil) verilmesinin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (64).

Özefagus SCC'larda çeşitli prognostik faktörler tanımlanmıştır. Neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan opere özefagus SCC kanserinde patolojik tümör uzunluğu (65), çıkarılan lenf nodu sayısı (66) ve patolojik lenf nodu sayısının (67), prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir. Özefagus kanserlerinde prognostik faktörleri belirlemek için hazırlanan bir nomogramda hastaların yaşı, cinsiyeti, alkol ve sigara kullanımı, ağırlık kaybı, tümörün tipi, diferansiyasyon derecesi ve lokalizasyonu, cT ve cN evresi incelenmiş ve patolojik tam cevap alınan hastalarda cinsiyet, hücre tipi, diferansiyasyon ve cT evresinin önemli olduğu vurgulanmıştır (68). Her2 , EGFR (69,70, 71, 72) ve HPV (73) pozitifliğinin özefagus karsinomalarında prognostik önemi tartışmalıdır. Özefajektomi yapılmış özefagus kanseri hastalarında, yüksek BMI olan hastaların GS (genel sağkalım) ve DFS (hastalıksız sağkalım)'ı diğerlerinden daha yüksek bildirilmiştir (74).

Özefagus dışındaki SCC'larda da prognostik faktörler incelenmiştir. Serviks kanserinde skuamoz cell karsinoma antigen (SCC-Ag), karsinoembryonik antigen, hemoglobin düzeyi, platelet sayısı, histolojik tip incelenmiş, özellikle skuamöz hücreli alt grupta hemoglobin düzeyinin 12'nin altında olması ve SCC-Ag seviyesinin yüksek olmasının rekürrens açısından yüksek risk faktörü olduğu bildirilmiştir (75). Skuamoz hücreli baş boyun kanserlerinde tedaviden önce sigarayı bırakan hastalarla karşılaştırıldığında radyoterapi süresince sigara içmeye devam edenlerde prognoz kötü etkilenmiştir (76). Neoadjuvan KRT almamış opere özefagus adenokarsinomalarında preoperatif endoskopik tümör boyutu 2 cm'den küçük hastaların genel sağkalımının daha iyi olduğu

gösterilmiştir (77). Neoadjuvan KRT sonrası özefajektomi yapılmış hastaların KRT sonrası çekilen PET SUV_{max} değerinin patolojik yanıtta prognostik olduğu gösterilmiştir (78).

Bu çalışmada definitif veya neoadjuvan amaçla radyoterapi uygulanan özefagus SCC tanılı hastalarda tedavi cevabına etkili olacağı düşünülen prognostik faktörler incelendi.



YÖNTEM

Çalışmaya özefagus SCC tanısı ile radyoterapi uygulanmış 18 yaş üstündeki KPS>60 hastalar dahil edildi. Palyatif radyoterapi uygulanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Anabilim Dalımızda definitif veya neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanmış olan yassı hücreli özefagus kanseri tanılı hastaların klinik, radyolojik, patolojik özellikleri kaydedilerek bunların birbirleri ve tedavi sonuçları ile ilişkilerini incelemek amacıyla hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek hastalara bağlı özellikler olarak yaş, cinsiyet, ek hastalık (hipertansiyon, diyabet) olup olmaması, gastrostomi varlığı, son 3 ay içerisindeki kilo kaybı, performans skoru (Karnofsky), vücut kitle indeksi, yaş, hemoglobin düzeyi, uygulanan kemoterapinin cinsine bakıldı. Tümöre bağlı özellikler olarak tümör lokalizasyonu, gradı, klinik T ve N evresi, hacmi, PET SUV_{max} değeri, tedavi öncesi ve sonrası PET/CT'si olan hastalarda SUV_{max} değişim yüzdesine bakıldı. Radyoterapi planlamasında GTV'nin (gross tümör volümü) hacmi tümör hacmi olarak kaydedildi. Radyoterapi bittikten sonra yapılan görüntülemeler ve endoskopi bilgilerine ulaşıldı. Hastaların tedaviye yanıtları RECIST 1.1 kriterlerine göre tanımlandı (**Tablo 2**).

İstatistik analiz SPSS 21 versiyon kullanılarak yapıldı. Cevap durumunun gauss dağılımı gösteren sayısal verilere göre analizleri tek yönlü Anova testi ile, gauss dağılımı göstermeyen sayısal verilere göre analizi ise Kruskal-Wallis testiyle yapılmıştır. Post-hoc ikili karşılaştırmalar ise Mann Whitney-u testiyle yapılmıştır. Kategorik verilerin analizinde ise Ki- kare ile Fisher exact test kullanılmıştır.

Tablo 2. WHO ve RECIST değerlendirme kriterleri (E. A. Eisenhauera, P. Therasseb, J. Bogaerts et. Al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)).

Tablo 2: WHO ve RECIST cevap değerlendirme kriterleri			
	WHO	RECIST 1.0	RECIST 1.1
Görüntüleme yöntemi	Yok	GR, BT, MR	GR, BT, MR, PET
Ölçülebilir lezyonlar	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Minimum boyut ile ilgili bilgi yok ➢ Lenf nodları değerlendirilmedi 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ GR veya nonspiral BT : >20mm ➢ Spiral BT: >10 mm ➢ Lenf nodları değerlendirilmiyor 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ GR veya nonspiral BT : >20mm ➢ Spiral BT: >10 mm ➢ Lenf nodları değerlendirilmiyor
Ölçüm metodu	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Birbirine dik en geniş iki boyut çarpımı ➢ Seçilmesi gereken lezyon sayısı ile ilgili bilgi yok 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ En geniş tek çap ➢ En fazla organ başına 5, tüm vücutta 10 ölçülebilir lezyon ➢ Tüm lezyonların en uzun çaplarının toplamı ➢ Ölçülemeyen lezyonlar başlangıçta kaydedilir 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ En geniş tek çap ➢ En fazla organ başına 2, tüm vücutta 5 ölçülebilir lezyon
Cevap			
Tam yanıt	Tüm hedef lezyonların kaybolması	Tüm hedef lezyonların kaybolması	Tüm hedef lezyonların ve patolojik lenf nodlarının kaybolması
Kısmi yanıt	Lezyonlarının toplamının %50 veya daha fazla azalması	Lezyonların toplamının %30 veya daha fazla azalması	Lezyonların toplamının %30 veya daha fazla azalması
Stabil Hastalık	Ne kısmi yanıt kadar azalma ne de progresif hastalık kadar artma	Ne kısmi yanıt kadar azalma ne de progresif hastalık kadar artma	Ne kısmi yanıt kadar azalma ne de progresif hastalık kadar artma
İlerleyici hastalık	Bir veya daha fazla lezyonun %25 büyümesi veya yeni lezyon ortaya çıkması	Toplam değerlerde en az %20 artış veya yeni lezyon ortaya çıkması	Toplam değerlerde en az %20 ve 5 mm'lik artış veya yeni lezyon ortaya çıkması
GR: göğüs röntgenogramı, BT: bilgisayarlı tomografi, MR: magnetik rezonans, PET: pozitron emisyon tomografi, RECIST:Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, WHO:World Health Organization			

BULGULAR

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda definitif veya neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanmış olan 60 hasta çalışmaya alındı (**Tablo 3**). Ortalama yaş 57 (23-84) idi. Hastaların 22'si (%36.7) erkek, 38'si (%63.3) kadındı. Hastaların 50'si (%83) definitif, 10'u (%17) neoadjuvan amaçla tedavi edilmişti. Tümör lokalizasyonu 18 hastada (%30) servikal, 14'ünde (%23.3) torakal, 24'ünde (%40) distal, 4'ünde (%6.7) torako-distal idi. Tümör evresi bir hastada (%1.7) T1, 3 hastada (%5) T2, 51 hastada (%85) T3, ve 4 hastada (%6.7) T4 idi. Bir hasta radyoterapiyi tedaviyi dış merkezde aldığı klinik T evresine ulaşamadı. N evresi 24 (%40) hastada N0, 13 (%21) hastada N1, ve 23 (%38) hastada N2 idi. Hastaların 31'ine (%51.7) Taksan+Karboplatin, 19'una (%31.7) sisplatin+5FU uygulanmıştı. Hastaların %31'nin sigara içme hikayesi vardı. Ortalama BMI 24.3 (17.3-41.1), ortalama kilo kaybı 6.8 (20-2) kg, ortalama hemoglobin düzeyi 11.8 (16-7.8), ortalama tümör hacmi 54 mm³ (300-9.2) idi. Hastaların %10'unda hipertaniyon, %3'ünde diyabet mevcuttu. Hastaların tamamının KPS'u 80-90'dı. Hastaların 43'ünün (%71) tedavi öncesi ve sonrası PET/CT görüntüsü, 22'sinin (33%) tedavi sonrası endoskopik incelemesi vardı. Hastaların 31'inde (%51) tam cevap, 15'inde (%25) minimal regresyon, 9'unda (%15) stabil hastalık, 5'inde (%8.3) progresyon mevcuttu. Endoskopik biyopsi ve radyoterapiye başlama intervali ortalama 9.72 haftaydı.

Kruskallis-Wallis testi kullanılarak tüm prognostik faktörler karşılaştırıldığı zaman sadece son 3 aydaki kg kaybı (p=0.029), tedavi öncesi ve sonrası PET SUV_{max} değişim yüzdesi (p=0.03) ve radyasyon dozu (p=0.42) ile tedavi yanıtı arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur (**Tablo 4**). Yapılan post-hoc analizlerde kilo kaybı ile cevap durumu arasındaki farkın progresyon ile diğer gruplar (tam cevap (p=0.013)-parsiyel cevap (p=0.045)-stabil (p=0.016)) arasında olduğu saptanmıştır. Son 3 ayda 7 kg ve üzerinde ağırlık kaybıta anlamlı istatistiksel değere ulaşılmıştır. Ortalama ağırlık kaybının 7 kg ve üzerinde ağırlık kaybı olan hastalarda progresyon daha sık bulunmuştur. Tüm hastalar logistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde SUV_{max} değişim yüzdesiyle tedaviye cevap arasında ilişki bulunmuştur. Tedavi öncesi ve sonrası SUV_{max} değişiminin oranının (%) 1 birim artmasının tam cevap olma ihtimalini 1.034 kat artırdığı bulunmuştur.

Tablo 3. Hastaların klinik özellikleri

		n (%)
Cinsiyet	Erkek	22 (%36.7)
	Kadın	38 (%63.3)
Lokalizasyon	Servikal	18 (%30.0)
	Torasik	14 (%23.3)
	Distal	24 (%40.0)
	Torasik+Distal	4 (%6.7)
Grade	1	11 (%44.0)
	2	9 (%36.0)
	3	5 (%20.0)
cT	1	1 (%1.7)
	2	3 (%5.1)
	3	51 (%86.4)
	4	4 (%6.8)
cN	0	24 (%40.0)
	1	13 (%21.7)
	2	23 (%38.3)
Tedavi Cevabı	Tam cevap	31 (%51.7)
	Parsiyel cevap	15 (%25.0)
	Stabil	9 (%15.0)
	Progresyon	5 (%8.3)
Kemoterapi	Yok	2 (%3.5)
	5FU+Cisplatin	19 (%33.3)
	Taksan	31 (%54.4)
	Cisplatin	5 (%8.8)

Tablo 4. Kilo kaybı, RT dozu ve SUV_{max} değişim yüzdesinin cevaba göre durumu (TC: Tam cevap, PC: Parsiyel cevap, S: Stabil, P: Progreson).

	Cevap Durumu								<i>p</i>
	TC		PC		S		P		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Kilo Kaybı	7.75	9.77	5.71	6.03	10.80	6.10	0	0	0.029
RT dozu (Gy)	53.96	66.66	49.34	6.42	55.81	8.61	50.40	0	0.042
SUV_{max} değişimi (%)	83.16	33.25	51.27	41.23	54.11	33.61	23.40	43.58	0.03

Sadece definitif KRT uygulanan hastalar (n=50) değerlendirildiğinde sadece SUV_{max} değişim %'si anlamlı bulunmuştur. RT dozu stabil ve parsiyel cevap alınan gruplar arasında anlamlı bulunmuştur (p=0.029). Ortalama radyasyon dozu parsiyel cevap veren hastalarda 49.34 Gy, stabil hastalarda 55.8 Gy bulunmuştur.

Hemoglobin düzeyi (p=0.623), yaş (p=0.34), cinsiyet (p=0.62), tümör yerleşim yeri (p=0.449), GTV völümü (p=0.666), tümörün başlangıç SUV_{max} değeri (p=0.239), T evresi (p=0.385), uygulanan kemoterapi (p=0.349), endoskopik biyopsi-radyoterapiye başlama intervalı (p=0.77) ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (**Tablo 5**).

Tablo 5. Hastaların ortalama yaş, VKİ (vücut kitle indeksi), Hb (hemoglobin), Kilo kaybı, GTV (gross tümör volümü), KPS (Karnofski Performans Skoru), SUV_{max} değişim oranı (%).

	Mean	SD
Yaş	57.70	14.50
VKİ	24.26	5.21
Hgb	11.82	1.62
Kilo kaybı	6.81	8.24
GTV (mm³)	50.76	50.02
KPS	85.50	5.34
Teşhis-Tedavi intervali (hafta)	9.72	9.64
SUV_{max} değişimi (%)	64.85	40.40

TARTIŞMA

Radyoterapi uygulanan özefagus SCC hastalarında tedavi cevabına etkili faktörlerin incelendiği bu çalışmada son 3 aydaki kg kaybı, PET SUV_{max} değişim yüzdesi ve radyasyon dozu tedavi cevabına etkili bulundu.

Hamai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası opere olan ve pre-post-RT PET/CT'si olan 111 SCC özefagus kanseri hastası incelenmiş, SUV_{max} değişim yüzdesinin ($\% \Delta \text{SUV}_{\text{max}}$) ≤ 70 veya > 70 olmasının bağımsız prognostik değişken olduğu gösterilmiştir. Patolojik tam cevap için cut-off değerinin Post-SUV_{max} değeri için 2.7'nin altında olması, $\% \Delta \text{SUV}_{\text{max}}$ değerinin 75'in üzerinde olması prognostik bulunmuştur. (79). Çalışmamızda ise SUV_{max} değişiminin %1 artmasının tam cevap olma ihtimalini 1.034 kat artırdığı bulunmuştur.

Lemarignier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kemoradyoterapi öncesi PET/CT'si olan 67 özefagus SCC hastasında genel sağkalım (GS) ve hastaliksiz sağkalım (HS) ile metabolik tümör volümü (MTV), yaş, kg kaybı, tümör lokalizasyonu, N evresi, OMS (ECOG) performans skoru karşılaştırılmış, MTV ve tümörün distal özefagus yerleşimli olması ile GS ve HS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Yüksek MTV'si olan hastalarda GS ve HS kısa bulunmuştur. (80). Çalışmamızda GTV (gross tümör volume)'nin tedavi yanıtı üzerine bir etkisi saptanmamıştır. Ayrıca tümörün yerleşim yeri, KPS, yaş ile tedaviye yanıt arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. MTV bu çalışmada ölçülmemiştir.

Tan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada başlangıç PET/CT'si olan 40 özefagus SCC hastasında SUV_{max} değeriyle GS arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır. (81) Çalışmamızda da başlangıç SUV_{max} değeriyle tedaviye yanıt arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Chen ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada definitif KRT uygulanmış 648 özefagus SCC hastası incelenmiş, hastalar yüksek doz (≥ 60 Gy) ve standart doz (50-50.4 Gy) olarak iki gruba bölünmüş, sonuç olarak yüksek doz alan hasta grubunda genel sağkalım daha yüksek bulunmuştur (HR: 0.75) (82) Minsky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada definitif kemoradyoterapi uygulanan 236 özefagus kanseri hastası yüksek doz

(64.8 Gy) ve standart doz (50 Gy) olarak iki gruba ayrılmış sonuç olarak iki kolda genel sağkalım ve lokal kontrol arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (34). Çalışmamızda RT dozunun tedavi cevabı üzerine bir etkisi saptanmamış, sadece stabil ve parsiyel cevap alınan gruplar arasındaki doz farkı anlamlı bulunmuştur. Ancak bu sonucun klinik bir öneminin olmadığı düşünülmektedir. Doz farkının etkisiz çıkması hasta grubunun küçüklüğüne bağlı olabilir.

Park ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada neoadjuvan KRT sonrası patolojik tam cevap veren 61 özefagus SCC hastasında GS ve HS bakılmış, multivaryan analizlerde tedavi öncesi kg kaybı (>2kg) ve lenf nodu metastazı kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (83). Çalışmamızda progresyon ile diğer gruplar (tam cevap-parsiyel cevap-stabil) arasındaki kilo kaybı ile tedavi cevabı arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Son 3 ayda 7 kg ve üzerinde kayıpta anlamlı istatistiksel değere ulaşılmıştır. Hasta grubumuzda ortalama kilo kaybının 7 kg ve üzerinde olması durumunda progresyon daha sık görülmektedir.

Su ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada opere 674 özefagus SCC hastası incelenmiş, hastalar 55 yaş altı ve üstü olarak iki gruba ayrılmış, sonuç olarak yaş ve cinsiyet 1, 3, 5 yıllık genel sağkalımda bağımsız anlamlı prognostik değişken olarak belirlenmiştir (84). Çalışmamızda yaş ve cinsiyet ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Mandard ve arkadaşlarının çalışmasında neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası opere 93 özefagus karsinomu hastasında tümör regresyon grad'ına (TRG), pT ve pN'e bakılmış, sonuç olarak TRG'nın, pT ve pN evresinin prognostik önemi gösterilmiştir (85). Haefner ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada definitif KRT veya RT uygulanmış olan 238 hastada GS ve HS'ye etkili prognostik faktörler incelendiğinde cT evresi, konkomitant kemoterapi ve radyasyon dozunun >55 Gy olması bağımsız prognostik değişkenler olarak bildirilmiştir (86). Çalışmamızda RT sonrası opere olan hasta sayısı az olduğundan TRG bakılamamıştır. Çalışmamızda cT ve cN evresiyle tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilemedi. Hasta sayısının az olması ve cT3 evre hasta sayısının daha çok (%86) olması fark çıkmamasında etkili olabilir.

Toxopeus ve arkadaşlarının özefagus kanserlerinde prognostik faktörleri belirlemek için hazırladıkları nomogramda hastaların yaşı, cinsiyeti, alkol ve sigara kullanımı, ağırlık kaybı, tümörün tipi, diferansiyasyon derecesi ve lokalizasyonu, cT ve cN evresine bakılmış, patolojik tam cevap alınan hastalarda cinsiyet, hücre tipi, diferansiyasyon ve cT evresinin önemli olduğu vurgulanmıştır (87). Kuang ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde 4286 özefagus kanseri hastası sigara içme alışkanlıklarına göre (eski içici, aktif içici, hiç içmemiş) incelenmiş, SCC alt grubunda hiç sigara içmemiş hastaların aktif ve daha önce içmiş hasta grubundan daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (88). Chen ve arkadaşlarının çalışmasında radyoterapi süresince sigara içmeye devam eden 101 skuamoz hücreli baş-boyun kanseri hastasına retrospektif olarak bakılmış, tedaviden önce sigarayı bırakan hastalarla aktif sigara içenler karşılaştırıldığında DFS, OS, lokoregional kontrol aktif içici hasta grubunda kötü çıkmıştır (89). Çalışmamızda tümör lokalizasyonu ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Alışkanlıklara baktığımız zaman hastaların sigara içip-içmemesi ile tedaviye yanıt arasında da anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların aktif içici olup-olmaması, kaç paket-yıl sigara içtikleri bu çalışmada değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda cT ve cN evresi ile tedaviye yanıt ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Cinsiyetle tedaviye yanıt arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Sun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada küratif tedavi uygulanmış 368 özefagus SCC hastasında tedavi öncesi “hemoglobin/red cell distribution width” (HB/RDW) oranına bakılmış, GS’da bağımsız prognostik değişken olduğu gösterilmiştir (90). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada primer radyoterapi uygulanmış 103 özefagus SCC hastasında tedavi öncesi anemi durumuna (hemoglobin <12 g/dl erkeklerde, <11 g/dl kadınlarda) bakılmış, aneminin genel sağkalımda kötü prognostik belirteç olduğu ve relaps riskini artırdığı gösterilmiştir (91). Çalışmamızda hemoglobin düzeyiyle tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki çıkmamıştır.

Melis ve arkadaşlarının çalışmasında özefagus SCC’da, yüksek vücut yüzey alanı olan hastaların OS ve DFS’inin diğerlerinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (74). Çalışmamızda vücut kitle indeksi ile tedaviye yanıt ilişkisine bakılmış, anlamlı fark saptanmamıştır.

Kemoradyoterapi uygulanmış özefagus SCC hastalarında kemoterapi cinsini karşılaştıran randomize prospektif faz III çalışma mevcut değildir. Messenger ve arkadaşlarının yaptığı, devam eden, faz II randomize prospektif, multisentrik çalışmada (PROTECT çalışması) radyoterapi ile eş zamanlı fluorouracil-oxaliptin-folinic acid (FOLFOX) veya paclitaxel-carboplatin kullanımının karşılaştırılması planlanmıştır (92). Çalışmamızda kemoterapi cinsiyle tedaviye yanıt arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır. Hasta sayısının az olması ve büyük çoğunluğuna paklitaksel/karboplatin uygulanmış olması bunun nedenlerinden olabilir.

Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada definitif kemoradyoterapi uygulanmış 104 baş-boyun kanseri hastasında tedavi öncesi ve sonrası CRP ve nötrofil/lenfosit oranına bakılmış, tedavi sonrası yüksek nötrofil/lenfosit oranı kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir (93). Çalışmamız bu çalışmadan önce yapıldığı için bu faktörlere bakılmadı.

Tümör redoksu (oksijen azlığı) tedaviye direnç ve kötü prognostik belirteç olarak bilinir. Tsujikawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 baş-boyun SCC hastasında redoks oranını göstermek için ²Cu-diacetyl-bis (N4-methylthiosemicarbazone) (⁶²Cu-ATSM) PET, tedavi cevabını belirlemek için ¹⁸F-FDG PET kullanılmış, ⁶²Cu-ATSM PET'in baş-boyun SCC hastalarında özgül tedaviyi seçmede yardımcı olabileceği bildirilmiştir (94). Hastanemizde ⁶²Cu-ATSM PET olmadığı için bu çalışma yapılamamıştır.

Yassı hücreli özefagus kanserinin tedaviye cevabına etkili olabilecek faktörler arasında değerlendirilmek üzere biopsi örneklerinde immuno histokimyasal olarak Cerb2, HPV, EGFR'in durumuna bakılması planlanmış ancak bunun sadece anabilim dalımızda yapılması mümkün olmadığından gerçekleştirilememiştir.

Çalışmamızın zayıf yönleri olarak retrospektif olması, hasta sayısının az olması, post-KRT hastaların %57'sinin endoskopisinin olmaması gösterilebilir. Çalışmada bir çok faktörün anlamlı çıkmamasının sebeplerinden biri de gruplar arasında sayısal olarak büyük farkların olması olabilir.

SONUÇ

Radyoterapi uygulanmış olan SCC özefagus kanserlerinde son 3 aydaki ağırlık kaybı ve PET SUV_{max} değişim yüzdesi tedavi yanıtı üzerinde etkili faktörlerdir.



REFERANSLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
2. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, et al. Oesophageal carcinoma. *Lancet* 2013;381:400.
3. Pickens A, Orringer MB. Geographical distribution and racial disparity in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2003;76:S1367-1369.
4. Siewert JR, Katja O. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Seminars in radiation oncology* 2007;17:38-44.
5. Brown LM, Devesa SS, Chow W-H, et al. Incidence of Adenocarcinoma of the Esophagus Among White Americans by Sex, Stage, and Age. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008;100:1184-1187.
6. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000;85:340-346-12.
7. Morris Brown L, Swanson CA, Gridley G, et al. Adenocarcinoma of the Esophagus: Role of Obesity and Diet. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995;87:104-109
8. Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O, et al. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med* 1999;130:883-890.
9. Das A, Thomas S, Zablotska LB, et al. Association of esophageal adenocarcinoma with other subsequent primary cancers. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:405-411.
10. Rosenbaum S, Stergar H, Antoch G, et al. Staging and follow-up of gastrointestinal tumors with PET/CT. *Abdominal Imaging* 2006;31:25-35.
11. Munden RF, Macapinlac HA, Erasmus JJ, et al. Esophageal cancer: the role of integrated CT-PET in initial staging and response assessment after preoperative therapy. *J Thorac Imaging* 2006;21:137-145.
12. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18:3202-3210.
13. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7). New

York, NY: Springer; 2010.

14. Krasna MJ, Reed CE, Jaklitsch MT, et al. Thoracoscopic staging of esophageal cancer: a prospective, multiinstitutional trial. Cancer and Leukemia Group B Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1337-1340.
15. Aloia TA, Harpole DH, Reed CE, et al. Tumor marker expression is predictive of survival in patients with esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;72:859-866.
16. Luthra R, Wu TT, Luthra MG, et al. Gene expression profiling of localized esophageal carcinomas: association with pathologic response to preoperative chemoradiation. *J Clin Oncol* 2006;24:259-267.
17. McManus DT, Olaru A, Meltzer SJ, et al. Biomarkers of esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. *Cancer Res* 2004;64:1561-1569.
18. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128-1137.
19. Pennathur A, Farkas A, Krasinskas AM, et al. Esophagectomy for T1 esophageal cancer: outcomes in 100 patients and implications for endoscopic therapy. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1048-1054.
20. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, et al. Predicting systemic disease in patients with esophageal cancer after esophagectomy: a multinational study on the significance of the number of involved lymph nodes. *Ann Surg* 2008;248:979-985.
21. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Annals of Surgery* 2010;251:46-50.
22. Groth SS, Virnig BA, Whitson BA, et al. Determination of the minimum number of lymph nodes to examine to maximize survival in patients with esophageal carcinoma: data from the Surveillance Epidemiology and End Results database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:612-620.
23. Newaishy GA, Read GA, Duncan W, et al. Results of radical radiotherapy of squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Clin Radiol* 1982;33:347-352.
24. Okawa T, Kita M, Tanaka M, et al. Results of radiotherapy for inoperable locally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:49-54
25. Sun DR. Ten-year follow-up of esophageal cancer treated by radical radiation therapy: analysis of 869 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:329-334.
26. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and

- radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593-1598.
27. Shi XH, Yao W, Liu T, et al. Late course accelerated fractionation in radiotherapy of esophageal carcinoma. *Radiother Oncol* 1999;51:21-26
 28. Wang M, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of esophageal carcinoma: report on 206 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:325-327.
 29. Teniere P, Hay JM, Fingerhut A, et al. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. *Surg Gynecol Obstet* 1991;173:123-130.
 30. Arnott SJ, Duncan W, Kerr GR, et al. Low dose preoperative radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: results of a randomized clinical trial. *Radiother Oncol* 1992;24:108-113.
 31. Kleinberg L, Forastiere AA. Chemoradiation in the management of esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:4110-4117.
 32. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593-1598.
 33. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999;281:1623-1627.
 34. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high- dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-1174.
 35. Meerten E.V, C.van Rij, Tesselaar M.E, et al. Definitive concurrent chemoradiation (CRT) with weekly paclitaxel and carboplatin for patients (pts) with irresectable esophageal cancer: A phase II study [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28.
 36. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*

- Oncol 2014;15:305-314.
37. Li QQ, Liu MZ, Hu YH, et al. Definitive concomitant chemoradiotherapy with docetaxel and cisplatin in squamous esophageal carcinoma. *Dis Esophagus* 2010;23:253-259.
 38. Noronha, Vanita, Prabhash, Kumar, et al. Clinical Outcome in Definitive Concurrent Chemoradiation With Weekly Paclitaxel and Carboplatin for Locally Advanced Esophageal and Junctional Cancer. *Oncology research featuring preclinical and clinical cancer therapeutics*. Volume 23, Number 4, 2016, pp. 183-195(13)
 39. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Mar;15(3):305-14
 40. Iyer R, Wilkinson N, Demmy T, et al. Controversies in the multimodality management of locally advanced esophageal cancer: evidence-based review of surgery alone and combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol* 2004;11:665-673.
 41. 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.
 42. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004;53:925-930.
 43. Swisher SG, Hofstetter W, Komaki R, et al. Improved long-term outcome with chemoradiotherapy strategies in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2010;90:892-898.
 44. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084.
 45. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997;337:161-167.
 46. Bains MS, Stojadinovic A, Minsky B, et al. A phase II trial of preoperative combined-modality therapy for localized esophageal carcinoma: initial results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124.

47. Kaklamanos IG, Walker GR, Ferry K, et al. Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2003;10:754-761.
48. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, et al. 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.
49. Mariette C, Dahan L, Mornex F, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 2014;32:2416-2422.
50. Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084.
51. Mariette C, Dahan L, Mornex F, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 2014;32:2416-2422.
52. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005;23:2310-2317.
53. Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007;25:1160-1168.
54. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 1;26(7):1086-92.
55. Ajani JA, Komaki R, Putnam JB, et al. 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.
56. Swisher SG, Ajani JA, Komaki R, et al. Long-term outcome of phase II trial evaluating chemotherapy, chemoradiotherapy, and surgery for locoregionally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:120-127.
57. Henry LR, Goldberg M, Scott W, et al. Induction cisplatin and paclitaxel followed by combination chemoradiotherapy with-fluorouracil, cisplatin, and paclitaxel

- before resection in localized esophageal cancer: a phase II report. *Ann Surg Oncol* 2006;13:214-220.
58. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. 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.
 59. Rivera F, Galan M, Tabernero J, et al. Phase II trial of preoperative irinotecan-cisplatin followed by concurrent irinotecan-cisplatin and radiotherapy for resectable locally advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1430-1436.
 60. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
 61. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1979-1984.
 62. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5062-5067.
 63. Boonstra JJ, Kok TC, Wijnhoven BP, et al. Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: long-term results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2011;11:181-181.
 64. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
 65. Ma MQ, Yu ZT, Tang P, et al. Is tumor length a prognostic indicator for esophageal squamous cell carcinoma? A single larger study among Chinese patients. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 May 1;8(5):5008-16.
 66. Bollschweiler E, Baldus SE, Schröder W, et al. Staging of esophageal carcinoma: Length of tumor and number of involved regional lymph nodes. Are these independent prognostic factors? *J Surg.* 2006 Oct 1;94(5):355-63.
 67. Mariette C, Piessen G et al. The number of metastatic lymph nodes and the ratio

- between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent. *Ann Surg.* 2008 Feb;247(2):365-71.
68. Anne Toxopeus, Daan Nieboer, Katharina Biermann, et al. Nomogram for predicting pathologically complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 115, 3, June 2015, Pages 392–398.
 69. David S. Y. Chan et al. Systematic Review and Meta-analysis of the Influence of HER2 Expression and Amplification in Operable Oesophageal Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2012 Oct;16(10):1821-9.
 70. Dreilich M, Wanders A, Brattstrom D, et al. HER-2 overexpression (3+) in patients with squamous cell esophageal carcinoma correlates with poorer survival. *Dis Esophagus* 2006;19:224-231.
 71. Yamamoto Y, Yamai H, Seike J, et al. Prognosis of Esophageal Squamous Cell Carcinoma in Patients Positive for Human Epidermal Growth Factor Receptor Family Can Be Improved by Initial Chemotherapy with Docetaxel, Fluorouracil and Cisplatin. *Ann Surg Oncol.* 2012 Mar;19(3):757-65.
 72. Gang Lin. Xiao Jiang Sun et al. Epidermal growth factor receptor protein over expression and gene amplification are associated with aggressive biological behaviors of esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology Letters.* August 2015, Vol. 10 Issue 2, p901.
 73. Cao F, Han H, Zhang F et al. HPV infection in esophageal squamous cell carcinoma and its relationship to the prognosis of patients in northern China. *Scientific World Journal.* 2014 Jan 12;2014:804738.
 74. Melis M, Weber JM, McLoughlin JM, et al. An elevated body mass index does not reduce survival after esophagectomy for cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:824-31
 75. Liu SC, Huang EY, Hu CF, et al. Pretreatment Factors Associated with Recurrence for Patients with Cervical Cancer International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IB1 Disease. *Gynecol Obstet Invest.* 2015 Nov 19.
 76. Chen AM et al. Tobacco Smoking During Radiation Therapy for Head-and-Neck Cancer Is Associated With Unfavorable Outcome. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 79(2):414–419.

77. Gaur P, Sepesi B, Hofstetter W et al. Endoscopic esophageal tumor length: a prognostic factor for patients with esophageal cancer. *Cancer*. 2011 Jan 1;117(1):63-9.
78. Swisher SG, Erasmus J, Maish M et al. 2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography imaging is predictive of pathologic response and survival after preoperative chemoradiation in patients with esophageal carcinoma. *Cancer*. 2004 Oct 15;101(8):1776-85.
79. Hamai Y, Hihara J, Emi M, et al. Ability of Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography to Predict Outcomes of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgical Treatment for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2016 Jun 17.S0003-4975(16)30322-8.
80. Lemarignier C, Di Fiore, Marre C, et al. Pretreatment metabolic tumor volume is predictive of disease free survival and overall survival in patients esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2014) 41: 2008.
81. Tan TH, Boey CY, Lee BN, et al. Role of Pre-therapeutic (18)F-FDG PET/CT in Guiding the Treatment Strategy and Predicting Prognosis in Patients with Esophageal Carcinoma. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2016 Summer;4(2):59-65.
82. Chen CY, Li CC Chien CR, et al. Does higher radiation dose lead to better outcome for non-operated localized esophageal squamous cell carcinoma patients who received concurrent chemoradiotherapy? A population based propensity-score matched analysis. *Radiother Oncol*. 2016 May 17. pii: S0167-8140(16)31089-1.
83. Park JW, Kim JH, Choi EK, et al. Prognosis of esophageal cancer patients with pathologic complete response after preoperative concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 1;81(3):691-7.
84. Su XD, Zhang X, Xie HJ, et al. Younger women have a better prognosis among patients with esophageal squamous cell carcinoma after esophagectomy. *Thorac Dis*. 2016 May;8(5):872-9.
85. Anne-Marie Mandard et al. Pathologic Assessment of Tumor Regression after Preoperative Chemoradiotherapy of Esophageal Carcinoma Clinicopathologic Correlations. *Cancer*. 06/1994; 73(11):2680-6.
86. Haefner MF, Lang K, Krug D, et al. Prognostic factors, patterns of recurrence and

- toxicity for patients with esophageal cancer undergoing definitive radiotherapy or chemo-radiotherapy. *J Radiat Res.* 2015 Jul;56(4):742-9.
87. Anne Toxopeus, Daan Nieboer, Katharina Biermann, et al. Nomogram for predicting pathologically complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Radiotherapy and Oncology*, Volume 115, Issue 3, June 2015, Pages 392–398
 88. Kuang JJ, Jiang ZM, Chen YX, et al. Smoking Exposure and Survival of Patients with Esophagus Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2016; 7682387.
 89. Chen AM et al. Tobacco Smoking During Radiation Therapy for Head-and-Neck Cancer Is Associated With Unfavorable Outcome. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 79(2):414–419
 90. Sun P, Zhang F, Chen C, et al. The ratio of hemoglobin to red cell distribution width as a novel prognostic parameter in esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study from southern china. *Oncotarget.* 2016 May 20;10:18632
 91. Fang Zhang, Fengyu Cheng, Lifang Cao, et al. A retrospective study: the prevalence and prognostic value of anemia in patients undergoing radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2014 Aug 1;12:244.
 92. Messager M, Mirabel X, Tresch E, et al. Preoperative chemoradiation with paclitaxel-carboplatin or with fluorouracil-oxaliplatin-folinic acid (FOLFOX) for resectable esophageal and junctional cancer: the PROTECT-1402, randomized phase 2 trial .*BMC Cancer.* 2016 May 18;16(1):318
 93. Kim DY, Kim IS, Park, et al. SG.Prognostic value of posttreatment neutrophil-lymphocyte ratio in head and neck squamous cell carcinoma treated by chemoradiotherapy. *Auris Nasus Larynx.* 2016 Jun 4.;41(6):30162-6.
 94. Tsujikawa T, Asahi S, Oh M, et al. Assessment of the Tumor Redox Status in Head and Neck Cancer by ⁶²Cu-ATSM PET. *PLoS One.* 2016 May 17;11(5).