



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**VAN İLİ VE İLÇELERİNDEKİ ÖZEFAGUS KANSERİ OLAN HASTALARIN
DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLERE GÖRE RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yasin MAMIŞ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Abdullah SAKİN

VAN - 2021

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**VAN İLİ VE İLÇELERİNDEKİ ÖZEFAGUS KANSERİ OLAN HASTALARIN
DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLERE GÖRE RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yasin MAMIŞ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Abdullah SAKİN

VAN - 2021

TEŞEKKÜR

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

ÖZET

MAMIŞ Y, Van İli Ve İlçelerinde Özofagus Kanseri Olan Hastaların Demografik Ve klinik Verilere Göre Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Van, 2021.

Amaç: Özofagus Kanseri en sık görülen 6. kanser türü olup bölgemizde sık görüldüğünden ve mortalitesi çok olduğundan biz de çalışmamızda van ili ve ilçelerinde özofagus kanseri üzerine belirli parametrelerle demografik bir çalışma yapılmasını amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 2010-2020 yılları arasında Dursun Odabaş Tıp Merkezi ve Van Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Medikal Onkoloji polikliniklerine başvuran Özofagus Kanseri tanısını alan 18-100 yaşları arasında bulunan tüm hastalar retrospektif olarak alındı.

Bulgular: Çalışmaya 518(%43,8) erkek ve 664(%56,2) kadın olmak üzere 1182 hasta alındı. Hastaların median yaş ortalaması 59(22-97) idi. Hastaların 417(%35,3)'si evre-2, 526(%44,5)'sı evre-3, 239(20,2)'u evre-4 hasta idi. Hastalar histopatolojik alt grup olarak 955(%80,8)'i SCC olup 215(%18,2)'i ÖAK ve 12(%1)'si küçük hücreli nöroendokrin karsinom idi. Lokalizasyon olarak hastaların 93(%7,9)'ü üst özofagusta iken, 167(%14,1)'si orta özofagusta olup 922(%78,0)'si alt özofagus yerleşimliydi. Hastaların teşhis esnasında diferansiyasyon olarak 74(%19,3)'ü grade-1, 227(%59,1)'si grade-2 ve 83(%21,6)'ü grade-3 idi.

Van ili içerisinde sırasıyla sıklık sırasına göre özofagus kanseri görülme insidansı Merkez, ardından Erciş ve Özalp gelmektedir. En sık vakanın görüldüğü yaşlar grubu 56 ve 57 yaşlardır.

Tartışma: Van ili ve ilçelerinde bulunan özofagus kanseri tanısı olan hastaları demografik özelliklerine göre retrospektif olarak inceledik. Çalışmamızda özofagus kanseri tanılı hastaların Van ili ve ilçelerinde sık rastlanıldığına kanaat getirdik.

Sonuç: Bölgemiz için özofagus kanserinin tanısının erken konulması amacıyla tarama programları geliştirilmelidir. Çalışmamızın sonuçlarından yola çıkarak Van ili için 40 ile 75 yaş arası tarama programları geliştirilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Demografik, erken tanı , tarama, yaş, özofagus kanser



ABSTRACT

MAMIŞ Y, Retrospective Evaluation of Patients with Esophageal Cancer in Van Province and Districts According to Demographic and Clinical Data, University of Van Yuzuncu Yıl, Faculty of Medicine, Master's Thesis, Van, 2021.

Purpose: Esophageal Cancer is the 6th most common type of cancer and since it is common in our region and its mortality is high, we aimed to conduct a demographic study with certain parameters on esophageal cancer in the province of Van and its districts.

Materials and Methods: All patients between the ages of 18-100 who were diagnosed with Esophageal Cancer who applied to Dursun Odabaş Medical Center and Van Regional Training and Research Hospital Medical Oncology outpatient clinics between 2010 and 2020 were included in the study retrospectively.

Results: The study included 1182 patients, 518 (43.8%) male and 664 (56.2%) female. The median age of the patients was 59 (22-97). 417 (35.3%) of the patients were stage-2, 526 (44.5%) were stage-3, 239 (20.2) were stage-4 patients. As the histopathological subgroup of the patients, 955 (80.8%) were SCC, 215 (18.2%) were EAC and 12 (1%) were small cell neuroendocrine carcinoma. As localization, 93 (7.9%) of the patients were in the upper esophagus, 167 (14.1%) were in the middle esophagus and 922 (78.0%) were in the lower esophagus. During diagnosis, 74 (19.3%) of the patients were grade-1, 227 (59.1%) were grade-2 and 83 (21.6%) were grade-3. In the province of Van, the incidence of esophageal cancer in order of frequency, respectively, is the Center, followed by Erciş and Özalp. The most common ages are 56 and 57 years.

Discussion: We retrospectively examined patients diagnosed with esophageal cancer in Van and its districts according to their demographic characteristics. In our study, we

concluded that patients diagnosed with esophageal cancer are common in the province and its districts of Van.

Conclusion: Screening programs should be developed for early diagnosis of esophageal cancer in our region. Based on the results of our study, we believe that screening programs between the ages of 40 and 75 should be developed for the province of Van.

Key words: Demographic, early diagnosis, screening, age, esophageal cancer



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	IV
KISALTMALAR.....	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	IX
TABLOLAR LİSTESİ.....	X
1. Giriş Ve Amaç	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anatomi ve Fizyoloji	3
2.2. Özofagus Kanserlerinin Epidemiyolojisi.....	6
2.3. Özofagus Kanserlerinin Etyolojisi.....	7
2.3.1. Skuamöz hücreli karsinom için risk faktörleri	7
2.3.2. Adenokarsinom için risk faktörleri	13
2.4. Özofagus Kanserlerinin Patolojisi	16
2.5. Özofagus Kanserlerinin Evrelemesi	18
2.6. Özofagus Kanserinde Klinik.....	27
2.7. Özofagus Kanserinde Tanı.....	33
2.8. Özofagus Kanserinde Tedavi.....	37
2.8.1. Evreye Spesifik Tedavi	37
2.8.2. Cerrahi Tedavi.....	39

2.8.3. Primer Radyoterapi	41
2.8.4. Primer Kemoterapi	42
2.8.5. Primer Kemoradyoterapi	43
2.8.6. Erken Evre Hastalıkta Endoskopik Tedavi	46
2.8.7. İleri Evre Hastalıkta Endoskopik Palyasyon.....	46
3. MATERYAL VE METOD.....	47
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ.....	61

KISALTMALAR

NAKRT	: Neoadjuvan kemoradyoterapi
NAKT	: Neoadjuvan kemoterapi
ÖAK	: Özofagus adenokanser
AK	: Adenokanser
ÖK	: Özofagus kanseri
SCC	: Squamous cell cancer
SHÖK	: Skuamöz hücreli özofagus kanseri
TO	: Tehlike oranı
BÖ	: Barret özefagus

GERD : GastroEsofagial Dissase

AC : Akciğer

KC : Karaciğer

G : Grade

KRT : Kemoradyoterapi



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Özefagus Anatomisi (18).....	6
Şekil 2.Başvuru Yılına Göre Hasta Oranları	52
Şekil 3.Hastaların Başvurudaki Yaş Oranları	54
Şekil 4.İlçeye Göre Başvuru Oranları.....	56



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.Özofagus kanserinde TNM evrelemesi(98).....	20
Tablo 2. Özofagus kanserinde klinik evreleme (cTNM).	22
Tablo 3. Özofagus kanserinde patolojik evreleme (pTNM).	24
Tablo 4. Özofagus kanserinde neoadjuvant tedavi sonrası evreleme (yp TNM).....	26
Tablo 5.Özofagus kanserinde en sık rastlanan şikayet ve semptomlar(101).	29
Tablo 6.Disfaji skoru(101).....	30
Tablo 7. Hastaların Demografik Özellikleri.....	48
Tablo 8.Hastaların Kan Gruplarına Göre Dağılımı	49
Tablo 9.Evre 4 Hastaların Metastaz Lokalizasyonları.....	49
Tablo 10. Başvuru Yılına Göre Hasta Oranları	51
Tablo 11.Hastaların Başvurudaki Yaş Oranları	52
Tablo 12.İlçeye Göre Başvuru Oranları.....	55

1. Giriş Ve Amaç

Özofagus kanserlerinin (ÖK) çoğu skuamöz hücreli veya adenokarsinomlardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde skuamöz hücreli karsinom (SHK) insidansı azalmasına rağmen, Barret özofagusundan (BÖ) kaynaklanan adenokarsinom (AK) insidansı, son birkaç senede dramatik bir şekilde artmaktadır(1, 2). Özofagus kanseri dünyada en sık görülen sekizinci kanser ve altıncı en yaygın ölüm nedenidir(3). 20. yüzyılın büyük bir kısmında, yassı hücreli kanser (SCC) küresel olarak özofagus kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturmaktaydı. Bununla beraber, son 30 yıldır, yemek borusu ve özofagogastrik bileşke (EGJ) adenokarsinomu ve mide kardiya kanserlerinin sıklığı, başlangıçta batı ülkelerinde ve daha yakın zamanda bazı doğu ülkelerinde de çarpıcı biçimde artmıştır. ABD'de her yıl tahmini 19.260 özofagus kanser hastası teşhis edilmekte ve hastalıktan 15.530 ölüm beklenmektedir(4). Araştırmalarda özofagus kanserleriyle ilişkili bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Risk büyüklüğü sigaradan daha az olmasına rağmen, SCC riskindeki artış puro ve pipo içiciliği ile ilişkilidir (5). Tütün ve alkol sinerjistik olarak riski artırır (6). Yapılan bazı araştırmalarda SCC ile diyet arasında ilişki olduğu saptanmıştır. N-nitrozo bileşikleri içeren gıdalar, DNA'yı alkilleyici etkisinden dolayı potansiyel kanserojenlerdir(7). Yüksek riskli bölgelerde tüketilen bazı sebze turşusu çeşitleri ve diğer gıda ürünleri N-nitrozo bileşikleri bakımından zengindir(8). Aşırı sıcak içecek ve yiyecek tüketimi özofagus mukozasında termal hasar oluşturarak ÖK riskini artırabilir(9). 59 çalışmanın sistematik bir incelemesinde, çalışmaların % 50'den fazlasında, aşırı sıcaklıktaki sıvıların alımının, ÖK'de istatistiksel olarak riski artırdığı görülmüştür.

Histopatolojik alt tipten bağımsız bir şekilde, teşhis esnasında ÖK hastaların %50-80'i lokal ileri veya metastatik evrede tanı almıştır (10). Cerrahi müdahale erken evrede küratif olabilirken, lokal ileri evrede neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi tedavi önerilmektedir. Lokal ileri evredeki hastalar için 5 yıllık survey nadiren %30'u geçmektedir (11, 12).

Daha önce yaş, cinsiyet ,kan grubu, coğrafik bölgeler,histopatolojik alt tip ve grade gibi demografik ve klinik parametreler üzerine çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Biz de bu çalışmada van ili endemik bir bölgede yer aldığı için özofagus kanser tanısı alan hastalarda demografik ve klinik belirli parametrelerin retrospektif analizini amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi ve Fizyoloji

Özofagus farinksten başlayıp mide girişine kadar devam eden, erişkinde longitudinal olarak 25 ile 33 cm olup kas yapısında boru şeklinde bir kanaldır. Yutulan gıdaların farinksten mideye geçişini sağlar. Özofagus 6. Servikal vertebra ile krikoid kıkırdağın alt sınırına kadar olan kısımdır. 11. Torakal vertebra midenin kardiak sfinkterinde bitmektedir. Gastroözofajial bileşkede bulunan ve kas yapısında olan kardiak sfinkter özofagustan mideye gıdaların geçişini sağlar(13).

Özofagus yapısal olarak; içten dışa doğru mukoza, submukoza, m. müskülaris propria ve adventisya olmak üzere 4 katmandan oluşmaktadır. Diğer sindirim organlarından farklı olarak özofagusun serozası bulunmamaktadır, en dışta fibröz katman bulunmaktadır. Müsküler katman dış kısımda longitudinal, iç kısımda ise sirküler-eliptik ve spiral liflerden oluşur. Özofagusun 1/3 üst bölümü çizgili kas, 1/3 orta bölümü çizgili ve düz kasların karışımı, alt 1/3'lük bölüm ise düz kas liflerinden oluşmuştur. 3. katman; kas ve mukoza katmanlarını birbirine bağlayan gevşek bir katmandır ve bu katmanda vasküler ve nöral yapılarla beraber müköz glandlar bulunmaktadır. En içte bulunan mukoza ise özofagusun alt ucu dışında çok katlı yassı epitelyal hücrelerden oluşmaktadır (14).

Özofagus kesici dişlerden itibaren 4 kısımdan oluşmaktadır:

- Krikoid kıkırdaktan göğüs kafesi girişine kadar olan mesafe servikal özofagus olarak adlandırılır (kesici dişlerden itibaren 15-18.cm arası).

- Göğüs kafesi girişinden trakea bifurkasyona kadar olan mesafe üst torasik özofagus olarak nitelendirilir (kesici dişlerden itibaren 18-24.cm arası).
- Üst torasik özofagusun alt sınırı ile T8 vertebra arası mesafe orta torasik özofagusu oluşturur (kesici dişlerden itibaren 24-32.cm arası).
- T8 vertebradan gastroözofagial bileşkeye kadar uzanan bölüm ise alt torasik özofagus oluşturur (kesici dişlerden itibaren 32-40.cm arası) (14).

Anatomik Özofagus Darlıkları

1. **Faringoözofageal (Krikofaringeal) Darlık:** Krikoid kıkırdağın arkasındaki 1.5 cm boyutundaki en dar kısımdır. Ayrıca bu kısım özofagusun farinkse bağlandığı kısımdır. (Çapı yaklaşık 1.7 x 2 .3 cm dir).

2. **Bronkoaortik Darlık:** Arkus aorta ve sol ana bronşun özofagusu çaprazladığı yerdir (Gray's anatomide arkus aorta ve sol ana bronş hizaları iki ayrı darlık olarak sayılır, baryumlu grafilerde her ikisi, tek darlık gibi görülür).

- **Aortik darlık** (Çapı yaklaşık 1.9 x 2.3 cm dir.)

Bronşial darlık (Çapı yaklaşık 1.7 x 2.3 cm dir.)

3. **Diyafragmatik Darlık:** Diafragmada özofageal hiatustan geçtiği yer (Çapı yaklaşık 2.3 cm).

Bu darlıkların klinik önemi şunlardır: Yutulan yabancı cisimler özellikle bu kısımlarda takılabilir, koroziv maddeler bu darlıklarda daha fazla yanığa neden olur (geçişin yavaşlaması), endoskopun bu bölgelerden geçişi zor olmaktadır(13).

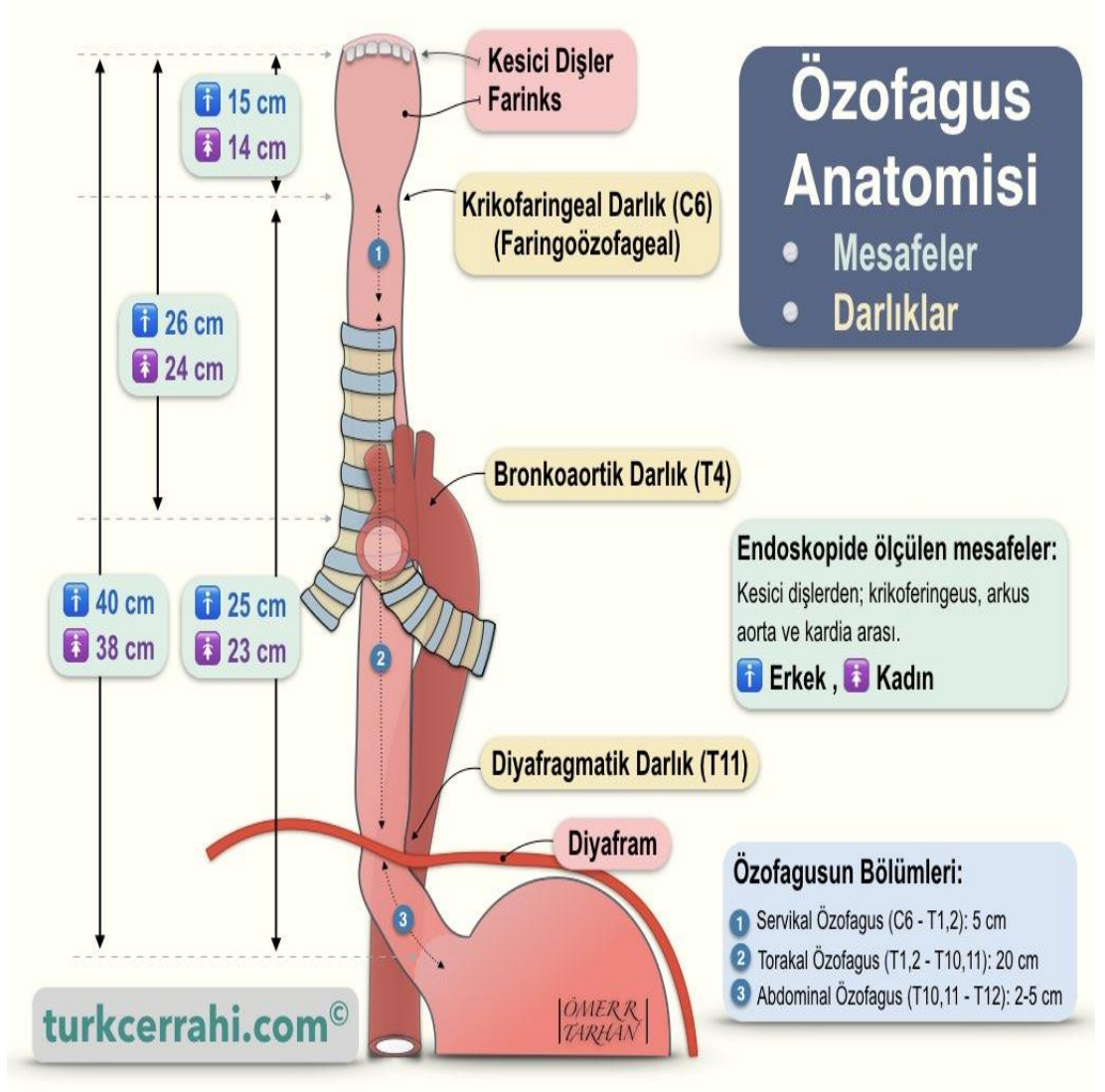
Özofagusun Kanlanması, Venöz Ve Lenfatik Drenajı

- Servikal kısım inferior tiroid arterden,
- Torakal kısım bronşal arterler, aorta ve sağ interkostal arterlerden,
- Abdominal kısım ise sol gastrik arter ve frenik arterden beslenir.
- Venöz drenaj, v. azygos ve v. hemiazygos'a katılan ince dallar, karında v. gastrica sinistra'ya katılan özofageal dallar.
- Lenfatik drenajı özellikle longitudinal planda gerçekleşir.

Özofagusun İnnervasyonu (Sinirleri)

Farinks ve özofagusun parasempatik innervasyonu n.vagustan efferent liflerle olur (bu efferent lifler de myenterik ve submukozal pleksuslarla bağlantı yapar).

Özofagusun sensörial sinirsel iletimi n. vaguslar, trunkus sempatikus ve splanknik sinirlere afferent liflerle taşınır. Var olan fizyolojik durumları ve refleksleri n.vagusa afferent lifler taşır. Ağrı ise trunkus sempatikus ve splanknik sinirlere afferent liflerle taşınır(13).



Şekil 1. Özofagus Anatomisi (13)

2.2. Özofagus Kanserlerinin Epidemiyolojisi

ABD'de her sene tahmini 19,260 özofagus kanseri hasta tanısı konulması beklenmekte ve hastalıktan 15,530 ölüm olacağı düşünülmektedir(4). Farklı ülkelerdeki insidans ve ölüm oranlarına ilişkin dünya çapında veriler GLOBOCAN veri tabanında mevcuttur. Dünya çapındaki vakaların çoğu SCC histolojisidir. Bununla birlikte,

insidans ve histoloji yere göre değişir. En fazla görüldüğü yerler Güney ve Doğu Afrika ve Doğu Asya'da ve en az görülen yerler Batı ve Orta Afrika ve Orta Amerika'da hem erkeklerde hem de kadınlarda görülmekle beraber, insidans oranları uluslararası olarak yaklaşık 16 kat değişmektedir (15). Kuzey İnan'dan Orta Asya cumhuriyetlerinden Kuzey-Orta Çin'e (genellikle "özofagus kanseri kuşağı" olarak anılır) uzanan en yüksek riskli bölgede, özofagus kanseri olan hastaların % 90'ı SCC'dir(16). Bu bölgelerdeki başlıca risk faktörleri tam olarak tespit edilememiştir, ancak yetersiz beslenme durumu, düşük meyve ve sebze alımı ve yüksek sıcaklıklarda içecekleri içerdiği düşünülmektedir. Buna karşılık, Amerika Birleşik Devletleri ve birkaç Batı ülkelerinde SCC için düşük riskli bölgelerde, sigara ve fazla alkol tüketimi, toplam SCC vakalarının ortalama %90'ını oluşturmaktadır(17).

Özofagus kanseri, Dünyada coğrafî dağılıma göre çok farklı oranlarda görülebilmektedir. (Çin, Kore, Japonya, Singapur, Hindistan, Güney Afrika, Türkmenistan, Rusya ve İnan; dünyada en sık görülen ülkeler arasındadır. Ülkemizde ise Doğu Anadolu'da İpek Yolu olarak adlandırılan antik yol üzerindeki Erzurum, Van, Kars, Ağrı, Muş, Gümüşhane, Artvin, Hakkari, Erzincan ve Bitlis illerinde daha sık görülmektedir (14).

2.3. Özofagus Kanserlerinin Etyolojisi

2.3.1. Skuamöz hücreli karsinom için risk faktörleri

1.Beslenme: Özellikle Asya'da yapılan çalışmalardan ortaya çıkarılan veriler sonucunda SCC ile diyet ilişki olduğu saptanmıştır. N-nitrozo bileşikleri içeren gıdalar,

DNA'daki alkilleyici ajan olarak mutasyon oluşturmaktadır(7). Yüksek riskli endemik bölgelerde tüketilen bazı sebze turşusu türleri ve diğer gıda ürünleri N-nitrozo bileşikleri bakımından zengindir (18). Endemik bölgelerdeki gıda kaynaklarında bulunan toksin üreten mantarlar (örn. Aflatoksin), kısmen, nitratları nitrozo bileşiklerine çevirerek mutasyon yapabilirler(8).

Asya'nın bazı yerlerinde yaygın olan areka fıstığı veya betel lifi (areka yapraklarına sarılmış areka fıstığı) çiğneme, SCC'nin gelişiminde rol oynamaktadır(19). Mekanizma, fibroblastlar tarafından kollajen sentezinin indüksiyonu ile sonuçlanan bakır salınımını içerebilir(20).Yüksek sıcaklıkta içecekler ve yiyecekler özofagus mukozasında termal hasar oluşturarak EC riskini artırabilir(9).

Diğer birkaç diyet faktörü ÖK riskini etkilemektedir;

- Kırmızı et tüketimi ile SCC riski arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır(21).
- Düşük selenyum düzeyleri riski artırırken, selenyum takviyesi riski azaltır(22).
- Çinko eksikliği riski artırır. Nitrosaminlerin kanserojen etkilerini ve siklooksijenaz (COX) -2'nin aşırı ekspresyonunu artırarak etki edebilir(23).
- Diyetle alınan folatın düşük miktarda alınması riski artırır(24).
- Gözlemsel çalışmaların bir meta-analizi, daha yüksek meyve ve sebze alımı ile düşük SCC riski arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir(25).

2.Çevresel Karsinojenler: Vücutta karsinojenik N-nitrozaminlere dönüşen nitratlar ve nitritler son zamanlarda özofagus kanser gelişimi için önemli risk faktörleri arasında görülmektedir. Karsinojenik N-nitro bileşimleri ve öncüleri tuzlanmış sebze ve konserve balıkta yüksek oranda bulunmaktadır (29,31). Düşük seviyede molibden ihtiva eden toprakta yetişen bitkilerde yüksek nitrat ve nitrit seviyeleri görülmektedir. Bunun

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

3.Alkol ve Tütün: Alkol ve tütün kullanımının arttığı batı ülkelerinde kanser gelişme riskinde artış olduğu gözlemlenmiştir. Dünyada SCC'nin birleştirici bir nedeni sigara ve alkol tüketimidir, ancak bunların ve diğer faktörlerin göreceli katkısı bölgesel farklılık gösterir(26-30). Risk büyüklüğü sigaradan daha az olmasına rağmen, SCC riskindeki artış puro ve pipo içiciliği ile ilişkilidir (5). Tütün ve alkol sinerjistik olarak riski artırır (6). Sigara ve alkol, kullananlarda diğer sindirim ve solunum sistemi kanserleri (baş, boyun ve akciğer) için de risk teşkil etmektedir. Sindirim ve solunum sistemi kanserleri olan hastalarda, yaşlanma ile birlikte senkron ve ikinci primer tümör riski artmıştır. Kullanılan alkollü içeceklerin cinsine ve tüketim miktarına göre SCC riskini değiştirebilir; fakat sert likör, bira ve şaraptan daha yüksek riske sahip olabilir; ancak, alkol tipinden ziyade toplam tüketilen alkol miktarı daha önemli olduğu düşünülmektedir(31, 32). Alkolde tek başınada yatkınlık da söz konusu olabilir(33, 34). Örneğin bir raporda, alkol dehidrojenaz genlerindeki değişiklikler, solunum ve sindirim sistemi kanserleri riskini gösterdi(35).

4.Akalazya: Özofagus kanser gelişim riski normal popülasyona göre akalazyalı hastalarda 30 kat artmış beklenir. Akalazyalı hastalarda özofagus kanseri normal popülasyon ile karşılaştırıldığında daha erken yaşlarda beklenmektedir. Daha Önceden mevcut olan bazı özofagus hastalıklarının olması (akalazya ve kostik darlıklar gibi)

SCC için risk oluşturmaktadırlar. Akalazyası olan 1062 hastayı içeren bir araştırmada , SCC riski tanıdan sonraki ilk bir yıl ile 24 yılda 16 kattan fazla artış göstermiştir. Akalazyaya tanısından ortalama 14 sene sonra kanser görülmüştür(36). SCC'li 2414 hastanın yapılan incelemesinde, 63'ünde çocuklukta sodalı su içilmesine bağlı kostik özofagus yanığına bağlı darlık öyküsü vardı. SCC'nin tanısına kadar geçen ortalama zaman alımından sonraki 41 yıl (aralık 13 ila 71 yıl) idi(37).

5. Daha önceden mide operasyonu ; Önceden kısmi gastrektomili kişilerde SCC riski artış gösterbilmektedir. Bazı çalışmalarda SCC'li 115 hastadan 12'sinin (yüzde 10) daha önce parsiyel gastrektomili olduğu keşedildi(38). Bu, SCC'ye yatkınlık yaratan bozukluklar için ortak risk faktörlerinin ve sigara veya alkol gibi kısmi gastrektominin bir arada varlığını temsil edebilir. Başka bazı çalışmalarda ise, SCC ve AC riskinin önceki mide cerrahisinden etkilenmediğini gösterilmiştir(39).

6.Genetik Faktörler: Özofagus kanserinin (EC) ailesel etkenlere bağlı geçişi, Çin gibi yüksek riskli skuamöz hücreli karsinom (SCC) insidansı olan bölgelerde olmaktadır (40, 41). Barrett's özofagusunun (BE) ailesel geçişi de tarif edilmektedir (42, 43). Bunun ortak çevresel risk faktörlerini mi yoksa kalıtsal yatkınlığı mı temsil ettiği bilinmemektedir. Ailesel kümelenmeye ilişkin uyumsuz veriler, İsveç ve ABD dahil olmak üzere diğer bölgelerden gelen raporlarda gösterilmiştir. (44, 45). Bu nedenle, EC'nin patogeneğinde kalıtsal faktörlerin ne ölçüde yer aldığı belirsizliğini korumaktadır. Yapılan çoğu çalışma p53 mutasyonları, tümör supressor genleri, DNA onarımı ve sentezi, genomik stabilite ve apoptozis etrafında toplanmaktadır. Çoğu kanser türünde p53 mutasyonu ve alel kayıpları sık görülen anomalilerdir (46). Yapılan

bir çalışmada p53 mutasyonu özofagus kanserinin erken evrelerinde tespit edilmiştir. Çalışmada, multifokal özofagus kanserinde ana mekanizmanın özofagusun farklı bölgelerinde bağımsız somatik mutasyonların olduğunu belirtmişlerdir (47). Özofagus kanserli hastalarda %57 oranında p53 mutasyonu saptamışlardır. Aynı zamanda, p53 mutasyonunun özofagus kanserinde sağkalımı da olumsuz etkilediği gösterilmiştir. El ve ayaklarda hiperkeratozla karakterize otozomal dominant geçen tilozis'in özofagus kanseriyle ilişkili olduğu ispatlanmış genetik bir bozukluktur. Tilozis saptanan kişilerin %95'in hayatı boyunca kanser gelişme riski vardır(46).

7.Atrofik Gastrit : Atrofik gastrit ve mide atrofisine neden olan diğer nedenler, ortalama iki kat artmış SCC riski ile bağlantılıdır(48).

8.Human Papilloma Virüs (HPV): Özofagus kanseri ile Human Papilloma Virüs (HPV) arasındaki ilişki 20. Yüzyılın sonlarına doğru gösterilmiştir. HPV enfeksiyonları, SCC'nin patogenezinde yer almaktadır(49). HPV ile SCC arasındaki ilişkiyi araştıran 100'den fazla araştırmada HPV özellikle 16 ve 18 serotipleri üzerinde durulmuştur. Birkaç meta analiz, HPV ve SCC arasındaki ilişkiyi göstermeye yönelik çalışma yapıldı .66 vaka-kontrol çalışmasının sistematik bir incelemesi ve meta-analizi, HPV enfeksiyonu ile SCC arasında önemli bir ilişki olduğu tespit etmiştir.(özet olasılık oranı 3.32,% 95 CI 2.26-4.87) (50). Bununla beraber özofagus SCC'sinde HPV prevalansı sadece % 22,4 ve en sık gözlenen alt tip olan HPV-16'nın sadece % 11,4'tür. İlaveten ,dahil edilen çalışmalar arasında önemli heterojenlik görüldü. Bu çalışmalarda popülasyondaki farklılıklar ve HPV DNA saptama yöntemlerindeki değişkenlikle ancak

gösterilebilir. Araştırmacılar , HPV ve SCC arasındaki tespit etmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu düşünmüşlerdir.

9. Bifosfonatlar : Oral bifosfonatların kullanımı, piyasaya çıktıktan sonra gözlemlerde özofagus kanseri ile ilişkisi olduğu saptanmıştır(51). Fakat, bu potansiyel ilişkiyi değerlendirmek için kohort çalışmalarının ve meta-analizlerin sonuçları çelişkili göstermiştir. Mekanik olarak, ilaca bağlı eroziv özofajiti olan hastaların biyopsilerinde alendronata benzer kristalin materyal bulgusu ve özofajit iyileştikten sonra anormalliklerin devam etmesi karsinojen olabileceğini düşündürmüştür(52, 53). Bu gözlemlerin bir sonucu olarak, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Barrett özofagusu olan kişilerde oral bifosfonatların kullanılmasını engellemeye çalışmıştır(51).

10. Kötü ağız hijyeni : Bazı araştırmalarda, özellikle sigara ve alkol kullanımının önemli risk faktörleri olmadığı bölgelerde (Çin, İran, Keşmir)(54-56). Kötü ağız hijyeni ile SCC arasında bir ilişki olduğunu ön plana çıkarmıştır; ancak birkaç araştırma bu bağlantıyı desteklememiştir(57, 58).

11.Diğer Sebepler: Özofagus yassı hücreli kanseri gelişiminde; iyonize radyasyon öyküsü, Plummer-Vinson sendromu, çölyak hastalığı ve tiroid hastalıklarının da yol açabileceği düşünülmektedir(46).Özofagus yassı hücreli kanser özellikle meme kanseri sebebiyle RT alan hastalarda daha sık rastlanmıştır. Skuamöz hücreli özofagus kanseri riskini artırdığı düşünülen helicobakter pilori enfeksiyonu adenokanser riskini ise azalttığı düşünülmektedir(59).

2.3.2. Adenokarsinom için risk faktörleri

1.Barrett Metaplazisi: Özofagus adenokarsinomu için kanser öncesi durumlar arasında Barret metaplazisi yer almaktadır. Gastroözofajial reflü hastalığı çoğunda özofagus AC'leri, gastroözofageal reflü hastalığına (GERD) bağlı Barrett metaplazisinin olduğu bir yerde oluşmaktadır. Özofagus AC için bağımsız bir risk faktörü olarak kronik reflünün rolü iyi tanımlanmamıştır çünkü vakaların % 50'sinden fazlasında semptomatik GERD öyküsü yoktur(60). Risk, uzun zaman (> 20 yıl) ve şiddetli şikayetleri olan hastalar arasında en fazladır. (özofagus ve mide kardiaya AC için sırasıyla 43.5 ve 4.4). Bir çalışmada, en azından haftalık GÖRH semptomlarının özofagus AC ihtimalini 5 kat artırdığı, günlük semptomların ise ihtimalleri 7 kat artırdığı sonucuna varmıştır(61). Özofagus ve gastrik kardiya AC gelişme riskindeki artış, anti-reflü cerrahiden sonra da meydana geldiği görülmüştür(62, 63). BÖ'li hastalarda, AC olma riski, genel popülasyonun en az 30 kat arttığı düşünülmektedir, fakat Barret metaplazili hastalarda kansere yakalanma mutlak riski azdır (tahmini senelik kanser insidansı bir popülasyonda % 0.12- Danimarka merkezli çalışma(64). Yüksek dereceli displazi varlığında daha yüksektir. BÖ'li hastalar için displaziyi saptamak için endoskopik tarama önerilir.

2.Cinsiyet: Bazı batı toplumlarında erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 8 kat daha fazla adenokarsinom görülmüştür. Sebep olarak da kadınlarda bulunan östrodiol hormonunun özofagus kanser gelişimi üzerine koruyucu etkisi olduğu öne sürülmüştür. (60).

3.Kolesistektomi : İsveç'ten yapılan bir araştırmada, kolesistektomi ve özofagus AC arasında olası bir ilişki olduğunu öe sürmüştür.(standartlaştırılmış insidans oranı 1.3,%

95 CI 1.0-1.8)(65). Araştırmacılar, artan riskin, safra içeren reflü duodenal suyunun özofagus mukozasına yaptığı toksik etkisinden kaynaklandığını düşünmüştür.

4.Nitrozatif Stres : Diyet kaynaklarından oluşan nitrozo bileşiklerine maruz kalma, kanser ile bağlantılıdır. Bunun meydana gelebileceği mekanizmalar iyi açıklanamamıştır. Araştırmacıların verilerine göre in vitro modellere dayalı olarak EGJ'nin AC'sinin gelişimi için nitratdan yeni bir nitrozatif stres mekanizması öne sürölmüştür(66, 67). Tükürük nitritinin asidik mide suyu tarafından nitrik okside indirgenmesiyle EGJ'de ve BÖ içinde yüksek lüminal nitrik oksit konsantrasyonları oluşturur. Bir laboratuvar modeli, nitrik oksit üretimini ve kanserojen N-nitrozo maddelerinin üretildiği epitel bölmesine difüzyon olduğunu yaptığı çalışmada göstermiştir(68).

5.Artmış Özofagus Asidi Maruziyeti : Aşırı asit sekresyon durumları (Zollinger-Ellison sendromu gibi) veya GERD ile ilişkili diğer durumları (cerrahi miyotomi, alt özofagus sfinkterinin balon dilatasyonu veya skleroderma gibi) olan hastalar için yüksek riskli olduğu saptanmıştır . Özofagus AC proton pompa inhibitörlerinin uzun süre kullanılması, kronik GERD'nin bir sonucu olarak BÖ olan kişilerde kanser riskini düşürmediği görölmüştür(69).

6.Sigara Ve Tütün Kullanımı: Tütün tüketiminin özellikle beyaz ırktaki erkek kişilerde azalması ile akciğer kanseri sıklığı azalmasına rağmen özofagusun adenokarsinom sıklığında artış saptanmıştır. Buna göre adenokarsinoma için tütün kullanımının güçlü bir risk faktörü olmadığına işaret etmektedir (60). Sigara içmek özellikle Barrett özofagus vakalarında özofajiyal adeno kanser riskini arttırır(70, 71).

Özofagusta veya gastroözofajiyal bileşkede adenokanser gelişme riski sigara içenlerde kontrol grubuna kıyasla 2,08 kat fazla bulunmuştur(71).

7.İnsan Papilloma Virüsü (HPV) : HPV'nin özofagus AC gelişimine katkısı net kanıtlanamamıştır. Bazı araştırmalarda transkripsiyonel olarak aktif yüksek riskli HPV enfeksiyonu Barret displazisi ve AC ile ilişkilendirilmiştir(50, 72, 73). Ancak etiyolojik önemi tam olarak gösterilememiştir(74)

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut veriler, bir ilişkiyi doğrulamak için çok sınırlıdır(50, 75, 76) ve EAC'de viral enfeksiyon prevalansı, diğer virüsle ilişkili kanserlerle karşılaştırıldığında düşük (yüzde 13 ila 35) görünmektedir(50, 72)

8.Özofagus Sfinkter Basıncını Azaltan İlaçların Kullanımı: Kronik gastroözefajial reflü ile özofagus AC gelişimi arasındaki ilişki, alt özofagus sfinkterinin (AÖS) basıncını düşürdüğü ve dolayısıyla reflü için yatkın olduğu bilinen ilaçların birer risk teşkil ettiği düşünülmektedir. BÖ ve muhtemelen AC. Fakat bu bağlantının gücü henüz net gösterilememiştir. Yeni teşhis edilmiş AC'li 189 hastayı içeren bir vaka-kontrol denemesi, mide kardiya AC'li 262 hasta, 167 SCC'li hasta ve 820 popülasyon temelli kontrolle karşılaştırılma yapılmıştır(77), geçmişte LES'i gevşettiği bilinen ilaçların kullanımının olduğunu gösterdi. (nitrogliserin, antikolinerjikler, beta adrenerjik agonistler, aminofilin ve benzodiazepinler gibi) özofagus AC riski ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (> 5 yıl kullanım için olasılık oranı 3.8 [% 95 CI 2.2-6.4]). Sebep olarak bir ilişki varsayıldığında, 60 yaşından büyük erkeklerde meydana gelen özofagus AC'larının yaklaşık yüzde 10'unun bu ilaçların alımına bağlanabileceği öne sürülmüştür.

2.4. Özofagus Kanserlerinin Patolojisi

Özofagus kanserleri patolojik olarak çoğunlukla yassı hücreli kanser ve adenokanserdir. Az da olsa küçük hücreli kanser, malign melanom, adenoid kistik kanser (Cylindroma) pseudosarkom, karsinosarkom, lenfoma, ve metastatik kanserler de özofagus kanserleri içinde yer almaktadır(78, 79).

Skuamoz hücreli kanserler sıklıkla özofagusun 1/3 orta kısımda görülür(80). Erken dönemde lezyon ince yapıda olduğundan endoskopi esnasında saptanamayabilir(81). Bu sebeple klinik uygulamada genellikle kullanılmasa da Lugol iyodür çözeltisi erken dönem kanserlerin saptanmasını kolaylaştırır. Lugol çözeltisi, glikojen içeren normal yassı epitel tarafından boyanırken malign yassı hücreler, genellikle glikojenden içermedikleri için boya tutmazlar(82). İleri dönemdeki kanserler çevre dokuyu infiltre ettiklerinden dolayı ülser lezyon şeklinde görülürler. Yassı hücreli kanserde erken dönemde submukozaya invazyon genellikle olmaktadır. Özofagustaki lenfatik sistemin mukoza tabakasının hemen altında olması nedeniyle erken dönemde hızlı bir şekilde lokal lenf nodu invazyonu olmaktadır. Uzak metastaz olarak karaciğer, kemik ve akciğer tutulumu bazen de kemik iliği tutulumu görülebilmektedir(83).

Özofagus adenokarsinom etyolojisinde yer alan Barret özofagusu nedeni ile erken evrede adenokarsinom tanısı daha siktir(84). Kanserlerin çoğu özofagogastrik bileşkenin (EGJ) yakınında yer almakta ve endoskopik BÖ ile bağlantılıdır. BE'de

ortaya çıkan adenokarsinom bir ülser, bir nodül, değişmiş bir mukozal model veya görünür bir endoskopik anormallik olarak mevcut olmayabilir(85). BÖ ile bağlantılı olmayan erken AC, EGJ yakınındaki ülser, plak veya nodülden oluşmaktadır(86).

Adenokarsinom da yassı hücreli kanser gibi erken dönemde lenf nodu invazyonu ile seyreder ancak adenokarsinomda farklı olarak çölyak ve perihepatik lenf nodu invazyonu kanserin gastroözofageal bileşkedeki yakınlığı sebebiyle daha çok saptanmaktadır(87).

Özofagusun öbür kanserleri arasında nöroendokrin tümör, küçük hücreli özofagus karsinomu, leiomyosarkom, adenoid kistik karsinom, lenfoma, malign melanom ve kaposi sarkomu görülmektedir.

Nöroendokrin karsinomlar özofagus kanserleri içinde çok az görülmekle beraber bu grupta yer alan karsinoid tümörlerde mitoz nadiren görülebilir. Atipik karsinoid tümörler kötü seyirlidir ve nöroendokrin kanser olarak da sınıflandırılabilir(88). Hem tipik hem de atipik nöroendokrin kanserler uzak metastaz yapabilmekte ve ikisi de primer cerrahi rezeksiyonla tedavi sağlanabilmektedir (89).

Özofagus kanserlerinin %1'inden azını oluşturan özofagus nöroendokrin kanser yassı hücreli kanser veya adenokanser ile beraber görülebilmektedir. Nöroendokrin kanserlerde bazen kemoterapiye cevap verse de genellikle seyirleri agresiftir(90).

Leiomyosarkom; özofagusta nadiren ortaya çıkan, yavaş büyüyen malign kanserlerdir. Düz kas kökenli olup özofagusun düz kaslardan oluşan alt 2/3'lük

bölümünde yer alırlar . Leiomyosarkomlarda %35'e varan 5 senelik survey ile erken dönemde cerrahi tedavi uygulanması gerekmektedir(91).

Özofagusta lenfoma nadir olarak gözlenir; ancak AIDS'li hastalarda özofagusta lenfoma gelişiminde artış mevcuttur(92).

2.5. Özofagus Kanserlerinin Evrelemesi

Özofagus kanserlerinde evreleme en önemli prognostik faktördür. Doğru evreleme doğru tedaviyi sağlamaktadır. Evrelemede; tümör, lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı göz önünde bulundurulur.

Karakteristik olarak özofagus SCC ile ADC'nin iki farklı hastalık olduğu kabul edilir. 2013'de AJCC de özofagus kanseri evrelemesinde SCC ve ADC için iki farklı grup oluşturulmuş olsa da klinik pratikte histolojik alt tiplerin tedavi planlamadaki önemi hala tartışmalıdır.

Özofagus kanserinin evrelemesinde American Joint Committee on Cancer (AJCC)'in hazırladığı TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Özofagus kanserinde en uzun surveye sahip olgular, erken evrede tanı alan ve opere edilen olgulardır. . Bu sebeple cerrahi rezeksiyon yapılacak olguların seçiminde doğru evreleme daha çok önem arz etmektedir. Evreleme ile cerrahinin hastaya herhangi bir katkı sağlamayacağı olguların tespiti, morbidite ve mortalitenin azalmasını sağlayacaktır. Özofagus kanseri cerrahisinden uzun seneler morbidite ve mortalite oranının yüksek olması sebebiyle uzak durulmuştur. Son 20 senedir BT ve endoskopinin kullanımı ve son yıllarda PET-CT kullanıma girmesi ile metastatik olguların tespiti ve doğru evreleme yapmamızda büyük katkısı olmuştur.

T (Tümörün İnvazyon Derinliği): Kanserin özofagusun mukoza, submukoza, müskülaris propria ve adventisya tabakalarına tutulumuna bağlı yapılan evrelemedir. Cerrahi olarak rezektabilite durumu kanserin çevre yapılara olan invazyonun derecesine göre şekillenir.

N (Lenf Bezi Tutulumu): Özofagusun primer kanserinin drene olduğu lenf nodları veya bölgesel lenf nodları olarak adlandırılır ve NCCN yeni evreleme sisteminde N kategorisinde metastatik lenf nodu sayısı drene olduğu lenf nodundan daha önem arz etmiştir.

M (Uzak Metastaz): komşuluk ve bölgesel olmayan lenf nodlarına yayılım uzak metastaz olarak kabul edilir ve özofagus kanserinde en sık karaciğer metastazına rastlanılır.



Tablo 1.Özofagus kanserinde TNM evrelemesi(93).

Primer tümör (T),		Skvamöz hücreli karsinom ve Adenokarsinom
T kategorisi	T kriterleri	
TX	Primer tümörün saptanamaması veya değerlendirilmemiş olması	
T0	Tümör bulgusu yok	
Tis	Yüksek grad displazi	
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submüksayı invaze etmiş	
T1a	lamina propria veya muskularis mukozayı invaze etmiş	
T1b	mukoza invazyonu	
T2	muskularis propria invazyonu	
T3	adventisya invazyonu	
T4	komşu organ ve doku invazyonu	
T4a	Rezektabil tümör: plevra, diaphragma, perikard, İnvazyonu	
T4b	Anrezektabil tümör: aort, vertebra ve trakea gibi komşu organ ve dokuları invaze etmesi	

Bölgesel Lenf Bezleri (N)

N kategorisi

N kriterleri

NX	Rejyonel lenf bezlerinin belirlenememiş veya Değerlendirilememiş olması
N0	Rejyonel lenf bezi metastazı yok
N1	1-2 bölgesel lenf bezi metastazı var
N2	3-6 bölgesel lenf bezi metastazı var
N3	veya daha fazla bölgesel lenf bezi metastazı var

Tablo 1 (devamı). Özofagus kanserinde TNM evrelemesi(93).

Uzak Metastaz (M)

M kategorisi

M kriterleri

M0	Uzak metastaz mevcut değil
M1	Uzak metastaz mevcut

Adenokarsinom G Kategorisi

GX	Farklılaşma değerlendirilememiş
G1	İyi diferansiye.
G2	Orta derece diferansiye.
G3	Kötü diferansiye.

Skvamöz hücreli kanser G Kategorisi

GX	Farklılaşma değerlendirilemez
G1	İyi diferansiye.
G2	Orta derece diferansiye.
G3	Kötü diferansiye.

Klinik Evreleme (c TNM): Özofagus kanserinde tedavisinde klinik evre en önemli kriter olup sıklıkla histopatolojik veriler olmadan radyolojik verilere dayanarak yapılmaktadır (Tablo 2)(93).

Tablo 2. Özofagus kanserinde klinik evreleme (cTNM).

cT		cN	cM
Skvamöz hücre karsinom			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0-1	M0
II	T2	N0-1	M0
	T3	N0	M0
III	T3	N1	M0

	T1-3	N2	M0
IVA	T4	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	n0-3	M1

Adenokarsinom

0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0
	T3-4a	N0-1	M0
IVA	T1-4a	N2	M0
	T4b	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1

Patolojik Evreleme (pTNM): NCCN 8 TNM evrelemesinde adenokarsinom evre alt grupları 10'a çıkarılmış olup p Evre 0'da sadece yüksek grade displaziye yer verilmiştir (Tablo 3)(93).

Tablo 3. Özofagus kanserinde patolojik evreleme (pTNM).

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

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

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

IVA	T4a	N2	M0	Hiç
	T4b	N0-2	M0	Hiç
	T1-4	N3	M0	Hiç
	T1-4	N0-3	M1	Hiç

Neoadjuvant Tedavi Sonrası Evreleme (yp TNM): Neoadjuvant Kemoterapi / Kemoradyoterapi (KT/KRT) sonrasında yapılan cerrahi rezeksiyonlarda sağkalım oranlarının artması 8. Evrelemede ayrı bir evrelemenin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Bu evrelemede grade evrelemeye dahil edilmemiş, gruplara her iki histolojik tip için de benzer oluşturulmuştur (Tablo 4) (93).

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

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

X, tanımlanmadı.

2.6. Özofagus Kanserinde Klinik

Özofagus kanseri genellikle 6-7. Dekatta tesbit edilmektedir. Hastaların büyük bir bölümünde sigara ve alkol öyküsü mevcuttur. Klinik tablo, tümörün kendi etkisi, hastalığın bölgesel ve uzak metastaz nedeni ile oluşan bulguları ve paraneoplastik sendromlar ile kendini gösterir.

Sıklıkla ilk başvuru şikayeti, %80- oranında disfajidir. Disfaji Yunanca'da yutmada zorluk, düzensizlik anlamlarında kullanılmaktadır. Hastaların büyük bir kısmı gıdaların takıldığından, asılı kaldığından ya da ileri gitmediğini söylerler.

Özofagusun peristaltik kasılma hareketleri, sıvı ve katı besinlerin 10 saniye içerisinde mideye ulaşmasını sağlamaktadır. Erken dönem kanserlerde özofagus duvarındaki kas hareketlerinde oluşan koordinasyon bozukluğu ve/veya ileri dönemde özofagusun mekanik daralması ile besinlerin mideye doğru ilerlemesi gecikebilmektedir. Şikayetler lümenin darlığı, eşlik eden özofajit ve besin türüne göre değişebilmektedir (94).

Özofagusun serozası olmadığından radyal distansiyona izin verir ve tümörün hızlı büyümesine rağmen, disfaji lümenin %80-90'ı tıkanana kadar bulgu vermeyebilir(95). Teşhis konulduğunda sıklıkla hastalık ileri dönemdedir(96). Özofagus kanseri kronik ve progresif disfajiye sebep olabilmektedir. Başlangıçta yutma sırasında takılma hissi katı besinler şeklinde iken, çiğnenmiş sebzeleri, yarı-katı besinleri yutamama ve sonunda sıvıların geçemediği darlık devam etmektedir. Disfaji şiddeti şikayetin şiddetine göre derecelendirilmiştir. (Tablo 2)(97).

Progresif ve ısrarlı disfaji primer teşhis konulana kadar özofagus kanserinin bir bulgusu olarak kabul edilmelidir. Disfajinin önce katı besinlerle oluşması ve ısrarcı olması özofagus kanserinin motilite bozuklukları ve özofageal webler ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Gastroözofageal reflü hastalığında (GERD) distal özofagusta benign darlıklar olabilir ve özofagus kanserine benzer şekilde semptomlar gösterebilir. Hastaların ileri yaşlı olması, progresif ve hızlı ilerleyen disfajinin bulunması ve kilo kaybının olması özofagus kanserini düşündürmelidir(98).



Tablo 5.Özofagus kanserinde en sık rastlanan şikayet ve semptomlar(101).

<p>Tümörün Lokal Etkilerinden Kaynaklanan Semptomlar</p>
<ul style="list-style-type: none">• Disfaji• Odinofaji• Kilo kaybı• Regürjitasyon• Üst GIS kanaması • Öksürük
<p>Çevre Dokuya Yayılımdan Kaynaklanan Semptomlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Özofagotrakeal fistül –öksürük• Frenik sinir tutulumuna bağlı hıçkırık• Rekürren larengeal sinir tutulumuna bağlı ses kısıklığı
<p>Lokal yayılıma bağlı ağrı Uzak Metastazlardan Kaynaklanan Semptomlar</p>
<ul style="list-style-type: none">• Karaciğer, Akciğer, kemik ve santral sinir sistemi tutulumu bulguları <p>Paraneoplastik Sendrom Bulguları</p> <ul style="list-style-type: none">• En sık hiperkalsemi

Tablo 6.Disfaji skoru(101).

Disfaji Skoru

0	Normal yutulabilir
1	Bazı katı gıdaları yutulabilir
2	Yarı-katı gıdalar yutulabilir
3	Yalnızca sıvılar gıdalar yutulabilir
4	Tükrük dahil tam yutamama durumu

Özofagus çapı yetişkinlerde 40 mm'ye kadar genişleme olabilmektedir. Normal fonksiyonel çapı 25 mm'nin altında olmadıkça disfaji bulguları vermeyebilir,fakat 13 mm veya daha altına düşünce hemen daima disfaji semptom vermektedir(95). Tekrarlayan yutmalar, omuzları geriye atma, kolları başın üzerine kaldırma ve valsalva gibi farklı manevralarla hastalar disfajiyi ifade etmeye çalışırlar(94).

İkinci sıklıkta en çok izlenen semptom, özofagus kanserli hastaların yarısından çoğunda gözlenen kilo kaybının olmasıdır(99). Kilo kaybı, kanserin gerek yıkıcı ve gerekse tıkayıcı etkisi nedeniyle daha çok görülmektedir. Disfajiye bağlı kilo kaybı çoğunlukla ekonomik düzeyi düşük, yassı hücreli özofagus kanserli hastaların %90'ında rastlanmaktadır. Özofagusun adenokanserli hastalar ise orta ve üst sosyoekonomik

düzeyde, kilolu obez hastalar olma yönünde olup semptomatik veya tedavi edilmiş gastroözofageal reflü hastalığı bu hastalarda daha çok rastlanmaktadır(100). Larengofarengeal reflüye ikincil olarak kronik öksürük, Barret özofagusu olgularında malignleşmenin ilk göstergesi olabilir(101).

Göğüs ağrısı çoğunlukla şikayet olarak olabilmektedir. Çoğunlukla tıkanıklığın yukarıdaki özofageal kasılmalardan, tümöral ülserasyonlardan, tümörün spinal kord veya aorta gibi mediastinal yapılara direk invaze etmesinden dolayı meydana gelebilir (99).

Sternum arkasında yutma esnasında gelişen künt bir ağrı olarak söylenebileceği gibi, sırta yayılan ve tükürüğünü bile yutmaya engel olan bıçak batar tarzda bir ağrı da olarak da söylenebilmektedir. Odinofaji özofagus mukozasındaki inflamasyon sebebiyle olmaktadır. Kostik özofajit, ilaca bağlı özofajit, radyasyon hasarı ve enfeksiyöz durumlar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalı fakat bu durumlarda disfajiden çok ağrı ön plana çıkmaktadır. Yapılan bir araştırmada şikayetlerini inceledikleri hastaların üçte birinde, en az 48 saat süren hıçkırık şikayeti olduğunu gözlemişlerdir. Literatürde üzerinde az durulmuş olan bu şikayetin tümörün direk etkisi, tümör proksimalindeki özofagustaki genişlemeye bağlı gelişen basınç artışı tarafından uyarılan refleks hareketi veya özofagus motilitesindeki bozulmaya bağlı olabileceğini söylemişlerdir(102).

Regürjitasyon ve kusma, rekürren larengeal paralizisine bağlı ses kısıklığı, trakeobronşial ağacın invazyonuna bağlı öksürük, özofagotrakeal fistül ile beraber veya beraber olmadan aspirasyon pnömonisi, kanlı kusma ve melena, frenik sinir felcine bağlı diafragma evantrasyonu, Vena Cava Superior sendromu, malign plevral efüzyon,

servikal veya supraklaviküler lenfadenopatiler özofagus kanseri seyrinde olabilecek semptom ve bulgulardır(103-105).

Tümörün PTH taklit eden aktivitesi ya da kemik metastazlarında dolayı hiperkalsemi olabilir. Çoğunlukla yassı hücreli özofagus kanserinde gözlenebilen bu durum sık görülmemekle birlikte, kötü prognoz işareti olabileceği düşünülmüştür(106). Özofagus kanserli hastalarda çoğunlukla gizli kanamaya bağlı demir eksikliği anemisi olabilmektedir. Aorta veya diğer ana damarlara tutulumuna bağlı masif kanama görülebilir(103). Bazı araştırmalarda üst gastrointestinal sistem (GIS) kanserlerinde gözlenen disfaji, kilo kaybı, GIS kanaması, anemi ve kusma semptomları ve bulgularını “alarm semptomları” olarak değerlendirmiş ve bu şikayetlerin olduğu hastalarda malignite saptanması ihtimalinin 5-6 kat daha fazla olduğunu söylemişlerdir . Bununla beraber üst GIS kanserli hastaların %25’inde alarm semptomların görülmediği gösterilmiştir(107). Ancak bazı yapılan araştırmalarda alarm semptomların malignite varlığını göstermedeki sensitivitesinin %20-40 düzeyinde olduğunu saptamışlardır(108).

Özofagus kanserli hastalarda tüm belirtiler içinde, hayat kalitesini direkt etkiyle göz önüne alındığında en çok düşüren disfajidir. Buna rağmen yutma güçlüğü semptomu olan özellikle genç hastaların doktora başvurma ihtimalleri hala azdır(109). Genç hastaların üçte 1/3’ünde, teşhis konulmadan uzun bir süre boyunca, özellikle GERD hastalığı kaynaklı olmak üzere semptomlarının olduğu fakat doktora başvurunun yine de geç olduğu gösterilmiştir(110).

2.7. Özofagus Kanserinde Tanı

Özofagus kanserleri erken dönemde şikayet göstermeyip ilerleyen dönemde lümenin tıkanmaya başlamasıyla disfaji semptomu meydana getirir. Özofagus kanseri şüphesi olması durumunda başlıca yapılacak işlemler;

- **Öykü Ve Fizik Muayene:** Özofagus kanseri hastaları erken dönemde belirgin bir şikayet görülmediğinden eğer insidental olarak endoskopide görülmemiş ise kanserin lümeni beslenmeyi bozacak kadar tıkaması gelişen disfaji ile hastaneye başvuruda bulunurlar. Bu hastalarda disfaji olması hastalığın ilerlediğini gösterir. Öykü kısmında önceden sıvı besinlere karşı gelişen disfaji sonrasında ise katı besinlere karşı da gelişen paradoksal disfaji de olabilmektedir.

Hastalar ilk dönemlerde katı besinlere karşı olan disfajiyi gıdayı çok çiğneyerek yendiklerini söylerler. Hastalarda öykü kısmında etyolojik faktörler de sorulur. Kilo kaybı başvuru esnasında %30 hastada görülebilmektedir. Besinlerin takılması hissi kritik semptomdur. Fizik muayenede hasta ileri dönemde başvurmuş ise hastada zayıflık, lenfadenopati ve hepatomegali olabilir. Mevcut bu 3 fizik muayene bulgusu hastalığın kötü prognozuna sahip olduğunu gösterir. Hastalık diğer sistem organlarını etkilemeye başlamış ise perküsyon ve palpasyonda plevral efüzyon pnömöni fistül ve akciğer apsesine bağlı bulgular da saptanabilir. Hastalık tümör laringeal sinir tutulumu yapmış ise ses kısıklığı saptanabilir ve bu durum indirek laringoskopi ile tespit edilebilir(111-114)

- **Tam kan sayımı, detaylı biyokimya:** Hastalığın seyri esnasında kanamaya bağlı demir eksikliği anemisi, disfaji nedeni ile serum albümin düşüklüğü sık rastlanılabilmektedir. Metastazlara bağlı ALP seviyelerinde artış ve bilirubin düzeyinde hafif artış ve bazı vakalarda (%15-30) hiperkalsemi görülebilmektedir. Özofagus kanserine spesifik herhangi bir tümör markırı tespit edilememiştir.
- **Akciğer Grafisi:** Genelde lezyonun kendisine ait bir bulgu yoktur. Özofagus kanserinin seyri esnasında akciğer metastazı sık görülür. Ayrıca tümörün gıda geçişine engel olması sebebiyle aspirasyon pnömonisi, fistül, abse veya perforasyon da saptanabilir. Çekilen grafide azigo-özofageal hatta yana kayma, mediastende genişleme, özofagusta hava sıvı seviyeleri, retro-trakeal hattın belirginleşmesi ve trakeanın yer değiştirmesi görülebilir.
- **Çift kontrastlı özofagografi:** Bu radyolojik yöntemde oral baryum sülfat kullanılır. Özofagus mukozası, konturu ve aynı zamanda özofagus fonksiyonları tetkik edilebilir. İki şekilde yapılmaktadır. Tek kontrastlı grafide özofagus hareket bozuklukları ve özofagusa dıştan bası yapan lezyonlar değerlendirilir. Çift kontrastlı ise hareket bozuklukları dışında özofagusun primer hastalıkları incelenir(115). Çift kontrastlı grafide lokal görülen düzensizlik veya nodüller saptanabilir. İler dönem kanserlerde ise dolum defekti, düzensiz lümen tıkanıklık, proksimalde dilatasyon, omuz işareti ve yumuşak doku lezyonları saptanabilir(116).
- **Endoskopi Ve Biyopsi :** Endoskopi özofagus tümörlerinin tanısında gold standarttır. Özofagus tümöründen şüphelenilen bütün hastalarda tercih

edilmesi gereken ilk tanısıl prosedürdür. Sadece teşhis için değil ek olarak cerrahi operasyonun planlama aşamasında da yardım eder. Erken dönem özofagus tümörleri endoskopik görünümü yüzeysel eroziv ülser, kabarık bir plak, mukozadaki "kırmızı noktalama"larla belirlenen konjestif lezyon ve küçük bir polipoid kitle olarak da görünebilir(117). Endoskopi esnasında %1-2'lik lügol solüsyonu ile boyama, tümöral lezyonları ve lezyonların yaygınlığının gösterilmesinde yardımcı olur. %1-2'lik Lügol solüsyonu ile normal mukoza siyah-kahverengi bir görünürken malign bölge boya tutmamaktadır. Endoskopi inoperabl hastalarda semptomatik tedavi amacıyla kanserin sebep olduğu lümen dilatasyonu, lümene stent yerleştirilmesi (118), tümörün lazerle veya bipolar elektrik akımı (119) ile yakılması gibi işlemlerde de kullanılabilir. Endoskopik biyopsinin duyarlılığı ise alınan örneğin sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır.

- **Bilgisayarlı Tomografi:** BT özofagus tümörlerinde elzem radyolojik yöntemlerinden biridir. Kitlenin değerlendirilmesi ve evrelemesinde standarttır. Lezyonun aort ile ilişkisi, lenfatiklerin durumu, özofagus duvarının durumu, metastazlar, invazyon gibi tedavi ve takip kriterleri BT ile tespit edebilir. BT büyük lenf nodlarını gösterebilse de çölyak lenf nodlarının tespitinde yetersiz kalabilmektedir. Tümörün derinliğinin tespitinde ise değeri çok daha düşüktür ve bu gayeyle yapılan bir araştırmadaki sensitivitesi %42 bulunmuştur. Tomografinin dezavantajı da küçük peritoneal metastazlarda yeterince sensitif olmamasıdır(120).

- **18 FDG-PET:** Kitleye bağlı yapısal değişiklikler oluşmadan önce erken dönem kanseri gösterebildiği gibi malign hastalık ekartasyonuna katkı da sağlamaktadır(121). Uzak metastaz taramasında PET-CT, tomografiden üstün olduğu için pre-op evrelemede tomografinin yerini almıştır. PET-CT'nin pre-op evrelemeye dahil edilmesi ile %20 hastada gereksiz cerrahiye engel olmuştur (122).
- **Endoskopik ultrasonografi (EUS):** EUS özofagus duvarı(T) ve komşu organlarla bağlantısının değerlendirilmesinde ve metastatik mediastinal lenf nodlarının tespitinde CT'den daha üstündür(123). Erken dönem hastalığı en iyi EUS ile gösterir . EUS' da kanserli doku düzensiz sınırlı hipoekoik bir lezyon görünür. EUS'un kanser derinlik derecesini belirlemede ki doğruluk oranının %90, lenf bezi tutulumunun gösterilmesinde ki doğruluk oranının %85 olduğunu gösterilmiştir37. EUS'un dezavantajlarından biri ise inflamasyon ile infiltratif kanserlerin ayırımını zor yapmasıdır(124, 125). Günümüzde lokoregional evrelemede EUS daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Lokoregional lenf nodunu doğru tespit etme hassasiyeti %90 olan EUS, tomografi, MR ve PET- CT' den daha başarılıdır. Çok erken dönemde ise EUS' un evreleme hassasiyeti düşük (%67) olsa da özofagus kanseri evrelemesinde EUS' un standart olarak kabul görmüştür. EUS, neoadjuvan KRT (neoKRT) veya KT (neoKT) sonrası yeniden evreleme amaçlı da kullanılmış fakat bu endikasyondaki duyarlılığı primer evreleme ile karşılaştırıldığında daha düşüktür.

2.8. Özofagus Kanserinde Tedavi

Özofagus tümöründe tedavi kemoterapi, radyoterapi veya cerrahi tedavilerin birlikte kullanılmasından oluşmaktadır. Tedavi seçiminde hastalığın evresi, uzak organ metastazının olması, hastanın yaşı ve genel durumu gibi çoğu etken rol oynamaktadır. Hastalarda cerrahi tedavinin veya kemoradyoterapinin kür sağlanamayacağı durumlarda tedavilerin birlikte kullanımı düşünülebilmektedir. Özofagus tümöründe kanserin yeri ve büyüklüğüne bağlı olarak disfaji olması durumunda semptomatik tedavi kürden daha önem arz edebilmektedir.

Cerrahi tedavi seçiminde kanserin tam olarak yeri önemlidir. Özofagus 1/3 alt kısmındaki kanserlerin cerrahi tedavide tam tedavi olma şansları daha yüksektir. Kanser yeri dışında invazyon derinliği ve büyüklüğü cerrahi tedavi seçimini etkileyen diğer sebepler arasındadır. Çevre dokuya invazyon derinliği ve metastatik özofagus tümörü varlığında cerrahi tedavi yerine diğer tedavi türleri tedavi seçenekleri arasındadır.

Özofagus tümöründe tedaviyi belirleyen diğer faktörler arasında hastanın yaşı ve genel durumunu da rol oynamaktadır. Yaşlı ve zayıf hastalarda cerrahi tedavi ve radyoterapinin morbidite ve mortalite oranı yüksektir. Hastada var olan diğer sistemik hastalıklar da tedavi sürecini değiştirebilmektedir.

2.8.1. Evreye Spesifik Tedavi

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) tavsiyelerine göre high grade displazi, T1a ve T1b kanserler için endoskopik tedavi seçeneklerinden biri (endoskopik mukozal rezeksiyon, endoskopik submukozal diseksiyon ve / veya ablasyon) tercih

edilmelidir; fakat yaygın yerleşimli high grade displazilerde endoskopik rezeksiyon sonrası rezidüel doku varlığında ablasyon tedavisi yapılabilir.

Nodüler ve geniş yer tutan high grade displazilerde ve pT1a özofagus adenokarsinomlu hastalarda endoskopik rezeksiyonun yanı sıra özofajektomi de bir tedavi seçeneğidir. Özofajektomi tedavisinde trans-torakik, trans-hiatal veya minimal invaziv bir tedavi yaklaşımı kullanılabilir ve mide rekonstrüksiyonu tercih edilmektedir. Bu hastalarda ameliyat sonrası beslenme için jejunostomi veya ileostomi açılması önerilmektedir.

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

Yassı hücreli özofagus kanserinde (servikal yerleşimli tümörler hariç) lenf bezi pozitif T1b ve lokal ileri rezektabl kanserlerde (T2-T4a, herhangi bir rejyonel lenf bezi tutulumu pozitif) birincil tedavi seçenekleri preoperatif kemoradyoterapi veya özofajektomidir. Servikal yerleşimli yassı hücreli lenf bezi pozitif T1b özofagus tümöründe ise definitive kemoradyoterapi tercih edilmelidir.

Özofagus AK lenf bezi pozitif T1b, ve lokal ileri rezektabl kanserlerde (T2-T4a, herhangi bir rejyonel N) ise preoperatif kemoradyoterapi tercih edilirken definitive kemoradyoterapi sadece cerrahi şansı olmayan hastalar için bir tedavi seçeneğidir.

Neoadjuvan tedavi almamış ve rezidüel doku kalmamış özofagus AK'li hastalarda postoperatif floropirimidin bazlı kemoradyoterapi kullanımı tercih edilmelidir. Benzer tedavi T1s, T3-T4 kanserleri, lenf bezi pozitif T1-T2 kanserleri ve yüksek riskli T2, N0 kanserleri olan vakalar için de kullanılabilir.

Cerrahi tedavi seçeneği olmayan bütün T4b vakalarda ise definitif kemoradyoterapi kullanılmalıdır(126).

2.8.2. Cerrahi Tedavi

Özofagus cerrahisi yüksek mortalite ve morbidite ihtimaline rağmen tam tedavi ve iyi bir semptomatik tedavi ile uzun survey sağlayan yegane yöntem olması sebebiyle kontrendikasyon yoksa en iyi tedavi şeklidir(127, 128).

Özofagus tümörlerinin cerrahi tedavisi radikal ya da semptomatik olmak üzere 2 şekilde yapılmaktadır. Radikal cerrahi, kanserin tümünün çıkarılması ile kürabiliteyi amaçlamaktadır. Bu tür cerrahi tedavilerde kürabilite olmasa bile rejyonel nüks oluşumu riski çok düşüktür ve hastalar çoğunlukla uzun bir surveye sahip olurlar. semptomatik cerrahi girişimlerinde ise tam tedavi ihtimali olmayıp, oral ya da enteral beslenmeyle surveyi uzatmayı sağlayan cerrahi girişimlerdir(127, 128).

Özofagus tümör evrelemesinde T1N0M0 VE T2N0M0 olgularda başlangıç tedavisi olarak T1a da endoskopik mukozal rezeksiyon önerilse de özofajektomi tercih edilebilmektedir(129).

Özofagus tümöründe cerrahi tedavi girişimi, genel durumu iyi olan, tümörün tüm olarak çıkarılmasına olanak sağlayan ve uzak organ yayılımı olmayan bütün vakalarda ilk tercih edilmesi gereken tedavi seçeneğidir. Kanserinin çevre doku ve organlara direk invazyonu olan T4 tümörlerde bile invazyon perikard ve diyafragma gibi rezeksiyonu olabilecek organlarda ise bu vakalarda da cerrahi rezeksiyonu önermektedir(130).

Cerrahi tedavide, kanserin perforasyonu, trakeoözofageal fistül, trakea invazyonu, aorta ve kalp invazyonu , uzak organ tutulumu direkt inoperabilite kriterleridir. Genel durumun kötü olması, böbrek, karaciğer ve kardiyak fonksiyonların ileri derecede bozuk olması ise cerrahi için kontrendikasyon oluşturur (127).

Özofagusun cerrahisi çok farklı şekillerde yapılabilmektedir. Cerrahi rezeksiyonun şeklinin seçimi kanserin lokalizasyonu, evresi, kanserli özofagus segmentinin uzunluğu, yaş, ko-morbiditeler, daha önce geçirilmiş gastrointestinal cerrahilere bağlıdır. Özofagusun submukoza tabakasında lenfatik drenajın çok olması, anastomoz hattındaki nüksün başlıca sebebidir. Submukozal infiltrasyonu olan kanserlerin 4-6 cm uzağa kadar yayılması bilinen bir özelliktir; bu sebeple rezeksiyonlarda olabildiğince kansere en az 7-10 cm uzakta güvenli sınır bırakılarak cerrahi rezeksiyonu yapmak gerekmektedir. Yöntem ne olursa olsun tümünde esas prensip kanserli özofagusun yeterli genişlikte çıkartılması, lenf bezi diseksiyonu ve hasta için en uygun yöntemle rekonstrüksiyondur(127, 128, 130, 131). Diğer kanserlerde olduğu gibi özofagus kanserlerinde de lenf bezi diseksiyonu uygulaması tedavi esaslarından biri olarak kabul edilmektedir. Özofagus tümörlerinde lenf bezi diseksiyonunun 3 farklı amaçlı tedavi endikasyonu planlanmaktadır. Diagnostik, lokal rekürrensın önlenmesi ve prognozun daha iyi olması için yapılmaktadır.

Cerrahi rezeksiyon sonrasında ortalama %40 hastada komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Çoğunlukla atelektazi, plevral efüzyon ve pnömoni gibi solunum yolu komplikasyonları ve kardiyak aritmiler, miyokard enfarktüsü gibi kardiyak komplikasyonlar olabilmektedir. Az görülmekle birlikte ise septik komplikasyonlar da meydana gelebilmektedir(132).

2.8.3. Primer Radyoterapi

Radyoterapi tedavisi; operasyon öncesi kanser boyutlarının küçültülmesi için neoadjuvan tedavi olarak ve operasyon sonrası kalan dokuyu yok etmek için adjuvan bir tedavi yöntemi olarak da kullanılabilir. Özofagus tümörlü olgularda genellikle gözlenen disfaji, hemoraji ya da odinofaji gibi şikayetleri azaltmak için de radyoterapi semptomatik bir tedavi yöntemi olarak uygulanabilir.

Primer radyoterapi geçmişte özofagus tümörlü olgularda tümörün yerel kontrolü için tercih edilen bir tedavi şekli olmasına karşın yan etki riski mevcuttur. Günümüzde var olan teknoloji yöntemleriyle geliştirilen radyasyon teknikleri sayesinde daha önceki var olan radyoterapinin yan etki profili en aza indirilmiştir. Geliştirilen radyasyon tekniklerinin başarısı özofagus yassı hücreli kanser tanısı alan olgulardan oluşan bir araştırmada çalışılmıştır. 269 olgudan oluşan bu araştırmada cerrahi operasyon tedavisinin primer radyoterapi ile arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır(133).

Yalnız başına kullanılan radyoterapinin preoperatif ve postoperatif fayda gösterdiği saptanmamıştır bunun için radyoterapi kombine tedavilerde tercih edilmektedir(134).

Evre IVb özofagus tümörlü olgularda özofagus lümeninde darlık olması durumunda semptomatik radyoterapi bir tedavi seçeneğidir. Radyoterapi yalnızca postoperatif rezidü lezyonları olan ve tedavi edilmeyen hastalarda değil, aynı zamanda uzak organ metastazı olmayan postoperatif nüks olan olgularda da kullanılabilir.

2.8.4. Primer Kemoterapi

Özofagus tümörlerinde yaygın lenf drenaj yolları ve semptomsuz olarak geçen zaman, lenfatik metastaz ihtimalini arttırmaktadır. T1 tümörlerde bile %30 oranında lenf bezi metastazı olabilmektedir. Bu nedenlerle vakalarda iyi ve uzun surveye ulaşabilmek maksadı ile neo-adjuvan tedavi protokolleri oluşturulmuştur. Neo-adjuvan KT; cerrahi rezeksiyon ihtimalini yükseltmek, lokal hastalık kontrolü sağlamak ve mikrometastaz eradikasyonu yararları arasındadır. Çeşitli çalışmalarda preoperatif olarak verilen KT'nin surveyi arttırdığı görülmüştür(135, 136).

Kemoterapi, özofagus kanseri için tek etkili tedavi yöntemi değildir. Tek ajanlı KT ile %15–20, Sisplatin ile beraber kullanılan kemoterapi rejimlerinde %30–50 oranında yanıt verdiği görülmüştür. Fakat, bunların çok azı küratiftir ve median surveye sırasıyla 2-5 ay ve 7 aydır. Kemoterapide histolojik alt tipler arasında uzun dönemli takiplerde belirli bir fark saptanmamıştır(2).

KT'de sisplatin, 5-FU, bleomisin, taxol, mitomisin, metotraxate gibi ajanlar beraber kullanılarak, paklitaxel ise tek ajan olarak kullanılmaktadır. Özofagus tümörlerinde birinci basamak kemoterapi için çoğunlukla platin ajan içeren iki ilaçlı sitotoksik kombinasyonlar kullanılmaktadır. En çok kullanılan KT rejimi sisplatin (75-100mg/m²) ve 5-FU (750-1000mg/m²) tedavi protokolüdür(137-139). 2.basamak ve sonraki tedavi seçeneklerinde HER2'yi over eksprese eden metastatik özofagus adenokarsinom için vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) reseptörünü veya trastuzumabı hedeflemek için tek ajanlar (örn. Taksanlar) veya moleküler tedavi tercih edilebilir(140).

Kemoterapinin cerrahi rezeksiyon sonrası yalnız başına adjuvant tedavide verilmesinin surveye olumlu etkisi gösterilememiştir.(139) Cerrahi rezeksiyon öncesi KT uygulanmasının survey üzerine etkisini inceleyen faz III iki araştırma yapılmıştır. Kuzey Amerika araştırma grup'unun (2) yaptığı araştırmada fark bulunmamasına rağmen, İngiliz çalışma Grup'unun(150) çalışmasında, surveyde anlamlı fark saptanmıştır.

Kemoterapiler yalnız başına özofagus tümörlerinde küratif değildir, kür amaçlı kullanımlarda radyoterapi ile birlikte kullanımı daha çok tercih edilen bir tedavi yöntemidir.

Tek ajanlı kemoterapi ileri evre hastalık varlığında %15-20 kısa süreli yanıt verirken kombine tedavide yanıt oranı %15-80'e çıkmıştır.

2.8.5. Primer Kemoradyoterapi

Özofagus tümörlerinde tedaviyi belirlerken evreleme önemli olup; erken evrelerde yalnız başına cerrahi rezeksiyon ile tedavi yapılırken, lokal ileri evre kanserlerde kemoterapi, radyoterapi veya cerrahi rezeksiyon tedavi seçeneklerinin birlikte kullanımı daha sık kullanılmaktadır.

Cerrahi rezeksiyon öncesi kemoterapi ve radyoterapinin amacı, kanserin boyutunu küçültmek, küratif rezeksiyon olasılığını yükseltmek ve uzak metastaz riskini ortadan kaldırmayı amaçlamaktadır. Neoadjuvan KRT'nin ardından cerrahi rezeksiyon yapılması en iyi surveyleri verdiği için çoğu merkezde tercih edilen tedavi protokolü olmuştur(141).

Neoadjuvan kemoradyoterapi, yalnızca lokal terapi veya cerrahi rezeksiyondan daha iyi survey ile bağlantılı olduğu saptanmıştır(142).

Neoadjuvan tedavi, radyoterapi (ortalama 45 Gy) ve sisplatin ve 5-FU ile kemoterapiden meydana gelmektedir. Radyoterapi kanser bölgesinde lokal olarak etki ederken, kemoterapi yayılmış olan kanserli hücreler üzerinde etki göstermektedir. Bu kombinasyon sıklıkla 45 günlük bir zaman boyunca beraber uygulanmakta olup ; özofagusun cerrahi rezeksiyonu ortalama 4 hafta sonra yapılmaktadır(140).

Servikal yerleşimli özofagus kanserleri daha sıklıkla yassı hücreli kanser alt tipidir ve cerrahi rezeksiyon girişimi total larenjektomiye de içerecek şekilde hayat kalitesini de etkileyen zor bir tedavi modalitesi olması sebebiyle primer KRT daha sık uygulanmaktadır.

Torasik yerleşimli özofagus kanserlerinde kombine tedavi iyi seçilmiş vakalarda genel survey oranlarındaki düzelme göz önünde bulundurularak ilk tercih edilen tedavi modalitesidir.

Özofagus alt uç kanserleri daha çok adenokarsinom alt tip histolojisinde olup ÖAK vakalarında yapılan araştırmalarda üçlü kombine tedavinin yalnız başına cerrahi

rezeksiyona nazaran hem R0 rezeksiyon oranını arttırdığı hem de ortalama survey oranlarını artırdığı görülmüş olup standart tedavi modalitesi oluşturmuştur(143).

Tüm özofagus kanserlerinde tümörün yerine ve histolojisine bakılarak primer KRT'nin sıklıkla servikal yerleşimli ve inoperable kanserlerde kullanıldığı, orta ve alt uca doğru indikçe üçlü tedavi modalitesinin en çok tercih edilen tedavi seçeneği olduğu sonucuna varılmıştır(74). Metastatik özofagus tümörlerinde genellikle klinik araştırmalarda etkinliği kanıtlanmış olan ajanlar sisplatin, 5-FU, kapesitabin, oxaliplatin, irinotekan ve taksanlardır. Bu kemoterapötik ajanlar dışında özofagus alt uç/EGJ adenokarsinomlarında unrezektable ve metastatik özofagus kanseri vakalarında immünohistokimyasal ve FISH (floresan in situ hibridizasyon) testi sonucu "HER-2 pozitif" olanlarda semptomatik sistemik kemoterapi tedavisine transtuzumab eklenmesi ek fayda sağladığı görülmüştür(143, 144).

Definitif kemoradyoterapi, cerrahi rezeksiyon adayı olmayan vakalarda uygun bir tedavi seçeneğidir. Yassı hücreli kanser ve endoskopik olarak belgelenmiş tam cevap verebilecek potansiyel cerrahi rezeksiyon adayı olan vakalar için kemoradyoterapi de bir yöntemidir. Bununla beraber, nonoperatif tedavi, cerrahinin morbidite ve mortalite riskinden uzaklaştırırken, bu fayda, cerrahi rezeksiyon olmadan düşük bölgesel kontrol ihtimaline karşı hangi tedavi protokolünün daha çok fayda vereceği tartışılmalıdır. Ancak kemoradyoterapi seçilecek ise, kemoterapi rejimi sisplatin / FU veya paklitaksel / FU kombinasyonu olabileceği planlanmalıdır(145).

Cerrahi rezeksiyon seçeneğine uygun olmayan vakalarda definitif kemoradyoterapi düşünülmelidir. Kemoradyoterapi tedavisi için uygun olan vakalarda

ortalama 50-50.4 Gy radyoterapiye eş zamanlı kemoterapi başlanmalıdır. Bununla beraber definitif kemoradyoterapi cerrahi rezeksiyonu kabul etmeyen vakalarda da düşünülmesi gereken bir tedavi seçeneğidir(140).

Lokal ileri ve metastatik özofagus tümörlerinde sistemik tedavi; hastanın komorbitesi, ecog performans skoru ve tedavi tercihine göre şekillenir. Sistemik tedavideki amaç hastanın şikayetlerini hafifletmek, hayat kalitesini yükseltmek ve ortalama surveyi artırmaktır. Sistemik tedavide daha az toksite sebebiyle ikili sitotoksik ajan protokolleri seçilmektedir. Üçlü sitotoksik ajan protokolleri ise daha çok toksisite riski barındırmaktadır.

2.8.6. Erken Evre Hastalıkta Endoskopik Tedavi

Endoskopik mukozal rezeksiyon, erken dönem özofagus tümörlerinde (Tis ve T1) bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. 2003 yılında yapılan ve 72 vakalı bir araştırmada komplikasyon gelişmeden mukozal rezeksiyon yapılmış vakaların yarısında diğer bölgelerde rezidüel doku kalmasına rağmen tekrarlayan endoskopik tedavilerle %97 oranında tamamen rezeksiyon yapılabilmektedir(146).

2.8.7. İleri Evre Hastalıkta Endoskopik Palyasyon

Özofagus tümörü teşhisi alan vakaların büyük bir kısmı teşhis anında cerrahi operasyona uygun değildir ve bu vakalarda yutma güçlüğü semptomatik tedavisi büyük öneme sahiptir. Bu vakalarda yutma güçlüğü şikayetinin cerrahi operasyon olarak düzeltmek komplikasyon riski yüksektir. Yutma güçlüğü tedavisinde endoskopik olarak stent yerleştirmek hastanın oral besin alımına olanak sağlamaktadır(147).

Yutma güçlüğü semptomunu düzeltmek için endoskopik lazer tedavisi, bipolar elektrokoagulasyon, foto dinamik tedavi, endoskopik dilatasyon (mekanik veya pnömotik), injeksiyon tedavisi (saf alkol) kullanılabilir. Vakaların oral beslenmesine olanak sağlamak için özofageal protezler (kendiliğinden genişleyen metalik stentler) ve gastrostomi veya jejunostomi endoskopik olarak açılabilir(148).

2. Materyal Ve Metod

Çalışma popülasyonu: Çalışmaya 2010-2020 yılları arasında Dursun Odabaş Tıp Merkezi ve Van Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Medikal Onkoloji polikliniklerine başvuran Özefagus Kanseri tanısını alan 18-100 yaşları arasında bulunan tüm hastalar retrospektif olarak alındı.

Dışlanma kriterleri; 18 yaşından küçük 100 yaşından büyük olan Özefagus Kanseri ve Özefagus dışı kanser olan hasta grubu

Veriler: Van ili ve ilçelerindeki özofagus kanseri olan hastaların hangi yaş aralığında, hangi cinsiyette, hangi lokalizasyonda, hangi alt histolojik tipte olduğunu, hangi ilçede yaşadığını ve kan grubunda olduğunu göstermek amacıyla yapılan bir çalışma olacaktır.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences 22.0 for Windows software (Armonk NY, IBM Corp. 2013) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi.

Etik Kurul : Bu çalışma YYÜ Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alındıktan sonra yürütülmüştür (2020/03-41).

4. Bulgular

Çalışmaya 518(%43,8) erkek ve 664(%56,2) kadın olmak üzere 1182 hasta alındı. Hastaların median yaş ortalaması 59(22-97) idi. Hastaların 417(%35,3)'si evre-2, 526(%44,5)'sı evre-3 , 239(20,2)'u evre-4 hasta idi. Hastalar histopatolojik alt grup olarak 955(%80,8)'i SCC olup 215(%18,2)'i ÖAK ve 12(%1)'si küçük hücreli nöroendokrin karsinom idi. Lokalizasyon olarak hastaların 93(%7,9)'ü üst özofagusta iken, 167(%14,1)'si orta özofagusta olup 922(%78,0)'si alt özofagus yerleşimliydi. Hastaların teşhis esnasında diferansiyasyon olarak 74(%19,3)'ü grade-1 , 227(%59,1)'si grade-2 ve 83(%21,6)'ü grade-3 idi.(Tablo 7.)

Tablo 7. Hastaların Demografik Özellikleri

Özellik		N	%
Cinsiyet	Erkek	518	43,8
	Kadın	664	56,2
Yaş	Median (Min-Max)	59 (22-97)	
Evre	2	417	35,3
	3	526	44,5
	4	239	20,2
Histoloji	Squamöz hücreli adenokarsinoma	955	80,8
	Küçük hücreli	12	1,0
	Üst	93	7,9
Lokalizasyon	Orta	167	14,1
	Alt	922	78,0
Grade	1	74	19,3

2	227	59,1
3	83	21,6

Tablo 8.Hastaların Kan Gruplarına Göre Dağılımı

Kan grubu	n	%
A+	140	39,8
A-	11	3,1
B+	49	13,9
B-	3	0,9
AB+	35	9,9
AB-	7	2,0
0+	96	27,3
0-	11	3,1

Hastaların kan grupların göre dağılımında ise en sık 140 (%39,8)'ı A Rh(+) iken, 11(%3,1)'i A Rh(-) ,49(%13)'u B Rh(+) , 3(%0,9)'ü B- , 35(%9,9)'i AB Rh(+), 7(%2,0)'si AB Rh(-), 96(%27,3)'sı 0 Rh(+), 11(%3,1)'i 0 Rh(-) olarak saptandı.(Tablo 8)

Tablo 9.Evre 4 Hastaların Metastaz Lokalizasyonları

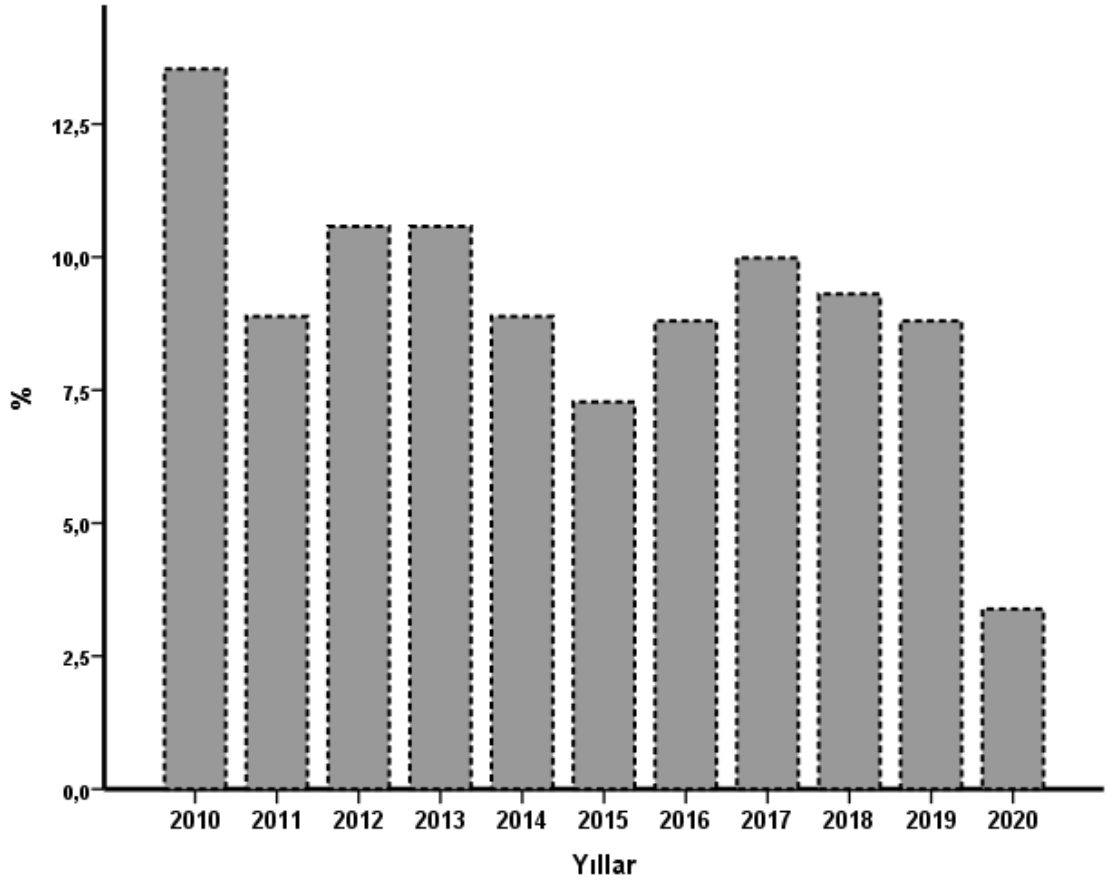
Lokalizsyon	N	%
AC	53	4,48
AC-KEMİK	6	0,51
AC+KC	15	1,27
AC+PERİTON	1	0,08
AC+SÜRRENAL	2	0,17
BEYİN	4	0,34

BEYİN +KC	1	0,08
KC	114	9,64
KC-KEMİK	4	0,34
KC-PERİTON	2	0,17
KC+AC+KEMİK	1	0,08
KC+DALAK	1	0,08
KC+SÜRRENAL	2	0,17
KEMİK	18	1,52
PERİTON	7	0,59
SÜRRENAL	3	0,25

Çalışmaya alınan 1182 özofagus kanseri tanısı almış hastanın 234'ünde uzak organ metastazı olduğu saptandı. Hastaların 114(%9,64)'ünde istatistiksel olarak en sık izole KC metastazına rastlandı. Ayrıca multiple organ metastazlarında da KC metastazı olduğu görüldü. İkinci sıklıkta 53(%4,48) hastada ise en sık sadece AC metastazı olduğu görüldü. AC metastazlarının diğer organ (KC,sürrenal, kemik) metastazlarına da eşlik ettiği görüldü. 3.sıklıkta 18(%1,52) hastamızda kemik metastazları olduğu görüldü. Diğer organ metastazları sıklık sırasına göre 15(%1,27) hastada AC+KC , 7(%0,59)'sinde periton, 6(%0,51)'sında AC+periton, 4 (%0,34)'ünde beyin, 4(%0,34)'ünde KC+kemik, 3(%0,25)'ünde sürrenal , 2(%0,14)'sinde KC+sürrenal, 2(%0,14)'sinde KC+periton, 2(%0,14)'sinde AC+sürrenal, sadece 1(%0,08)'inde AC+periton, 1(%0,08)'inde KC+AC+kemik, 1(%0,08)'inde KC+dalak olarak görüldü.(Tablo.9)

Tablo 10. Başvuru Yılına Göre Hasta Oranları

Yıllar	N	%
2010	160	13,5
2011	105	8,9
2012	125	10,6
2013	125	10,6
2014	105	8,9
2015	86	7,3
2016	104	8,8
2017	118	10,0
2018	110	9,3
2019	104	8,8
2020	40	3,4



Şekil 2.Başvuru Yılına Göre Hasta Oranları

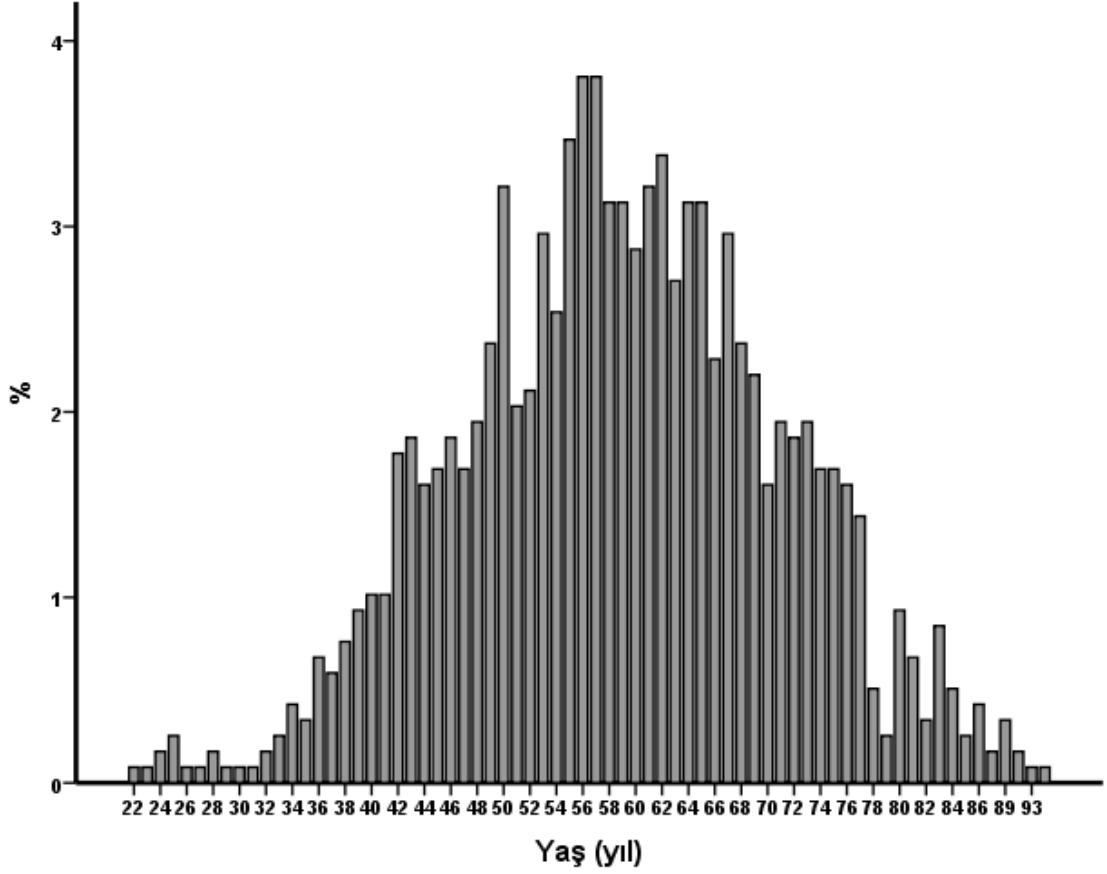
Çalışmaya son 10 sene içerisinde tanı konulan hastalar alındı. Bir yıl içerisinde tanı alan hasta sayısı sıklığına göre en sık 2010 yılında 160(%13,5) hastada özofagus kanseri , 2012 ve 2013 yıllarında ise 125(%10,6) hastada özofagus kanseri teşhisi konulmuş. En az ise 2020 yılında 40 (%3,4) hastada özofagus kanseri tanısı konulmuş.

Tablo 11.Hastaların Başvurudaki Yaş Oranları

Yaş	N	%
22	1	0,08
23	1	0,08
24	2	0,17
25	3	0,25
26	1	0,08
27	1	0,08
28	2	0,17
29	1	0,08
30	1	0,08
31	1	0,08
32	2	0,17
33	3	0,25
34	5	0,42
35	4	0,34
36	8	0,68
37	7	0,59
38	9	0,76
39	11	0,93
40	12	1,02
41	12	1,02
42	21	1,78
43	22	1,86
44	19	1,61
45	20	1,69
46	22	1,86

47	20	1,69
48	23	1,95
49	28	2,37
50	38	3,21
51	24	2,03
52	25	2,12
53	35	2,96
54	30	2,54
55	41	3,47
56	45	3,81
57	45	3,81
58	37	3,13
59	37	3,13
60	34	2,88
61	38	3,21
62	40	3,38
63	32	2,71
64	37	3,13
65	37	3,13
66	27	2,28
67	35	2,96
68	28	2,37
69	26	2,20
70	19	1,61
71	23	1,95
72	22	1,86
73	23	1,95
74	20	1,69
75	20	1,69
76	19	1,61
77	17	1,44
78	6	0,51
79	3	0,25
80	11	0,93
81	8	0,68
82	4	0,34
83	10	0,85
84	6	0,51
85	3	0,25
86	5	0,42

87	2	0,17
89	4	0,34
91	2	0,17
93	1	0,08
97	1	0,08

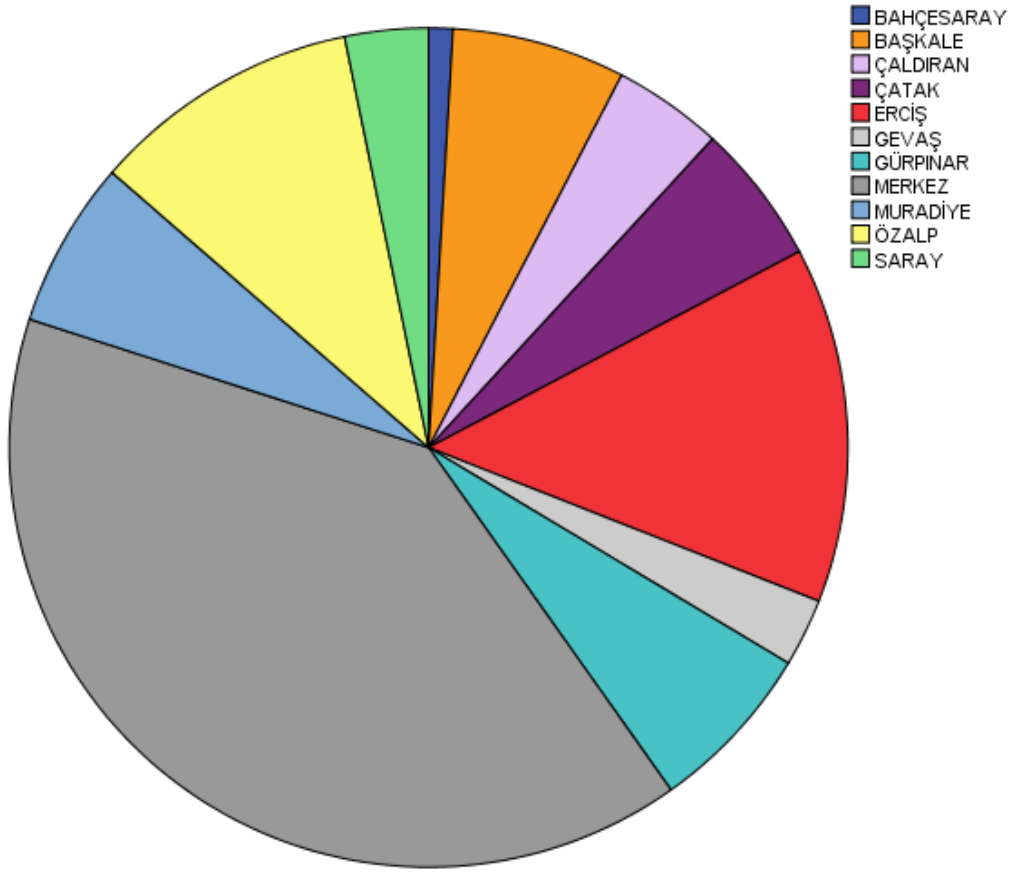


Şekil 3.Hastaların Başvurudaki Yaş Oranları

Yaptığımız çalışmada özofagus kanserinin tanı konulma yaşları genellikle 36 ile 77 yaşları arasında olup en sık 5 ve 6. dekatta görülmüştür. (Tablo. 11)

Tablo 12. İlçeye Göre Başvuru Oranları

İlçe	N	%
MERKEZ	470	39,8
ERCİŞ	162	13,7
ÖZALP	123	10,4
BAŞKALE	79	6,7
GÜRPINAR	78	6,6
MURADIYE	76	6,4
ÇATAK	64	5,4
ÇALDIRAN	50	4,2
SARAY	38	3,2
GEVAŞ	31	2,6
BAHÇESARAY	11	0,9



Şekil 4. İlçeye Göre Başvuru Oranları

Van il ve ilçelerinde özofagus kanseri teşhisi alan hastaların ilçelere göre dağılımı sıklık sırasına göre hastaların 470 (%39,8)'i Merkez , 162(%13,7)'si Erciş,123(%10,4)'ü Özalp , 79(%6,7)'u Başkale, 78(%6,6)'i Gürpınar ilçesinde ikamet etmekte olduğu görüldü. Diğer ilçelerdeki hasta sayısı ve oranları tablo. 12 ve şekil 4 'te gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA

Özofagus tümörleri dünyadaki bütün kanserler arasında 6. sırada olup, GİS tümörlerinin % 5- 7'sini oluşturmaktadır(149). ABD'de her sene tahmini 19,260 özofagus kanseri hasta tanısı konulması beklenmekte ve hastalıktan 15,530 ölüm olacağı düşünülmektedir(4). 2020 de yapılan bir çalışmada ülkemiz için Gastrointestinal sistem kanserleri, batı bölgeleri ile mukayese edildiğinde Van gölü havzasında daha yüksek sıklıkta olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak yapılan bu geniş retrospektif çalışmada Van ve çevresinde %8,8 oranla özofagus kanseri en sık görülen 3. kanser olarak yer almıştır (150). Özofagus tümörleri sıklığı ülkelere, bazen aynı ülke içerisinde bile bölgelere göre farklılık gösterebilir. Örnek olarak Çin'de özofagus tümörlerinin görülme sıklığı fazladır ve bazı eyaletlerde bu oran 3-4 kat daha yüksektir(106). Bu çalışmada Van ili ve ilçelerinde bulunan özofagus kanseri tanısı olan hastaları demografik özelliklerine göre retrospektif olarak inceledik.

ÖK sıklığı 50 yaşından sonra artmakta (151) ve erkek cinsiyette kadınlara göre 2-4 kat daha sık görülmektedir(152). Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak kadın cinsiyette erkeklere oranla 1,28 kat daha sık görülmüştür. Daha önce bölgemizde yapılan bir çalışmada da bizim yaptığımız çalışmaya paralel olarak kadın cinsiyete 1,5 kat daha sık görülmüştür(153). Bunun altında yatan sebeplerden biri olarak bölgemizde ve Van ilinde kadınlar erken yaşlardan itibaren tandır(biomass) dumanına maruziyetlerinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.



Resim 1. Tandir dumanına maruziyet (Çekim : Emre ILIKAN)

Özofagus kanserinde yaş göre oranlara bakıldığında 40 yaşın altında nadiren görülmekle beraber bundan sonraki her bir dekatta özofagus kanseri riski artmaktadır(154, 155). Total olarak 50-60 yaşlar en sık görüldüğü yaş aralığıdır (49). Ülkemizde orta yaşta görülme sıklığı artmaktadır. Bir çalışmada ortalama yaş 58 olup 20 yaşın altında ameliyat edilen 3 hasta bildirilmiştir(156). Yaptığımız çalışmada ise ortalama yaş 59 olup 25 yaş ve altında tanı konulan 7 hasta mevcuttur. Araştırmamızda Van ili ve ilçelerinde literatürden farklı olarak 40 yaşlarından önce artmaya başlamıştır. Buna neden olarak sıcak çayın , tütülenmiş yiyeceklerin aşırı tüketilmesi, otlu peynir, tuzlanmış balık tüketilmesi ve erken yaşlardan itibaren başlayan tandir dumanına aşırı maruziyet sayılabilir, ancak daha ileri araştırmalarla desteklenebilir.

Karsinomlar ile kan grupları arasındaki bağlantı yıllardır çalışmalara konu olmuştur. Son senelerde maligintelerle olan ilişkisi üzerine pek çok araştırma yapılmıştır. ABO kan grubu antijenleri epitelin hücre zarında yer almaktadır. Bazı çalışmalarda epitelyal maliginite ile bağlantısı saptanmıştır. Kanser oluşumunda inflamasyon, hücreler arası adhezyon, hücre zarı sinyalizasyonu gibi çoğu mekanizmanın hasarı suçlanmıştır. Daha çok prognoz ile bağlantılı görülmüştür(157). Etki mekanizması net olmamakla birlikte çeşitli nedenler üzerinde durulmaktadır. ABO kan grubu antijenleri kanserin oluşumuna sebep olabilecek bir risk faktörü olabilir. Yapılan bazı araştırmalarda GİS, ağız, mesane, akciğer ve boyun kanserlerinde A veya B antijenleriyle kanser gelişimi, derecesi, tipi ve metastatik potansiyeli arasında bağlantı saptanmıştır(158). Yassı hücreli özofagus kanseri O kan grubuna sahip hastalarda; adenokarsinom tipi ise AB kan grubunda arttığı görülmüştür. GİS ve kolorektal kanserin histopatolojik alt tipleri, nüks oranları ve prognozları üzerinde ABO kan grubu antijenlerinin etkisi olduğu saptanmıştır(159). Bizim yaptığımız çalışmada hastaların kan gruplarının göre dağılımında en sık 140 (%39,8)'ı A Rh(+) 2. en sıklıkta ise 96 (%27,3)'sı 0 Rh (+), olarak analiz edildi. Özofagus kanseri ile ABO kan grupları arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak açısından tanımlayıcı çalışmalar yapılabilir.

Daha önce ABD'de 2015 hasta ile yapılan bir çalışmada özofagus kanserinde tümörün yerleşim yeri % 2'si üst özofagusta, % 78'i orta özofagusta iken % 20'si alt özofagusa yerleşimli olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada grade dağılımı % 39 ile G1, % 49 ile G2 ve %12 ile G3 olarak derecelendirilmiştir(160). Yapılan bölgesel bir çalışmada özofagus tümörlü vakaların histopatolojik analizinde; 207 hastanın 167 (%80)'si yassı hücreli kanser, 34 (%16)'ü AK ve 6 tiplendirilemeyen kanser teşhisi almıştır. Bu hastalarda tümör lokalizasyonu % 88 oranında 1/3 alt uca, % 6 orta kısım

ve % 6 özofagusun üst kısmına yerleşimli olduğu görülmüştür(153). çalışmamızda ise bu çalışmaya paralel olarak hastaların 93(%7,9)'ünde üst özofagusta iken, 167(%14,1)'sinde orta özofagusta olup 922(%78,0)'sinde ise alt özofagus yerleşimli olduğu görüldü. Buna ek olarak çalışmamızda daha önceki araştırmalara benzer bir şekilde teşhis esnasında diferansiyasyon olarak 74(%19,3)'ü G1, 227(%59,1)'si G2 ve 83(%21,6)'ü G3 idi.

Özefagus kanserinin yayılımı daha çok hematojen yolla olup en sık metastaz yerleri sıklık sırasına göre karaciğer, akciğerler ve kemiklerdir(161). Nadiren (%1 -%2 oranında) beyin, dalak, pankreas, mide, böbrekler, böbrek üstü bezi, periton, plevra, diyafram ve göğüs duvarı metastazları da olmaktadır(162, 163). Benzer bir şekilde çalışmamızda da Hastaların 114(%9,64)'ünde istatistiksel olarak en sık izole KC metastazına rastlandı. İkinci sıklıkta 53(%4,48) hastada ise en sık sadece AC metastazı olduğu görüldü. 3.sıklıkta 18(%1,52) hastamızda kemik metastazları olduğu görüldü. Nadiren dalak, beyin, periton ve sürrenal metastazları da tespit edildi.

Van ili içerisinde sırasıyla sıklık sırasına göre özofagus kanseri görülme insidansı Merkez, ardından Erciş ve Özalp gelmektedir. Bu ilçelerde özofagus kanseri sık görülme nedeni mevcut nüfus ile ilişkili olabilir veya buralarda etyolojiye ilişkin araştırmalarla daha açıklayıcı çalışmalar yapılabilir.

6. SONUÇ

Bölgemizde özofagus kanserinin erken tanı ve tedavisi amacıyla tarama programları yapılması gerektiği kanaatindeyiz. Yaptığımız çalışmada endemik bölgelerde yer alan iller arasında olan Van ili için 40- 75 yaş arası için tarama programları yapılabilir. Bölgemizde tarama amaçlı gastrokopik inceleme yapılması bölge halkına erken evrede tanı alma ve erken evrede tedavi olma şansı sunacaktır. Tümörün erken evrede tespit edilmesi uzun sürecek ve pahalı kemoterapi ve radyoterapi tedavilerine olan ihtiyacı azaltacağından hem hasta sağlığı açısından hem de ekonomik anlamda ciddi kazanımları olacağı kanaatindeniz

KAYNAKÇA

1. Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2010;19(6):1468-70.
2. Kelsen DP GR, Pajak TF, Shearhan DO, Gunderson LT, Mortimer J, Estes N, Haller DG, Ajani J, Kocha W, Minsky BD and Roth JA. . Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med.* 1998;339:1979-1984.
3. Napier KJ, Scheerer M, Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World journal of gastrointestinal oncology.* 2014;6(5):112-20.
4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.
5. 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(23):1773-80.
6. Prabhu A, Obi KO, Rubenstein JH. The synergistic effects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology.* 2014;109(6):822-7.

7. Wang L, Zhu D, Zhang C, Mao X, Wang G, Mitra S, et al. Mutations of O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene in esophageal cancer tissues from Northern China. *International journal of cancer*. 1997;71(5):719-23.
8. 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. *Applied and environmental microbiology*. 1994;60(3):847-52.
9. Islami F, Boffetta P, Ren JS, Pedoeim L, Khatib D, Kamangar F. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk--a systematic review. *International journal of cancer*. 2009;125(3):491-524.
10. Dandara C, Robertson B, Dzobo K, Moodley L, Parker MI. Patient and tumour characteristics as prognostic markers for oesophageal cancer: a retrospective analysis of a cohort of patients at Groote Schuur Hospital. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(2):629-34.
11. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2074-84.
12. Suntharalingam M, Moughan J, Coia LR, Krasna MJ, Kachnic L, Haller DG, et al. The national practice for patients receiving radiation therapy for carcinoma of the esophagus: results of the 1996-1999 Patterns of Care Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(4):981-7.
13. Kanat DBN. <https://www.turkcerrahi.com/tip-sozlugu/ozofagus/> [Available from: <https://www.turkcerrahi.com/tip-sozlugu/ozofagus/>]

14. Altaş H. Toraks yerleşimli özofagus kanseri tanımlı olgularda retrospektif olarak 3 farklı radyoterapi tekniğinin dozimetrik incelenmesi: Uludağ Üniversitesi; 2018.
15. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
16. 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 : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus.* 2008;21(4):322-7.
17. Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(18):1404-13.
18. Cheng SJ, Sala M, Li MH, Chouroulinkov I. Esophageal cancer in Linxian county, China: a possible etiology and mechanism (initiation and promotion). *Carcinogenesis; a comprehensive survey.* 1982;7:167-74.
19. Pickwell SM, Schimelpfening S, Palinkas LA. 'Betelmania'. Betel quid chewing by Cambodian women in the United States and its potential health effects. *The Western journal of medicine.* 1994;160(4):326-30.
20. 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(9063):1447.
21. Cross AJ, Freedman ND, Ren J, Ward MH, Hollenbeck AR, Schatzkin A, et al. Meat consumption and risk of esophageal and gastric cancer in a large prospective study. *The American journal of gastroenterology.* 2011;106(3):432-42.

22. Li B, Taylor PR, Li JY, Dawsey SM, Wang W, Tangrea JA, et al. Linxian nutrition intervention trials. Design, methods, participant characteristics, and compliance. *Annals of epidemiology*. 1993;3(6):577-85.
23. Fong LY, 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(1):40-50.
24. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2006;131(4):1271-83.
25. Liu J, Wang J, Leng Y, Lv C. Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *International journal of cancer*. 2013;133(2):473-85.
26. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW, Jr., et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med*. 1997;337(24):1705-14.
27. 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(4):1215-24, e1-2.
28. Islami F, Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Jenab M, Scotti L, et al. Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light-drinkers and never-smokers: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer*. 2011;129(10):2473-84.
29. Freedman ND, Abnet CC, Caporaso NE, Fraumeni JF, Jr., Murphy G, Hartge P, et al. Impact of changing US cigarette smoking patterns on incident cancer: risks of 20

smoking-related cancers among the women and men of the NIH-AARP cohort. *International journal of epidemiology*. 2016;45(3):846-56.

30. Abnet CC, Arnold M, Wei WQ. Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology*. 2018;154(2):360-73.

31. Tuyns AJ, Péquignot G, Abbatucci JS. Oesophageal cancer and alcohol consumption; importance of type of beverage. *International journal of cancer*. 1979;23(4):443-7.

32. Brown LM, Hoover R, Gridley G, Schoenberg JB, Greenberg RS, Silverman DT, et al. Drinking practices and risk of squamous-cell esophageal cancer among Black and White men in the United States. *Cancer causes & control : CCC*. 1997;8(4):605-9.

33. Hori H, Kawano T, Endo M, Yuasa Y. Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and human esophageal squamous cell carcinoma susceptibility. *Journal of clinical gastroenterology*. 1997;25(4):568-75.

34. Druesne-Pecollo N, Tehard B, Mallet Y, Gerber M, Norat T, Hercberg S, et al. Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer. *The Lancet Oncology*. 2009;10(2):173-80.

35. Hashibe M, McKay JD, Curado MP, Oliveira JC, Koifman S, Koifman R, et al. Multiple ADH genes are associated with upper aerodigestive cancers. *Nature genetics*. 2008;40(6):707-9.

36. Sandler RS, Nyrén O, Ekblom A, Eisen GM, Yuen J, Josefsson S. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *Jama*. 1995;274(17):1359-62.

37. Appelqvist P, Salmo M. Lye corrosion carcinoma of the esophagus: a review of 63 cases. *Cancer*. 1980;45(10):2655-8.

38. Tachibana M, Abe S, Yoshimura H, Suzuki K, Matsuura H, Nagasue N, et al. Squamous cell carcinoma of the esophagus after partial gastrectomy. *Dysphagia*. 1995;10(1):49-52.
39. Birgisson S, Rice TW, Easley KA, Richter JE. The lack of association between adenocarcinoma of the esophagus and gastric surgery: a retrospective study. *The American journal of gastroenterology*. 1997;92(2):216-21.
40. 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. *International journal of epidemiology*. 1997;26(6):1159-65.
41. Li JY, Ershow AG, Chen ZJ, Wacholder S, Li GY, Guo W, et al. A case-control study of cancer of the esophagus and gastric cardia in Linxian. *International journal of cancer*. 1989;43(5):755-61.
42. Chak A, Lee T, Kinnard MF, Brock W, Faulx A, Willis J, et al. Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut*. 2002;51(3):323-8.
43. Sun X, Chandar AK, Elston R, Chak A. What we know and what we need to know about familial gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2014;12(10):1664-6.
44. Hemminki K, Jiang Y. Familial and second esophageal cancers: a nation-wide epidemiologic study from Sweden. *International journal of cancer*. 2002;98(1):106-9.

45. Dhillon PK, Farrow DC, Vaughan TL, Chow WH, Risch HA, Gammon MD, et al. Family history of cancer and risk of esophageal and gastric cancers in the United States. *International journal of cancer*. 2001;93(1):148-52.
46. Huang J BM, Iannettoni MD. *Carcinoma Of The Esophagus*. General Thoracic Surgery. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009 7 Th Edition,. 2009;1984-2016.
47. Chaves P PA, Pinto A, . p53 protein immunoexpression in esophageal squamous cell carcinoma and adjacent epithelium. *J Surg Oncol* 1997;65:3-9.
48. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2011;22(4):754-60.
49. Chang F, Syrjänen S, Wang L, Syrjänen K. Infectious agents in the etiology of esophageal cancer. *Gastroenterology*. 1992;103(4):1336-48.
50. Li X, Gao C, Yang Y, Zhou F, Li M, Jin Q, et al. Systematic review with meta-analysis: the association between human papillomavirus infection and oesophageal cancer. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39(3):270-81.
51. Wysowski DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med*. 2009;360(1):89-90.
52. Ribeiro A, DeVault KR, Wolfe JT, 3rd, Stark ME. Alendronate-associated esophagitis: endoscopic and pathologic features. *Gastrointestinal endoscopy*. 1998;47(6):525-8.

53. Abraham SC, Cruz-Correa M, Lee LA, Yardley JH, Wu TT. Alendronate-associated esophageal injury: pathologic and endoscopic features. *Mod Pathol.* 1999;12(12):1152-7.
54. Dar NA, Islami F, Bhat GA, Shah IA, Makhdoomi MA, Iqbal B, et al. Poor oral hygiene and risk of esophageal squamous cell carcinoma in Kashmir. *British journal of cancer.* 2013;109(5):1367-72.
55. Abnet CC, Qiao YL, Dawsey SM, Dong ZW, Taylor PR, Mark SD. Tooth loss is associated with increased risk of total death and death from upper gastrointestinal cancer, heart disease, and stroke in a Chinese population-based cohort. *International journal of epidemiology.* 2005;34(2):467-74.
56. Hiraki A, Matsuo K, Suzuki T, Kawase T, Tajima K. Teeth loss and risk of cancer at 14 common sites in Japanese. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2008;17(5):1222-7.
57. Michaud DS, Liu Y, Meyer M, Giovannucci E, Joshipura K. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study. *The Lancet Oncology.* 2008;9(6):550-8.
58. Abnet CC, Kamangar F, Dawsey SM, Stolzenberg-Solomon RZ, Albanes D, Pietinen P, et al. Tooth loss is associated with increased risk of gastric non-cardia adenocarcinoma in a cohort of Finnish smokers. *Scandinavian journal of gastroenterology.* 2005;40(6):681-7.
59. Mao WM ZW, Ling ZQ. . Epidemiologic risk factors for esophageal cancer development. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12:2461-6.

60. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1999;340(11):825-31.
61. Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2010;32(10):1222-7.
62. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyrén O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology.* 2001;121(6):1286-93.
63. Lagergren J, Ye W, Lagergren P, Lu Y. The risk of esophageal adenocarcinoma after antireflux surgery. *Gastroenterology.* 2010;138(4):1297-301.
64. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2011;365(15):1375-83.
65. Freedman J, Ye W, Näslund E, Lagergren J. Association between cholecystectomy and adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology.* 2001;121(3):548-53.
66. Suzuki H, Iijima K, Moriya A, McElroy K, Scobie G, Fyfe V, et al. Conditions for acid catalysed luminal nitrosation are maximal at the gastric cardia. *Gut.* 2003;52(8):1095-101.
67. Suzuki H HE, McElroy K. In Barrett's esophagus, acid reflux generates high luminal concentrations of nitric oxide from dietary nitrate *Gastroenterology.* 2003;124(Suppl):A32. .

68. Iijima K, Grant J, McElroy K, Fyfe V, Preston T, McColl KE. Novel mechanism of nitrosative stress from dietary nitrate with relevance to gastro-oesophageal junction cancers. *Carcinogenesis*. 2003;24(12):1951-60.
69. Hu Q, Sun TT, Hong J, Fang JY, Xiong H, Meltzer SJ. Proton Pump Inhibitors Do Not Reduce the Risk of Esophageal Adenocarcinoma in Patients with Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2017;12(1):e0169691.
70. Tramacere I LVC, Negri E. . Tobacco smoking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma a meta-analysis. *Epidemiology*. 2011;22:344-349.
71. Cook MB KF, Whiteman DC, Freedman ND, Gammon MD, Bernstein, L BL, Risch HA, Ye W, Sharp L, Pandeya N, Webb PM, Wu AH, Ward MH,, Giffen C CA, Abnet CC, Murray LJ, Corley DA, Nyren O, Vaughan TL,, W-H. C. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction. A pooled analysis from the international beacon consortium.
72. Kunzmann AT, Graham S, McShane CM, Doyle J, Tommasino M, Johnston B, et al. The prevalence of viral agents in esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus: a systematic review. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2017;29(7):817-25.
73. Rai N, Jenkins GJ, McAdam E, Hibbitts SJ, Fiander AN, Powell NG. Human papillomavirus infection in Barrett's oesophagus in the UK: an infrequent event. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2008;43(2):250-2.
74. Iyer A, Rajendran V, Adamson CS, Peng Z, Cooper K, Evans MF. Human papillomavirus is detectable in Barrett's esophagus and esophageal carcinoma but is

unlikely to be of any etiologic significance. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2011;50(3):205-8.

75. Rajendra S, Yang T, Xuan W, Sharma P, Pavey D, Lee CS, et al. Active human papillomavirus involvement in Barrett's dysplasia and oesophageal adenocarcinoma is characterized by wild-type p53 and aberrations of the retinoblastoma protein pathway. *International journal of cancer*. 2017;141(10):2037-49.

76. Rajendra S, Wang B, Merrett N, Sharma P, Humphris J, Lee HC, et al. Genomic analysis of HPV-positive versus HPV-negative oesophageal adenocarcinoma identifies a differential mutational landscape. *Journal of medical genetics*. 2016;53(4):227-31.

77. Lagergren J, Bergström R, Adami HO, Nyrén O. Association between medications that relax the lower esophageal sphincter and risk for esophageal adenocarcinoma. *Ann Intern Med*. 2000;133(3):165-75.

78. Daly JM KL, Menck HR. National cancer data base report on esophageal carcinoma. *Cancer*. 1996;78;78:1820-1828.

79. Ferguson MK, DeMeester TR, DesLauriers J. Diagnosis and management of synchronous lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985.

80. Hölscher AH BE, Schneider PM, Siewert JR. . Prognosis of early esophageal cancer. Comparison between adeno- and squamous cell carcinoma. . *Cancer* 1995;76:178.

81. Dawsey SM WG, Weinstein WM. Squamous dysplasia and early esophageal cancer in the Linxian region of China: distinctive endoscopic lesions. *Gastroenterology*. 1993;105:1333.

82. Acosta MM BHJ. Chromoendoscopy--where is it useful? *Journal of clinical gastroenterology*. 1998;27:13.

83. Thorban S RJ, Nekarda H. Immunocytochemical detection of disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with esophageal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1222.
84. Paraf F FJ, Pignon JP. Surgical pathology of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. Analysis of 67 cases *Am J Surg Pathol*. 1995;19:183.
85. Paraf F, Fléjou JF, Pignon JP, Fékété F, Potet F. Surgical pathology of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. Analysis of 67 cases. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(2):183-91.
86. Johansson J, Johnsson F, Walther B, Willén R, Staël von Holstein C, Zilling T. Adenocarcinoma in the distal esophagus with and without Barrett esophagus. Differences in symptoms and survival rates. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1996;131(7):708-13.
87. Lieberman MD, Shriver CD, Bleckner S, Burt M. Carcinoma of the esophagus. Prognostic significance of histologic type. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109(1):130-8; discussion 9.
88. Capella C HP, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung. *Virchows Arch* 1995;425: 547-560. .
89. Gupta NM GM, Atri A, Vaiphei K. Carcinoid tumour of the oesophagus: a rare oesophageal cancer. *Eur J Surg* 1996;162: 841-844.
90. Saw EC YG, Wagner G, Heng Y. Synchronous primary neuroendocrine carcinoma and adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Journal of clinical gastroenterology*. 1997;24: 116-119.
91. MS. L. Esophageal cancer. Radiologic diagnosis. *Radiol Clin North Am* 1997;35: 265-279.

92. Bernal A dJG. Endoscopic and pathologic features of esophageal lymphoma: a report of four cases in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Gastrointestinal endoscopy*. 1986;32: 96-99.
93. Rice TW KD, Blackstone EH. Esophagus and esophagogastric junction. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed New York: Springer. 2017;185-202.
94. Feldman DKI, M FL, Brandt LJ. Symptoms of esophageal disease. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, vol 1,. 9th ed Philadelphia: Elsevier. 2010;173-9.
95. Javle M AS, Yang GY. Palliation of malignant dysphagia in esophageal cancer. a literature-based review *J Support Oncol* 2006;4:365-79.
96. Adler DG BT. Endoscopic palliation of malignant dysphagia. *Mayo Clin Proc* 2001;76:731-8.
97. Knyrim K WH, Bethge N, et al. . A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. *N Engl J Med* 1993;329:1302-7.
98. Lawal A SR. Esophageal dysphagia. . *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008;19:729-45.
99. Daly JM FW, Little AG,. Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg* 2000;190:562-73.
100. Posner MI MB, Ilson DH. , DeVita T LT, Rosenberg ST,. *Cancer of the esophagus*. *Hellman and Rosenberg's Cancer*. Philadelphia: Lippincott Williams and Principles and Practice of Oncology Wilkins. 2008;994-1043.

101. Reavis KM MC, Gopal DV, et al. Laryngopharyngeal reflux symptoms better predict the presence of esophageal adenocarcinoma than typical gastroesophageal reflux symptoms. *Ann Surg* 2004;239:849-58.
102. Khorakiwala T AR, Mulsow J, Walsh TN. . Hiccups: an unrecognized symptom of esophageal cancer. *Am J Gastroenterology*. 2008;103:801.
103. Roth JA PJ, Rich TA, Forastiere AA: Cancer of the esophagus. In: De Vita VTÍ, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5th ed Philadelphia: Lippincott-Raven Rublishers. 1997;pp 980-1021.
104. Herskovic A MK, Al-Sarraf M. Combined chemotherapy and radiotherapy compare with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326: 1593.
105. Krevseky B. Tumors of the eosophagus. In: Haubrich SW SF, Berk EJ. *Bockus Gastroenterology*. Philadelphia, Pennsylvania. 1991;pp 534-557.
106. İ. Ö. Özofagus kanserleri. *Göğüs Cerrahisi*. 2003;349-99.
107. Salo M CP, Kyronpalo S. symptoms and upper gastrointestinal malignancy in primary care endoscopy. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2008;43:122-7.
108. Fransen GA JM, Muris JW. Meta-analysis: the diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy. . *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20:1045-52.
109. Mehta SP BD, Davies N. Comparative outcome of oesophagogastric cancer in younger patients. *Ann R Coll Surg Engl* 2010;92:515-8.
110. Martin IG YS, Sue-Ling H, Johnston D. . Delays in the diagnosis of oesophagogastric cancer: a consecutive case series. *BMJ*. 1997;314:467-70.

111. N. Ö. Özofagus kanserlerinde tanı yöntemleri. Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi. 2000;5:6-11.
112. DH. B. . Esophageal cancer, Early Disease: Diagnosis and Current Treatment. World Journal of Surgery 1994;18:331-338.
113. Ökten I GA. Özofagus Kanserleri Göğüs Cerrahisi Cilt II.
114. Yüksel M BA. Özofagus Kanseri ve Cerrahi Tedavisi Özofagus Hastalıklarının Tıbbi ve Cerrahi Tedavisi İstanbul: BilmedyaGrup,. 2002;229-253.
115. Kaya T ÖR. Kontrastlı Radyolojik İncelemeler. 1997;274-314.
116. E. T. Klinik Radyoloji. 2002;253-368.
117. Herskovic A MK, Al-Sarraf M, et al: . intergroup esophageal study: Comparison of radiotherapy(RT) to radiochemotherapy combination: A phase III trial Proc Am Soc Clin Oncol. 1991;10: 135.
118. Gomes MNAhlgren J MJ. Esophageal cancer: Surgical approach Gastrointestinal Oncology. Philadelphia: JB Lippincott Company. 1992;pp 89-121.
119. Minsky BD PT. Radiation therapy in the treatment of esophageal and gastric cancer Surgery for gasrointestinal Cancer: A Multidisciplinary Approach. . Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher. 1997;pp 261-267.
120. Koehler RE MD, Stanley RJ. Computed tomography with MRI correlation,. Lippincott-Raven,. 1998; 637-700.
121. IMW. G. Iarc monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International agency for research on cancer. 2011;100, Part B.
122. Downey RJ AT, Ilson D, Ginsberg R, Bains MS, Gonen M, Kong H., Gollub M MB, Zakowski M, Turnbull A, Larson SM and Rusch V. Whole body 18FDG-PET and

the response of esophageal cancer to induction therapy: results of a prospective trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:428-432.

123. Huang GJ, Delarue NC, WE, Wong CJ, . Recognition and treatment of early lesion *International trends in general thoracic surgery: Esophageal cancer.* Vol 4 St Louis: CV Mosby. 1988;pp 149.

124. Bhutani MS, BC, Markert RJ, Gopalswamy N. Length of esophageal cancer and degree of luminal stenosis during upper endoscopy predict T stage by endoscopic ultrasound. *Endoscopy.* 2002;34: 461-463.

125. Hünnerbein M, GB, Haensch W, Schlag PM. Transendoscopic ultrasound of esophageal and gastric cancer using miniaturized ultrasound catheter probes. . *Gastrointest Endosc* 1998;48: 371-375.

126. 2019 [Available from: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. National Comprehensive Cancer Network. Available at <http://bit.ly/iUtLTd>. Version 2.2019 — May 29, 2019; Accessed: August 1, 2019.

127. İ. Ö. Özofagus Kanseri. *Klinik Cerrahi Onkoloji.* 1997;445-467

128. Li H, YS. Surgical treatment for carcinoma of esophagus in Chinese language publications. *The British journal of surgery* 1997;84:855-857

129. Aydın Y, TA, Eroğlu A, Alıcı HA, Karaoğlanoğlu N. . The use of predicted omentum flap in the prevention of esophagogastric anastomotic leak in esophageal cancer. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovasc Surgery.* 2010;18: 300-304.

130. Wang LS, CK, Hu MH, Fahn HJ, Huang MH. Management for patients with advanced T4 epidermoid carcinoma of the esophagus. . *Journal of surgical oncology.* 1996;62:22-29

131. Yalav E Öİ. Özofagus Rezeksiyon ve Rekontrüksiyonları. 1979;52:62-71
132. Hankins JR AS, Coughlin TR Jr. Carcinoma of the esophagus: a comparison of the results of transhiatal versus transthoracic resection. Ann Thorac Surg. 1989;47(5):700-5.
133. Sun XD YJ, Fan XL. Randomized clinical study of surgery versus radiotherapy alone in the treatment of resectable esophageal cancer in the chest. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2006;28:784.
134. Chan KKW SR, Delos Santos K. Neoadjuvant treatments for locally advanced, resectable esophageal cancer: A network meta-analysis. . International journal of cancer. 2018;143:430.
135. Ürün Y AH. Özofagus kanserinde indüksiyon ve adjuvan tedavi. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci. 2007;29:47-52.
136. Ando N KH, Igaki 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. . Ann Surg Oncol. 2012; 19:68-74.
137. Carey RW HA, Wilkins EW, Choi NC, Mathisen DJ, grillo HC , Brown LM, Risch HA, Ye W, Sharp L, Pandeya N, Webb PM, Wu AH, Ward MH,. long-term follow-up of neoadjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin with surgical resection and possible postoperative radiotherapy and/or chemotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus. Cancer Investigation. 1993;99-105 11(2).
138. Urba SG OM, Lanettonni M, Hayman JA and Satoru H. Concurrent cisplatin, paclitaxel and radiotherapy as preoperative treatment for patients with locoregional esophageal carcinoma. . Cancer. 2003;98(10):2177-2183.


139. Ando N, Takahashi K. A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: the Japan Clinical Oncology Group study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114:205-209.
140. Network. NCCN. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers 2019 [Available from: <http://bit.ly/iUtLTd>].
141. Arnott SJ, Dawson DW, Gignoux M, Hansen HS, Launois B, Nygaard K, Parmar MK, Rousell A, Spilopoulos G, Stewart G, Tierney JF, Wang M, Rhugang Z; . Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. Oesophageal Cancer Collaborative Group *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;19;(4):CD001799.
142. Jaonans HK, Wang WK, Lagergren P, Lagergren J. . Sex differences in the prognosis after surgery for esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *Int J of Cancer.* 2018.
143. Pasquali S, Yegorov YG, Vohra RS, Mocellin S, Nyongongo D, Marriot P. Survival after neoadjuvant and adjuvant treatments compared to surgery alone for resectable esophageal carcinoma: A network meta-analysis. *Ann Surg.* 2017;265(3): 481-491.
144. Stahl M, Wenz WM, Riera-Knorrenschild J, Stuschke M, Sandermann A, Bitzer M. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. . *Eur J Cancer.* 2017;81:183-190.
145. Hoeben A, Van D Voorde F. Cervical esophageal cancer: a gap in cancer knowledge. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2016;27: 1664-1674.
146. Isen DP, Gerson GR, Pajak TF. Lokalize özofagus kanseri için tek başına ameliyatla karşılaştırıldığında kemoterapi ve ardından ameliyat. *N Engl J Med.* 1998;339: 1979.

147. May A GL, Behrens A, Kohnen R, Wieth M, Stolte M. A prospective randomized trial of two different endoscopic resection techniques for early stage cancer of the esophagus. *Gastrointestinal endoscopy*. 2003;58:167-75.
148. Dallal HJ SGaGD. A randomized trial of thermal ablative therapy versus expandable metal stents in the palliative treatment of patients with esophageal carcinoma. *Gastroest Endosc*. 2001;54:549-57.
149. İkedá G İS, Bas BC,. Prognostic significance of biologic factors in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1999;86:1396-405.
150. A. AYTEKİN AY. VAN İLİ VE ÇEVRESİNDEKİ MALİGN TÜMÖRLERİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNE GÖRE DAĞILIMININ BELİRLENMESİ VAN YU; 2020.
151. Ökten İ. Özofagus kanserleri. *Güncel Gastroenteroloji*. 1999;3: 94-105.
152. FM M. Squamous cell carcinoma of the esophagus, natural history, incidence, etiology and complications. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993;20: 703.
153. Tuncer İ, Uygan İ, Kösem M, Özen S, Uğraş S, Türkdoğan KJVTD. Van ve çevresinde görülen üst gastrointestinal sistem kanserlerinin demografik ve histopatolojik özellikleri. 2001;8(1):10.
154. Blot WJ FJJ. Trends in esophageal cancer mortality among US blacks and whites. *Am J Public Health*. 1987;77:296-8.
155. Kutlay H CA, Ökten İ. . Özofagus kanserlerinde epidemiyoloji ve risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi*. 2000;5:1-3.
156. Ökten İ GA. Özofagus kanserler. 2003;1247-308.
157. PENDU J. ABH and Lewis histo- blood group antigens in cancer. *Apmis*. 2001;109(1): p. 9-26.

158. Iodice Simona MP, Botteri Edoardo. ABO blood group and cancer. . European journal of cancer. 2010;46(18): p. 3345-3350.
159. Nozoe T. ET, Baba H. Correlation of ABO blood group with clinicopathologic characteristics of patients with esophageal squamous cell carcinoma. Diseases of the Esophagus. 2004;17(2): p. 146-149.
160. Rice TW, Ishwaran H, Blackstone EH. Oesophageal cancer: location, location, location. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2015;48(2):194-5.
161. Lindenmann J MV, Porubsky C, Maier A, SmolleJuettner FM. . Complete resection of an isolated chest wall metastasis from esophageal carcinoma after transhiatal esophagectomy and gastric pull-up at one and a half-year follow-up. . J Thorac Oncol. 2007;2: 773-6.
162. Weinberg Js SD, Hanbeli F, Cohen ZR, Lenzi R, Sawaya R. Metastasis of esophageal carcinoma to the brain. Cancer. 2003;98: 1925-33.
163. Kimura Y MM, Saeki H, Ohga T, Nozoe T, Sugimachi K. . Solitary splenic metastasis derived from esophageal cancer. Hepatogastroenterology. 2003;50: 1336-7.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Karar Formu



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

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

Sayfa 1/2

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