

T.C.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ÖZOFAGUS SKUAMUZ HÜCRELİ
KARSİNOMLARINDA PROGNOZUN
BELİRLENMESİNDE D2-40 VE COX-2
EKSPRESYONUNUN ÖNEMİ**

DR. ONUR CEYLAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. NESRİN GÜRSAN

ERZURUM – 2016

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ONAY.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v-vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii-viii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix-x
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
2-GENEL BİLGİLER	3-32
2-1 ÖZOFAGUS EMBRİYOLOJİSİ	3
2-2 ÖZOFAGUS HİSTOLOJİSİ	3-4
2-3 ÖZOFAGUS ANATOMİSİ	4-6
2-4 ÖZOFAGUS KARSİNOMLARI EPİDEMİYOLOJİSİ	6-8
2-5 ÖZOFAGUS KARSİNOMLARI RİSK FAKTÖRLERİ.....	8-12
2-6 ÖZOFAGUS SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARI	13-23
2-7. İMMÜNHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER.....	23-32
3- GEREÇ VE YÖNTEM	33-36
4- BULGULAR	37-63
5- TARTIŞMA	64-73
6- SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	74-76
7- KAYNAKLAR	77-85

ONAY

Çalışmanın etik izni Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 17.09.2015 tarihinde onaylanmış ve B.30. 2.ATA.0.01.00/205 sayı numarası ile sıralanmıştır.



TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bana her konuda destek veren ve tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan tez hocam Prof. Dr. Nesrin GÜRSAN'a,

Asistanlık eğitimim süresince yetişmemde emekleri olan, bilgilerini her zaman benimle paylaşan hocalarım Prof. Dr. Cemal GÜNDOĞDU, Doç. Dr. Sare ŐİPAL, Doç. Dr. Elif DEMİRCİ, Yrd. Doç. Dr. Muhammet ÇALIK ve Yrd. Doç. Dr. Betül GÜNDOĞDU'ya

Onlarla çalışmaktan mutluluk duyduğum, asistanlık dönemimin daha güzel geçmesini sağlayan tüm asistan ve personel arkadaşlarıma,

Ve her zaman yanımda hissettiğim eşim Mustafa, oğullarım Mehmet Çağan, Yusuf Erdem ve anneme teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

ÖZOFAGUS SKUAMUZ HÜCRELİ KARSİNOMLARINDA PROGNOZUN BELİRLENMESİNDE D2-40 VE COX-2 EKSPRESYONUNUN ÖNEMİ

Özofagus Skuamoz Hücreli Karsinomu (ÖSHK) dünyada diğer kanserler içerisinde sekizinci sırada görülmesine rağmen bulunduğumuz coğrafyada beşinci sırada yer almaktadır. Prognozu oldukça kötü olup beş yıllık sağ kalım oranı %16-20'dir. Surveyinin çok düşük olduğu göz önüne alınacak olursa prognozun belirlenmesi ve tedavinin şekillenmesinde kullanılabilecek yeni belirteçlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla son yıllarda önem kazanmış olan COX-2 ve D2-40 belirteçlerinin ÖSHK'lardaki yeri araştırılıp sağ kalım ve prognostik parametrelerle ilişkisi belirlenmeye çalışılmıştır.

D2-40 (Podoplanin) lenfatik endotelde bulunan müsin tipi transmembran glikoproteinidir ve malignitelerde lenfanjiogenezi belirlemek için kullanılır. D2-40'nın son zamanlarda vurgulanan özelliği ise tümör öncü hücresi işaretleyicisi olmasıdır. COX-2; serbest yağ asitlerinin siklik endoperoksitlere oksitlenmesi basamağında görev alan bir enzim olup normalde çoğu dokuda saptanamayacak kadar az miktardadır ve travma, inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve onkogenler tarafından indüklenebilir. Artışı kanserli dokularda defektif apoptoz, immünsüpresyon, tümör hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve metastazdan sorumludur.

Çalışmamızda ÖSHK'da COX-2 ve D2-40 antikorlarıyla immünohistokimyasal boyama uygulanarak boyanmanın yaygınlığı, yoğunluğu, histoskorları ile prognostik parametreler ve sağ kalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi. COX-2 ile invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, klinik evre ve sağ kalım; D2-40 ile klinik evre, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Sonuç olarak her iki belirteç de (D2-40 ve COX-2) ÖSHK'da prognozu belirlemede anlamlı bulundu.

Anahtar kelimeler: Özofagus Skuamoz Hücreli Karsinom, COX-2, D2-40

ABSTRACT

THE IMPORTANCE OF D2-40 AND COX-2 EXPRESSION IN THE PROGNOSIS OF ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMAS

Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) is the eighth most common cancer type in worldwide whereas it has the fifth rank in our region. Prognosis is poor, and survival rate lies between 16-20% after five years. Considering the low survival, new biomarkers are needed for planning the therapy and the estimation of the prognosis. Potential role of COX-2 and D2-40 is investigated in ESCC and their associations with survival and prognostic parameters are sought.

D2-40 (podoplanin) is a mucin type transmembrane glycoprotein which exists in the lymphatic endothelium, and it represents the lymphangiogenesis in malignancies. Another specialty of D2-40 is about being a tumor precursor marker which is investigated recently. COX-2 is an enzyme which plays a role in the oxidation of free fatty acids into the cyclic endoperoxides, and their amounts in most tissues are very low. Trauma, inflammatory cytokines, growth factors and oncogenes induce the COX-2. Increased COX-2 levels are associated with defective apoptosis, immunosuppression, tumor cell proliferation, angiogenesis and metastasis.

In this study, immunohistochemical staining with COX-2 and D2-40 antibodies in ESCC was assessed and association between staining diffusivity, intensity and histoscores and other prognostic parameters were evaluated statistically. COX-2 staining was found to be associated with invasion depth, lymphovascular invasion, lymph node metastasis, tumor stage and survival whereas D2-40 was found to be associated with lymphovascular invasion, lymph node metastasis and tumor stage. As a conclusion, both markers were found useful in the estimation of prognosis of ESCC.

Keywords: Esophageal Squamous Cell Carcinoma, COX-2, D2-40

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Özofagus Kanserinde Risk Faktörleri.....	8
Tablo 2: Özofagus kanserinde evreler ve TNM6 alt grupları.....	20
Tablo 3 : Özofagus kanserinde evreler ve TNM7 alt grupları.....	20
Tablo 4: Özofagus Karsinomlarında TNM 7 (WHO 2010).....	21
Tablo 5: N-Regional lenf Nodları.....	21
Tablo 6: M-Uzak Metastaz.....	21
Tablo 7: Normal Dokularda Podoplanin ekspresyonu.....	32
Tablo 8: İnvazyon derinliği ile histolojik grade arasındaki ilişki.....	38
Tablo 9. İnvazyon derinliği ile lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki.....	38
Tablo 10. İnvazyon derinliği ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki.....	39
Tablo 11. İnvazyon derinliği ile tümör çapı arasındaki ilişki.....	39
Tablo 12. İnvazyon derinliği ile yaş arasındaki ilişki.....	39
Tablo 13. İnvazyon derinliği ile hasta cinsiyeti arasındaki ilişki.....	40
Tablo 14. İnvazyon derinliği ile tümör lokalizasyonu arasındaki ilişki.....	40
Tablo 15. İnvazyon derinliği ile peritümöral iltihabi yanıt arasındaki ilişki.....	41
Tablo 16. İnvazyon derinliği ile klinik evre arasındaki ilişki.....	41
Tablo 17. Metastatik lenf nodu sayısı ile prognostik parametreler arasındaki ilişki.....	43
Tablo 18. Histolojik grade ile klinik evre ilişkisi.....	44
Tablo 19. Histolojik grade ile peritümöral iltihabi yanıt ilişkisi.....	45
Tablo 20. Lenfovasküler invazyon klinik evre ilişkisi.....	45
Tablo 21. Peritümöral iltihabi yanıt ile klinik evre ilişkisi.....	46
Tablo 22. Ölü ve Metastatik/Nüks Gruptaki Vakaların Metastaz Bölgesi, Tedavi Prosedürü ve Yaşam Süresi.....	48

Tablo 23. COX-2 boyanma yaygınlığının klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı	50
Tablo 24. COX-2 boyanma şiddetinin klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı	51
Tablo 25. COX-2 histoskor dağılımı	51
Tablo 26. COX-2 histoskorunun klinikopatolojik parametrelere göre Dağılımı	52
Tablo 27. D2-40 boyanma oranının klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı.....	56
Tablo 28. D2-40 boyanma şiddetinin klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı	57
Tablo 29. D2-40 histoskor dağılımı.....	57
Tablo 30. D2-40 histoskorunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı	58

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 : JES'e göre yüzeyel tip ÖSHK'larının makroskopik tipleri.....	15
Şekil 2. JES'e göre geç (ilerlemiş) tip ÖSHK'larının makroskopik tipleri.....	15
Şekil 3. Eikozanoid yolu	24
Şekil 4. Prostoglandinlerin fonksiyonları.....	25
Şekil 5. Prostoglandinlerin karsinogenezisteki rolü	29
Şekil 6. Histolojik grade dağılımı	44
Şekil 7. Peritümöral iltihabi yanıt dağılımı.....	46
Şekil 8. Yaş dağılımı	47
Şekil 9. Cinsiyet dağılımı.....	47
Şekil 10. COX-2 Boyanma Şiddeti Dağılımı.....	49
Şekil 11. COX-2 Boyanma Oranı Dağılımı.....	49
Şekil 12. COX-2 ile negatif boyanma, internal kontrol olarak iltihabi hücreler pozitif.....	53
Şekil 13. COX-2 ile (+) sitoplazmik boyanma.....	53
Şekil 14. COX-2 ile (++) sitoplazmik boyanma.....	54
Şekil 15. COX-2 ile (+++) sitoplazmik boyanma.....	54
Şekil 16. D2-40 Boyanma Şiddeti Dağılımı.....	55
Şekil 17. D2-40 Boyanma Oranı Dağılımı.....	55
Şekil 18. D2-40 ile (+) sitoplazmik boyanma.....	59
Şekil 19. D2-40 ile (++) sitoplazmik boyanma.....	59
Şekil 20. D2-40 ile (+++) sitoplazmik boyanma.....	60
Şekil 21. D2-40 ile tümöre eşlik eden epitel bazalinde pozitif reaksiyon.....	60
Şekil 22. D2-40 ile tümöre eşlik eden epitel bazalinde pozitif reaksiyon.....	61
Şekil 23. D2-40 ile tümöre eşlik eden epitel bazalinde ve lenfatiklerde pozitif reaksiyon.....	61

Şekil 24. D2-40 ile tümöral adaların periferinde (+++) sitoplazmik boyanma	62
Şekil 25. D2-40 ile tümöral adaların periferinde (++) sitoplazmik boyanma	62
Şekil 26. D2-40 ile (++) sitoplazmik ve membranöz boyanma	63



KISALTMALAR LİSTESİ

ÖSHK:Özofagus Skuamoz Hücreli Karsinom

SHK:Skuamoz Hücreli Karsinom

ÖAK:Özofagus Adenokarsinom

COX: Siklooksijenaz

GÖR: Gastroözofageal Reflü

EGF : Epidermal Growth Faktör

VEGF : Vasküler Endotelyal Growth Faktör

TGF : Transforming Growth Faktör

NSAİİ : Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç

APC: Adenomatosis Poliposis Koli

HPV: Human Papilloma Virüs

JES Japonya Özofagus Derneği

AJCC: Amerikan Kanser Cemiyeti

FAP : Familyal Adenomatöz Poliposis

bFGF: Basic Fibroblast Growth Faktör

PDGF: Platelet-derived Growth Faktör

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

PG: Prostoglandin

LT : Lökotrien

Tx : Tromboksan

EGFR: Epidermal Growth Faktör Reseptörü

NF-KB: Nükleer Faktör kB



1- GİRİŞ VE AMAÇ

Özofagus kanseri, maligniteler içinde dünyada sekizinci sırada yer alırken maligniteye bağlı ölümler içinde 6. sırada yer almaktadır (1). Türkiye’de ise tüm kanserlerin %2’sini oluşturmaktadır ve en sık Doğu Anadolu Bölgesinde görülmektedir. Erzurum ili kanser verilerinde özofagus kanseri 5.44/100000 insidansla 5. sıradadır. Bu verilerde kadınlarda 6.53/100000 insidansla 3. sırada, erkeklerde 4.43/100000 insidansla 6. sırada görülmekte olduğu bildirilmiştir (2).

D2-40 (Podoplanin) ve COX-2 (Siklooksijenaz) ekspresyonlarının kanserlerde tanı ve prognozdeki rolü araştırılmaktadır. D2-40 sadece lenfatik damarlarda bulunan müsin tipi transmembran glikoproteinidir (3). Tümörlerin lenfatik damar invazyonunu belirlemede yardımcı olan bir antikör olmasının yanı sıra tümör hücrelerinde ve tümör stromasında immün reaktivite gösterir (4). Tümörlerde D2-40 ekspresyonun lenf nodu metastazı, invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, TNM evresi, sağ kalım oranı ile ilişkisi belirtilmiştir (4-6).

Prostaglandinlerin (PG) hücre proliferasyonu, immün yanıt, angiogenesis ve apoptoz üzerindeki etkileri bilinmektedir. PG siklooksijenaz yolu ile sentezlenir ve sentezinde siklooksijenaz enzimi rol oynar. Bu enzimin bilinen iki izo formu vardır. COX-1; normal fizyolojik etkiden sorumlu ve hemen hemen tüm dokularda bulunur, COX-2 ise travma, inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve onkogenler tarafından indüklenebilir, bu yüzden son dönemlerde kanser araştırmalarında çok fazla yer almaktadır. Birçok kanserde işleyişi gösterilmiştir. COX-2 artışı kanserli dokularda azalmış apoptoz, immünsüpresyon, artmış tümör hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve metastaz potansiyelinden sorumludur. Tümör dokusunda artması kötü prognostik özellik taşır (7,8). Özofagus skuamoz hücreli karsinomun (ÖSHK) erken aşaması olan hücre proliferasyonunda ve tümöral hücrelerinin oluşumunun düzenlenmesinde role sahip olduğu düşünülmektedir. Zhi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada özofagus normal epitelinin bir kısmında çok zayıf boyanma görülüp, bir kısmında boyanma izlenmezken displazi alanlarında ve invaziv alanlarda daha kuvvetli bir boyanma izlenmiştir (9). Ayrıca

karsinogenez, tümör proliferasyonu ve progresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (9-11).

ÖSHK'nın yüksek insidansa sahip olduğu ve ölüm oranının yüksek olduğu göz önüne alınacak olursa bu kanserin nasıl ilerlediğini anlamak, prognostik parametreleri ve prognostik parametrelerle ilişkili biyobelirteçleri belirlemek önem kazanmaktadır. Ayrıca özofagus kanseri ile ilgili yapılacak olan yeni çalışmalar erken tanıya, prognozun belirlenmesine ve özellikle de uygun kemoradyoterapinin verilebilmesine katkıda bulunacaktır. Bu nedenle çalışmamızda prognoz ve prognoz ile ilişkili biyobelirteçlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla ÖSHK'da üzerinde çok fazla çalışılmamış fakat son yıllarda önem kazanmış belirteçlerden ikisi olan COX-2 ve D2-40 araştırılmıştır ve prognostik parametrelerle ilişkisi belirlenmeye çalışılmıştır. Evrelemede kullanılan prognostik faktörlerden olan invazyon derinliği, metastatik lenf nodu sayısı ve metastaz varlığı/yokluğu yanısıra prognoz ile ilişkili olduğu öngörülen ve literatürde ki çalışmalarda da değinilen histolojik grade, lenfovasküler invazyon, tümör çapı, peritümöral iltihabi yanıt derecesi ile bu belirteçler arasındaki ilişki belirlenmeye çalışılmıştır.

2- GENEL BİLGİLER

2-1. ÖZOFAGUS EMBRİYOLOJİSİ

Özofagus gebeliğin 3. Haftasında, ön barsağın faringeal kısmının kaudalinde oluşmaya başlar. Farinks ve mideden ayırt edilebilir hale gelir ve kalp ve akciğerlerin gelişimine bağlı olarak uzar. Embriyonel aşamada columnar epitel ile dōşeli olduğundan respiratuar epitel ile ayrımı zordur. Bu epitel 8.haftada vakuolize kolumnar epitele dönüşür. Silialı hücreler 10.haftada belirir. Epiteldeki vakuoller 14.haftada koybolur. Bu aşamadan sonra epitel psödostratifiye kolumnar epitele benzer. Skuamoz epitel şekline ise 4. ayda dönüşür (12).

2-2. ÖZOFAGUS HİSTOLOJİSİ

Özofagus duvarı mukoza, submukoza, muskulars propria, adventisya olmak üzere dört tabakadan oluşur. Gastrointestinal sistemin diğer organlarının aksine büyük bir kısmında serozası bulunmaz, bu da malignitelerin hızlı bir şekilde yayılmasına olanak verir.

2-2-1. Mukoza

Nonkeratinize çok katlı yassı epitel, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşur. Bazal tabaka epitelin %5-15'lik kısmını oluşturur ki bu bir ile üç hücre kalınlığındadır. Gastroözofageal reflüye (GÖR) bağlı olarak bu tabakada hiperplazi gelişir ve epitelin %15'inden daha kalın bir hal alabilir. Proksimal özofagusta lamina propriada tübüloalveolar bezler, distalde tübüler bezler bulunur. Müskülaris mukoza boylamasına uzanan düz kas liflerinden oluşur ve distal kısımda daha kalın bir hal alır. Gastroözofageal junctionda müskülaris mukoza o kadar kalın bir hal alır ki bu biyopsi materyallerinde yanlışlıkla müskülaris propria ile karıştırılmasına neden olabilir.

2-2-2. Submukoza

Submukoza büyük kan damarlarını, lenf damarlarını, sinir liflerini ve ganglion hücrelerini içeren düzensiz sıkı bağ dokusundan meydana

gelmektedir. Sinir lifleri ve ganglion hücreleri submukozal pleksusu (Meisner Pleksusu) meydana getirir.

2-2-3. Muskularis Propria

İçte sirküler, dışta longitudinal olmak üzere iki kas tabakasından meydana gelmektedir. Sindirim kanalının geri kalan kısmındaki M.Propria'dan üst 1/3'lük kısmında çizgili kas bulundurmasından dolayı farklıdır. Orta 1/3'lük kısımda çizgili kas ve düz kas demetleri karışır ve iç içe geçer. Distal 1/3'lük kısmında ise sadece düz kastan oluşur. Myenterik pleksus (Auerbach Pleksusu) iç ve dış kas tabakaları arasında bulunur.

2-2-4. Adventisya

Sadece intraabdominal kısımda kısa bir segment seroza ile kaplıdır. Geri kalan alanlarda seroza yoktur. Gevşek bağ dokudan oluşan adventisya ile kaplıdır.

Özofagusun mukozal ve submukozal bezleri bulunur.

a. Gerçek Özofageal Bezler

Submukozada bulunur. Özofagusun üst yarısında daha fazladır. Küçük tübüloalveolar yapıdadır. Bu bezler tarafından üretilen mukus hafif asidiktir ve lümen duvarını kayganlaştırır.

b. Özofageal Kardiya Bezleri

Özofagusun son kısmında daha sık olmak üzere lamina propriada bulunurlar. Nötral karakterde mukus üretirler. Bu mukus özofagusu mide içeriğinden korur. Yetersizliği durumunda, gastroözofageal reflü (GÖR) hastalığının oluşmasına neden olabilirler (13,14).

2-3. ÖZOFAGUS ANATOMİSİ

Özofagus, farinks alt ucundan midenin kardiyasına kadar uzanır. Servikal 6 vertebra ile Torakal 11 ve 12 vertebra hizasındadır. Posterior mediastende bulunur. Yaklaşık 35 cm uzunluğunda müsküler bir organdır. Anatomik olarak servikal, torasik, abdominal özofagus olmak üzere 3 bölüme

ayrılmaktadır. Servikal özofagus 5-8 cm uzunluğundadır. C6-T2 vertebra hizasında, krikoid kartilajın alt kenarı ile sternumun insisura jugularisi arasında yer almaktadır. Torasik özofagus 15-18 cm uzunluğundadır. T2-T10 vertebra hizasında, sternumun insisura jugularisi ile hiatus özofagus arasında yer almaktadır. Abdominal özofagus ise 1-3 cm uzunluğundadır ve T10-T11 vertebra hizasında yer almaktadır. Servikal özofagus önde trakea, arkada fascia prevertebralis, yanlarda nervus laryngeus recurrens'ler ve solda tiroidin sol lobu ve ductus thoracicus ile komşudur. Torasik özofagus 1/3 üst, orta ve alt olmak üzere 3 bölüme ayrılır. Üst bölüm önde arteria carotis communis, nervus laryngeus recurrens, arkasında columna vertebralis, solunda ductus thoracicus ve arteria subclavia sinistra ile komşudur. Orta bölüm önde arcus aorta ve sol ana bronş, solda nervus vagus, aorta thoracica, arkada ductus thoracicus ve prevertebral yağ doku, sağda nervus vagus ve vena azygos ile komşudur. Alt bölüm önde sol nervus vagus ve perikardium, sağda sağ nervus vagus ve vena azygos, arkada aorta thoracica ile komşudur. Abdominal özofagus önde truncus vagalis anterior, arkada truncus vagalis posterior ve diaphragma'nın crus sinistrum'u ile komşudur, ön ve sol tarafı seroza ile kaplıdır. Özofagusun 3 tane darlığı mevcuttur. 1.Darlık (Faringoözofageal birleşke): Başlangıç bölgesidir ve özofagusun en dar yeridir. 2.Darlık: Arkus aortayı çaprazladığı yerdir. 3.Darlık: Bronkus principalis sinister'i çaprazladığı yerdir. Özofagusun 1/3 üst kısmı çizgili kas, orta 1/3 kısmı çizgili kas ve düz kasların karışımı, alt 1/3 kısmı düz kastan oluşur (15,16).

2-3-1. Özofagusun Arterleri:

Servikal özofagus arteria thyroidea inferior'dan, torasik özofagus interkostal arterler, torasik aort dalları ve bronşial arter dallarından, abdominal özofagus sol gastrik ve sol frenik inferior arterlerden kanlanır (15,16).

2-3-2. Özofagus Venleri:

Servikal özofagusun venleri vena thyroidea inferiora, torasik özofagusun venleri azygos ve hemiazigos venlere, abdominal özofagusun venleri sol gastrik ven aracılığı ile portal sisteme dökülür (15,16).

2-3-2. Özofagusun Lenfatik Drenajı:

Servikal özofagus internal juguler ve üst trakeal lenf nodlarına, torasik özofagus arka mediastinal lenf nodlarına, abdominal özofagus preaortik lenf nodlarının çölyak aksına drene olur (15,16).

2-4. ÖZOFAGUS KANSERLERİ EDİPEMİYOLOJİSİ

2-4-1. Coğrafik Dağılım

Özofagus kanseri sıklığı coğrafi bölgelere göre önemli farklılıklar göstermektedir. SHK özellikle Çin, Hong Kong, Tayvan, Kore, Japonya, Kuzey Doğu İran, Türkiye gibi Asya ülkelerinde daha sık görülmektedir (17). Dünyadaki tüm vakaların yaklaşık %60'ı Çin'de bildirilmektedir (17,18). Çin'de ABD'den 20-30 kat daha fazladır ve eyaletler arasında bile büyük farklılıklar görülmektedir, bazı bölgelerde bu oran 3-4 kat daha fazladır. En yüksek insidans oranı 700/100.000 ile Çin'in Linxian bölgesine aittir. Özellikle yüksek riskli bölgelerde her 3-5 kişiden biri özofagus kanseri nedeni ile ölmektedir (2). Bazı çalışmalarda ise en yüksek insidansın İran'da sonra sırayla Çin, Güney Afrika, Fransa'da olduğu belirtilmektedir (1,19). Türkiye'de Özofagus Kanseri tüm kanserlerin %2'sini oluşturmaktadır ve en sık Skuamoz Hücreli Karsinom (SHK) görülmektedir. En sık Doğu Anadolu Bölgesinde, özellikle de Ağrı, Erzurum, Artvin, Van, Kars, Gümüşhane, Muş, Hakkâri, Erzincan ve Bitlis'te görülmektedir (2, 17, 20).

SHK'lar dünya genelinde özofagus kanserinin en sık görülen histolojik alt tipidir, ancak son zamanlarda epidemiyolojide bir kayma görülmüştür. Özofagus Adenokarsinom (ÖAK) sıklığı özellikle sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde obezitenin ve gastroözofageal reflünün artmasıyla birlikte son 40 yılda giderek artmıştır. İngiltere, bazı batı Avrupa ülkeleri (Finlandiya, Hollanda, Fransa) ve Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) adenokarsinom artık skuamoz hücreli karsinomdan daha sık görülmektedir (21,22). Kırk yıl önce ABD'de skuamoz hücreli tip %90'ın üzerindeyken, son yıllarda adenokarsinom tipi özofagus kanserlerinin %80'ini oluşturmakta ve en

hızlı artan solid maligniteler ve kansere bağlı ölümler içinde 7. sırada yer almaktadır (17-23). Asya ülkelerinde ve ABD'de yaşayan Asya Halkı'nda ise yine en sık ÖSHK görülmektedir (17,24).

2-4-2. İnsidans

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 2008 yılında dünyada 2,7 milyon yeni kanser vakası bildirilmiştir. Bunun 0,482 milyonunu (482.000'ini) özofagus kanseri oluşturmaktadır, 0,407 milyonu (407.000'i) ölümle sonuçlanmaktadır. Globocan 2012 verilerine göre 2012 yılında Dünya'da toplam 14,1 milyon yeni kanser vakası gelişmiş olup bunun 456.000'ini özofagus kanseri oluşturmaktadır. Dörtüzbini ölümle sonuçlanmıştır (25). Özofagus kanser insidansındaki artış ABD'de özellikle belirgindir. Amerikan Kanser Birliğine göre ABD'de 2008'de özofagus kanser insidansı 16470 iken 2012 yılında bu sayı 17990'a yükselmiştir (17,26,27).

2-4-3. Yaş

Genel olarak 5. ve 6. dekatlar en sık görüldüğü yaş gruplarıdır. SHK insidansı 50 yaşından sonra artmakta olup hayatın yedinci dekadında pik yapar (1,28). ÖAK ise erkeklerde 75-79, bayanlarda da 80-84 yaşları arasında pik yapar (17,29).

2-4-4. Cinsiyet

ÖSHK'nun insidansı tüm dünyada erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. Globocan 2012 verilerine göre erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha fazla görülmektedir (E/K: 2.4:1) (25). ÖAK'larda ise erkeklerde kadınlara göre 6-8 kat daha sık izlenir (17).

2-4-5. Irk

ÖAK beyazlarda daha sık görülürken, ÖSHK siyahlarda beyazlara oranla 3 kat daha fazla görülmektedir (17).

2-4-6. Sosyoekonomik Faktörler

ÖSHK'nın yüksek insidansta görüldüğü yerler genellikle sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu bölgelerdir (2). Sosyoekonomik durumun gelişimi ile doğru orantılı olarak obezitenin ve obezitenin sebebiyet verdiği GÖR, Barret's Özofagus artması ile ÖAK prevalansı artmıştır. İngiltere, Avusturalya, ABD gibi obezite oranının (BMI>30) ve günlük enerji tüketiminin yüksek olduğu ülkelerde ÖAK sıklığı daha fazladır (30).

2-5. Özofagus Karsinomları Risk Faktörleri

Zhang ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada özofagus kanserinde her iki histolojik tip için risk faktörlerini değerlendirilmiştir (tablo 1) (1).

RİSK FAKTÖRLERİ	YASSI EPİTEL HÜCRELİ KARSİNOM	ADENOKARSİNOM
SİGARA KULLANIMI	GÜÇLÜ ETKİ	ORTA DERECEDE ETKİ
AŞIRI ALKOL TÜKETİMİ	ORTA DERECE ETKİ	ORTA DERECEDE ETKİ
BARRETT ÖZOFAGUS	ETKİSİZ	GÜÇLÜ ETKİ
GÖR	ETKİSİZ	GÜÇLÜ ETKİ
OBEZİTE	ETKİSİZ	ORTA DERECEDE ETKİ
AŞIRI YAĞ TÜKETİMİ	ETKİSİZ	ORTA DERECEDE ETKİ
DÜŞÜK GELİR DÜZEYİ	ORTA DERECEDE	ETKİSİZ
SICAK İÇECEK TÜKETİMİ	AZ ETKİ	ETKİSİZ
H.PYLORİ	KORUYUCU ETKİ	KORUYUCU ETKİ

2-5-1. Diyet ve Alışkanlıklar

a. Diyet

Taze sebze ve meyvelerden fakir beslenme ve bununla gelen A, B, C, E vitamini eksikliği, folik asit, B-Karoten, kalsiyum, çinko, selenyum, molibden gibi minerallerin yeterli seviyede alınmaması özofagus karsinomlarının gelişiminde rol oynamaktadır. Liften zengin gıdalarla beslenmek özofagus karsinom riskini azaltırken yağ, kolesterol ve hayvansal proteinlerin ve nişastadan zengin gıdaların fazla miktarda tüketimi riski artırmaktadır. Tütsülenmiş veya salamura yapılmış besinlerin yüksek oranda tüketimi, aşırı sıcak gıdaların tüketimi kanser gelişimine zemin hazırlar (19, 31).

Özofagus kanser gelişiminde önemli çevresel risk faktörlerinden biri de nitratlar ve nitritlerdir. Vücutta karsinojenik N-nitrozaminlere dönüşerek karsinogenezde etkili olur. Tuzlanmış sebze ve konserve balıkta N-nitro bileşimleri ve öncülleri yaygın olarak bulunmaktadır (32).

b. Sigara ve Alkol

Sigara ve alkol bulunduğu bölgeye göre etkisi değişebilen özofagus kanserlerinde önemli risk faktörlerinden biridir. Çeşitli çalışmalarda alkol ve tütün kullanımı ile özofagus kanseri gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. Özellikle birlikte kullanımında bu riskin daha fazla arttığı belirtilmiştir. Sigara kullanımında risk, içilen sigara sayısı ve sigara içme süresi ile ilişkili olarak artmaktadır. Sigarayı bıraktıktan 10 yıl sonra risk başlangıç seviyesine dönmektedir. Kanser gelişim riskinin sigara içenlerde içmeyenlere oranla 5 kat daha fazla olduğu, ağır sigara içicilerinde bu farkın 10 kata kadar çıktığı belirtilmektedir (33).

2-5-2. Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler özofagus karsinomlarında önemli role sahiptir. Bununla ilgili çalışmalar uzun yıllardır yapılmaktadır. Güney Afrikada özofagus

kanserinin endemik olarak neden çok fazla olduğu araştırılmış ve çevresel faktörlerin özellikle de toprak ile ilgili faktörlerin önemi bildirilmiştir. Özellikle molibden gibi eser elementlerden fakir topraklarda risk(nitrit ve nitrat miktarında artmaya bağlı), molibdenden zengin bölgelere göre daha fazladır(34). Topraktaki molibden, manganez, çinko, magnezyum, demir, bor, iyot, klor, potasyum, sodyum, fosfor ve bikarbonat seviyeleri ile özofagus kanseri arasında ters ilişki bulunmuştur (35).

Çevresel faktörler arasında asbest ve metal tozları maruziyeti, endüstriyel yanıklar sonucu oluşan ürünler, radyasyon ve viral etkenlerin karsinogenezde rolü olduğu düşünülmektedir (36).

2-5-3. Genetik Faktörler

Özofagus kanserli hastaların %70'inde p53 mutasyonu tespit edilmiştir (37,38). Siklin D1, Siklin E, hst-1, c-myc, int-2 gibi hücre siklus proteinlerinin aşırı ekspresyonu; p53, retinablastom geni (Rb), p16, APC, E-Cadherin gibi tümör supresör genlerin inaktivasyonu veya mutasyonu; epidermal büyüme faktörü (EGFR), transforme edici büyüme faktörü (TGF), Platelet-derived Growth Faktör (PDGF) gibi büyüme faktörlerinin aşırı ekspresyonu etiyolojide sorumlu genetik faktörler arasında yer almaktadır (38, 39).

2-5-4. Predispozan Hastalıklar

a. Akalazyia

Akalazyialı hastalarda normal populusyona göre özofagus kanseri gelişim riski 33 kat fazladır ve çoğunluğunu yassı epitel hücreli karsinom oluşurmaktadır (40,41).

b. Barret zofagus

SHK ile Barret zofagus arasında bir ilişki bulunmazken. AK'ların çoğu Barret zofagusdan kaynaklanmaktadır (39).

c. Tylosis (Howel-Evans Sendromu)

Avuç içi ve ayaklarda hiperkeratozis ile karakterize özofagusta multiple papillomların görüldüğü otozomal dominant geçişli nadir görülen bir hastalıktır ve altıncı dekattan sonra vakaların %95'inde özofagus kanseri gelişir (42).

d. Baş ve Boyun Skuamoz Hücreli Karsinomları

Baş ve boyun bölgesinde SHK hikâyesi olan hastalarda ÖSHK gelişme ihtimali % 3-7 oranında artmaktadır. Ayrıca özofagus kanserli hastaların % 1-2'sinde baş ve boyun kanseri saptanabilir (2,43).

e. Kostik Hasar

Koroziv maddeye maruziyete bağlı oluşan yanık öyküsü olan hastalarda özofagus kanseri görülme sıklığının genel popülasyona göre 1000 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastalarda en sık yassı hücreli karsinom görülür ve en sık özofagusun orta 1/3 hizasında lokalizedir (38, 39).

f. Human Papilloma Virüs (HPV)

Özofagus kanserinde yüksek insidanslı bölgelerde % 40-60 oranında HPV DNA'sı tespit edilmektedir. Willianson ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da in-situ hibridizasyon ile özofagus karsinomlarının %23'ünde HPV DNA'sı saptanmıştır. HPV tip 16 ve 18 en sık izole edilen alt tiplerdir (44,45).

2-5-5. Özofagusta Prekanseroz Lezyonlar

a. Kronik Özofajit

Uzun süreli kronik özofajit, ÖSHK gelişimine en sık neden olan prekürsör lezyonlardan biridir. Yaşamın erken dönemlerinden itibaren çevresel faktörlerin, diyetteki bazı faktörlerin, iritan madde maruziyetlerinin, değişik sebeplerle mekanik irritasyonların kronik mukozal inflamasyona neden olduğu, dolayısıyla kronik özofajite zemin hazırladığı belirlenmiştir (46).

b.Epitelyal Displazi ve İn Situ Karsinom

Displazi, nükleer genişleme, pleomorfizm, hiperkromazi, düzensiz kaba kromatin, artmış mitotik aktivite, anormal mitoz gibi sitolojik atipi; polaritede ve maturasyonda kayıp gibi yapısal atipi ile karakterizedir. Displaziye uğrayan epitel genellikle hipertroftiktir. Bu değişiklikler epitel kalınlığının 1/2 alt bazal seviyesinde sınırlı ise low grade displazi (hafif veya orta derece displazi), tamamı ya da tamamına yakınında izlendiğinde high grade displazi olarak kabul edilir (47). High grade displazideki hücresel değişikliklerin daha ileri boyut kazanması ve tüm epitel kalınlığı boyunca görülmesi ancak epitel ile sınırlı kalması durumu in situ karsinom olarak kabul edilir. ÖSHK vakalarının %30'unda insitu karsinom tespit edilmiştir (48).

Displaziye uğrayan epitel endoskopik olarak tamamen normal olabileceği gibi eritemli, erozyone, frajil, nodül veya plak şeklinde düzensiz yüzeyle olarak da karşımıza çıkabilir. Lugol iodine ile mukozanın boyanması displazinin anlaşılmasında faydalı olabilir.

Skumoz displazi %60-90 vakada özofagus yassı epitel hücreli karsinomuna eşlik etmektedir. Çalışmalarda değişik seviyelerdeki displazinin invaziv karsinoma dönüşümü olabileceği gibi her zaman invaziv bir karsinoma ilerlemediği de görülmüştür (46).

Mukado ve arkadaşlarının çalışmasında ÖSHK tanısı alan 248 vaka izlenmiş ve %37'sinde epitelyal displazi tesbit edilmiştir. İnsidansın yüksek olduğu bölgelerde asemptomatik vakalarda yapılan biyopsilerde displazi oranı diğer bölgelere göre daha yüksek bulunmuştur (48,49). Diğer bir çalışmada da 106 low grade displazi, 23 high grade displaziden oluşan vaka grubunun 13 yıllık takibi sonucunda low grade displazi vakalarında 3-8 kat artmış risk, high grade displazi vakalarında ise 8-34 kat artmış risk olduğu saptanmıştır (50). Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise displazi saptanmayan hastaların %8'inde, düşük dereceli displazi içeren vakalarının %24'ünde, orta dereceli displazi içeren vakalarının %50'sinde, yüksek dereceli displazi içeren vakaların %74,2'ünde, karsinoma insituların %75'inde invaziv karsinom geliştiği gösterilmiştir. Bundan dolayı displazi tanısı alan hastalar eş zamanlı

invaziv tümör varlığı ya da invaziv tümör gelişimi açısından yakından incelenmelidir (51).

2-6 İnvaziv Skuamoz Hücreli Karsinom

2-6-1. Klinik Bulgular

Özofagus kanseri erken evrede sinsi seyreden ve genellikle hastalığın ilerlemesi ile belirti veren bir hastalıktır. Klinik tablo, tümörün direkt etkisi, metastaz bulguları ve paraneoplastik sendromlar ile şekillenir. En sık şikâyet disfajidir ve hastaların %80-90'ında bulunur (52). Disfajiden sonra görülen diğer semptomlar kilo kaybı, retrosternal veya epigastrik ağrı, daralmaya bağlı regürjitasyondur (53). Ayrıca ileri dönem de rekürren larengeal sinir tutulumuna bağlı ses kısıklığı, trakeobronşial ağacın tutulumuna bağlı öksürük, hematemez, melena, Vena Cava Superior Sendromu, malign plevral efüzyonlar da görülür (52).

2-6-2. Tanı ve Evreleme Yöntemleri

ÖSHK'da tanı ve evreleme için kullanılan görüntüleme yöntemleri Endoskopi, Endoskopik Ultrasonografi, Özofagografi, Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme, PET-CT'dir (54).

2-6-3. Endoskopi ve Kromoendoskopi

Endoskopi ÖSHK tanısının tespiti için en hassas yöntemdir. Endoskopi tanı ve tedaviye katkıda bulunmuştur. İleri evre vakalarda vejetan kitle veya ülser lezyon şeklinde bulunur. Superfisyel karsinomlarda lezyonu endoskopik olarak fark etmek zordur. Minimal makroskopik ve renk değişiklikleri görülmektedir. Toluidin Blue ya da iyot içeren lügol çözeltisi kullanarak yapılan kromoendoskopi de faydalıdır. Lugol solüsyonu ile normal skuamoz epitelde glikojen ile reaksiyon oluşup kahverenge boyanma izlenirken prekanseröz veya kanseröz epitelde lügol ile boyanma olmaz. Lugol kromoendoskopi low grade skuamoz displazi ile high grade skuamoz displazi ayırt etmek için de yararlıdır (54).

2-6-4. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme lokal veya sistemik yayılım hakkında bilgi verir. BT ve MR ile T2, T3 ve T4 tümörler tespit edilebilirken T1 tümörler tespit edilemez (53).






2-6-5. Makroskopik Özellikler

Makroskopik olarak Japonya Özofagus Derneği (JES)'ne göre SHK erken (yüzeyel) (Tip 0) ve geç (ilerlemiş) (Tip 1-5) olarak iki alt tipte incelemektedir (53). Yüzeyel karsinom submukoza ile sınırlı karsinomdur. Makroskopik olarak yüzeyel karsinom flat, verrüköz, polipoid, ülser görünümlerinde olabilir. Yüzeyel karsinomların multisentrik olma olasılığı çok yüksektir (48).




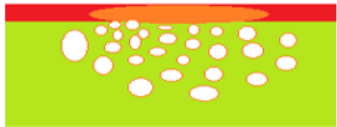
Lenf nodu metastazı karsinoma insitülerde sıfır veya sıfıra yakınken yüzeyel karsinomlarda bu oran %20-50 arasında değişir. Sonuç olarak 5 yıllık sağ kalım karsinoma insitu ve sadece mukoza ile sınırlı karsinomlarda %100 iken yüzeyel karsinomlarda bu oran %50'ye kadar düşer (48).

Geç tip ise mükölaris propria ve daha ötesine invazyon gösteren ÖYEHK'lardır (53).

JES, ÖSHK'ları makroskopik olarak; Tip 0: yüzeyel tip, tip I: protrüde tip, tip II: ülser ve lokalize tip, tip III: ülser ve infiltratif tip, tip IV: diffüz infiltratif tip ve tip V: klasifiye edilemeyen olmak üzere 5 tipe ayırmıştır. Ayrıca yüzeyel tip ÖSHK'lar (tip 0) da alt tiplere ayrılmıştır. Bunlar: 0-I (protrüde tip) polipoid veya plak tip; 0-II (yüzeyel ve flat tip): alt tip 0-IIa hafifçe kabarık, alt tip 0-IIb tamamen flat, alt tip 0-IIc hafifçe deprese; 0-III (yüzeyel ve ekskave tip)'tir. Tip I genelde eksofitik büyüme paternine sahipken tip II iyi sınırlı, santral yüzeyel ülserasyona sahip, intramural büyüme paterninde görülür. Tip III düzensiz sınırlı, intramural yayımlı, derin ülserasyona sahip tiptir. Tip IV geniş intramural infiltrasyon ile karakterizedir. Tip V mikst paterne sahiptir (Şekil 1 ve 2) (46,47,48,53).

Tip 0: <u>Yüzeysel</u> tip (Mukoza veya submukoza ile sınırlı <u>invazyon</u>)		
		Tip 0-1: Protrüde Tip
Tip 0-2 a: Hafifçe Kabarık Tip	Tip 0-IIb: Tamamen <u>Flat</u> Tip	Tip 0-IIc: Hafifçe <u>Deprese</u> Tip
		
		Tip 0-III: <u>yüzeysel</u> ve <u>ekskave</u> tip

Şekil 1. JES'e göre yüzeysel tip ÖSHK'larının makroskopik tipleri (46)

Tip I-IV: Geç (ilerlemiş) tip	
Tip 1: <u>protrüde</u> tip	Tip 2: ülser ve <u>lokalize</u> tip
	
Tip III: ülser ve <u>infiltratif</u> tip	Tip IV: <u>diffüz infiltratif</u> tip
	

Şekil 1. JES'e göre geç (ilerlemiş) tip ÖSHK'larının makroskopik tipleri (46)

2-6-6. Mikroskopik Özellikler

Solid adalar ya da tek tek hücreler şeklinde yayılan, skuamöz diferansiyasyon gösteren SHK keratinizasyon ve intersellüler bridge ile karakterizedir. Neoplastik hücreler belirgin nükleollü, iri hiperkromatik nükleuslu, geniş eozinofilik stoplazmalı hücrelerdir. Kromatin kabalaşması içerirler ve mürekkep lekesi görüntüsüne sebebiyet verirler.

Neoplastik skuamöz epitel rete şeklinde düzensiz uzantılar yaparak veya tek tek hücreler ya da hücre kümeleri şeklinde lamina propriaya invazyon gösterirler. Tümör genelde özofagus duvarı boyunca vertikal şekilde yayılır ve burada intramural lenfatiklere invaze olur. Mukozal veya submukozal lenfatiklere de invazyon yapabilir.

İlerlemiş karsinomlarda özofagus duvarı boyunca küçük hücre grupları veya solid adalar şeklinde ekspansif veya infiltratif yayılım görülür.

SHK'larda mitotik aktivite, nükleer atipi, skuamöz diferansiyasyonun derecesine göre iyi, orta, kötü diferansiye tip olmak üzere üç gruba ayrılır. İyi diferansiye karsinomlarda neoplastik skuamöz hücreler normal skuamöz hücrelere benzer ama onlar kadar düzenli değildir. Hücreler eozinofilik stoplazmalı, poligonal şekillidir, keratinizasyon fazladır ve intersellüler bridgeleri belirgindir. Keratin incileri sık görülür. Orta derecede diferansiye tümörlerde iyi diferansiye tümörlere nazaran daha az keratinizasyon görülür ve tümöral adalar daha düzensizdir. Keratin incileri genelde görülmez. SHK'ların çoğu orta derecede diferansiye tümörlerdir. Az diferansiye tümörlerde neoplastik hücrelerin orijini anlaşılır. Nükleoller belirgindir ve geniş çaplıdır. Keratinizasyon genelde görülmez. Bazal hücre benzeri solid adalar veya tek tek hücrelerden oluşur, bazen bazaar hücreler de görülebilir. İndiferansiye tümörlerde skuamöz differansiyasyonunu kaybetmiş tümöral hücreler, tabakalar ya da adalar şeklinde büyüme gösterir (46,47,48,53).

2-6-7. Skuamoz Hücreli Karsinomların Histolojik Varyantları

2-6-7-1. Verrüköz Skuamoz Hücreli Karsinom

Özofagusun verrüköz karsinomları son derece nadirdir. Tajiri ve arkadaşlarının 2000 yılındaki istatistiki çalışmada toplamda sadece 13 vaka belirtilmiştir (46). Verrüköz karsinomlar genellikle kronik özofajit, akalazyza, divertiküler hastalık veya gastroözofajial reflü ile ilişkilidir (53,46). Histolojik olarak iyi diferansiyedirler. Minimal atipi içeren iyi diferansiye keratinize hücrelerden oluşur. Belirgin akantoz gösteren, atipik iki veya daha fazla nükleol içeren atipik bazal hücreler karakteristiktir. Mitotik figürler ve diskeratozis nispeten sık görülür. Papiller projeksiyonlar belirgindir. Tümör lokal invazyon gösterir. Metastaz beklenen bir bulgu değildir (46,47,53).

2-6-7-2. İğsi Hücreli Skuamoz Karsinom

İğsi hücreli skuamöz karsinom aynı zamanda karsinosarkom, polipoid karsinom, sarkomatoid karsinom, psödosarkomatöz SHK, metaplastik karsinom, iğsi hücreli komponentli SHK, mezenkimal stromalı karsinom olarak isimlendirilir. Makroskopik olarak polipoid özelliktedir. Özofagusun genellikle orta veya alt 1/3'ünde görülür. Mikroskopik olarak epitelyal veya iğsi hücreler içeren bifazik paterndedir. Epitelyal komponent tipik olarak iyi veya orta derecede diferansiyedir. İğsi hücreli komponent genellikle yüksek gradelidir. Osseöz, kartilagenöz, müküler diferansiasyon görülebilir (48,53).

2-6-7-3. Bazaloid Skuamoz Hücreli Karsinom

Bazaloid skuamoz hücreli karsinom genellikle üst sindirim yolunda özellikle hipofarenks, larinks ve dil tabanında görülür. Özofagusta çok nadir rastlanır. Wain tarafından 1986 yılında Bazaloid SHK tanımlanana kadar bu tümörler adenoid kistik karsinom olarak tanımlanıyordu (55,56). Klinik bulgular SHK'a benzer ve yaşlı erkeklerde daha sık görülür ve disfaji ile kilo kaybı sık izlenir (53). Yüksek gradeli SHK varyantıdır. Hiperkromatik nükleuslu, dar stoplazmalı, küçük kalabalık bazaloid hücre kümelerinin nestler, lobüler ve trabeküler patern oluşturarak meydana getirdiği karsinomdur. Karakteristik

olarak tümör hücre adaları periferik palizatlanma gösterir. Komedonekrozlar, PAS ve Alcian Blue ile pozitif boyanan küçük kistik boşluklar görülebilir. Eşlik eden mukozada skuamoz displazi alanları bulunabilir (55, 56, 47).

Bazoloid SHK'lar genellikle derin invaziv olma eğilimindedirler. Tanı anında metastaz varlığı sık gözlenir ve bu prognozun kötü olduğunu gösterir. İmmünohistokimyasal olarak bazaloid hücrelerde CK14 ve CK19 ile kuvvetli boyanma izlenirken nöroendokrin markerler ile boyanma gözlenmez (47).

2-6-7-4. Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom

Tümör hücreleri primitif görünümlü epitelooid hücrelerdir. Bu hücrelere lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan belirgin inflamatuvar infiltrasyon eşlik etmektedir. EBV ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (47,48).

2-6-8. Skuamoz Hücreli Karsinomların Yayılımı ve Evrelendirilmesi

a. Tümöral Yayılım

Özofagus karsinomları gastrointestinal sistemin diğer bölümlerindeki karsinoma göre daha hızlı bir şekilde yayılırlar. Nabeya ve arkadaşlarının çalışmasında, Japonya'da tümörün ikiye katlanma hızını ortalama 6 ay olarak tesbit etmişlerdir(14). Özofagus duvarında horizontal veya vertikal olarak yayılırlar. Komşu organlara metastazını vertikal olarak yaparlar (46,47,53).

Özofagusun lenfatik damar ağından zengin olması nedeniyle periözofageal, diafram altı ve üst servikal lenf nodlarına yayılım sıklığıdır. Lenf nodu metastazı erken evrede ortaya çıkar ki bu tedavi başarısızlığının en önemli nedenlerindedir (48).

Submukozal lenfatik pleksusu sayesinde midenin submukozasına invazyon da sıklığıdır. Akciğer, karaciğer ve adrenal gland gibi uzak organ metastazları da sık görülebilir (48).

b. Evreleme

Günümüzde en çok kullanılan TNM evreleme sistemidir. TNM sistemi; T (Tümörün İnvazyon Derinliği), N (Lenf Nodu Tutulumu) ve M (Uzak Organ Metastazı) komponentlerini içerir.

İnvazyon derinliği özofagusun histolojik katmanlarına yayılımına göre yapılır. Tümörün olduğu bölgeyi drene eden lenf nodları bölgesel lenf nodları olarak kabul edilir ve metastaz olursa N+ olarak kabul edilir (15, 21). Bölgesel lenf nodunun (LN) tutulum sayısına göre N1 (1-2 LN +), N2 (3-6 LN+) ve N3 (≥ 7 LN+) olarak gruplandırılmıştır. Bölgesel olmayan lenf nodlarında metastaz olması ise uzak metastaz kabul edilir ve M1 olarak evrelenir (53). Özofagus tümörleri sıklıkla uzak organ metastazı yapmadan önce çevre organ ve yapılara invazyon gösterirler. Lenf nodu metastazları ve uzak organ metastazları M1 olarak gruplanırlar.

2010 yılına kadar Amerikan Kanseri Cemiyeti (AJCC) tarafından önerilen TNM 6 sistemi kullanılmaktaydı. 2010 yılında International Union Against Cancer Cemiyeti tarafından düzenlenen TNM 7 sistemi kullanılmaya başlanmıştır. TNM 7 sisteminde TNM 6 sistemine göre bazı değişiklikler olmuştur.

TNM7 İçin Özofagus Kanseri Son Güncellemeler

T sınıflamasında Tis (karsinoma insitu) tekrar tarif edilmiş ve T dört alt gruba ayrılmıştır:

Tis yüksek grade displazi olarak tarif edilmiştir. T4a plevra, perikard ve diafragmayı invaze eden rezektabl tümör, T4b aorta, vertebra ve trakea gibi yapıların invazyonu ile anrezektabl tümör olarak tarif edilmiştir (15, 21). İnvazyon derinliği T1, lamina propria, mükölaris mukoza veya submukoza invazyonu (T1a. lamina propria, mükölaris mukoza invazyonu, T1b. submukoza invazyonu); T2, mükölaris propria invazyonu; T3 adventisya invazyonu; T4 ise komşu yapılara invazyon olarak sınıflandırılmıştır ve TNM6 ile aynıdır.

N sınıflamasında bölgesel lenf nodu tanifi yeniden yapılandırılmış olup servikal lenf nodlarından çölyak lenf nodlarına kadar lenf nodlarını içerir ve şu

şekilde tariflenmiştir: N0: lenf nodu metastazı yok. N1: 1-2 bölgesel lenf nodu metastazı var. N2: 3-6 bölgesel lenf nodu metastazı var. N3: 7 den fazla bölgesel lenf nodu metastazı var.

M sınıflaması da TNM 6 sistemimde M1a olarak değerlendirilen çölyak ve servikal lenf nodlarına metastaz uygulamadan kaldırılmış, uzak metastaz yeni sistemde M1 olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. M0 ve M1 olarak yeniden tarif edilmiştir (Tablo 2-6) (15, 21, 53).

Tablo 2. Özofagus kanserinde evreler ve TNM6 alt grupları	
Evre	TNM
Evre 0	Tis N0 M0
Evre I	T1 N0 M0
Evre IIA	T2 N0 M0, T3 N0 M0
Evre IIb	T1 N1 M0, T2 N1 M0
Evre III	T3 N1 M0, T4 N0 M0, T4 N1 M0, T4 N2 M0
Evre IV	T0-4 N0-2 M1
Evre IVA	T0-4 N0-2 M1a
Evre IVB	T0-4 N0-2 M1b

Tablo 3. Özofagus kanserinde evreler ve TNM7 alt grupları	
Evre	TNM
Evre 0	Tis N0 M0
Evre IA	T1 N0 M0
Evre IB	T2 N0 M0
Evre IIA	T3 N0 M0
Evre IIB	T1 N1 M0, T2 N1 M0
Evre IIIA	T4a N0 M0, T3 N1 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0
Evre IIIB	T3 N2 M0
Evre IIIC	T4a N1-2 M0, T4b N0-3 M0, T0-4b N3 M0
Evre IV	T0-T4b N0-3 M1

Tablo 4. Özofagus Karsinomlarında TNM 7 (WHO 2010)	
T- Primer Tümör	
TX	Primer tümörün belirlenememesi/ Değerlendirilmemiş olması
T0	Primer tümör bulgusu yok Tis High-grade displazi
T1	Tümör lamina propria, mükölaris mukoza veya submukozayı invaze etmiştir
T1a	Tümör lamina propria veya mükölaris mukoza'yı invaze etmiştir
T1b	Tümörün submukoza invazyonu
T2	Tümörün mükölaris propria invazyonu
T3	Tümörün adventisya invazyonu
T4	Tümör komşu organ ve dokuları invaze etmiştir
T4a	Rezektable tümör: plevra, perikard, diafragma invazyonu
T4b	Anrezektable tümör: aort, vertebra ve trakea gibi diğer komşu organ ve dokuları invaze ettiği durumlar

Tablo 5. Regional lenf Nodları	
NX	Bölgesel lenf nodlarının belirlenememiş veya değerlendirilememiş olması
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-2 bölgesel lenf nodu metastazı var
N2	3-6 bölgesel lenf nodu metastazı var
N3	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı var

Tablo 6. M-Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

2-6-9. Prognostik Faktörler

ÖSHK'lar oldukça kötü prognoza sahiptir ve 5 yıllık survey ortalama %10'dur. Tanı konulduktan sonra ortalama sağ kalım süresi genellikle 1 yıldan daha azdır. Kür sadece yüzeysel karsinomlarda sağlanabilir. Prognostik faktörler aşağıda sıralanmıştır.

- 1- Cinsiyet:** Değişik çalışmalarda erkeklerin kadınlara oranla daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir.
- 2- Evre:** Evre en önemli prognostik faktörlerdendir. İn situ ve intramukozal karsinomlar hemen hemen tamamen tedavi edilebilir ayrıca yüzeysel karsinomlarda kür ihtimali derin karsinoma göre daha fazladır.
- 3- Lenf Nodu Metastazi:** Aslında bu parametre de evreleme sistemine dâhildir. Lenf nodu metastazi varlığı kötü prognostik faktördür. İki veya daha fazla lenf nodu metastazi olan vakaların tek lenf nodu metastazi olan vakalara göre prognozu daha kötüdür.
- 4- Tümör Boyutu:** Lokalize vakalarda tümör boyutu mortaliteden bağımsız bir prognostik faktördür.
- 5- Histolojik grade:** Bu parametrenin önemi tam olarak doğrulanmış değildir. Bazı çalışmalar da iyi diferansiye tümörlerin daha iyi prognoz gösterdiği bildirilmiştir.
- 6- Diğer Mikroskopik Bulgular:** Bazı çalışmalarda, vasküler ya da lenfatik invazyon ve belirgin tümör nekrozu varlığının kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.
- 7- Cerrahi Sınırlar:** Cerrahi sınır pozitifliği rekürrensle doğrudan ilişkilidir
- 8- Diğer Bulgular:** EGFR aşırı ekspresyonunun artmış histolojik grade, artmış lenf nodu metastazi, ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Özellikle EGFR ve TGF- α 'nın bir arada ekspresyonu artmış agresif davranış açısından daha anlamlı bulunmuştur. P53 aşırı salınımı ve p53 mutasyonu ise kötü survey ile ilişkilendirilmiştir (46,47,48,53).

2-6-10. Tedavi

Klinik evreye göre iki ana tedavi grubu belirlenmiştir. Bunlardan ilki erken evre vakalarda cerrahi veya cerrahi tedavi+kemoradyoterapi, ikincisi ise ileri evre vakalarda cerrahi tedavi olmaksızın kemoradyoterapidir. Tis, T1 ve bazı T2 ÖSHK'larda cerrahi tedavi ile tamamen kür elde edilebilir. T3 veya N1 vakalarda cerrahi tedaviye ek olarak kemoradyoterapi uygulanır. Literatürdeki çalışmalarda özofajektomiye takiben kemoradyoterapi uygulanan vakalarda sağ kalımın daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda yalnız kemoterapi veya radyoterapi uygulanan hastaların sağ kalımının cerrahi tedaviye takiben kemoradyoterapi uygulanan hastalarinkine oranla daha az olduğu gösterilmiştir (21,48,53).

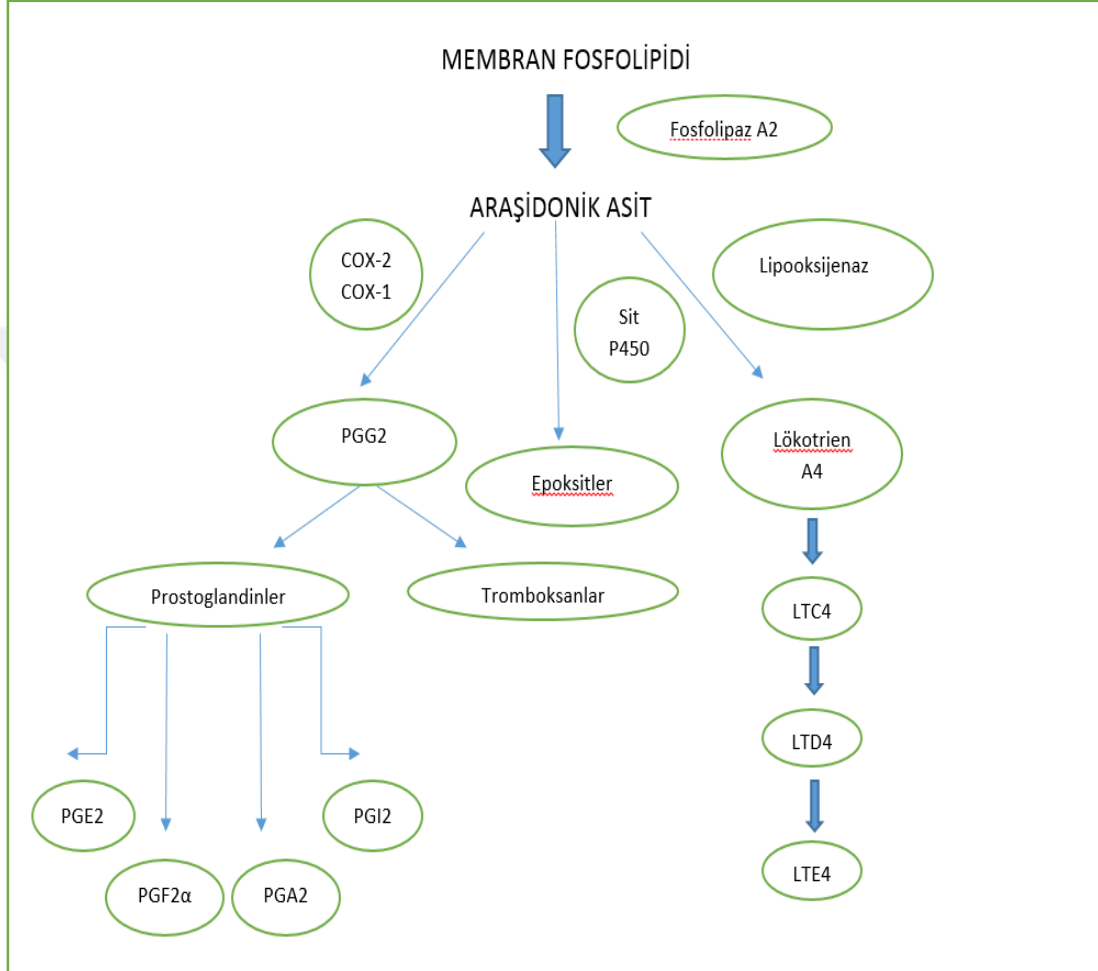
2-7. İmmünohistokimyasal Belirteçler

A- Siklooksijenaz-2 (COX-2)

a. Eikozanoidlerin sentezi ve Fizyolojik Etkileri

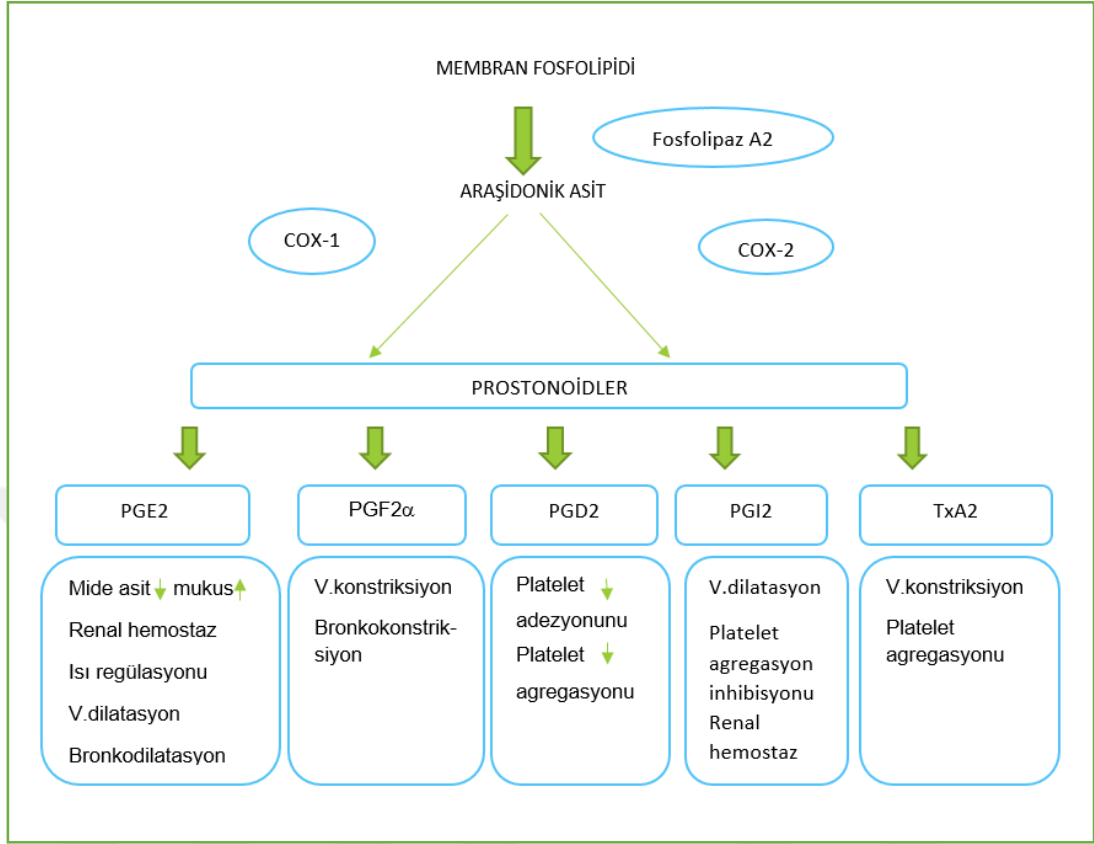
Eikozanoidle prekürsör yağ asitlerinden sentezlenir. Sentezlerinde rol oynayan enzimlere göre; siklooksijenaz ürünleri, lipoksijenaz ürünleri ve p450 monoksijenaz ürünleri olmak üzere üç ana gruba ayrılırlar. Araşidonattan eikozanoid sentezi için üç yol vardır: Siklooksijenaz yolunda prostanooidler; lipoksijenaz yolunda lökotrienler, hidrosieikozatetraenoik asitler (HETE) ve lipoksinler; sitokrom P450 epoksijenaz yolunda ise epoksitler ve dioller oluşur. Siklooksijenaz ürünü olan prostanooidler; prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlar'dan oluşur. Prostanooidler membran fosfolipidlerinden serbest yağ asitlerinin sentezi, serbest yağ asitlerinin de siklooksijenazlarla (COX-1 ve COX-2) siklik endoperoksitlere oksitlenmesi ile oluşur. Fosfolipaz A2 ve Fosfolipaz C yolağı aracılığıyla fosfolipidlerden araşidonik asit ve diğer yağ asitlerinin oluşumu gerçekleşir. Araşidonik asit ve diğer yağ asitlerinden de siklooksijenaz prostaglandin G- H sentaz enzimi vasıtasıyla siklik endoperoksit olan PGG2 ve sonra PGH2 sentezlenir. Endoperoksit E-izomeraz enzimi PGH2'den PGE2 oluşturur. Damar ve kapiler endotelinde bulunan prostasiklin

sentaz enzimi PGH2'yi prostasiklin'e (PGİ2'ye) çevirir. Trombositlerde bulunan tromboksan sentaz enzimi PGH2'yi tromboksan A2'ye dönüştürür (Şekil 3) (57, 58, 59)



Şekil 3. Eikozanoid yolu (58)

Prostoglandinlerin çoğu genel olarak damar düz kaslarını gevşeterek diğer yapıların ise düz kaslarını kasarak farmakolojik ve fizyolojik etkilerini gösterirler. Organlardaki fonksiyonları ve baskın olan prostoglandin çeşidi değişkendir. Kısaca özetleyecek olursak gastrointestinal sistemde PGE2 mide asit salgısını inhibe eder. Aynı zamanda kan akımının artırılması, mukus ve HCO-3 salgısının artması, mukoza epitelinin rejeneratif kapasitesinin artırılması gibi fonksiyonları da vardır (Şekil 4) (57, 58, 59).



Şekil 4. Prostoglandinlerin fonksiyonları

b. COX-1 ve COX-2'nin Özellikleri

Serbest yağ asitlerinin siklooksijenazlarla siklik endoperoksidlere oksitlenmesi basamağında görev alan siklooksijenazın COX-1 ve COX-2 diye iki izoformu mevcuttur. 70-kDa büyüklüğündeki COX izoformları farklı kromozomlarda (COX-1 geni kromozom 9'da, COX-2 geni kromozom 1'de) yer alan genlerin ürünleridir. COX-1 ve COX-2 %60 oranında benzer enzimatik aktiviteler göstermesine rağmen farklı biyolojik fonksiyonlara sahiptir. COX-1; normal fizyolojik etkiden sorumlu ve neredeyse tüm dokularda bulunurken, COX-2 mRNA ve proteini ise bazal durumlarda çoğu dokuda saptanamayacak kadar az miktardadır ve travma, inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve onkogenler tarafından indüklenebilir. Esas izoform olan COX-1 bu uyarılardan etkilenmez. COX-1 gastrik mukozada hücre koruyucu etki, renal

kan akımının düzenlenmesi, trombosit agregasyonunun kontrolü gibi fizyolojik etkileri sağlamak için prostoglandinlerin sentezini uyarır. COX-2 ; PTGS2 geni tarafından kodlanan aynı zamanda prostoglandin endoperoksit sentaz-2 olarak bilinen bir enimdir (60). COX-2 artışı ise kanserli dokularda defektif apoptozdan, immünosüpresyondan, tümör hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve metastaz potansiyeli artışından sorumludur (7, 8, 61). Kısacası COX-2 patolojik ve inflamatuvar süreçlerde rol alan, üretimi indüklenebilen, regülasyonu düzenlenen bir maddedir. COX-2 inflamasyon dışında da böbrekte intravasküler volümün düzenlenmesi, santral sinir sistemi gelişimi ve nöronlar arası bağlantı, öğrenme ve hafızanın düzenlenmesi, gastrointestinal sistemde mukozal sıvı salgılanması gibi inflamatuvar olmayan durumlarda da eksprese edilebilir (62,63)

c. COX-2 ve İnflamasyon / İmmüsupresyon

İnflamasyon, immüsupresyon ve tümörögeneziste COX-2'nin aktivasyonu PG'lerin, özellikle PGE2'nin sentezini artırır. PGE2 sentezinin artması sonucunda immün regülatuar lenfokinlerin üretimi, dentritik hücreler, T ve B hücre proliferasyonu, natural killer hücrelerinin sitotoksik aktiviteleri inhibe olur. Ayrıca PGE2 tümör immüsupresif etkisi olan interlökin-10'u aktive eder. COX-2 immüsupresyona sebep olarak tümör büyümesini artırır (7,62, 63).

d. COX-2 ve Anjiogenez

COX-2 özellikle PGE2 sentezini gerçekleştirerek VEGF, bFGF, TGF-B, PDGF ve Endotelin 1 üretimini uyarır, bunun sonucunda da tümör anjiogenezisi, endotel migrasyonunu ile tubül formasyonu oluşumunu meydana getirir. Tsujii ve arkadaşlarının çalışmasında COX-2 inhibitörleri kullanımı ile özellikle VEGF üretimi azaltılarak anjiogenezisin inhibe edilebileceği gösterilmiştir. Farklı çalışmalarda da COX-2 ekspresyon artışının vasküler endotel hücrelerinin kollajen matrikse göç etmelerini sağladığı, bunun da kapiller yapıları arttırdığı gözlenmiştir (60,63,64).

e. COX-2 ve Apoptoz

Hücreler kimyasal ve fiziksel strese maruz kaldığında apoptoz devreye girerek hücre homeostazını dengede tutar. Malignitelerde tümör supresör genlerde downregülasyon, antiapoptotik proteinlerde upregülasyon sonucu hücre proliferasyonu ve apoptozis arasındaki denge hücre proliferasyonu lehine bozulur. Tümöre eşlik eden inflamasyondan salgılanan sitokinler de bu duruma katkıda bulunur. İnflamasyon sırasında üretilen TNF α , IL1 β , IL6, IL8 gibi sitokinler tümör hücrelerinin apoptozunu önler. COX-2'nin apoptozu engellerken kullandığı farklı mekanizmalar mevcuttur. Bcl-2, Bax proteini aktivasyonuna engel olarak apoptozu engeller. Yüksek oranda COX-2 üretimi Bcl-2'nin ekspresyonunun artmasına neden olarak apoptozu inhibe eder. Kolon kanserlerinde COX-2 artışının bcl-2 ekspresyonunu artırarak apoptozu inhibe ettiği birçok çalışmada gösterilmiştir (7,43,63).

Araşidonik asit sfingomyelinaz aracılığıyla proapoptotik seramid konsantrasyonunu artırarak apoptozu artırır. COX-2 de arşidonik asitin hücre içi birikimini engelleyerek dolaylı olarak seramid konsantrasyonunu düşürür ve apoptozu engelleyebilir. COX-2 PGE2 üzerinden apoptozda etkili olan Nitrik Oksiti inhibe ederek apoptozu engelleyebilir (60,63).

COX-2 apoptozu birçok farklı mekanizma ile inhibe eder. Proapoptotik protein olan Tap73'ün downregülasyonu, antiapoptotik olan DeltaNp73'ün upregülasyonuna neden olarak apoptozu inhibe ettiği gösterilmiştir (61,63)

Antiapoptotik proteinlerin aktivasyonunun kemoterapi direncinde de etkili olduğu bilinmektedir. Bu yüzden artmış COX-2 ekspresyonunun kemoterapi direncini arttırdığı düşünülmektedir (7,61,63).

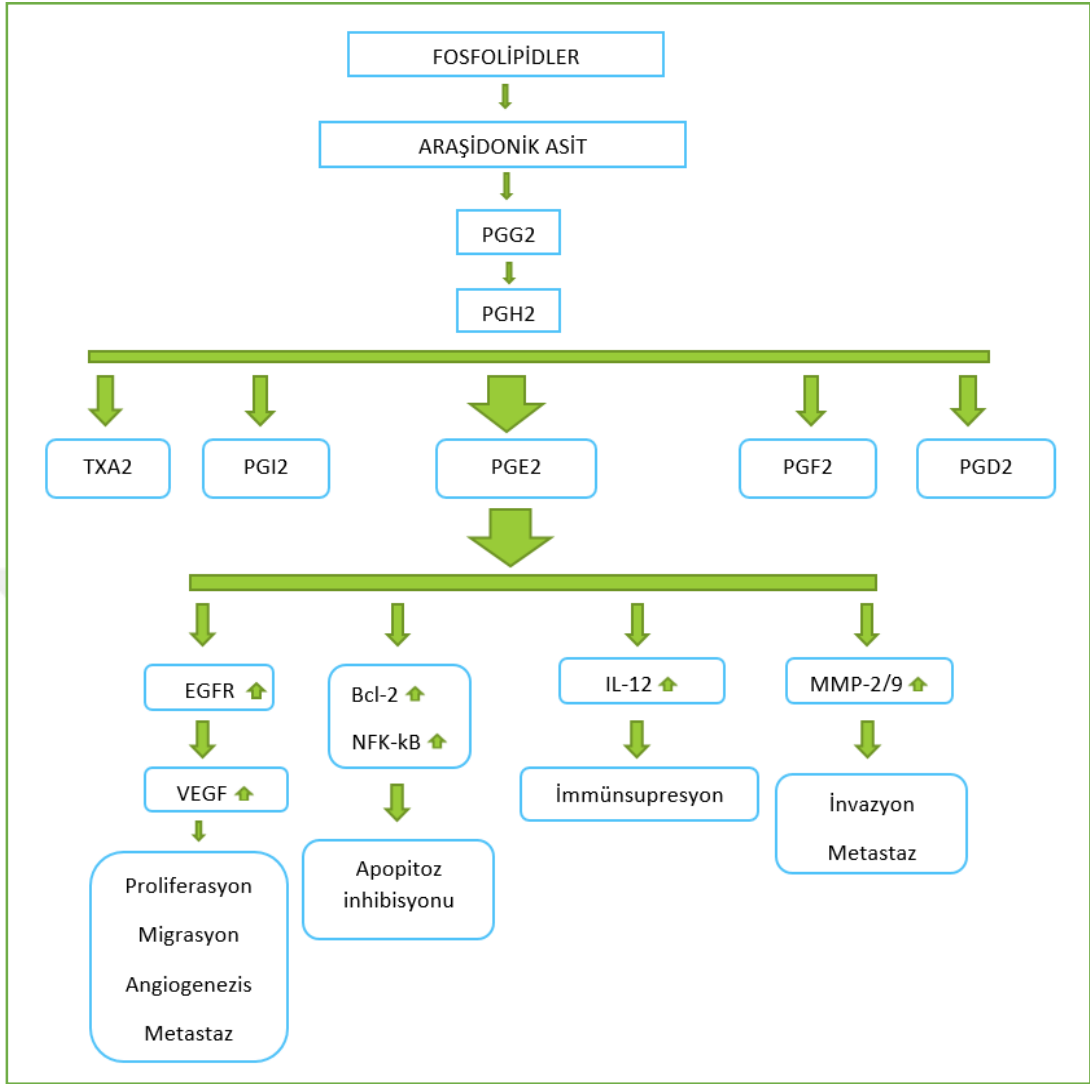
f. COX-2 ve Hücre Proliferasyonu

COX-2 sentez ürünü olan prostaglandinlerin normal ve tümöral hücrede proliferasyon ve büyümeyi sağladığı, COX-2 selektif inhibitörlerinin COX-2 eksprese eden farklı kanser türlerinde proliferasyonu inhibe ettiği literatürdeki çalışmalarda gösterilmiştir. Kolorektal karsinomlarda artmış PGE2 düzeyinin

hücre proliferasyonu arttırdığı bilinmektedir. Prostaglandinler östrojen sentezinde etkili olan CYP19 aromataz transkripsiyonunu arttırarak hormon bağımlı meme kanserlerinde proliferasyonu arttırmışlar. Bazı çalışmalarda COX-2 inhibisyonunun Burkitt Lenfoma'da hücre proliferasyonunu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (62,63)

g. COX-2 ve Karsinogenez

COX-2, tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışını sağlayan Tip II immüniteyi arttırırken, dentritik hücreleri, T lenfositleri, Tip I immüniteyi baskılayarak hücrelerinin immün sistemden kaçışına olanak verir. Aynı zamanda anjiogenezisi, invazyonu, apoptoz direncini arttırarak tümör yaygınlığını da arttırır (65). COX-2 mide, kolorektal, karaciğer, pankreas, akciğer, meme, prostat, baş ve boyun SHK'ları gibi değişik kanser türlerinin gelişmesi ve ilerlemesinde etkili olan bir biyobelirteçtir. Bcl-2 ve EGFR ekspresyonunu indükleyerek tümör büyümesini ve apoptoz inhibisyonunu arttırır. COX-2 tarafından sentelenen PGE2, VEGF'u üreterek veya aktive ederek tümör hücre proliferasyonunu, migrasyonu, anjiogenezisi uyarır. Aynı zamanda anti-apoptotik mediatör nükleer faktör kB (NF-KB) ile matriks metaloproteinaz (MMP-2, MMP-9)'ın transkripsiyonel aktivitesini arttırarak ve interlökin-12 (IL-12) üretimini baskılayarak tümörü indükler (Şekil 5)(60).



Şekil 5. Prostaglandinlerin karsinogenezisteki rolü

h. COX-2 İnhibitörlerinin Kullanımı

COX-2 inhibitörleri kullanımının kanser tedavisindeki üç farklı şekildedir. Bunlardan biri kanser oluşumunun önlenmesindeki, diğer ikisi de kemoterapi ve radyoterapi direncinin önlenmesi üzerinedir. Özellikle NSAİ ilaçların kronik kullanımı meme kanseri ve familial adenomatöz polipozisli hastalarda kanser gelişme riskini azaltmaktadır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda non steroid anti-inflamatuar ilaç olan sulindakın uzun süreli kullanımının Familial Adenomatosis Polipozis' li (FAP) olgularda kolorektal adenomları küçülttüğü, sayısını % 60 oranında azalttığı gösterilmiştir (63).

Radyasyon terapisi özellikle meme, prostat, kolorektal, akciğer kanserlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Radyoterapi direnci malesef sık görülen bir durumdur ve tedavi başarısızlığının önemli nedenlerindedir. COX-2 inhibitörlerinin radyoterapi direncinin önlemedeki etkisi; tümör hücrelerinin radyoterapinin apoptotik etkisinden kurtulmasını sağlayan proteinleri (bcl-2 ve bcl-xl) inhibe etmesine bağlıdır. COX-2 inhibitörleri bcl-2 ve bcl-xl gibi ekspresyonunu azaltarak radyoterapi direncini gelişmesini engelleyebilir (60,63,65).

Pek çok kanser, hücre proliferasyonunu inhibe, apoptozu aktive eden kemoterapötik ajanlarla tedavi edilir. Çoklu ilaç direnci kemoterapi başarısızlığının en önemli nedenlerinden biridir ve COX-2 inhibitörlerinin kullanımının bu konuda etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. COX-2 inhibitörlerinin kemoterapötik rejimlerle birlikte kullanımı tedavi verimliliğini iki şekilde artırır. Bunlardan birisi COX-2 inhibitörlerinin MDR1 genini (çoklu ilaç direnci geni) baskılaması diğeri de antiapoptotik proteinleri (bcl-2 ve bcl-xl) inhibe etmesidir. COX-2 inhibitörü olan Meloxicam'ın promyelositik lösemilerde kemoterapi direncinde etkili olan MDR1 genini inhibe ettiği gösterilmiştir (62,63).

1. COX-2 ve Özofagus Skuamoz Hücreli Karsinom

Literatürde COX-2 ile özofagus yassı epitel hücreli karsinom arasındaki bağlantıyı araştıran kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Huang, Nazoe ve Zhi ve arkadaşlarının çalışmalarında tümör progresyonu, tümör hücre proliferasyonu, tümör hücre invazyonu ile COX-2 ekspresyonu arasında anlamlı bağlantı izlenmiştir. Games ve arkadaşları çalışmalarında malignite potansiyeli ve metastaz ile COX-2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (9, 66, 67).

B- D2-40 (Podoplanin)

Müsin tipi glikoprotein olan D2-40, 162 aminoasitten oluşan 38-kDa tip I transmembran proteinidir. Normalde lenfatik damarların endotelinde bulunurken kan damarları endotelinde bulunmaz (68). Lenfatik epitel dışında peritoneal mezotel hücrelerinde, osteositlerde, glandüler myoepitelyal hücrelerde, ependimal hücrelerde, lenfoid yapıların stromal retiküler hücrelerinde ve foliküler dentritik hücrelerde de eksprese edilir. Aynı zamanda normal ovaryan foliküllerin granüloza hücrelerinde, ovaryan disgerminomlarda ve granüloza hücreli tümörlerde kuvvetli bir şekilde eksprese edilir (69). Fetal testis dokusunda ve testiküler germ hücreli tümörlerde eksprese edilirken erişkin testisinde bulunmaz (Tablo 7) (68,69).

D2-40'ın birçok kanser türünde arttığı, aynı zamanda kollektif hücre migrasyonunda ve invazyonda invivo ve in vitro olarak rol aldığı gösterilmiştir (68, 70). Bu proteinin tümör invazyonuyla ilişkili olması ve birçok kanser türünde artması tanı ve prognozda önemli bir biyomarker olma ihtimalini ortaya koymaktadır. Tümör lenfanjiogenezinin lenf nodu metastaz riskinin prognostik belirleyicisi olduğu düşünülmektedir (69). Birçok malign tümörün lenfatik yol ile metastaz yaptığını da düşünecek olursak yüksek D2-40 ekspresyonunun artmış lenfanjiogenez ve dolayısıyla artmış metastaz oranı kanısına varabiliriz. Aynı zamanda podoplaninin normal epidermiste sadece bazal tabakada hafif olarak eksprese edilirken SHK'da tümör hücrelerinde kuvvetli ekspre edildiği belirtilmektedir. Bu bulgular podoplaninin tümör progresyonunda önemli rol aldığını göstermektedir (69). Tümör hücrelerinde bu proteinin varlığı invazyon ve metastaz oranı yüksek agresif bir tümörü işaret eder (70).

Vasküler tümörler, malign mezotelyoma, cilt malign melanomları, santral sinir sistemi tümörleri, yassı epitel hücreli karsinomlar, testis seminomları, over disgerminomları ve granüloza hücreli tümörler gibi birçok malign tümörde ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Malign neoplazilerde, lenfatik endoteller yanısıra kanser hücrelerinde ve kansere eşlik eden stromada stoplazmik ve membranöz pozitiflik izlenir (5).

D2-40 ile ÖSHK ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Wei Ma ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada podoplanin pozitifliğinin peritümöral-intratümöral lenfatik yapılarda, aynı zamanda kanser hücreleri ve tümör stromasında izlendiği gösterilmiştir. Lenf nodu metastaz varlığı ile D2-40 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Tang L. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da lenf nodu metastazı ve prognoz ile D2-40 ekspresyonu arasında anlamlı bir pozitif ilişki saptanmıştır (4,5).

Tablo 7. Normal Dokularda Podoplanin ekspresyonu (69)	
ORGAN	HÜCRE TİPİ
CİLT	Bazal keratinositlerde fokal ekspresyon; lenfatik endotel
AKCİĞER	Tip 1 alveolar hücreler, lenfatik endotel ve plevra
BÖBREK	Glomerüler podositler, bowman kapsülünün parietal hücreleri ve lenfatik endotel
KARACİĞER	Safra yolu duktusları, lenfatik endotel ve periton
ÖZOFAGUS	Bazal keratinositler; lenfatik endotel
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM	Lenfatik endotel ve periton
SANTRAL SİNİR SİSTEMİ	Koroid pleksus, meninks ve ependim
PERİFERAL SİNİR SİSTEMİ	Lenfatik endotel ve perinöryum
OVER	Foliküler granüloza hücreleri, germinal epitel, lenfatik endotel
SERVİKS	Bazal keratinositler, lenfatik endotel
MEME	Myoepitelyal hücreler; lenfatik endotel
PROSTAT	Myofibroblastlar; lenfatik endotel
TESTİS	Fibromyositler; lenfatik endotel
TÜKRÜK BEZİ	Myoepitelyal hücreler, lenfatik endotel
KEMİK	Osteositler, periost
LENF NODU	Stromal retiküler hücreler

3- GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2007- Eylül 2014 yılları arasında özofagus karsinomu ön tanısı ile ameliyat edilen ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında özofagus karsinomu tanısı konulan materyaller incelenmiştir. SHK tanısı almış, cerrahi öncesi kemo-radyoterapi almamış, tümör ve tümöre komşu epitelde displazik değişiklikler izlenen 80 adet olgu çalışmaya alınmıştır. Arşivden olgulara ait parafin bloklar ve camlar çıkartılıp yeniden kesitler alınarak tekrar ışık mikroskopunda incelenmiştir. Sonra bunlara immunohistokimyasal olarak COX-2 ve D2-40 antikoruna boyama yapılarak, bunun sonuçları çeşitli parametrelerle karşılaştırılmıştır.

3-1. Çalışmanın Amacı ve Hipotezi

Çalışmanın amacı ÖSHK prognozu ile COX-2 ve D2-40 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. Hipotezi ise, "COX-2 ve D2-40 ekspresyonunun ÖSHK'da kabul edilmiş prognostik parametreler ile karşılaştırılması ve bunlarında birer prognostik parametre olup olmayacağını değerlendirilmesi" olarak belirlenmiştir.

3-2. Klinik Bilgiler

Vakaların klinik evre, tedavi ve takiplerini saptamak amacıyla arşivimizde araştırma yapıldı. Bununla birlikte Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ölüm Bildirim Sistemi'nden (<https://obs.gov.tr/>) vakaların sağ kalımları sorgulandı. Vakalar ölü ve sağ olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Sağ olan gruptakiler sağlıklı ve metastaz-nüks izlenen olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Ayrıca olgular yaş ve cinsiyetine göre de sınıflandırıldı.

3-3. Makroskopik Özellikler

80 vakaya ait makroskopik özellikler hastaların patoloji raporlarındaki bulgulara göre kaydedildi. Tümör lokalizasyonları 1/3 proksimal, 1/3 orta ve 1/3 distal olarak 3 grupta incelenerek prognostik parametrelerle karşılaştırıldı. Ayrıca ülser varlığı prognostik parametrelerle karşılaştırıldı.

3-4. Mikroskopik Özellikler

Arşiv preparatları ve arşiv raporları çıkarılarak tüm histopatolojik ve prognostik parametreler, birbirinden bağımsız iki patolog tarafından, Olympus BX51 ışık mikroskopunda tekrar gözden geçirilerek not edildi. Prognostik parametrelerden olan evre, lenf nodu metastazı, histolojik grade, invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon değerlendirilmeleri eski raporlarla karşılaştırılarak tekrar yapıldı. Ayrıca peritümöral iltihabi yanıt şiddeti, ülser varlığı değerlendirildi.

Histolojik gradelendirmesinde iyi differansiye tümörler (grade1), orta derecede differansiye tümörler (grade 2), kötü differansiye tümörler (grade 3) olacak şekilde 3 gruba ayrıldı.

Ülser ve lenfovasküler invazyon yokluğu "0", varlığı ise "1" olarak kaydedildi.

Peritümöral iltihabi yanıt için peritümöral lenfositik infiltrasyon varlığı hafif, orta, şiddetli olarak 3 grupta incelendi.

"International Union Against Cancer Cemiyeti" tarafından düzenlenen TNM 7'ye göre evreyi etkileyen parametreler hesaplandı:

Tümörün invazyon derinliği; T1. lamina propria, m. muskularis mukoza veya submukoza invazyonu (T1a. lamina propria, m. muskularis mukoza invazyonu, T1b. submukoza invazyonu), T2. m. muskularis propria invazyonu, T3. adventisya invazyonu, T4. komşu yapılara invazyon olarak gruplandırıldı.

Lenf nodlarında izlenen metastaz; NX. Regional lenf nodu saptanmayan, N0. regional lenf nodu metastazı yok, N1. 1-2 regional lenf nodu metastazı, N2. 3-6 regional lenf nodu metastazı, N3. ≥ 7 regional lenf nodu metastazı olarak değerlendirildi.

Metastaz yokluğu "0", varlığı ise "1" olarak kaydedildi.

3-5. İmmünreaktivitenin Değerlendirilmesi

İmmunhistokimyasal çalışma için her vakada peritümöral lenfositik yanıtın ve tümörün en yoğun olduğu, displazi alanı da içeren 1 adet parafin blok seçildi. Bloklardan LEICA RM 2245 marka mikrotom cihazı ile 4 mikronluk kesitler şarjlı lamlara alındı. Dokular 70 derece etüvde 15 dakika bekledikten sonra Roche Ventana otomatik immünohistokimya boyama cihazına (Ventana Roche, ABD) konuldu. Cihazda dokular sırasıyla deparafinizasyon, dehidratasyon işlemine tabi tutuldu ve ULTRA Cell Conditioning Solüsyonu, hidrojen peroksidad, COX2 ve D2-40 antikorları (Nova Castra, Leica, Newcastle, United Kingdom) ile muamele gördü. Daha sonra ultraview universal DAB detection kit (Roche Ventana, ABD) içeriğinde bulunan multimer HRP ve DAB solüsyonları sırasıyla damlatıldı ve Hematoksilin ile nükleusları boyanarak alkol ve ksilolden geçirilip entellan ile kapatıldı.

COX-2 ve D2-40 için boyanma yoğunluğu: 0: hiç boyanma olmayan, 1+: zayıf sitoplazmik boyanma gösteren, 2+: orta yoğunlukta sitoplazmik boyanma gösteren, 3+: kuvvetli immün boyanma gösteren şeklinde değerlendirildi.

COX-2 ve D2-40 için boyanma yaygınlığı ise farklı olarak değerlendirildi. COX-2 için boyanma yaygınlığı %0-4= 0, %5-24= 1, %25-49= 2, %50-74= 3 ve %75-100= 4 olarak kabul edildi. D2-40 için boyanma yaygınlığı yüzdelere göre 0 (%0): 1 (%1-20): 2 (%21-40): 3 (%41-60): 4 (%61-80): 5 (%81-100) olarak 6 grupta incelendi (4-6).

İmmünreaktivite skoru (histoskor) boyanan hücrelerin yoğunluğu ile yaygınlığının çarpımı yöntemi kullanılarak hesaplandı. Histoskor değeri COX-2 için 0: negatif, 1-4: zayıf, 5-8: orta, 9-12: kuvvetli olarak değerlendirildi.

D2-40 için 0: negatif, 1-3: zayıf, 4-7: orta, 8-15: kuvvetli olarak değerlendirildi (4-6).

COX-2 ile kanser hücrelerinde stoplazmik ve membranöz pozitiflik izlenirken D2-40 ile lenfatik yapılarda ve kanser hücrelerinde stoplazmik ve membranöz pozitiflik izlenmiştir.

3-6 İstatiksel İncelemeler

COX-2 ve D2-40 için boyanma yaygınlığı, yoğunluğu ve histoskoru ile metastatik lenf nodu sayısı, invazyon derinliği, klinik evre, 2 yıllık sağ kalım, histolojik grade, lenfovasküler invazyon varlığı, ülser varlığı, peritümöral iltihabi yanıt arasındaki muhtemel bir korelasyonun varlığı Spearman'ın sıra korelasyon testi kullanılarak araştırılmıştır. Ayrıca ki-kare testi ile COX-2 ve D2-40 antikoları için boyanma yaygınlığı, yoğunluğu ve histoskoru ile cinsiyet, yaş, tümör lokalizasyonu arasındaki ilişki analiz edilmiştir. İstatistiksel analiz için MedCalc yazılımı (MedCalc, versiyon 12.2.1.0, Ostend, Belçika) kullanılmış olup her iki test için de $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4- BULGULAR

4-1. MAKROSKOBİK BULGULAR

4-1-1. Tümör Lokalizasyonu

Vakaların 30'u (%37,5) 1/3 proksimal yerleşimli, 39'u (%48,75) 1/3 orta bölge yerleşimli, 11'i (%13,75) 1/3 alt bölge yerleşimli olarak tespit edilmiştir.

4-1-2. Ülser Varlığı

Kırkbir (%51,25) vakada makroskopik olarak ülser tespit edilirken 39 (%48,75) vakada ülser gözlenmemiştir.

4-1-3. Tümör Çapı

En büyük makroskopik tümöral çap altı cm iken en küçük makroskopik tümöral çap 0,7 cm olarak belirlendi. Makroskopik tümöral çaplar 4,5 cm ve üzeri, 4,5 cm altı olarak iki grupta incelendi. 15'inde (%18,75) tümör çapı 4,5 cm ve daha büyük, 65'inde (%81,75) 4,5 cm'den küçüktü.

4-2. MİKROSKOBİK BULGULAR

4-2-1. İnvazyon Derinliği

Dokuz vaka (%11,25) lamina propria, muskularis mukoza veya submukoza invazyonu göstermekteydi (T1). Bunlardan beşi (%6,25) lamina propriada (pT1a), dördü (%5) submukazada sınırlı idi. 20 (%25) vakada muskularis propria invazyonu izlendi (T2). 50 (%62,5) vakada adventisya invazyonu (T3) izlenirken, bir (%1,25) vakada komşu yapılara invazyon tespit edildi (T4).

İnvazyon derinliği ile histolojik grade arasındaki ilişki; pT1 tümörlerin biri (%1,25) grade 1, sekizi (%10) grade 2; pT2 tümörlerin beşi (%6,5) grade 1, onu (%12,5) grade 2, beşi (%6,5) grade 3; pT3 tümörlerin 13'ü (%16,25) grade 1, 31'i (%38,75) grade 2, altısı (%7,5) grade 3 ve pT4 olan bir olgunun (%1,25)

histolojik grade'i grade 2 idi. İnvazyon derinliği ile histolojik grade arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p=0,276$) (Tablo 8).

Tablo 8. İnvazyon derinliği ile histolojik grade arasındaki ilişki				
İNVAZYON DERİNLİĞİ	HİSTOLOJİK GRADE			P değeri
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	
pT1	1 (%1,25)	8 (%10)	0 (%0)	0,276
pT2	5 (%6,5)	10 (%13)	5 (%6,5)	
pT3	13 (%16,25)	31 (%38,75)	6 (%7,5)	
pT4	0 (%0)	1 (%1,25)	0 (%0)	

İnvazyon derinliği ile lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki; Lenfovasküler invazyon görülen tümörlerin ikisi (%2,5) pT1, sekizi (%10) pT2, 34'ü (%42,5) pT3 ve biri (%1,25) pT4 tümörlerdi. İnvazyon derinliği ile histolojik grade arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($p=0,001$) (Tablo 9).

Tablo 9. İnvazyon derinliği ile lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki			
İNVAZYON DERİNLİĞİ	LENFOVASKÜLER İNVAZYON		P değeri
	VAR	YOK	
pT1	2 (%2,5)	7 (%8,75)	0,001
pT2	8 (%10)	12 (%15)	
pT3	34 (%42,5)	16 (%20)	
pT4	1 (%1,25)	0 (%0)	

İnvazyon derinliği ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki; Metastatik lenf nodu bulunan tümörlerin biri (%1,25) pT1, altısı (%7,5) pT2, 19'u (%23,75) pT3 ve biri (%1,25) pT4 tümörlerdi. İnvazyon derinliği ile lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p=0,359$) (Tablo 10).

Tablo 10. İnvazyon derinliği ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki			
İNVAZYON DERİNLİĞİ	LENF NODU METASTAZI		P değeri
	VAR	YOK	
pT1	1 (%1,25)	8 (%10)	0,359
pT2	6 (%7,5)	14 (%17,5)	
pT3	19 (%23,75)	31 (%38,75)	
pT4	1 (%1,25)	0 (%0)	

İnvazyon derinliği ile tümör çapı arasındaki ilişki; Tümör çapı 4,5 ve üzeri olan 14 (%17,5) vakanın dördü (%5) pT2 ve 10'u (%12,5) pT3 tümörlerdi. pT1 tümörlerin hepsinin çapı 4,5 cm'den küçüktü. İnvazyon derinliği ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p=0,276$) (Tablo 11).

Tablo 11. İnvazyon derinliği ile tümör çapı arasındaki ilişki			
İNVAZYON DERİNLİĞİ	TÜMÖR ÇAPI		P değeri
	≥4,5	<4,5	
pT1	0 (%0)	9 (%)	0,276
pT2	4 (%5)	16 (%20)	
pT3	10 (%12,5)	40 (%50)	
pT4	0 (%0)	1 (%1,25)	

İnvazyon derinliği ile hasta yaşı arasındaki ilişki; 55 yaş ve üstü vakaların beşi (%6,25) pT1, 11'i (%13,75) pT2 ve 25'i (%31,25) pT3 tümörlerdi. 55 yaş altı vakaların dördü (%5) pT1, dokuzu (%11,25) pT2, 24'ü (%30) pT3 ve biri (%1,25) pT4 tümörlerdi (Tablo 12).

Tablo 12. İnvazyon derinliği ile yaş arasındaki ilişki			
İNVAZYON DERİNLİĞİ	YAŞ		
	≥ 55	<55	
pT1	5 (%6,25)	4 (%5)	
pT2	11 (%13,75)	9 (%11,25)	
pT3	25 (%31,25)	24 (%30)	
pT4	0 (%0)	1 (%1,25)	

İnvazyon derinliği ile hasta cinsiyeti arasındaki ilişki; Kadın hastaların altısı (%7,5) pT1, 12'si (%15) pT2 ve 27'si (%33,75) pT3 tümörlerdi. Erkek

hastaların üçü (%3,75) pT1, sekizi (%10) pT2, 23'ü (%28,75) pT3 ve biri pT4 tümörlerdi (Tablo 13).

Tablo 13. İnvazyon derinliği ile hasta cinsiyeti arasındaki ilişki		
İNVAZYON DERİNLİĞİ	CİNSİYET	
	KADIN	ERKEK
pT1	6 (%7,5)	3 (%3,75)
pT2	12 (%15)	8 (%10)
pT3	27 (%33,75)	23 (%28,75)
pT4	0 (%0)	1 (%1,25)

İnvazyon derinliği ile tümör lokalizasyonu arasındaki ilişki; pT1 tümörlerin ikisi (%2,5) 1/3 proksimal, altısı (%7,5) 1/3 orta ve biri (%1,25) 1/3 distalde lokalize olup; pT2 tümörlerin 10'u (%12,5) 1/3 proksimal, 10'u (%12,5) 1/3 ortada lokalizeydi. pT3 tümörlerin 18'i (%22,5) 1/3 proksimal, 22'si (%27,5) 1/3 orta, 10'u (%12,5) 1/3 distalde; pT4 olan vakada ise tümör 1/3 orta kısımda lokalize idi. İnvazyon derinliği ile tümör lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p=0,180$) (Tablo 14).

Tablo 14. İnvazyon derinliği ile tümör lokalizasyonu arasındaki ilişki				
İNVAZYON DERİNLİĞİ	LOKALİZASYON			χ^2
	ROKSİMAL	ORTA	DİSTAL	
pT1	2 (%2,5)	6 (%7,5)	1 (%1,25)	0,180
pT2	10 (%12,5)	10 (%12,5)	0 (%0)	
pT3	18 (%22,5)	22 (%27,5)	10 (%12,5)	
pT4	0 (%0)	1 (%1,25)	0 (%0)	

İnvazyon derinliği ile peritümöral iltihabi yanıt arasındaki ilişki; Peritümöral iltihabi yanıt pT1 tümörlerin üçünde (%3,75) hafif, dördünde (%5) orta, ikisinde (%2,5) şiddetli dercede; pT2 tümörlerin beşinde (%6,25) hafif, sekizinde (%10) orta, yedisinde (%8,75) şiddetli dercede; pT3 tümörlerin 10'unda (%12,5) hafif, 25'inde (%31,25) orta, 15'inde (%18,75) şiddetli dercelerdeyken pT4 olan tümörde orta dercede tespit edildi. İnvazyon derinliği ile peritümöral iltihabi yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p=0,627$) (Tablo 15).

İNVAZYON DERİNLİĞİ	PERİTÜMÖRAL İLTİHABİ YANIT			P değeri
	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ	
pT1	3 (%3,75)	4 (%5)	2 (% 2,5)	0,627
pT2	5 (%6,25)	8 (% 10)	7 (% 8,75)	
pT3	10 (%12,5)	25 (%31,25)	15 (% 18,75)	
pT4	0 (%0)	1 (%1,25)	0 (%0)	

İnvazyon derinliği ile evre arasındaki ilişki; pT1 tümörlerin sekizi (%10) Evre 1, biri (%1,25) Evre 3; pT2 tümörlerin 19'u (%23,75) Evre 2, biri (%1,25) Evre 3; pT3 tümörlerin 31'i (%38,75) Evre 2, 19'u (%23,75) Evre 3 tümörlerdi. pT4 olan vaka ise Evre 4 idi (Tablo 16).

İNVAZYON DERİNLİĞİ	KLİNİK EVRE		
	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3-4
pT1	8 (%10)	0 (%0)	1 (%1,25)
pT2	0 (%0)	19 (% 23,75)	1 (%1,25)
pT3	0 (%0)	31 (%38,75)	19 (%23,75)
pT4	0 (%0)	0 (%0)	1 (%1,25)

4-2-2. Lenf Nodu Metastazı

Vakalar lenf nodu metastazı olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Yirmiyedi (%33,75) vakada lenf nodu metastazı pozitif iken 48 (%60) vakada lenf nodu metastazı negatifti. Lenf nodu metastazı bulunan vakaların 18'inde (%22,5) metastatik lenf nodu sayısı 1-2 (N1), sekizinde (%10) 3-6 (N2), birinde (%1,25) ise ≥ 7 (N3) olarak tespit edildi. Beş vakada lenf nodu metastazı izlenmedi (Nx). N1 vakaların beşi pT2, 13'ü pT3; N2 vakaların biri pT1, biri pT2, beşi pT3, biri pT4 ve N3 olan vaka pT4 olarak tespit edildi.

Lenf nodu metastazı varlığı ile evre arasındaki ilişki; N1 tümörlerin beşi (%6,25) Evre 2, 13'ü (%3,75) Evre 3; N2 tümörlerin yedisi (%23,75) Evre 3, biri (%1,25) Evre 4 olarak tespit edildi.

Lenf nodu metastazı varlığı ile lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki; Lenfovasküler invazyon görülen tümörlerin 20'si (%25) N0, 15'i (%18,75) N1, yedisi (%8,75) N2 ve biri (%1,25) N3 tümörlerdi. Lenf nodu metastazı ile

lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0,001$).

Lenf nodu metastazı varlığı ile histolojik grade arasındaki ilişki; N0 tümörlerin 13'ü (%16,25) grade 1, 29'u (%36,25) grade 2, altısı (%7,5) grade 3; N1 tümörlerin üçü (%3,75) grade 1, 14'ü (%17,5) grade 2, biri (%1,25) grade 3; N2 tümörlerin üçü (%3,75) grade 1, dördü(%5) grade 2, biri (%1,25) grade 3 idi. N3 olan vakanın histolojik grade'i 2 idi. Lenf nodu metastazı ile histolojik grade arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p=0,086$).

Lenf nodu metastazı varlığı ile invazyon derinliği arasındaki ilişki; N0 tümörlerin yedisi (%8,75) pT1, 12'si (%15) pT2, 29'u (%36,25) pT3; N1 tümörlerin beşi (%6,25) pT2, 13'ü (%16,25) pT3; N2 tümörlerin biri (%1,25) pT1, biri (%1,25) pT2, beşi (%6,25) pT3 ve biri (%1,25) pT4 olarak tespit edildi. N3 olan vakanın invazyon derinliği pT3 idi.

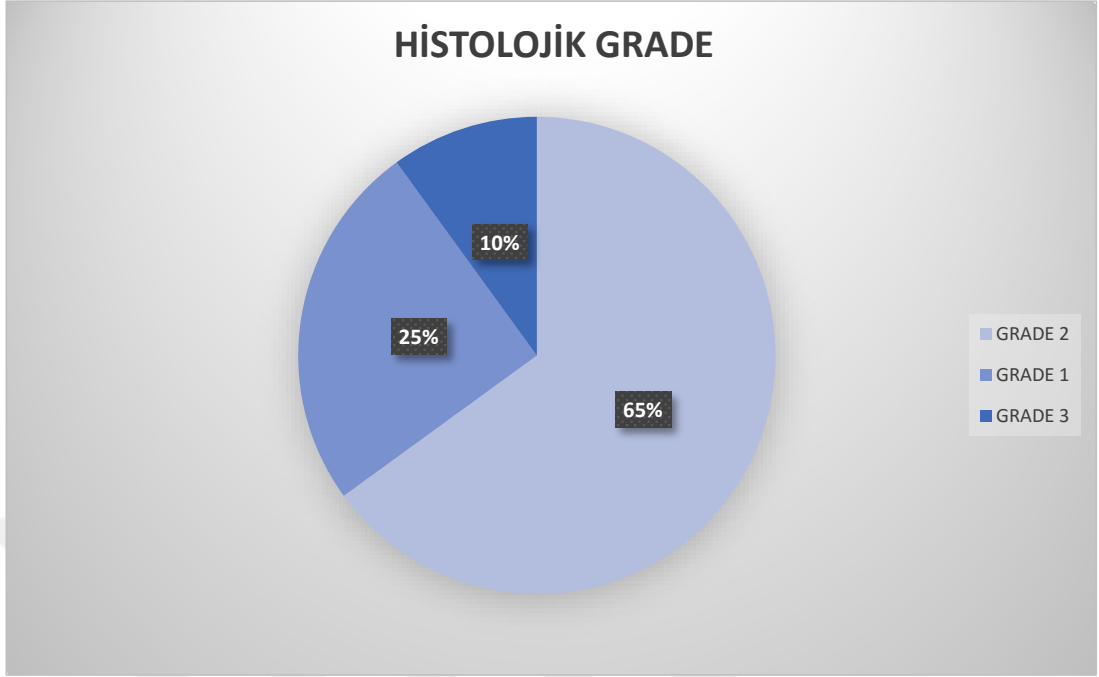
Lenf nodu metastazı varlığı ile tümör çapı arasındaki ilişki; Tümör çapı 4,5 ve üzeri olan 14 tane (%17,5) vakanın beşi (%6,25) N0, 5 tanesi (%6,25) N1, 3 tanesi (%3,75) N2 ve 1 tanesi (%1,25) N3 tümörlerdi.

Lenf nodu metastazı varlığı ile peritümöral iltihabi yanıt arasındaki ilişki; Peritümöral iltihabi yanıt, N1 tümörlerin üçünde (%3,75) hafif, sekizinde (%10) orta, yedisinde (%8,75) şiddetli; N2 tümörlerin ikisinde (%2,5) hafif, altısında (%7,5) orta dercelerde; N3 olan vakada hafif derecede izlenmekteydi. Lenf nodu metastazı ile peritümöral iltihabi yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p=0,364$) (Tablo 17).

Tablo 17. Metastatik lenf nodu sayısı ile prognostik parametreler arasındaki ilişki						
n=80	METASTATİK LENF NODU (N DEĞERİ)					P değeri
	NX	N0	N1	N2	N3	
LENFOVASKÜLER İNVAZYON						
VAR	2 (%2,5)	20 (%25)	15(18,75)	7(%8,75)	1(%1,25)	0,001
YOK	3 (%3,75)	28 (%35)	3 %3,75)	1(%1,25)	0 (%0)	
HİSTOLOJİK GRADE						
GRADE 1	1 (%1,25)	13 %16,25)	3 %3,75)	3(%3,75)	0 (%0)	0,444
GRADE 2	4 (%5)	29 %36,25)	14(%17,5)	4(%5)	1(%1,25)	
GRADE 3	0 (%0)	6 (%7,5)	1 (%1,25)	1(%1,25)	0 (%0)	
EVRE						
EVRE 1	1(%1,25)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0,001
EVRE 2	4 (%5)	39 %48,75)	5 (%6,25)	0 (%0)	0 (%0)	
EVRE 3	0 (%0)	9 (%11,25)	13(%16,25)	7(%8,75)	1(%1,25)	
EVRE 4	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1(%1,25)	0 (%0)	
İNVAZYON DERİNLİĞİ						
pT1	1 (%1,25)	7 (%8,75)	0 (%0)	1(%1,25)	0 (%0)	0,359
pT2	2 (%2,5)	12 (%15)	5 (%6,25)	1(%1,25)	0 (%0)	
pT3	2 (%2,5)	29(%36,25)	13(%16,25)	5(%6,25)	1(%1,25)	
pT4	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1(%1,25)	0 (%0)	
ÇAP						
≥4,5 cm	0 (%0)	6 (%7,5)	5 (%6,25)	4 (%5)	0 (%0)	0,247
<4,5 cm	5 (%6,25)	42 (%52,5)	13 %16,25)	4 (%5)	1(%1,25)	
PERİTÜMÖRAL İLTİHABİ YANIT						
HAFİF	2 (%2,5)	10 (%12,5)	3 (%3,75)	2 (%2,5)	1(%1,25)	0,364
ORTA	3 (%3,75)	21(%26,25)	8 (%10)	6 (%7,5)	0 (%0)	
ŞİDDETLİ	0 (%0)	17(%21,25)	7 (%8,75)	0 (%0)	0 (%0)	

4-2-3. Histolojik Grade

Yirmi (%25) vakanın histolojik grade'i grade 1, 52 (%65) vakanın grade 2, sekiz vakanın (%10) ise grade 3 idi (Şekil 6).



Şekil 6. Histolojik grade dağılımı

Evre ile histolojik grade arasındaki ilişki; Evre 1 tümörlerin ikisi (%2,5) grade 1, altısı (%7,5) grade 2; Evre 2 tümörlerin 14'ü (%17,5) grade 1, 30'u (%37,5) grade 2 ve altısı (%7,5) grade 3; Evre 3 tümörlerin dördü (%5) grade 1, 15'i (%18,75) grade 2 ve ikisi (%2,5) grade 3 idi. Evre 4 olan vakanın histolojik grade'i 2 idi. Histolojik grade ile klinik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p=0,480$) (Tablo 18).

Tablo 18. Histolojik grade ile klinik evre ilişkisi				P değeri
EVRE	HİSTOLOJİK GRADE			
	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	0,480
EVRE 1	2 (%2,5)	6 (%7,5)	0 (%0)	
EVRE 2	14 (%17,5)	30 (%37,5)	6 (%7,5)	
EVRE 3	4 (%5)	15 (%18,75)	2 (%2,5)	
EVRE 4	0 (%0)	1 (%1,25)	0 (%0)	

Histolojik grade ile peritümöral iltihabi yanıt arasındaki ilişki; Peritümöral iltihabi yanıt Grade 1 tümörlerin üçünde (%3,75) hafif, 12'sinde (%15) orta, beşinde (%6,25) şiddetli derecelerde; Grade 2 tümörlerin 14'ünde (%17,5)

hafif, 22'sinde (%27,5) orta ve 16'sında (%20) şiddetli; Grade 3 tümörlerin birinde (%1,25) hafif, dördünde (%5) orta, üçünde (%3,75) şiddetli derecelerdeydi. Histolojik grade ile peritümöral iltihabi yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p=0,80$) (Tablo 19).

Tablo 19. Histolojik grade ile peritümöral iltihabi yanıt ilişkisi				P değeri
PERITÜMÖRAL İLTİHABI YANIT	HISTOLOJİK GRADE			
		GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3
HAFİF	3 (%3,75)	14 (%17,5)	1 (%1,25)	
ORTA	12 (%15)	22 (%27,5)	4 (%5)	
ŞİDDETLİ	5 (%6,25)	16 (%20)	3 (%3,75)	

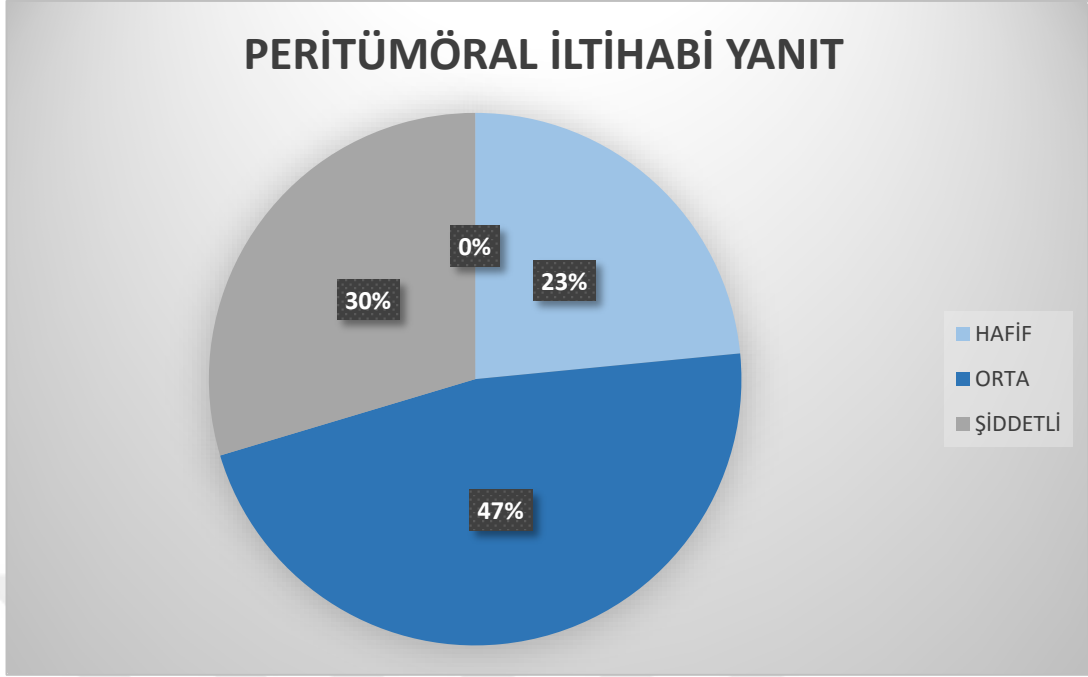
4-2-4. Lenfovasküler İnvazyon

Vakalarımızın 45'inde (%56,25) lenfovasküler invazyon tespit edildi. Lenfovasküler invazyon ile evre arasındaki ilişki; Lenfovasküler invazyon görülen tümörlerin biri (%1,25) Evre 1, 25'i (%31,25) Evre 2, 18'i (%22,5) Evre 3 idi. Evre 4 olan vakada da lenfovasküler invazyon mevcuttu. Lenfovasküler invazyon ile klinik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo 20).

Tablo 20. Lenfovasküler invazyon klinik evre ilişkisi			P değeri
EVRE	LENFOVASKÜLER İNVAZYON		
		VAR	YOK
EVRE 1	1 (%1,25)	7 (%8,75)	
EVRE 2	25 (%31,25)	25 (%31,25)	
EVRE 3	18 (%22,5)	3 (%3,75)	
EVRE 4	1 (%1,25)	0 (%0)	

4-2-5. Peritümöral İltihabi Yanıt

Peritümöral iltihabi yanıtın derecesi hafif, orta ve ağır olmak üzere üç grupta değerlendirildi. Vakaların 19'unda (%23,75) hafif, 38'inde (%47,5) orta, 24'ünde (%30) ise şiddetli derecelerde iltihabi reaksiyon tespit edildi (Şekil 7).



Şekil 7. Peritümöral İltihabi Yanıt Dağılımı

Evre ile peritümöral iltihabi yanıt arasındaki ilişki; Peritümöral iltihabi yanıt Evre 1 tümörlerin üçünde (%3,75) hafif, üçünde (%3,75) orta, ikisinde (%2,5) şiddetli derecede; Evre 2 tümörlerin 11'inde (%13,75) hafif, 23'ünde (%28,75) orta, 17'sinde (%21,25) şiddetli derecede; Evre 3 tümörlerin dördünde (%5) hafif, 12'sinde (%15) orta, beşinde (%6,25) şiddetli derecedeydi. Peritümöral iltihabi yanıt ile klinik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p=0,557$) (Tablo 21).

Tablo 21. Peritümöral iltihabi yanıt ile klinik evre ilişkisi					
PERİTÜMÖRAL İLTİHABİ YANIT	KLİNİK EVRE				P değeri
	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3	EVRE 4	
HAFİF	3 (%3,75)	11 (%13,75)	4 (%5)	1 (%1,25)	0,557
ORTA	3 (%3,75)	23 (%28,75)	12 (%15)	0 (%)	
ŞİDDETLİ	2 (%2,5)	17 (%21,25)	5 (%6,25)	0 (%)	

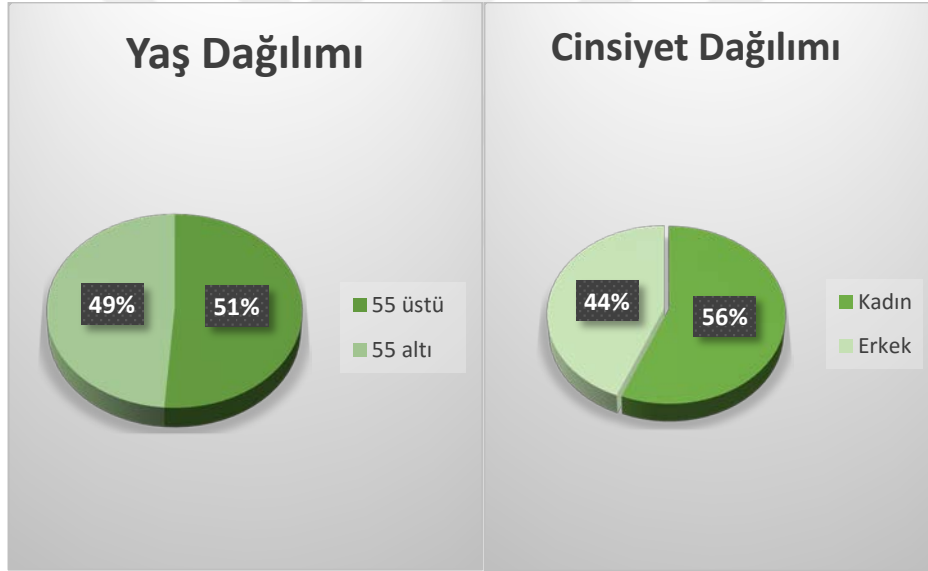
4-3 KLİNİK BULGULAR

4-3-1. Yaş Dağılımı

En genç hastamız 33, en yaşlı hastamız 82 yaşında olup vakalarımızda ortalama yaş 55 idi. Literatür ile bizim ortalama yaşımızı mukayese etmek için 55 yaş ve üstü ile 55 yaş altı olmak üzere 2 gruba ayrıldı. 55 yaş üstü vaka sayısı 41 (%51,25), 55 yaş altı vaka sayısı 39 (%48,75) idi. 55 yaş üstü vaka sayısının 55 yaş altı vaka sayısına oranı 1.05 idi (Şekil 8)

4-3-2. Cinsiyet

Vakaların 35'i erkek (%43,75), 45'i kadın (%56,25) olup kadın/erkek oranı 1.28 idi (Şekil 9)



Şekil 8. Yaş dağılımı

Şekil 9. Cinsiyet dağılımı

4-3-3. Klinik Takip

Ölüm Bildirim Sisteminden hastaların yaşayıp yaşamadıkları, ölenlerin hangi tarihte öldükleri bilgisine ulaşıldı. 80 hastanın 40 tanesi ölü 40 tanesi sağ grupta bulunmaktadır. Ölenlerin yaşam süreleri 1 ile 79 ay arasında değişmekteydi. Ortalama yaşam süresi 21 ay olarak saptanmıştır. 15 vakanın

yaşam süresi 12 aydan azdı. Sadece 9 vakanın yaşam süresi 24 aydan fazlaydı.

Hastalardan sadece 55 tanesinin klinik takiplerine ulaşılabildiği. Klinik bilgilerine ulaşılan hastalardan 25 tanesi ölmüş idi. Bu 25 taneden 4 tanesinde akciğere metastaz, 2 tanesinde karaciğere metastaz, 1 tanesinde kemiğe metastaz, 4 tanesinde nüks izlenmişti. Sağ/Sağlıklı gruptaki vakaların 2 tanesinde nüks, 1 tanesinde akciğer metastazı izlenmiştir. En sık metastaz akciğere, daha sonra sırayla karaciğer ve kemiğe izlenmiştir. Klinik bilgilerine ulaşılabilen hastaların bir kısmının da klinik takipleri yarıda kesilmişti. Vakaların klinik takiplerininin yeterli olmadığını düşündüğümüzden dolayı prognoz karşılaştırması yapılırken hastaların metastaz veya nüks değerlendirilmesinde en çok 2 yıllık sağ kalım değerlendirilmesi yapılmıştır. Hastalardan 26 tanesi cerrahi tedavi prosedürü dışında adjuvan tedavi almıştı. 13 tanesine KT, 12 tanesine RT, 1 tanesine RT+KT ek tedavi yöntemi olarak uygulanmıştı. Diğer hastalara cerrahi tedavi dışında ek tedavi verilmemişti.

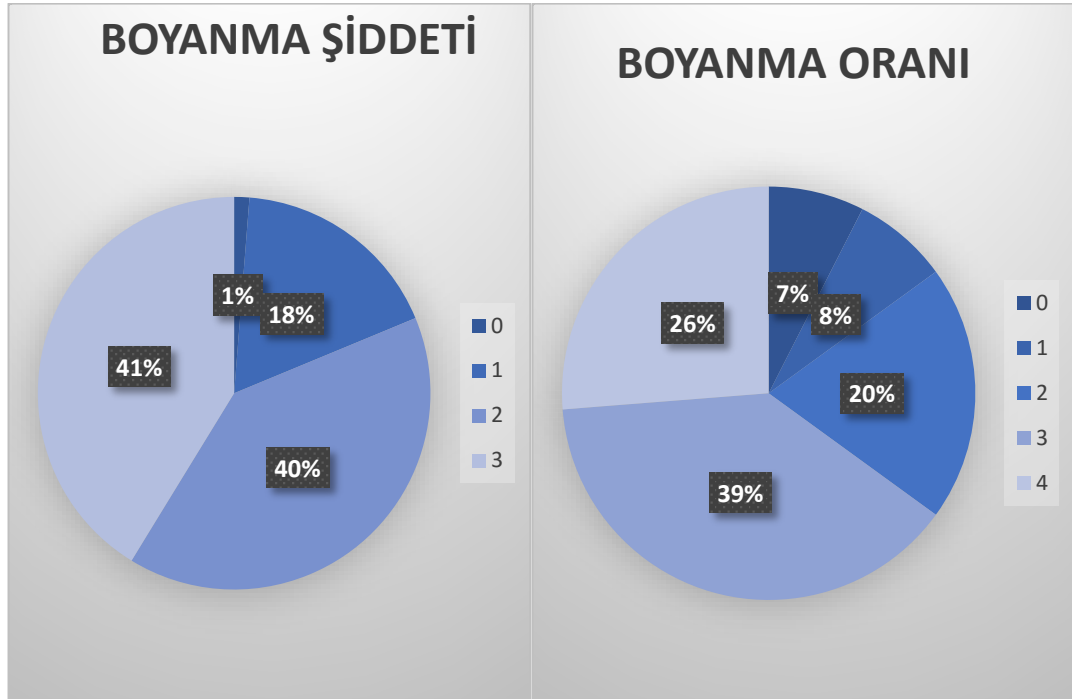
Tablo 22. Ölü ve Metastatik/Nüks Gruptaki Vakaların Metastaz Bölgesi, Tedavi Prosedürü ve Yaşam Süresi			
	TEDAVİ PROSEDÜRÜ	METASTAZ VEYA NÜKS	YAŞAM SÜRESİ (AY)
1.VAKA	Cerrahi	Akciğer	1
2.VAKA	Cerrahi	Nüks	11
3.VAKA	Cerrahi+KT	Akciğer	12
4.VAKA	Cerrahi+RT	Nüks	13
5.VAKA	Cerrahi+KT	Karaciğer	19
6.VAKA	Cerrahi	Nüks	21
7.VAKA	Cerrahi+KT	Akciğer	22
8.VAKA	Cerrahi	Nüks	22
9.VAKA	Cerrahi+KT	Akciğer	23
10.VAKA	Cerrahi	Kemik	24
11.VAKA	Cerrahi+KT	Karaciğer	36

4-4. İMMUNHİSTOKİMYASAL BULGULAR

4-4-1. COX-2 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi

Histoskorlarına göre değerlendirilme yapıldığında vakaların 74'ünde (%92,5) COX-2 ile pozitif boyanma izlenirken altısında (%7,5) pozitiflik görülmedi. Boyanma yoğunluğu negatif, zayıf, orta, kuvvetli olmak üzere dört grupta incelendi. 14 (%17,5) vakada boyanma yoğunluğu: 1 (zayıf), 32 (%40) vakada 2 (orta), 33 vakada (%41,25) ise 3 (kuvvetli) olarak saptandı. Bir vakada boyanma izlenmedi (Şekil 10). Boyanma oranları yüzdelerine göre 0 (%0-5); 1 (%5-25); 2 (%25-50); 3 (%50-74); 4 (%75-100) olmak üzere beş grupta incelendi. Boyanma oranları altı (%7,5) vakada 0; altı (%7,5) vakada 1; 16 (%20) vakada 2; 31 (%38,75) vakada 3 ve 21 (%26,25) vakada 4 olarak saptandı (Şekil 11)

Tümör komşuluğundaki normal epitelde sadece bazal tabakada zayıf bir boyanma görülürken karsinoma insitü ve high grade displazi alanlarda epitel tam katı boyunca orta veya kuvvetli yoğunlukta boyanma izlendi.



Şekil 10. COX-2 Boyanma Şiddeti Dağılımı

Şekil 11. COX-2 Boyanma Oranı Dağılımı

Tablo 23. COX-2 boyanma yaygınlığının klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı								
		Vaka Sayısı (n=80)	COX-2 BOYANMA ORANI					P değeri
			0 (%0-5)	1 (%5-25)	2 (%25-50)	3 (%50-74)	4 (%75-100)	
Yaş	≥55	41 (%51,25)	2 (%2,5)	4 (%5)	8 (%10)	17 (%21,25)	10 (%12,5)	0,375
	<55	39 (%48,75)	4 (%5)	2 (%2,5)	8 (%10)	14 (%17,5)	11 (%13,75)	
Cinsiyet	Erkek	35 (%43,75)	4 (%5)	0 (%0)	8 (%10)	14 (%17,5)	9 (%11,25)	0,485
	Kadın	45 (%56,25)	2 (%2,5)	6 (%7,5)	8 (%10)	17 (%21,25)	12 (%15)	
Histolojik Grade	G1	20 (%25)	3 (%3,75)	2 (%2,5)	1 (%1,25)	9 (%11,25)	5 (%6,25)	0,472
	G2	52 (%65)	3 (%3,75)	3 (%3,75)	13 (%16,25)	22 (%27,5)	11 (%13,75)	
	G3	8 (%10)	0 (%0)	1 (%1,25)	2 (%2,5)	0 (%0)	5 (%6,25)	
İnvazyon Derinliği	T1	9 (%11,25)	2 (%2,5)	1 (%1,25)	2 (%2,5)	4 (%5)	0 (%0)	0,001
	T2	20 (%25)	2 (%2,5)	4 (%5)	3 (%3,75)	9 (%11,25)	2 (%2,5)	
	T3,T4	51 (%63,75)	2 (%2,5)	1 (%1,25)	11 (%13,75)	18 (%22,5)	19 (%23,75)	
Evre	I	8 (%10)	2 (%2,5)	1 (%1,25)	2 (%2,5)	3 (%3,75)	0 (%0)	0,006
	II	50 (%62,5)	4 (%5)	4 (%5)	12 (%15)	16 (%20)	14 (%17,5)	
	III,IV	22 (%27,5)	0 (%0)	1 (%1,25)	2 (%2,5)	12 (%15)	7 (%8,75)	
Lenf Nodu Metstazi	N0	48 (%64)	1 (%1,25)	5 (%6,25)	13 (%16,25)	15 (%18,75)	14 (%17,5)	0,234
	N+	27 (%36)	0 (%0)	1 (%1,25)	3 (%3,75)	16 (%20)	7 (%8,75)	
Lokalizasyon	Proksimal	30 (%37,5)	4 (%5)	3 (%3,75)	5 (%6,25)	12 (%15)	6 (%7,5)	0,465
	Orta	39 (%48,75)	2 (%2,5)	3 (%3,75)	8 (%10)	13 (%16,25)	13 (%16,25)	
	Distal	11 (%13,75)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%3,75)	6 (%7,5)	2 (%2,5)	
Tümör Boyutu	≥4,5	15 (%18,75)	1 (%1,25)	0 (%0)	1 (%1,25)	6 (%7,5)	7 (%8,75)	0,251
	<4,5	65 (%81,25)	5 (%6,25)	6 (%7,5)	15 (%18,75)	25 (%31,25)	14 (%17,5)	
LV	POZİTİF	45 (%56,25)	1 (%1,25)	4 (%5)	7 (%8,75)	22 (%27,5)	11 (%13,75)	0,311
	NEGATİF	35 (%43,75)	5 (%6,25)	2 (%2,5)	9 (%11,25)	9 (%11,25)	10 (%12,5)	

COX-2 boyanma oranı ile invazyon derinliği (p=0,001) ve klinik evre (p=0,006) arasında anlamlı ilişki saptanırken diğer prognostik parametreler ile anlamlı ilişki izlenmemiştir (Tablo 23).

COX-2 boyanma şiddeti ile lenfovasküler invazyon (p=0,038), lenf nodu metastazı (p=0,015), klinik evre (p=0,045) ve sağ kalım (p=0,029) arasında anlamlı ilişki saptanırken diğer prognostik parametreler ile anlamlı ilişki izlenmemiştir (Tablo 24).

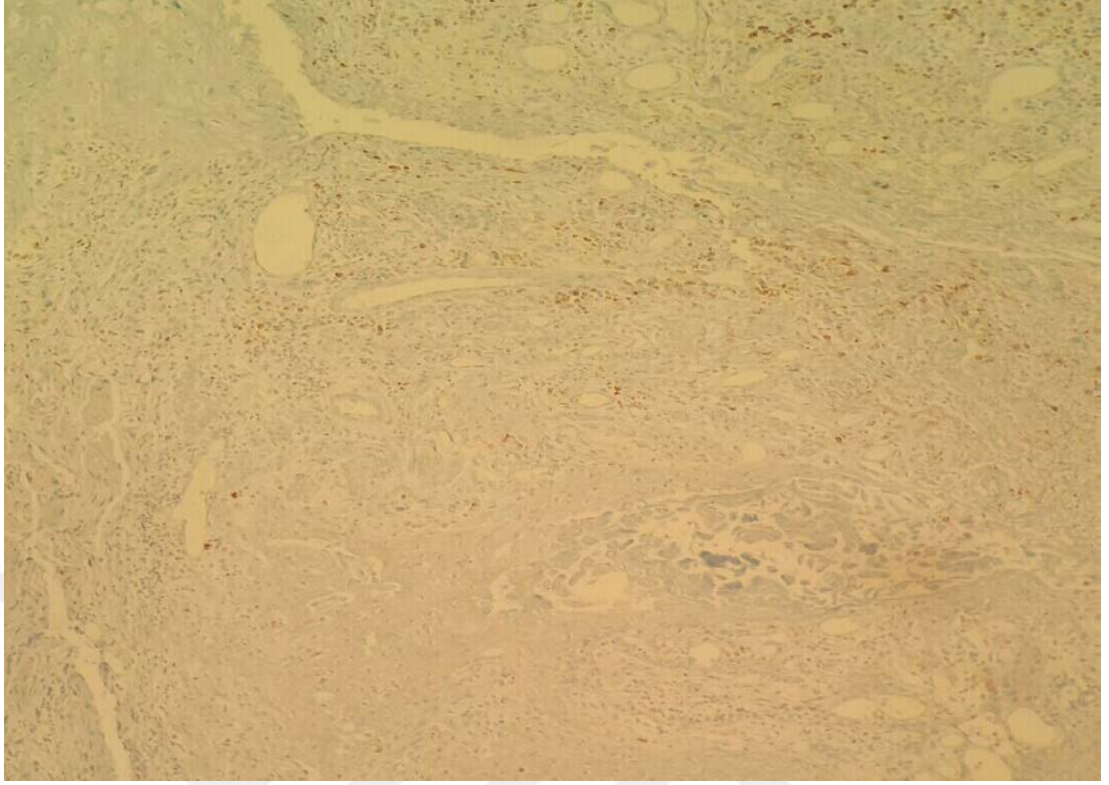
Tablo 24. COX-2 boyanma şiddetinin klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı							
		Vaka Sayısı (n=80)	COX-2 BOYANMA ŞİDDETİ				P değeri
			0 (Negatif)	1 (Zayıf)	2 (Orta)	3 (Kuvvetli)	
Yaş	≥55	41 (%51,25)	1 (%1,25)	5 (%6,25)	15 (%18,75)	19 (%23,75)	0,250
	<55	39 (%48,75)	0 (%0)	9 (%11,25)	17 (%21,25)	14 (%17,5)	
Cinsiyet	Erkek	35 (%43,75)	0 (%0)	7 (%8,75)	14 (%17,5)	14 (%17,5)	0,356
	Kadın	45 (%56,25)	1 (%1,25)	7 (%8,75)	18 (%22,5)	19 (%23,75)	
Histolojik Grade	G1	20 (%25)	1 (%1,25)	5 (%6,25)	9 (%11,25)	5 (%6,25)	0,161
	G2	52 (%65)	0 (%0)	8 (%10)	20 (%25)	24 (%30)	
	G3	8 (%10)	0 (%0)	1 (%1,25)	3 (%3,75)	4 (%5)	
İnvazyon Derinliği	T1	9 (%11,25)	0 (%0)	2 (%2,5)	5 (%6,25)	2 (%2,5)	0,684
	T2	20 (%25)	0 (%0)	3 (%3,75)	8 (%10)	9 (%11,25)	
	T3,T4	51 (%63,75)	1 (%1,25)	9 (%11,25)	19 (%23,75)	22 (%27,5)	
Evre	I	8 (%10)	0 (%0)	2 (%2,5)	5 (%6,25)	1 (%1,25)	0,045
	II	50 (%62,5)	1 (%1,25)	8 (%10)	22 (%27,5)	19 (%23,75)	
	III,IV	22 (%27,5)	0 (%0)	4 (%5)	5 (%6,25)	13 (%16,25)	
Lenf Nodu Metstazı	N0	48 (%64)	1 (%1,25)	9 (%11,25)	25 (%31,25)	18 (%22,5)	0,015
Lokalizasyon	Proksimal	30 (%37,5)	1 (%1,25)	5 (%6,25)	14 (%17,5)	10 (%12,5)	0,412
	Orta	39 (%48,75)	0 (%0)	5 (%6,25)	15 (%18,75)	19 (%23,75)	
	Distal	11 (%13,75)	0 (%0)	4 (%5)	3 (%3,75)	4 (%5)	
Tümör Boyutu	≥4,5	15 (%18,75)	0 (%0)	2 (%2,5)	8 (%10)	5 (%6,25)	0,375
	<4,5 cm	65 (%81,25)	1 (%1,25)	12 (%15)	24 (%30)	28 (%35)	
LV	POZİTİF	45 (%56,25)	1 (%1,25)	5 (%6,25)	16 (%20)	23 (%28,75)	0,038
	NEGATİF	35 (%43,75)	0 (%0)	9 (%11,25)	16 (%20)	10 (%12,5)	

Tablo 25. COX-2 histoskor dağılımı									
HISTOSKOR									
	0	1	2	3	4	6	8	9	12
COX-2	5(%6,25)	3(%3,75)	9(%11,25)	4(%5)	7(%8,75)	15(%18,75)	9(%11,25)	16(%20)	12(%15)

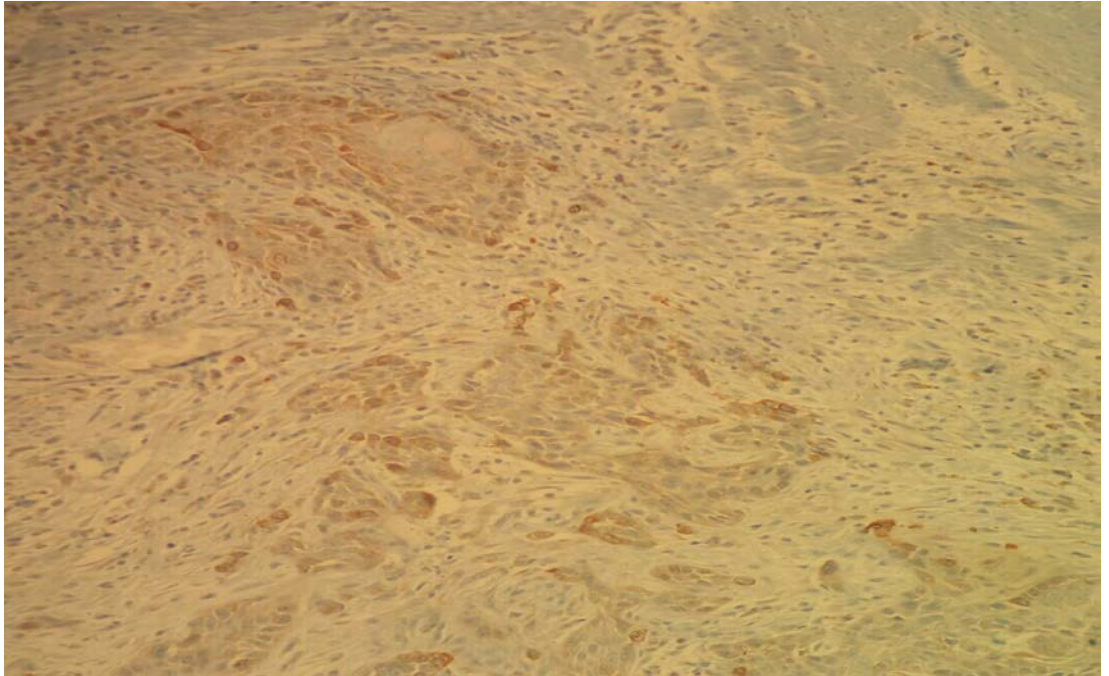
Boyanma yaygınlığı ile yoğunluğunun çarpımı sonucu elde edilen histoskor değerleri 0 ile 12 arasında değişmekte olup ortalaması altı idi (Tablo

25). İmmunreaktivite skoru (histoskor) 0: negatif, 1-4: zayıf, 6-8 orta, 9-12 kuvvetli olarak 4 gruba ayrıldı. Histoskor değerleri incelendiğinde COX-2 histoskoru ile invazyon derinliği (p=0,017), lenfovasküler invazyon (p=0,006), lenf nodu metastazı (p=0,0203), klinik evre (p=0,018), sağ kalım (p=0,04) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 26).

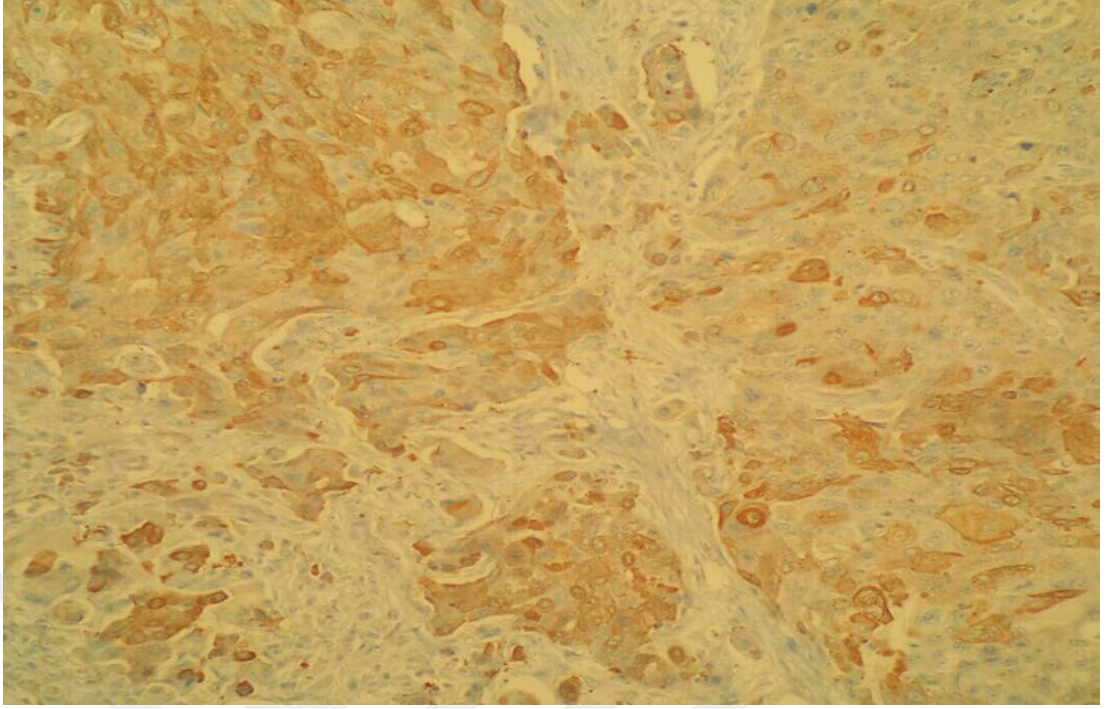
Tablo 26.COX-2 histoskorunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı							
		Vaka Sayısı (n=80)	COX-2 HİSTOSKOR				P değeri
			Negatif	Zayıf	Orta	Kuvvetli	
Yaş	≥55	41 (%51,25)	1 (%1,25)	13 (%16,25)	11 (%13,75)	16 (%20)	0,300
	<55	39 (%48,75)	4 (%5)	10 (%12,5)	13 (%16,25)	12 (%15)	
Cinsiyet	Erkek	35 (%43,75)	2 (%2,5)	11 (%13,75)	10 (%12,5)	12 (%15)	0,395
	Kadın	45 (%56,25)	3 (%3,75)	12 (%15)	14 (%17,5)	16 (%20)	
Histolojik Grade	G1	20 (%25)	2 (%2,5)	5 (%6,25)	8 (%10)	5 (%6,25)	0,283
	G2	52 (%65)	3 (%3,75)	17 (%21,25)	11 (%13,75)	21 (%26,25)	
	G3	8 (%10)	0 (%0)	1 (%1,25)	5 (%6,25)	2 (%2,5)	
İnvazyon Derinliği	T1	9 (%11,25)	1 (%1,25)	4 (%5)	2 (%2,5)	2 (%2,5)	0,017
	T2	20 (%25)	4 (%5)	5 (%6,25)	4 (%5)	6 (%7,5)	
	T3,T4	51 (%63,75)	0 (%0)	14 (%17,5)	18 (%22,5)	20 (%25)	
Evre	I	8 (%10)	1 (%1,25)	4 (%5)	2 (%2,5)	1 (%1,25)	0,018
	II	50 (%62,5)	4 (%5)	15 (%18,75)	17 (%21,25)	14 (%17,5)	
	III,IV	22 (%27,5)	0 (%0)	4 (%5)	5 (%6,25)	13 (%16,25)	
Lenf Nodu Metstazı	N0	48 (%64)	5 (%6,25)	18 (%22,5)	16 (%20)	14 (%17,5)	0,0203
	N+	27 (%36)	0 (%0)	5 (%6,25)	8 (%10)	14 (%17,5)	
Lokalizas yon	Proksimal	30 (%37,5)	3 (%3,75)	9 (%11,25)	10 (%12,5)	8 (%10)	0,430
	Orta	39 (%48,75)	2 (%2,5)	10 (%12,5)	11 (%13,75)	16 (%20)	
	Distal	11 (%13,75)	0 (%0)	4 (%5)	3 (%3,75)	4 (%5)	
Tümör Boyutu	≥4,5	15 (%18,75)	2 (%2,5)	1 (%1,25)	7 (%8,75)	5 (%6,25)	0,320
	<4,5 cm	65 (%81,25)	3 (%3,75)	22 (%27,5)	17 (%21,25)	23 (%28,75)	
LV	POZİTİF	45 (%56,25)	1 (%1,25)	9 (%11,25)	16 (%20)	19 (%23,75)	0,006
	NEGATİF	35 (%43,75)	4 (%5)	14 (%17,5)	8 (%10)	9 (%11,25)	



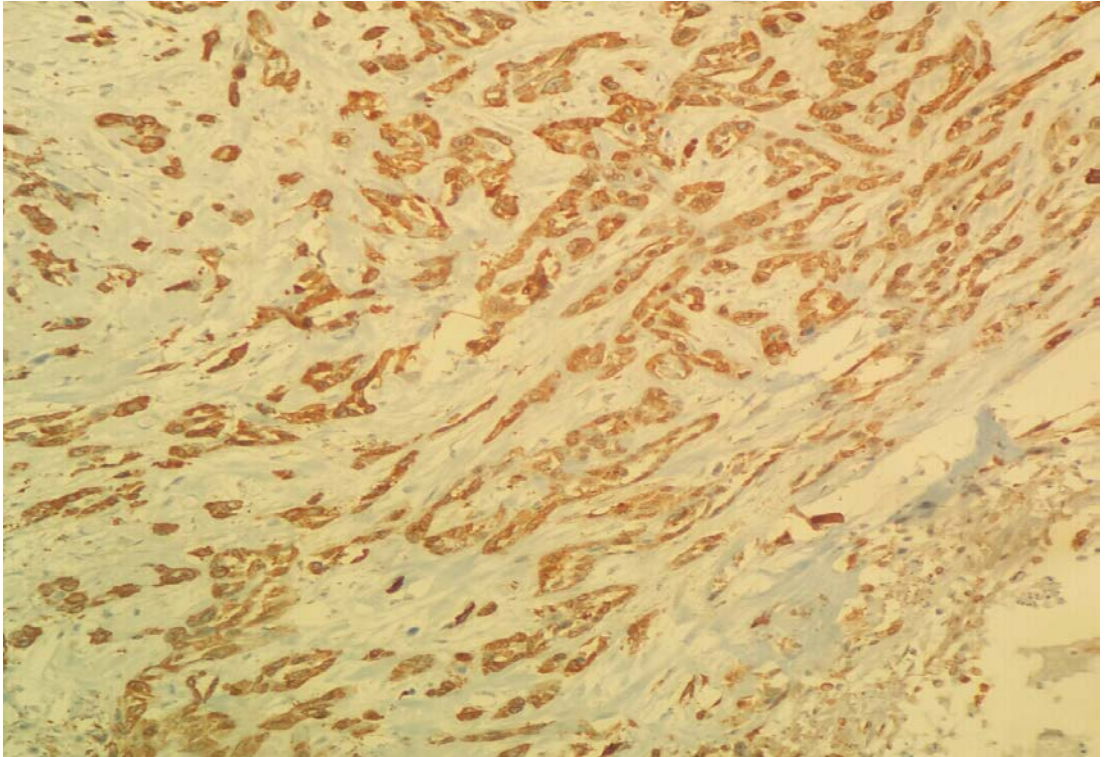
Şekil 12. COX-2 ile negatif boyanma, internal kontrol olarak iltihabi hücrelerde pozitif (x100)



Şekil 13. COX-2 ile (+) sitoplazmik boyanma (x200)



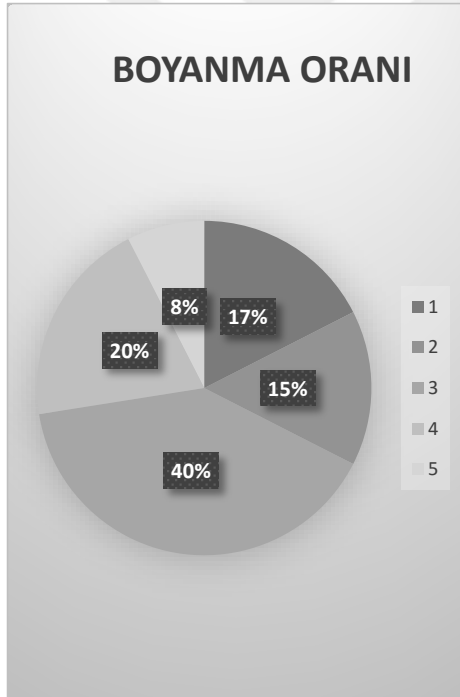
Şekil 14. COX-2 ile (++) sitoplazmik boyanma (x200)



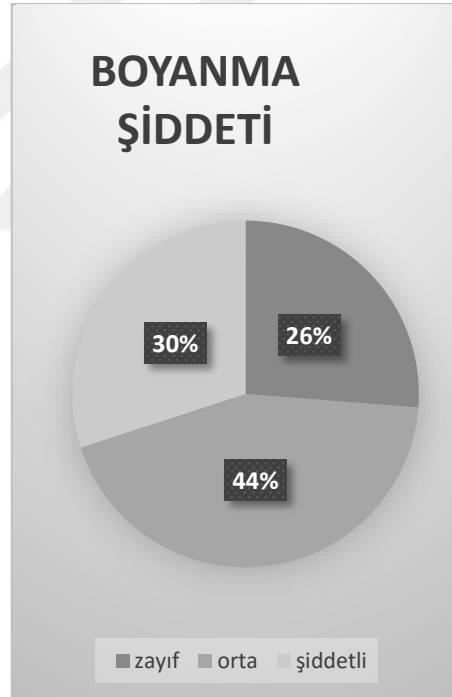
Şekil 15. COX-2 ile (+++) sitoplazmik boyanma (x200)

4-4-2. D2-40 EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Histoskor değerlerine göre değerlendirilme yapıldığında vakaların tümünde D2-40 ile pozitif boyanma izlendi. Boyanma yoğunluğu negatif, zayıf, orta, kuvvetli olmak üzere 4 grupta incelendi. 21 (%26,25) vakada boyanma yoğunluğu: 1 (zayıf), 35 (%43,75) vakada 2 (orta), 24 vakada (%30) ise 3 (kuvvetli) olarak saptandı. Boyanma oranları yüzdelere göre 0 (%0); 1 (%1-20); 2 (%21-40); 3 (%41-60); 4 (%61-80); 5 (%81-100) olarak 6 grupta incelendi ve 14 (%17,5) vakada 1 ; 12 (%15) vakada 2; 32 (%40) vakada 3; 16 (%20) vakada 4 ve 6 (%7,5) vakada olarak saptandı. D2-40 ile lenfatiklerde ve tümöral hücre gruplarında stoplazmik vez membranöz pozitiflik izlenirken tümöre eşlik eden epitel bazalinde poitif boyanma izlendi.



Şekil 16 .D2-40 boyanma oranı



Şekil 17. D2-40 boyanma şiddeti

D2-40 boyanma oranı ile klinik evre ($p=0,016$), lenfovasküler invazyon ($p=0,046$) arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

D2-40 boyanma şiddeti ile klinik evre ($0,025$) arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

D2-40 histoskor değeri ile klinik evre (p=0,001) ve lenf nodu metastazı (0,011) arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 27. D2-40 boyanma oranının klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı								
		Vaka Sayısı (n=80)	D2-40 BOYANMA ORANI					P değeri
			1 (%1-20)	2 (%21-40)	3 (%41-60)	4 (%61-80)	5 (%81-100)	
Yaş	≥55	41 (%51,25)	4 (%5)	14 (%17,5)	14 (%17,5)	6 (%7,5)	3 (%3,75)	0,360
	<55	39 (%48,75)	5 (%6,25)	6 (%7,5)	15 (%18,75)	10 (%12,5)	3 (%3,75)	
Cinsiyet	Erkek	35 (%43,75)	3 (%3,75)	11 (%13,75)	13 (%16,25)	5 (%6,25)	3 (%3,75)	0,245
	Kadın	45 (%56,25)	6 (%7,5)	9 (%11,25)	16 (%20)	11 (%13,75)	3 (%3,75)	
Histolojik Grade	G1	20 (%25)	1 (%1,25)	5 (%6,25)	10 (%12,5)	3 (%3,75)	1 (%1,25)	0,369
	G2	52 (%65)	6 (%7,5)	14 (%17,5)	17 (%21,25)	10 (%12,5)	5 (%6,25)	
	G3	8 (%10)	2 (%2,5)	1 (%1,25)	2 (%2,5)	3 (%3,75)	0 (%0)	
İnvazyon Derinliği	T1	9 (%11,25)	4 (%5)	3 (%3,75)	2 (%2,5)	0 (%0)	0 (%0)	0,145
	T2	20 (%25)	3 (%3,75)	3 (%3,75)	9 (%11,25)	3 (%3,75)	2 (%2,5)	
	T3,T4	51 (%63,75)	2 (%2,5)	14 (%17,5)	18 (%22,5)	13 (%16,25)	4 (%5)	
Evre	I	8 (%10)	5 (%6,25)	1 (%1,25)	2 (%2,5)	0 (%0)	0 (%0)	0,016
	II	50 (%62,5)	3 (%3,75)	13 (%16,25)	21 (%26,25)	8 (%10)	5 (%6,25)	
	III,IV	22 (%27,5)	1 (%1,25)	6 (%7,5)	6 (%7,5)	8 (%10)	1 (%1,25)	
Lenf Nodu Metstazı	N0	48 (%64)	6 (%7,5)	13 (%16,25)	18 (%22,5)	7 (%8,75)	4 (%5)	0,331
	N+	27 (%36)	2 (%2,5)	7 (%8,75)	7 (%8,75)	9 (%11,25)	2 (%2,5)	
Lokalizasyon	Proksimal	30 (%37,5)	4 (%5)	9 (%11,25)	9 (%11,25)	7 (%8,75)	1 (%1,25)	0,382
	Orta	39 (%48,75)	5 (%6,25)	8 (%10)	15 (%18,75)	6 (%7,5)	5 (%6,25)	
	Distal	11 (%13,75)	0 (%0)	3 (%3,75)	5 (%6,25)	3 (%3,75)	0 (%0)	
Tümör Boyutu	≥4,5	15 (%18,75)	1 (%1,25)	5 (%6,25)	5 (%6,25)	2 (%2,5)	2 (%2,5)	0,264
	<4,5	65 (%81,25)	8 (%10)	15 (%18,75)	14 (%17,5)	14 (%17,5)	4 (%5)	
LV	POZİTİF	45 (%56,25)	4 (%5)	11 (%13,75)	16 (%20)	12 (%15)	2 (%2,5)	0,046
	NEGATİF	35 (%43,75)	5 (%6,25)	9 (%11,25)	13 (%16,25)	4 (%5)	4 (%5)	

Tablo 28. D2-40 boyanma şiddetinin klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı						
		Vaka Sayısı (n=80)	D2-40 BOYANMA ŞİDDETI			
			1 (Zayıf)	2 (Orta)	3 (Kuvvetli)	P değeri
Yaş	≥55	41 (%51,25)	7 (%8,75)	16 (%20)	18 (%22,5)	0,250
	<55	39 (%48,75)	14 (%17,5)	19 (%23,75)	6 (%7,5)	
Cinsiyet	Erkek	35 (%43,75)	7 (%8,75)	17 (%21,25)	11 (%13,75)	0,280
	Kadın	45 (%56,25)	14 (%17,5)	18 (%22,5)	13 (%16,25)	
Histolojik Grade	G1	20 (%25)	7 (%8,75)	6 (%7,5)	7 (%8,75)	0,570
	G2	52 (%65)	14 (%17,5)	24 (%30)	14 (%17,5)	
	G3,G4	8 (%10)	0 (%0)	5 (%6,25)	3 (%3,75)	
İnvazyon Derinliği	T1	9 (%11,25)	5 (%6,25)	4 (%5)	0 (%0)	0,145
	T2	20 (%25)	5 (%6,25)	8 (%10)	7 (%8,75)	
	T3,T4	51 (%63,75)	11(%13,75)	23 (%)	17 (%21,25)	
Evre	I	8 (%10)	5 (%6,25)	3 (%3,75)	0 (%0)	0,025
	II	50 (%62,5)	14 (%17,5)	19 (%23,75)	17 (%21,25)	
	III,IV	22 (%27,5)	2 (%2,5)	13 (%16,25)	7 (%8,75)	
Lenf Nodu Metstazı	N0	48 (%64)	17(%21,25)	17 (%21,25)	14 (%17,5)	0,084
	N+	27 (%36)	2 (%2,5)	16 (%20)	9 (%11,25)	
Lokalizasyon	Proksimal	30 (%37,5)	8 (%10)	15 (%18,75)	7 (%8,75)	0,230
	Orta	39 (%48,75)	12 (%15)	14 (%17,5)	13 (%16,25)	
	Distal	11 (%13,75)	1 (%1,25)	6 (%7,5)	4 (%5)	
Tümör Boyutu	≥4,5	15 (%18,75)	5 (%6,25)	7 (%8,75)	3 (%3,75)	0,250
	<4,5 cm	65 (%81,25)	16 (%20)	28 (%35)	21 (%26,25)	
LV	POZİTİF	45 (%56,25)	10 (%12,5)	19 (%23,75)	16 (%20)	0,107
	NEGATİF	35 (%43,75)	11(%13,75)	16 (%20)	8 (%10)	

Boyanma yaygınlığı ile yoğunluğunun çarpımı sonucu elde edilen histoskor değerleri 1 ile 15 arasında değişmekte idi. Histoskor değeri 0 negatif, 1-3 arası zayıf, 4-7 arası orta, 8-15 arası kuvvetli olarak değerlendirildi ve 22' sinde zayıf, 25'inde orta, 33'ünde kuvvetli olarak izlendi.

Tablo 29. D2-40 histoskor dağılımı											
HISTOSKOR											
D2-40	1	2	3	4	5	6	8	9	10	12	15
		5 (%6,25)	7 (%8,75)	10 (%13,75)	12 (%15)	0 (%0)	13 (%16,25)	11 (%13,75)	11 (%13,75)	5 (%6,25)	5 (%6,25)

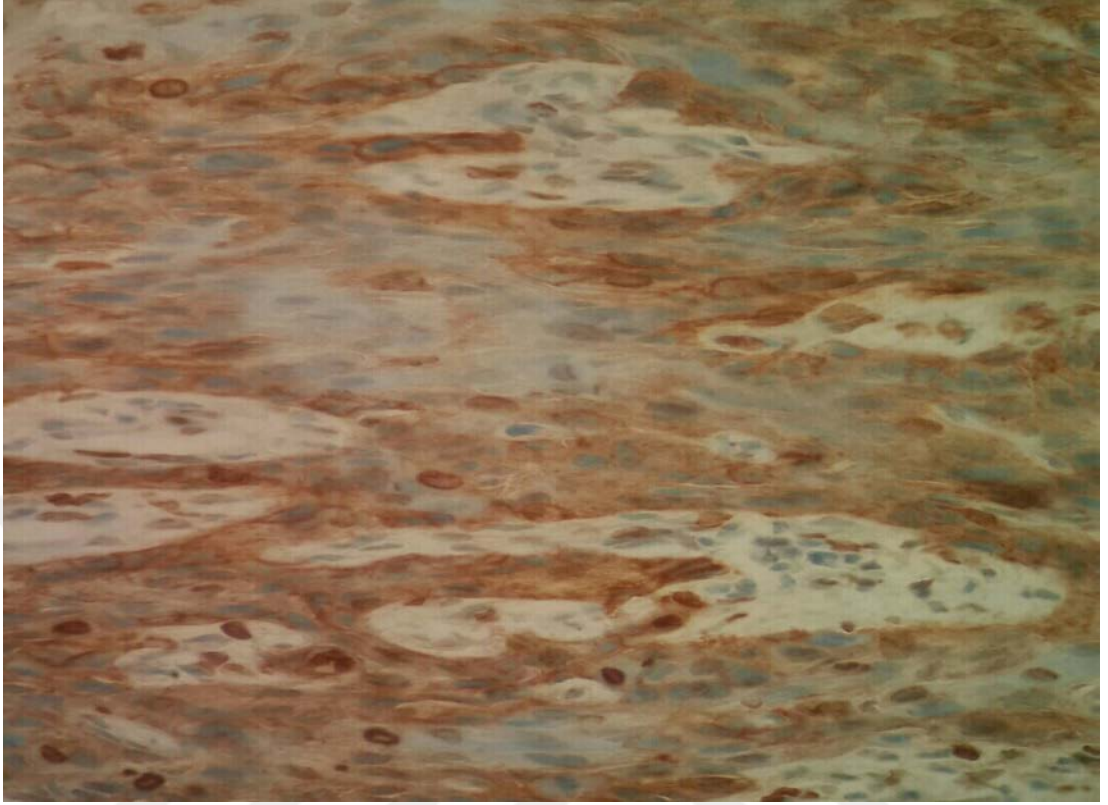
Tablo 30.D2-40 histoskorunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı						
		Vaka Sayısı (n=80)	D2-40 HISTOSKOR			
			Zayıf	Orta	Kuvvetli	P değeri
Yaş	≥55	41 (%51,25)	10 (%12,5)	14 (%17,5)	17 (%21,25)	0,285
	<55	39 (%48,75)	12 (%15)	11 (%13,75)	16 (%20)	
Cinsiyet	Erkek	35 (%43,75)	7 (%8,75)	14 (%17,5)	14 (%17,5)	0,275
	Kadın	45 (%56,25)	15 (%18,75)	11 (%13,75)	19 (%23,75)	
Histolojik Grade	G1	20 (%25)	8 (%10)	5 (%6,25)	7 (%8,75)	0,570
	G2	52 (%65)	12 (%15)	18 (%22,5)	22 (%27,5)	
	G3	8 (%10)	2 (%2,5)	2 (%2,5)	4 (%5)	
İnvazyon Derinliği	T1	9 (%11,25)	6 (%7,5)	3 (%3,75)	0 (%0)	0,200
	T2	20 (%25)	7 (%8,75)	5 (%6,25)	8 (%10)	
	T3,T4	51 (%63,75)	9 (%11,25)	17 (%21,25)	25 (%31,25)	
Evre	I	8 (%10)	6 (%7,5)	2 (%2,5)	0 (%0)	0,001
	II	50 (%62,5)	14 (%17,5)	16 (%20)	20 (%25)	
	III,IV	22 (%27,5)	2 (%2,5)	7 (%8,75)	13 (%16,25)	
Lenf Nodu Metstazı	N0	48 (%64)	17 (%21,25)	15 (%18,75)	16 (%20)	0,011
	N+	27 (%36)	3 (%3,75)	8 (%10)	16 (%20)	
Lokalizasyon	Proksimal	30 (%37,5)	10 (%12,5)	9 (%11,25)	11 (%13,75)	0,295
	Orta	39 (%48,75)	11 (%13,75)	12 (%15)	16 (%20)	
	Distal	11 (%13,75)	1 (%1,25)	4 (%5)	6 (%7,5)	
Tümör Boyutu	≥4,5	15 (%18,75)	5 (%6,25)	4 (%5)	6 (%7,5)	0,260
	<4,5 cm	65 (%81,25)	17 (%21,25)	21 (%26,25)	27 (%33,75)	
LV	POZİTİF	45 (%56,25)	10 (%12,5)	13 (%16,25)	22 (%27,5)	0,181
	NEGATİF	35 (%43,75)	12 (%15)	12 (%15)	11 (%13,75)	



Şekil 18. D2-40 ile (+) sitoplazmik boyanma (x200)



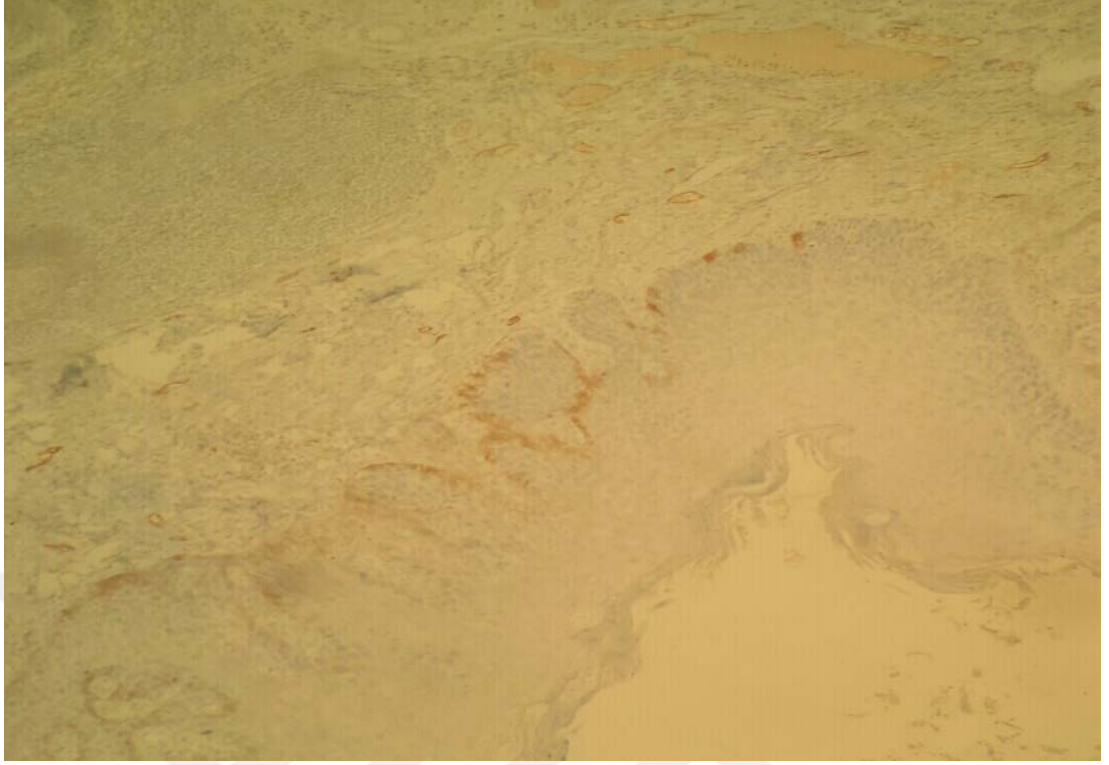
Şekil 19. D2-40 ile (++) sitoplazmik boyanma (x200)



Şekil 20. D2-40 ile (+++) sitoplazmik boyanma (x400)



Şekil 21. D2-40 ile tümöre eşlik eden epitel bazalinde pozitif reaksiyon (x400)



Şekil 22. D2-40 ile tümöre eşlik eden epitel bazalinde pozitif reaksiyon (x200)



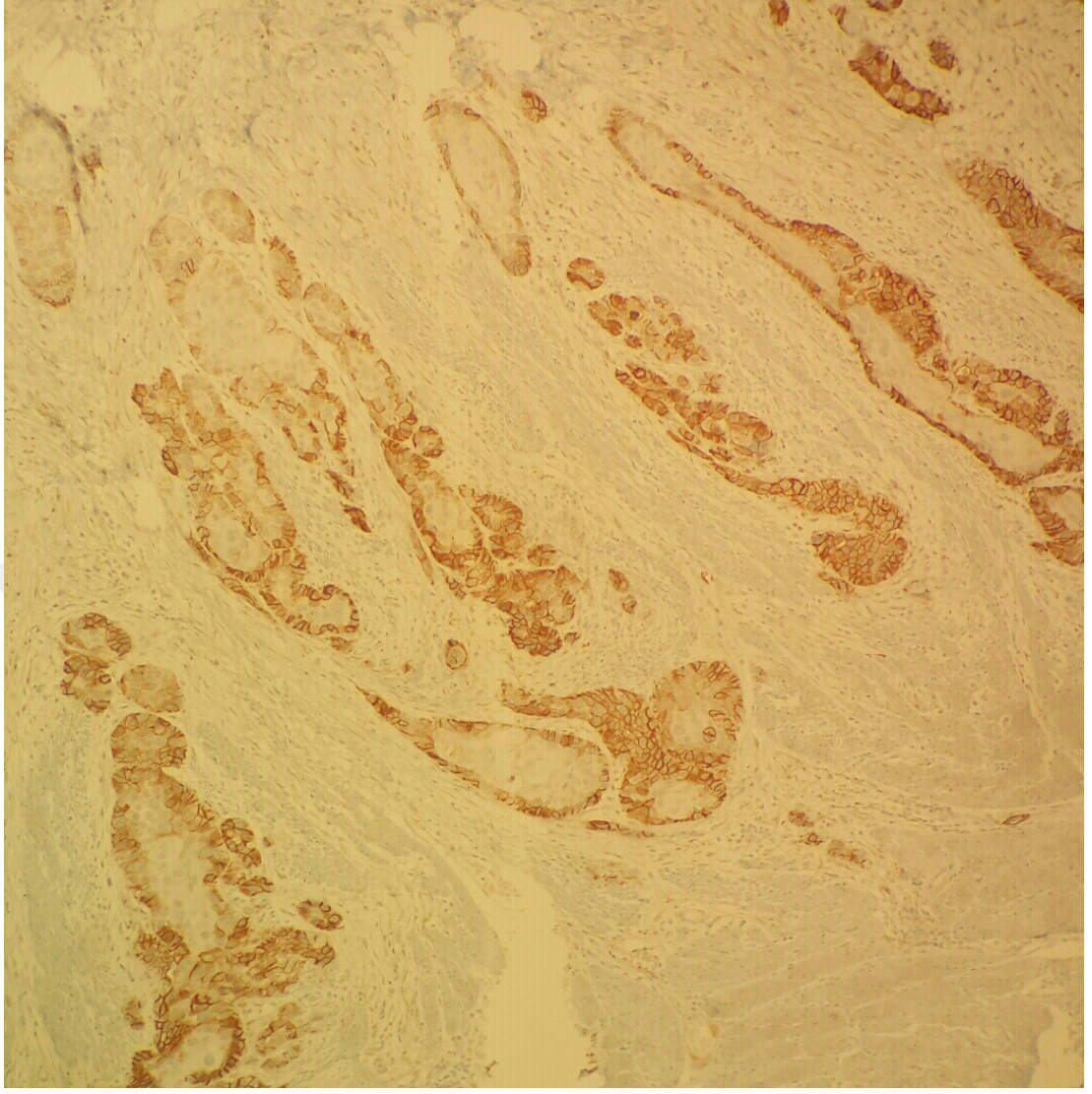
Şekil 23. D2-40 ile tümöre eşlik eden epitel bazalinde ve lenfatiklerde pozitif reaksiyon (x400)



Şekil 24. D2-40 ile tümöral adaların periferinde (+++) stoplazmik boyanma (x200)



Şekil 25. D2-40 ile tümöral adaların periferinde (++) stoplazmik boyanma (x100)



Şekil 26. D2-40 ile (++) sitoplazmik ve membranöz boyanma (x200)

5- TARTIŞMA

ÖSHK dünyada en sık görülen 8. kanser tipi olup kansere bağlı ölümlerde 6. sırada yer almaktadır (1). Özellikle yüksek riskli bölgelerde en sık görülen tip skuamoz hücreli karsinomdur. Erken tanı ve prognozu önceden belirleyecek metodların eksikliği nedeniyle kötü prognoza sahiptir (1,2). Teşhis ve tedavi konusunda son yıllardaki gelişmelere rağmen 5 yıllık sağ kalım %15-34 gibi düşük oranlardadır (71,72). Globocan verilerine göre 2012 yılında Dünya'da toplam 14,1 milyon yeni kanser vakası bildirilmiş olup bunun 456.000'ini özofagus kanseri oluşturmaktaydı. Dörtüzbini ise ölümlerle sonuçlanmıştı (25). ÖSHK özellikle Asya ülkelerinde diğer ülkelere oranla daha sık görülmektedir (17). Türkiye'de ise tüm kanserlerin %2'sini oluşturmaktadır. En sık Doğu Anadolu Bölgesinde, özellikle de Ağrı, Erzurum, Artvin, Van, Kars, Gümüşhane, Muş, Hakkâri, Erzincan ve Bitlis'te görülmektedir (2, 17, 20).

Genel olarak 5. ve 6. dekatlar en sık görüldüğü yaş gruplarıdır. İnsidansı 50 yaşından sonra artmakta olup yedinci dekatta pik yapar (1, 28). Bizim çalışmamızda tüm vakaların yaş ortalaması $54,8 \pm 11,2$, erkeklerin yaş ortalaması $53,4 \pm 11,8$, kadınların yaş ortalaması $55,9 \pm 10,7$ olarak izlendi. Böylece literatürdeki verilerle bizim çalışmamızdaki vakaların yaş aralığı aynıydı fakat bizim olgularımızda 55 yaş üstü vaka sayısı 41 (%51,25), 55 yaş altı vaka sayısı 39 (%48,75) olup 55 yaş üstü vaka sayısının 55 yaş altı vaka sayısına oranı 1.05 idi. Literatürde ise 5. ve 6. dekatlarda daha sık görüldüğü ve aradaki farkın çok daha büyük olduğu yani 55 yaş altı vaka sayısının çok daha az olduğu bildirilmektedir (17,53). Bizim çalışmamızda bu farkın çok daha az olmasını sosyoekonomik, sosyokültürel, çevresel ve genetik faktörlere bağlayabiliriz. Ayrıca olgularımızda yaş dağılımları ile sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p=0,375$). Yaş ile cinsiyet arasında herhangi bir korelasyon izlenmemiştir ($p=0,327$).

ÖSHK'nın insidansının tüm dünyada erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Globocan 2012 verilerine göre erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha fazla görülmektedir. (E/K: 2.4:1) (17,25). Çalışmamızda vakaların 35'i erkek (%43,75), 45'i kadın (%56,25) olup

literatürdeki bilgilerle ters olarak kadın/erkek oranı 1.28 idi. Bu durum literatürde de belirtildiği gibi yüksek riskli bölgelerde cinsiyet ayrımının olmamasından kaynaklanabilir (17,53).

Literatürde ÖSHK'larında en sık yerleşim yerinin özofagus orta 1/3 bölümü olduğu bildirilmektedir (48,53). Çalışmamızda 1/3 proksimal yerleşimli 30 (%37,5), 1/3 orta bölge yerleşimli 39 (%48,75), 1/3 alt bölge yerleşimli 11 (%13,75) vaka saptandı. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da en sık lokalizasyon 1/3 orta bölgeydi (53, 84). Çalışmamızda tümör lokalizasyonu ile hiçbir prognostik parametre arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Wong ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada tümör boyutu 3 cm'den daha büyük olan tümörlerde prognozun 3 cm'den küçük olanlara göre daha kötü olduğunu bildirmişlerdir (73). Gertler ve arkadaşları çalışmalarında ise tümör çapını prognoz ile ilişkili bulmamışlardır (74). Vakalarımızda en büyük makroskobik tümöral çap 6 cm iken en küçük makroskobik tümöral çap 0,7 cm olarak belirlendi. 14'ünde (%17,5) tümör çapı 4,5 cm'den büyük, 66'sında (%82,5) 4,5 cm ve daha küçüktü. Çalışmamızda çap ile peritümöral iltihabi yanıt arasında anlamlı ilişki ($p=0,049$) izlenirken, Gertler ve arkadaşlarının çalışmalarında olduğu gibi diğer prognostik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Özofagusun dünya genelinde en sık malign tümörü SHK'dur (46,47,48). Bizim arşivimizde de 105 adet özofagus karsinom vakasından 87'si SHK tanısı almıştır ve en sık görülen tipi oluşturmaktadır.

Literatürde orta derecede differansiye tümörlerin (grade 2) ÖSHK'ların yarısından fazlasını oluşturduğu bildirilmektedir (46,47,48,53). Bizim çalışmamızda da histolojik grade literatürle uyumlu olarak dağılmaktaydı ve grade 2 tümörler vakaların %65'ini oluşturmaktaydı. Gertler ve arkadaşları 2920 vaka ile yaptığı uzun dönemli kohort çalışmalarında histolojik grade ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır (74). Çalışmamızda da bu çalışma ile uyumlu olarak histolojik grade ile sağ kalım ve prognostik parametrelerden hiç birisi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Vakaların 19'unda (%23,75) hafif, 38'inde (%47,5) orta, 24'ünde (%30) ise şiddetli derecede iltihabi reaksiyon tespit edilmiştir. Çalışmamızda peritümöral iltihabi yanıt ile prognostik parametrelerden hiç birisi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatürde yer alan çalışmalarda invazyon derinliği önemli bir prognostik faktör olarak belirtilmektedir (21,46,47). Çalışmamızda dokuz vaka (%11,25) lamina propria, muskularis mukoza veya submukoza invazyonu göstermekteydi (pT1). Bunlardan beşi (%6,25) lamina propria (pT1a), dördü (%5) submukazada sınırlı idi. 20 (%25) vakada muskularis propria invazyonu izlendi (pT2). 50 (%62,5) vakada adventisya invazyonu (pT3) izlenirken bir (%1,25) vakada komşu yapılara invazyon tespit edildi (pT4). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak invazyon derinliği ile lenfovasküler invazyon (p=0,001) ve sağ kalım (p=0,016) arasında ilişki bulunmuştur. Bu bulgular invazyon derinliğinin önemli bir prognostik faktör olduğunu destekler özellikteydi. Chen ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada invazyon derinliğini lenf nodu metastazından ve uzak organ metastazından bağımsız olarak prognostik faktör olarak ele almışlardır (75). Çalışmamızda da invazyon derinliği ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki izlenmezken sağ kalım arasında anlamlı ilişki izlenmiştir ve bu bulgu Chen ve arkadaşlarının çalışmasını destekler niteliktedir. İnvazyon derinliği ile makroskopik tümöral çap, tümör lokalizasyonu, peritümöral iltihabi yanıt, histolojik grade arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Literatürde lenfovasküler invazyon kötü prognostik faktör olarak ele alınmaktadır. Zhu ve arkadaşları çalışmalarında lenfovasküler invazyonun pN klasifikasyonunda yer alması gerektiğini ve bunun klinisyen için agresif tedavi yönünde uyarı olabileceğini belirtmişlerdir (53,69,71). Çalışmamızda da lenfovasküler invazyon ve sağ kalım arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,01). Aynı zamanda lenfovasküler invazyonun olduğu vakaların çoğunun ileri evre vakalar olduğu izlenmiştir (p<0,001). Dolayısıyla çalışmamız literatürle uyumlu olarak lenfovasküler invazyonun ve dolayısıyla lenfatik belirteçlerin önemini destekler özellikteydi.

Lenf nodu metastazı en önemli prognostik faktörlerdendir biridir. Özellikle tutulan lenf nodu sayısı uzun sürede prognozu belirlemede çok önemlidir (4,47,48). Çalışmamızda lenf nodu metastazı olan vaka sayısı 27 (%33,75) olup 48 vakada (%60) lenf nodu metastazı izlenmemiştir. Lenf nodu metastazı bulunan vakaların 18'inde (%22,5) metastatik lenf nodu sayısı 1-2 (N1), sekizinde (%10) 3-6 (N2), birinde (%1,25) ise ≥ 7 (N3) olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak metastatik lenf nodu sayısı arttıkça (N değeri) sağ kalım oranı azalmaktaydı ($p=0,001$) Lenfovasküler invazyon ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki izlenmiştir ($p=0,001$). Diğer prognostik parametreler ile lenf nodu metastazı arasında ilişki saptanmadı. Bu bulgular da lenf nodu metastazının diğer prognostik parametrelerden bağımsız olarak etkili olan bir prognostik faktör olduğunu destekler niteliktedir.

ÖSHK'ların surveyi ile ilgili Zhang ve arkadaşlarının 2013 yılında Washington'da yaptıkları çalışmada beş yıllık sağ kalım oranı %16,9 olarak belirtilmektedir (1). Çalışmamızdaki hastaların tümünün sağ kalımlarına ulaşıp 80 hastanın 40'ının ölü (%50), 40'ının (%50) sağ grupta olduğu belirlenmiştir. Ölenlerin yaşam süreleri 1 ile 79 ay arasında değişmekteydi. Ortalama yaşam süresi 21 ay olarak saptanmıştır. 15 vakanın yaşam süresi 12 aydan azken sadece dokuz vakanın yaşam süresi 24 aydan fazlaydı. Bizim çalışmamızda ise Zhang ve arkadaşlarının çalışmalarındaki orandan çok daha az olarak iki yıllık sağ kalım oranı %22,5; beş yıllık sağ kalım ise %7,5 oranında saptanmıştır. Literatürde ortalama yaşam süresi bizim çalışmamızla uyumlu olarak genellikle bir yıldan az bildirilmektedir (17,53). Çalışmamızda iki yıllık sağ kalım ile invazyon derinliği ($p=0,016$), lenfovasküler invazyon ($p=0,01$), lenf nodu metastazı ($p=0,001$) ve klinik evre ($p=0,002$) arasında istatistiksel anlamda ilişki saptanmıştır (53).

Literatürde en sık metastazın akciğere olduğu bildirilmektedir (47,48,53). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak en sık metastaz akciğere, daha sonra sırayla karaciğer ve kemiğe izlenmiştir.

COX-2 prostanoit sentezinin ilk basamağını katalize eden, inflamatuvar hadiselerle, karsinogenezisle, artmış angiogenezisle, apoptoza direnç ile ilişkili

bir enzimdir (60). Serbest yağ asidlerinin siklooksijenazlarla siklik endoperoksidlere oksidlenmesi basamağında görev alan siklooksijenazın iki izoformundan biri olan COX-2 bazal durumlarda çoğu dokuda saptanamayacak kadar az miktardadır ve travma, inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve onkogenler tarafından indüklenebilir. COX-2 artışı kanserli dokularda defektif apoptozdan, immünoşüpresyondan, tümör hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve metastaz potansiyeli artışından sorumludur (76). Prostoglandinleri sentezleyerek neoanjiogenezi uyarır, dolayısıyla tümör hücre canlılığını ve büyümesinin sürdürülmesini sağlar (75). Tümörlü dokuda hücre çoğalmasındaki rolü iki mekanizma ile açıklanmıştır. Bunlardan biri COX-2'nin apoptozisi inhibe edip, anjiogenezisi, adezyonu, invazyonu ve inflamasyonu modüle etmesi diğeri de karsinogenezisin erken aşamasında hücre çoğalmasının düzenlenmesinde rol oynamasıdır (67).

Çalışmamızda vakaların 74'ünde (%92,5) COX-2 ile immünreaktivite izlenirken 6'sında (%7,5) izlenmemiştir. Pozitif reaksiyon gösteren 74 vakanın 23'ünde (%28,75) zayıf immünreaktivite, 23'ünde (%28,75) orta derecede immünreaktivite, 23'ünde (%28,75) kuvvetli immünreaktivite izlenmiştir. Tümöre eşlik eden normal epitelde sadece 5 (%6,25) vakada epitel bazalinde boyanma izlenirken tümöral dokuda önemli bir farkla 74 (%92,5) vakada pozitiflik izlenmiştir ($p < 0,01$). Huang ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada COX-2 ile pozitif immünreaktivite oranı %74,7, Zhi ve arkadaşlarının çalışmasında %77, olarak saptanırken bizimkiyle uyumlu olarak Takatori ve arkadaşlarının çalışmalarında %90,7 olarak saptanmıştır (9,67,77).

Gertler ve arkadaşlarının geniş hasta grublu (2920 vaka) çalışmalarında histolojik grade ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (74). Bizim çalışmamızda da Gertler ve arkadaşlarının çalışmalarında olduğu gibi COX-2 ekspresyonu ile histolojik grade arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ayrıca çalışmamızda histolojik grade ile diğeri prognostik parametreler arasında da ilişki tespit edilmemiştir.

Takatori ve arkadaşlarının çalışmalarında COX-2 overekspresyonu ile sağ kalım, invazyon derinliği ve evre arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (77).

Huang, Nazoe, Zhi ve arkadaşlarının çalışmalarında da benzer şekilde tümör progresyonu, tümör hücre proliferasyonu, tümör hücre invazyonu ile COX-2 ekspresyonu arasında anlamlı bağlantı izlenmiştir (9,66,67). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak COX-2 boyanma oranı ile invazyon derinliği ($p=0,001$) ve evre ($p=0,006$) arasında anlamlı ilişki saptanırken, COX-2 boyanma şiddeti ile lenfovasküler invazyon ($p=0,038$), lenf nodu metastazı ($p=0,015$), evre ($p=0,045$) ve sağ kalım ($p=0,029$) arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Vakaların histoskor değerleri incelendiğinde COX-2 histoskoru ile invazyon derinliği ($p=0,017$), lenfovasküler invazyon ($p=0,006$), lenf nodu metastazı ($p=0,0203$), evre ($p=0,018$), sağ kalım ($p=0,04$) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Önemli prognostik parametreler olan lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, invazyon derinliği ve sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulunması bu belirtecin ÖSHK vakalarında prognozu belirlemede kullanılabileceğini düşündürmektedir.

COX-2 inhibitörleri kanser tedavisinde 3 farklı şekilde etkili olur. Öncelikle kanser oluşumunun ve ilerlemesinin engellenmesi ayrıca kemoterapi ve radyoterapi direncinin önlenmesidir. Tümörün büyümesi ve devamlılığını sürdürmesi için gerekli olan anjiogenezisi inhibe ederek ve apoptozisi aktive ederek tümör progresyonunun önlenmesinde ve tümörojenik aktivitenin engellenmesini sağlarlar (78). COX-2'nin karsinogenezisin erken aşamasındaki hücre çoğalmasının düzenlenmesinde rol aldığı da bilinmektedir. Bundan yola çıkarak NSAİI kullanımı kanser gelişim riskini azaltabilir ve kanser büyümesini inhibe edebilir (10). COX-2 inhibitörü olan Celecoxib ile farelerde kolon poliplerinin azalmasında yararlı sonuçlar elde edilmiştir (79). Risk grubu olan veya displazi saptanan hastalarda COX-2 inhibitörleri kullanımı kanser gelişim riskini azaltmada etkili olabilir.

Bir çok çalışmada yüksek COX-2 ekspresyonu ile kemoterapi ve radyoterapi direnci arasında yakın bir ilişki saptanmıştır (78,79,80). COX-2 inhibitörleri, MDR1 genini (çoklu ilaç direnci geni) baskılayarak kemoterapi direncinin önlenmesinde; antiapoptotik proteinleri (bcl-2 ve bcl-xl) inhibe ederek de kemoterapi ve radyoterapi direncinin önlenmesinde etkili olmaktadır (62,63). Xi ve arkadaşları çalışmalarında artmış COX-2 ekspresyonunun

kemoradyoterapinin apopitotik etkisini inhibe ettiğini belirtmişlerdir (80). Kemoterapi ve radyoterapi direncinde adjuvan tedaviye ek olarak kullanılırsa tedavinin etkisini daha artabilir ve kemoterapiye daha iyi bir yanıt alınabilir.

Müsin tipi transmembran glikoproteini olan D2-40 (Podoplanin) lenfatik endotellerde bulunurken kan damarları endotellerinde bulunmaz. Normal dokularda da nonendotelial hücrelerde de bulunmaktadır. Bu hücrelerin başında yassı epitelin bazal keratinositleri gelmektedir. Bunun yanı sıra bir çok malign tümörde de D2-40 overekspresyonu bulunmaktadır. ÖSHK'da ekspresyonunun arttığı ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu son çalışmalarda gösterilmiştir. (4,5,6,69,81,82).

Lenfatik metastaz ÖSHK'nın kötü prognoza ve dolayısıyla düşük sağ kalım oranına sahip olmasının en önemli nedenlerinden biridir ve ne yazık ki erken metastaz varlığını belirleyecek çok az sayıda yöntem mevcuttur. Son zamanlarda D2-40'ın 3 farklı özelliğini kullanarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Üzerinde en fazla çalışılan müsin tipi transmembran glikoproteini olan D2-40'ın lenfatik invazyonu daha kolay tanımak için lenfatik damar belirleyicisi olarak kullanılmasıdır (6,69,83,84). Chen ve arkadaşları da çalışmalarında D2-40'ın en hassas ve en spesifik lenfatik damar belirteci olduğunu belirtmişlerdir (84). Immura ve arkadaşları çalışmalarında D2-40 ile belirlenen lenfovasküler invazyonun lenf nodu metastazı negatif vakalarda bağımsız prognostik faktör olduğunu söylemişlerdir (85).

D2-40'ın üzerinde çalışılan özelliklerinden ikincisi ise Toll ve arkadaşlarının çalışmalarında da belirttiği gibi D2-40'ın lenfatik yapıları arttırmak suretiyle tümör hücresi yayılımında etkili ve dolayısıyla artmış metastaz riski ve kötü prognoz ile ilişkili olması (83). Tong ve arkadaşları çalışmalarında yassı epitel hücreli karsinomlarda artmış D2-40 ekspresyonu ile lenfatik metastaz ve dolayısıyla artmış invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, ileri evre, düşük sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir (4). Ma W. ve arkadaşları çalışmalarında SHK'da yüksek podoplanin ekspresyonu ile artmış lenfatik inazyon, nüks, kötü prognoz, düşük sağ kalım oranı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (5). Prasad

ve arkadaşları ise oral yassı epitel hücreli karsinomlarda D2-40 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı bağlantı bulmuşlardır (70). Rahoduani ve arkadaşları da yapmış oldukları çalışmada da Podoplanin pozitif vakalarda yüksek tümörojenik aktivitenin olduğu aynı zamanda podoplanin ekspresyonu ile kanser ilaçlarına direnç, lenfatik metastaz arasında güçlü bir ilişkinin olduğu göstermişlerdir (82).

D2-40'ın üzerinde en az çalışılan özelliği ise D2-40'ın tümör öncü hücresi ve tümör öncü hücre işaretleyicisi olma özelliğidir (70,81). Literatürde podoplanin ekspresyonu; tümöre komşu epitelin yalnızca bazalinde, iyi diferansiye tümörlerde baskın olarak tümör solid adalarının periferinde, diferansiyasyon kaybının gözlemlendiği tümörlerde ise tümör hücrelerinde diffüz şekilde görülmüştür. İyi diferansiye tümörlerde podoplanin ekspresyonunun orta ve az diferansiye olanlara göre farklı boyandığı bir çok çalışmada gösterilmiştir. Orta ve az diferansiye tümörlerde diffüz ekspresyon görülürken eşlik eden epitelin bazalinde ve iyi diferansiye tümör adalarının periferinde görülmesi podoplaninin tümör hücre migrasyonunda, invazyonunda ve karsinogeneziste rolü olabileceğini düşündürmektedir (4,81,82,86). Atsumi ve arkadaşları da çalışmalarında podoplaninin tümör öncü hücrelerini tespit etmek için kullanılabilecek bir marker olduğunu belirtmişlerdir (81). Tang ve arkadaşları tümöre eşlik eden normal epitelin bazalinde D2-40 ekspresyonunun görülmesinin nedenini bazal tabakada kök hücrelerinin bulunması ve genetik değişikliklere maruz kalan öncü tümör hücrelerinin buradan kaynaklanmasına bağlamışlardır.(4,81,82).

Normal yassı epitel, kök hücreleri içeren bazal tabakadan gelişen matür hücrelerden oluşur. SHK'da görülen tümör adalarının bazalindeki hücreler normal epitelin bazalindekilere benzer şekilde CK5/14 eksprese eder (81). Tümör adalarının ortalarındaki hücreler de matur skuamoz epitele benzer morfolojiye sahiptir. SHK'ı oluşturan komponentlerin heterojen yapısı normal epitel ile benzerlik göstermektedir aynı zamanda tümör adalarının bazalindeki kanser öncü hücreleri kök hücre benzeri özelliklere sahiptir ve bu antijen benzerliğinden dolayı benzer markerlar ile işaretlenebilirler (81,86). Tümör

hücrelerinde D2-40 ekspresyonu da buna bağlıdır. Bundan dolayı D2-40 tümör öncü hücresi ve tümör öncü hücre belirleyicisi olarak kullanılabilir.

Literatürdekine benzer şekilde çalışmamızda da podoplanin 4 farklı şekilde boyanmıştır. Tümöre komşu displazik epitelin bazalinde; iyi diferansiye tümörlerde ise tümörün bazalinde daha yoğun iyi diferansiye alanlarda ise daha zayıf; diferansiyasyon kaybının daha belirgin olduğu tümörlerde diffüz şekilde; ve lenfatiklerde boyanma izlenmiştir. Lenfatik metastazın yoğun olduğu tümörlerde ise tümör hücrelerinde çok kuvvetli bir şekilde boyanma izlenmiştir. Bu durum proliferasyon hızı yüksek olan tümörlerde öncü kanser hücrelerinin oluşum hızının yüksek olması ile izah edilebilir. Bu da D2-40'ın tümör öncü hücresi olabileceği veya tümör hücre migrasyonunda ve karsinogeneziste rolü olabileceği fikrini desteklemektedir.

Tümör öncü hücrelerinin nükslerden sorumlu olabileceği belirtilmektedir. Az sayıda da olsa literatürde bu konuyla ilgili çalışmalar ve bizim sonuçlarımıza dayanarak nüks gelişmesini önlemek için tedavi rejimine antipodoplanin antikollarının eklenebileceği ve tedavide daha etkili sonuçlar elde edebileceği fikri ortaya çıkmaktadır. Bu konu üzerinde daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda D2-40 boyanma oranı ile klinik evre ($p=0,016$), lenfovasküler invazyon ($p=0,046$); boyanma şiddeti ile klinik evre ($0,025$); histoskor ile klinik evre ($p=0,001$) ve lenf nodu metastazı ($0,011$) arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Lenf nodu metastazı evreleme ve prognoz açısından en önemli belirleyicilerden biridir. Lenfovasküler invazyon da gerek lenf nodu metastazı aracılığıyla gerekse bağımsız bir faktör olarak prognozda son derece önemlidir. Bu sonuçlar D2-40'ın ÖSHK'da prognozu belirlemede kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak her iki belirteç de (D2-40 ve COX-2) ÖSHK'da prognozu belirlemede anlamlı bulunmuştur. D2-40 lenfanjiogenezi artırarak, COX-2 ise tümörlü dokularda apoptozu inhibe etmenin yanısıra anjiyogenez, tümör hücre proliferasyonu ve immünoşüpresyonu artırarak prognozu kötü yönde etkilemektedir.

Antipodoplanin antikorlarının kullanımı lenfanjiogenez ve tümörün erken aşamasında rolü olan tümör öncü hücreleri üzerinde etkili olarak tedavide faydalı olabilir. COX-2 inhibitörleri kullanımı ise gerek kanser oluşumunun ve ilerlemesinin önlenmesi gerekse kemoterapi ve radyoterapi direncinin önlenmesinde etkili olarak tedavide faydalı olabilir. Bu sonuçlar her iki belirtece yönelik inhibitörlerin mevcut tedavi rejimlerine eklenebileceği fikrini ortaya koymaktadır.



6- SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada ÖSHK'larda COX-2 ve D2-40'ın prognostik faktörlere olan etkisi araştırılmıştır.

1- Çalışmamızda vakaların yaş ortalaması $54,8 \pm 11,2$ idi. 55 yaş üstü vaka sayısı 41 (%51,25), 55 yaş altı vaka sayısı 39 (%48,75) olup bunların oranı 1.05 idi. Literatürle mukayese edildiğinde 55 yaş altı vaka sayısının fazla olduğu tespit edilmiştir. Yaş dağılımları ile sağ kalım ve diğer prognostik parametreler arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p=0,375$). Ayrıca yaş ile cinsiyet arasında herhangi bir korelasyon izlenmemiştir ($p=0,327$).

2-Vakaların 35'i erkek (%43,75), 45'i kadın (%56,25) olup literatürün aksine kadın/erkek oranı 1.28 idi. Bu durum literatürde de belirtildiği gibi yüksek riskli bölgelerde cinsiyet ayrımının olmamasından kaynaklanabilir.

3- En sık lokalizasyon literatürle uyumlu olarak özofagusun 1/3 orta kısmında idi. Çalışmamızda tümör lokalizasyonu ile hiçbir prognostik parametre arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

4- Vakaların 14'ünde (%17,5) tümör çapı 4,5 cm'den büyük, 66'sında (%82,5) 4,5 cm ve daha küçüktü. Çalışmamızda çap ile peritümöral iltihabi yanıt arasında anlamlı ilişki ($p=0,049$) izlenirken, diğer prognostik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

5- Histolojik grade literatürle uyumlu olup grade 2 tümörler vakaların %65'ini oluşturmaktadır. Histolojik grade ile sağ kalım ve prognostik parametrelerden hiç birisi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

6- Vakaların 19'unda (%23,75) hafif, 38'inde (%47,5) orta, 24'ünde (%30) ise şiddetli derecede iltihabi reaksiyon tespit edilmiştir. Çalışmamızda peritümöral iltihabi yanıt ile prognostik parametrelerden hiç birisi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

7- Literatür ile uyumlu olarak invazyon derinliği ile lenfovasküler invazyon ($p=0,001$) ve sağ kalım ($p=0,016$) arasında ilişki bulunmuştur.

8- Lenf nodu metastazı ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı ilişki izlenirken ($p=0,001$) diğer prognostik parametreler ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu bulgular lenf nodu metastazının diğer prognostik parametrelerden bağımsız olarak etkili olan bir prognostik faktör olduğunu destekler nitelikteydi.

9- İki yıllık sağ kalım ile invazyon derinliği ($p=0,016$), lenfovasküler invazyon ($p=0,01$), lenf nodu metastazı ($p=0,001$) ve evre ($p=0,002$) arasında istatistiksel anlamda ilişki saptanmıştır. Bu bulgular literatürle uyumlu olarak invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı'nın prognostik önemini destekler nitelikteydi.

10-Çalışmamızda vakaların 74'ünde (%92,5) COX-2 ile immünreaktivite izlenmiştir. Pozitif reaksiyon gösteren 74 vakanın 23'ünde (%28,75) zayıf immünreaktivite, 23'ünde (%28,75) orta derecede immünreaktivite, 23'ünde (%28,75) kuvvetli immünreaktivite izlenmiştir.

11- COX-2 boyanma oranı ile invazyon derinliği ($p=0,001$) ve klinik evre ($p=0,006$) arasında anlamlı ilişki saptanırken diğer prognostik parametreler ile anlamlı ilişki izlenmemiştir.

12- COX-2 boyanma şiddeti ile lenfovasküler invazyon ($p=0,038$), lenf nodu metastazı ($p=0,015$), klinik evre ($p=0,045$) ve sağ kalım ($p=0,029$) arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

13- COX-2 histoskoru ile invazyon derinliği ($p=0,017$), lenfovasküler invazyon ($p=0,006$), lenf nodu metastazı ($p=0,0203$), klinik evre ($p=0,018$), sağ kalım ($p=0,04$) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

14- D2-40 boyanma oranı ile klinik evre ($p=0,016$), lenfovasküler invazyon ($p=0,046$) arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

16- D2-40 boyanma şiddeti ile klinik evre ($0,025$) arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

17- D2-40 histoskor değeri ile klinik evre ($p=0,001$) ve lenf nodu metastazı ($0,011$) arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Bütün bu sonuçlarla ÖSHK'da COX-2 daha değerli olmak üzere her iki belirteç de (D2-40 ve COX-2) prognozu belirlemede anlamlı bulunmuştur. İnvazyon derinliği, metastatik lenf nodu sayısı, klinik evre arttıkça ve sağ kalım azaldıkça COX-2 ekspresyonunun artması COX-2 inhibitörlerinin tedavi rejimine eklenmesi ile tedaviye yanıtın daha iyi olabileceği fikrini ortaya koymaktadır. D2-40'a etki edecek antipodoplanin antikollarının nüks gelişimini engellemek için tedavi rejimine eklenebileceği sonucuna varılmıştır.



7-KAYNAKLAR

- 1- Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19(34): 5598-5606.
- 2- Şengül A.T. Özofagus kanserinin epidemiyolojisi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2012; 203-208.
- 3- Matsui K, Breitender-Geleff S, Soleiman A, et al. Podoplanin, a novel 43-kDa membrane protein, controls the shape of podocytes. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 1: 9–11.
- 4- Tong L, Yuan S, Feng F, Zhang H. Role of podoplanin expression in esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study. *Diseases of the Esophagus* 2012; 25: 72–80.
- 5- Ma W, Wang K, Yang S et al. Clinicopathology significance of podoplanin immunoreactivity in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7(5): 2361-71.
- 6- Bai B, Ma W, Wang K et al. Detection of D2-40 monoclonal antibody-labeled lymphatic vessel invasion in esophageal squamous cell carcinoma and its clinicopathologic significance. *Cancer Biol Med.* 2013 ;10(2):81-5.
- 7-Gridley G, McLaughlin JK, Ekblom A et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J. Natl.Cancer Inst.* 1993; 85 (4): 307-311.
- 8-IARC Handbooks on Cancer Prevention, vol. 1: Non-steroidal anti inflammatory drugs. IARC Scientific Publ. Lyon, France, 1997.
- 9- Zhi H, Wang L, Zhang J, et al. Significance of COX-2 expression in human esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2006; 27:1214–21.
- 10- Akutsu Y, Hanari N, Yusup G et al. COX2 Expression Predicts Resistance to Chemoradiotherapy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:2946–2951.

- 11- Williams CS, Mann M, DuBois RN. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene* 1999; 18:7908-16.
- 12- Takubo K. *Pathology of the Esophagus An Atlas and Textbook*. 2th ed, Hong Kong Springer 2007.p.1-2.
- 13- Mills SE. *Histology for pathologists*, 3th ed. Charlottesville, Virginia, 2007.p. 572-578
- 14- Ross MH, Pawlina W. *Histology A Text and Atlas*, 6th ed. Philadelphia, New York: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2011. p. 570-574.
- 15- Doner E. Özofagus kanserinde yeni TNM evrelemesi ve son güncellemeler. *Toraks Cerrahi Bülteni* 2013; 1: 41-46.
- 16- Elhan A. *Anatomi*. Cilt 1. 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001.s.239-41.
- 17- Boran M, Göl H. Özofagus Kanserinde Epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 3(29):1-4.
- 18- Stoner GD, Gupta A. Etiology and chemoprevention of esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2001;22:1237-46.
- 19- Jessri M, Rashidkhani B, Hajizadeh B et al. Macronutrients, vitamins and minerals intake and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a case-control study in Iran. *Nutrition Journal* 2011: 10:137.
- 20- Kutlay H, Cangır AK, Ökten İ. Özofagus kanserlerinde epidemiyoloji ve risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi* 2000; 5:1-3.
- 21- Napier Kj, Scheerer M, Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol* 2014 ; 6(5): 112-120.
- 22- Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet* 2013; 381: 400–12.

- 23- Junginger T, Dutkowski P. Selective approach to the treatment of esophageal cancer. *Br J Surg* 1996; 83:1473-7.
- 24- Pickens A, Orringer MB. Geographical distribution and racial disparity in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1367-9.
- 25-Oesophageal Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 (internette web sayfası)
- Erişim: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
- 26-Lukanich JM, Section I. Epidemiological review. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2003;15:158-66.
- 27- Cancer facts and figures 2005. Atlanta, GA: American Cancer Society;2008 (internette web sayfası)
- Erişim:<http://www.cancer.org/acs/groups/content/>
- 28- Holmes RS, Vaughan TL. Epidemiology and Pathogenesis of Esophageal Cancer. *Semin Radiat Oncol* 2006; 17(1):2-9
- 29- Christine A, Elizabeth M. *Gastrointestinal and Liver Pathology*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012 p 57-60.
- 30- Henry MA, Lerco MM, Ribeiro PW, Rodrigues MA. Epidemiological features of esophageal cancer. Squamous cell carcinoma versus adenocarcinoma. *Acta Cirúrgica Brasileira - Vol. 29 (1) 2014 – 877.*
- 31- Tran GD, Sun XD, Abnet CC et al. Prospective Study of Risk Factors for Esophageal and Gastric Cancers in the Linxian General Population Trial Cohort in China. *Int. J. Cancer*2005; 113 :456–463.
- 32- Mao WM, Zheng WH, Ling ZQ. Epidemiologic risk factors for esophageal cancer development. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12:2461-6.
- 33- Blot WJ, McLaughlin JK. The changing epidemiology of esophageal cancer. *Semin Oncol* 1999; 26:2-8.

- 34- Burrell RJ, Roach WA, Shadwell A. Esophageal cancer in the Bantu of the Transkei associated with mineral deficiency in garden plants. *J Natl Cancer Inst* 1966; 36: 201-9.
- 35- Yang CS. Research on esophageal cancer in China: a review. *Cancer Res* 1980; 40: 2633-44.
- 36- Gore RM. Esophageal Cancer. Clinical and Pathologic Features. *Radiol Clin of North Am* 1997; 35: 243-260.
- 37- Montesano R, Hollstein M, Hainaut P. Genetic alterations in esophageal cancers and their relevance to etiology and pathogenesis: a review. *Int. J. Cancer*. 1996; 69 :225-235.
- 38- Huang J, Bashir M, Lanettoni MD. Carcinoma Of The Esophagus. *General Thoracic Surgery*. Eds: Shields TW, Lo Cicero III J, Reed CE, Feins RH in. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009. 7 Th Edition, p.1984-2016.
- 39- Karadayı Ş, Fındıkçioğlu A. Özofagus kanserinde etiyoloji ve risk faktörleri. *Toraks Cerrahi Bülteni* 2013; 1: 6-10.
- 40- Meijssen M.A, Tilanus H.W, Blankenstein V et al. Achalasia complicated by oesophageal squamous cell carcinoma. A prospective study. *Gut* 1992; 33:155-158.41- Brücher BL, Stein HJ, Bartels H et al. Achalasia and esophageal cancer: incidence, prevalence, and prognosis. *World J Surg*. 2001; 25(6):745-9.
- 42- Ellis A, Risk J.M, Maruthappu T, Kellsell D.P. Tylosis with oesophageal cancer: Diagnosis, management and molecular mechanisms. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10: 126.
- 43- Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. *J. Clin. Oncol*. 19: 1358-1362.
- 44- Chen B, Yin H, Dhurandhar N. Detection of human papillomavirus DNA in esophageal squamous cell carcinomas by the polymerase chain reaction using general consensus primers. *Hum Pathol*. 1994; 25: 920-923.

- 45- Lam KY, He D, Ma L, Zhang D et al. Presence of human papilloma virus in esophageal squamous cell carcinomas of Hong-Kong Chinese and its relationship with p53 gene mutation. *Hum Pathol.* 1997; 28: 657-663.
- 46- Takubo K. *Pathology of the Esophagus An Atlas and Textbook.* 2th ed, Hong Kong Springer 2007.p.150-190.
- 47- Yerian LM, Goldblum JR. Esophagus. In: Mills SE editor. *Steinberg's Diagnostic Surgical Pathology, Volume II.* 5th ed. Philadelphia, New York: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2010. p. 1225-1279.
- 48-Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.* 10th ed. Edinburg, London, Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 585-597.
- 49- Kuwano H, Matsuda H, Matsuoka H. et al. Intraepithelial carcinoma concomitant with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 1987; 59: 783–787.
- 50- Wei WQ, Abnet CC, Lu N et al. Risk factors for oesophageal squamous dysplasia in adult inhabitants of a high risk region of China. *Gut* 2005; 54: 759-763.
- 51- Wang Q, Abnet C C, Shen Q et al. Histological precursors of oesophageal squamous cell carcinoma: results from a 13 year prospective follow up study in a high risk population. *Gut.* 2005; 54:187–192.
- 52-Karadayı Ş, Fındıkçioğlu A. Özofagus kanserinde semptom ve klinik bulgular. *Toraks Cerrahi Bülteni* 2013; 1: 11-14.
- 53-Montgomery E, Field JK, Boffetta P, Daigo Y, Shimizu M, Shimoda T. Squamous Cell Carcinoma of the Oesophagus. *World Health Organization Classification of Tumors of the Digestive System.* 4th ed. Lyon: IARC Press; 2010. p.17-24.
- 54- Ohashi S, Miyamoto S, Kikuchi O et al. Recent Advances from Basic and Clinical Studies of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology* 2015; 149(7):1700-15.

- 55- Cho KJ, Jang JJ, Lee SS, Zo JI. Basaloid squamous carcinoma of the oesophagus: a distinct neoplasm with multipotential differentiation. *Histopathology* 2000; 36(4):331–340.
- 56- Li TJ, Zhang YX, Wen J et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus with or without adenoid cystic features. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128(10): 1124–1130.
- 57- Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science*. 2001;294:1871-5.
- 58- Smith WL. The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action. *Biochem J*. 1989 ;259(2):315-24.
- 59- Williams CS, Mann M, DuBois RN. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene* 1999; 18, 7908 – 7916.
- 60- Liu R, Xu KP, Tan GS. Cyclooxygenase-2 inhibitors in lung cancer treatment: Bench to bed. *European Journal of Pharmacology* 2015; 769:127-33.
- 61-Colin D. Et al. Prostaglandins and Leukotriens: Advances in Eicosanoid Biology. *Science* 2006; 294 (5548): 1871-1875.
- 62- Cao Y, Prescott SM. Many actions of cyclooxygenase-2 in cellular dynamics and in cancer. *J Cell Physiol*. 2002; 190(3):279-86.
- 63- Cyril Sobolewski, Claudia Cerella, Mario Dicato et al. The Role of Cyclooxygenase-2 in Cell Proliferation and Cell Death in Human Malignancies. Hindawi Publishing Corporation International Journal of Cell Biology Volume 2010, Article ID 215158, 21 pages.
- 64- Tsujii M, Kawano S, Tsuji S et al. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell*. 1998; 93(5):705-16.
- 65- Liu B, Qu L, Yan S. Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity. *Cancer Cell Int* 2015; 15:106.

- 66- Nozoe T, Ezaki T, Kabashima A et al. Significance of immunohistochemical expression of cyclooxygenase-2 in squamous cell carcinoma of the esophagus. *The American Journal of Surgery* 2005 189: 110–115.
- 67- Huang JX, Xiao W, Chen WC et al. Relationship between COX-2 and cell cycle-regulatory proteins in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16(47): 5975-5981.
- 68-Kahn HJ, Bailey D, Marks A. Monoclonal Antibody D2-40, a New Marker of Lymphatic Endothelium, Reacts with Kaposi's Sarcoma and a Subset of Angiosarcomas. *Mod Pathol* 2002;15(4):434–440.
- 69- Schacht V, Dadras SS, Johnson LA. Up-Regulation of the Lymphatic Marker Podoplanin, a Mucin-Type Transmembrane Glycoprotein, in Human Squamous Cell Carcinomas and Germ Cell Tumors. *American Journal of Pathology* 2005; 166(3):913-21.
- 70- Prasad B, Kashyap B, Babu GS et al. Expression of Podoplanin in Different Grades of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Ann Med Health Sci Res.* 2015; 5(4):299-304.
- 71- Wang F, Duan H, Cai M et al. Prognostic Significance of the pN Classification Supplemented by Vascular Invasion for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Thorac Cancer.* 2015 ; 6(6): 765–771.
- 72- Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011. 12: 681–692.
- 73- Wang BY, Goan YG, Hsu PK, et al. Tumor Length as a Prognostic Factor in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2011;91:887–93.
- 74- Gertler R, Stein HJ, Langer R et al. Long-term Outcome of 2920 Patients With Cancers of the Esophagus and Esophagogastric Junction. *Ann Surg* 2011;253:689–698.

- 75- Chen X, Chen J, Zheng X et al. Prognostic factors in patients with thoracic esophageal carcinoma staged pT_{1-4a}N₀M₀ undergone esophagectomy with three-field lymphadenectomy. *Ann Transl Med.* 2015; 3 (19): 282.
- 76- Altorki N. COX-2: a target for prevention and treatment of esophageal cancer. *J Surg Res* 2004;117:114–20.
- 77- Takatori H, Natsugoe S, Okumura H et al. Cyclooxygenase-2 expression is related to prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2008; 34(4):397-402.
- 78- Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT et al. Antiangiogenic and Antitumor Activities of Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Cancer Res.* 2000; 60(5):1306-11.
- 79- Taketo MM. Cyclooxygenase-2 Inhibitors in Tumorigenesis (Part II). *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1609–20.
- 80- Xi H, Baldus SE, Warnecke-Eberz U et al. High cyclooxygenase-2 expression following neoadjuvant radiochemotherapy is associated with minor histopathologic response and poor prognosis in esophageal cancer. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(23):8341-7.
- 81- Atsumi N, Ishii G, Kojima M et al Podoplanin, a novel marker of tumor-initiating cells in human squamous cell carcinoma A431. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2008; 373: 36–41.
- 82- Rahadiani N, Ikeda J, Makino T et al. Tumorigenic Role of Podoplanin in Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1311–1323.
- 83- Toll A, Gimeno J, Ferrandiz C. D2-40 immunohistochemical overexpression in cutaneous squamous cell carcinomas: A marker of metastatic risk. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1310-8.
- 84- Chen B, Fang WK, Wu ZY et al. The prognostic implications of microvascular density and lymphatic vessel density in esophageal squamous cell carcinoma: Comparative analysis between the traditional whole sections and the tissue microarray. *Acta Histochemica* 2014;116(4):646-53.

85- Imamura Y, Watanabe M, Nagai Y et al. Lymphatic Vessel Invasion Detected by the D2-40 Monoclonal Antibody Is an Independent Prognostic Factor in Node-Negative Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Surgical Oncology* 2012;105:277–283.

86- Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A et al. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104(3):973-8.



T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI
ERZURUM

ÖZOFAGUS SKUAMAZ HÜCRELİ KARSİNOMLARINDA PROGNOZUN
BELİRLENMESİNDE D2-40 VE COX-2 EKSPRESYONUNUN ÖNEMİ

Dr. Onur CEYLAN

Dekanlık makamının 25.02.2016 Tarih ve 42190979-302.14.05-E.1600050554 sayılı yazıları ile gönderilen Tıbbi Patoloji anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr.Onur CEYLAN'a ait "Özofagus Skuamoz Hücreli Karsinomlarında Prognozun Belirlenmesinde D2-40 ve COX-2 Ekspresyonunun Önemi " isimli tez tarafımızdan incelendi.

Amaç, genel bilgiler, materyal ve metot, bulgular ve tartışma ve sonuç bakımından yeterli nitelikte olup, doyurucu ve güncel literatür kullanımı ile bu tezin uzmanlık tezi için yeterli olabileceği kanaatine varıldı.

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 04.02.2011

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 04.03.2016

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 04.03.2016

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Nesrin GÜRSAN

Jüri : Prof.Dr.Cemal GÜNDOĞDU

Jüri : Doç.Dr.Mehmet Eşref KABALAR

Prof.Dr.Cemal GÜNDOĞDU

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı

ERZURUM