



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**ÖZOFAGUS KANSERİNDE YEDİNCİ EVRELEME
SİSTEMİNİN PROGNOZ VE SAĞKALIMA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Gökhan PİRZİRENLİ

Samsun

Ağustos-2015



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**ÖZOFAGUS KANSERİNDE YEDİNCİ EVRELEME
SİSTEMİNİN PROGNOZ VE SAĞKALIMA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Gökhan PİRZİRENLİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ayşen TASLAK ŞENGÜL

Samsun

Ağustos-2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamlamak için hazırladığım tezimin her aşamasında bana yol gösteren, bilgi ve cerrahi becerilerini bizden esirgemeyen, anlayışlı tavırlarıyla uzmanlık eğitimimde ve tezimde her konuda bana destek olan sevgili hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ayşen TASLAK ŞENGÜL'e, istatistiksel çalışmalar için desteğini gördüğümüz Ondokuz Mayıs Üniversitesi Biyoistatistik Bölümü öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Leman TOMAK'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince tüm hocalarımla hocası olarak, bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, bize yol gösterip gerek hekimlik gerekse cerrahlik açısından yetişmemizde önemli yeri olan ve anlayış ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Ahmet BAŞOĞLU'na, klinik tecrübelerimi geliştirmem konusunda her zaman yanımda olan bilgi ve cerrahi becerilerini her daim bizimle paylaşan Sayın Doç. Dr. Burçin ÇELİK'e, klinik ve cerrahi eğitimimde önemli yeri olan ve her zaman yanımızda olup anlayış ve desteğini bizden esirgemeyen sevgili hocam, Sayın Yrd. Doç. Dr. Yasemin BİLGİN BÜYÜKKARABACAK'a, uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur ve gurur duyduğum desteğini benden hiç esirgemeyen sırdaşım, kardeşim diyebileceğim Dr. Selçuk GÜRZ'e, çalıştığımız süre boyunca hep yanımda olan birlikte çalışmaktan zevk aldığım bir diğer kardeşim Dr. Zeynep Pelin SÜRÜCÜ'ye, anlayışlı ve yol gösterici kıdemlilerim Dr. Tamer KUTLU, Dr. Serdar BEKDEMİR ve Dr. Cemgil ÖZTÜRK'e ve aramıza sonradan katılan asistan arkadaşlarım Dr. Tuba APAYDIN ve Dr. Volkan YILMAZ'a, servis sorumlu hemşiresi Nazmiye ARSLAN'ın şahsında serviste birlikte çalıştığım tüm hemşire arkadaşlarıma, sekreter ve personele, başta Murat ACAR olmak üzere ameliyathane de çalıştığım süre boyunca benden desteğini esirgemeyen tüm ameliyathane çalışanlarına teşekkür ederim.

Ve tabii ki hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen iyi ve kötü günde hep yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan canım ailem; annem İffet PİRZİRENLİ, babam Güngör PİRZİRENLİ ve ablam Doç. Dr. Mennan Ece PİRZİRENLİ'ye, tıp fakültesini tercih etmemde en büyük paya sahip olan rahmetli dedem Dr. Sefer SARI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

ÖZOFAGUS KANSERİNDE YEDİNCİ EVRELEME SİSTEMİNİN PROGNOZ VE SAĞKALIMA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Özofagus kanserinin doğru evrenmesi, tedavi planı ve prognoz tayininde önemlidir. Çalışmamızın amacı; özofagus kanserlerinde son evreleme sistemine ait kriterlerin, tedavi, prognoz, sağkalım yönünden değerlendirilmesi ve bunun yanında 6. ve 7. TNM evreleme sisteminin karşılaştırılmasıdır.

Materyal ve Metot: 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi kliniğinde Ocak 2003 ve Aralık 2014 tarihleri arasında özofagus kanseri nedeniyle cerrahi uygulanan 85 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Radyolojik görüntüleme, Üst GİS endoskopi ile 6. ve 7. TNM'ye göre ayrı ayrı klinik evrelemeleri yapıldı ve sağkalıma etki eden faktörler araştırıldı.

Bulgular: Özofagus kanser tanısı ile rezeksiyon yapılan 85 hastanın postoperatif ortalama yaşam süresi $44,46 \pm 6,71$ ay olarak hesaplandı. Başvuru semptomları arasında en sık disfaji ve kilo kaybı görüldü. Histopatolojik tanı olarak hastaların %76,5'i skuamöz hücreli karsinom, %23,5'i adenokarsinomdu. McKeown cerrahisi sonrası postoperatif sağkalımın ($57,50 \pm 27,86$ ay) en yüksek olduğu görüldü. 7. TNM evreleme sistemine göre tümör derinliği, tutulan lenf nodu sayısı ve metastaz varlığının postoperatif prognoz ve sağkalım oranlarını negatif etkilediği görüldü.

Sonuç: 7. TNM evreleme sisteminde, lenf nodu tutulumunun ve tutulan lenf nodu sayısının prognoz ve sağkalımı değerlendirmede en objektif kriter olduğu ve 6. TNM evreleme sistemi ile karşılaştırıldığında daha sağlıklı sonuçlar elde edildiğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Özofagus kanseri, evre, rezeksiyon, sağkalım

Dr.Mehmet Gökhan PİRZİRENLİ, Tıpta Uzmanlık Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi – Samsun, Ağustos 2015

ABSTRACT

THE EVALUATION OF THE AFFECT OF SEVENTH STAGING SYSTEM OF ESOPHAGUS CANCERS TO THE PROGNOSIS AND SURVIVAL

Aim: The exact staging of esophagus cancers are very important for the planning of treatment and analyse of prognosis. The aim of our study is the evaluation of last staging criteria of esophagus cancers and the comparison of sixth and seventh TNM staging systems.

Material and Method: The eighty five patients who underwent resection due to esophagus cancer in the Thoracic Surgery Department of 19 Mayıs University, Faculty of Medicine between January 2003 and December 2014 were evaluated retrospectively. The clinical staging and the factors that effects the survival are evaluated both by the 6th and 7th TNM by using radiological imaging and upper gastrointestinal system endoscopy.

Results: The postoperative mean survival time is evaluated as 44.46 ± 6.71 months is measured for 85 patients who were resected by the diagnosis of esophagus cancer. The most common cause of admission to the hospital are dysphagia and weight loss. The 76.5 % of the patients are squamous cell carcinoma and 23.5 % of the patients are adenocarcinoma as a histopathological diagnosis of cancer. The most highest postoperative survival (57.50 ± 27.86 months) is reported after the McKeown surgery. According to the seventh staging system the tumor depth, the number of metastatic nodes and metastasis affect the postoperative prognosis and ratio of survival negatively.

Conclusion: It is showed that the effected lymph nodes and the number of effected lymph nodes are the most valuable criterias in the seventh TNM staging system and it is evaluated that more powerful results are gained when it is compared with the sixth TNM staging system.

Keywords: Esophagus cancer, stage, resection, survival

Dr.Mehmet Gökhan PİRZİRENLİ, Medicine Thesis
Ondokuz Mayıs University - Samsun, August-2015

TABLOLAR

Tablo 1. 6. Evrelemede T	30
Tablo 2. 6. Evrelemede N	30
Tablo 3. 6. Evrelemede M	30
Tablo 4. 6. Evrelemede evre grupları	31
Tablo 5. 7. Evrelemede T	31
Tablo 6. 7. Evrelemede N	31
Tablo 7. 7. Evrelemede M	32
Tablo 8. 7. Evrelemede Adenokarsinom evre grupları	32
Tablo 9. 7. Evrelemede Skuamöz hücreli karsinom evre grupları	32
Tablo 10. Hastalarda görülen semptomlar	38
Tablo 11. Ek sistemik hastalıklar	39
Tablo 12. Histopatolojik tanımlar	40
Tablo 13. Histopatolojik tanımlara göre sağkalım	40
Tablo 14. Tümör yerleşim yeri	41
Tablo 15. Tümör yerleşim yerine göre Skuamöz karsinomlularda sağkalım	41
Tablo 16. Cerrahi tedavi yöntemleri	42
Tablo 17. Cerrahi tedavi yöntemlerine göre sağkalım	42
Tablo 18. Hastalarda görülen komplikasyonlar	43
Tablo 19. Hastalarda görülen komplikasyonlara göre sağkalım	43
Tablo 20. 6. TNM'ye göre T	44
Tablo 21. 6. TNM'de T'ye göre sağkalım	44
Tablo 22. 7. TNM'ye göre T	45
Tablo 23. 7. TNM'de T'ye göre sağkalım	45
Tablo 24. 6. TNM'ye göre N	46
Tablo 25. 6. TNM'de N'ye göre sağkalım	46
Tablo 26. 7. TNM'ye göre N	47
Tablo 27. 7. TNM'de N'ye göre sağkalım	47
Tablo 28. 6. TNM'ye göre M	48
Tablo 29. 6. TNM'de M'ye göre sağkalım	48
Tablo 30. 7. TNM'ye göre M	49
Tablo 31. 7. TNM'de M'ye göre sağkalım	49

Tablo 32. 7. TNM'ye göre grade	50
Tablo 33. Skuamöz hücreli karsinomlularda 6. TNM'ye göre evre	51
Tablo 34. Skuamöz hücreli karsinomlularda 6. TNM'de evreye göre sağkalım	51
Tablo 35. Skuamöz hücreli karsinomlularda 7. TNM'ye göre evre	52
Tablo 36. Skuamöz hücreli karsinomlularda 7. TNM'de evreye göre sağkalım	52
Tablo 37. Adenokarsinomlularda 6. TNM'ye göre evre	53
Tablo 38. Adenokarsinomlularda 6. TNM'de evreye göre sağkalım	53
Tablo 39. Adenokarsinomlularda 7. TNM'ye göre evre	54
Tablo 40. Adenokarsinomlularda 7. TNM'de evreye göre sağkalım	54

ŞEKİLLER

Şekil 1.	6. TNM’de T’ye göre sağkalım	44
Şekil 2.	7. TNM’de T’ye göre sağkalım	45
Şekil 3.	6. TNM’de N’ye göre sağkalım	46
Şekil 4.	7. TNM’de N’ye göre sağkalım	47
Şekil 5.	6. TNM’de M’ye göre sağkalım	48
Şekil 6.	7. TNM’de M’ye göre sağkalım	49
Şekil 7.	7. TNM’de grade’e göre sağkalım	50
Şekil 8.	Skvamöz hücreli karsinomlularda 6. TNM’de evreye göre sağkalım	51
Şekil 9.	Skvamöz hücreli karsinomlularda 7. TNM’de evreye göre sağkalım.....	52
Şekil 10.	Adenokarsinomlularda 6. TNM’de evreye göre sağkalım	53

KISALTMALAR

AJCC:	Amerika Birleşik Kanser Komitesi
UICC:	Uluslararası Kanserle Savaş Birliği
WECC:	Dünya Özofagus Kanser Birliği
T:	Tümör invazyon derinliği
N:	Lenf nodu tutulumu
M:	Metastaz
ÜÖS:	Üst Özofagus Sfinkteri
AÖS:	Alt Özofagus Sfinkteri
GÖR:	Gastro Özofajiyal Reflü
GÖB:	Gastro Özofajiyal Bileşke
HPV:	Human Papilloma Virüs
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET:	Pozitron Emisyon Tomografi
EUS:	Endoskopik Özofagus Ultrasonografisi
FDG:	(18) F-Floro-2-Deoksi-D-Glukoz
SFT:	Solunum Fonksiyon Testi
EKG:	Elektokardiyografi
GİS:	Gastro İntestinal Sistem
ÖMD:	Özofagus Mide Duodenum grafisi
Postop:	Postoperatif

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
TABLolar	V
ŞEKİLLER	VII
KISALTMALAR	VIII
İÇİNDEKİLER	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	10
2. GENEL BİLGİLER	11
2.1. Anatomi.....	11
2.1.1. Özofagus Yapısal Anatomisi	11
2.1.2. Özofagusun Damar ve Sinirleri	13
2.1.3. Özofagusun Lenfatik Drenajı	14
2.1.4. Özofagusun Histolojik Yapısı	16
2.2. Özofagus Kanseri	17
2.2.1. Epidemiyoloji	17
2.2.2. Etyoloji	18
2.2.3. Klinik Belirtiler	21
2.2.4. Tanı	21
2.2.5. Patolojik Sınıflandırma	26
2.2.6. Evreleme	27
2.2.7. Prognoz	33
2.2.8. Tedavi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	63
KAYNAKLAR	64
ÖZGEÇMİŞ	75

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Özofagus kanserleri tüm kanserlerin % 1'ini, gastrointestinal sisteme ait kanserlerin ise %7'sini oluşturur. En sık görülen kanserler arasında 8. sırada ve kansere bağlı ölümlerde 6. sırada yer alır. Tanı konulduğunda, çoğu hasta ileri evrede olup opere edilebilenlerde de mortalite oranı %50'ye yakındır. Özofagus kanserinin 5 yıllık sağkalım oranı, %20'nin altındadır (1,2). Ortalama 60 yaş civarında görülüp 30 yaş altında nadiren rastlanmaktadır. Erkeklerde kadınlardan 2-4 kat daha fazla görülmektedir (2,3).

Anatomik özelliklerinden dolayı özofagus kanseri erken evrede bulgu vermediğinden hastalar erken dönemde tespit edilememekte ve genellikle ileri evre hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca, çok erken özofagus duvarına ve mediastende komşu organlara yayılım olduğundan hastaların çoğunun küratif operasyon şansı yoktur (4). Cerrahi tedavi ile başarı için hastalığı mümkün olan en erken evrede yakalamak gerekir. Özofagus kanserinde en uzun sağkalıma sahip olgular cerrahi tedavi uygulanan erken evre hastalardır (2). Özofagus kanserinin doğru evrelenmesi, tedavi planı ve prognoz tayininde önemlidir.

Günümüzde özofagus kanserlerinin evrelemede AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından geliştirilen 7. TNM sistemi kullanılmaktadır. TNM sisteminde T tümör invazyon derinliğini, N lenf nodu tutulumunu, M ise sistemik metastaz durumunu simgeler. 1 Ocak 2010 tarihinden itibaren geçerli olan 7. TNM evreleme sisteminde önceki evreleme sistemi olan 6. TNM evrelemesine göre major değişiklikler yapılmıştır. T evrelemesine yeni gruplar eklenip, N evrelemesindeki bölgesel lenf nodu metastazı varlığına göre yapılan evreleme yerine metastatik lenf nodu sayısına göre evrelemeye geçilmiş, M sınıflaması yeniden tanımlanıp, daha önceden değerlendirmeye katılmayan histolojik grade, tümör lokalizasyonu ve histopatolojik tip evrelemeye dahil edilmiştir (5).

Çalışmamızda kliniğimizde özofagus kanseri nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalar 6. TNM ve 7. TNM sistemine göre ayrı ayrı evrelendirildi. Sağkalıma etki eden faktörler araştırıldı. Bu çalışmanın, yeni evrelendirmenin eskisine göre üstün olan yönleri ve yapılan hangi değişikliklerin hastaların evresinde ve prognozunda anlamlı farklılıklar oluşturduğunu değerlendirerek literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

2.1.1. Özofagus Yapısal Anatomisi

Özofagus, farinks ile mideyi birbirine bağlayan musküler tübüler bir yapıdır. Farinksten arkada 6. servikal vertebra, önde krikoid kartilaj seviyesinde başlayıp toraksı çaprazlayarak diyafragmayı geçtikten sonra 11. torakal vertebra seviyesinde mide içinde sonlanır. Özofagusun boyu, yaşa, cinsiyete ve kişinin boy uzunluğuna göre değişmekte olup genel olarak erkeklerde 23-30 cm (ortalama 25 cm), kadınlarda ise 20-26 cm'dir (ortalama 23 cm). Ön kesici dişlerden gastroözofajiyal bileskeye kadar olan mesafe erkeklerde 38-40 cm kadınlarda ise bundan 2 cm kısadır (6).

Farinksten mideye vertebraların önünde vertebraların yaptığı eğriliğe uyarak yerleşen özofagus boyunda sol primer bronşun arkasında, trakea bifurkasyonunun altında ve perikardın arkasında üç kavis yapar. Vertebra seviyelerine göre T1'de orta hattın solunda, T6'da sağında ve T10'da yeniden solundadır. Genel olarak özofagus, servikal, torasik ve abdominal olarak 3 bölüm halinde ele alınmaktadır (7).

Servikal özofagus; krikoid kıkırdaktan insisura jugularise kadar devam eder. Arkada fascia prevertebralis, musculus longus colli ve boyun vertebraları ile komşudur. Fascia prevertebralis gevşek bağ dokusu ile yapışmıştır. Önde gevşek bağ dokusu ile bağlı olduğu trakeaya komşu olup, takriben 1 cm kadar solunda seyredir. Yanlarda tiroid bezinin yan lobları, paratiroidler, nervus rekürrens, inferior tiroid arter ve dalları ile karotis kommunis arterine komşudur (8,9).

Torasik özofagus; insisura jugularis ile diyafragma arasında uzanır ve arka mediastende yerleşir. Önde yukarıda T4 vertebraya kadar trakea ile komşu olup özofagus bifürkasyonundan sonra, sol ana bronşu önden çaprazlar. Daha aşağıda önde perikard aracılığı ile sol atriuma komşudur. Toraks içinde özofagus sol tarafta yukarıda sol arteria subklavia, sol arteria karotis kommunis, arkus aortanın sol kısmı ve sol plevra ile komşudur. Orta kısımda inen aort ile komşu olan özofagus aortanın özofagusun arkasına geçmesi ile aşağıda tekrar sol plevraya komşuluk yapar. Sağda vena azigos, sağ nervus vagus ve sağ plevra ile komşu olup aşağıya doğru inildikçe sağ vagus özofagusun arkasına doğru kayar. Sağ ve sol vagus lifleri, sempatik liflerle beraber

özofagusu saran bir pleksus meydana getirirler. Bu pleksustan çıkan ve vagus liflerini taşıyan iki adet sinir önde ve arkada olmak üzere aşağıya doğru uzanırlar. Özofagus, diyafragmanın arka kısmındaki hiatus aortikusun solunda bulunan hiatus özofagus denilen açıklıktan batın boşluğuna geçer (8,9).

Abdominal özofagus; 2-3 cm uzunluğunda, prosessus ksifoideus yüksekliğinde, vertebranın solunda yer alır. Ön kısmı ve sağ, sol yanda bir kısmı periton ile örtülü olan özofagus, arkada diyafragmanın sol krusuna bağ dokusu ile yapışmıştır (8,9).

Özellikle özofagus kanseri başta olmak üzere evreleme ve lezyon lokalizasyonunun belirlenmesinde özofagus 4 ana bölgeye ayrılarak da incelenebilmektedir. Bu yaklaşım biçimine göre servikal özofagus krikoid kıkırdak ile suprasternal çentik arası olup, ön kesici dişlerden itibaren 15-20. cm arasındaki özofagus segmentidir. Üst torasik özofagus suprasternal çentik ile azigos veni arası olup, ön kesici dişlerden itibaren 20-25. cm arasındaki özofagus segmentidir. Orta torasik özofagus azigos veni ile inferior pulmoner venler arası olup, ön kesici dişlerden itibaren 25-30. cm'ler arasında kalan segmenttir. Alt torasik özofagus ise özofagogastrik bileşke ise abdominal özofagusu da içeren inferior pulmoner venler ile mide arası olup ön kesici dişlerden itibaren 30-40. cm arasındaki özofagus segmentidir (10).

Özofagusta 3 anatomik darlık vardır. Birinci darlık, "constrictio pharyngoesophagealis" olarak da adlandırılan, özofagus girişinde krikofarinjiyal kas tarafından oluşturulan yaklaşık 1,4 cm çapındaki noktadır ki burası özofagusun en dar bölümüdür. İkinci darlık ise "constrictio bronchoaortica" olarak da adlandırılan, lümen çapı 1,5-1,7 cm arasında değişen, özofagusun trakeal bifurkasyon seviyesinde aortik ark ile sol ana bronşu çaprazladığı noktada yani özofagusun anterior ve sol lateral duvarında bulunan bölümdür. Üçüncü darlık ise "constrictio diaphragmatica" olarak da adlandırılan, diyafragmanın hiatusunda tamamen alt özofajiyal sfinkter mekanizması tarafından oluşturulan, 1,6-1,9 cm lümen genişliğine sahip olan kısımdır (6,11,12).

Üst ve alt özofagus bölgesinin kapalı durmasına yardımcı olan özelleşmiş yapılara sfinkter denilir. Faringoözofajiyal ve özofagogastrik bileşkelerde bulunan sfinkter bölgeleri tonik kasılmalardan dolayı özofagusu 3-4 cm'lik bir mesafeye kadar kapalı tutar. Sfinkterler özofagusun her iki ucunda havanın aspire edilmesini ve mide içeriğinin özofagusa geçişini engelleyen bir basınç bariyeri oluştururlar (7).

Üst özofagus sfinkteri (ÜÖS), inferior faringeal konstrüktörün en alt parçası olan krikofaringeus kasından oluşan anatomik bir yapıdır. Kesici dişlerden 15-18 cm kadar uzaklıkta ve 2-3 cm uzunlukta olan bu yapı 20-80 mmHg istirahat basıncına sahiptir. Arkada krikofaringeal kasın üst ve altında iki zayıf alan vardır ki bu alanlar edinsel pulsiyon divertiküllerinin oluşum yeri olabilir. Aynı zamanda özofagoskopide olası perforasyon yerleridir (13).

Özofagus alt ucunda sirküler ve longitudinal kas tabakaları diyafragmatik hiatusun 1-2 cm üzerinden başlayarak kalınlaşır ve kardiyaya uzanır. Terminal özofagusun bu kısmı alt özofagus sfinkterini (AÖS) meydana getirir. Sfinkterin alt 2/3'lük kısmı diyafragmanın altındadır. Kesici dişlerden yaklaşık 40 cm mesafede olan bu sfinkter 3-4 cm uzunlukta olup, 15-35 mmHg basınca sahiptir. Yani alt özofagus sfinkteri olarak adlandırılan yapı gerçekte anatomik bir yapı olmayıp sirküler ve longitudinal kasların yoğunlaşmasından oluşan bir kas kalınlaşması olarak kabul edilir (7).

2.1.2. Özofagusun Damar ve Sinirleri

Özofagus zayıf ama düzgün ekstrinsik kaynaklarca beslenen parçalı bir damar yapısına sahiptir. Özofagusun servikal kısmı esas olarak trunkus tiroservikalisin dalı olan inferior tiroidal arterden; seyrek olarak da ana karotis, subklavian ve süperior tiroid arterlerin daha küçük aksesuar dallarından beslenir. Torasik kısmın kanlanması inen aortadan çıkan bronşiyal arterlerden sağlanır. Abdominal kısım ise esas olarak sol gastrik arter ve splenik arterlerden özofajiyal dallar alır. Özofagusun servikal kısmından gelen venler inferior tiroid venlere, torasik kısmından gelen venler, azigos ve hemiazigos vene, abdominal kısmından gelen venler ise sol gastrik ven aracılığı ile portal sisteme drene olur (6).

Özofagus duvarına girişte, arterler "T" şeklinde ayrılarak musküler ve submukozal tabakalarda longitudinal anastomozlar oluşturan intramural bir vasküler ağ oluşturur. Bu kollateral damar ağı sayesinde, devaskülarizasyon ve iskemik nekroz endişesi olmadan özofagus, mideden arkus aorta seviyesine kadar mobilize edilebilir. Venlerde arterler gibi submukoza ve mukoza içinde yer alan bağlantılar ile tam ve yoğun bir damar ağı oluşturur. Özofagus ve midenin submukozal venöz ağları birbirleriyle devam eder. Dolayısıyla portal venöz obstrüksiyonu olan hastalarda vena

kava süperior ile azigos sistemleri arasındaki kollateral yol için önemli bir rol üstlenirler (6).

Özofagusun sinir inervasyonu ekstrensek ve intrensek komponentlere ayrılabilir. Ekstrensek inervasyon, parasempatik (vagal) sinirlerden ve servikal ve torasik sempatik gangliyonlardan çıkan sempatik liflerin afferent ve efferent liflerinden oluşurken; intrensek inervasyon gastrointestinal sistemin diğer kısımlarında olduğu gibi sirküler ve longitudinal kas tabakası arasındaki (Auerbach) ve submukozadaki (Meissner) sinir pleksusları aracılığı ile olur (14).

Servikal kısım dallarını rekürren lareneal sinirlerden ve inferior tiroid arter çevresindeki pleksus aracılığı ile servikal sempatik trunkustan alır. Torasik kısım vagal trunkus ile özofajiyal pleksus, sempatik trunkus ve majör splanknik sinirlerden gelen dallardan, abdominal kısım ise vagal trunkuslar (anterior ve posterior gastrik sinirler), torasik sempatik trunkuslar, majör splanknik sinirler ve sol gastrik ile inferior frenik arterler çevresindeki pleksuslardan innerve olur (15).

Bu sinir dalları özofagus duvarını kan damarları ile geçerek intrensek innervasyonu meydana getirir. Kas tabakası içindeki longitudinal ve sirküler kas lifleri arasındaki ganglion hücre gruplarından oluşan Miyenterik veya Auerbach pleksusu kas gruplarının kontraksiyonlarını kontrol ederken; submukozal ganglion hücre gruplarından oluşan Meissner pleksusu muskularis mukozanın ve sekresyonların peristaltizmini sağlar (6).

2.1.3. Özofagusun Lenfatik Drenajı

Özofagusun lenfatik sistemi ve bölgesel lenf nodlarının iyi bilinmesi özellikle tümör evrenmesi ve tedavisi açısından önemlidir. Özofagusun lenfatik drenajı asıl olarak longitudinal ve intramural olup; mukozal ve submukozal ağ zengin bir submukozal lenfatik pleksus oluşturacak şekilde birbirleri ile bağlantılıdır. Kas tabakası ve adventisyadaki ağ oldukça ince olup az miktarda ve geniş bir alana yayılmış kanallara sahiptir. Özellikle torasik kısımda submukozal lenf ağı, adventisyadaki lenf damarlarına katılmak için kas tabakasına geçmeden önce uzun bir mesafe longitudinal düzlemde genişler. Bu segmental drenaj nedeniyle primer bir tümör yukarı ve aşağı doğru submukozal ağda musküler tabaka ve devamındaki rejyonel lenf nodlarına

geçmeden uzun bir mesafe boyunca yayılım gösterebilir. Servikal özofagus ise rejyonel lenf nodlarının içine doğru daha direkt segmental lenfatik drenaja sahiptir. Bu nedenle bu bölgedeki özofagus lezyonları daha sınırlı submukozal genişleme dolayısıyla daha sınırlı lenfatik yayılıma sahiptir. Özofagus duvarında veya yüzeye yakın yerde olan lenf nodu grupları küçük, yüzeysel olup, adventisya bağ dokusu içerisinde yer alırlar ve paraözofajiyal lenf nodları olarak tanımlanırlar. Bu nodlardan çıkan efferent kanallar yoluyla lenfatik akım periözofajiyal nodlara boşalır (6).

Servikal özofagusun lenfatik akımı direkt olarak özofagusun lateralinde yerleşik paraözofajiyal lenf nodlarına ve farinksin posteriorunda prevertebral fasya üzerinde lokalize retofarinjiyal lenf nodlarına olur. Bu lenf nodları da eksternal ve internal juguler venlerin komşuluğunda bulunan servikal lenf nodlarına drene olur (6,11,16,17).

Üst 1/3 mediastinal kompartmanın lenfatik akımı özofagusa lateralde bitişik superior paraözofajiyal lenf nodlarına, kaudalde lokalize prevertebral lenf nodlarına doğru olur. Sıklıkla orta 1/3'lük kısmın lenfatik akımı medial paraözofajiyal, paratrakeal, trakeobronşial ve bronkopulmoner lenf nodlarına doğru olur. Fakat aynı zamanda lenfatik akım yönü kranyal veya kaudal kompartmanlara doğru da gerçekleşebilir. Alt 1/3 mediastinal kompartmanın lenfatik akımı inferior paraözofajiyal ve prevertebral lenf nodlarına, ek olarak da superior diyafragmatik lenf nodlarına doğru olur. Bu lenf nodları diyafragmanın perikard ile kesiştiği dorsal kısımda lokalizedir. Torasik özofagusun lenfatik drenajı proksimalde servikal lenf nodlarına, toraks içinde hiler lenf nodlarına, diyafragma altında ana hepatic arter, splenik hiler, suprapiloric veya büyük kurvatur lenfatik istasyonlarına olabilir ki bu durum da sözkonusu lenf nodları III. istasyon olarak adlandırılır (6,11,16,17).

Abdominal segmentten gelen lenfatik akım midenin küçük kurvaturu boyunca yerleşik sağ ve sol gastrik lenf nodlarına ayrıca büyük kurvatur boyunca lokalize gastroömental, pilorik ve/veya çölyak lenf nodlarına doğru olur (6,11,16,17).

2.1.4. Özofagus Histolojik Yapısı

Özofagus, gastrointestinal sistem organları içinde seroza tabakası olmayan tek organdır. Dıştan içe doğru; tunika adventisya, tunika muskularis, tela submukoza ve tunika mukoza tabakalarından oluşur (6).

Tunika adventisya; özofagusu örter ve komşu yapılara gevşek bir bağ ile bağlar. Paraözofajiyal doku, küçük damarları, lenfatik kanalları ve sinir liflerini içerir (6).

Tunika muskularis; özofagusun kas yapısı olup, dışta longitudinal ve içte sirküler kas tabakalarına ayrılmıştır. Sirküler kas tabakası longitudinal tabakadan daha kalındır. Krikoid kartilaj seviyesinde başlar ve spiral şekilde ilerler. Longitudinal kas tabakası krikoidin yaklaşık 3 cm altında özofagusu çevreler. Özofagus proksimal kısım çevresindeki longitudinal kasların çevrelemediği (V) şeklinde bir alan sadece sirküler kaslar ile çevrili olup bu alan Laimer – Haeckerman alanı olarak da adlandırılır ve bu bölge enstrümental girişimlerde daha yüksek perforasyon riski taşır. Her iki kas lifi lümeni destekleyip segmenter ve devamlı basınca karşı özofagus peristaltizmini oluşturur. Üst 2-6 cm'lik kısmı ve krikofarinjiyal kas sadece çizgili kas liflerini içerir. Buradan itibaren üst ve orta 1/3 özofagus bileşkesine kadar düz kas lifleri kademeli olarak baskın hale gelir ve buradan aşağı doğru çizgili kas kademeli olarak yerini düz kasa bırakır. Klinik olarak değerlendirilen özofagus motilite bozukluklarının tümü sadece düz kas kısımlarını içerir (6,11).

Tela submukoza gevşek bağ dokusundan oluşur. Zengin arter, ven pleksusu, sempatik ve parasempatik sinir liflerinin oluşturduğu zengin sinir pleksusu ve bu ağın içinde yerleşmiş olan sinir gangliyonları bulunur. Ayrıca müköz bezler de submukozada yerleşmiştir (6).

Tunika mukoza, muskularis mukoza, lamina propriya ve çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Muskularis mukoza tamamen düz kas hücrelerinden oluşmuştur. Lamina propriya elastik ve kollajen liflerden oluşmuş olup papilları oluşturmak için epitele doğru çıkıntı yapar. Ayrıca lenf kanalları foliküller ve müköz tipte özofajiyal glandları veya terminal özofagusta kardiya glandlarına benzeyen glandları içerir. Çok katlı yassı epitel dokusu, özofagus ile midenin birleştiği yer olan “Z” çizgisine kadar devam eder (6,11).

2.2 Özofagus Kanseri

2.2.1 Epidemiyoloji

Özofagus kanserleri tüm kanserlerin % 1'ini, gastrointestinal sisteme ait kanserlerin ise %7'sini oluşturur. En sık görülen kanserler arasında 8. sırada ve kansere bağlı ölümlerde 6. sırada yer alır. Tanı konulduğunda, çoğu hasta ileri evrede olup opere edilebilenlerde de mortalite oranı %50'ye yakındır. Özofagus kanserinin 5 yıllık sağkalım oranı, %20'nin altındadır (1,2). Görülme sıklığı mortalite ve cinsiyet oranı açısından geniş bir dağılım gösterip yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar ve 70 yaşında pik yapar. Hastaların %80'i 50 yaş üzerindedir (18). Ortalama 60 yaş civarında görülüp 30 yaş altında nadiren rastlanmaktadır. Erkeklerde kadınlardan 2-4 kat daha fazla görülmektedir (2,3).

Dünyada ve ülkemizde özofagus kanseri riski coğrafik bölgeler arasında farklıdır. Ayrıca histolojik subtiplerin görülme sıklığı da ülkeler arasında farklıdır (19). Çin'de ülkenin tamamı özellikle Linxien eyaleti, Güney Afrika'da Transkei, İran'da Gonbat, Golestan ve Hazar Denizi kıyıları, Japonya, Hindistan'da Bombay, Kazakistan, Türkmenistan, Kore, Singapur, Porto Riko, Sri Lanka ve Rodezya insidansın belirgin şekilde yüksek olduğu bölgelerdir (2). Gelişmiş ülkelerde (Batı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri gibi) genel populasyonda insidans 3-10/100.000 olarak saptanmış olsa da bu gibi ülkelerde de insidansın yüksek olduğu bölgeler vardır. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde zenci ırkta insidans 13,6/100.000, Kuzey Batı Fransa ile Kuzey Doğu İtalya'da ise 10-15/100.000 olarak saptanmıştır (2).

Özofagus skuamöz hücreli karsinomu özofagusun en sık görülen malign tümörü olup Doğu ülkeleri ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülür. Bu bölgelerde yaşayan erkeklerde 100/100000, kadınlarda 50/100000'yi aşan görülme sıklığı saptanmıştır (20,21). Adenokarsinomların ise endüstrileşmiş ülkelerde görülme oranı ve dağılımı oldukça yüksek olup her yıl %5-10 gibi bir oranla artış göstermeye devam etmektedir. Belirgin erkek cinsiyet dağılımı (E/K=7/1) gösteren bu tümörlere beyazlarda daha sık rastlanır (22). Özofagus skuamöz hücreli karsinomu batı ülkeleri ve Asyada dominant iken, son elli yıldır adenokarsinom batı ülkelerinde özellikle beyaz ırkta hızlıca artış göstermektedir. Batı ülkelerinde adenokarsinomdaki hızlı artışın

majör belirleyicisinin obezite ve buna bağlı gastroözofajiyal reflü (GÖR) olduğuna inanılır. Asya'da böyle bir artış tespit edilmemiştir (23).

Türkiye'de özofagus kanseri nadir görülüp Akdeniz, Karadeniz, İç Anadolu ve Ege bölgesi Türkiye ortalaması ile uyumlu iken Van ve Erzurum bölgesinde Türkiye ortalamasından daha sık saptanmıştır. Erzurum yöresinde insidansı 8.97/100.000 olarak saptanmıştır (24). Özofagus ve mide kanserleri ülkemizin Doğu Anadolu bölgesinde en sık görülen ve yüksek oranda ölüme neden olan kanserlerdir (25).

2.2.2 Etyoloji

Özofagus kanserinin etyolojisinde skuamöz hücreli karsinom için ayrı risk faktörleri adenokarsinom için ayrı risk faktörleri tariflenmiştir. Hongo ve ark. çalışmalarında özofagus kanserinde her iki histolojik tip için risk faktörlerini değerlendirdiler. Çoğu risk faktörü tek hücre tipine etkiliyken sigara içiciliği ve aşırı alkol tüketiminin her iki tip için de risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Adenokarsinomu etkileyen risk faktörleri ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde görülürken, skuamöz hücreli karsinomların gelişmekte olan ülkelerde yaygın olduğu bulunmuştur. Helicobacter pylori enfeksiyonunun özellikle adenokarsinomda olmak üzere her iki tipte koruyucu etkisi tespit edildi (26).

Sigara ve alkol özofagus kanserlerinde önemli risk faktörleri olup coğrafik bölgeye göre etkisi değişebilir. Oze ve ark. çalışmalarında Japon popülasyonunda özofagus kanseri riskinde sigaranın güçlü etkisi olduğunu bulmuşlardır. Alkol ve tütün kullanımı Amerika'da, Avrupa'da ve özellikle Fransa'da en önemli etyolojik faktördür (26).

Alkolün etkisi tek başına oldukça az olup, sigara ile birlikte kullanıldığında özofagus kanseri riski doz ve süreye bağlı olarak çok artmaktadır. Günde 15 taneden daha az sigara içenlerde rölatif risk 2 iken günde 25 taneden fazla içenlerde 6 olarak hesaplanmıştır. Sigara ile alkol birlikte alındığında, alkol almayan sigara içenlere göre skuamöz hücreli karsinom riski 10-25 kat artmaktadır. Sigarayı bırakmak ile skuamöz hücreli karsinom riskinde öncesine oranla % 40 risk azalması görülmektedir (27,28).

Taze meyve ve sebzelerin yetersiz tüketimi, betakaroten, A, B, C ve E vitamini eksikliği, folik asit, riboflavin, eser mineral ve metallere magnezyum, çinko ve selenyumun yetersiz alımı, diyetle nitrozamin fazlalığı etyolojide rol oynayan faktörler arasındadır. Yağ, kolesterol ve hayvansal proteinlerin fazla tüketimi ve fiberden fakir diyetin adenokarsinom gelişme riskinde artış ile alakalı olabileceği bildirilmektedir (28,29).

C vitamini ve beta-karotenden zengin olan diyetler kanser insidansında azalmaya neden olur. Çinko, selenyum ve molibden gibi bazı eser elementlerin yetersiz alınmasının yanında pirinç, buğday ve mısırdan zengin, taze meyve ve sebzeden fakir diyet özofagus kanseri için önemli risk faktörüdür. Tütsülenen ve tandırda pişirilen etli gıdalardan yüksek oranda benzopyrene açığa çıkar ve bu gibi kanserojen polisiklik hidrokarbonlar kanser gelişimine neden olur. Ülkemizde Doğu Anadolu'da sigara ile beraber çok sıcak ve fazla miktarda çay içme alışkanlığı ve bölgenin iklim koşulları nedeniyle taze sebze ve meyve transportundaki güçlükler bu bölgede özofagus kanserinin sık görülmesinin nedenleri olarak düşünülebilir (3).

Çevresel faktörlerden özellikle, sulardaki karsinojen bileşiklerin etkisi araştırılmaktadır. Petrol bölgelerinde suyun petrol ile kontaminasyonu, insidansın yüksek olduğu bazı bölgelerde suda nitrojen bileşiklerinin yüksekliği, bazı bölgelerde riboflavin eksikliğinin gösterilmesi çevresel faktörlerin etkisini destekler. Çevresel faktörler arasında radyasyon, viral etkenler ve asbest maruziyeti de sayılabilir (30,31).

Özofagus skuamöz hücreli karsinomda en önemli onkogenin cyclin olduğu düşünülmektedir. Özofagus kanser olgularının %40-60'ında ve premalign lezyonların %30'unda cyclin D1 ekspresyonu artışı tespit edilmiştir. Ayrıca hst-1, c-myc, int-2, onkogenleri; Transforme Edici Büyüme Faktörü (TGF), Trombositten Üretilmiş Büyüme Faktörü (PDGF) ve Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) gibi büyüme faktörleri, displastik epitel ve tümör hücresinde belirgin olarak gözlenmiştir. Özofagus kanseri gelişiminde elimine olduğu veya silindiği düşünülen tümör supressör genler; p53, Rb (retinoblastom geni), APC (kolonun ailesel adenomatöz polip gelişimindeki gen) ve MCC' (sporadik kolon kanseri gelişiminden sorumlu gen) dir. Özofagus kanserlerinin %70'inde p53 mutasyonu olup özofagus kanseri gelişimi için bu genlerin her iki kopyasının da elimine edilmiş veya kaybolmuş olması gereklidir (32,33).

Human Papilloma Virüs (HPV) HPV'ün p53 proteini üzerinden etki ederek diğer etyolojik ajanlarla sinerjik etki yaptığı bilinmektedir. HPV 6,11,16,18 ve 30 suşları şimdiye kadar tespit edilenler arasındadır (2,3).

Tylosis (Howel-Evans sendromu) hastalığı, avuç içleri ve ayak tabanlarının hiperkeratozu ile karakterli otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalık olup bu hastalarda 4. dekatta %50, 6. dekatta ise %95 özofagus kanseri gelişir (34,35).

Barret özofagus, distal özofagusun skuamöz epitelinin intestinal kolumnar epitel ile metaplastik değişimi olarak tanımlanır (36). GÖR'e sekonder gelişir ve adenokarsinomların çoğunun Barret özofagus bölgesinden kaynaklandığı kabul edilir (37). Barret özofaguslu hastalarda metaplastik epitelde displazi ve adenokarsinom gelişme riski vardır. Yapılan çalışmalarda kesin olmamakla beraber Barret özofagusun maligniteye ilerlemesi her yıl yaklaşık % 1 olarak bildirilmiştir (38).

Helicobacter pylori mide mukozasında atrofik gastrit yaparak mide asid salgısını azaltır. Böylece özofagusun mide asiditesine maruz kalmasını azaltarak adenokarsinom gelişme riskini azaltır (39).

Özofagusun kronik darlıkları gıda stazına neden olarak nitrozaminlerin mukoza ile temasını uzatır. Kostik maddeler nedeniyle oluşan yanıklar ile oluşan striktürler, skuamöz hücreli karsinom riskini 20 kat artırır (40).

Akalazyada özofagusta peristaltik dalga yokluğu, alt özofagus sinkter basıncında artış ve yutmada gevşeklik nedeni ile dilate özofagusta sıvı ve yiyecek artıklarının birikmesine sebep olur. Akalazyalı hastalarda skuamöz hücreli karsinom gelişme insidansı 3,4/1000 olup normale göre 16-33 kat artmıştır. Aslında alt özofagus sinkter basıncındaki artışın, Barret özofagus ve adenokarsinom etyolojisinde yer alan GÖR'ü önlemesi beklenir ancak akalazyalı erkeklerde skuamöz hücreli karsinomlar kadar adenokarsinomların da arttığı bildirilmiştir. Akalazyaya tedavisi için yapılan özofagomyotominin kanser riskine etkisi bulunmamıştır (26).

Baş ve boyun bölgesinin skuamöz hücreli karsinomu olan hastalarda özofagus skuamöz hücreli karsinoma gelişme olasılığı yılda %3-7 oranında artmaktadır. Özofagus kanserli hastaların %1-2'sinde baş ve boyun kanseri saptanabilir (41).

2.2.3.Klinik Belirtiler

Özofagus kanseri olan hastaların en sık başvuru şekilleri ilerleyici disfajidir. Disfajiden yakınan hastalarda özofagus kanserinden şüphe edilmelidir. Özofagusun serozası olmadığı için radyal genişlemeye izin verir ve tümör progresif olarak lümenin %70-80'ini tıkamaz ise disfaji belirgin olmayabilir (1,3). Yani özofagusun çevresi %60'dan daha fazla tutulduğunda veya lümen açıklığı 1cm'nin altına indiğinde disfaji gelişir. Bu nedenle disfaji bir geç dönem belirtisi olup kronik ve ilerleyicidir. Özellikle katı gıdalara karşı yutma güçlüğü olup sıvı gıdalar alınır. Takiben sıvı gıda alımı da zorlaşır ve hastalar sonunda tükrüğünü dahi yutamaz hale gelirler (42,43,44).

İkinci en sık şikayet kilo kaybıdır. Özofagus kanserli hastalardaki zayıflama diğer malign hastalıklara göre daha ileri düzeyde olup bunun nedeni, tümörün katabolik etkisi yanında gıda alımını engelleyen obstrüksiyondur. Geç dönemde başvuran hastalar kaşeksi ile başvurabilir (3).

Ayrıca hastalığın lokalizasyon ve evresine göre lümendeki obstrüksiyona bağlı alınan gıdaların regürjitasyonu, tümörün ülser tipte olması veya mediastinal yapılara invazyonuna bağlı odinofaji, retrosternal, boyun, sırt ve epigastriyuma yayılan ağrı, alınan gıdaların aspirasyonu tümörün trakeaya basısı veya lokal ilerlemiş hastalarda gelişebilen trakeoözofajiyal fistüle bağlı öksürük ve aspirasyon pnömonisi, hemoptizi ve rekürren sinir paralizi sonucu ses kısıklığı görülebilir (1,3).

2.2.4.Tanı

Klinik belirtilerin geç ortaya çıkması ve pratikte muayene bulgularının olmayışı nedeniyle tetkikler önemlidir. Tanıda kullanılan bu tetkikler aynı zamanda tedavi sonrası takip, nüks ve komplikasyonların değerlendirilmesinde de önemlidir.

Direk Grafi

Özofagus kanserinde direk grafide özofagusta hava-sıvı seviyesi, trakeada deviasyon, mediastende genişleme, mide fundus havasına uzanan lobüle konturlu kitle, posterior ve sağ paratrakeal bantta kalınlaşma, azigoözofajiyal reseste genişleme, semptomatik hastalarda özofagus kanserini akla getirmelidir. Ayrıca direkt grafide varsa aspirasyon pnömonisi ve akciğer metastazları da görülebilir (45).

Baryumlu Özofagografi

Baryumlu özofagografi iki şekilde uygulanabilir. Bunlardan ilki olan Baryumlu tek kontrast özofagografide hasta yatar pozisyonda iken, opak madde hızlı bir şekilde içirilerek özofagus lümenini doldurması sağlanır. Bu metot ile kanser, mukozal büyük ülserler ve webler tanımlanıp, özofagus konturu, motilitesi ve genişleme yeteneği gözlemlenebilir. İkinci yöntem olan çift kontrast özofagografi ise küçük mukozal patolojilerin gösterilmesinde en uygun yöntemdir. Hasta ayakta iken yapılan bu çekim küçük neoplazmların saptanmasını arttırmak için kullanılmaktadır. Çift kontrast özofagografinin özofagus kanserlerindeki sensitivitesi %90'ların üzerindedir (46,47).

Baryumlu özofagografi özofagus kanserinde özofagoskopiden sonra en önemli tanı yöntemi olup hastaların %59'unda hastalığı doğru şekilde teşhis etmektedir (48). Özofajiyal kanserler polipoid, infiltratif, variköz veya ülseratif lezyonlar şeklinde karşımıza çıkabilirler. Mukozal yüzeye doğru yayılan tümörler kitle oluşturmadan mukozal irregülarite, ülser, küçük bir plak, nodül veya polip şeklinde görülebilir. İlerlemiş lezyonlarda radyolojik olarak lümende darlık, dilatasyon, dolma defekti ve dantelasyon (4D bulgusu) görülebilir. Ülserasyon ve nekrozlar irregüler konturlu darlıklara neden olurken tümöre bağlı obstrüksiyon gelişirse, obstrüksiyonun proksimalinde özofagusta genişleme baryumlu çalışmalarla net bir şekilde ortaya konulabilir. Özofagus kanserlerinin lokal ileri evresinde gelişebilen trakeoözofajiyal fistüller de baryumlu grafi ile gösterilebilirler (2,47).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Özofagus kanserinin tanısında bir tarama metodu olmayıp değerlendirilmesinde ve preoperatif evrelendirilmesinde standart radyolojik yöntemdir (45). BT ile özofajiyal malignitenin intraluminal - ekstraluminal yayılımı ve invazyon hakkında fikir edinilir. Lenf nodları, karaciğer, akciğer, sürrenal metastazların tespitinde; özofagus duvar kalınlığı ve tümör uzunluğunu belirlemede oldukça faydalıdır (2). Asimetrik duvar kalınlaşması özofagus kanserinin major BT bulgusu olup nonspesifiktir. BT özofagus duvarını tanımlayamaz; Tis, T1 ve T2 tümörler arasında ayırım yapamaz. Paraözofajiyal yağ dokusu görülemediğinde T3 hastalıktan şüphelenilir. Endoskopik ultrasonografi özofagus kanserinde T evresini belirlemede BT den daha üstündür ancak T4 hastalığı saptamada BT biraz daha başarılıdır (49).

Duvar kalınlığının 5 mm'nin üzerinde olması anormal kabul edilir. Özofagus kanserinde duvar kalınlaşması genelde asimetrik ve düzensiz sınırlı olup duvar genelde 2 cm'den uzun bir boyutta etkilenir. Darlığın proksimalindeki dilatasyon nedeniyle tümörün proksimal sınırı BT'de rahatlıkla gösterilebilir. Tümörün komşuluğundaki mediastinal organlarda yer değiştirme, mediastinal organlar ile tümör arası yağ planlarının silinmesi ya da indentasyon varlığı invazyon olduğunu gösterir. Tümörün trakeobronşial lümene uzanım göstermesi, trakeal deviasyon, trakea ile özofagus arasındaki fistül trakeobronşial invazyonun göstergelerindedir. Tümör ile aorta arasında 90 dereceden fazla komşuluğun gösterilmesi invazyonu düşündürürken, temasın 45 derecenin altında olması veya aorta ile tümör arasındaki yağ planlarının korunması invazyonu dışlar. Tümörün komşuluğundaki perikardiyal segmentteki kalınlaşma, perikardiyal effüzyon, tümör seviyesinde perikard ile tümör arasındaki yağ planlarının silinmesi ve kalpte içe doğru konkavite oluşmasının gösterilmesi perikardiyal invazyon bulguları olarak değerlendirilir (45,46,50).

Özofagus boyunca zengin lenfatik ağ bulunması ve bu organın serozasının olmaması nedeniyle özofagus kanserinin teşhisi esnasında %60-80 gibi büyük oranda mediastinal ve ekstratorasik lenf nodu metastazı tespit edilmektedir. Supraklavikular 5 mm, retrokrural 6 mm, gastrohepatik ligamentte 8 mm ve periözofajiyal, diğer mediastinal bölgeler veya üst abdomen bölgesinde 1 cm veya daha büyük lenf nodu varlığında metastazdan şüphelenilir (51).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Özofagus kanserinin tanı ve evrelemede sık kullanılan bir yöntem olmayıp ileri evre malignensilerde bölgesel rezektabiliteyi değerlendirmede faydalıdır. MRG'de özofagus kitlesi, T1 ağırlıklı görüntülerde izointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens izlenir. MRG'de BT gibi T evrelemede yetersiz olmakla beraber periözofajiyal dokulara ve lenf bezlerine olan invazyonu belirlemede BT'ye yakın başarıya sahiptir. MRG submukozal (T1) ve musküler tabakayı tutan (T2) lezyonları ayırt edemez ama çoğunlukla adventisyayı tutan tümörleri ayırt edebilir. Karaciğer metastazlarını saptamada BT'den daha hassas olup, özellikle baş boyun bölgesi tümörlerinde invazyonu değerlendirmede yararlı bir yöntemdir (52,53).

Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

Özofagus kanserlerinin çoğu FDG tutulumu göstermesi nedeniyle PET ile saptanabilir. Diğer vücut bölgelerinin tümörlerinde olduğu gibi özofagus tümörlerinde de 8 mm den küçük boyuttaki tümörlerin belirlenmesinde PET'in başarısı sınırlıdır. Özofagus kanserinin bazı tiplerinde tümörün boyutunun büyük olmasına rağmen belirgin FDG tutulumu izlenmemesi nedeniyle yanlış negatif sonuçlar olabildiği gibi; düz kas aktivitesi, özofajit ve gastroözofajiyal reflü gibi nedenlerle normal özofagusta belirgin FDG tutulumu nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar da olabilir. Metastazların ortaya konması açısından PET'in özgüllüğü %90-98 olarak bildirilmiştir (54,55,56).

PET'in özofajiyal duvar veya paraözofajiyal dokuyu belirleyememesi nedeniyle T durumunu saptamada rolü sınırlıdır. PET ile T1b veya daha büyük invazyon derinliği olan özofagus neoplazmları saptanabilir ancak Tis ve T1a tümörler saptanamaz. PET bitişik N1 hastalıktan primer tümörü ayırt edemez. Özofagus kanserinde lenf nodu metastazını doğru saptama oranı %83 ile %92,2 arasında bildirilmiştir (57,58). Lokal ilerlemiş özofagus kanserli hastalarda indüksiyon kemoterapi ve radyoterapiye cevabı değerlendirmede PET anlamlı bulunmuştur (59,60).

Endoskopik Özofagus Ultrasonografisi (EUS)

Özofagus kanserindeki en önemli prognostik faktör olan tümör infiltrasyon derinliği en iyi EUS ile değerlendirilir. Özofagusun duvar penetrasyon derinliği ve tümörün periözofajiyal dokuya invazyonunun belirlenmesi ve komşu yapıların değerlendirilmesi EUS ile yapılabilir. Böylece tedavi protokolü için önemli olan T1, T2 ve T3 tümör ayrımı yapılabilir. Bütün bu özellikleri ile EUS özofagus kanserinin lokal evrelendirilmesinde BT, MR veya PET'ten üstün bulunmuş olup T evresini belirlemede EUS'un doğruluk oranı 85'in üzerinde bulunmuştur (61,62).

N evrelemesinde periözofajiyal lenf nodları EUS ile boyut ve ekojenite özelliklerine göre değerlendirilir. Kısa aksı 10 mm'den büyük, yuvarlak, homojen, hipoeoik ve keskin sınırlı lenf nodlarının metastatik olabileceği düşünülmelidir. EUS eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi ile tanı ve evrelemede etkinliği artan EUS'un klinik kullanımı genişlemiştir. Özofagus kanserinde bölgesel lenf nodlarında ve

özellikle çölyak lenf nodlarında EUS'un ince iğne aspirasyon biyopsisi ile birlikte kullanımı ile sensitivite, spesifite ve doğru teşhis oranı 85'in üzerindedir. Karaciğer metastazlarının saptanmasında BT, MRG ve PET daha üstün tetkiklerdir. Operatör bağımlı olması ve kitleye bağlı olarak lümenin geçişe izin vermeyecek kadar daraldığı durumlar EUS'un sınırlılıklarındandır (54,63,64,65).

Endoskopi

Özofagus kanserinin teşhisinde altın standarttır. Özofagus kanserinden şüphelenilen tüm olgularda yapılması gereken bir işlemdir. Özofagoskopinin önemi sadece tanı konulmasında değil cerraha operasyonun planlanmasında da yardımcı olmasıdır (66).

Özofagusun standart video endoskopik sistemler ile değerlendirilmesinde özofagus mukozasındaki düzensizler, darlıklar, erozyonlar, polipler, Barrett ve kanser alanları makroskopik olarak değerlendirilir. Patolojik görülen alanlardan histopatolojik tanı için biyopsiler alınır ancak lezyon alanlarının seçilmesi ve benign-malign ayrımını yapmak zordur. Körlüme biyopsilerle doğru tanı koyma oranı düşüktür bu nedenle tanı oranını arttırmak için Kromoendoskopi (boya endoskopi) yöntemi geliştirilmiştir. Kromoendoskopi ile özofagus mukozası farklı boya solüsyonları ile boyanarak zemindeki patolojik alanların daha net görülebilir hale gelmesi sağlanmaktadır. Zeminde boya tutan veya tutmayan alanlardan biyopsi alınarak benign malign ayrımı daha net yapılabilmektedir. Burada kullanılan boyalar vital boyalar (Lugol solüsyonu, Metilen mavisi ve Toludin mavisi) veya kontrast ajanlar (İndigocarmine ve Asetik asit) ile mukozada atipik hücrelerin varlığı tespit edilebilir (67).

Özofagus kanseri riskinin yüksek olduğu yerlerde tarama programları ile lezyonlar erken dönemde tespit edilebilmektedir. Yassı hücreli özofagus kanseri erken dönemde hastaların %50'sinde erozyon şeklinde, %25'inde mukozal kabartı şeklinde, %13'ünde lokal eritem, konjesyon, mukozal düzensizlik ve %9'unda beyaz plak şeklinde görülebilir (68).

2.2.5.Patolojik Sınıflandırma

Özofagus kanser histopatolojisi skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve diğer tümörler olmak üzere üç başlıkta incelenir. Histopatolojik tiplerin büyük bir çoğunluğu skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom tarafından oluşturulmaktadır. Skuamöz hücreli karsinom özofagus kanserlerinin %90-95'ini oluşturmaktayken, her geçen yıl artan gastroözofajiyal reflü ve Barret metaplazisi nedeniyle bu oran adenokarsinom lehine değişmektedir. Son yapılan çalışmalarda skuamöz hücreli karsinom %76, adenokarsinom %16, diğer tipler %3 ve metastatik lezyonlar %7,7 olarak bildirilmektedir (2,3).

Skuamöz hücreli karsinom

Özofagusun en sık görülen malign tümörü olup en sık özofagus orta 1/3 (%50-60), daha az olarak da alt (%30) ve üst 1/3'de (%10-20) görülür (69,70). Karsinom gelişme süreci kronik özofajit ve displazi ile başlar. Displazi, semptomsuz seyreder. Displazinin sonraki safhası, yassı epitel bazal membranı üzerinde bulunan ve epitelde sınırlı non-invaziv karsinom olarak tanımlanan karsinoma in-situ'dur. Karsinoma in-situ metastaz yapmaz. Prognozu iyi olup ileri evre karsinoma dönüşümü yaklaşık 3-5 yıl içinde gerçekleşir (2,3).

Skuamöz hücreli karsinom komşuluk, hematojen veya lenfatik yolla yayılır. Kanserin erken döneminde zengin submukozal lenfatik ağ nedeniyle, lenf nodu metastazı gerçekleşir. İlk tanı sırasında tümörlerin %6'sı lokal invazyon ve lenf nodu metastazı yapmıştır. Hematojen metastaz geç dönemde genellikle lenf nodu metastazı oluştuktan sonra oluşur. Tanı anında olguların %50'den fazlası rezektabl olmayıp radyolojik olarak %40-70 komşu yapılara ve lenf nodlarına ulaştığı, %25-30 karaciğer, kemik ve akciğer metastazları, daha az sıklıkla da sürrenal ve diyafragma metastazları geliştiği gösterilebilir. Lenf nodu ve periözofajiyal doku tutulumu olduğu aşamada tedavisiz yaşam ortalama 9-10 aydır (2,71,72).

Adenokarsinom

Özofagus adenokarsinomları %90 oranında Barrett Özofagus zemininde gelişen ve özofagus alt 1/3'ünde yerleşen, daha seyrek olarak da üst özofagus mukozasındaki

heterotopik gastrik mukozadan, mukozal, submukozal bezlerden ve trakeobronşial kalıntılardan gelişebilen, bez epiteli yönünde farklılaşma gösteren malign epitelyal tümörlerdir (73). Barrett özofaguslu hastaların birçoğu asemptomatiktir. Tanı konulamadığı için Barrett özofagusundan adenokarsinom gelişme riski oran olarak net olmasa da Barrett özofaguslu hastalarda adenokarsinom gelişme riski tahmini olarak 30-125 kat artış göstermektedir (74).

1970 yıllarına kadar skuamöz hücreli karsinom özofagusun en yaygın tümörü iken son 20 yılda distal özofagusta ve gastroözofajiyal bileşkede adenokarsinom gelişme insidansında artış saptanmıştır (75).

2.2.6. Evreleme

Evrelendirmenin doğru yapılması, doğru tedavi protokolünü, doğru tedavi protokolü ise başarılı sonuçlar elde edilmesini sağlar. Günümüzde özofagus kanserlerinin evrelemesinde tümör invazyon derinliği (T), lenf nodu (N) ve sistemik metastaz (M) durumuna göre yapılan TNM sistemi kullanılmaktadır. American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve The International Union for Cancer Control (UICC) tarafından geliştirilen TNM sistemi periyodik olarak klinik veriler ve kanser biyolojisi ve prognostik faktörlere dayanılarak 6-8 yılda bir güncellenmektedir. Güncellenmesi, TNM'nin klinik olarak en kullanışlı ve dünya çapında uygulanabilir evreleme sistemi olmasını sağlamaktadır. İlk AJCC kanser evrelemesi 1977 yılında yayınlanmış ve o zamandan beri en son 1 Ocak 2010 tarihinden itibaren geçerli olan 7. evreleme yayınlanmıştır ve 6. evrelemeye göre 7. evreleme de major değişiklikler yapılmıştır (76).

Primer Tümör - İnvazyon derinliği (T)

Özofagus duvarının üç katmanı vardır: mukoza, submukoza ve muskularis propria. Mukoza; epitelyum, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşur. Submukoza iç, orta ve dış üçte birlik bölgelere ayrılabilir. Muskularis propriada içte sirküler ve dışta longitudinal kas tabakaları bulunur. Özofagusun serozası olmadığı için adventisya direkt muskularis proprianın üzerini örter. Özofagusun çevresinde plevra-periton, perikard ve diyafragma yer almaktadır. Özofagus tümörlerinin bu yapıları invaze etmesi rezektabl olabilir. Aorta ve ana vasküler yapılar, trakea-bronşial sistem ve vertebra korpusları da yakın komşuluklardır; ancak bu yapıları invaze eden

kanserler genellikle unrezektabl tümörlerdir (5,77). (Tablo 5)

Lenf nodu tutulumu (N)

Özofagusun lenfatik drenajı intramural ve longitudinaldır. Özofagusun lenfatik ağı submukozada yoğunlaşmış olup lamina propriada da lenfatik kanallar vardır. Bu kanallar sayesinde tümör mukozada sınırlı iken dahi erken lenfatik metastazlarla karşılaşılabilir. Ayrıca submukozal lenfatik pleksusun longitudinal yapısı longitudinal lenfatik metastazlara imkan verir. Bu nedenle tümörün anatomik yerleşimi ile lenf bezleri tutulumunun anatomik yerleşim yerleri farklı olabilir. Bölgesel lenf nodları servikal periözofajiyal lenf nodlarından başlar ve çölyak nodlarına kadar uzanım gösterebilir (5,77). (Tablo 6)

Metastaz (M)

Uzak metastaz bölgeleri, özofagusla doğrudan temas halinde olmayan organ ve bölgesel lenf bezleri haricindeki lenf bezleridir. Özofagus kanserleri en sık karaciğere metastaz yapar (5,77). (Tablo 7)

Lokalizasyon (L)

Primer tümörün yerleşim yeri kanserin üst sınırının özofagusta yerleştiği yere göre belirlenmektedir. Bu kesici dişlerden tümörün proksimal kenarına olan mesafe olarak veya geleneksel ifadeyle özofagus içinde radyolojik görünüm itibari ile genel hatlarıyla bulunduğu bölge olarak belirtilir. Kanser yerleşimi servikal özofagus 15-20 cm (üst kesici dişlerden), üst torasik 20-25 cm, orta torasik 25 ve 30 cm arası ve alt torasik 30 cm ve altı olarak gruplandırılmıştır. Ayrıca 7. sınıflamada özofagogastrik bileşke kanserleri de kanserin bulunduğu yere göre alt özofagus, özofagogastrik bileşke veya midenin 5 cm proksimalinden özofagogastrik bileşkeye yayılımı olarak 3'e ayrılmıştır (Siewert III). GÖB adenokarsinomlarında tümörün merkezi GÖB'den itibaren 5 cm'lik aralık içindeyse ve tümör özofagusa uzanım gösteriyorsa özofagus kanseri gibi evreleme yapılır. Tümör merkezinin GÖB'den uzaklığı 5 cm'den fazla ise veya 5 cm'lik uzaklık içerisinde kalıyor, ancak özofagusa uzanım göstermiyor ise mide kanseri gibi evreleme yapılır. Öte yandan özofagus kanserinin primer yerleşim yerinin klinik olarak önemi, özofagusun neresinde olduğundan ziyade komşu yapılarla olan ilişkisiyle bağlantılandırılmaktadır (5,77).

TNM 7 için Özofagus Kanserinde Nonanatomik Değişkenler

Histopatolojik Tip

- Adenokarsinom
- Skuamöz hücreli karsinom
- Skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinomdan daha kötü sağkalıma sahiptir. Histopatolojik tipi ayırt edilemeyen veya miks tipte olan tümörleri bu nedenle skuamöz hücreli karsinom olarak değerlendirmek gerekir (5,77).

Histolojik grade

Diferansiyasyona göre tümörler G1: İyi diferansiye G2: Orta diferansiye G3: Az diferansiye G4: Andiferansiye olarak tanımlanmıştır. Adenokarsinom için, G1, G2 ve G3 ayrımı evre I ve evre IIA kanserlerin prognostik faktörleri açısından önemlidir. Skuamöz hücreli karsinom için, G2-G3 ve G1 ayrımının yapılması evre I ve II kanserlerinin prognozu açısından önemlidir (5,77).

AJCC 7. TNM evreleme sistemindeki major değişiklikler:

T evrelemede, daha önceden karsinoma in situ olarak tanımlanan Tis yüksek dereceli displazi olarak değiştirilmiştir.

T4A (Rezeke edilebilir plevra, perikard, diyafragma invazyonu), T4B (Rezeke edilemez kanser invazyonu; aort, vertebra ve trakea gibi diğer komşu organ ve dokuları invaze ettiği durumlar) olarak subgruplara ayrılmıştır.

Pozitif lenf nodu sayısına göre N subgruplara ayrılmıştır. Altıncı evrelemede; Nx: Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi, N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok, N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var, şeklinde iken 7. evrelemede N1: 1-2 lenf nodu, N2: 3-6 lenf nodu, N3 : ≥ 7 lenf nodu şeklinde değiştirilmiştir.

M sınıflaması uzak metastaz varlığı temelinde yeniden tanımlanmıştır (M0: Metastaz yok, M1: Metastaz var). Bununla birlikte rejyonel olmayan lenf nodu terimi M sınıfından çıkarılmıştır.

Histolojik grade ve tümör lokalizasyonu evrelemeye dahil edilmiştir.

Evre gruplamaları tekrar tanımlanmış ve skuamöz hücreli karsinom ile adenokarsinom için ayrı evreleme grupları kullanılmıştır.

Özofagus kanserinde TNM 6. Evreleme (78)

Tablo 1: Primer tümör (T)

Tx	Primer tümör değerlendirilememektedir
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma insitu
T1	Tümör lamina propriya ve submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriada
T3	Tümör adventisyada
T4	Tümör komşu organlara invaze

Tablo 2: Bölgesel lenf nodları (N)

Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilememektedir
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var

Tablo 3: Uzak metastaz (M)

Mx	Uzak metastaz varlığı değerlendirilememektedir
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak Metastaz
	Alt torasik özofagusun tümörleri
M1a	Çölyak lenf nodlarına metastaz
M1b	Uzak organ metastazı
	Midtorasik özofagusun tümörleri
M1a	Cerrahi uygulanabilir değil
M1b	Bölgesel olmayan lenf nodları ve/veya diğer uzak metastazlar
	Üst torasik özofagusun tümörleri
M1a	Servikal lenf nodlarına metastaz
M1b	Diğer uzak organ metastazları

Tablo 4: Evreleme grupları

Evre I	T1N0M0	
Evre IIA	T2N0M0	T3N0M0
Evre IIB	T1N1M0	T2N1M0
Evre III	T3N1M0	T4 N1-2 M0
Evre IV	T1-4 N1-2 M1	
Evre IVa	T1-4 N1-2 M1a	
Evre IVb	T1-4 N1-2 M1b	

Özofagus kanserinde TNM 7. Evreleme (5,77)**Tablo 5: Primer tümör (T)**

TX	Primer tümör değerlendirilememektedir
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Yüksek dereceli displazi
T1a	Tümör lamina propria veya muskularis mukozada
T1b	Tümör submukozada
T2	Tümör muskularis propriada
T3	Tümör adventisyada
T4a	Plevra, perikard, diyafragma invazyonu
T4b	Aorta, vertebra veya trakea gibi komşu organlara invazyon

Tablo 6: Bölgesel lenf nodları (N)

Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilememektedir
N0	Metastatik lenf nodu yok
N1	1 veya 2 metastatik bölgesel lenf nodu
N2	3-6 metastatik bölgesel lenf nodu
N3	≥7 metastatik bölgesel lenf nodu

Tablo 7: Uzak metastaz (M)

Mx	Uzak metastaz varlığı değerlendirilememektedir
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 8: 7. Evreleme adenokarsinom

evre grupları (HH:Herhangi,X:Bilinmiyor)

Evre	T	N	M	Grade
0	Tis	N0	M0	1,X
IA	T1	N0	M0	1-2,X
IB	T1	N0	M0	3
	T2	N0	M0	1-2,X
IIA	T2	N0	M0	3
IIB	T3	N0	M0	HH
	T1-2	N1	M0	HH
IIIA	T1-2	N2	M0	HH
	T3	N1	M0	HH
	T4a	N0	M0	HH
IIIB	T3	N2	M0	HH
IIIC	T4a	N1-2	M0	HH
	T4b	HH	M0	HH
	HH	N3	M0	HH
IV	HH	HH	M1	HH

Tablo 9: 7. Evreleme skuamöz hücreli karsinom

evre grupları (HH:Herhangi,X:Bilinmiyor)

Evre	T	N	M	Grade	Yerleşim yeri
0	Tis	N0	M0	1,X	HH
IA	T1	N0	M0	1,X	HH
IB	T1	N0	M0	2-3	HH
	T2-3	N0	M0	1,X	Alt, X
IIA	T2-3	N0	M0	1,X	Üst, orta
	T2-3	N0	M0	2-3	Alt, X
IIB	T2-3	N0	M0	2-3	Üst, orta
	T1-2	N1	M0	HH	HH
IIIA	T1-2	N2	M0	HH	HH
	T3	N1	M0	HH	HH
	T4a	N0	M0	HH	HH
IIIB	T3	N2	M0	HH	HH
IIIC	T4a	N1-2	M0	HH	HH
	T4b	HH	M0	HH	HH
	HH	N3	M0	HH	HH
IV	HH	HH	M1	HH	HH

2.2.7.Prognoz

Özofagus kanseri genellikle ileri evrede tespit edildiğinden hastaların ilk başvurularında %75 oranında lenf nodu metastazı vardır ve bu hastalarda prognoz kötüdür (79,80).

Tümör mukozada sınırlı ise 5 yıllık sağkalım %90'dır, lenf nodu metastazı olmaksızın kas invazyonu var ise 5 yıllık sağkalım %47'dir. Lenf nodu metastazı varlığı intramural tümör boyutu ile orantılı olup tümör boyutu 5 cm'den büyük ise %90 lenf nodu metastazı tespit edilir (2,3,81). 5 cm veya daha küçük boyutlu tümörler %40 oranında rezektabl iken, 5 cm'den büyük tümörlerin metastaz olasılıklarından dolayı genellikle rezeksiyon şansı yoktur. Üst 1/3 özofagus kanserleri, alt 1/3 özofagus kanserlerine göre daha kötü seyirlidir (82,83).

Özofagus skuamöz hücreli karsinomda en önemli prognostik faktör tümör yaygınlığı olup yaygınlığın yanında tümörün histolojik derecesi ve üst orta lokalizasyondaki tümörlerin daha agresif seyretmesi nedeniyle tümör yerleşim yerinin de kriter olarak alındığı prognostik gruplama yapılır (77). Submukozayı aşan tümörler ilerlemiş özofagus kanseri kabul edilir. İnvazyonun submukozada sınırlı olduğu tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı %70 iken, muskularis propria invazyonu gösterenlerde bu oran %40-50, adventisya invazyonu olanlarda ise %25-30'lara düşer (84,85).

Özofagus adenokarsinomunda en önemli prognostik faktör TNM patolojik evresidir. Mukoza ve submukozada sınırlı tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı %80-100 iken, muskularis propria veya daha derine invazyon gösteren olgularda bu oran %10-20'ye düşer (86,87,88,89). Lenf düğümü metastazı ve metastatik lenf düğümü sayısı da sağkalımı azaltan faktörlerdendir (87,88,90,91). Bölgesel lenf nodüllerine metastaz %50-60 oranında görülür (88,89,92). Lenf nodüllerinde kapsül dışına tümör invazyonunun da kötü prognoza ilişkili olduğu tespit edilmiştir (93,94). Lenf düğümünde tek tek veya küçük tümör hücre kümeleri şeklinde gözlenen mikrometastazların sağkalımla ilişkisi tartışmalıdır (95,96). Tümör diferansiyasyonu, lenfovasküler - perinöral invazyon gibi histolojik özellikler, p27 kaybı, ERBB2 ve EGFR aşırı ekspresyonu gibi moleküler değişiklikler kötü prognozla ilişkilendirilmekte beraber bağımsız prognostik parametreler değildir (97). Submukoza invazyonlu

adenokanserli hastalarda 5 yıllık yaşam süresi %75 iken, adventisya tabakasına ulaşan hastalarda bu oran %14'tür. Ancak özofagus adenokanserlerine yönelik çalışmaların çoğunluğu tümör evresi ile ilişkili olmasına rağmen, çoğunda tümör derecesi tek başına prognoz göstergesi değildir (98).

2.2.8.Tedavi

Özofagus kanseri tedavisi zor bir hastalık olup yapılacak cerrahi girişime karar verirken bazı kriterler dikkate alınmalıdır. Bu kriterler; cerrahinin amacı (küratif, palyatif), tümör lokalizasyonu (üst, orta, alt özofagus), rekonstrüksiyon için kullanılacak organ (mide, jejunum, kolon), cerrahinin tek başına veya radyoterapi - kemoterapi ile kombine edilip edilmeyeceğidir (99).

Özofagus kanseri cerrahi tedavisinde uygulanan cerrahi teknikler Transtorakal özofajektomi (Ivor-Lewis yöntemi), Transhiatal özofajektomi (Orringer yöntemi) ve McKeown Ameliyatı (Üç evreli ameliyat)'dır. Geç tanı konan, ileri evre olup inoperabl kabul edilen hastalarda ise palyatif tedavi yöntemleri uygulanır.

Transtorakal özofajektomi (Ivor-Lewis yöntemi)'de aynı seansta laparotomi ve sağ torakotomi yapılır. Genellikle laparotomi yapıp operabiliteye engel olan yoğun çölyak lenf nodu tutulumu, karaciğer metastazı ve aortaya tümör invazyonu olup olmadığına bakılır. Mide sağ gastroepiploik arter korunarak serbestleştirilip bilateral vagotomi yapılır. Hiatus genişletilip jejunuma geçici beslenme katateri yerleştirilerek batın kapatılır. Hastaya çift lümenli endotrakeal tüp yerleştirilir. Sol lateral dekübit pozisyon verilip 4. veya 5. interkostal aralıklardan yapılan posterolateral torakotomi ile sağ toraksa girilir. Azigos veni kesilip bağlanır. Özofagus künt ve keskin diseksiyonla serbestleştirilip mide toraksa çekilir. Rezeksiyon tümörün yaklaşık 10 cm üstünden itibaren distalde kardial ve midenin küçük kurvaturunda dahil olacak şekilde gerçekleştirilir. Mide stapler'lar ile tüpleştirilir. Anastomoz sirküler stapler veya manuel teknikle gerçekleştirilebilir. Standart lenf nodu diseksiyonu yapılması için periözofajiyal, subkarinal, perigastrik ve çölyak aksın çevresindeki lenf nodları operasyon sırasında kolaylıkla diseke edilebilir (100,101).

Transhiatal özofajektomi (Orringer yöntemi)' de hasta supin pozisyonda baş sağı dönük yatırılıp karın, göğüs ve boyun hazırlanır. Önce laparotomi yapılır ve trianguler ligaman kesilerek karaciğerin sol lobu sağı çekilerek hiatal bölge açılır. Hiatusun peritoneal hattı ve hiatal halkanın anterior yüzündeki kaslar kesilir ve diyafragma kenarları serbestleştirilmiş olur. Özofagus kardiya seviyesinden kesilebilir ve mide tarafı suture edilir veya özofagus kesilmeden sol elle mediastene girilerek künt diseksiyonla bifürkasyo trakea hizasına kadar özofagus diseke edilir. Diseksiyon sırasında vagal trunkusların tespit edilmesi ve özofagus duvarından serbestleştirilmesi önemli olup bu atlanırsa, diseksiyon sırasında özofagusun traksiyonu rekürren siniri zedeleyebilir. Mide sağı gastroepiploik arter korunarak iskeletize edilir. Bu aşamadan sonra servikal aşamaya geçilir. Sol servikal girişim klavikulanın 2 cm üstünden, servikal cildin transvers kesisi ile yapılır. Özofagusu ortaya çıkarmak için omohiyoid kas kesilir, tiroidin sol lobu ve servikal damarlar ekarte edilir. Özofagus; komşu yapılardan, rekürren sinir ve servikotorasik çıkışa doğru posterior duvarın yaralanmamasına özen gösterilerek ayrılır. Sağı işaret parmağı ile özofagusla trakea arasında künt diseksiyonla üst torakal özofagusun diseksiyonu sağlanır. Hiatustan sol elle yapılan diseksiyonla ve torasik inletten parmakla diseksiyon ile özofagus serbestleştirdikten sonra iskeletize edilen mide posterior mediastenden boyuna çekilir. Eğer diseksiyon başlangıcında özofagus kesilmişse, mide kardiya rezeksiyonu karında gerçekleştirildikten sonra bir teyp bağlanarak boyuna çekilir ve boyunda anlatılan tekniğe uygun terminolateral anastomoz yapılır. Özofagogastrik anastomoz sonrası boyun ve batına dren yerleştirilip; boyun ve batın kapatılarak operasyon sonlandırılır (102).

McKeown Ameliyatı (Üç evreli ameliyat) transtorasik total özofajektomi, torasik lenfadenektomi ve servikal özofagogastrik anastomozu içeren yani transtorasik ve transhiatal yaklaşımların kombinasyonundan oluşan cerrahi yaklaşımdır. Bu teknik ile daha uzun bir özofagus rezeksiyonu ve boyunda anastomoz yapılabilirken; aynı zamanda hem üst abdominal hem de mediastinal lenfadenektomi imkanı sağlar. Genelde orta ve üst özofagus bölge lezyonlarında tercih edilir ancak herhangi bir lokalizasyondaki tümörde uygulanabilir. Cerrahi onkolojik prensiplere uygun olarak önce sağı torakotomi, sonra laparotomi daha sonra da servikal insizyona geçilir. Servikal anastomozda anastomoz kaçak tedavisinin daha kolay olması, reflü insidansının az olması, proksimal rezeksiyon sınırının geniş olması önemli avantajlarıdır (103,104).

Post-operatif komplikasyonlar

Özofagus kanserli hastaların postoperatif takibi yoğun bakımda yapılmalı, arterial kan gazları takibi, santral venöz basınç monitorizasyonu ve solunum terapisi uygulanmalıdır. Pulmoner komplikasyonlar ve anastomoz kaçakları en yaygın erken komplikasyonlardır. İleri yaş, diyabet, KOAH gibi kronik hastalık öyküsü, sigara hikayesi, kötü beslenme ve uzun operasyon süresi postop gelişebilecek pulmoner komplikasyon riskini artırır. Literatürde en yaygın ölüm sebebi respiratuar yetmezlik olarak bildirilmekte olup özofajektomiye izleyen pnömoni insidansı %2-57 arasında bildirilmektedir. Yarayeri enfeksiyonları, fistül, anastomoz darlıkları gibi komplikasyonlar da sık görülen komplikasyonlar arasındadır (2,3).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2015/289 sayılı karar ile izin alındı. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi kliniğinde Ocak 2003 ve Aralık 2014 tarihleri arasında özofagus kanseri nedeniyle tedavi olan 135 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Palyatif tedavi uygulanan ve preop tetkikler sonucunda unrezektabl olduğu kabul edilen 50 kişilik hasta grubu çalışmaya dahil edilmedi. Rezeksiyon uygulanan 85 hasta ile çalışmaya devam edildi.

Hastaların tümünün şikayet, semptom, özgeçmiş, soygeçmiş ve alışkanlıkları veri tabanına eklendi. Olguların tümüne 2 yönlü akciğer grafileri ve bilgisayarlı toraks ve üst batın tomografileri çektilirdi. Rutin laboratuvar tetkikleri, solunum fonksiyon testleri (SFT), elektokardiyografileri (EKG) değerlendirildi. SFT yapılamayanlara ve SFT'si düşük olan hastalara oda havasında arteriyal kan gazı bakıldı. Tüm olgulara Üst GIS endoskopinin yanında rutin olarak ÖMD çektilirdi. 2011 sonrası hastalarda PET BT görüntülemesi de tarama tetkiklerine dahil edildi. Tüm hastalar 6. ve 7. TNM evreleme sistemine göre değerlendirildi. Cinsiyet, yaş, alışkanlıklar, ek sistemik hastalıklar, ikinci malignite ve evresinin sağkalıma etkisi araştırıldı. Tam rezeksiyon tanımı rezeksiyon sınırlarında mikroskopik ve ya makroskopik tümör bulunmaması ve metastatik lenf nodu yokluğuna göre değerlendirildi.

Hastalar postoperatif ilk yıl 3 ayda bir, sonraki yıllar 6 ayda bir poliklinik kontrolüne çağrıldı. Kontrollerde hastalar şikayet ve fizik muayene bulguları, rutin laboratuvar değerleri, 2 yönlü akciğer grafileri, Toraks ve Batın Tomografileri ile değerlendirildi.

Hastaların takibi telefon ve MERNİS ile yapıldı. Tüm istatistiksel analiz SPSS for Windows 15.0 programı ile yapıldı. Veriler değerlendirilirken sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca (en küçük-en büyük), sayı (%) ile ifade edildi. Rezeksiyon sonrası sağkalım süresi Kaplan-Meier testi kullanılarak hesaplandı. Farklı değişkenler için sağkalım sürelerinin hesaplanmasında log rank (Mantel – cox) analiz testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Ocak 2003 ve Aralık 2014 tarihleri arasında özofagus kanseri tanısı ile rezeksiyon yapılan 85 hasta değerlendirildi.

Hastaların %57,6'sı (n=49) erkek, %42,4'ü (n=36) kadındı. Postoperatif ortalama yaşam süresi her iki cinsiyet için $44,46 \pm 6,71$ ay olarak hesaplandı. Kadınların postoperatif ortalama yaşam süresi $57,31 \pm 11,86$ ay iken, erkeklerin postoperatif ortalama yaşam süresi $33,42 \pm 6,60$ ay olarak hesaplandı. Cinsiyete göre sağkalım istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Hastalar en sık 50-70 yaş grubunda olup, ortalama yaş $53,93 \pm 11,72$ (21-76) yıl olarak hesaplandı. 60 yaş altında ortalama yaşam süresi $53,11 \pm 9,30$ ay iken, 60 yaş üstünde postoperatif ortalama yaşam süresi $28,13 \pm 7,50$ ay olarak hesaplandı. Yaşa göre sağkalım istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Hastalarımızın %95,3'ünde (n=81) başvuru şikayeti disfaji olup, %4,7'si (n=4) sadece dispeptik şikayetler nedeniyle doktora başvurmuştu. Disfaji ile başvuran hastalardan ; %25,8'inde (n=22) disfajiye ek kilo kaybı, %25,8'inde (n=22) disfajiye ek ağrı, %2,4'ünde (n=2) disfajiye ek ses kısıklığı, %41,3'ünde (n=35) sadece disfaji mevcuttu. (Tablo 10) Sadece disfajisi olanlarda postoperatif ortalama yaşam süresi $38,65 \pm 8,08$ ay iken, sadece dispeptik şikayetleri olan hastaların postoperatif ortalama yaşam süresi $18,50 \pm 7,66$ ay olarak hesaplandı. Semptomlara göre sağkalım istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 10: Hastalarda görülen semptomlar

Semptom	n=85	%
Disfaji	35	41,3
Kilo kaybı	22	25,8
Ağrı	22	25,8
Dispeptik şikayetler	4	4,7
Ses kısıklığı	2	2,4

Çalışma grubundaki hastaların %38,9'unda (n=33) özofagus kanseri dışında ek sistemik hastalık mevcuttu. (Tablo 11) Sistemik hastalığı olmayanlarda postoperatif ortalama yaşam süresi $51,06 \pm 8,96$ ay iken; postoperatif ortalama yaşam süresi hipertansiyonu olan hastalarda $43,55 \pm 16,40$ ay, diyabeti olanlarda $37,25 \pm 3,24$ ay, ülseri olanlarda $21,8 \pm 7,33$ ay, hipertansiyon ve diyabeti olanlarda $16,75 \pm 5,58$ ay, koroner arter hastalığı olanlarda $17 \pm 9,80$ ay, hipertansiyon diyabet ve koroner arter hastalığı olanlarda $10,50 \pm 4,50$ ay ve guatrı olan hastalarda $6,33 \pm 2,12$ ay olarak hesaplandı. Ek hastalık arttıkça sağkalım azalsa da özofagus kanseri açısından bu kronik hastalıkların varlığı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 11: Ek sistemik hastalıklar

Ek sistemik hastalıklar	n=85	%
Yok	52	61,2
Hipertansiyon (HT)	10	11,8
Diyabet (DM)	4	4,7
Koroner Arter Hastalığı (KAH)	5	5,9
Ülser	5	5,9
Guatr	3	3,5
HT + DM	4	4,7
HT + DM + KAH	2	2,4

Çalışma grubundaki hastaların %3,6'sında (n=3) özofagus kanseri dışında ek malignite mevcuttu. Ek malignite olarak 2 hastada larinks kanseri (%2,4), 1 hastada da meme kanseri (%1,2) mevcuttu. Ek malignitesi olan hastalara mevcut maligniteleri için tedavileri uygulanmıştı. Ek malignitesi olmayan hastalarda postoperatif ortalama yaşam süresi $45,47 \pm 6,95$ ay iken; larinks kanserli hastalarda postoperatif ortalama yaşam süresi $35 \pm 2,50$ ay, meme kanserli hastada postoperatif ortalama yaşam süresi 4 ay olarak hesaplandı. Ek maligniteye göre sağkalım istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Çalışma grubundaki hastaların %8,2'sinde (n=7) ailede özofagus kanseri dışı kanser öyküsü mevcut olup; kanser öyküsü olmayanlarda postoperatif ortalama yaşam süresi $45,58 \pm 7,40$ ay iken, ailede kanser öyküsü olanlarda postoperatif ortalama yaşam süresi $42,14 \pm 14,42$ ay olarak hesaplandı. Ailede kanser öyküsüne göre sağkalım istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Özofagus kanserinin etyolojik faktörleri arasında yer alan sigara ve sıcak çay öyküsü değerlendirildiğinde hastaların %28,2'sinde (n=24) sigara, % 16,5'unda (n=14) sıcak çay, %16,5'unda (n=14) hem sigara hem de sıcak çay içme öyküsü mevcuttu. Sigara veya sıcak çay içme öyküsü olmayanlarda postoperatif ortalama yaşam süresi $48,08 \pm 9,29$ ay iken, sigara ve sıcak çay içme öyküsü olanlarda $40,91 \pm 8,57$ ay olarak hesaplandı ve sağkalım istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Çalışma grubundaki hastaların %76,5'ine (n=65) skuamöz hücreli karsinom, %23,5'ine (n=20) adenokarsinom tanısı konuldu. (Tablo 12) Skuamöz hücreli karsinom tanılı hastaların postoperatif ortalama yaşam süresi $41,67 \pm 7,22$ ay iken, adenokarsinom tanılı hastaların postoperatif ortalama yaşam süresi $47,09 \pm 13,15$ ay olarak hesaplandı. (Tablo 13) Histopatolojik tanıya göre sağkalım istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 12: Histopatolojik tanımlar

Histopatolojik tanımlar	n=85	%
Skuamöz hücreli karsinom	65	76,5
Adenokarsinom	20	23,5

Tablo 13: Histopatolojik tanımlara göre sağkalım

Histopatolojik tanımlar	Postop ortalama yaşam süresi (ay)	1 yıllık sağkalım (%)	5 yıllık sağkalım (%)
Skuamöz hücreli karsinom	$41,67 \pm 7,22$	49	24
Adenokarsinom	$47,09 \pm 13,15$	60	32

Çalışma grubundaki hastalar tümör yerleşim yerine göre değerlendirildi. (Tablo 14) Adenokarsinom tanılı hastalarda orta toraks bölgesinde tümör yerleşimi olanlarda postoperatif ortalama yaşam süresi $37,50 \pm 10,96$ ay olarak hesaplanırken, alt toraks bölgesinde postoperatif ortalama yaşam süresi $44,72 \pm 13,43$ ay olarak hesaplandı. Adenokarsinom tanılı hastalarda hasta sayısı az olduğundan 5 yıllık sağkalım değeri hesaplanamadı. Skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalarda postoperatif sağkalım değerleri Tablo 15'deki gibi hesaplandı. Her iki histopatolojik tipte de yerleşim yerine göre sağkalım istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 14: Tümör yerleşim yeri

Tümör yerleşim yeri	Yerleşim Yeri	n=85	%
Skuamöz hücreli karsinom	Servikal	9	13,8
	Üst toraks	13	20,0
	Orta toraks	22	33,8
	Alt toraks	21	32,3
Adenokarsinom	Orta toraks	2	10,0
	Alt toraks	18	90,0

Tablo 15: Tümör yerleşim yerine göre skuamöz hücreli karsinomlularda sağkalım

Tümör yerleşim yeri	Postop ortalama yaşam süresi (ay)	1 yıllık sağkalım (%)	5 yıllık sağkalım (%)
Servikal	$29,55 \pm 13,43$	44	11
Üst toraks	$39,13 \pm 12,09$	53	28
Orta toraks	$40,49 \pm 11,26$	54	22
Alt toraks	$38,71 \pm 11,32$	43	28

Hastalara uygulanacak cerrahi tedavi yöntemine, tümörün yerleşim yerine göre karar verildi. Yapılan cerrahi tedavi yöntemleri Tablo 16’ da ve yaşam süresi ilişkisi Tablo 17’de gösterilmiştir. McKeown yöntemi uygulanan hastalarda postoperatif ortalama yaşam süresinin en yüksek olduğu görüldü. Cerrahi tedavi yöntemine göre sağkalım istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo 16: Cerrahi tedavi yöntemleri

Cerrahi tedavi yöntemi	n=85	%
Ivor Lewis	49	57,6
Orringer	17	20
Mc Keown	4	4,7
Özofajektomi+Larenjektomi	7	8,2
Laparotomi	8	9,4

Tablo 17: Cerrahi tedavi yöntemlerine göre sağkalım

Cerrahi tedavi yöntemi	Postop ortalama yaşam süresi (ay)	1 yıllık sağkalım (%)	5 yıllık sağkalım (%)
Ivor Lewis	53,65 ± 9,45	58	32
Orringer	29,63 ± 7,26	47	28
McKeown	57,50 ± 27,86	50	25
Özofajektomi+Larenjektomi	18,42 ± 7,54	42	0
Laparotomi	7,62 ± 2,54	25	0

Çalışma grubundaki hastalarda gelişen postoperatif komplikasyonlar Tablo 18’de ve yaşam süresi ilişkisi Tablo 19’da gösterilmiştir. Çalışmamızdaki hastalardan enfeksiyon gelişen 5 hastanın 4’ünde pulmoner enfeksiyon, 1’inde batın içi enfeksiyon gelişti. Fistül gelişen hastaların 2’si servikal anastomoz yapılan hastalar iken, diğer 2’si torakal anastomoz yapılan hastalardı. Reoperasyon yapılan 8 hastanın 4’ü anastomoz kaçağı nedeniyle yeniden opere edilirken, 2’si ileus, 2’si de uzamış hava kaçağı nedeniyle opere edildi. Çalışmamızdaki hastalarda komplikasyona göre sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 18: Hastalarda görülen komplikasyonlar

Komplikasyonlar	n=85	%
Yok	53	62,4
Fistül	4	4,7
Anastomoz darlık	11	12,9
Enfeksiyon	5	5,8
Herni	4	4,7
Reoperasyon	8	9,4

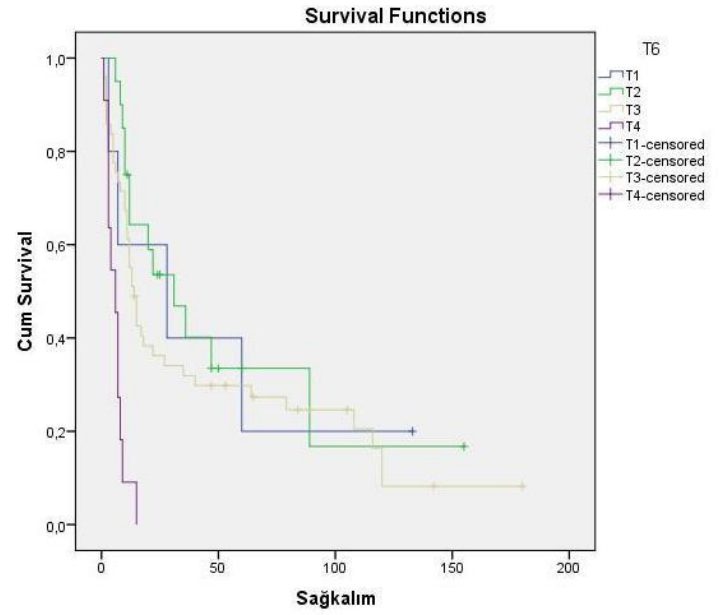
Tablo 19: Hastalarda görülen komplikasyonlara göre sağkalım

Rezeksiyon	Postop ortalama yaşam süresi (ay)	1 yıllık sağkalım (%)	5 yıllık sağkalım (%)
Yok	48,96 ± 8,49	51	32
Fistül	38,00 ± 27,55	50	25
Anastomoz darlık	20,39 ± 3,70	63	0
Enfeksiyon	11,20 ± 6,46	20	0
Herni	24,50 ± 10,18	75	0
Reopere	23,50 ± 8,48	50	0

Çalışma grubundaki hastalar Tümör derinliği (T) faktörünün sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi için 6. TNM evrelemesine göre değerlendirildi. 6. TNM evrelemesine göre T faktörü (Tablo 20) ve 6. TNM evrelemesine göre T faktörüne göre postoperatif ortalama yaşam süresi (Tablo 21) değerlendirildiğinde sağkalım istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). Tümör derinliği arttığında postoperatif ortalama yaşam süresi azalmaktadır.

Tablo 20: 6. TNM'ye göre T

6.TNM'ye göre T	n=85	%
T1	5	5,9
T2	20	23,5
T3	49	57,6
T4	11	12,9



Şekil 1: 6. TNM'de T'ye göre sağkalım

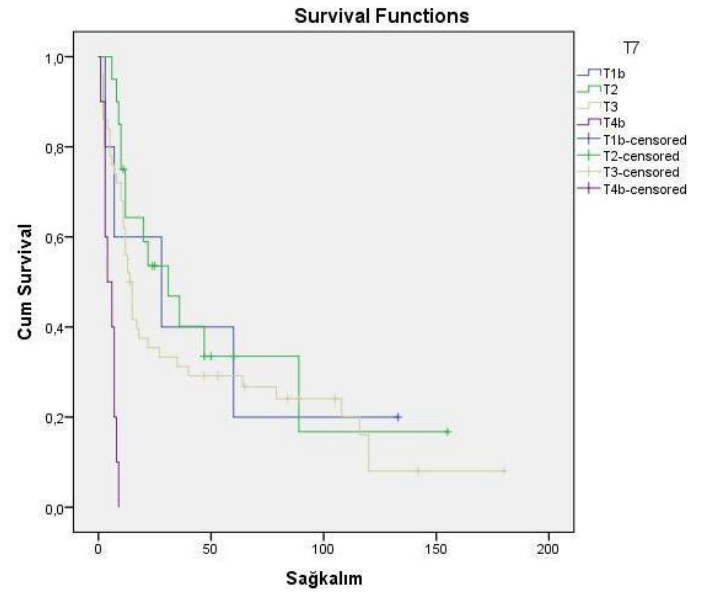
Tablo 21: 6. TNM'de T'ye göre sağkalım

6. TNM'ye göre T	Postop ortalama yaşam süresi (ay)	1 yıllık sağkalım (%)	5 yıllık sağkalım (%)
T1	46,20 ± 21,40	60	20
T2	54,16 ± 14,16	64	33
T3	45,56 ± 8,51	75	29
T4	6,00 ± 1,17	9	0

Çalışma grubundaki hastalar Tümör derinliği (T) faktörünün sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi için 7. TNM evrelemesine göre değerlendirildi. 7. TNM evrelemesine göre T faktörü (Tablo 22) ve 7. TNM evrelemesine göre T faktörüne göre postoperatif ortalama yaşam süresi (Tablo 23) değerlendirildiğinde sağkalım istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). Tümör derinliği arttığında postoperatif ortalama yaşam süresi azalmaktadır.

Tablo 22: 7. TNM'ye göre T

7.TNM'ye göre T	n=85	%
T1b	5	5,9
T2	20	23,5
T3	50	58,8
T4b	10	11,8



Şekil 2: 7. TNM'de T'ye göre sağkalım

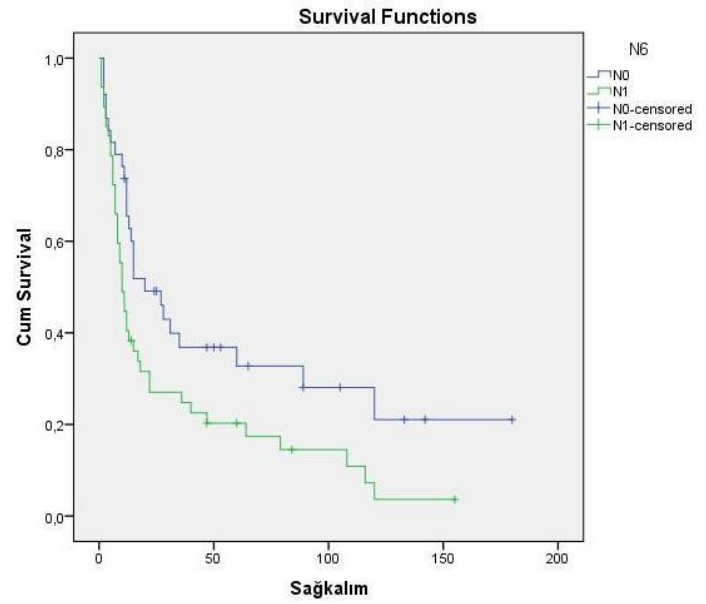
Tablo 23: 7. TNM'de T'ye göre sağkalım

7. TNM'ye göre T	Postop ortalama yaşam süresi (ay)	1 yıllık sağkalım (%)	5 yıllık sağkalım (%)
T1b	46,20 ± 21,40	60	20
T2	54,16 ± 14,16	64	33
T3	44,89 ± 8,35	56	29
T4b	5,1 ± 0,83	0	0

Çalışma grubundaki hastalar Lenf nodu tutulumu (N) faktörünün sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi için 6. TNM evrelemesine göre değerlendirildi. 6. TNM evrelemesine göre N faktörü (Tablo 24) ve 6. TNM evrelemesine göre N faktörüne göre postoperatif ortalama yaşam süresi (Tablo 25) değerlendirildiğinde lenf nodu tutulumu olmayanlarda postoperatif ortalama yaşam süresi belirgin olarak daha uzun olarak hesaplanıp, sağkalım istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo 24: 6. TNM'ye göre N

6. TNM'ye göre N	n=85	%
N0	38	44,7
N1	47	55,3



Şekil 3: 6. TNM'de N'ye göre sağkalım

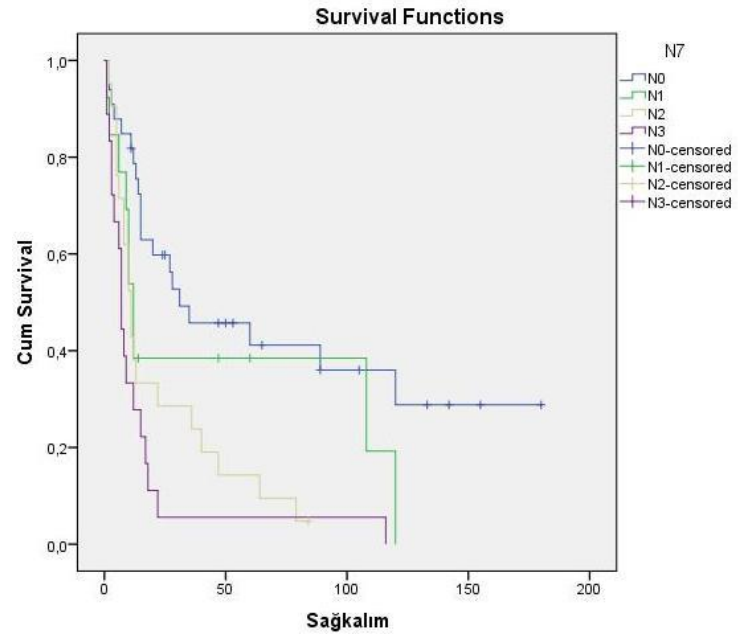
Tablo 25: 6. TNM'de N'ye göre sağkalım

6. TNM'ye göre N	Postop ortalama yaşam süresi (ay)	1 yıllık sağkalım (%)	5 yıllık sağkalım (%)
N0	61,43 ± 12,23	73	32
N1	31,28 ± 6,40	40	20

Çalışma grubundaki hastalar Lenf nodu tutulumu (N) faktörünün sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi için 7. TNM evrelemesine göre değerlendirildi. 7. TNM evrelemesine göre N faktörü (Tablo 26) ve 7. TNM evrelemesine göre N faktörüne göre postoperatif ortalama yaşam süresi (Tablo 27) değerlendirildiğinde yine lenf nodu tutulumu olmayanlarda postoperatif ortalama yaşam süresi belirgin olarak daha uzun olarak hesaplanıp, sağkalım istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$).

Tablo 26: 7. TNM'ye göre N

7. TNM'ye göre N	n=85	%
N0	33	38,8
N1	13	15,3
N2	21	24,7
N3	18	21,2



Şekil 4: 7. TNM'de N'ye göre sağkalım

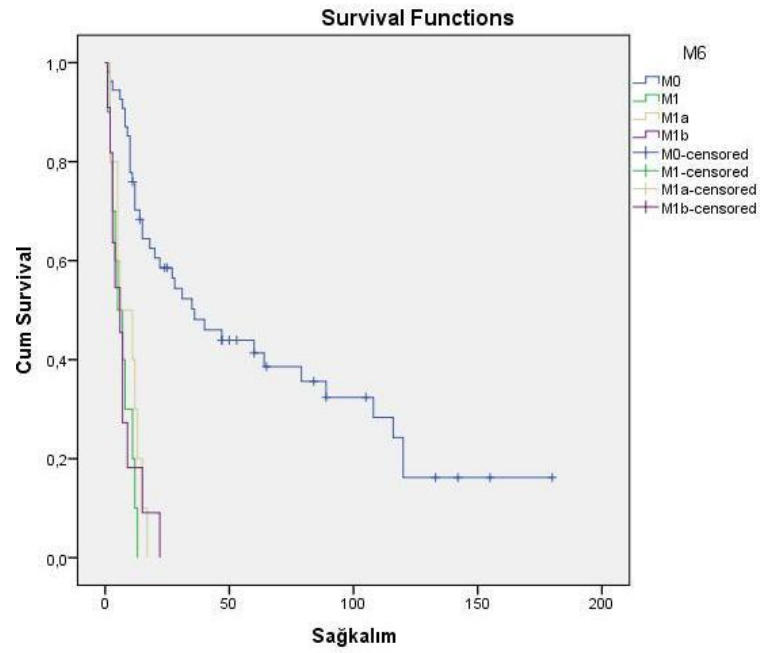
Tablo 27: 7. TNM'de N'ye göre sağkalım

7. TNM'ye göre N	Postop ortalama yaşam süresi (ay)	1 yıllık sağkalım (%)	5 yıllık sağkalım (%)
N0	76,21 ± 13,83	78	41
N1	48,61 ± 15,23	38	19
N2	22,90 ± 5,42	38	9
N3	14,33 ± 6,15	27	0

Çalışma grubundaki hastalar Metastaz (M) faktörünün sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi için 6. TNM evrelemesine göre değerlendirildi. 6. TNM evrelemesine göre M faktörü (Tablo 28) ve 6. TNM evrelemesine göre M faktörüne göre postoperatif ortalama yaşam süresi (Tablo 29) değerlendirildiğinde metastaz olmayanlarda postoperatif ortalama yaşam süresi belirgin olarak daha uzun bulunup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,01$).

Tablo 28: 6. TNM'ye göre M

6. TNM'ye göre M	n=85	%
M0	54	63,5
M1a	15	17,6
M1b	16	18,9



Şekil 5: 6. TNM'de M'ye göre sağkalım

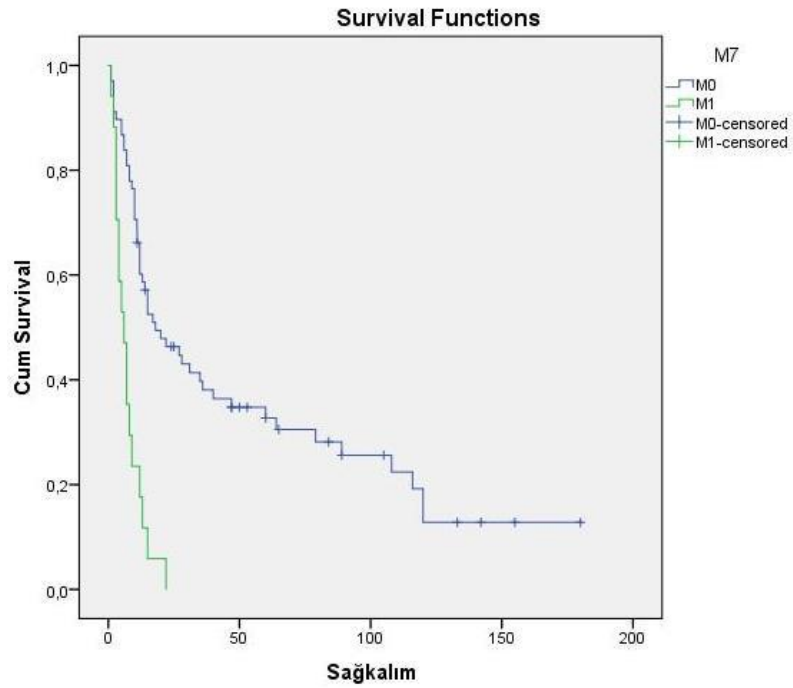
Tablo 29: 6. TNM'de M'ye göre sağkalım

6. TNM'ye göre M	Postop ortalama yaşam süresi (ay)	1 yıllık sağkalım (%)	5 yıllık sağkalım (%)
M0	66,03 ± 9,41	70	41
M1a	9,26 ± 1,19	26	0
M1b	5,87 ± 1,39	12	0

Çalışma grubundaki hastalar Metastaz (M) faktörünün sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi için 7. TNM evrelemesine göre değerlendirildi. 7. TNM evrelemesine göre M faktörü (Tablo 30) ve 7. TNM evrelemesine göre M faktörüne göre postoperatif ortalama yaşam süresi (Tablo 31) değerlendirildiğinde metastaz olmayanlarda postoperatif ortalama yaşam süresi belirgin olarak daha uzun bulunup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,01$).

Tablo 30: 7. TNM'ye göre M

7. TNM'ye göre M	n=85	%
M0	68	80
M1	17	20



Şekil 6: 7. TNM'de M'ye göre sağkalım

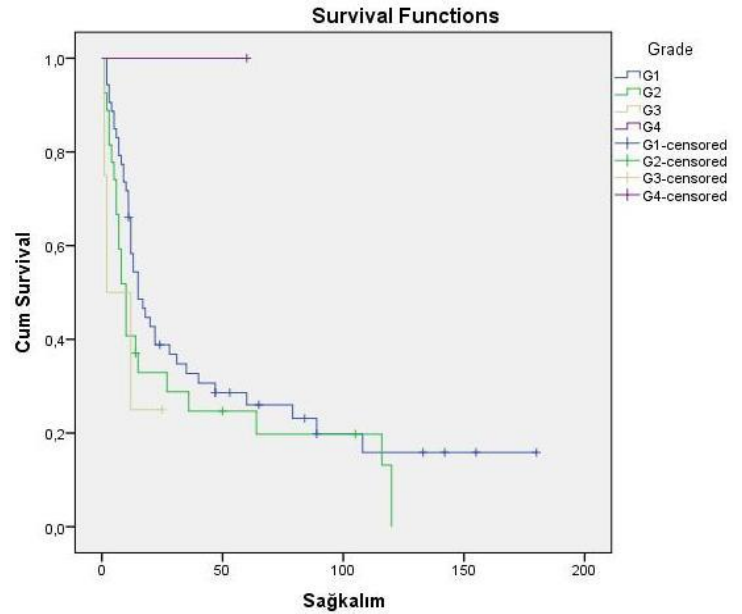
Tablo 31: 7. TNM'de M'ye göre sağkalım

7. TNM'ye göre M	Postop ortalama yaşam süresi (ay)	1 yıllık sağkalım (%)	5 yıllık sağkalım (%)
M0	53,88 ± 8,0	60	32
M1	7,29 ± 1,33	17	0

Çalışma grubundaki hastalar Grade (G) faktörünün sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi için 7. TNM evrelemesine göre değerlendirildi. 7. TNM evrelemesine göre G faktörü (Tablo 32) ve 7. TNM evrelemesine göre G faktörüne göre postoperatif ortalama yaşam süresi değerlendirildiğinde histolojik grade'e göre yaşam sürelerinde oluşan postoperatif ortalama yaşam süresi farklılıkları belirgin olarak daha uzun olmasına rağmen Grade 4 hasta sayısının az olmasından dolayı istatistiksel olarak hesaplanamamıştır.

Tablo 32: 7. TNM'ye göre grade

Histolojik Grade	n=85	%
İyi diferansiye	53	62,4
Orta diferansiye	27	31,8
Kötü diferansiye	4	4,7
Undiferansiye	1	1,1



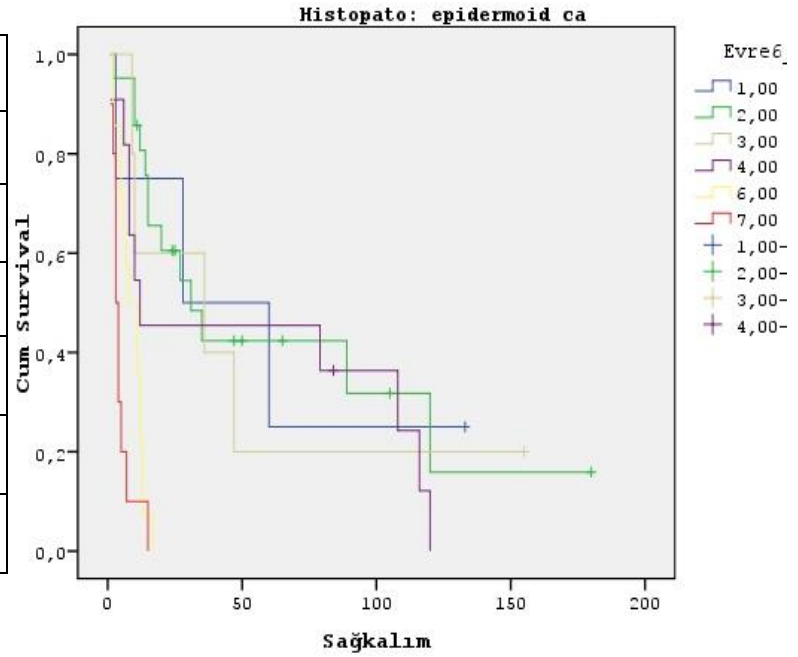
Şekil 7: 7. TNM'de grade'e göre sağkalım

Hastaların patolojik evreleri 6. ve 7. TNM'ye göre skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom ayrımı yapılarak evrenmiştir. Çünkü adenokarsinomun 7. TNM'ye göre evrenmesinde tümör yerleşim yeri dikkate alınmazken, skuamöz hücreli karsinomda tümör yerleşim yerine göre evre değişmektedir.

Çalışma grubundaki skuamöz hücreli karsinom tanımlı hastaların patolojik evrelerinin sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi için hastalar 6. TNM evrelemesine göre değerlendirildi. 6. TNM evrelemesine göre patolojik evreler (Tablo 33) ve 6. TNM evrelemesine göre patolojik evrelemeye göre postoperatif ortalama yaşam süresi (Tablo 34) değerlendirildiğinde evre arttıkça postoperatif ortalama yaşam süresinin belirgin olarak düştüğü bulunup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,01$).

Tablo 33: Skuamöz hücreli karsinomlularda 6. TNM'ye göre evre

6. TNM'ye göre Evre	n=65	%
I	4	6,1
IIA	21	32,3
IIB	5	7,6
III	11	17
IVA	14	21,6
IVB	10	15,4



Şekil 8: 6. TNM'de evreye göre sağkalım

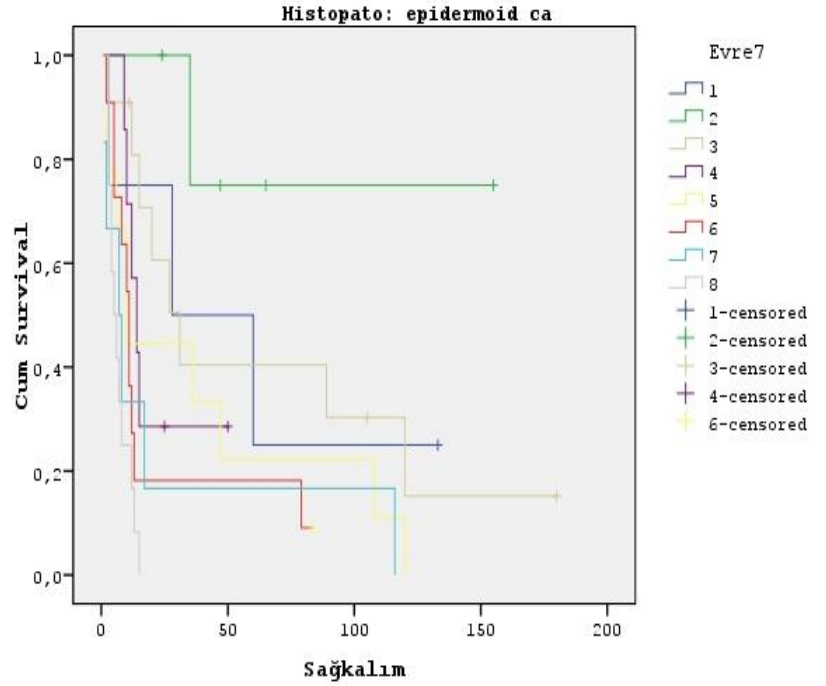
Tablo 34: Skuamöz hücreli karsinomlularda 6. TNM'de evreye göre sağkalım

6. TNM'ye göre Evre	Postop ortalama yaşam süresi (ay)	1 yıllık sağkalım (%)	5 yıllık sağkalım (%)
I	56,00 ± 24,41	75	25
IIA	67,57 ± 16,08	80	42
IIB	51,40 ± 24,08	60	20
III	52,97 ± 16,18	45	36
IVA	8,85 ± 1,20	21	0
IVB	4,70 ± 1,25	10	0

Skumöz hücreli karsinom tanımlı hastaların 7. TNM evrelemesine göre patolojik evreler (Tablo 35) ve 7. TNM evrelemesine göre patolojik evrelemeye göre postop ortalama yaşam süresi (Tablo 36) değerlendirildiğinde anlamlı fark tespit edildi ($p<0,01$).

Tablo 35: Skumöz hücreli karsinomlularda 7. TNM'ye göre evre

7. TNM'ye göre Evre	n=65	%
IA	4	6,2
IB	5	7,7
IIA	11	16,9
IIB	7	10,8
IIIA	9	13,8
IIIB	11	16,9
IIIC	6	9,2
IV	12	18,5



Şekil 9: 7. TNM'de evreye göre sağkalım

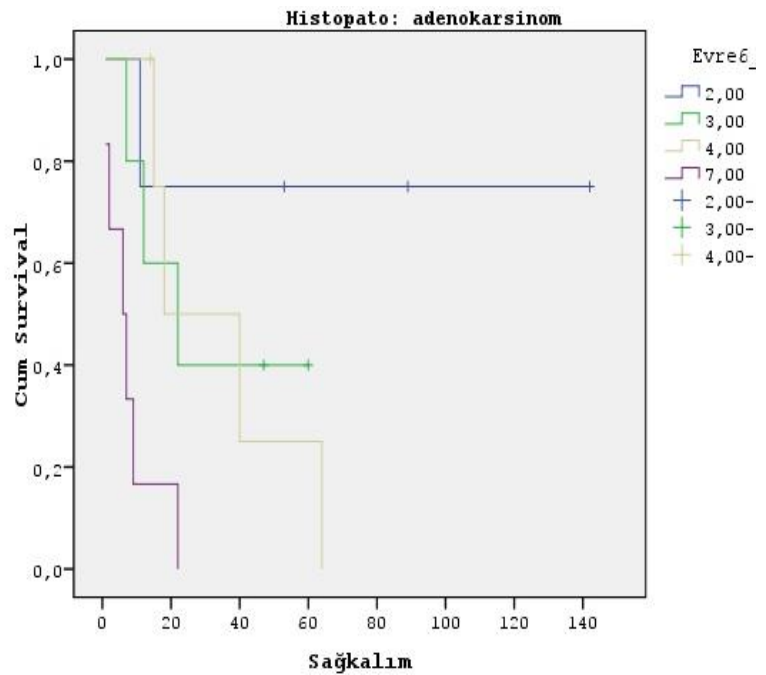
Tablo 36: Skumöz hücreli karsinomlularda 7. TNM'de evreye göre sağkalım

7. TNM'ye göre Evre	Postop ortalama yaşam süresi (ay)	1 yıllık sağkalım (%)	5 yıllık sağkalım (%)
IA	56,00 ± 24,41	75	25
IB	125 ± 25,98	-	75
IIA	65 ± 20,53	80	40
IIB	22,85 ± 6,52	57	28
IIIA	37,77 ± 15,35	44	22
IIIB	21,81 ± 8,54	27	18
IIIC	25,16 ± 18,31	33	16
IV	6,91 ± 1,22	16	0

Çalışma grubundaki adenokarsinom tanılı hastaların patolojik evrelerinin sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi için hastalar 6. TNM evrelemesine göre değerlendirildi. 6. TNM evrelemesine göre patolojik evreler (Tablo 37) ve 6. TNM evrelemesine göre patolojik evrelemeye göre postoperatif ortalama yaşam süresi (Tablo 38) değerlendirildiğinde evre arttıkça postoperatif ortalama yaşam süresinin belirgin olarak düştüğü ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$).

Tablo 37: Adenokarsinomlularda 6. TNM'ye göre evre

6. TNM'ye göre Evre	n=20	%
IIA	4	20
IIB	5	25
III	5	25
IVB	6	30



Şekil 10: 6. TNM'de evreye göre sağkalım

Tablo 38: Adenokarsinomlularda 6. TNM'de evreye göre sağkalım

6. TNM'ye göre Evre	Postop ortalama yaşam süresi (ay)	1 yıllık sağkalım (%)	5 yıllık sağkalım (%)
IIA	109,25 ± 28,36	75	50
IIB	32,20 ± 10,37	60	40
III	34,25 ± 11,37	75	25
IVB	7,83 ± 3,09	16	0

Çalışma grubundaki adenokarsinom tanılı hastaların patolojik evrelerinin sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi için hastalar 7. TNM evrelemesine göre değerlendirildi. 7. TNM evrelemesine göre patolojik evreler (Tablo 39) ve 7. TNM evrelemesine göre patolojik evrelemeye göre postoperatif ortalama yaşam süresi (Tablo 40) değerlendirildiğinde evre arttıkça postoperatif ortalama yaşam süresinin belirgin olarak düştüğü görülmekle beraber hasta sayısının az olduğu gruplarda istatistiksel olarak hesaplanamamıştır.

Tablo 39: Adenokarsinomlularda 7. TNM'ye göre evre

7. TNM'ye göre Evre	n=20	%
II B	9	45
III A	1	5
III B	1	5
III C	5	25
IV	4	20

Tablo 40: Adenokarsinomlularda 7. TNM'de evreye göre sağkalım

7. TNM'ye göre Evre	Postop ortalama yaşam süresi (ay)	1 yıllık sağkalım (%)	5 yıllık sağkalım (%)
II B	92,39 ± 21,81	88	50
III A	22 ± 0	-	-
III B	40 ± 0	-	-
III C	11,6 ± 2,29	40	20
IV	4,75 ± 1,93	0	0

5. TARTIŞMA

Kanser tedavisinde evrelendirmenin doğru yapılması, doğru tedavi protokolünü, doğru tedavi ise başarılı sonuçlar elde edilmesini sağlar. Günümüzde özofagus kanserlerinin evrelendirmesinde tümör invazyon derinliği (T), lenf nodu tutulumu (N) ve sistemik metastaz (M) durumuna göre yapılan TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. 1953 yılında Pierre Denoix tarafından primer kanserin büyüklüğü (T), bölgesel lenf nodu tutulumu (N) ve metastaz varlığı (M) prognozda etkili parametreler olarak tanımlandı. Bundan sonra, ilk TNM sınıflaması 1968 yılında International Union Against Cancer (UICC) tarafından yayınlandı. Özofagus kanserinde en uzun sağkalıma sahip olgular erken evrede yakalanmış ve cerrahi tedavi uygulanmış olgulardır. Özofagus kanseri morbidite ve mortalite oranının yüksekliği nedeniyle her zaman korkulan bir tümör tipi olmuştur. Son yıllarda tomografi ve endoskopiye ek olarak EUS ve PET CT kullanımı metastatik olguların tespitinde ve doğru evreleme üzerinde büyük katkı sağlamıştır.

Manzoni ve ark. 116 özofagus adenokanser hastasında yaptıkları çalışmada ileri yaş, erkek cinsiyet, tutulan lenf nodu sayısının fazlalığının negatif prognostik faktörler olduğunu ortaya koydular (105). Bizim çalışmamızda da postoperatif ortalama yaşam süresi kadınlarda $57,31 \pm 11,86$ ay, erkeklerde $33,42 \pm 6,60$ ay, 60 yaş altında $53,11 \pm 9,30$ ay, 60 yaş üstünde $28,13 \pm 7,50$ ay, skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalarda $41,67 \pm 7,22$ ay iken, adenokarsinom tanılı hastalarda $47,09 \pm 13,15$ ay olarak bulundu. Farklar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da literatüre benzer sağkalım süreleri tespit edildi.

Rice ve ark. çalışmalarında daha önceki evreleme sistemlerinin TNM kriterleri esas alınarak anatomik T, N ve M değerlendirilmesi ile kanser biyolojisi ve elde edilen bilgiler açısından yetersiz kaldığını; özofagus kanser evrelemesinde anatomik kriterlerin yanında anatomik olmayan verilerin de değerlendirilmesinin sağkalım ve prognoz açısından öneme sahip olduğunu vurguladılar. Çalışmada dokunun biyolojik aktivitesinin (histolojik grade), özellikle özofagogastrik bileşke tümörlerinde olmak üzere lokalizasyonun ve histopatolojik hücre tipinin değerlendirilmesinin sağkalım süresinin belirlenmesinde daha doğru sonuçlara ulaştıracağını vurgulamışlardır (106).

Özofagus kanseri evrelendirilmesinde T faktörü açısından; T insitu yüksek grade displaziye dönüştürülerek tüm noninvaziv epitelyum lezyonları evrelemeye dahil edilmiş, 6. evrelemede T1 olan hastalar, 7. evrelemede muskularis mukoza veya lamina propriaya invaze ise T1a, submukozadaysa T1b'ye ayrılmış, T4 tümörler plevra perikard diyafragma gibi rezektabl invazyonlarda T4a; aorta, ana vasküler yapılar, trakeobronşial sistem gibi unrezektabl invazyonlarda T4b olarak sınıflandırılmıştır. 6. TNM'de T4 dolayısıyla Evre III ve IV olan tümörler, 7. TNM'de T4a ise Evre IIIA-Evre IIIC ve Evre IV'e, T4b ise Evre IIIC ve Evre IV'e yer değiştirdi. Çalışmamızda T faktörüne göre 6. evrelemede T1 olan hastaların hepsinin 7. evrelemede T1b'ye ve dolayısıyla 6. TNM'ye göre T1 olan 5 hastanın (46,20 ± 21,40 ay) 7. TNM'ye göre T1b (46,20 ± 21,40 ay), T4 olan 11 hastanın (6,00 ± 1,17 ay) 10'unun T4b (5,1 ± 0,83 ay), 1 tanesinin T3 olduğu görülüp 7. TNM'de T kriterinde meydana gelen T1a - T1b ve T4a - T4b değişikliklerinin hasta sayısında fark oluşturmadığı dolayısıyla sağkalımlarının aynı kaldığı görüldü. 6. evrelemede Evre I olan hastaların hepsinin 7. evrelemede de Evre IA'da kalması aynı sağkalıma (56,00 ± 24,41 ay) sahip olmasına sebep oldu. Dolayısıyla 6. evrelemede sağkalım Evre IVA: 8,11 ± 1,76 ay ve Evre IVB: 6,40 ± 2,27 ay iken 7. evrelemede sağkalım Evre IIIC: 25,16 ± 18,31 ay ve Evre IV: 6,91 ± 1,22 ay olarak hesaplandı. Literatüre uygun olarak T kriteri arttıkça sağkalımın azaldığı ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Elde ettiğimiz sonuçlar ışığında 6. ve 7. evrelemeler karşılaştırıldığında evreleme sisteminde tümörün invazyon derinliğini gösteren T kriterinde meydana gelen değişikliklerin sağkalım süresi üzerinde yeterli etkisi olmadığı görüldü.

T2-3 N0M0 hastalarda ise T'ye göre sağkalımın aynı kaldığı ancak, genel evrelemede hastaların 6. evrelemede Evre IIA iken, 7. evrelemede adenokarsinomlu hastalarda grade'e göre, skuamöz hücreli karsinomlu hastalarda ise grade ve tümör yerleşim yerine göre evresinin değiştiği görüldü. Erken evre kanserlerde artan histolojik grade azalan sağkalımla ilişkilidir. Adenokarsinom için Evre I ve IIA kanserlerde G1 (iyi) ve G2 (orta) diferansiyasyon G3 (az) diferansiyasyona göre daha önemlidir. Skuamöz hücreli karsinom için G1, G2, G3 ayrımı yine Evre I ve II kanserler için önemlidir. Tümör lokalizasyonuna göre (üst-orta-alt torasik) 6. evrelemede T2 - T3 tümörler, 7. evrelemede alt toraksta yerleşiyorsa genel evrelemede bir evre geriye yer değiştirirken, orta ve üst bölge tümörlerinde evre değişmez. T kriterine göre sağkalım

açısından 6. ve 7. TNM’de fark yokken grade ve yerleşim yerine göre hastaların evreleri değişir.

Kim ve ark. çalışmalarında 202 rezekte adenokarsinom hastasını monotonisite (evre arttıkça sağkalımın düşmesi), farklı evreler arasındaki farklı sağkalım değerleri ve homojenite (aynı evredeki hastalarda homojen sağkalım değerlerinin varlığı) açısından araştırmıştır. 7. TNM sistemine ait değerlendirmelerde evrenin ilerlemesi ile sağkalım oranlarının düştüğü, sadece evre IIA’nın IA ve IB’ye göre ileri evre olmasına rağmen daha iyi sağkalım değerleri göstermesinin de tümörün histolojik grade’ine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Her ne kadar G3’ün G1 ve G2’ye göre daha düşük sağkalım değerlerine sahip olduğunu değerlendirmelerine rağmen 7. evreleme sistemine göre histolojik grade farklılıklarının istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığını ortaya koymuşlardır (107). Bizim çalışmamızda da tümör lokalizasyonuna göre; 6. TNM’de Evre IIA olan 21 olgunun sağkalım değerleri ($67,57 \pm 16,08$ ay) 7. TNM’de hesaplandığında, 11 hastanın Evre IIA’da kalması nedeniyle benzer sağkalım değerlerine ($65 \pm 20,53$ ay) sahip olduğu, 5 hastanın Evre IB’ye yer değiştirdiği dolayısıyla sağkalımının ($125 \pm 25,98$ ay) arttığı, Evre IIA olan 5 hastanın Evre IIB’ye yer değiştirdiği ve sağkalımının ($22,85 \pm 6,52$ ay) azaldığı görüldü. Çalışmamızda histolojik grade ve kanser lokalizasyonu ile elde edilen evreye göre sağkalım benzer çalışmalarda olduğu gibi literatüre göre karşıtlık gösteriyordu (108,109,110). Çalışmamızda histolojik grade’in sağkalım üzerindeki etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Evre IIA hastaların sağkalımının ($65 \pm 20,53$ ay) Evre IA hastaların sağkalımından ($56 \pm 24,41$ ay) daha fazla olduğu görüldü. Evre IB’deki hastaların sağkalımının genel yüksekliği istatistiksel değerlendirme için yeterli veri sayısının sağlanamamasına bağlanabilir. Çalışmamızda Kim ve ark. sonuçlarına benzer şekilde monotonisite, homojenite ve evrelere göre farklı sağkalım bulunmuştur (107). Literatürdeki benzer çalışmalarda da histolojik grade ve tümör lokalizasyonu anlamlı sağkalım faktörleri olarak kabul edilmemiştir (108,111,112). Histolojik grade ve tümör lokalizasyonunun prognoza etkisinin değerlendirilmesi için ileri incelemeler gerekmektedir.

Çalışmamızda tümör yerleşim yerine göre skuamöz hücreli karsinomlularda sağkalım süresi sırasıyla orta toraks, üst toraks, alt toraks ve servikal yerleşim olarak kısalmıştır. En kısa postoperatif sağkalım süresi servikal yerleşimde görüldü ($29,55 \pm$

13,43 ay). Bir yıllık sağkalım değerleri birbirine yakın süreler gösterirken 5 yıllık sağkalım yine servikal yerleşimde en düşük olarak bulundu. Servikal bölge ve alt toraks yerleşimli skuamöz hücreli karsinomlarda diğer yerleşim yerine göre daha kısa süreli sağkalım değerlerinin bu bölgelerde yakın yerleşimli lenf nodu varlığı ve sayısının daha fazla olması ile açıklanabilir. Doki ve ark. üst, orta ve alt torasik özofagus skuamöz hücreli karsinomlarının benzer 5-10 yıllık sağkalım değerleri olduğunu göstermiştir (113). Birçok çalışma tümör distale gittikçe sağkalımın arttığını gösterse de bu çalışmalar alt uç ve gastroözofajiyal bileşkedeki adenokarsinomları da dahil ettiğinden torasik skuamöz karsinomlu hastalarda lokalizasyonun sağkalıma etkisini yansıtmaz (90,110). Kanser lokalizasyonuna göre sonuçlar anlamlı bulunmamıştır (90,109,114).

Rice ve ark. 4627 özofajektomi uygulanan özofagus kanseri hastasını değerlendirdikleri çalışmada, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom olgularının 7. evrelemeye göre 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranlarını birbirine çok yakın bulmuştur. Skuamöz hücreli karsinomlarda Evre IIIC için 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla %15 ve %10-15, IIIB için %15-20 ve %15, IIIA için %25 ve %20, IIB için %40 ve %30-35, IIA için %50-55 ve %45-40, IB için %60-65 ve %50, IA için %70 ve %55-60, Evre 0 için %70 ve %55 olarak kaydedilmiştir. Adenokarsinomlarda ise evre IIIC için 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla %15 ve %10-15, IIIB için %15-20 ve %15, IIIA için %25 ve %20, IIB için %40 ve %30, IIA için %50 ve %35-40, IB için %60-65 ve %50-55, IA için %75-80 ve %65, Evre 0 için %80-85 ve %75 bulunmuştur. Bu çalışmada skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom Evre III (C,B,A) - II (A,B) ve IB sağkalım oranları yaklaşık değerler gösterirken özofagus adenokarsinomlarında evreleme kriterlerine uygun olarak Evre IA ve Evre 0 için 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları skuamöz hücreli tipe göre daha yüksek değerlerde bulunmuştur. Skuamöz hücreli karsinomlarda farklı olarak Evre IA hem 5 yıllık, hem de 10 yıllık sağkalım oranları açısından Evre 0'a göre daha yüksek değerlere sahiptir (106). Bizim çalışmamızda da adenokarsinomlarda (%23,5) sağkalım oranları yüksekti. Çalışmamızda tümör hücre tipine göre sağkalım adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom olarak sırasıyla $47,09 \pm 13,15$ ay ve $41,67 \pm 7,22$ ay olarak bulundu.

Hsu ve ark. 392 özofagus kanserli hastayı değerlendirdikleri çalışmada 6. ve 7. evrelemeyi karşılaştırdılar. Evre I grubunda olan 42 hasta yeni evrelemeye göre

gruplandığında 11 kişi Evre IA ve 31 kişi Evre IB olacak şekilde dağıldı. 6. evrelemede sağkalım 70 ay olarak hesaplanırken yeni evrelemede IA grubunda 122 ay, IB grubunda 70 ay olduğunu bildirdiler. Evre IIA'da 122 hasta tekrar evrelendiğinde 7 hasta IB, 29 hasta IIA, 86 hasta IIB olarak değerlendirildi. Evresi yükselen 86 hastanın sağkalımı 33 ay olarak hesaplanırken evresi düşen 7 hastanın sağkalımı 70 ay olarak bildirildi. En geniş hasta dağılımı Evre IV hastalarda görülüp; 74 hasta yeni evrelemeye göre gruplandığında 9 hasta IIB, 19 hasta IIIA, 20 hasta IIIB, 26 hasta IIIC ve 9 hasta Evre IV olarak değerlendirildi (108).

7. evrelemede rejonel lenf nodu tanımı yeniden yapılarak servikal ve çölyak lenf nodları da paraözofajiyal lenf nodu tanımına dahil edilmiştir. 6. evrelemede çölyak ve benzeri bölgesel olmayan, metastaz kabul edilen lenf nodları M1a olarak değerlendirilirken; 7. evrelemede metastatik lenf nodu sayısına göre N1, N2, N3 olarak belirlendi. Böylece 6. evrelemede lenf nodu metastazına göre Evre IVA kabul edilen tümörler, 7. evrelemede N1 ve N2 olgular Evre IIB, IIIA, IIIB, IIIC'ye, N3 olan olgular Evre IIIC'ye geriledi. Lenf nodu tutulumu ve sayısı ile birlikte değerlendirme sayesinde hastaların sağkalımları daha hassas olarak değerlendirilebildi. Retrospektif çalışmalar da tutulan lenf nodu sayısının değerlendirilmesinin, lenf nodu tutulumunu var veya yok diye sınıflandırmaktan daha iyi bir kriter olduğunu göstermiştir (115,116). Lenf nodu tutulumuna göre 6. TNM sistemi 7. TNM sistemi ile karşılaştırıldığında 6. evreye ait ileri evreler 7. evreleme sisteminde daha düşük evreye denk geldiği için sağkalım süreleri de beklenen sürelerden daha uzun bulunmuştur. 7. TNM'de elde edilen sağkalım süreleri gerçeğe daha yakın değerler olarak bulunmuştur. Çalışmamızda 6. TNM'de bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu nedeniyle Evre IVA kabul edilen 12 hastanın sağkalımı ($8,11 \pm 1,76$ ay) 7. TNM'de: 1'i Evre IIB ($22,85 \pm 6,52$ ay), 1'i Evre IIIA ($37,77 \pm 15,35$ ay), 6'sı Evre IIIB ($21,81 \pm 8,54$ ay), 4'ü de Evre IIIC ($25,16 \pm 18,31$ ay) olarak hesaplandı. Çalışmamızda elde ettiğimiz değerler literatür ile uyumlu olup 7. evrelemeye ait N kriterinin sağkalım değerlerinde daha etkili olduğu düşünülmektedir. Talsma ve ark. tarafından yapılan çalışmada 6. TNM sisteminde çölyak lenf nodu tutulumunun metastaz kabul edilmesi nedeniyle Evre 4 olan 64 hastanın 56'sının; 7. evrelemede 6'sının Evre IIB, 15'inin Evre IIIA, 19'unun Evre IIIB ve 16'sının Evre IIIC olduğu görüldü. Sağkalım değerleri hesaplandığında 7. TNM evrelemesinin hastaların sağkalım değerlerini daha doğru yansıttığı görüldü (117).

6. evrelemede hastalar sadece N0 ve N1 olarak değerlendirildiğinden 6. TNM'deki N1 hasta grubu içindeki hastalar arasında sağkalım farkı gözlemlenemediğinden 7. evreleme N faktörü açısından daha anlamlı sağkalım değerleri elde edilmesini sağlar. 6. TNM'de Evre III ve Evre IV hastaların sağkalımları benzer değerlerdedir. Bunun sebebi 6. TNM'de çölyak vb nodal metastazlı Evre IV kabul edilen hastaların aslında 7. TNM'de olduğu gibi Evre III'e dahil olan hastalarla benzer sağkalım değerlerine sahip olması olabilir. 7. evrelemede farklı evreler için daha iyi ayırt edilmiş evre sağkalım değerleri tespit edilmiştir (112). 6. evrelemede Kaplan-Meier analizleri Evre IIB, III ve IV'de benzer sağkalım eğrileri göstermektedir. 6. TNM'ye göre nonrejyonel lenf nodu metastazlarına göre Evre IV kabul edilen ancak 7. TNM'ye göre Evre IIB ve III olan hastalar benzer sağkalım eğrilerinin oluşmasına sebep oluyordu. 7. evrelemede Evre IIA ile IIB ve Evre IIIB ile IIIC benzer sağkalım eğrilerine sahiptir. Ama 8 evre değil de 4 major evre olarak değerlendirildiğinde Kaplan-Meier Evre I'den IV'e kadar sağkalım açısından iyi bir dağılım sağlar (108).

Xu ve ark. patolojik lenf nodlarının varlığının ve sayısının hem 6. hem de 7. evreleme sisteminde en önemli kriter olduğunu bildirdiler (118). Manzoni ve ark. bu kriterler içinde tutulan lenf nodu sayısının en önemli prognostik faktör olduğunu ve sayının eşit olduğu durumlarda da tutulan lenf nodunun lokalizasyonunun prognozu belirlemede önem kazandığını, nod tutulumu varlığında tümör derinliğinin sağkalım değerlendirmesi açısından önemini kaybettiğini vurgulamışlardır (105).

N2 ve N3 hastaların benzer sağkalım göstermesi nedeniyle Evre IIIB (T3N2M0) ve Evre IIIC hastaların benzer sağkalım göstermeleri şaşırtıcı değildir. 7. evrelemede en önemli rol lenf nodu değerlendirmesine aittir. İyi lenf nodu diseksiyonu ve patolojik inceleme lenf nodu evrelemede oluşabilecek karışıklıkları önlemeye yarar (108). N0 ve N1 hastalar arasında sağkalım oranları açısından geniş fark olduğu tespit edildi. Bu durum N1 hastalara aslında yetersiz lenf nodu örnekleme nedeniyle N2 veya N3 hasta grubunun da dahil olabileceğini ve bu yüzden iki grup arasında geniş farklı sağkalım değerleri elde edilebileceğini düşündürdü (117). Peyre ve ark. tarafından yapılan bir çalışma, örneklenen lenf nodu sayısının sağkalım açısından anlamlı olması için en az 23 rejyonel lenf nodu örnekleme gerektiğini bildirmiştir (119). WECC T1 için en az 10 lenf nodu T2 için 20, T3 ve T4 için 30 ve daha fazla lenf nodu örnekleme doğru sonuç sağlayacağını belirtmiştir (120). N0 hastalarda bu etki olmadığından çıkarılan

lenf nodu sayısı anlamlı sağkalım değer farkı oluşturmaz (117).

Özofagus kanserinde lenf nodu tutulumu en önemli prognostik faktördür (111,121). N faktörü 7. evrelemeye göre yeniden değerlendirildiğinde N0'ın N1 ve N2'den daha iyi sağkalımı olduğu, N1 ve N2'nin sağkalımlarının birbirine benzer olup N3'e yakın değerlerde olduğu görüldü. N faktörünün N0, N1-2, N3 şeklinde gruplara ayrılabilceği belirtildi (112). 7. evrelemede benzer sağkalımlar tespit edilen N1 ve N2 için araştırmacılar farklı cutoff değerleri aramaya başladı. Örneğın Korst ve ark. N'i N0, N1'i 1-3 lenf nodu, N2'yi 3'den fazla lenf nodu olarak incelerken, Baba ve ark. cut off değerini 5 lenf nodu olarak hesaplayarak gruplandırılmasını önerdi (83,122). 7. evreleme 6. evrelemeden daha iyi lenf nodu sağkalım değerleri elde etmiş olsa da, Yam ve ark. 3 gruba ayrılarak yani N0, N1 (1-6), N2 (7 ve daha fazla) olarak değerlendirildiğinde daha sağlıklı değerler elde edilebileceğini önermişlerdir (112).

7. evrelemede M faktörü yeniden tanımlandı Servikal ve çölyak lenf nodları rejyonel lenf nodları kabul edilerek Evre IV hastaların Evre III'e geçiş yaptığı görüldü. 6. TNM'de evrelemede M1a'ların N faktörü ile değiştiği ve evresinin gerileyip sağkalımının arttığı izlenirken M1b yani diğer uzak metastazların 7. evrelemede de M1 kabul edilmesi nedeniyle evresinin değişmeyip Evre 4 hastaların sağkalımıyla uyumlu olduğu görüldü. 6. evrelemeye ait Evre IVB hastaların sağkalım değeri $6,40 \pm 2,27$ ay iken 7. evrelemede Evre IV hastaların sağkalım değeri $6,40 \pm 2,27$ ay olarak bulundu. Mevcut sonuçlar non rejyonel lenf nodlarının M1a ve M1b halinde değerlendirilmesinin gereksiz olduğunu, sadece uzak metastaza sahip hastaların Evre IV hasta olarak değerlendirilmesi gerektiğini gösterdi.

Evre IV iken erken Evre III hastalara dönüşen hastaların sağkalımları da Evre III hastalara benzer oldu. Bu hastalar 6. TNM'de inoperabl hasta iken 7. TNM'de rezeksiyon veya neoadjuvan tedavi hastası haline geldiler (123). Uzak metastaz hastalar ise yine inoperabl kabul edildi (112).

Mehta ve ark. özofagus kanserli 243 hastada 6. ve 7. evreleme sisteminin prognoz ve sağkalım açısından güvenilirliğini değerlendirdiler. Hem 6. evreleme için hem de 7. evreleme sistemi için TNM sınıflamasının önemini ortaya koydular. 7. evreleme sisteminde yer alan değişiklilerin tedavi seçimi, prognoz ve sağkalım değerlerini ortaya koymada daha doğru değerler verdiğini, TNM sınıflaması kötüye doğru gittikçe ve tutulan nod sayısının atmasıyla sağkalımın da düşük yüzdelere sahip

olduğunu bulmuşlardır (124). Hsu ve ark. ile Gaur ve ark. da sağkalım değerleri açısından 7. evreleme sisteminin daha iyi bir model olduğunu doğruladı (108,125).

Çalışmamızda 6. ve 7. evrelemeye göre yaptığımız değerlendirmede, özofagus skuamöz hücreli karsinomlar, T durumu, grade, tümör lokalizasyonu, lenf nodu metastazı ve uzak metastaza göre değerlendirildiğinde; T ve M değişiklikleri ile meydana gelen evre değişikliklerinin benzer sağkalım değerlerine sahip olduğu, N faktöründeki değişiklikler ile meydana gelen evre değişikliklerinin ise evre azalmasıyla birlikte sağkalım süresini uzattığı görüldü. Grade ve tümör lokalizasyonunun da sağkalım açısından etkin kriterler olmadığı tespit edildi.

Sonuç olarak 7. evrelemede nonanatomik kanser kriterleri dikkate alındı. Tümörün histopatolojisi, lokalizasyonu ve grade'i evrelemeye dahil edilerek hastaların yaşam kalitesini arttırmak amaçlandı. 7. evreleme sistemi ile 6. evreleme sisteminin birçok değer açısından benzerlikler gösterdiği düşünülmektedir. Herşeye rağmen 7. evreleme sisteminin bir önceki evreleme sisteminden homojenite monotonisite ve ayırt edebilme açısından daha iyi olduğu düşünülmektedir (108). 7. evreleme sisteminin tedavi protokolünü belirlemede, prognoz ve sağkalımı oransal ve doğru tahmin edilebilir değerlerle ortaya koymada daha başarılı olduğunu, 7. evreleme sisteminde tutulan lenf nodu varlığının yanında tutulan lenf nodu sayısının da değerlendirilmesinin bu oranların daha doğru sonuçlar vermesinde etkili olan önemli bir kriter olduğunu tespit ettik. Kanser evrelemesi dinamik bir olgu olup kanser biyolojisi daha iyi algılandıkça evreleme sistemlerinin yenilenmesi gerekecektir.

6. SONUÇLAR

1. Özofagus kanserli kadın hastalarda sağkalım süresi erkeklere göre daha uzun bulunmuştur.
2. 60 yaş ve üzeri hastalarda sağkalım süresi 60 yaş altı hastalara göre daha düşüktür.
3. Adenokarsinomlu hastalarda sağkalım süresi, skuamöz hücreli karsinomlu hastalara göre daha uzun bulunmuştur.
4. Tümör derinliği arttıkça sağkalım süresi azalmaktadır.
5. Lenf nodu tutulumu ve sayısı arttıkça sağkalım azalmaktadır.
6. 7. TNM evrelemesi ile lenf nodu tutulumu yanında tutulan lenf nodu sayısının sağkalım süresini değerlendirmede daha değerli olduğu bulunmuştur.
7. Metastaz görülmeyen hastalarda sağkalım süresi daha uzundur.
8. 7. TNM sisteminde tümör derinliğinden çok tutulan lenf nodu ve sayısının sağkalım süresini etkilediği görülmüştür.
9. 7. TNM sisteminde değerlendirilmeye başlanan histolojik grade sağkalım süresi üzerinde etkili bulunmamıştır.
10. Evre II'ye ait sağkalım sürelerinin Evre I'den daha uzun olduğu bulunmuştur.
11. 6. evreleme sistemi ile karşılaştırıldığında 7. evreleme sisteminin sağkalım açısından daha efektif bir evrelemeye olanak sağladığı görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Çelik MR. Özofagus kanserinde semptom ve Klinik bulgular. Toraks derneği, Toraks Cerrahi Bülteni Mart 2013 Özofagus Kanseri-1 Özel sayısı, 2013; 11-14.
2. Ökten İ. Özofagus kanserleri. Ökten İ. Editör, Göğüs Cerrahisi. 1.Baskı, Ankara, Sim Matbaacılık Ltd. Şti. 2003; 1247-1308.
3. Başoğlu A. Özofagus Kanseri ve Cerrahi Tedavisi. Yüksel M, Başoğlu A. Editör, Özofagus Hastalıklarının Tıbbi ve Cerrahi Tedavisi, 1. Baskı, İstanbul, Bilmedya Grup. 2002; 229-253.
4. Tahara E; Genetic Alterations in Human Gastrointestinal Cancers. The Application to Molecular Diagnosis. Cancer 1995; 75:1410-7.
5. Compton CC, Byrd Dr, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK. AJCC Cancer Staging Atlas: A Companion to the Seventh Editions of The AJCC Cancer Staging Manual and Handbook [Greene, AJCC Cancer Staging Atlas]. August 9, 2012 ISBN-13: 978-1461420798
6. Yüksel M, Akgül AG. Özofagus Embriyoloji - Damarlanma - İnervasyon - Anatomi. Yüksel M, Başoğlu A. Editör, Özofagus Hastalıklarının Tıbbi ve Cerrahi Tedavisi, 1. Baskı, İstanbul, Bilmedya Grup. 2002; 1-20.
7. Baysungur V. Özofagusun Gelişimi Anatomi ve Fizyolojisi. Yüksel M, Balcı AE. Editör, Göğüs Cerrahisi. 2. Baskı, İstanbul, Nobel Kitabevi. 2015; 875-881.
8. Patti MG, Gantert W, Way LW. Surgery of the esophagus - Anatomy and physiology. Surg Clin North Am 1997; 77:959-70.
9. DeNardi FG, Riddell R H. The normal esophagus. J. Surg Pathol 1991;15:296-309.
10. Ergüney S. Özofagus vw Özofagogastrik Bileşke. Ergüney S. Editör, AJCC Kanser Evreleme Atlası, 1. Baskı, İstanbul, Nobel Kitabevi. 2013; 128-142.
11. Hagen JA, DeMeester TR. Anatomy of the esophagus. In: Shields TW, Locicero J, Ponn RB, Rusch VW eds. General Thoracic Surgery. Sixth edition, volume 3. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 1885-93.
12. Skandalakis LI, Skandalakis JE, Skandalakis PN. Surgical Anatomy and Technique: A pocket manual. Third edition. New York: Springer; 2009.
13. Cook IJ, Dodds WJ, Dantas RO, Massey B, Kern MK, Lang IM, Brasseur JG, Hogan WJ. Opening mechanisms of the human upper esophageal sphincter. AM, J Physiol 1989; 257:748-59.

14. Mukhopadhyay AK, Weisbrodt NW. Neural organisation of esophageal peristalsis: role of vagus nerve. *Gastroenterology* 1975; 68: 444-7.
15. Williams LP, Warwick R, Dyson M, Bannister HL. *Grays Anatomy*. Thirty-Seventh Edition, Edinburgh, London Melbourne and Newyork, 1989; 1331-1333.
16. Liebermann - Meffert D. Anatomical basis for the approach and extent of surgical treatment of esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2001;14:81-4.
17. Refaely Y, Krasna MJ. Lymphatic drainage of the Esophagus. In Shields TW, Locicero J, Ponn RB, Rusch VW eds. *General Thoracic Surgery*. Sixth edition, volume 3. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 1894-902.
18. Oze I, Matsuo K, Ito H, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. Research group for the development and evaluation of cancer prevention strategies in Japan, 2012. Cigarette smoking and esophageal cancer risk: An evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2012;42: 63-73.
19. Mao WM, Zheng WH, Ling ZQ. Epidemiologic risk factors for esophageal cancer development. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:2461-6.
20. Lung ML, Chan WC, Zong YS, et al. P53 mutational spectrum of esophageal carcinomas from five different geographical locales in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:277-284.
21. Yu Y, Taylor PR, Li JY, et al. Retrospective cohort study of risk factors for esophageal cancer in Linxian, People's Republic of China. *Cancer Causes Control* 1993;4:195-202.
22. Stein HJ, Siewert JR. Barrett's esophagus: pathogenesis, epidemiology, functional abnormalities, malignant degeneration and surgical management. *Dysphagia* 1993;8:276-288.
23. Hongo M, Nagasaki Y, Shoji T. Epidemiology of esophageal cancer: Orient to Occident. Effects of chronology, geography and ethnicity. *J. Gastroen. Hepatol.* 2009;24:729-735.
24. Memik F, Gülten M ve Nak SG. Etiological role of diet, smoking and drinking habits of patients with esophageal carcinoma in Turkey. *J Environment Pathol, Toxicol and Oncol* 1992;11:197-200.

25. Türkdoğan MK, Akman N, Tuncer İ, Uygan i, Kösem M, Özel S, Kara K, Bozkurt S ve Memik F. Epidemiological aspects of endemic upper gastrointestinal cancers in Eastern Turkey. *Hepato-Gastroenterology* 2005;52:496-500.
26. Şengül A. Özofagus Kanserinin Epidemiyolojisi, *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2012;29:203-208.
27. Wu AH, Wan P and Bernstein L. A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body size and risk of adenocarcinoma of the stomach and esophagus. *Cancer Causes Control* 2001;12:721-32.
28. Bosetti C, Gallus S, Garevello W and Vecchia CL. Smoking cessation and the risk of oesophageal cancer; An overview of published studies. *Oral Oncology* 2006;42; 10:957-964.
29. Blot WJ, McLaughlin JK. The changing epidemiology of esophageal cancer. *Semin Oncol.* 1999;26:2-8.
30. Blot WJ. Esophageal cancer trends and risk factors. *Semin Oncol* 1994; 21:403-410
31. İkedo G, İsaji S, Bas BC, Watanabe M, Kawarada Y. Prognostic significance of biologic factors in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1999;86:1396-1405.
32. Moutesano R, Holistein M and Bainaut P. Genetic alterations in esophageal cancers and their relevance to etiology and pathogenesis: a review. *Int J Cancer* 1996;69:225-235.
33. Başoğlu A, Çapan A, Karaoğlanoğlu N, Başoğlu M, Demirel M, Eroğlu A, Varoğlu E. Özofajektomi Yapılan Total Vagotomili Hastalarda Piloromiyotominin Mide Boşalımına Etkisi. *GKDC Dergisi* 1998;6:64-70.
34. Risk JM, Mills HS, Garde J, Dunn JR, Evans KE, Hollstein M and Field JK. The tylosis esophageal cancer (TOC) locus: more than just a familial cancer gene. *Dis Esophagus* 1999;12:173-6.
35. Ellis A, Field JK, Field EA, Friedman PS; Freyer A, Howard P, Leigh IM, Risk J and Show JM. Tylosis associated with carcinoma of the oesophagus and oral leukoplakia in a large Liverpool family a review of six generations. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;30B:102-12.
36. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology.* 1996;110:614-621.

37. Cameron AJ, Kamath PS, Carpenter HC. Barrett's esophagus: The prevalence of short and long segments in reflux patients. *Gastroenterology*. 1995;108, 65.
38. Drewitz DJ, Sampliner RE, Garewal HS. The incidence of Adenocarcinoma in Barrett's esophagus: A prospective study of 170 patients followed 4.8 years. *Am. J. Gastroenterol*. 1997;92:212-215.
39. Ye W, Held M, Lagergren J, Nyren O, McLaughlin JK, Blot WJ. Helicobacter pylori infection and gastric atrophy: Risk of adenocarcinoma and squamous-cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *J. Natl. Cancer I*. 2004;96:388-396.
40. Yu MC, Garabrant DH, Peter JM, Mack TM. Tobacco, alcohol, diet, occupation, and carcinoma of the esophagus. *Cancer Res*. 1988;48:3843-3848.
41. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. *J. Clin. Oncol*. 2001;19:1358-1362.
42. Peters JH, DeMeester TR. Esophagus and diaphragmatic hernia. Ed: Schwartz SI, Shires TG, Spencer FC et al. *Principles of Surgery*. 7th Ed. McGraw-Hill, 1999; 1081-1180.
43. Lee RB, Miller JJ. Esophagectomy for cancer. *Surg Clin North* 1997;77:1169-1196.
44. Krevseky B. Tumors of the esophagus. In: Haubrich SW, Schaffner F, Berk EJ, eds. *Bockus Gastroenterology*. Philadelphia, Pennsylvania 1991; 534-557.
45. Tüney D. Tanısal işlemler. Yüksel M, Başoğlu A. Editör, Özofagus Hastalıklarının Tıbbi ve Cerrahi Tedavisi, 1. Baskı, İstanbul, Bilmedya Grup. 2002; 21-46.
46. Gore RM, Yaghami Y, Ghahremani GG. Radiologic evaluation of the esophagus. In Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW eds. *General Thoracic surgery*, Sixth edition, volume 2. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 1939-1955.
47. Levine MS, Rubesin SE. Diseases of the Esophagus: Diagnosis with Esophagography. *Radiology* 2005;237:414-427.
48. Drudi FM, Trippa F, Cassone F, et al. Esophagogram and CT vs endoscopic and surgical specimens in the diagnosis of esophageal carcinoma. *Radiol Med (Torino)* 2002;103:344-52.
49. Riedel M, Stein HJ, Mounyam L, et al. Predictors of tracheobronchial invasion of suprabifurcal oesophageal cancer. *Respiration* 2000;67:630-637.

50. Iyer RB, Silverman PM, Tamm EP, Dunnington JS, DuBrow RA. Diagnosis, Staging, and Follow-Up of Esophageal Cancer. *AJR*, 2003;181:785-793.
51. Wu LF, Wang BZ, Feng JL, et al. Preoperative TN staging of esophageal cancer. Comparison of miniprobe ultrasonography, spiral CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2003;9:219-24.
52. Türkyılmaz A. Diagnostic techniques in esophageal Cancer. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2012;29:209-214.
53. Balzarini L, Potepan P, Musumeci RN. Diagnosis and staging of esophageal carcinoma by magnetic resonance imaging. In: Meyers MA, ed. *Neoplasms of the Digestive tract: Imaging, staging, and management*. Philadelphia, Lippincott-Raven. 1998; 49-59.
54. Uzun Ç. Özofagus Kanserinde Radyoloji. *Toraks derneği, Toraks Cerrahi Bülteni Mart 2013 Özofagus Kanseri-1 Özel sayısı*, 2013; 15-25.
55. Kato H, Takita J, Miyazaki T, et al. Correlation of 18-F- fluorodeoxyglucose [FDG] accumulation with glucose transporter [Glut-I] expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2003;23:3263-72.
56. Luketich JD, Friedman DM, Weigel TL, et al. Evaluation of distant metastases in esophageal cancer: 100 consecutive positron emission tomography scans. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1133-6.
57. Himeno S, Yasuda S, Shimada H, et al. Evaluation of esophageal cancer by positron emission tomography. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:340-346.
58. Kato H, Kuwano H, Nakajima M, et al. Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. *Cancer* 2002;94:921-928.
59. Brucher BL, Weber W, Bauer M, et al. Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. *Ann Oncol* 2001;233:300-309.
60. Flamen P, Van Cutsem E, Lerut A, et al. Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2002;13:361-368.
61. Puli SR, Reddy JB, Bechtold MI, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and

- systematic review. *World J Gastroenterol* 2008;14:1479-1490.
62. Rosch T. Endosonographic staging of esophageal cancer: A review of literature results. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995;5:537-47.
63. Catalano MF, Alcocer E, Chak A, et al. Evaluation of metastatic celiac axis lymph nodes in patients with esophageal carcinoma: accuracy of EUS. *Gastrointest Endosc* 1999;50:352-6.
64. Bhutani MS, Hawes RH, Hoffman BJ. A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fineneedle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest Endosc* 1997;45:474-479.
65. Cho JW. The Role of Endoscopic Ultrasonography in T Staging: Early Gastric Cancer and Esophageal Cancer. *Clin Endosc* 2013;46:239-242.
66. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al. Intergroup esophageal study: Comparison of radiotherapy (RT) to radiochemotherapy combination: A phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1991;10:135.
67. Inoue H, Rey J, Lightdale C Lugol chromoendoscopy for esophageal squamous cell cancer. *Endoscopy* 2001;33:75-79.
68. Bektaş A. Tanısal işlemler. Yüksel M, Başoğlu A. Editör, Özofagus Hastalıklarının Tıbbi ve Cerrahi Tedavisi, 1. Baskı, İstanbul, Bilmedya Grup. 2002; 47-58.
69. Hamilton SR, Aaltonen LA, ed. *World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System*. Third edition, Lyon, IARC Press. 2000; 10-26.
70. Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, et al. Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg* 2000;232:225-232.
71. Ökten İ. Özofagus rezeksiyonlarında mide kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*. 2007;3:82-92.
72. Türkyılmaz A, Eroglu A, Aydın Y, Karaoglanoglu N. The relationship of serum CEA and CA 19-9 levels to liver metastasis and pancreatic invasion in esophageal cancer. *Turk J Med Sci* 2009;39:895-899.
73. Bergmann M, Charnas RM. Tracheobronchial rests in the esophagus; their relation to some benign structures and certain types of cancer of the esophagus. *J Thorac*

- Surg, 1958;35:97-104.
74. Oskaluk C. Esophagus. Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, editors. *Modern Surgical Pathology*. Philadelphia, Saunders, 2003; 631-667.
 75. Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. Continuing climb in rates of esophageal adenocarcinoma: an update. *JAMA*. 1993;270:1320.
 76. Arıbaş OK, Metin B. Özofagus Kanserinde Tanı ve Evreleme. Yüksel M, Balcı AE. Editör, *Göğüs Cerrahisi*. 2. Baskı, İstanbul, Nobel Kitabevi. 2015; 941-948.
 77. Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A eds. *AJCC Cancer staging Manual*. New York, Springer. 2009.
 78. Esophagus. In: *American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed, New York, Springer. 2002; 91-8.
 79. Bains MS, Shiels TW. Squamous cell carcinoma of the esophagus. Shields TW, et al. In: *General Thoracic Surgery*. Fourth edition, USA, Williams and Wilkins, PA, 1994; 163-165.
 80. Li H, Yao SC. Surgical treatment for carcinoma of the esophagus in Chinese language publications. *British J Surgery*. 1997;84:855-857.
 81. Bains MS, Shiels TW. Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. In Shields TW, Locicero J, Ponn RB, eds. *General Thoracic Surgery*. 5th edition, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 1905-1933.
 82. Rice TW, Zuccaro G, Adelstein DJ, Rybicki LA, Blackstore EH, Goldblum J. Esophageal carcinoma: depth of tumor invasion is predictive of regional lymph node status. *Ann Thorac. Surg*. 1998;65:787-792.
 83. Korst R, Rusch VW, Venkatranom E, Bains M, Burt M, Downey RJ, Ginsberg RJ. Proposed revision of the staging classification for esophageal cancer. *J Thorac. Cardiovasc*. 1998;115:660-670.
 84. Tajima Y, Nakanishi Y, Ochiai A, et al. Histopathologic findings predicting lymph node metastasis and prognosis of patients with superficial esophageal carcinoma: Analysis of 240 surgically resected tumours. *Cancer* 2000;88:1285-1293.
 85. Sarbia M, Bittinger F, Porschen R, et al. Prognostic value of histopathologic parameters of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 1995;76:922-927.
 86. Van Sandick JW, Van Lanschot JJ, Ten Kate FJ, et al. Pathology of early invasive

- adenocarcinoma of the esophagus or esophagogastric junction: Implications for therapeutic decision making. *Cancer* 2000;88:2429-2437.
87. Paraf F, Flejou JF, Pignon JP, et al. Surgical pathology of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus: Analysis of 67 cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19:183-191.
 88. Torres C, Turner JR, Wang HH, et al. Pathologic prognostic factors in Barrett's associated adenocarcinoma: A follow-up study of 96 patients. *Cancer* 1999;85:520-528.
 89. Rice TW, Blackstone EH, Goldblum JR, et al. Superficial adenocarcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:1077-1090.
 90. Eloubeidi MA, Desmond R, Arguedas MR, et al. Prognostic factors for the survival of patients with esophageal carcinoma in the U.S: The importance of tumor length and lymph node status. *Cancer* 2002;95:1434-1443.
 91. Gu Y, Swisher SG, Ajani JA, et al. The number of lymph nodes with metastasis predicts survival in patients with esophageal or esophagogastric junction adenocarcinoma who receive preoperative chemoradiation. *Cancer* 2006;106:1017-1025.
 92. Siewert JR, Stein HJ, Feith M, et al. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: Lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg* 2001;234:360-367.
 93. Lerut T, Coosemans W, Decker G, et al. Extracapsular lymph node involvement is negative prognostic factor in T3 adenocarcinoma of the distal esophagus and gastroesophageal junction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1121-1128.
 94. Lagarde SM, Ten Kate FJ, de Boer DJ, et al. Extracapsular lymph node involvement in node positive patients with adenocarcinoma of the distal esophagus or gastroesophageal junction. *Am J Surg Pathol* 2006;30:171-176.
 95. Glickman IN, Torres C, Wang HH, et al. The prognostic significance of lymph node micrometastasis in patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 1999;85: 769-778.
 96. Izbicki JR, Hosch SB, Pichlmeier U, et al. Prognostic value of immunohistochemically identifiable tumor cells in lymph nodes of patients with completely resected esophageal cancer. *N Engl J Med* 1997;337:1188-1194.

97. Lin J, Beer DG. Molecular biology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004;31:476-486.
98. Nichols GL, Kelsen DP. Small cell carcinoma of the esophagus. The Memorial Hospital experience 1970 to 1987. *Cancer*. 1989;64:1531-1533.
99. Ridell RH. Early detection of neoplasia of the esophagus and gastroesophageal junction. *Am. J. Gastr.* 1996;91:853-830.
100. Mathisen DJ, Grillo HC, Wilkins EW, Moncure AC, Hilgenberg AD. Transthoracicesophagectomy: a safe approach to carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1988;45:137-143.
101. King RM, Pairolero PC, Trastek VF, Payne WS, Bernatz PE. Ivor Lewis esophagogastrectomy for carcinoma of the esophagus: early and late functional results. *Ann Thorac Surg* 1987;44:119-122.
102. Siewert JR, Hölscher AH, Horvarth ÖP. Transmediastinale ösophagectomie. *Langenbecks Arch Chir* 1986;367:203-13.
103. Swanson SJ, Batirel HF, Bueno R, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Allred E, Mentzer SJ, Sugarbaker DJ. Transthoracic esophagectomy with radical mediastinal and abdominal lymph node dissection and cervical esophagogastrotomy for esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1918-1924.
104. Swanson SJ, Sugarbaker DJ. The three-hole esophagectomy. The Brigham and Women's Hospital approach (modified McKeown technique). *Chest Surg Clin N Am* 2000;10:531-552.
105. Manzoni G, Pedrazzani C, Verlato G, et al. Comparison of old and new TNM systems for nodal staging in adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction. *British Journal of Surgery* 2004;91:296-303.
106. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Esophagus and Esophagogastric Junction. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1721-1724.
107. Kim HI, Cheong JH, Song KJ, et al. Staging of Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction: Comparison of AJCC 6th and 7th Gastric and 7th Esophageal Staging Systems. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2713-2720.
108. Hsu PK, Wu YC, Chou TY, et al. Comparison of the 6th and 7th editions of the American Joint Committee on Cancer Tumor-Node-Metastasis staging system in

- patients with resected esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:1024-31.
109. Altorki NK, Zhou XK, Stiles B, et al. Total number of resected lymph nodes predicts survival in esophageal cancer. *Ann Surg.* 2008;248:221-6.
110. Bogoevski D, Onken F, Koenig A, et al. Is it time for a new TNM classification in esophageal carcinoma? *Ann Surg.* 2008;247:633-41.
111. Roder JD, Busch R, Stein HJ, Fink U, Siewert JR. Ratio of invaded to removed lymph nodes as a predictor of survival in squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg* 1994;81:410-3.
112. Yam PC, Tong D, Law S. Comparisons of Sixth and Seventh Edition of the American Joint Cancer Committee Staging Systems for Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21:583-588.
113. Doki Y, Ishikawa O, Takachi K, et al. Association of the primary tumor location with the site of tumor recurrence after curative resection of thoracic esophageal carcinoma. *World J Surg.* 2005;29:700-7.
114. Rice TW, Rusch VW, Apperson-Hansen C, et al. Worldwide esophageal cancer collaboration. *Dis Esophagus.* 2009;22:1-8.
115. Thompson SK, Ruszkiewicz AR, Jamieson GG, et al. Improving the accuracy of TNM staging in esophageal cancer: a pathological review of resected specimens. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:3447-58.
116. Kato H, Tachimori Y, Watanabe H, Iizuka T. Evaluation of the new (1987) TNM classification for thoracic esophageal tumors. *Int J Cancer.* 1993;53:220-3.
117. Talsma K, Hagen P, Grotenhuis BA, et al. Comparison of the 6th and 7th Editions of the UICC-AJCC TNM Classification for Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2142-48.
118. Xu Y, Jiang Y, Yu X. Analysis of new N-category on prognosis of oesophageal cancer with positive lymph nodes in a Chinese population. *Radiol Oncol* 2013;47(1):63-70.
119. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, et al. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an interational study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg.* 2008;248:549-56.
120. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg.* 2010;251:46-50. (4/20)

121. Rizk N, Venkatraman E, Park B, Flores R, Bains MS, Rusch V. The prognostic importance of the number of involved lymph nodes in esophageal cancer: implications for revisions of the American Joint Committee on Cancer staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:1374-81.
122. Baba M, Aikou T, Yoshinaka H, Natsugoe S, Fukumoto T, Shimazu H, et al. Long-term results of subtotal esophagectomy with three-field lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus. *Ann Surg.* 1994;219:310–6. (2/19)
123. Tong DK, Kwong DL, Law S, Wong KH, Wong J. Cervical nodal metastasis from intrathoracic esophageal squamous cell carcinoma is not necessarily an incurable disease. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:1638-45. (2/6)
124. Mehta SP, Jose P, Mirza A, et al. Comparison of the prognostic value of the 6th and 7th editions of the Union for International Cancer Control TNM staging system in patients with lower esophageal cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery. *Diseases of the Esophagus* 2013;26:182-188.
125. Gaur P, Hofstetter WL, Bekele BN, et al. Comparison between established and the Worldwide Esophageal Cancer Collaboration staging systems. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:1797-803, 1804 e1791-3. (4/9)

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Mehmet Gökhan PİRZİRENLİ

Doğum Yeri: Ankara

Doğum Tarihi: 07-09-1978

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

- Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi 1996-2003
- Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı 2005-2009
- Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı 2009-2015

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

- Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı 2005-2009
- Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı 2009-2015

E-posta: mgpy@hotmail.com