



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÖZEĞAGUS KANSER TANILI HASTALARDA PROGNOZU ETKİLEYEN
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Vedat GÜNSEL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR 2021



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÖZEĞAGUS KANSER TANILI HASTALARDA PROGNOZU ETKİLEYEN
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Vedat GÜNSEL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi ZUHAT URAKÇI

DİYARBAKIR 2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLolar.....	v
ŞEKİLLER.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Özefagusun Embriyolojik Gelişimi ve Histolojik Yapısı	3
2.2. Anatomi.....	4
2.3. Epidemiyoloji	6
2.4. Etyolojik Faktörler.....	7
2.4.1. Skuamöz Hücreli Karsinom.....	7
2.4.1. Adenokarsinom.....	9
2.5. Klinik	10
2.6. Tanı.....	11
2.6.1. Baryumlu Özefagus Grafisi	11
2.6.2. Bilgisayarlı Tomografi	11
2.6.3. Pozitron Emisyon Tomografisi	12
2.6.4. Endoskopik Ultrasonografi(EUS)	12
2.6.5. Endoskopik Biyopsi	12
2.7. Evreleme	13
2.8. Prognostik faktörler	16
2.9. Tedavi	17
2.9.1. Lokal Hastalıkta Tedavi (cT1 – T2 cN0 M0)	17
2.9.2. Lokal-İleri Hastalıkta Tedavi (cT3 – T4 veya cN1-3 M0).....	18
2.9.3. Metastatik Hastada Tedavi (M1)	20
2.9.4. Biyolojik Ajan Kullanımı	20
2.10. Takip	20
3.MATERYAL VE METOT	21
3.1.Hasta Seçimi.....	22
3.2.Çalışma Planı	22

3.3.Etik Kurul Formu	23
3.4.İstatistiksel Analiz.....	23
4.BULGULAR.....	24
4.1.MULTİVARIATE ANALİZ.....	36
5.TARTIŞMA.....	37
6.KAYNAKLAR.....	42



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen, hekimliği öğreten başta Sayın Anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ'a, Prof. Dr. M. Emin YILMAZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. M. Ali KAPLAN, Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Prof. Dr. Zülfikar YILMAZ, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY, Dr. Öğr. Üyesi Emre AYDIN, Dr. Öğr. Üyesi Abdullah KARAKUŞ, Dr. Öğr. Üyesi Fatma Yılmaz AYDIN'a, tez çalışmasının tüm aşamalarında yol gösterici olan ve değerli vaktini ayıran Dr. Öğr. Üyesi Zuhat URAKÇI'ya sonsuz teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, bu süreç boyunca beraber çalıştığım tüm sağlık çalışanlarına, bugünlere gelmemde büyük emeği olan, sevgisini ve desteğini her daim hissettiğim ve ömrüm boyunca minnettar kalacağım; canım annem ve babama, hayatımda vazgeçilmez bir yere sahip olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli kardeşime teşekkür ederim.

Bu yoğun süreçte, her zaman yanımda olan canım eşime, dünya tatlısı biricik güzel kızım Nisa'ya varlığı ve hayat enerjisi için teşekkür ederim.

DR. VEDAT GÜNSEL

DİYARBAKIR 2021

SİMGELER VE KISALTMALAR

SHK: SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM

ADK: ADENOKANSER

BMI: BODY MASS İNDEX

BT: BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

cGY: SANTİGRAY

DCF: DOSETAKSEL+SİSPLATİN+FLUOROURASİL

HPV: HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS

RT: RADYOTERAPİ

PET: POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ

GY: GRAY

IMRT: INTENSİTY-MODULATED RADIATION THERAPY

KT: KEMOTERAPİ

ÖK: ÖZEĞAGUS KANSERİ

SK: SAĞKALIM

OS: ORTALAMA SAĞKALIM

LDH: SERUM LAKTAT DEHİDROGENAZ

TNM: T (TÜMÖR), N (NOD=LENF NODU), M (METASTAZ)

WHO: WORLD HEALTH ORGANİZATİON

AJCC: AMERİCAN JOİNT COMİTTEE ON CANCER

EMR: MUKOZAL REZEKSİYON

ESD: ENDOSKOİK SUBMUKOZAL DİSEKSİYON

EGJ: ÖZEĞAGOGASTİK BİRLEŞKE

TABLÖLAR

Tablo 1. Özefagus Kanserinde TNM Evrelemesi

Tablo 2. Özefagus Kanserinde Klinik Evreleme(cTNM)

Tablo 3. Özefagus Kanserinde Patolojik Evreleme(pTNM)

Tablo 4. Özefagus Kanserinde Neoadjuvan Tedavi Sonrası Evreleme(ypTNM)

Tablo 5. Çalışmada Kullanılan Veriler

Tablo 6. Hasta özelliklerine göre dağılım

Tablo 7. Hastaların laboratuvar değerlerinin analizi

Tablo 8. OS üzerinde etkili olan verilerin istatistikî analizi

Tablo 9. Cinsiyetin OS üzerindeki etkisi

Tablo 10. Yaşın OS üzerindeki etkisi

Tablo 11. BMI ve OS arasındaki ilişki

Tablo 12. Başvuru semptomları ve OS arasındaki ilişki

Tablo 13. Tanı anında LAP varlığının OS üzerindeki etkisi

Tablo 14. OS üzerindeki etkili olan faktörlerin istatistikî analizi

Tablo 15. Tanı anında hastalık durumunun OS üzerindeki etkisi

Tablo 16. Evrenin OS üzerindeki etkisi Cox regresyon analiz sonuçları

Tablo 17. Verilen tedavi modalitelerinin OS üzerindeki etkisi

Tablo 18. Evrenin OS üzerindeki etkisi Cox regresyon analiz sonuçları

Tablo 19. Primer KT Rejiminin OS üzerindeki etkisi

Tablo 20. Sağkalımı etkileyen faktörlerin multivarite analizi

Tablo 21. Tanı anında hastalık durumunun sağkalıma etkisinin istatistikî analizi

ŞEKİLLER

Şekil 1. Özefagus anatomisi

Şekil 2. Özefagus'un bölgesel lenf nodları

Şekil 3. Özefagus kanserinde invazyon

Şekil 4. Başvuru semptomlarına göre dağılım

Şekil 5. Tümör yerleşimine göre dağılım

Şekil 6. WHO sınıflamasına göre dağılım

Şekil 7. Hastalık durumuna göre dağılım

Şekil 8. Verilen tedavilere göre dağılım

Şekil 9. Primer tedavide verilen KT rejimlerine göre dağılım

ÖZET

Giriş ve Amaç: Özefagus kanseri görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde 8. sırada ve ölümlerde ise 6. sırada yer almaktadır. Beş yıllık sağkalım %15-25 civarındadır ve genellikle sağ kalım erken tanı ile ilgilidir. Biz bu çalışmada; Özefagus kanseri tanılı hastalarda sağkalımı etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada Ocak 2010 - Aralık 2020 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji'ye başvuran 18 yaş üstü, özefagus kanseri tanılı, ayaktan tedavi alan veya yatırılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya alınan hastaların ortalama, genel sağkalım süreleri ve bu süreleri etkileyen tanı anındaki hasta özellikleri, laboratuvar değerleri ve tedavi modaliteleri araştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda özefagus kanseri tanılı 100 hastanın verileri analiz edildi. Hastaların ortalama yaşı ve ortalama görülme yaşı 58 (18-88) olarak tespit edildi. Hastaların 38'i (%38) kadın, 62'si (%62) erkekti. Elli yaş altı hasta sayısı 29 (%29), 50 yaş ve üstü hasta sayısı 71 (%71) olarak tespit edildi. Hastaların ortalama izlem süresi 16 ay, ortalama izlem süresi 11 ay olarak saptandı. Hastaların 74'ü (%74) ölü, 26'sı (%26) hayattaydı. Kaplan-meier analizi sonucu ortalama sağkalım süresi 26 (st sapma 3,17; CI:20,1-32,5) ay olarak bulundu. Ortanca (median) sağkalım süresi 15 ay olarak bulundu. Yapılan istatistiksel analiz sonucu ileri evrenin ve yaşın, erkek cinsiyetin sağkalımı olumsuz etkilediği bulundu.

Sonuç: Özefagus kanserinde sağkalımı etkileyen prognositik faktörlere bakıldığında bizim çalışmamızda; hastanın tanı anındaki yaş, cinsiyet ve tanı anındaki hastalık durumu olmak üzere 3 önemli prognositik faktör bulundu.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Özefagus kanseri, prognositik faktör, sağkalım

ABSTRACT

Introduction and Aim: Esophageal cancer is the 6th leading cause of death from cancer and the 8th most common cancer in the world. Five-year survival is around 15% - 25%, and survival is generally related to early diagnosis. In this study, we aimed to investigate the factors affecting treatment response and survival in patients with esophageal cancer..

Material and Method: In this study, patients over the age of 18 who were admitted to the Medical Oncology outpatient clinic of Dicle University Faculty of Medicine between January 2010 and December 2020, who were diagnosed with AC, received outpatient treatment or were hospitalized, were retrospectively analyzed. The average and general survival times of the patients included in the study and the patient characteristics at the time of diagnosis, laboratory values, and treatment modalities were investigated.

Results: In our study, the data of 100 patients diagnosed with esophageal cancer were analyzed. The median age and mean age of the patients were 58 (18-90). 38 (38%) of the patients were female and 62 (62%) were male. The number of patients under the age of 50 was 29 (29%), and the number of patients over the age of 50 was 71 (71%). The mean follow-up period of the patients was 16 months, and the median follow-up period was 11 months. 74 (74%) of the patients were dead and 26 (26%) were alive. Kaplan-meier analysis revealed mean survival time of 26 (st deviation 3.17; CI: 20.1-32.5) months. The median survival time was 15 months. As a result of the statistical analysis performed, it was found that the advanced stage and age negatively affect the survival of the male gender.

Conclusion: In our study, three important parameters such as age, sex and stage were observed prognostic factors affecting survival in esophageal cancer.

Keywords: Esophageal cancer, prognostic factors, survival

1.GİRİŞ

Özefagus kanseri(ÖK) görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde 8. sırada ve kansere bağlı ölümlerde ise 6. sıradadır (1,2). Beş yıllık sağkalım %15-25 civarındadır ve genellikle sağ kalım erken tanı ile ilgilidir (3) .

Özefagus malign tümörlerinin büyük çoğunluğu karsinomlardır. Karsinomların da %99'u skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve adenokarsinom (ADK)'dur. Diğer tümörleri; küçük hücreli karsinom, melanom, adenoid kistik karsinom (Cylindroma), pseudosarkom, lenfoma, karsinosarkom ve metastatik tümörlerdir.

Küçük hücreli karsinomun prognozu çok kötüdür ve nöroendokrin özellik göstererek ACTH, Kalsitonin ve ADH salgılayabilir. Mukoepidermoid karsinom çok nadir görülür. Genellikle orta-alt özefagusta yerleşir ve ileri yaşta ortaya çıkar.

Özefagusun yassı hücreli kanseri gelişmekte olan ülkelerde görülürken, adenokarsinomu ise gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir (2). Yassı hücreli karsinom Çin, Kazakistan, Özbekistan, Türkmenistan, Afganistan, Kuzeydoğu İran, Hindistan ve Latin Amerika'nın bazı bölgelerinde endemiktir (4). Ülkemizde ise en sık Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde görülmektedir (5).

Erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 2-5 kat daha fazla görülmektedir. Ancak ÖK açısından bazı yüksek riskli bölgelerde kadın-erkek oranının eşit olduğu görülebilmektedir. Yaşla hastalığın sıklığı artmakta ve 70'li yaşlarda pik görülmektedir. Hastaların %80'den fazlası 50 yaş üzerindedir (2).

ÖK'da tedavi seçimi; klinik, tümör yerleşimi, histolojik alt tipi, hastalığın evresi ve hastanın medikal durumu değerlendirilerek yapılır. ÖK, yaygın olarak kabul gören TNM sistemine göre evrelendirilir. Evreleme, tedavi protokolünü belirlemede önemli bir rol oynar ve genel sağkalım üzerinde büyük bir etkiye sahiptir.

Mevcut tedavi seçenekleri arasında cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi yer almaktadır(6).Genellikle lokal evre hastalıkta hastanın performans durumu uygunsa tedavi tek başına cerrahi olarak uygulanmaktadır(7,8). Lokal-ileri hastalıkta hastaların çoğunda tam rezeksiyon sağlanamamaktadır(7). İlaveten tam rezeksiyon sağlanan hastalarda da uzun dönem sağkalım (SK) oranları %20'den fazla olmamaktadır. Bu sebeple yalnızca cerrahi yeterli olmayıp multimodal tedaviler tercih edilmektedir (7,9). Metastatik hastalıkta ise yapılan tedaviler palyatif amaçlıdır (7).

ÖK hastalarında prognozu etkileyen faktörler olarak; aldıkları tedavi rejimleri ve yanıtları, demografik özellikler (yaş, aile öyküsü, tümörün lokalizasyonu, şikâyet başlangıcından tanıya kadar geçen süre vb.), hemogram (Hb, nötrofil, trombosit) ve biyokimyasal (LDH, ALP vb.) parametreler bildirilmiştir.

Bu çalışmamızda; ÖK'lı hastalarda sağ kalımı etkileyebilecek prognostik faktörleri saptamayı amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Özefagusun Embriyolojik Gelişimi ve Histolojik Yapısı

Özefagus primitif farenksin hemen tabanında yer alan ön bağırsak bölümünden gelişir. Mideden makroskopik olarak ayırt edilebilir büyüklüğe ulaşabilmesi için geçen süre yaklaşık olarak dört haftadır (10). Özefagus ilk zamanlarda kısa olup kalp ve akciğerlerin büyümesiyle uzamaya başlar. Yaklaşık olarak 7. haftanın sonunda olması gereken boyuta ulaşır (10).

Özefagusta bulunan epitel ve bezler endoderm kökenlidir. Epitel çoğalması sonucunda lümenin bir bölümü veya tamamı kapanır. Bununla birlikte, embriyonik dönem sonunda yeniden lümen oluşur (10,11).

Muskularis externa tabakası farengeal arkta yer alan mezenşimden köken alır. Bu tabaka özefagusun üst 1/3'ünde bulunmakta olup çizgili kaslardan meydana gelmiştir (12). Özefagus alt 1/3'te yer alan düz kaslar ise splanknik mezenşimden köken almaktadır (13). Her iki kası da vagal sinir dalları uyarır. Buna ek olarak, enterik sinirlerin yardımcı innervasyonu özefagusun çizgili kaslarının perinatal dönemde fonksiyonunu kazanması ve gelişimini tamamlaması açısından oldukça önemlidir (14). Sonuçta 5. ayda özefagusun tüm kasları normal anatomik pozisyonlarına ulaşırlar (15).

Özefagus duvarı içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propria ve adventisya tabakalarından meydana gelir. Özefagusta yalnızca periton boşluğundaki kısmında seroza bulunur. Diğer kısımlarında seroza bulunmayıp gevşek bağ dokusu ile örtülüdür (16,17). Serozanın yokluğu tümör hücrelerinin çevre dokulara daha kolay yayılmasına ve cerrahi sırasında anastomozda zorluğa neden olmaktadır (17).

Özefagus mukozası keratinize olmayan çok katlı yassı epitel (skuamöz epitel), lamina propria ve muskularis mukoza tabakasından meydana gelir. Özefagus mukozası ve mide mukozası kardiyözefajiyal bileşkede (Z hattı) birbirinden ayrılır (17).

Submukoza tabakası kan damarları, lenfatik kanallar, sinir fibrilleri ve ganglion hücrelerini içeren düzensiz bağ dokusundan oluşur. Submukozada bulunan sinir fibrilleri ve ganglion hücreleri Meissner submukozal sinir pleksusunu oluştururlar. Ayrıca bu tabakada müköz glandlar da bulunur. Submukozal glandların daha yoğun olduğu özefagusun üst ve alt parçasında lenfatik doku da diffüz bir şekilde daha yoğundur. Mukoza ve submukozada bulunan glandlar özefagus duvarını korumak ve nemli tutmak için mukus salgırlar (18). Özefagus duvarında var olan bu glandlar iki tiptir; özefajiyal proper glandlar submukozada bulunurlar ve

tüm özefagus boyunca dağılım gösterirler, özefajiyal kardiyak glandlar ise mukozanın lamina propria tabakasında bulunurlar ve özefagusun distal parçasında daha yoğundurlar (18,19).

2.2. Anatomi

Özefagus hipofarinks ile mideyi birbirine bağlar. Üstte altıncı servikal vertebradan başlar, onuncu torakal vertebra hizasında diyaframı geçerek altta onbirinci torakal vertebra hizasında mideye açılır.

Özefagus uzunluğu yaşa ve cinse göre değişiklik göstermekle birlikte genel olarak erkeklerde 23-30 cm, kadınlarda ise 20-26 cm'dir. Dişlerden itibaren özefagogastrik birleşmeye kadar erkeklerde yaklaşık olarak 38-42 cm ve kadınlarda ise bu uzunluk 36-40 cm'dir. Genişliği boş iken 1-1.5 cm, doluyken de 2.5-3 cm kadar olabilmektedir (20).

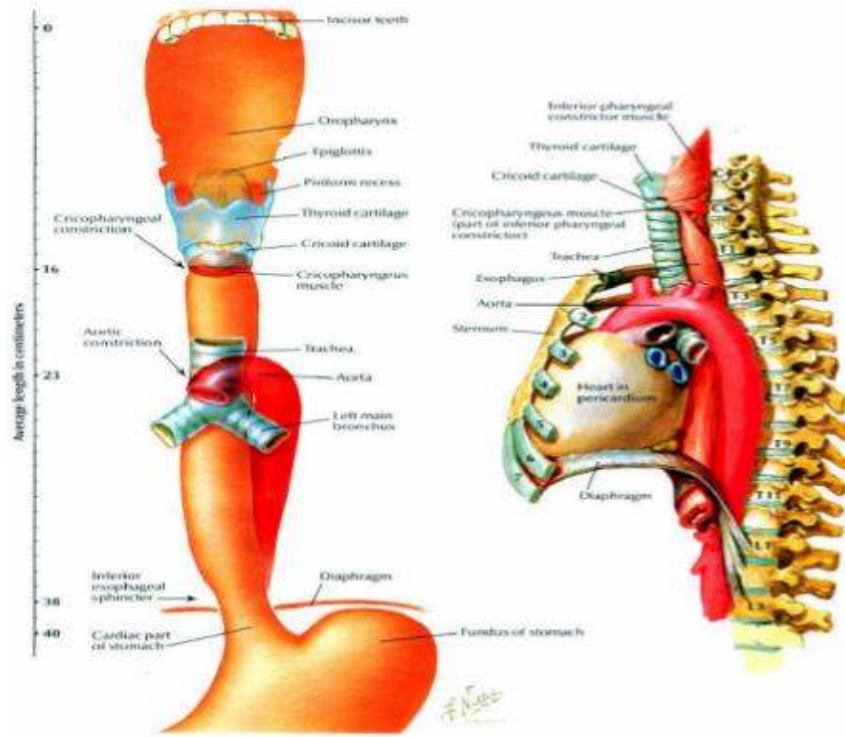
Servikal, torasik ve abdominal özefagus dâhil olmak üzere üç anatomik alana ayrılmıştır;

1. Servikal özefagus: Krikofaringeus seviyesinden başlar, birinci torakal vertebra hizasında sonlanır.

2. Torasik özefagus: Birinci torakal vertebradan özefagus hiyatusuna kadar uzanan kısımdır ve kendi içinde üst, orta ve alt torasik özefagus olarak üçe ayrılır.

3. Abdominal(distal) özefagus: Diyafragma hiyatusundan başlayıp özefagogastrik bileşkede sonlanır.

Özefagus mukoza, submukoza, muskularis eksterna ve adventisyadan oluşur. Üç adet anatomik darlık noktası vardır: krikofarengus kası, bronkoaortik konstriksiyon ve aynı zamanda iyatrojenik ve mekanik perforasyonun en yaygın bölgeleri olan özefagogastrik birleşkedir (21).

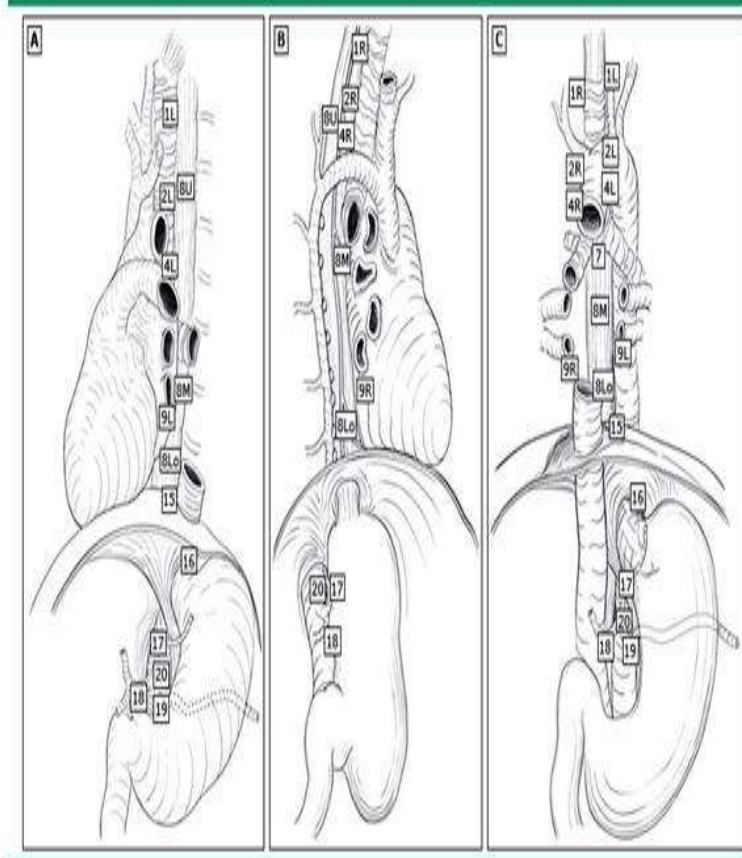


Şekil 1. Netter F. Atlas of human anatomy. St Louis: ICDH Learning/Elsevier; 2003

Özefagusun kanlanması inferior tiroid arter, bronşial arterler, torasik aortadan çıkan dallar, A. torasika interna, sol gastrik arter ve sol inferior splenik arterin dallarınca sağlanır.

Özefagusun venöz akımının servikal kısmı inferior tiroid venlere, torasik kısmı azigos, hemiazigos ve aksesuar hemiazigos venlere, abdominal kısmı sol gastrik ven aracılığı ile portal sisteme drene olur (22).

Özefagus, submukozada kanser hücrelerinin yayılmasını kolaylaştırabilen zengin bir lenfatik kanal ağına sahiptir. Özefagusun reyonel lenf nodları, genellikle servikal, torasik ve gastroözefajiyal reyonel lenf nodlarından oluşur ve inferior tiroid arter, bronşial ve özefajiyal arterler ve sol gastrik arteri takip eden lenf nodları vasıtasıyla internal juguler, subkarinal, paraaortik, paratrakeal, paraözefajiyal, parakardiak ve çölyak lenf nodlarına drene olur (23).



Şekil 2. Özefagus kanserini soldan (A), sağdan (B) ve önden (C) evrelemek için bölgesel lenf düğümü

istasyonları *Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago,*

Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing

- 1R:** alt servikal paratrakeal düğümler.
- 1L:** sol alt servikal paratrakeal düğümler. **2R:** sağ üst paratrakeal düğümler.
- 2L:** Sol üst paratrakeal düğümler.
- 4R:** Sağ alt paratrakeal düğümler
- 4L:** sol alt paratrakeal düğümler.
- 7:** subcarinal düğümler.
- 8U:** üst torasik paraözefageal lenf düğümleri.
- 8M:** orta torasik paraözefageal lenf düğümleri.
- 8Lo:** alt torasik paraözefageal lenf düğümleri.
- 9R:** Sağ alt pulmoner ligament içindeki pulmoner bağ düğümleri.
- 9L:** Sol inferior pulmoner ligament içindeki pulmoner ligament düğümleri.
- 15:** Diyafram kubbesi üzerinde bulunan ve krurastına bitişik veya arkasında yatan diyafram düğümleri.
- 16:** parakardiyal düğümler.
- 17:** Sol gastrik arter boyunca sol mide düğümleri.
- 18:** hepatik düğümler.
- 19:** splenik düğümleri.
- 20:** çölyak düğümleri.

2.3. Epidemiyoloji

ÖK, dünya genelinde görülen kanserler arasında yaygınlık açısından 8. sırada ve mortaliteye sebep olan kanserler içinde 6. sıradadır (1-2). Beş yıllık sağkalım %15-25 civarındadır ve genellikle sağ kalım erken tanı ile ilgilidir (3).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık olarak tespit edilen 19,260 ÖK vakasından 15,530 ölüm beklenmektedir (24). Dünya'da vakaların çoğu SHK histolojisindedir. Bununla birlikte, insidans ve histolojik tip yaşanan bölgeye göre değişmektedir. Kuzey İran'dan Orta Asya Cumhuriyetlerinden Kuzey-Orta Çin'e (genellikle "özefagus kanseri kuşağı" olarak anılır) uzanan en yüksek riskli bölgede, vakaların yüzde 90'ı SHK'dır (25-26). Bu alanlardaki başlıca

risk faktörleri tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, yetersiz beslenme, meyve ve sebzeden fakir beslenme ve yüksek sıcaklıkta içecek tüketiminin neden olabileceği düşünülmektedir. SHK için düşük riskli bölgelerde; Amerika Birleşik Devletleri ve birkaç Batı ülkesinde sigara ve aşırı alkol tüketimine bağlı gelişen SHK vakaları toplam SHK vakalarının yaklaşık yüzde 90'ını oluşturmaktadır (27).

Özefagus adenokanser insidans oranları, bazı Batılı ülkelerde yüksek BMI gibi bilinen risk faktörlerindeki artışlara bağlı olarak, belirgin bir şekilde artmıştır (28). Anatomik olarak, artan insidansın çoğu özefagogastrik bileşke (EGJ) ve mide kardiyasındaki tümörleri içerir (29). Buna karşılık, tütün kullanımı ve alkol tüketimindeki azalma nedeniyle bu ülkelerde SHK oranları giderek düşme eğilimindedir. Bununla birlikte, SHK dünya çapında halen en yaygın histolojik tiptir ve Tayvan gibi bazı Asya ülkelerinde insidansın artmasının sebebi muhtemelen tütün ve alkol tüketimindeki artışlardır (30).

Erkek/kadın oranı yaklaşık 2-5 kattır. Ancak ÖK açısından bazı yüksek riskli bölgelerde kadın-erkek oranının eşit olduğu görülebilmektedir. Yaşla hastalığın sıklığı artmakta ve 70'li yaşlarda pik görülmektedir. Hastaların %80'den fazlası 50 yaş üzerindedir (2).

2.4. Etiyolojik Faktörler

2.4.1. Skuamöz Hücreli Karsinom

Özefagus SHK insidansı coğrafi bölgeler arasında önemli ölçüde değişir. En yüksek oranlar ÖK kuşağı olarak anılan Kuzey İran, Orta Asya ve Kuzey-Orta Çin'de görülmektedir (25). Ülkelerin kendi içinde de coğrafi çeşitlilik bulunmaktadır (31). Örneğin Çin'in eyaletleri olan Hebi'de yüzbinde 1,4 ve Hunyuan'da yüzbinde 140 olarak bildirilmiştir (32).

Özefajiyal SHK'nın risk faktörlerini ele alan konularla ilgili çalışmalarda halk sağlığı açısından toplumun genelini ilgilendiren faktörlere öncelik verilmiştir. Örnek olarak sigara, alkol kullanımı ve sebze-meyveden fakir beslenme ABD'deki olguların %90'ında rastlanılmıştır. Fakat bölgelere özel daha farklı risk faktörleri olabilmektedir (33). Batı ülkelerinde alkol ve tütün kullanımını ile ilgili yapılan çalışmaların genelinde ÖK gelişim riskinin arttığı bildirilmiştir. Avrupa ve Kuzey Amerikada beslenmesine dikkat eden sigara ve alkol kullanmayan, erkeklerde özefagus yassı hücreli kanseri hastası neredeyse hiç görülmemektedir. Günlük içilen sigara sayısı ve sigara içme süresi riski arttırmaktadır. Sigarayı

bırakmakla risk azalmakla birlikte ortalama 10 yıl sonra risk başlangıç seviyesine gelmektedir (4).

ÖK oluşumunda sigara ve alkol kullanımının sinerjik etkisinin olması bilinen bir gerçek olmasının yanında alkol ve sigarayı birlikte kullananlarda risk, tek başına alkol kullanan ya da tek başına sigara kullananlara nazaran 100 kat kadar daha artmıştır (2,4). Özefagus yassı hücreli kanser riskini afyon kullanımının da artırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (34).

Taze sebze ve meyveden yetersiz beslenme, vitamin (A, C ve E vitaminleri gibi), minarel (riboflavin, çinko, selenyum ve molibden gibi) alımının azlığı, özefagusun yassı hücreli kanseri için bir risk faktörüdür (4,35). Özefagus yassı hücreli kanserinin endemik olduğu bölgelerde yapılan çalışmalarda bu vitamin ve minarellerden yetersiz beslenildiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda özefagus yassı hücreli kanseri et ilişkisini incelenmiş (36), kırmızı et tüketiminin riski artırdığını, aksine beyaz et, kümes hayvanları, balık ile beslenmenin bu kansere karşı koruyucu etkisinin olduğu bildirilmiştir.

İçecekler ve yiyeceklerin yüksek sıcaklıkta tüketilmesi özefagus mukozasında termal hasar oluşturarak ÖK riskini artırabilmektedir (37,38). Son çalışmalarda vücutta karsinojenik formlara dönüşebilen nitrat ve nitritlerin ÖK gelişimi için en güçlü risk faktörlerden biri olduğu belirtilmiştir (2,4).

HPV'nin özefagus yassı hücreli kanserin patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmekle birlikte HPV'nin özefagus karsinogenezindeki gerçek rolü hala ileri çalışmalar gerektirmektedir (2).

Önceden var olan spesifik özefagus hastalıklarının varlığı (akalazya ve kostik darlıklar gibi) SHK riskini artırır (4). ÖK'da p53 mutasyonunun sağ kalımı da kötü etkilediği yapılan farklı çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır.

Tilosiz; el ve ayaklarda hiperkeratozis yapan otozomal dominant geçişli, ÖK'ayla ilişkili tespit edilmiş genetik bir bozukluktur. Tilozislilerin yaşamları boyunca %95 oranında kansere yakalanma riski bulunmaktadır (4). Haunait ve Lambert ÖK'larda 17p kromozomunda bir odakla bağlantısını ve sigara içenlerde, CYP2A6 genindeki polimorfizmin, karsinojenik nitrozaminlerin meydana gelmesinde rolü olduğunu belirtmişlerdir (39). ÖK'larda etken diğer genler epidermal growth faktör reseptör, diğer ilişkili growth faktör reseptörleri, hücre siklus regülatuar proteinleri, kromozom 3p, 5q, 9p, 9q, 13q, 17p, 17q ve 18 q kromozomlarındaki alel kayıpları, Rb, transforming growth faktör- β /Smad proteinleri, cyclin D1 ve c-myc'deki mutasyonlardır (1). Liu ve ark.'ları (40) tümörden düşük düzeylerde eksprese olan ve prognostik öneminin bulunduğu bir tümör supresor gen olan EPLIN- α (Epithelial protein lost in neoplasm- α)'yı tespit etmişlerdir.

2.41. Adenokarsinom

Özefagus adenokarsinomu bilhassa batı ülkelerinde son 3 dekattan itibaren artış göstermektedir (2,41). Bu artış hızları ülkeden ülkeye farklılık gösterir, en çok artışın olduğu ülkeler İngiltere, Avustralya ve ABD olarak bildirilmiştir. Irksal farklılıklar ciddi seviyelerdedir. Siyahlarda beyazlara oranla insidans daha azdır (2,42). Barrett metaplazisi özefagus adenokarsinomu için en büyük risk faktörüdür (2).

Barrett metaplazisi premalign bir lezyon olup distal özefagusta intestinal metaplazi bulunmasına denilmekte ve gastroözefageal reflüye bağlı kronik inflamasyon sonucunda gelişir (43,44). Alt özefagus sfinkterinin gevşeten ajanlar reflüye neden olarak Barrett metaplazisi riskini arttırmaktadır. Antikolinerjikler, beta adrenerjikler, aminofilinler, nitrogliserin ve benzodiazepinler gibi bir grup ilacın reflüye neden olarak özefageal adenokarsinom riskini arttırdıkları bildirilmiştir (42).

Sigara içiminin 20 paket/yıldan fazla olması durumunda Barrett özefagus riskinin arttığı bildirilmiştir (44). Barrett epiteli çoğu özefagus adenokarsinomlu hastada tümör komşuluğunda görülmekle birlikte, her adenokanserin Barrett metaplazisi zemininde geliştiği söylenemez (42).

Barrett mukozası özefageal adenokarsinomu için öncül bir lezyondur. Barrett epitelinin uzunluğunun artmasıyla kanser riski az da olsa artmasına rağmen, risk displaziye progresyonuyla belirgin derecede artar (4). Bu sebeple yüksek dereceli displazisi olanlarda cerrahi rezeksiyon sıklıkla önerilmektedir (41).

Genel populasyonla kıyaslama yapıldığında Barrett özefagusu olanlarda özefagus adenokarsinomu riski 30-125 kat artar, bununla birlikte reflüsü olup Barrett özefagusu olmayanlarda risk sadece 3.1 kat artar (4,41). Erkek/ kadın oranı 2 kat kadar olup, erkeklerde ortalama tanı yaşı 62 ve kadınlarda ise 67'dir. Barrett metaplazisi gelişen hastaların %7-20'sinde özefageal adenokarsinoma görülmektedir.

Batı toplumlarında özefagus adenokarsinomu erkeklerde 6-8 kat daha sık görülmekle birlikte bu durumun kadınlarda östrojen hormonunun koruyucu etkisine bağlanmaktadır (41).

Vücut kitle indeksinin artması da özefagus adenokarsinomu için bir risk faktörü olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Bunu açıklamak için en olası varsayım, obezitenin reflü riskini arttırmasıyla olarak söylenebilir (42). İsveç 'te yapılan bir çalışmaya göre obez olan grupta özefageal adenokarsinoma riski normal olanlara göre 7.6 kat daha fazla bulunmuştur (4). Hem fazla kilo hem de düşük ağırlık risk faktörüdür (42). Obezitenin pek çok kanser çeşidi ile ilişkili olduğu yapılan birçok epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir. IGF-1, obezite ile ilişkili kanserlerde önemli bir mediyatördür. Rezeksiyon yapılan özefagus

adenokanserli obez hastaların dokularında IGF-1 reseptör ekspresyonu, normal kilodakilere göre yüksek bulunmuştur. Sağkalım süresini, IGF-1R ekspresyonu negatif olanlarda pozitif olanlara göre yüksek bulmuşlardır. İnsülin direncinin kanser riskini IGF-1 vasıtasıyla artırdığına düşünülmektedir. İnsülin direnci, IGF-1 bağlayan protein düzeyinde azalmaya, bu sebeple serbest IGF-1'in artmasına neden olmaktadır. IGF-1'in olası işlevi apoptozise karşı korumak, tümörün invazyon ve metastazına destek olmaktır (22).

Tütün Kullanımı: Tütün kullanımı özefagusun yassı hücreli karsinomu için yüksek risk faktörü iken, özefagus adenokarsinomu için düşük ya da orta dereceli bir risk faktörüdür (42).

Özefagus adenokarsinom riskiyle ilişkili olabilecek birkaç diyet faktörü belirlenmiştir (43). Kolesterol ve doymuş yağ oranının fazla olduğu gıdalar özefagus adenokanser riskini arttırırken, bitkisel gıdalar (Lifi vitamin C, b-karoten ve folat) riski azaltırlar (42). Aşırı karbonhidrat alımıyla özefagus adenokarsinomu arasında doğru orantılı bir ilişki bulunmuştur (2). Kırmızı et tüketiminin de aşırı tüketilmesi risk faktörüdür (4).

Diğer risk faktörleri özefageal divertikülü bulunması ve ektopik gastrik mukoza, alkol kullanımı, demir yüklenmesi ve alt özefageal sfinkter basıncını azaltan ilaçların (kalsiyum kanal blokörleri gibi) kullanımıdır (4). Antiasit kullanımı ve helikobakter pilorinin eradikasyonunun özefagus adenokarsinomunu artırdığı yönünde endişeler mevcuttur. H. pilori enfeksiyonu devam edenlerde eroziv özefajit %13 oranındayken, H. pilori eradikasyonu yapılmış olanlarda ise bu oran %26'dır (3). Özefagusun motor bozukluklarında adenokarsinom riski artmaktadır (43).

2.5. Klinik

Lokal-ileri torasik veya servikal özefagus karsinomu olan hastalar disfaji ve kilo kaybı ile başvurur. Özefagus ve EGJ kanserinde kronik gastrointestinal kanama yaygındır ve demir eksikliği anemisine neden olabilir. Endoskopi sırasında distal özefagusta saptanan Barrett özefagusu ile ilişkili erken evre intramukozal adenokarsinomları genellikle asemptomatiktir.

Hem adenokarsinom hem de skuamöz hücreli karsinom benzer klinik tablolara sahiptir. Güncel çalışmalarda, tanı anında yaklaşık %6 ile %10 kadar hasta asemptomatiktir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki erken evre ÖK'ların çoğu tesadüfen veya tarama sırasında tespit edilir. Erken intramukozal kanserler asemptomatiktir.

Lokal-ileri ÖK hastalarında, yemek borusunun tümör tarafından tıkanması, sıklıkla kilo kaybının eşlik ettiği progresif disfajiye neden olur. Disfaji genellikle özefagus lümen çapı 13 mm'den az olduğunda ortaya çıkar (lümen çapının yaklaşık yüzde 70'i kadar azalma), bu da

minimum lokal-ileri hastalığı gösterir. Kilo kaybı, disfajiye sekonder yeme alışkanlığında değişiklik ve tümöre bağlı iştahsızlıktan kaynaklanmaktadır. Hastaların yaklaşık yüzde 20'sinde odinofaji (ağrılı yutma) görülür.

ÖK'nın erken belirtileri belirsiz ve spesifik olmayabilir. Disfaji yavaş yavaş katılardan sıvıya doğru ilerler. Ayrıca hastalarda retrosternal rahatsızlık veya yanma hissi de görülebilmektedir.

Ayırıcı tanı: Disfajinin ayırıcı tanısı geniştir ve akalazyanın neden olduğu darlıklar ve diğer özefagus motilite bozuklukları ÖK ile karışabilir.

Diğer semptomlar: Regürjitasyon veya mide salgıları ile kontamine olmayan yiyeceklerin kusulması meydana gelebilir. Aspirasyon pnömonisi nadirdir. Laringeal sinirin primer tümör veya lenf nodları metastazları nedeniyle tekrarlayan ses kısıklığı ve/veya öksürük meydana gelebilir.

Trakeobronşiyal fistüller geç bir komplikasyon olarak meydana gelebilmektedir. Tümörün yemek borusu duvarından ve ana bronşa doğrudan açılmasından kaynaklanırlar. Bu tür hastalar sıklıkla inatçı öksürük veya tekrarlayan pnömonilerle başvurur. Stent yerleştirme tercih edilen tedavidir.

Uzak metastatik hastalığa bağlı bulgu veya semptomlar sıklıkla ortaya çıkar. En yaygın uzak metastaz bölgeleri karaciğer, akciğerler, kemikler ve adrenal bezlerdir. Adenokarsinomlar en sık intraabdominal bölgelere (karaciğer, periton) metastaz yaparken, SHK'lardan metastazlar genellikle intratorasiktir. Bununla birlikte, kutanöz, kas ve beyin metastazları dahil olmak üzere birçok başka bölge tanımlanmıştır (44).

2.6. Tanı

2.6.1. Baryumlu Özefagus Grafisi

Ağızdan baryum verilerek yapılır. Özefagustaki lezyonun yeri, uzunluğu, anatomik lokalizasyonu hakkında bilgi verir. En sık rastlanan SHK'dır ve polipoid, ülseratif, infiltratif ve yüzeysel yayımlı olmak üzere farklı görünümelerde ortaya çıkabilir (45).

2.6.2. Bilgisayarlı Tomografi

ÖK'nın tanısında tarama yöntemi olarak bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmaz. Fakat ÖK'nın değerlendirilmesinde ve preoperatif evrelendirilmesinde standart radyolojik yöntem

olarak kullanılabilir (46). BT ile özefagial malignitenin lümen içi ve lümen dışı yayılımı açısından bir yorum yapılabilir. İnvazyon varsa tespit edilebilir. Karaciğer, akciğer, lenf nodu ve sürrenal metastazları belirlemede, özefagus duvar kalınlığı ve tümör uzunluğunu tespit etmede oldukça yararlıdır (47).

2.6.3. Pozitron Emisyon Tomografisi

Pozitron Emisyon Tomografi (PET/BT) kullanımı lezyonun yerini daha doğru bir şekilde gösterir. T ve N evrelemede sınırlı bilgi vermesine karşın, özellikle küratif cerrahi planlanan hastalarda uzak nodal ve sistemik hastalığın ekarte edilmesi için PET/BT önerilmelidir (48).

2.6.4. Endoskopik Ultrasonografi (EUS)

EUS, lokal hastalıkta en doğru görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir (49). Primer tümörün penetrasyon derinliğinin saptanması, bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesi ve örneklendirilmesine de olanak sağlar. Buna ek olarak işlemi yapan kişiye bağımlı olması, prob geçişi darlık nedeniyle mümkün olmaması, tümör etrafındaki ödem sebebiyle tümörü olduğundan yüksek ya da rezolüsyon sınırı altındaki tümörü de olduğundan düşük evrede değerlendirme gibi sınırlılıkları ve uzak metastazları değerlendirememesi gibi birtakım dezavantajları bulunmaktadır (50).

2.6.5. Endoskopik Biyopsi

ÖK'nın kesin tanısında endoskopik biyopsi kullanılır. Barrett özefagus veya tümörü tespit etmek için boyalar kullanılabilir. En çok %1 ve %2'lik lugol solusyonları kullanılır. Lugol boyamanın erken evre yassı hücreli ÖK'nın tanısında faydası olduğu tespit edilmiştir (51). Metilen mavisi intestinal metaplazili epiteli boyamakla birlikte skuamoz epiteli boyamamaktadır. Metilen mavisi verilmesi endoskopi sırasında Barrett mukozayı boyar ve yüksek grade displazinin tanısına olanak sağlar (52).

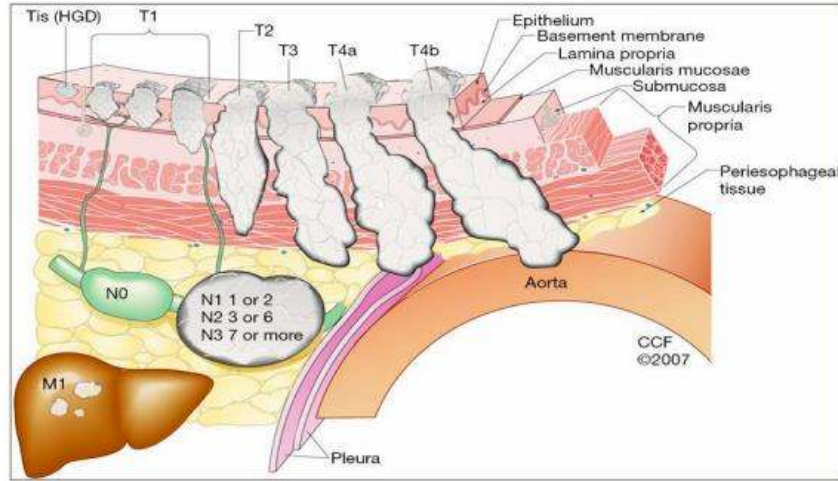
ÖK açısından riskin fazla olduğu yerlerde taramayla lezyonların erken evrede tespiti sağlanabilmektedir. Yassı hücreli ÖK erken dönemde hastaların %50'sinde erozyon, %25'inde

mukozal kabartı , %13'ünde lokal eritem, mukozal düzensizlik, konjesyon ve %9'unda beyaz plaklar şeklindedir (53).

2.7. Evreleme

ÖK evrelemesinde American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından hazırlanan TNM sistemi kullanılmaktadır. TNM sisteminde; T (Tümörün İnvazyon Derinliği), N (Lenf Nodu Tutulumu) ve M (Uzak Organ Metastazı) bileşenleri bulunur. Yapılan çoğu çalışmada; doğru evreleme sonucunda yapılan tedavi ile önemli sağkalım oranları gösterilmiştir.

2017 yılında yapılan düzenlemede Mide kardiyasına uzaklığı 2 cm'den fazla olmayan adenokarsinomlar özefagus adenokarsinomları olarak, 2 cm'den fazla olanlar ise mide kanserleri olarak evrelendirildi (54).



Şekil 3. Özefagus kanserlerinin invazyon gösterimi (Mehta ve ark., 2017).

Tablo 1. Özefagus kanserinde TNM evrelemesi

Primer tümör (T)		Skumöz hücreli karsinom ve Adenokarsinom	
T kategorisi	T kriterleri		
Tx	Primer tümörün değerlendirilmemesi		
T0	Primer tümör bulgusu yok		
Tis	Yüksek dereceli displazi		
T1	Tümörün lamina propriya, muscularis mukoza ya da submukoza invazyonu		
T1a*	Tümör lamina propria veya muscularis mukozaya invaze		
T1b*	Tümör submukozaya invaze		
T2	Tümör muskularis probriaya invaze		
T3	Tümör adventisya invaze		
T4	Tümör komşu yapıları invaze		
T4a*	Tümör plevra, perikard, azigos veni, diyafram veya peritona invaze		
T4b*	Tümör aort, vertebra gövdesi veya trakea gibi diğer yapılara invaze		
Bölgesel Lenf Nodları (N)			
N kategorisi	N kriterleri		
Nx	Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmemesi		
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok		
N1	1-2 Bölgesel lenf nodu metastazı var		
N2	3-6 Bölgesel lenf nodu metastazı var		
N3	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı var		
Uzak Metastaz (M)			
M kategorisi	M kriterleri		
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
Adenokarsinom G Kategorisi			
GX	Farklılaşma değerlendirilemez		
G1	İyi diferansiye		
G2	Orta derece diferansiye		
G3	Kötü diferansiye		
Skumöz hücreli karsinom G kategorisi			
GX	Farklılaşma değerlendirilemez		
G1	İyi diferansiye		
G2	Orta derecede diferansiye		
G3	Kötü diferansiye		
Skumöz hücreli karsinom L kategorisi ***			
LX	Konum bilinmiyor		
Üst	Servikal özofagus, azygos ven alt sınırına		
Orta	Azigos ven alt sınırını alt pulmoner ven alt sınırına		
Alt	Özofagogastrik bağlantı da dahil olmak üzere alt pulmoner venin mideye alt sınırı		

Klinik Evreleme (cTNM): ÖK’da tedavi seçiminde klinik evre en önemli kriter olup çoğunlukla histopatolojik veriler olmadan radyolojik verilere dayanarak yapılmaktadır.

Tablo 2. Özefagus kanserinde klinik evreleme (cTNM).

	cT	cN	cM
Skumöz hücre karsinom			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0-1	M0
II	T2	N0-1	M0
	T3	N0	M0
III	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
IVA	T4	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M0
Adenokarsinom			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0
	T3-4a	N0-1	M0
IVA	T1-4a	N2	M0
	T4b	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1

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

Tablo 3. Özefagus kanserinde patolojik evreleme (pTNM).

	PT	PN	PM	pGrade	pLocation
Skvamöz hücre karsinom					
0	Tis	N0	M0	N/A	Hiç
IA	T1a	N0	M0	G1, X	Hiç
IB	T1b	N0	M0	G1, X	Hiç
	T1	N0	M0	G2-3	Hiç
	T2	N0	M0	G1	Hiç
IIA	T2	N0	M0	G2-3, X	Hiç
	T3	N0	M0	Hiç	Alt
	T3	N0	M0	G1	Üst/orta
IIB	T3	N0	M0	G2-3	Üst/orta
	T3	N0	M0	X	Hiç
	T3	N0	M0	Hiç	X
	T1	N1	M0	Hiç	Hiç
IIIA	T1	N2	M0	Hiç	Hiç
	T2	N1	M0	Hiç	Hiç
IIIB	T4a	N0-1	M0	Hiç	Hiç
	T3	N1	M0	Hiç	Hiç
	T2-3	N2	M0	Hiç	Hiç
IVA	T4a	N2	M0	Hiç	Hiç
	T4b	N0-2	M0	Hiç	Hiç
	T1-4	N3	M0	Hiç	Hiç
IVB	T1-4	N0-3	M1	Hiç	Hiç
Adenokarsinom					
0	Tis	N0	M0	N/A	
IA	T1a	N0	M0	G1, X	
IB	T1a	N0	M0	G2	
	T1b	N0	M0	G1-2, X	
IC	T1	N0	M0	G3	
	T2	N0	M0	G1-2	
IIA	T2	N0	M0	G3, X	
IIB	T1	N1	M0	Hiç	
	T3	N0	M0	Hiç	
IIIA	T1	N2	M0	Hiç	
	T2	N1	M0	Hiç	
IIIB	T4a	N0-1	M0	Hiç	
	T3	N1	M0	Hiç	
	T2-3	N2	M0	Hiç	
IVA	T4a	N2	M0	Hiç	
	T4b	N0-2	M0	Hiç	
	T1-4	N3	M0	Hiç	
	T1-4	N0-3	M1	Hiç	

Neoadjuvan Tedavi Sonrası Evreleme (ypTNM): Neoadjuvan Kemoterapi/ Kemoradyoterapi (KT/KRT) sonrasında yapılan cerrahi rezeksiyonlarda sağkalım oranlarının artması 8. evrelemede ayrı bir evrelemenin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu evrelemede grade evrelemeye dahil edilmemiş, gruplara her iki histolojik tip için de benzer oluşturulmuştur.

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

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

X, tanımlanmadı.

2.8. Prognostik Faktörler

ÖK genelde geç semptom vermesinden dolayı tanı anında lokal-ileri evrede teşhis konulmaktadır. Tanı anındaki evre en önemli prognostik faktördür. ÖK'da uzak metastazlar karaciğere, akciğere, kemiğe ve adrenal bezlere olabilmektedir. ÖK'ların bu özelliğinden dolayı prognozları oldukça kötüdür ve cerrahi ile kür oranı %10'dan düşüktür (55).

Performans durumu definitif tedavinin yapılabilirliği yönünden önemli bir prognostik faktördür. Kilo kaybı ve genel performansın az olması kötü prognostik faktörler olarak bilinmektedir (56).

Gençlerde SHK görülme sıklığı azdır, fakat prognozu oldukça kötüdür (57,58). Altmış beş yaş üstü hastalarda survey daha kısa olarak tespit edilmiştir (59). Erken evre özefajiyal kanserli yaşlı popülasyonda özefajektomi başarıyla yapılmaktadır. Ancak definitif KRT'nin aynı başarı oranlarını gösterdiği söylenemez (60). Erkeklerde yaşam süresinin kadınlara oranla daha kısa olduğunu yapılan çoğu çalışmada gösterilmiştir (61).

Tümör boyutu; bir çalışmada 5 cm'den küçük tümörü olan hastaların 2 yıllık sağkalımı %19.2, tümör çapı 5 cm'den büyük olan hastaların 2 yıllık sağkalımı %1.9 olarak bulunmuştur (56). Tümör boyutu ne kadar fazla ise metastaz yapma olasılığı o kadar fazladır.

Mikroskobik tip ve invazyon; invazyon derinliği çok önemli bir prognostik faktördür. Tümörün mukozaya lokalize olduğu durumlarda lenf nodu metastaz oranı %20 iken, submukozaya invazyonunda bu oran %50'ye ulaşmaktadır. Lenf nodu metastazından bağımsız olarak tümör mukozada lokalize ise 5 yıllık yaşam süresi %90 iken, kas tabakasına invazyonu durumunda oranın %40'lara düştüğü bulunmuştur. (62-63). Adventisyaya invazyonunun prognozu üç kat daha kötüleştirdiğini gösteren çalışmalar da vardır (63).

Adenokarsinomların prognozu genelde SHK'lardan daha iyidir. Sievert ve arkadaşlarının opere olmuş 1000 hastadan oluşan analizlerinde 5 yıllık sağkalım oranları adenokarsinomlarda %47, SHK'da ise %37 saptanmıştır (64).

Özefagusun üst üçte birlik bölümünde bulunan tümörler açık şekilde daha yüksek postop ölüm oranlarına sahiptir. Üst veya orta torasik SHK'ler lokal nüks yapmaya eğilimli iken, distal özefajiyal adenokarsinomlar uzak bölgelerde nüks ederler. Bu verilere rağmen çoğu vaka serisinde adenokarsinomların prognozu özellikle erken evrelerde SHK'lerden daha iyi gösterilmiştir (65). Bunun bir nedeni de Barrett ile ilişkili kanserin lenfatik yayılıma pek yatkın olmaması olabilir (66,67).

Bazı yazarlarca tek başına indüksiyon KT'sinin adenokarsinomlar için yeterli olduğu savunulmaktadır. Ancak SHK'lerde tümörü küçülten ve tam rezeksiyonu kolaylaştıran KRT'nin daha başarılı sonuçlar verdiği bilinmektedir (65).

Rejyonel lenf nodu tutulumu oldukça önemli bir prognostik parametredir. İlk başvuruda, hastaların yaklaşık %75'inde lenf nodu metastazı bulunur ve bu hastaların prognozu kötüdür (68,69). Lenf düğümü metastazı olmayan vakalarda beş yıllık yaşam süresi %60-70 iken, metastaz olan vakalarda bu oran %10 civarındadır (70). Bazı çalışmalarda metastaz görülen lenf nodu sayısının da önemli olduğunu, dörtten az lenf düğümü tutulması halinde prognozun daha iyi olabileceğini savunmaktadır (71).

Cerrahi sınırın temiz olması uzun dönem sonuçlar dikkate alındığında önemli bir prognostik faktördür. Bir çalışmada KT ve devamında cerrahi ile tedavi edilenlerden cerrahi olmayanların, mikroskobik rezidüsü olanlar ve makroskobik rezidüsü olanların sonuçları benzer bulunmuş fakat temiz cerrahi sınırla opere edilenlerin uzun dönem hastalısız sağkalım şansları olmuştur (72). Cerrahi sınırda tümör varlığının, tümörün erken dönemde nüksüne neden olduğu da bildirilmektedir (73).

Lenfovasküler invazyon; SHK'nın %70'inde venöz invazyon görülmektedir. Yapılan bazı çalışmalar sonucunda venöz invazyonun lenfatik invazyonla birlikte olduğunda prognozu daha da kötüleştirdiği düşünülmüştür (74).

Tümör çevresindeki iltihabi yanıt ve dejeneratif değişiklikler iyi prognostik bulgulardır. Bir çalışmada özefagus SHK'da sadece invazyon derinliği ve inflamatuvar yanıtın prognostik açıdan anlamlı olduğu ve bu parametrelere dayanan bir sınıflama yapılması gerektiği savunulmuştur (57).

Derin tümöral ülserasyon, sinüs trakt oluşumu ve fistül oluşumu da diğer kötü prognostik faktörlerdendir (75).

2.9. Tedavi

2.9.1. Lokal Hastalıkta Tedavi (cT1 – T2 cN0 M0)

Lokal hastalıkta tercih edilen tedavi cerrahidir. Endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ve endoskopik submukozal diseksiyon (ESD), her ikisi de etkili endoskopik rezeksiyon teknikleri olarak kabul edilir. Bu iki teknik cerrahi rezeksiyonla karşılaştırıldığında benzer kür oranları bildirilmiştir (76).

Radikal ve transtorasik özefajektomi (Ivor-Lewis prosedürü), lokalize ÖK'da tercih edilen cerrahi tekniktir. Klinik uygulamada torasik ve/veya batında minimal invaziv bir yaklaşım benimsenmiştir. Yakın zamanda yapılan randomize çalışmalar, torakoskopik özefajektomi veya laparoskopik gastrik mobilizasyon ve açık sağ torakotomi ile Ivor-Lewis prosedürünün (hibrid minimal invaziv özefajektomi olarak adlandırılır), özellikle pulmoner komplikasyonlar olmak üzere, postoperatif komplikasyon oranlarını önemli ölçüde düşürdüğünü göstermektedir (77,78).

Lokalize hastalıkta preoperatif tedavinin değeri tam olarak bilinmemektedir, çünkü prospektif randomize klinik çalışmalara dahil edilen hasta sayısı azdır (79,80). Evre I ve evre II ÖK olan 195 hastayı içeren randomize bir çalışmada, tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığında, neoadjuvan kemoradyoterapinin (KRT) cisplatin+5-Fluorourasil (5-FU) ile R0 rezeksiyon oranını veya sağkalımı arttırmadığını, ancak postoperatif mortaliteyi arttırdığını göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçları, cerrahi sırasında hastaların %50'sinde nodal hastalığa sahip olmasına rağmen, cT2N0 ÖK için birincil tedavi yaklaşımı olarak tek başına cerrahinin önerilmesi gerektiğini göstermektedir (81,82).

Cerrahi olmayan hastalar için, kombine KRT tek başına radyoterapiden (RT) üstündür (94). Dört kür sisplatin/5-FU ve 1.8 Gy'lik fraksiyonlarda 50.4 Gy'lik radyasyon dozları, KRT için standart olarak kabul edilmektedir. Alternatif olarak, altı kür oksaliplatin/5-FU /folinik asit (FOLFOX) verilebilir (83).

İşlevsel görüntüleme ile birleştirilmiş yoğunluk ayarlı ve volümetrik ark tedavisi (VAT) RT'ye (IMRT) sahip teknolojiye son gelişmeler, sıklıkla eş zamanlı entegre bir destek kullanarak 1.8-2.0 Gy'lik fraksiyonlarda 60 Gy'e kadar artan radyasyon dozlarına izin verir. Bu yaklaşım, özellikle özefagus SHK'de tedavi süresinin kısalmasında avantaj sağlamaktadır. Şu anda, RT dozunun artmasının ÖK'da sağkalımı iyileştirdiğini belirtmek için yeterli kanıt bulunmamıştır. (84), 50,4 Gy'den yüksek RT dozlarının güvenlik ve onkolojik yararlarını değerlendiren randomize çalışmaların sonuçları henüz mevcut değildir. Kurtarma özefajektomisinin terapötik bir strateji olarak kabul edilmesi durumunda bu önemlidir, çünkü 55 Gy'den yüksek dozların artmış postoperatif mortalite ve morbidite ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (85).

2.9.2. Lokal-İleri Hastalıkta Tedavi (cT3 – T4 veya cN1-3 M0)

Lokal-ileri hastalıkta tek başına cerrahi standart bir tedavi değildir, çünkü vakaların yaklaşık % 30 (T3) ila % 50'sinde (T4) komplet rezeksiyon elde edilememektedir. Ayrıca, komplet rezeksiyon yapılsa bile, uzun vadeli sağkalım nadiren % 20'yi aşar. Dikkat çekici bir

şekilde, preoperatif tedavinin (kemoterapi veya KRT) R0 rezeksiyon ve sağkalım oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (86,87). Bu nedenle preoperatif tedavi, lokal-ileri ÖK olan operabl hastalarda önemli bir endikasyona sahiptir.

Skuamöz hücreli karsinom: Son zamanlarda yapılan çalışmalarda lokal-ileri hastalara preoperatif kemoterapi veya preoperatif KRT verilmesinin daha yüksek oranlarda komplet rezeksiyona, lokal tümörün kontrolüne ve daha yüksek oranlarda sağkalıma önemli ölçüde fayda sağladığı gösterildi (88). Yalnızca klinik evre T1N1 veya T2-3N0-1 olan hastalar dahil edilen ÖK için Kemoradyoterapi Sonrası Cerrahi Çalışması (CROSS) sonuçlarına göre (87), haftalık karboplatin+paklitaksel (50 mg/m²) ve eş zamanlı RT (41.4 Gy fraksiyonlar, haftada 5 gün) ve ardından cerrahi, güncel bir tedavi yaklaşımı olarak önerilebilir.

İki prospektif, randomize kontrollü çalışma, neoadjuvan KRT sonrası cerrahi ile definitif KRT'nin eşdeğer genel sağkalım gösterdikleri görüldü, ancak non-operatif stratejide (definitif KRT) daha yüksek oranda lokal tümör nüksü gelişti (89,90). Bu nedenle, neoadjuvan KRT sonrası cerrahi veya definitif KRT lokal-ileri özefagus SHK için önerilen tedavidir (77). Bununla birlikte, şu anda neoadjuvan KRT+cerrahiyi, definitif KRT ve salvage cerrahisiyle karşılaştıran veri yoktur. Servikal lokalize tümörler için definitif KRT önerilir.

Adenokarsinom: Son meta-analizlere ve yapılan en büyük prospektif randomize kontrollü çalışmalara dayanarak, preoperatif dönemde tedavi olarak 8-9 hafta süreyle platin ve floropirimidin içeren rejimlerin kullanılması perioperatif kemoterapi veya preoperatif KRT (41.4–50.5 Gy) standart olarak kabul edilir (80). Kemoterapi ile KRT'nin doğrudan karşılaştırılması açısından veriler çok azdır. Daha küçük randomize çalışmalar, RT'nin neoadjuvan kemoterapiye eklenmesinin daha yüksek patolojik tam yanıt oranları, daha yüksek R0 rezeksiyon oranları ve daha düşük bir lenf nodu metastazı sıklığı ile sonuçlandığını fakat sağkalımı önemli ölçüde etkilemediğini göstermiştir(91,92). 1.8-2.0 Gy'lik fraksiyonlarda 41.4–50.4 Gy ile kombine sisplatin/5-FU ile kemoterapi uzun süredir standart tedavi olmuştur, ancak son zamanlarda yapılan iki randomize çalışma, haftalık oksaliplatin/5-FU veya RT'li karboplatin/paklitaksel kombinasyonları için olumlu bir toksisite profili göstermiştir (87).

Preoperatif kemo(radyo)terapi ile tam yanıt sağlandıktan sonra bile, operabl adenokanserli hastalar cerrahiye verilmelidir.

2.9.3. Metastatik Hastada Tedavi

Metastatik ÖK olan hastalar klinik durumları göz önünde bulundurularak farklı palyatif tedavi seçenekleri için düşünülebilir. Tek doz brakiterapi, metal stent yerleştirmeye göre daha az komplikasyonlu olup uzun vadede disfajide daha iyi rahatlama sağladığından dolayı RT'den sonra tercih edilen bir seçenek olabilir (93).

Kemoterapi, seçilmiş hastalarda, özellikle PS'si iyi olan ADK'lı hastalarda palyatif tedavi için endikedir. İleri evre özefagus ADK'nin tedavisi çoğunlukla mide kanseri protokollerine göre yönetilmektedir (94). Oksaliplatin/floropirimidin kombinasyonlarına dayanan daha yeni rejimler, 'klasik' sisplatin/5-FU programına bir alternatiftir. İnfüzyonel 5-FU, tabletlerin yutulmasında herhangi bir sorun mevcut değilse kapesitabin ile değiştirilebilir. Taksanlar birinci basamak kombinasyonlarda veya ikinci basamak tedavide monoterapi olarak önerilir.

SHK'de palyatif kemoterapinin değerine yönelik kanıtlar oldukça azdır. Sisplatin bazlı kombinasyonlar, monoterapiye kıyasla artmış yanıt oranları göstermesine rağmen surveye katkısı gösterilemedi. Genel olarak, SHK'de palyatif kemoterapi ile elde edilen tedavi yanıtı ADK'dekilerden daha düşüktür.

2.9.4. Biyolojik Ajan Kullanımı

Özefagus karsinomunda biyolojik ajanların kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) -pozitif ADK'lı hastaların tedavisi için, ESMO mide kanseri kılavuzlarının tavsiyelerine uyulmalıdır (94). Sonuç olarak, HER2-pozitif metastatik ADK, trastuzumab içeren bir rejim ile tedavi edilmelidir. Buna karşılık, EGFR inhibitörü gefitinib gibi biyolojik ajanların, ileri evre ÖK'nın tedavisinde etkili bulunmadı (95).

2.10. Takip

Endoskopik rezeksiyon veya definitif KRT'den sonra yeniden endoskopik müdahale veya erken bir 'kurtarma ameliyatı' yapılabilecek hastalar dışında, ilk tedaviden sonra düzenli izlemin sağkalım sonuçları üzerinde bir etkisi olduğuna dair bir kanıt yoktur. Bu nedenle, takip sırasında semptom, beslenmeye ve psikososyal desteğe odaklanılmalıdır. Çoğu zaman, takip aşamasında, hastayı düzenli olarak gören hekim tarafından koordine edilen multidisipliner bir bakım ekibi gereklidir. Her hastada, yeni yaşam durumu veya gelişen tedavi sekelleri nedeniyle

psikososyal veya diğ er durumlar açısından sorunlar geliştirecektir. Bir diyetisyen, bir radyolog, bir gastroenterolog, bir psikolog ve bir sosyal hizmet uzmanına genellikle takip sırasında ihtiyaç duyulur.

KRT'yle tam yanıt sağlanması sonrası opere olmayan hastalarda, erken rekürrensi saptamak için endoskopi, biyopsiler ve BT taramasına dayalı 3 aylık bir takip yapılmalı ve kurtarma cerrahisinin yapılıp yapılmayacağına karar verilmelidir (83).



3.MATERYAL VE METOT

3.1.Hasta Seçimi

Bu çalışmaya, Ocak 2010-Aralık 2020 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Biriminde takip ve tedavisi yapılan 18 yaş üstü ÖK tanılı 100 hasta dahil edilmiştir.

3.2.Çalışma Planı

Çalışmamızda retrospektif olarak özefagus kanseri tanılı hastaların bilgileri kullanıldı. Hastalara ait epidemiyolojik faktörler, tümöre ait özellikler, laboratuvar ve radyolojik bulgular, tedavi planı ve uygulama şekilleri incelendi.

Tablo 5. Çalışmada Kullanılan Veriler

Hastanın özellikleri; Yaş-cinsiyet Geldiği yer Meslek BMI Sigara-alkol kullanımı Ailede kanser varlığı Kendinde 2.kanser varlığı	Tümörün özellikleri; İlk başvuru semptomu Tanı anında lenfadenopati varlığı WHO sınıflamasına göre histolojik tipi Tanı anında hastalık durumu
Laboratuvar ve radyolojik bulgular; Hemoglobin Nötrofil-Lenfosit Trombosit Albümin ALP-LDH düzeyleri PET de en yüksek SUVmax	Tedavi özellikleri; Uygulanan tedavi modalitesi Verilen RT modalitesi, fraksiyonu ve dozu Tedavi yanıtı

Hastaların takibinde nüks (lokal-uzak hastalık) gelişip gelişmediği, hastanın son durumu (sağ-ölü), ortalama yaşam süresi incelendi. Tedaviye yanıt değerlendirmesi; parsiyel yanıt, komplet yanıt, stabil hastalık ve hastalık progresyonu şeklinde değerlendirildi. Bütün

hastalarda patolojik tanıları kullanıldı ve BT, MRG veya PET-BT ile evrelemesi yapıldı. İnceleme sırasında WHO 2005 sınıflaması ve AJCC UICC 8TH (2017) TNM evreleme sınıflaması kullanıldı.

3.3.Etik Kurul Formu

Bu tez çalışması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.04.2021 tarihli 271 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

3.4.İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26.0 istatistik yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Ayrıca kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare (Chiquare) testi kullanıldı. Sağkalım analizlerine Kaplan-Meier ve Cox Regression testiyle bakıldı. Bu testlerde p (olasılık) değerinin 0.05' ten küçük olması istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji polikliniğine başvuran ÖK'lı 100 hastanın verileri analiz edildi. Hastaların ortalama yaşı 58 yıl (20-88) ve hastalığın ortalama görülme yaşı 58,2 yıl olarak tespit edildi. Hastaların 38'i (%38) kadın, 62'si (%62) erkekti. Elli yaş altı hasta sayısı 29 (%29), 50 yaş ve üstü hasta sayısı 71 (%71) olarak tespit edildi. Hastaların 23'ünde (%23) ailede kanser öyküsü varken, 77'sinde(%77) yoktu. Elli (%50) hasta şehir merkezinden, 50 (%50) hasta kırsal bölgeden başvurmuştu. Takiplerde 6 (%6) hastada ikinci kanser gelişmişti. Hastaların sigara ve alkol kullanım oranlarına bakıldığında; 60 (%60) hasta sigara kullanıyorken, 40 (%40) hastanın kullanmadığı ve 3 (%3) hasta alkol kullanıyorken 97 (%97) hastanın kullanmadığı tespit edildi.

Tablo 6. Hasta özelliklerine göre dağılım

ÖZELLİKLER		HASTA SAYISI(%)
Cinsiyet	Kadın	38 (%38)
	Erkek	62(%62)
Yaş	50 yaş altı	29 (%29)
	50 yaş ve üstü	71 (%71)
Ailede kanser öyküsü	Var	23(%23,2)
	Yok	77(%76,8)
Kendinde ikinci kanser	Var	6(%6)
	Yok	94(%94)
Sigara kullanımı	Var	60(%60)
	Yok	40(%40)
Alkol kullanımı	Var	3(%3)
	Yok	97(%97)

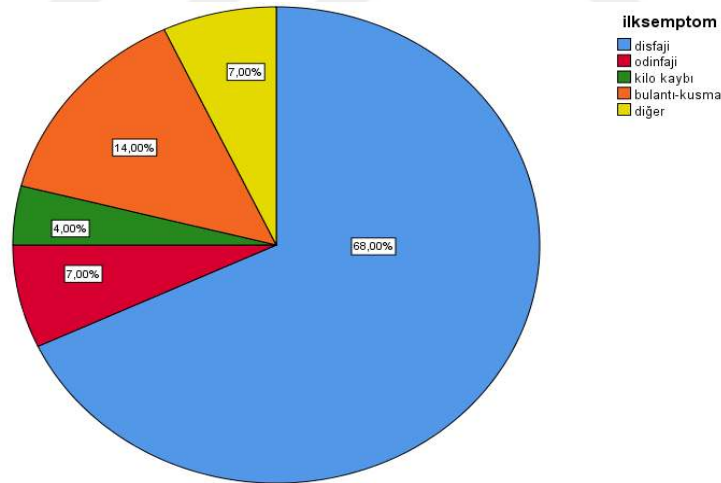
Hastaların meslek gruplarına bakıldığında 37 (%37) ev hanımı ,21'i (%21) çiftçi, 24'ü(%24) diğer (işçi,emekli, muhasebeci, öğretmen, serbest meslek, mühendis vb.), 18'inin (%18) ise çalışmadığı öğrenildi.

Hastaların tanı anındaki sigara içme miktarı, BMI, PET-BT'de suvmax değeri ve laboratuvar değerleri analiz edildi. Bu parametrelerin en düşük ve en yüksek değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların laboratuvar değerlerinin analizi

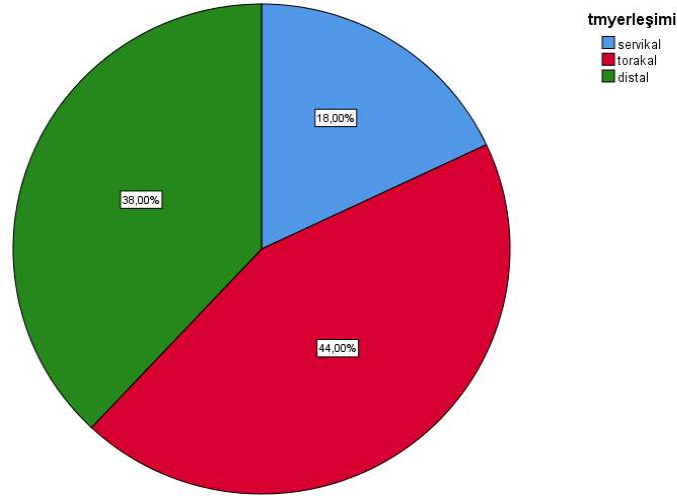
	Min	Max	Ortalama(mean)	Referans aralığı
Sigara/paketyıl	3	100	36,48±21,126	
BMI	13,7	40,9	22,155±5,88	
Pet-suvmax	5,10	38,50	16,905±8,509	
Nötrofil (10³/uL)	1,48	15,430	5,842±2,603	1,63-6,96
Lenfosit (10³/uL)	0,236	3,840	1,868±0,724	1,09-2,99
Nötrofil/lenfosit	0,7	19	3,7±2,09	
Trombosit (10³/uL)	72	484	266±88	155-366
Hemoglobin (gr/dl)	8,2	17	12,5±2,08	12,9-14,2
Albümin (gr/dl)	1,8	4,9	3,4±0,6	3,5-5,2
LDH (U/L)	97	1324	236±168	0-248
ALP (U/L)	27	960	110±132	30-120

Hastaların ilk başvuru semptomları analiz edildiğinde sıklık sırasına göre; 68 (%68) hastanın disfaji, 14'ünün (%14) bulantı-kusma, 7'sinin (%7) odinofaji, 4'ünün (%4) kilo kaybı hastanın, 7'si(%7) ise diğer semptomlarla başvurdu. Takiplerinde sadece 34 (%53,1) hastaya perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) ile beslenme tüpü takılmıştı.



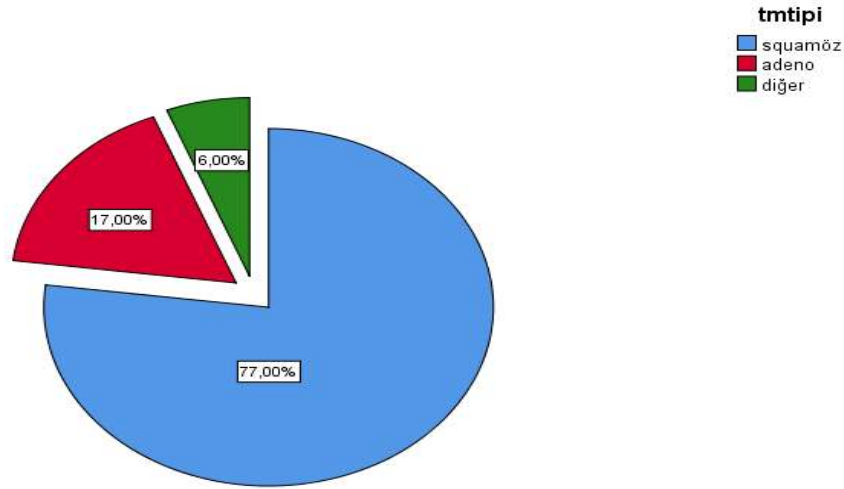
Şekil 4. Başvuru semptomlarına göre dağılım

Hastalardaki tümör yerleşime bakıldığında 18'inin (%18) servikal bölgede, 44'si (%44) torakalde, 38'inin (%38) ise distal bölgede olduğu görüldü.



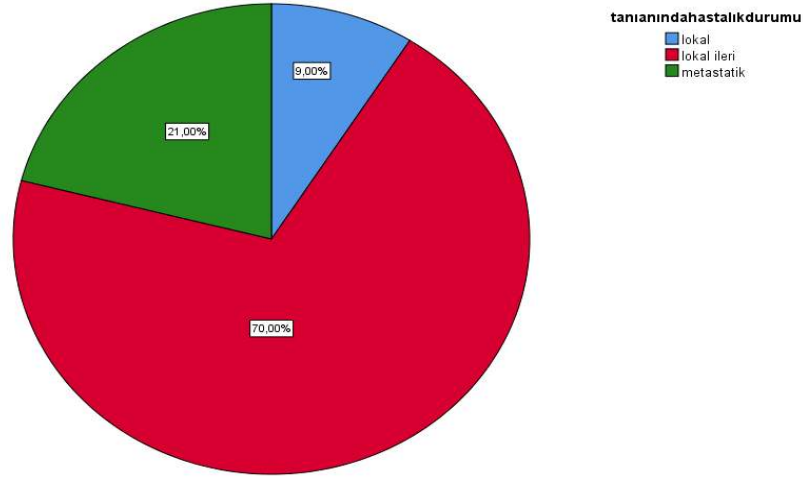
Şekil 5. Tümör yerleşimine göre dağılım

Hastalarımızdaki tümörlerin WHO sınıflamasına göre histolojik tipleri analiz edildi. Hastaların 77'sinde (%77) skuamöz hücreli karsinom, 17'sinde (%17) adenokarsinom tespit edilirken 6'sında (%6) ise diğer tümörler tespit edildi.



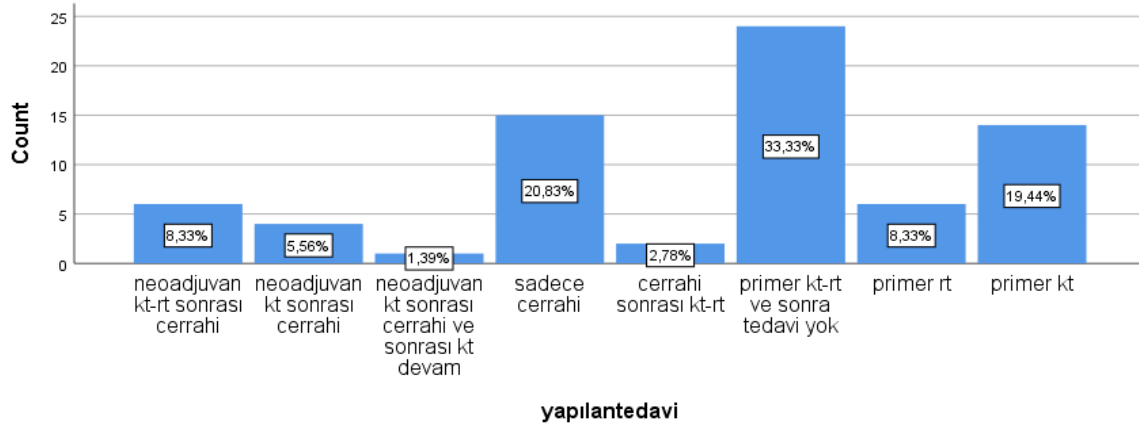
Şekil 6. WHO sınıflamasına göre dağılım

Hastaların tanı anındaki hastalık durumu incelendiğinde 9 (%9) hastanın lokal (cT1–T2 cN0 M0), 70'inin(%70) lokal-ileri(cT3–T4 veya cN1-3 M0), 21'sinin(%21) de metastatik(M1)olduğu saptandı.



Şekil 7. Hastalık durumuna göre dağılım

Hastaların tedavi modaliteleri incelendiğinde; sıklık sıralamasına göre primer KT-RT ve sonra tedavi almayan 24(%33,3), sadece cerrahi olan 15(%20,8), primer KT alan 14 (%19,4) neoadjuvan KT-RT sonrası cerrahi olan 6 (%8,3), sadece RT alan 6(%8,3), neoadjuvan KT sonrası cerrahi olan 4(%5,6), cerrahi sonrası KT-RT alan 2 (%2,8), neoadjuvan KT sonrası cerrahi sonrasında KT devam olan 1 (%1,4) hasta saptandı.



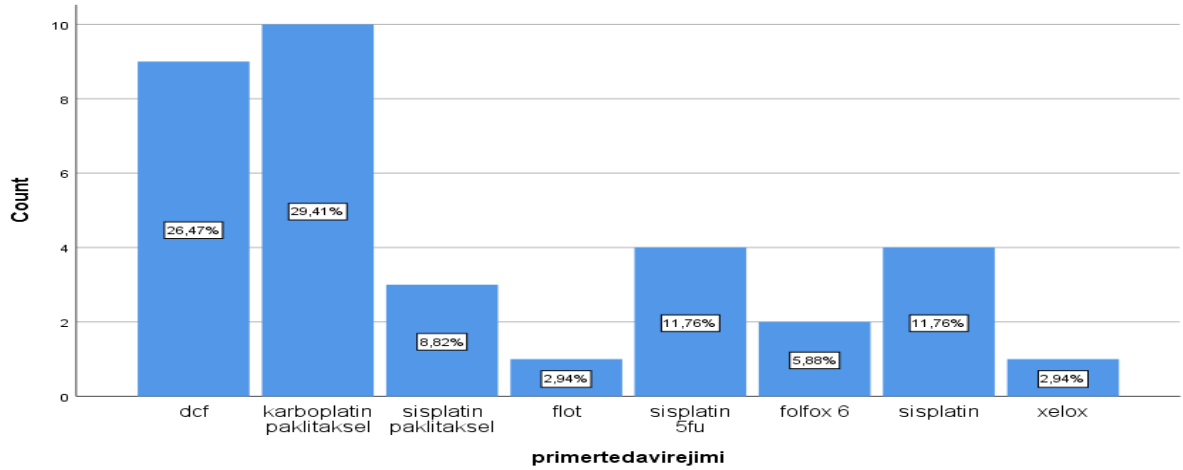
Şekil 8. Verilen tedavilere göre dağılım

Neoadjuvan tedavi alan toplam hasta sayısı 11 olup, 6 hasta (%54,5) neoadjuvan KT+RT, 4'ü (%36,4) neoadjuvan KT, 1'i (%9,1) neoadjuvan KT sonrası cerrahi olup adjuvan tedavi almış. Aldıkları KT rejimleri incelendiğinde 5 (%45,5) hasta karboplatin+sisplatin, 2'si(%18,2) DCF, 4' ü (%36,3) diğer KT (sisplatin+dosetaksel,FLOT) rejimlerini almıştı. Tedavi yanıtları incelendiğinde 8 hastada (%72,7) tam yanıt, 3'ünde (%27,3) parsiyel yanıt gelişmişti.

Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi olan ve sadece cerrahi olan toplam 24 hastanın 11'ine (%42,3) subtotal, 15'ine (%57,7) total cerrahi yapılmıştı. 25 (%96,2) hastaya lenf nodu disseksiyonu yapılmış, 1 (%3,8) hastaya ise lenf nodu disseksiyonu yapılmamıştı. Hastaların tamamı laparotomi olmuştu. Postop lenf nodu incelendiğinde 10 (%40) hastada lenf nodu pozitifliği tespit edilmiş olup, 15'inde (%60) lenf nodu negatifti.

Tedavilerinde primer KT ve primer RT eş zamanlı KT alan hastaların aldığı KT rejimleri incelendi. Toplam 14 (%19,4) hasta primer KT almıştı. Bunların 9'u (%64,3) DCF, 2'si FLOT (%14,3) ve 3'ü (%21,3) diğer KT rejimlerini almıştı. Primer KT sonrası yanıt durumlarına bakıldığında; 6 (%42,8) hastada progresyon, 4 (%28,5) hastada komplet yanıt, 2 (%14,3) hastada stabil hastalık ve 2 (%14,3) hastada da parsiyel yanıt gelişmişti. Primer RT eş zamanlı KT alan 24 hastanın aldıkları KT rejimi incelendiğinde 10'u (%50) karboplatin+paklitaksel, 4'ü (%20) sisplatin+5FU, 3'ü (%15) sisplatin, 2'si (%10) sisplatin+paklitaksel ve 1'i (%5) folfox-6 almıştı. Primer RT eş zamanlı KT yanıt durumuna göre ise değerlendirildiğinde; 11'inde (%52,4) parsiyel yanıt, 6'sında (%28,6) progresyon, 2'sinde (%9,5) komplet yanıt ve 2'sinde de (%9,5) stabil hastalık gelişmişti.

Hastaların nüks ve metastaz durumuna bakıldığında 15 (%50) hastada nüks, 15 (%50) hastada ise metastaz geliştiği görüldü. Nüks olan hastaların tamamında lokal nüks gelişmişti. Tanı anında metastatik olan 21 hasta ve sonradan metastaz gelişen 15 hasta incelendiğinde en çok karaciğerde metastaz görüldü. 20 hastada (%57,1) karaciğer, 9'unda (%25,7) akciğer, 4'ünde (%11,4) kemik, 2 hastada (%5,7) ise diğer yerlere metastaz yaptığı görüldü.



Şekil 9. Primer tedavide verilen KT rejimine göre dağılım

		Hasta sayısı	P değeri	HR	%95 CI
Geldiği yer	Merkez Kırsal	50 50	0,794	0,941	(0,59-1,48)
Tm yerleşimi	Servikal Torakal Distal	18 44 38	0,178		
Cinsiyet	Erkek Kadın	62 38	0,049	1,58	(0,96-2,60)
Sigara	Var Yok	60 40	0,079	0,64	(0,39-1,05)
Alkol	Var Yok	3 97	0,033	0,27	(0,082-0,89)
Histolojik tip	Skuamöz Adenokanser Diğer	77 17 6	0,126		
Servikal lenf nodu	Var Yok	67 9	0,904	1,07	0,32-3,60)
Tanı anında hastalık durumu	Lokal Lokal-ileri Metastatik	9 70 21	<0,001		
PEG takılma durumu	Takıldı Takılmadı	36 31	0,643	0,87	(0,49-1,5)
ECOG	0 1 2 3	20 46 24 10	0,794		
RT çeşidi;	IMRT Diğer	28 5	0,077	2,7	(0,97-7,5)

Tablo 8. OS üzerinde etkili olan verilerin istatistiki analizi

Kaplan-meier analizi sonucu ortalama sağkalım süresi 26 (st sapma 3,1; CI:20,1-32,5) ay olarak bulundu. Ortanca (median) sağkalım süresi 15 (st sapma 2,2; CI:10,5-19,4)

Analizimizde kadın hastaların 23'ünde, erkek hastaların 51'inde ölüm gerçekleşmişti. Kadınlarda OS süresi 22 ay olarak hesaplanırken, erkeklerde 13 ay olarak hesaplandı. Bu süreler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değeri:0,049).

Tablo 9. Cinsiyetin OS üzerindeki etkisi

Cinsiyet	Hasta sayısı	Ölen hasta sayısı	Sağkalım	OS süresi (ay)	P değeri
Kadın	38	23	%39,5	22	0,049
Erkek	62	51	%17,7	13	

Hastaların yaş durumuna bakıldığında mean ve median değer 58 yıl bulundu. En genç hasta 20 yaşındayken, en yaşlı hastamız 88 yaşında saptandı. Elli yaş üstü ve altı olarak iki grup alındığında genç hastaların daha uzun süre yaşadığı, sağkalımın daha yüksek olduğu tespit edildi. Yaşın genel sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değeri: 0,010).

Tablo 10. Yaşın OS üzerindeki etkisi

Yaş	Hasta sayısı	Ölen hasta sayısı	Sağkalım	OS süresi (ay)	P değeri
50 yaş ve altı	29	16	%44,8	26	0,010
50 yaş üstü	71	58	%18,3	12	

Hastaların yaşadığı yerlere bakıldığında; şehir merkezinden gelen 50 hastanın 37'sinde (sağkalım %26) ölüm gerçekleşirken, aynı şekilde kırsaldan gelen 50 hastanın 37'sinde ölüm (sağkalım %26) gerçekleşmişti. Merkezden gelen hastaların ortalama yaşam süresi 22 ay olarak hesaplanırken, kırsaldan gelen hastalarda bu süre 21 ay olarak hesaplandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değeri: 0,789).

Sigara içme oranlarına bakıldığında; sigara içen 60 hastanın 48'inde ölüm gerçekleşirken, (sağkalım %20) sigara içmeyen 40 hastanın 26'sında ölüm gerçekleşmişti (sağkalım %35). Sigara içen hastalarda ortalama yaşam süresi 17 ay olarak hesaplanırken, içmeyenlerde bu süre 30 ay olarak hesaplandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı (p değeri: 0,113).

Alkol kullanım öyküsüne bakıldığında alkol kullanan 3 hastanın hepsinde ölüm gerçekleşirken (sağkalım %0) kullanmayan 97 hastanın 71'inde ölüm gerçekleşmişti (sağkalım %26,8). Bu analizde ortalama sağ kalım kullananlarda 6 ay kullanmayanlarda 14 ay olarak hesaplandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değeri:0,040)

Hastaların BMI'lerine bakıldığında ortalama (mean) değer 22,1 bulundu. BMI arttıkça sağkalım süresinin de arttığı tespit edildi. BMI'in genel sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p değeri: 0,080).

Tablo 11. BMI ve OS arasındaki ilişki

BMI	Hasta sayısı	Ölen hasta sayısı	Sağkalım	OS süresi (ay)	P değeri
25 altı	47	35	%25,5	20	0,080
25 ve üstü	20	10	%50	36	

Histolojik tiplere bakıldığında skuamöz hücreli karsinomlu 77 hastanın 54'ünde (sağkalım %29,9), adenokarsinomlu 17 hastanın 15'inde (sağkalım %11,8) ölüm gerçekleşirken diğer gruptaki 6 hastanın 5'inde (sağkalım %16,7) ölüm gerçekleşmişti. SHK'lı hastaların ortalama yaşam süresi 25 ay, adenokarsinomlularda 16 ay ve diğer grubun ise 7 ay olarak hesaplandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değeri: 0,066).

Ailede kanser öyküsü olan 23 hastanın 20'sinde ölüm gerçekleşirken (sağkalım %13), aile öyküsü olmayan 77 hastanın 54'ünde ölüm (sağkalım %29,9) gerçekleşmişti. Ailede kanser öyküsü olan hastaların ortalama yaşam süresi 15 ay olarak hesaplanırken, olmayanlarda bu süre 24 ay olarak hesaplandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değeri:0,077).

Hastaların mesleklerine bakıldığında; çiftçilerde ortalama yaşam süresi 14 ay (sağkalım %9,5), ev hanımlarında 27 ay (%37,8), çalışmayanlarda 18 ay (%22,2) ve diğerlerinde 21 ay (%25) olarak hesaplandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değeri:0,180).

Hastaların ilk başvuru semptomlarına bakıldığında; disfaji ile başvuran hastalarda sağkalım %26,5 olarak hesaplanırken, odinofaji %57,1, kilo kaybı ile başvuranlarda %25, bulantı-kusma semptomu ile başvuranlarda %14,3 diğer semptomlarda da %14,3 olarak hesaplandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değeri:0,086).

Tablo 12. Başvuru semptomları ve OS arasındaki ilişki

Başvuru semptomu	Hasta sayısı	Ölen hasta sayısı	Sağkalım	OS süresi (ay)	P değeri
Disfaji	68	50	%26,2	23	0,086
Odinofaji	7	3	%57,1	25	
Kilo kaybı	4	3	%25	24	
Bulantı-kusma	14	12	%14,3	11	
Diğer	7	6	%14,3	19	

Tanı anında lenf nodu tutulumu saptanan 79 hastanın 61'inde, saptanmayan 15 hastanın 7'sinde ölüm gerçekleşmişti. İlk grupta OS süresi 20 ay, ikinci grupta 30 ay olarak hesaplandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değeri: 0,068).

Tablo 13. Tanı anında LAP varlığının OS üzerindeki etkisi

Tanı anında lenf nodu tutulum durumu	Hasta sayısı	Ölen hasta sayısı	Sağkalım	OS süresi (ay)	P değeri
Var	79	61	%22,8	20	0,068
Yok	15	7	%53,3	30	

Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri incelendiğinde; lenfosit, nötrofil, trombosit, hemoglobin ve albümin değerlerinin sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken; LDH ve ALP değerinin sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. LDH ve ALP yüksekliğinin OS'yi olumsuz etkilediği saptandı.

Tablo 14. OS üzerindeki etkili olan faktörlerin istatistiki analizi

	Ortalama (Mean)	P değeri	HR	%95 CI
Yaş	58	0,001	1,057	1,022-1,093
BMI	22,4	0,242	0,957	0,890-1,030
Tanı anında hb	12,8	0,79	0,827	0,669-1,022
Tanı anında alb	3,5	0,060	2,384	0,963-5,899
Tanı anında LDH	201	0,011	1,007	1,002-1,012
Tanı anında lenfosit sayısı	1853	0,117		
Tanı anında nötrofil sayısı	5485	0,074		
Nötrofil/lenfosit oranı	3,3	0,995		
Tanı anında trombosit sayısı	258267	0,587		
Tanı anında ALP	92	0,004		

Tanı anında hastalık durumuna bakıldığında lokal hastalıkta 9 hastanın 3'ü, lokal-ileri evrede ki 70 hastanın 51'inde, metastatik 21 hastanın ise 20'sinde ölüm gerçekleşmişti. Lokal evredeki hastaların OS süresi 57 ay, lokal-ileri evredeki hastalarda 21 ay, metastatik hastalarda 8 ay olarak saptandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değeri: <0,001).

Tablo 15. Tanı anında hastalık durumunun OS üzerindeki etkisi

Tanı anında hastalık durumu	Hasta sayısı	Ölen hasta sayısı	Sağkalım	OS süresi (ay)	P değeri
Lokal	9	3	%66,7	57	<0,001
Lokal-ileri	70	51	%27,1	21	
Metastatik	21	20	%4,8	8	

Tanı anından hastalık durumu Cox regresyon analizi ile karşılaştırıldı; Lokal evre hastaların lokal-ileri ve metastatik hastalara oranla uzun sağkalıma sahip oldukları izlendi. Lokal-ileri evre hastalar, lokal evre hastalar ile karşılaştırıldığında HR:3,8 (%95 CI: 1,19-12,42), metastatik hastalar, lokal evre hastalar ile karşılaştırıldığında HR: 9,5 (%95 CI: 2,75-32,77) idi.

Tablo 16. Evrenin OS üzerindeki etkisi Cox regresyon analiz sonuçları

Tanı anında hastalık durumu	HR	%95 CI	P değeri
Lokal	Referans		<0,001
Lokal-ileri	3,8	1,19-12,42	0,024
Metastatik	9,5	2,75-32,77	<0,001

Verilen tedavi modaliteleri karşılaştırıldı Primer KT+RT alanların sağkalımı %33,3 OS süresi 23 ay, sadece cerrahi olanların %33,3 ve 34 ay, primer KT alanların %21,4 ve 14 ay, Neoadjuvan KT+RT→Cerrahi olanların %66,7 ve 41 ay bulundu. Sadece RT alanların sağkalımı %0 ve OS süresi 7 ay, Neoadjuvan KT→Cerrahi olanların %50 ve 21 ay, Cerrahi→Adjuvan KT+RT alanların %50 ve 6 ay olarak ve son olarak neoadjuvan KT→Cerrahi→Adjuvan KT alanların %10 ve 19 olarak hesaplandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değeri: 0,009).

Tablo 17. Verilen tedavi modalitelerinin OS üzerindeki etkisi

Tedavi modalitesi	Hasta sayısı	Ölen hasta sayısı	Sağkalım	OS süresi (ay)	P değeri
Primer KT+RT	24	16	%33,3	23	0,009
Sadece Cerrahi	15	10	%33,3	34	
Primer KT	14	11	%21,4	14	
Neoadjuvan KT+RT→Cerrahi	6	2	%66,7	41	
Sadece RT	6	6	%0	7	
Neoadjuvan KT→Cerrahi	4	2	%50	21	
Cerrahi→Adjuvan KT+RT	2	1	%50	6	
Neoadjuvan KT→Cerrahi→Adjuvan KT	1	1	%0	19	

Hastalara uygulanan tedavi modaliteleri açısından değerlendirildiğinde; uygulanmış olan sekiz farklı modalitenin altısı birbirine benzer sağkalım sonuçları gösterirken sadece sadece radyoterapi almış olan hastaların sağkalım sonuçları diğer modalitelere göre daha kötü idi (Tablo 17).

Tablo 18. Tedavi modalitelerinin OS üzerindeki etkisi Cox regresyon analiz sonuçları

Tedavi modalitesi	HR	%95 CI	P değeri
Primer KT+RT	2,8	0,643-12,3	0,170
Sadece Cerrahi	1,7	0,38-8,0	0,462
Primer KT	3,3	0,733-15,0	0,120
Neoadjuvan KT+RT→Cerrahi	Referans		0,035
Sadece RT	12,2	2,3-64,0	0,003
Neoadjuvan KT→Cerrahi	1,8	0,25-13,1	0,543
Cerrahi→Adjuvan KT+RT	4,3	0,38-49,8	0,232
Neoadjuvan KT→Cerrahi→Adjuvan KT	5,3	0,46-60,0	0,177

Primer KT alan 34 hasta karşılaştırıldı. DCF alan hastalarda sağkalım %22,2 ve OS süresi 26 ay, karboplatin+paklitaksel alanlarda %40 ve 27 ay, sisplatin+paklitaksel alanlarda %66,7 ve 10 ay, sisplatin+5FU alanlarda %0 ve 14 ay, sadece sisplatin alanlarda %25 ve 9 ay, folfox alanlarda %50 ve 12 ay olarak saptandı. Bu değerler istatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p değeri:0,164).

Tablo 19. Primer KT rejiminin OS'ye etkisi

Primer KT rejimi	Hasta sayısı	Ölen hasta sayısı	Sağkalım	OS süresi (ay)	P değeri
DCF	9	7	%22,2	26	0.164
Karboplatin+paklitaksel	10	6	%40	27	
Sisplatin+paklitaksel	3	1	%66,7	10	
Flot	1	1	%0	14	
Sisplatin+5FU	4	4	%0	14	
Folfox	2	1	%50	12	
Sisplatin	4	3	%25	9	
Xelox	1	1	%0	4	

Hastaların aldığı RT çeşitlerine bakıldığında 33 hasta RT almıştı (OS süresi 21 ay, sağkalımı %30,3). IMRT alan 47 hastada sağkalım %35,7 hesaplanırken diğer RT çeşidini alan 5 hastada %0 hesaplandı. IMRT alanlarda ortalama sağkalım süresi 22 ay bulunurken diğer RT çeşidini alanlarda 11 ay olarak hesaplandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değeri: 0,192).

Lokal ve lokal-ileri hastaların takipleri sırasında 15 hastada nüks, 15'inde ise metastaz geliştiği, 49 hastada ise nüks ve ya metastaz gelişmediği görüldü. Nüks gelişen grupta sağkalım %20 saptanırken, metastaz gelişen grupta %6,7, nüks veya metastaz gelişmeyen grupta %42,9 saptandı. Nüks gelişen grupta ortalama sağkalım süresi 12 ay olarak hesaplanırken, metastaz gelişen grupta 10 ay, nüks veya metastaz gelişmeyen grupta ise 31 ay olarak hesaplandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değeri 0,074). Nüks gelişen hastaların tamamında lokal nüks gelişmişti.

4.1.MULTIVARIATE ANALİZ

Sağkalım üzerinde etkili olduğu saptanan faktörler multivariate analiz ile incelendi. İnceleme sonucunda çalışmamızda tanı anında yaş, tanı anında hastalık durumu ve cinsiyet genel sağkalımı etkileyen önemli faktörler olarak bulundu.

Tablo 20. Sağkalımı etkileyen faktörlerin multivariate analizi

	P değeri	HR	%95 CI
Yaş	0,009	1,032	1,008-1,057
Cinsiyet	0,034	2,121	1,058-4,252
Alkol	0,846	1,353	0,023-79,716
Tanı anında hastalık durumu	0,003	5,451	1,412-21,042
Tanı anında LDH	0,541	0,998	0,994-1,002
Tanı anında ALP	0,072	1,004	0,999-1,008
Yapılan tedavi	0,902	1,032	0,941-1,304

Hastanın evrelerine göre sağkalım analizlerine bakıldığında; Lokal hastalıkta hastaların median sağkalım süresine ulaşamadı. Lokal-ileri hastalıkta hastaların median sağkalım süresi 16, metastatik hastalarda ise median sağkalım süresi 7 ay (güven aralığı % CI: 9,41-16,58) olarak bulundu.

Tablo 21. Tanı anında hastalık durumunun sağkalıma etkisinin istatistiki analizi

	P değeri
Long Rank (Mantel-Cox)	<0,001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0,001
Tarone-Ware	<0,001

Yapılan istatistiksel çalışmada tanı anında hastalık durumunun sağkalım üzerinde etkili olduğu bulundu.

5.TARTIŞMA

ÖK görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde 8. sırada ve ölümlerde ise 6. sıradadır (1,2). Özefagusun yassı hücreli kanseri gelişmekte olan ülkelerde daha sık iken, adenokarsinomu ise gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir (2). Yassı hücreli karsinom Çin, Kazakistan, Özbekistan, Türkmenistan, Afganistan, Kuzeydoğu İran, Hindistan ve Latin Amerika'nın bazı bölgelerinde endemiktir (4). Ülkemizde ise en sık Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde görülmektedir (5)

Özefagus malign tümörlerinin büyük çoğunluğu karsinomlardır. Karsinomlarında %99'u SHK ve ADK'dur. Diğer tümörleri; küçük hücreli karsinom, melanom, adenoid kistik karsinom (Cylindroma) pseudosarkom, lenfoma, karsinosarkom ve metastatik tümörlerdir. Bizim çalışmamızda; özafagus SHK %77, adenokanser %17 ve diğer tümörler %6 oranında görüldü. Bu oranlar literatürle uyumlu bulundu.

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 2-5 kat daha fazla görülmektedir. Ancak ÖK açısından bazı yüksek riskli bölgelerde kadın-erkek oranının eşit olduğu görülebilmektedir. Yaşla hastalığın sıklığı artmakta ve 70'li yaşlarda pik görülmektedir. Hastaların %80'den fazlası 50 yaş üzerindedir (2).Bizim çalışmamızda erkek/kadın oranı 1,6 olup, median yaş 58 olarak saptandı.

Literatürdeki birçok çalışma ÖK'lı hastalarda cinsiyetin prognoz üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Bohanes ve arkadaşlarının SEER veri tabanını kullanarak yaptıkları bir çalışmada, kadınlarda sağ kalımın adenokansere karşı SHK'de daha iyi sağkalıma sahip olduğunu saptadılar. İsveç'te yapılan bir başka çalışma, kadınların sadece SHK tanılı erkeklerle kıyasla daha düşük bir ölüm oranına sahip olduğunu gösterdi (96).Cinsiyete göre sağkalım incelendiğinde; bizim çalışmamızda kadınlarda sağkalım oranı %39,5 saptanırken, erkeklerde %17,7 saptandı. Kadınların ortalama sağkalım süresi de erkeklerle göre daha uzun olup kadın hastalar lehine olan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,103). Çalışmamızdaki bu veriler literatürle uyumlu olup, kadınlarda daha iyi saptanan ancak istatistiğe yansımayan bu sağkalım farkı kötü prognozla ilişkili olabilecek sigara içme oranının kadınlarda düşük olmasına bağlı olabilir.

Yakın tarihli bir yayında, ÖK'inde son otuz yılda survey, yaş ve tanı anında evreyi incelemek için SEER verileri kullanıldı. Daha genç hastaların daha ilerlemiş bir hastalıkla başvururken, daha iyi bir genel sağkalıma sahip oldukları sonucuna vardılar. Benzer şekilde, Vallbohmer ve ark. genç hastaların (<50 yaş) daha iyi 5 yıllık sağkalıma sahip olduğunu ve

daha fazla neoadjuvan tedavi aldıklarını bulmuşlardır. Özçelik ve arkadaşları, genç hastalarda hastalığın ileri evrede tespit edildiği ve daha kötü sağkalıma sahip olduklarını bulmuşlardır. Bu nedenle literatürde tanı yaşı ve özefagus kanseri ile ilgili kesin bir sonuç yoktur (97). Hastaların yaş durumuna bakıldığında mean ve median değer 58 yıl bulundu. En genç hasta 20 yaşındayken, en yaşlı hastamız 88 yaşında saptandı. Elli yaş üstü ve altı olarak iki grup alındığında genç hastaların daha uzun süre yaşadığı, sağkalımın daha yüksek olduğu tespit edildi. Yaşın genel sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değeri: 0,010).

ÖK için yüksek riskli bölgelerde yaşayanların risk faktörlerini belirlemek için Şangay'daki 18244 hastadan oluşan popülasyon temelli bir kohortun verileri analiz edildi. 101 ÖK vakası tespit edildi. Tütün kullanımı ve diğer potansiyel risk faktörleri incelendi, alkol kullanmayanlara karşı düzenli içicilerde ÖK gelişme riski 2 kat daha fazla çıktı. Alkol ve diğer risk faktörleri ile birlikte, uzun süreli sigara içenler (40+ yıl) ile sigara içmeyenler arasında ÖK gelişme riski 2 kat artmıştır (98). Bizim çalışmamıza da bakıldığında sigara içen 60 hasta, içmeyen 40 hastamız vardı. Sigara içenlerde sağkalım oranı %20, içmeyenlerde %35 olarak saptandı. Sigara içmeyen grupta sağkalım oranları daha yüksek olmasına rağmen bu değerler istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p:0,113). Alkol kullanım öyküsüne bakıldığında alkol kullanan 3 hastanın hepsinde ölüm gerçekleşirken (sağkalım %0) kullanmayan 97 hastanın 71'inde ölüm gerçekleşmişti (sağkalım %26,8). Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değeri:0,040)

Çalışmamızda sağkalım açısından; yaşadıkları yerler, ailede kanser öyküsü olup olmaması, ikinci kanserlerinin olup olmaması ve meslekleri de incelendi. Merkezden başvurularla kırsaldan başvuran hastalarda sağkalım oranları aynı olduğu görüldü. Diğer faktörler de incelendiğinde istatistiksel olarak anlamsız oldukları saptandı.

Yapılan çalışmalarda semptom olarak en çok disfaji görülmekle birlikte diğer başvuru semptomları sırasıyla; odinofaji, kilo kaybı, bulantı kusmadır (35). Hastalarımızın başvuru semptomlarına bakıldığında; hastaların %68'inde disfaji, %14'ünde bulantı-kusma, %7'sinde odinofaji, %4'ünde kilo kaybı ve %7'inde ise diğer semptomlarla başvurduğu görüldü. Çalışmamızdaki başvuru semptomları literatür bilgisi ile uyumlu bulundu.

Norveçte yapılan bir kohort çalışmasında 2 milyona yakın Norveçli 23 yıl boyunca incelendi. Bu hastaların 2245'inde ÖK'ya rastlandı. Çalışmada BMI ile ÖK'nın en yaygın iki histolojik grubu arasında zıt ilişki bulundu. Düşük BMI, SHK riskini arttırırken, yüksek BMI ADK riskini arttırmıştır. (99) Bizim çalışmamızda BMI'lerine bakıldığında ortalama (mean) değer 22,1 bulundu. Çalışmamızda ise 25 altı ve üstü olarak 2 grup karşılaştırıldı. BMI'i 25 ve

üstü olan hastalarda sağkalım %50 saptanırken, 25 altı olan grupta %25,5 olarak saptandı. Ortalama sağkalım süresi de BMI'i yüksek olan grubun lehineydi. BMI'in genel sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamsız bulundu. (p değeri: 0,080).

Amerikan Gastroenteroloji Koleji'nin 2014 yıllık toplantısında Dr. Ramzan ve arkadaşları, 2005 ile 2010 yılları arasında kendi merkezlerinde ÖK tanısı almış 122 hastadan alınan verilerin retrospektif incelemelerinin sonuçlarını bildirdi. Hastaların% 61.4'ü, skuamöz hücreli karsinom % 33.4'ü ADK olarak saptandı. Çalışmada düşük albümin düzeyinin sağ kalımı olumsuz etkilediği görüldü (100). Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi düşük albümin düzeylerinin ortalama sağkalımı olumsuz etkilediği bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsızdı (p:0,433).

Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi enflamatuvar sitokinler, kanser hastasındaki aneminin patofizyolojisinde yalnızca inflamatuvar durumun karmaşık mekanizmaları yoluyla değil, aynı zamanda GATA-1 ve GATA-2 yoluyla eritropoezin genetik düzenleyici yönleri ve diğer faktörler yoluyla önemli bir rol oynar. Anemi, kanser hastalarında sık görülen bir bulgudur ve vakaların >%40'ında ortaya çıkar. Kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda anemi insidansı %90'a kadar yükselebilir. Anemi, kansere bağlı yorgunluğa neden olabileceğinden kanser hastalarının yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Anemi ayrıca olumsuz bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (101). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak bulunmasına rağmen istatistiki olarak anlamsız bulunmuştur (p:0,060).

Laktat dehidrojenaz (LDH), glikoliz sırasında piruvatın laktata dönüşümünden sorumlu enzimdir. Dokularda beş izoenzimi (LDH1 ila LDH5) bulunur. Ek olarak LDH, doku hasarı, iltihaplanma, hemoliz ve miyokard enfarktüsü için bir belirteç olarak bilinir. Yüksek LDH seviyeleri kanser hastalarında görülür ve prognostik değeri germ hücre tümörleri, lenfoma, melanom ve renal hücreli karsinom gibi çeşitli malignitelerde gösterilmiştir. LDH ve kanser arasında ilişkinin çeşitli mekanizmalar ile olduğu düşünülüyor. Hızla çoğalan kanser hücreleri, aşırı enerji kaynakları gerektirir ve tümör büyümesine bağlı kronik hipoksi, glikoliz ve anjiyogenezin anahtar düzenleyicisi olan hipoksi ile indüklenbilir faktör 1'i (HIF-1) aktive eder. HIF-1, glikolitik enzimlerin ekspresyonunu uyararak ve piruvat dehidrojenaz kinaz 1'in (PDK-1) aktivasyonu yoluyla mitokondriyal işlevi doğrudan bastırarak metabolik geçişi glikolize yönlendirir. Daha sonra glikolitik metabolitlerin birikmesi, kanser hücrelerinde ileri beslemeli bir uyarıcı döngü ile sonuçlanarak daha fazla HIF-1 aktivasyonunu teşvik edebilir. Hipoksi ile indüklenbilir faktör 1 ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörü-A (VEGF-A) dahil olmak üzere anjiyojenik faktörleri yukarı düzenler, bu nedenle glikoliz

ve LDH'ı anjiyogenez ve kanser ilerlemesine bağlar. Bununla birlikte, lösemi gibi glikolitik kanserlerde sürekli oksijen mevcudiyeti, diğer altta yatan faktörlerin hipoksi oluşmadan önce aerobik glikolize geçişi tetikleyebileceğini düşündürmektedir. Ek olarak, LDH'nin A ve B alt birimlerinin tümör teşvik edici rolü gösterilmiştir: artmış LDH-A seviyeleri c-MYC aracılı hücre dönüşümünde çok önemlidir, LHD-B ise Rapamisin (mTOR) aracılı tümör oluşumunda gereklidir. Bu bulgular, LDH'nin tümör büyümesi ve ciddiyeti ile ilgili olabileceğini ve ayrıca karsinogeneizde rol oynayabileceğini ima eder (102). Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi yüksek LDH seviyelerinin genel sağkalımı olumsuz etkilediği bulundu ($p:0,011$). Multivariate analiz yapıldığında da genel sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Literatüre bakıldığında özefagus karsinomu için nötrofil/lenfosit oranı (NLR) 1,7-5 arası bulunmuştur. NLR ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. He ve arkadaşları(103) , özefagus karsinomu olan hastaların periferik kandaki NLO'leri 3.5'ten yüksekse daha kötü OS'ye sahip olduklarını bulmuşlardır.2016 yılında Kosumi ve arkadaşları(104) 2005 ile 2011 yılları arasında rezeksiyon yapılan 283 SHK hastasını geriye dönük olarak analiz etti. Yüksek NLR seviyesinin daha kısa sağkalım süresiyle ilişkili olduğu da tespit edildi. Hastalarımızda başvuru anındaki nötrofil, lenfosit ve trombosit değerleri sağkalımla ilişkili saptanmadı. Çalışmamızda NLR ortalama olarak bulunmuş olup literatür ile uyumluydu ancak sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p:0,995$).

ÖK'ayla ilgili literatürlere bakıldığında en önemli prognositik faktörlerden biri TNM evresidir. Evre arttıkça prognoz kötüleşir. Çalışmamızda hastaların tanı anında ki hastalık durumunun sağkalım üzerindeki etkiye bakıldığında lokal hastalıkta %66,7 , lokal-ileri hastalarda sağkalım %27,1, metastatik hastalarda ise sağkalım %4,8 olarak tespit edilmiş olup; evre arttıkça ortalama sağkalım süresi de kısalıyordu.Bu değerler istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p:<0,001$). Multivariate analiz yapıldığında da evre arttıkça genel sağkalımın da azaldığı tespit edildi ($p:0,003$). Çalışmamızdaki bu sonuçlar da literatür ile uyumlu bulundu.

Al Sarraf ve ark.'ları RTOG85-01 çalışmasında lokal-ileri evre 123 skuamöz hücreli ÖK ve adenokanser tanılı hastada RT ile definitif KRT'yi karşılaştırmıştır. Altmış iki hastaya sadece RT, 61 hastaya ise sisplatin+5-FU ile eşzamanlı definitif KRT tedavi edilmiştir. definitif KRT verilen hastalarda ortalama sağkalım 14.1 ay; sadece RT verilen hastalarda ortalama sağkalım 9.3 ay olarak gösterilmiştir. Daha sonra 69 hastaya daha kombine tedavi verilmiş ve bu sonuçlar da bir önceki sonuçlara benzer şekilde raporlanmıştır. Bu hasta grubunda ortalama sağkalım 17.2 ay olarak raporlanmıştır (105). Stahl ve ark.'larının lokal-ileri ÖK 172 hasta ile yaptıkları çalışmada hastalara 3 kür indüksiyon KT ardından neoadjuvan KRT+cerrahi veya definitif KRT kollarına randomize etmişlerdir. Altı yıllık takip sonunda iki grup arasında genel

sağkalımda anlamlı farklılık bulunmamıştır. İki yıllık takipte lokorejyonel kontrolün ise cerrahi uygulanan grupta daha iyi olduğu görülmüştür (106). ÖK’de yapılan meta-analizlerde neoadjuvan KRT’nin tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığında daha iyi sonuçları olduğu bilinmektedir (107,108). Jin ve ark.’larının yaptıkları, neoadjuvan KRT ile tek başına cerrahinin karşılaştırıldığı 14 randomize çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde neoadjuvan KRT ile lokal kontrol oranlarının ve sağkalım oranlarının tek başına cerrahiye göre daha iyi olduğu gözlenmiştir (107). Benzer şekilde Urschel ve ark.’larının yaptığı, neoadjuvan KRT ile tek başına cerrahinin karşılaştırıldığı 9 randomize çalışmada hem 3 yıllık sağkalımın hem de lokal kontrolün neoadjuvan KRT kolunda daha iyi olduğu gözlenmiştir (109). Tedavi modaliteleri ile sağkalım ilişkisine bakıldığında bizim çalışmamızda; primer KT+RT alanların sağkalımı %33,3 OS süresi 23 ay, sadece cerrahi olanların %33,3 ve 34 ay, primer KT alanların %21,4 ve 14 ay, neoadjuvan KT+RT→Cerrahi olanların %66,7 ve 41 ay bulundu. Sadece RT alanların sağkalımı %0 ve OS süresi 7 ay, Neoadjuvan Neoadjuvan KT→Cerrahi olanların %50 ve 21 ay, Cerrahi→Adjuvan KT+RT alanların %50 ve 6 ay olarak ve son olarak Neoadjuvan KT→Cerrahi→Adjuvan KT alanların %10 ve 19 olarak hesaplandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değeri: 0,009). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak neoadjuvan KRT alan grup ile sadece cerrahi alan grup karşılaştırıldığında neoadjuvan KRT alan grupta sağkalım daha iyi saptandı (%66,7’ye karşı %33,3).

Çalışmamızda, ÖK hastalarda sağkalımı etkileyebilecek, potansiyel prognostik faktör olarak birçok parametre incelendi. Çalışmamızda; univariate analizde anlamlı olarak saptanan alkol kullanımı, tanı anındaki LDH, tanı anındaki ALP ve verilen tedavi modalitesi gibi parametreler multivariate analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak hem univariate hem de multivariate analizde hastaların tanı anındaki yaş, cinsiyet, tanı anında hastalık durumu, olmak üzere 3 önemli faktör prognozla ilişkili olarak saptandı.

Bizim çalışmamızın önemli limitasyonu hasta sayımızın az olmasıdır. Fakat çok sayıda parametre incelendiğinden literatüre katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

- Sağkalım üzerinde etkili olan en önemli parametrelerden biri, bizim çalışmamızda da olduğu gibi, evre olup hastalığın erken tanı ve tedavisi ile uzun sağkalım elde edilmesi açısından oldukça önemlidir.
- Sigara ve alkol kullanımının ÖK riskini arttırdığı yapılan çoğu çalışmada tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da sigara içen hastaların ÖK’ya yakalanma oranı yüksek olduğu ve sağkalımın az olduğu tespit edildi.
- Tüm kanserli hastalarda olduğu gibi, ÖK’da da beslenme yetersizliği tedaviye uyum ve yanıt açısından önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda

beslenme yetersizliği ve kaşeksinin sonucu olarak BMI ve albümin düşüklüğünün azalmış sağkalımla ilişkili olduğu gözlendi.

- Tümör yükünün dolaylı bir göstergesi olan LDH yüksekliği, bizim çalışmamızda da olduğu gibi, kötü prognozla ilişkili olup sağkalımı olumsuz etkilemektedir.
- ÖK'da son yıllarda özellikle neoadjuvan KRT tedavinin gerekliliği kılavuzlarda belirtilmiştir. Bu tedavi yaklaşımının sağkalım avantajı gösterilmiştir. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak neoadjuvan KRT tedavi uygulanan hastalarda sağkalım süreleri daha uzundu.
- Onkoloji hastalarında anemi yaşam kalitesi ve tedaviye uyumu etkileyen önemli bir parametredir. Çalışmamızda aneminin kötü prognozla ilişkili olduğu gözlendi. Bu nedenle kanserli hastalarda hemoglobın değerleri dikkatli takip edilerek belli bir seviyenin üzerinde tutulmalıdır.
- Birçok kanserde olduğu gibi ÖK'da da ileri yaş ve performans düşüklüğü kötü prognostik göstergelerdir. Çalışmamızda ileri yaş ve performans düşüklüğünün prognozu olumsuz etkilediği gözlendi.
- Geniş bir bölgeye hitap eden ve yüksek hasta kitlesine hizmet veren medikal onkoloji hastanemizde ÖK'li olgularımızı değerlendirerek saptadığımız bu prognostik faktörlerin hem hastalığın erken tanısı ve hem de daha etkin tedavilere ışık tutması açısından önemli bir çalışmadır.
- Çalışmanın retrospektif, tek merkezli olması, hasta sayısının az ve heterojen olması çalışmamızın limitasyonları arasındaydı.

6.KAYNAKLAR

1. Napier KJ, Scheerer M, Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. World J Gastrointest Oncol 2014; 6:112.
2. Mao WM, Zheng WH, Ling ZQ. Epidemiologic risk factors for esophageal cancer development. Asian Pac J Cancer Prev 2011;12:2461-6.
- 3-Pennathur A , Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Özefagus karsinomu. Lancet . 2013; 381 : 400-412.
4. Huang J, Bashir M, Iannettoni MD. Carcinoma Of The Esophagus. General Thoracic Surgery. Eds.: Shields TW, Lo Cicero III J, Reed CE, Feins RH in. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009. 7 Th Edition, p.1984-2016.
5. Tuncer İ, Uygan İ, Kösem M, ve ark. Van ve Çevresinde Görülen Üst Gastrointestinal Sistem Kanserlerinin Demografik ve Histopatolojik Özellikleri. Van Tıp Derg 2001;8:10-3-+
- 6-World J Gastrointestinal oncology 2014 may 15;6(5), 112-120
7. Karaman Ş, Dağoğlu RN, Oral EN. Özefagus Kanserlerinde Definitif Tedavi. Yöney A, editör. Üst Gastrointestinal Kanselerde Radyoterapi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018.p.9-13.
8. Coia LR, Engstrom PF, Paul A. Nonsurgical management of esophageal cancer - report of a study of combined radiotherapy and chemotherapy. Journal of Clinical Oncology. 1987;5:1783-1790.
9. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Transhiatal esophagectomy: Clinical experience and refinements. Ann Surg. 1999;230:392-400.
10. Moore KL and Persaud TVN The Digestive System. In: Moore KL (ed), The Developing Human (Clinically Oriented Embryology), Sixth Edition, WB Saunders Company, 1998; 271-302.
11. Larsen WJ. Development of the Gastrointestinal Tract In Human Embryology, Churchill Livingstone Inc, 1993; 235-280.
12. Patapoutian A, Wold BJ, Wagner RA. Evidence for developmentally programmed transdifferentiation in mouse esophageal muscle. Science 1995; 15; 270 (5243):1818- 1821.
13. Gemonov VV, Kolesnikov LL Development of oesophageal tissue structures in human embryogenesis. Anat Anz. 1990; 171(1):13-15
14. Worl J, Dutsch F, Neuhuber WL. Development of neuromuscular junctions in the mouse esophagus: focus on establishment and reduction of enteric co-innervation. Anat Embryol (Berl) 2002;205:141-152

15. Chifec G. Esophagus. In: Danzenov I LJ, ed. Anderson's pathology. St. Louis: Mosby; 1996:1647.
- 16-Dobrucalı A. Özefagus hastalıkları. In: Yazıcı H HV, Sonsuz A., ed. Cerrahpasa ic hastaliklari. Istanbul: Istanbul Medikal Yayıncılık; 2005:742- 781. 92
17. Junqueira LC, Carneiro J. Basic histology. Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2006.
18. Ross MH, Pawlina W.. Histology a text and atlas with correlated cell and molecular biology. In: Philadelphia, 5th ed.: Lippincott Williams & Wilkins.; 2006:518-575.
19. Absi A, Adelstein DJ, Rice T. Disease management project; esophagus ca. Cleveland: Cleveland Clinic Foundation; 1999.
- 20-Jeffrey AH DR. Anatomy of the esophagus. In: Shields TW LJ, Ponn RB (eds). ed. General thoracic surgery. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:1599- 1608.
21. Cooke DT, Lau CL. Primary repair of esophageal perforation. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery 2008; 13:126.
- 22-Cigalı B. Sindirim sistemi. In: FG G, ed. Sistemantik anatomi. Izmir: İzmir Güven Kitabevi; 2003:479-481.
- 23-Rice TW, Kelsen D, Blackstone EH, et al. Esophagus and esophagogastric junction. In: AJ CC Cancer Staging Manual, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.185. Corrected at 4th printing, 2018.
- 24.Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin 2021; 71:7.
- 25.Gholipour C, Shalchi RA, Abbasi M. A histopathological study of esophageal cancer on the western side of the Caspian littoral from 1994 to 2003. Dis Esophagus 2008; 21:322.
- 26.Tran GD, Sun XD, Abnet CC, et al. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China. Int J Cancer 2005; 113:456.
- 27.Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. J Natl Cancer Inst 2003; 95:1404.
- 28.Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19:1468.
- 29-Thrift AP. The epidemic of oesophageal carcinoma: Where are we now? Cancer Epidemiol 2016; 41:88.
- 30-.Lu CL, Lang HC, Luo JC, et al. Increasing trend of the incidence of esophageal squamous cell carcinoma, but not adenocarcinoma, in Taiwan. Cancer Causes Control 2010; 21:269.

31-Marjani HA, Biramijamal F, Hossein-Nezhad A, et al. Prevalence of esophageal cancer risk factors among Turkmen and non-Turkmen ethnic groups in a high incidence area in Iran. Arch Iran Med 2010; 13:111.

32-Yang CS. Research on esophageal cancer in China: a review. Cancer Res 1980; 40:2633.

33-He Z, Zhao Y, Guo C, Liu Y, Sun M, Liu F, Wang X, Guo F, Chen K, Gao L, Ning T, Pan Y, Li Y, Zhang S, Lu C, Wang Z, Cai H, Ke Y. Prevalence and risk factors for esophageal squamous cell cancer and precursor lesions in anyang, china: A populationbased endoscopic survey. Br J Cancer. 2010;103:1085-1088.

34-Ghadirian P, Stein GF, Gorodetzky C, et al. Oesophageal cancer studies in the Caspian littoral of Iran: some residual results, including opium use as a risk factor. Int J Cancer 1985;35:593-7.

35- Lundell LR. Etiology And Risk Factors For Esophageal Carcinoma. Dig Dis 2010;28:641-4

36-De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, et al. Meat consumption, cooking methods, mutagens, and risk of squamous cell carcinoma of the esophagus: a case-control study in Uruguay. Nutr Cancer 2012;64:294-9

37-Islami F, Boffetta P, Ren JS, et al. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk--a systematic review. Int J Cancer 2009; 125:491.

38-Islami F, Poustchi H, Pourshams A, et al. A prospective study of tea drinking temperature and risk of esophageal squamous cell carcinoma. Int J Cancer 2020; 146:18.

39-Lambert R, Hainaut P. Esophageal cancer II: The precursors. Endoscopy 2007;39:659-64.

40- Liu Y, Sanders AJ, Zhang L, Jiang WG. EPLIN- α expression in human oesophageal cancer and its impact on cellular aggressiveness and clinical outcome. Anticancer Res 2012;32:1283-9.

41- Raja S, Finkelstein SD, Baksh FK, et al. Corelation Between Dysplasia And Mutations Of Six Tumor Supressor Gene's In Barret Esophagus. Ann Thorac Surg 2001;72:1130-5.

42- Lagergren J. Etiology and risk factors for oesophageal adenocarcinoma: possibilities for chemoprophylaxis? Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006;20:803-12.

43- Heath EI, Limburg PJ, Hawk ET, Forastiere AA. Adenocarcinoma of the esophagus: risk factors and prevention. Oncology 2000;14:517-4.

44- John R Saltzman, MD, FACP, FACG, FASGE, AGAF Michael K Gibson, MD, PhD, FACP, Clinical manifestations, diagnosis, and staging of esophageal cancer Nov 16, 2020.

45-Coia LR, Engstrom PF, Paul AR, Stafford PM, Hanks GE. Long-term results of infusional 5-fu, mitomycin-c and radiation as primary management of esophageal carcinoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1991;20:29- 36.

- 46- Tüney D. Tanısal işlemler: A) Özefagus radyolojisi. In Yüksel M, Başoğlu A. ed. Özefagus Hastalıklarının Tıbbi ve Cerrahi Tedavisi 2002;21-46
- 47- Ökten İ. Özefagus Kanseri. In Ökten İ, Güngör A. Göğüs Cerrahisi, Cilt-II. 2003;1247-308.
- 48-Elgin Özkan, Nuriye Özlem Küçük Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye doi:10.5152/tcb.2013.06
- 49-Kim TJ, Kim HY, Lee KW, Kim MS. Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperativestaging and monitoring of response to therapy. Radiographics 2009;29:403-21.
- 50- Rice TW. Clinical staging of esophageal carcinoma. CT, EUS, and PET. Chest Surg Clin N Am 2000;10:471-85.
- 51- Yokoyama A, Ohmori T, Makuuchi H, et al. Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosa iodine staining. Cancer 1995;76:928-34.
- 52- Canto MIF. Esophageal cancer screening by chromoendoscopy. Techniques Gastrointest Endosc Esophagea Neoplasm 1999;1:50-2.
- 53- Bektaş A. Tanısal işlemler: B) Özefagoskopi. In Yüksel M, Başoğlu A. ed. Özefagus Hastalıklarının Tıbbi ve Cerrahi Tedavisi 2002;47-58
- 54-Thomas W Rice , Deepa T Patil, Eugene H Blackstone 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practiceAnn Cardiothorac Surg. 2017 Mar;6(2):119-130.
- 55- Rankin SC. Oesophageal cancer. In: Husband JES, Reznek RH, ed. Imaging in oncology. Oxford, England: IsisMedical Media; 1998:IsisMedical Media.
- 56-Hussey DH, Barakley T, Bloedorn F. Carcinoma of the esophagus. In: Fletcher GH, ed. Textbook of radiotherapy. Philadelphia: Lea and Febiger; 1980:688.
- 57- Damjanov I. Linder J. Esophagus. Anderson's pathology. St-Louis: Mosby-year book; tenth Ed. Vol 2:1996:1647-1661.
- 58- Robey-Cafferty SS, el-Naggar AK, Sahin AA, Bruner JM, Ro JY, Cleary KR. Prognostic factors in esophageal squamous carcinoma. A study of histologic features, blood group expression, and DNA ploidy. Am J Clin Pathol. 1991;95:844-849.
- 59- Pearson JG. The present status and future potential of radiotherapy in the management of esophageal cancer. Cancer. 1977;39:882-890.
- 60- Abrams JA, Buono DL, Strauss J, McBride RB, Hershman DL, Neugut AI. Esophagectomy compared with chemoradiation for early stage esophageal cancer in the elderly. Cancer. 2009;115:4924-4933.

- 61- Gore RM. Esophageal cancer. Clinical and pathologic features. *Radiol Clin North Am.* 1997;35:243-263.
- 62- Chandrasoma P. Esophageal neoplasm. *Gastrointestinal pathology.* Hong Kong: Asimon and Schuster Company; 1999:43-73. 111
- 63- Patterson A. Lannuzzi M. The neoplastic esophagus. *Gastrointestinal pathology.* Philadelphia: Fenoglio-Preiser CM; 1999:93-133.
- 64- Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartels H, Fink U. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: Lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the western world. *Ann Surg.* 2001;234:360-367.
- 65- Siewert JR, Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Semin Radiat Oncol.* 2007;17:38-44.
- 66- Lieberman MD, Shriver CD, Bleckner S, Burt M. Carcinoma of the esophagus. Prognostic significance of histologic type. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109:130- 138.
- 67- Lin SH, Liao Z. Esophageal Cancer. In: Jiade J. Lu LWB. *Decision making in radiation oncology.* Springer; 2011.
- 68- Bains MS ST. Squamous cell carcinoma of the esophagus. In: ShielsTW, ed. *General thoracic surgery.* PA, USA.: Williams and Wilkins; 1994:163-165.
- 69- Li H, Yao SC. Surgical treatment for carcinoma of the oesophagus in chinese language publications. *Brit J Surg.* 1997;84:855-857. 112
- 70- Mandard AM, Chasle J, Marnay J, Villedieu B, Bianco C, Roussel A, Elie H, Vernhes JC. Autopsy findings in 111 cases of esophageal cancer. *Cancer.* 1981;48:329-335.
- 71- Fraunberger L, Kraus B, Dworak O. [distribution of lymph nodes and lymph node metastases in esophageal carcinoma]. *Zentralbl Chir.* 1996;121:102-105.
- 72-Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, Estes N, Haller DG, Ajani J, Kocha W, Minsky BD, Roth JA. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med.* 1998;339:1979-1984.
- 73- Galandiuk S, Hermann RE, Cosgrove DM, Gassman JJ. Cancer of the esophagus. The cleveland clinic experience. *Ann Surg.* 1986;203:101-108.
- 74- Theunissen PH, Borchard F, Poortvliet DC. Histopathological evaluation of oesophageal carcinoma: The significance of venous invasion. *Br J Surg.* 1991;78:930- 932.
- 75-Choi NC. The role of radiation therapy in the management of malignant neoplasms of the esophagus. In: Grillo HC, Austen WG, Wilkins EW Jr ed. *Current therapy in cardiothoracic surgery.* Toronto: BC Decker Inc; 1989:197.

76- Pech O, Bollschweiler E, Manner H et al. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg* 2011; 254: 67–72.

77-Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, openlabel, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 1887–1892.

78- Mariette C, Meunier B, Pezet D et al. Hybrid minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicenter, open-label, randomized phase III controlled trial, the MIRO trial. *J Clin Oncol* 2015; 33 2015; 33 (January 20 Suppl.): abstr 5.

79-Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12: 681–692.

80-Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5062–5067.

81-Mariette C, Dahan L, Mornex F et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2416–2422.

82-Markar SR, Gronnier C, Pasquer A et al. Role of neoadjuvant treatment in clinical T2N0M0 oesophageal cancer: results from a retrospective multi-center European study. *Eur J Cancer* 2016; 56: 59–68.

83-Conroy T, Galais MP, Raoul JL et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 305–314.

84-Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94–05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1167–1174.

85-Markar S, Gronnier C, Duhamel A et al. Salvage surgery after chemoradiotherapy in the management of esophageal cancer: is it a viable therapeutic option? *J Clin Oncol* 2015; 33: 3866–3873

86-van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074–2084.

87-Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1090–1098.

88- Markar SR, Karthikesalingam A, Thrumurthy S, Low DE. Volume-outcome relationship in surgery for esophageal malignancy: systematic review and metaanalysis 2000–2011. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1055–1063.

89-Stahl M, Stuschke M, Lehmann N et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2310–2317.

90-Bedenne L, Michel P, Bouché O et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1160–1168.

91-Stahl M, Walz MK, Stuschke M et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851–856.

92-Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol* 2016; 27: 660–667.

93-Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1497–1504.

94-Smyth EC, Verheij M, Allum W et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 5): v38–v49.

95-Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby JM et al. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 894–904.

96-Impact of sex on the prognosis of patients with esophageal squamous cell cancer underwent definitive radiotherapy: a propensity score-matched analysis He-San Luo, ,Hong-Yao Xu, ,Ze-Sen Du, ,Xu-Yuan Li, ,Sheng-Xi Wu, He-Cheng Huang & Lian-Xing Lin ,*Radiation Oncology* volume 14, Article number: 74 (2019)

97-Patients younger than 45 years of age have superior 5-year survival in advanced esophageal cancer Sahar A. Saddoughi¹, James Taswell¹, Grant M. Spears², William S. Harmsen², Mark S. Allen¹, Shanda H. Blackmon¹, Stephen D. Cassivi¹, Francis D. Nichols III¹, Dennis A. Wigle¹, K. Robert Shen¹Division of General Thoracic Surgery, ²Division of Biomedical Statistics and Informatics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

98-Alcohol, Tobacco and Diet in Relation to Esophageal Cancer: The Shanghai Cohort Study Yunhua Fan,¹ Jian-Min Yuan,¹ Renwei Wang,¹ Yu-Tang Gao,² and Mimi C. Yu¹*Nutr Cancer*. 2008; 60(3): 354–363.

99-Engeland, A., Tretli, S. & Bjørge, T. Height and Body Mass Index in Relation to Esophageal Cancer; 23-year Follow-up of Two Million Norwegian Men and Women. *Cancer Causes Control* 15, 837–843 (2004).

100- <https://www.clinicaloncology.com/Solid-Tumors/Article/01-15/Albumin-Linked-to-Survival-Odds-in-Esophageal-Cancer/29270>

101-Anemia in cancer Author links open overlay
panel M. Dicato^{1,2} L. Plawny¹ M. Diederich² *Annals of Oncology* Volume 21, Supplement 7, October 2010, Pages vii167-vii172

102-Serum lactate dehydrogenase and survival following cancer diagnosis Wahyu Wulaningsih, Lars Holmberg, Hans Garmo, Håkan Malmstrom, Mats Lambe, Niklas Hammar, Göran Walldius, Ingmar Jungner, Tony Ng & Mieke Van Hemelrijck *British Journal of Cancer* volume 113, pages 1389–1396 (2015)

103. Yutong H, Xiaoli X, Shumei L, et al. Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with esophageal cancer in a high incidence area in China. *Arch Med Res* 2015;46:557–63.

104. Kosumi K, Baba Y, Ishimoto T, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts the prognosis in esophageal squamous cell carcinoma patients. *Surg Today* 2015;46:405–13.

105-al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):277- 84.

106. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2310-7. 44

107. Lv J, Cao XF, Zhu B, Ji L, Tao L, Wang DD. Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on prognosis and surgery for esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2009;15(39):4962-8.

108. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcberg J, Simes J, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007;8(3):226-34.

109. Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg*. 2002;183(3):274-9