



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

ÖZOFAGUS KANSERLİ HASTALARDA OPERASYON VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Antalya, 2019



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

ÖZOFAGUS KANSERLİ HASTALARDA OPERASYON VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sermin TAYFUN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Abdullah ERDOĞAN

Antalya, 2019

TEŞEKKÜR

Asistanlık süremi sadece bir yılında da olsa hem cerrahi hem de kişisel kimliği ile bize örnek olan, her daim yol gösteren ve yanımda duran kaybetmiş olduğumuz çok değerli Prof. Dr. Abid Demircan'a;

Uzmanlık eğitimim süresince cerrahinin teorik ve pratik prensiplerini öğreten, iyi bir cerrah olmam konusunda yardımını esirgemeyen, bilgi, beceri ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Abdullah Erdoğan'a;

Bilgi ve birikimlerinden yararlandığım, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim Prof. Dr. Alpay Sarper, Prof. Dr. Levent Dertsiz, Doç. Dr. Makbule Ergin ve Uzm. Dr. Hakan Keskin'e;

Ameliyathanede deneyimlerinden faydalandığım ve keyifle çalıştığımız sayın Prof. Dr. Tülin Titiz ve Uzm. Dr. Emel Gündüz'e;

Beraber çalıştığım, dostlukları ile hep yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarıma, klinikte ve yoğun bakımda her zaman yardımlarını gördüğüm hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Yaşamım boyunca bana vermiş oldukları destek ve sevgiyle çok şey borçlu olduğum aileme ve beni sabırla bekleyen küçük oğluma sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Embriyoloji ve Histoloji	2
2.2. Özofagus Anatomisi	4
2.3. Özofagus Fizyolojisi	7
2.4. Özofagus Kanseri	8
2.4.1. Tarihçe	8
2.4.2. Epidemiyoloji	9
2.4.3. Etyoloji	10
2.4.4. Patoloji	12
2.4.5. Klinik	14
2.4.6. Tanı Yöntemleri	16
2.4.7. Evreleme	20
2.4.8. Tedavi Seçenekleri	23
2.4.8.1. Kemoterapi ve Radyoterapi	23
2.4.8.2. Cerrahi Tedavi	24
2.4.9. Lenf Nodu Diseksiyonu	34
2.4.10. Minimal İnvaziv Yaklaşımlar	34
2.4.11. Özofagus Koruyucu Tedaviler	35
2.4.12. Palyatif Tedavi	38
2.4.13. Özofagus Cerrahisi Sonrası Görülen Komplikasyonlar	39
3. MATERYAL VE METOD	42
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	42
5. BULGULAR	43
6. TARTIŞMA	65
7. SONUÇ	76

8. ÖZET	77
9. ABSTRACT	78
10. KAYNAKLAR	79



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

GİS	Gastrointestinal Sistem
Gl	Glandula
ÖGB	Özofagogastrik Bileşke
C	Servikal
Th	Torakal
V	Ven
N	Sinir
A	Arter
ÜÖS	Üst Özofagial Sfinkter
AÖS	Alt Özofagial Sfinkter
GÖR	Gastroözofagial Reflü
ESCC	Özofagus Yassı Hücreli Karsinomu
EAC	Özofagus Adenokarsinomu
BE	Barrett Özofagusu
GİST	Gastrointestinal Stromal Tümör
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
EUS	Endoskopik Ultrasonografi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
KT	Kemoterapi
RT	Radyoterapi
KRT	Kemoradyoterapi
LND	Lenf Nodu Diseksiyonu
EMR	Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
ESD	Endoskopik Submukozal Diseksiyon
AJCC	Amerikan Kanser Komitesi
LNR	Lenf Nodu Oranı
PNI	Perinöral İnvazyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Özofagusun Embriyolojik gelişimi	2
Şekil 2.2. Özofagusun Tabakaları	4
Şekil 2.3. Özofagusun Anatomisi	5
Şekil 2.4. Özofagusun Arteriyal, Venöz ve Lenfatik Dolaşımı	6
Şekil 2.5. Özofagus Kanseri Makroskopik Tipleri	13
Şekil 2.6. Özofagus Kanseri Radyolojik Görüntüleri	18
Şekil 2.7. Özofagus Lenfatik Haritalaması	22
Şekil 2.8. Özofagus Cerrahi Yaklaşımlar	31
Şekil 5.1. Yaşa Göre Cinsiyet Dağılımı	44
Şekil 5.2. Genel Sağkalım Analizi	47
Şekil 5.3. Yaşa ve Cinsiyete Göre Sağkalım Analizi	49
Şekil 5.4. Tümör Boyutuna Göre Sağkalım Analizi	51
Şekil 5.5. Tümör Yerleşimine Göre Sağkalım Analizi	52
Şekil 5.6. Makroskopik Tipe Göre Sağkalım Analizi	53
Şekil 5.7. Histolojik Tipe Göre Sağkalım Analizi	53
Şekil 5.8. Evreye Göre Sağkalım Analizi	54
Şekil 5.9. Vasküler İnvazyon Durumuna Göre Sağkalım Analizi	55
Şekil 5.10. Perinöral İnvazyon Durumuna Göre Sağkalım Analizi	55
Şekil 5.11. Diferansiasyon Derecesine Göre Sağkalım Analizi	56
Şekil 5.12. T Kategorisine Göre Sağkalım Analizi	57
Şekil 5.13. N Kategorisine Göre Sağkalım Analizi	57
Şekil 5.14. Postoperatif KT/RT Durumuna Göre Sağkalım Analizi	59
Şekil 5.15. Postoperatif Komplikasyon Durumuna Göre Sağkalım Analizi	60
Şekil 5.16. Total Rezeke Edilen Lenf Nodu Sayısına Göre Sağkalım Analizi	61
Şekil 5.17. Lenf Nodu Oranına Göre Sağkalım Analizi	61
Şekil 5.18. Proksimal Cerrahi Sınır Uzunluğuna Göre Sağkalım Analizi	62

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1. Risk Faktörleri	10
Çizelge 2.2. Alt Tip Karşılaştırması	10
Çizelge 2.3. Özofagus Tümör Sınıflandırması	12
Çizelge 2.4. Özofagus Kanseri Klinik Bulguları	15
Çizelge 2.5. 8. TNM Sınıflaması	20
Çizelge 2.6. Replasman Organ Seçimi	32
Çizelge 2.7. Postoperatif Komplikasyonlar	39
Çizelge 5.1. Hastaların Demografik Özellikleri	43
Çizelge 5.2. Tümöre Ait Özelliklerin Dağılımı	45
Çizelge 5.3. Tedaviye Ait Özelliklerin Dağılımı	46
Çizelge 5.4. Postoperatif Erken Dönem Komplikasyonlar	47
Çizelge 5.5. Hastaların Demografik Özelliklerine Göre Sağkalım Analizi	48
Çizelge 5.6. Tümör Özelliklerine Göre Sağkalım Analizi	50
Çizelge 5.7. Tedavi Özelliklerine Göre Sağkalım Analizi	58
Çizelge 5.8. Genel Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörlerin Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi	63

1. GİRİŞ

Özofagus kanseri dünyadaki en yaygın 8. kanser olup kanserden ölüm nedenleri arasında 6. sırada yer almaktadır. Ortalama görülme yaşı 67'dir ve primer olarak erkeklerde 3 kat daha fazla görülmektedir. Etyolojisinin tek bir nedene bağlı olduğu değil, multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Kanserin başlangıcı genelde asemptomatik olup klinik bulgular ortaya çıktığı zaman hastalar çoğunlukla kürabilite şansını yitirmiş durumda olmaktadır (8,9).

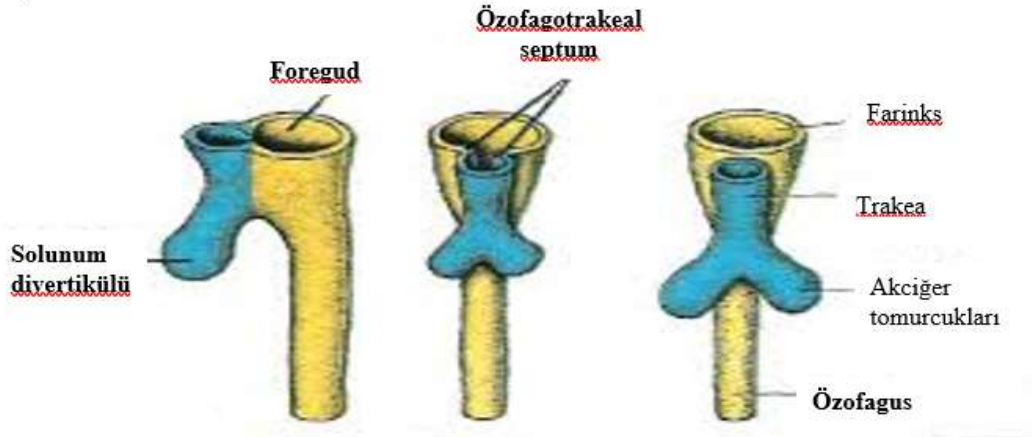
Özofagus kanseri, tanı ve tedavi yöntemlerindeki tüm gelişmelere rağmen, maligniteler içinde hala en kötü prognoza sahip olanlardan birisidir. Dünya genelinde insidansı hızla artmakta ve 5 yıllık sağkalım oranlarının %20'nin altında olduğu görülmektedir (10). Günümüzde primer ve en etkili tedavi, medikal kontraendikasyon veya metastatik hastalık olmadığı sürece cerrahidir.

Özofagus kanserinde cerrahi sonrası prognoz ile ilgili yapılmış çalışmalarda bazı faktörlerin prognoza etkisi hemen her zaman gözlenmekle birlikte bazı faktörler, değişik araştırmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Bu çalışmada özofajektomi sonrası sağkalım üzerine etkili olan faktörlerin tesbiti amaçlanmıştır. Bu amaçla cinsiyet, yaş, tümör boyutu, makroskopik ve histolojik tipi, tümör evresi, T ve N kategorileri, lenf nodu tutulum durumu, diferansiasyon derecesi, vasküler ve perinöral invazyon, proksimal cerrahi sınır uzunluğu, adjuvan tedavi, postoperatif komplikasyon durumunun özofajektomi sonrası sağkalımdaki prognostik değerleri analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçların özofajektomi sonrası sağkalım süresinin uzatılması için göz önünde bulundurulması gereken faktörleri belirlemeyi amaçlayan çalışmalara katkı sağlayacağına inanılmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji ve Histoloji

Sindirim sisteminin oluşması sferoidal blastokistte endodermal tabakanın görülmesi ile başlar. Splanik mezoderm endoderme yaklaştığında birleşip splankoplörayı oluşturduğunda iki tabakalı primitif bağırsaklar meydana gelir. Özofagus, embriyo 3 haftalıkken faringeal barsağın sonunda ön barsağın ön duvarında trakeobronşial divertikül ismiyle belirir. Böylece ön barsağın proksimal kısmının dorsalinden özofagus, ventralinden de primordial hava yolları gelişir. İki ayrı kanal haline gelen ancak hala birbirleri ile devamlılık gösteren tek bir tüp halindeki özofagus ve trakea bir yandan boyca uzarken, bir yandan da birbirlerine yaklaşan lateral kıvrımların yan yana gelmesi ile 3-4. haftalarda karina civarından başlayarak birbirinden ayrılmaya başlar. Ayrılma süreci gestasyonun 36. Gününde tamamlanır (Şekil 2.1) (1,2,3).



Şekil 2.1. Özofagusun Embriyolojik Gelişimi

Özofagus başlangıçta ince, çok sıralı kolumnar bir epitel ile döşelidir. Bu epitelin vakualizasyonu ile 6-7. haftalarda lümen oluşur. Daha sonra proliferasyon ve diferansiasyon gerçekleşir. Gestasyonun 5. ayında çok sıralı yassı epitel gelişmeye başlar. Epitel gelişiminden sonra submukozal bezler gelişir (1).

Gestasyonun 6. haftasında sirküler, 9. haftada da longitudinal kas tabakası gelişir. Yaklaşık 5. ayda düz kaslar ile çizgili kaslar normal oran ve dağılımlarına kavuşur.

Özofagusun Yapısı

Özofagusun yapısı diğer GİS (Gastrointestinal Sistem) yapılarından serozasının olmaması ile ayrılır ve 3 tabakadan oluşur (1,2).

Tunica Mukoza: Yukarıda farenks mukozasının devamıdır. Nonkeratinize yassı epitel ile döşelidir. Aşağıda özofagogastrik bileşkede (ÖGB) kolumnar epitel ile uzanır. Özofagusun yassı epiteli ile midenin kolumnar epiteli arasındaki geçiş referans noktasıdır ve Z çizgisi olarak adlandırılır. Mukoza tabakası; lamina propria, lamina muskularis ve tela submukozadan oluşur.

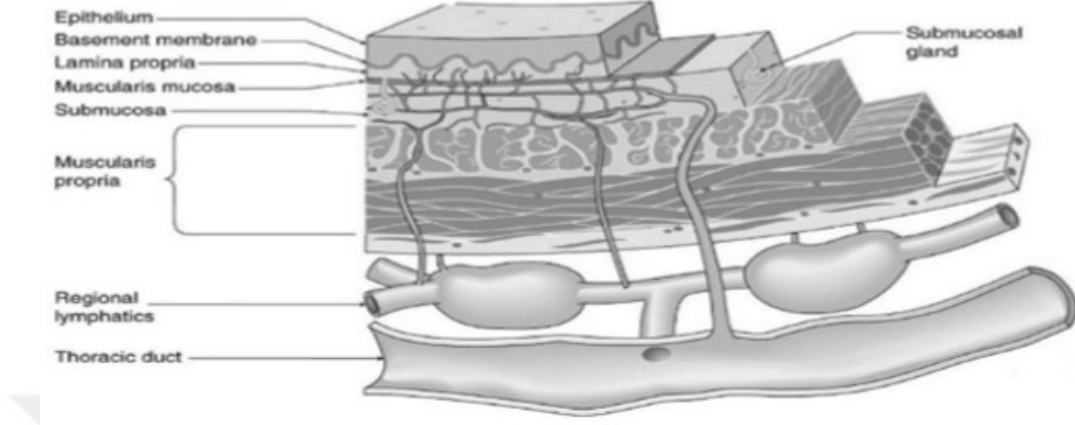
Lamina Propria: Elastik ve kollajen liflerin birleşiminden oluşan hücreden fakir gevşek bağ dokusundan meydana gelir. Üst bölümde gl. (Glandula) esophagia propria olarak adlandırılan tübüloalveolar bezler, kardiya bölümünde gl.cardiaca esophagia olarak adlandırılan mukus salgılayan tübüler bezler bulunur.

Lamina Muskularis: Özofagusun üst 1/3' ünde bulunmaz. Kısa ve düz kas liflerinden oluşmuş ince bir tabakadır.

Tela Submukoza: Boylu boyunca tübüloalveolar yapıda gl. esophageales içerir. Özofagus içeriğinin ıslatılmasını sağlar. Bu tabakada bezlerin ve düz kasların fonksiyonlarını idare eden Meissner pleksusu bulunur.

Tunica Muskularis: İçte sirküler, dışta longitudinal kaslardan oluşmuştur. 1/3 üst bölümü çizgili kas, 1/3 alt bölümü düz kas ve 1/3 orta bölümü karışık yapıdadır. Sirküler kaslar, farenks kaslarının aşağıdaki parçası ve yutmanın istemli kontrolünün alt noktası olan musculus krikofaringeus un devamıdır. Longitudinal kaslar ÖGB den sonra mide duvarındaki kaslarla devam eder. Bu kas katmanları arasında Auerbach pleksusu yer almaktadır.

Tunika Adventisya: Gevşek bağ dokusudur. Kan damarları ve özofagusa ait sinirleri içerir. Abdominal özofagus ise periton ile kaplıdır (Şekil 2.2).



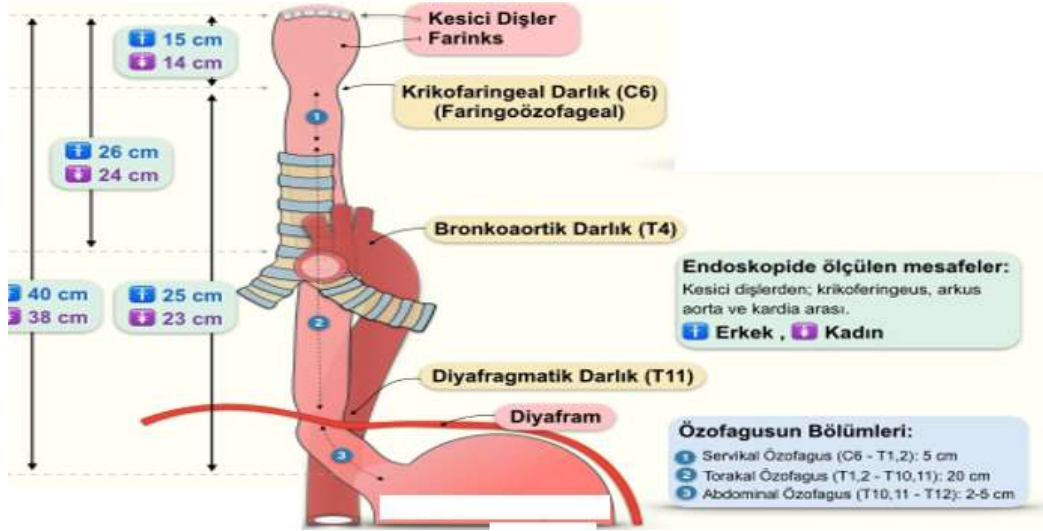
Şekil 2.2. Özofagusun Tabakaları

2.2. Özofagus Anatomisi

Özofagus sınırları proksimalde inferior krikofaringeal konstriktör kas ve distalde ÖGB dir. Özofagus, krikoid kıkırdığın alt kenarı ve C (Servikal) 6 vertebra düzeyinde başlar, Th (Torakal) 11 vertebra düzeyinde göğüs ön duvarı ksifoid taban hizasında mide ile birleşir.

Özofagus uzunluğu yaşa, cinsiyete ve kişinin boy uzunluğuna göre değişmekle birlikte genel olarak erkeklerde 23-30 cm (ortalama 25 cm), kadınlarda ise 20-26 cm (ortalama 23 cm) dir. Diş kavsinden mideye kadar olan mesafe erkeklerde 38-40 cm, kadınlarda ise 35-38 cm dir (3).

Özofagus 3 yerinde darlık bölgesi gösterir. Birinci darlık, farenksin hemen altında olup özofagusun en dar yeridir (Çap 1.7x2.3 cm). İkinci darlık sol bronş ile özofagusun çaprazlaştığı yerde T4 vertebra seviyesinde 1.9x2.3 cm çapındadır. 3. darlık Th 9-10. vertebra seviyesinde 2.3 cm çaplı diyafragmatik darlıktır (Şekil 2.3) (2,3).



Şekil 2.3. Özofagusun Anatomisi

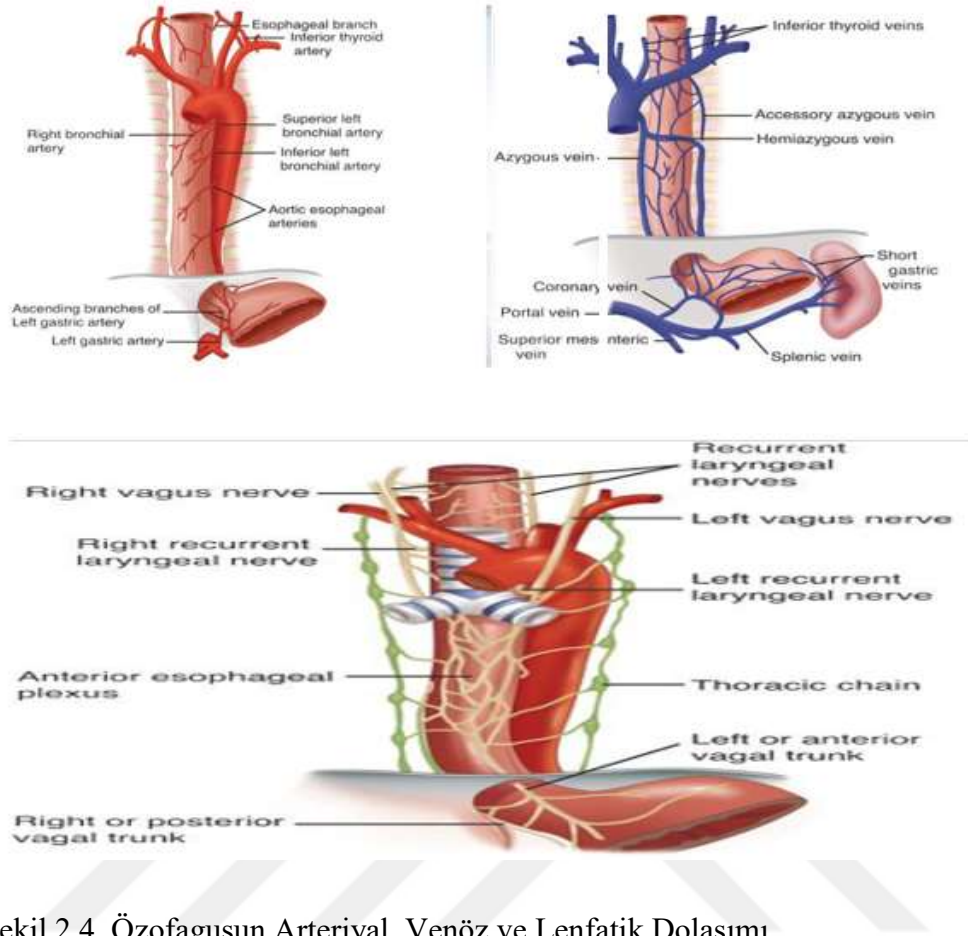
Özofagus servikal, torakal ve abdominal olmak üzere 3 kısımdan oluşur:

Servikal Özofagus: C6 seviyesinden başlar ve Th1-2 seviyesinde torasik kısım ile devam eder. Arkada prevertebral fasya, musculus longus colli ve servikal vertebralara komşudur. Önde gevşek bağ dokusu ile trakea, yanlarda tiroid bez yan lobları, paratiroidler, N (nervus) rekürrens, inferior tiroid arter dalları ve karotis kommunis ile komşudur (3,4).

Torasik Özofagus: Insisura jugularisten diyafragma kadar uzanır ve arka mediastene yerleşir. T4 vertebra seviyesinde sol ana bronşu önden çaprazlar, önde perikard aracılığıyla sol atriumla komşudur. Torasik özofagus; subklaviyan arter ve karotis arter, arkus aorta, sağ ve sol mediastinal plevra, v (Ven) azigos, n. vagus ile komşuluk yapar (2,3,4).

Abdominal Özofagus: 2 cm uzunluğunda, ksifoid yüksekliğinde, vertebra solunda yer alır. Ön kısmı ve sağ, sol yanda bir kısmı periton ile örtülü olup, arkada diyafram sol krusuna bağ doku aracılığı ile yapışmıştır (2,3).

Özofagusun kendine özgü arter, ven ve lenfatikleri yoktur. Damarları çevre organ arter, ven ve lenfatiklerinden kaynaklanır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Özofagusun Arteriyal, Venöz ve Lenfatik Dolaşımı

Özofagus arteriyal beslenmesi segmentaldir. Üst özofagus inferior tiroid ve subklaviyan arterlerin dallarıyla, orta özofagus bronşiyal arterler ve torasik aortadan direkt dallarla kanlanır. Alt özofagus inferior frenik ve gastrik damarların dalları ile beslenir. Özofagusun venleri submukoza ve özofagusun dışında olmak üzere iki yerde ağ yapar. Bu ağlar venöz konjesyonun oluşmasını engeller. Üst özofagus inferior tiroid venlere, orta özofagus bronşiyal ve azigos venlere, alt özofagus ise koroner vene drene olur.

Özofagusun lenfatik drenajı birbiri ile bağlantılı iki adet lenfatik kanal ile sağlanır. İntraözofagial veya mukozal lenf kanalları ağı, submukozal ağlarla bağlantı halindedir. Bu toplayıcı lenf kanalları da birleşerek daha geniş olan ekstra özofagial lenf düğümlerini oluştururlar. Servikal özofagus lenfatikleri internal juguler ve supraklavikuler düğümlere drene olurken, orta özofagus paraözofagial ve periözofagial düğümlere ve alt özofagus da subdiyafragmatik alanda parakardiak

alana, sol gastrik damarlara, midenin kısa kurvaturuna ve çölyak aksa drene olur. Tüm lenfatikler arası çok bağlantı olması tümör hücrelerinin yayılımı açısından önemlidir (5).

Özofagus zengin bir sinirsel innervasyona sahiptir. Özofagusun innervasyon durumu estrensek ve intrensek olarak gruplandırılmaktadır. Ekstrensek innervasyon parasempatik ve sempatik sistemin afferent ve efferent lifleri ile sağlanırken, intrensek innervasyon GİS in diğer kısımlarında olduğu gibi Auerbach ve Meissner sinir pleksusları aracılığıyla olur.

2.3. Özofagus Fiziyojisi

Özofagusun fonksiyonu alınan besinlerin yutaktan mideye geçişini sağlama ve reflüyü önlemektir. Temel fonksiyonları; yutma, peristaltizm ve alt özofagus sfinkter fonksiyonudur (6).

Yutma olayı oral ve faringeal faz şeklinde sınıflandırılır. Oral fazda lokma yutmaya hazır hale getirilerek orofarenkse iletim söz konusudur. Gıda dilin arka tarafına ulaştığında faringeal faz başlar. Bu fazda yutma refleks halini almıştır. Bu evre superior konstriktör kasların kasılmaya başlaması ile başlar, bu sırada ÜÖS (üst özofagial sfinkter) gevşemesi ve faringeal kasların kasılması ile gıdaların özofagusa geçmesi sağlanır. Afferent uyarılarda trigeminal, fasial, hipoglossal, glossofaringeal ve vagal afferent lifler rol oynarken, efferentlerde esas olarak iletim trigeminal, hipoglossal ve fasial nukleuslardaki motor nöronlarla olur (10).

Yutma olayından sonra gıdaların mideye iletimindeki temel mekanizmalar peristaltik dalgalardır. Esas olarak iki temel peristaltik hareket mevcuttur: primer peristaltizm ve sekonder peristaltizm. Lokmanın farinksten özofagusa geçmesi ile özofagusun klasik koordine motor aktivitesi başlar. Bu şekilde faringeal kontraksiyonları takiben başlayan peristaltizm primer peristaltizm olarak bilinir. Primer peristaltizmde özofagusun tam olarak temizlenememesi sonucunda kalan gıdaların veya GÖR (Gastroözofageal Reflü) sonucunda kaçan mide içeriğinin

mekanik ve/ veya kimyasal uyarımı ile sekonder peristaltizm oluşur. Sekonder dalgalar kısmen myenterik pleksusun içindeki intrinsek devreler, kısmen vagusun afferent lifleri ile özofagustan medulla oblongataya, oradan yine vagusun efferent lifleri ile tekrar özofagusa iletilen refleksler vasıtasıyla başlatılır (5,6). Sekonder peristaltizm istemsiz başlayan bir motor aktivitedir ve yutma merkezince koordine edilir.

Özofagusun bir diğer fonksiyonu da mide içeriğinin yukarıya geçişini engellemektir. Bu görevi de anatomik olarak diğer bölümlerden farklı olmayan ama tonik olarak kasılı olan AÖS (Alt Özofagial Sfinkter) ile gerçekleştirir (istirahat basıncı: 10 -35 mmHg).

2.4. Özofagus Kanseri

2.4.1. Tarihçe

II. yüzyılda Galen özofagusu kısmen tıkayan et parçalarından söz etmiş, X. Yüzyılda İbn-i Sina disfaji nedenlerini tanımlamış ve tümörlerin disfajide önemli rol oynadığını belirtmiştir. Boerhave ve Van Swieten 1745’ te özofagusun malign obstrüksiyon semptomlarını tanımlamışlardır. Morgagni 1767, Ballie 1802 ve Home 1805’ de bu hastalarla ilgili gözlemlerini yayınlamışlardır.

Özofajektomi konusundaki ilk çalışma 1871 yılında Billroth’un köpeklerde deneysel çalışmasıdır. Servikal özofagusun ilk başarılı rezeksiyonu 1877’de Czerny ilk başarılı rekonstrüksiyonu da 1886’da Mikulicz tarafından gerçekleştirilmiştir. Voelcher 1908’de kardiya tümörlü bir hastada laparotomi ike kardiya rezeksiyonu ve özofagogastrostomiye gerçekleştirmiştir. 1938 yılında Adams ve Phemister distal özofagus kanserlerinde intratorasik özofagogastrostomiye yapmışlardır. Sweet’in sol gastrik arter bağlanması ile midenin serbestleşmesini, Garlock’un 1944 yılında yaptığı yayınlarda arcus aortanın üzerindeki seviyelere kadar midenin rekonstrüksiyon için çıkartılması bugünkü cerrahi metodların gelişmesinde önemli bir basamak olmuştur (7).

2.4.2. Epidemiyoloji

Özofagus kanserleri tüm kanserlerin %1'ini, GİS'e ait kanserlerin %7'sini oluşturur. Dünyadaki 8. en yaygın kanserdir ve kanserden ölüm nedenleri arasında 6. sırada yer almaktadır (8,9).

Dünya genelinde insidansı hızla artmakta ve 5 yıllık sağkalım oranları %20'nin altındadır. Özofagus kanserli hastalarda kötü sonuçlar, metastatik evrelerde tanı konması ve metastaz yapma eğilimlerinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır (9,10).

Özofagus kanserinin ortalama yaşı 67 olup primer olarak erkeklerde sıktır (3:1 erkek:kadın oranı). Irk ile ilgili olarak siyahlarda Kafkaslara göre 2 kat daha yüksek oranda görülmektedir.

Özofagus squamöz hücreli karsinomu (ESCC), dünya çapında baskın olan histolojik tiptir. Son 30 yılda Batıda özofagus kanserinin baskın olan tipinde değişim olmuş ESCC yerini özofagus adenokarsinomuna (EAC) bırakmıştır. Amerika Birleşik Devletleri, Avusturalya, İngiltere, Batı Avrupa (Finlandiya, Fransa, Norveç) ülkelerinde EAC üstünlüğü görülmektedir (11).

Özofagus kanseri insidansı bölgelere göre değişkenlik gösterir. Türkiye'den Irak, İran ve Kazakistan gibi ülkelere Kuzey Çin'e kadar uzanan ve "Asya Özofagus Kanseri Kuşağı" olarak adlandırılan bölgedeki özofagus kanserlerinin çoğu ESCC'dir. Asya ülkelerinin özellikle de Çin, Hindistan, Pakistan ve Japonya'nın dünyadaki en yüksek özofagus kanseri oranına sahip olduğu bilinmektedir. ESCC insidansının yüksek olduğu bir başka bölge de Güney Afrika'dır. Ülkemizde hasta profili değerlendirildiğinde ise büyük çoğunluğunun Doğu Anadolu bölgesinde yaşadığı görülmektedir (11).

2.4.3. Etyoloji

Özofagus kanserlerinin tek bir etkene bağlı değil, multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Özofagus kanserinde en sık görülen histolojik tipler arasında da risk faktörleri farklılık göstermektedir (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Risk Faktörleri

Risk Faktörü	Squamöz Hücreli Karsinom	Adenokarsinom
Coğrafya	Güneydoğu Afrika, Asya, İran, Güney Amerika	Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya
İrk	Siyah>Beyaz	Beyaz>Siyah
Cinsiyet	Erkek>Kadın	Erkek>Kadın
Alkol	++++	-
Sigara	++++	++
Obezite	-	+++
GÖRH	-	++++
Diyet: Düşük meyve ve sebzeler	++	+
Sosyoekonomik koşullar	++	-
Genetik yönleri	++	+

Ayrıca özofagus kanserleri için risk faktörleri ESCC ve EAC için spesifik olarak sınıflandırılabilir (Çizelge 2.2) (12).

Çizelge 2.2. Alt Tip Karşılaştırması

	Squamöz Hücreli Karsinom	Adenokarsinom
Yaş	60-70 yıl; ortalama 62.7 yıl	50-60 yıl; ortalama 53.4 yıl
Cinsiyet	Erkek	Erkek
Sosyoekonomik Durum	Düşük	Orta ile üst
Yerleşimler	%75 orta özofagus	%94 distal özofagus
Semptomlar	Progresif disfaji, odinofaji, ağız kokusu, istenmeyen kilo kaybı, göğüs ağrısı	Progresif disfaji, odinofaji, ağız kokusu, istenmeyen kilo kaybı, göğüs ağrısı
Çevresel Faktörler	Alkol, sigara, mate-çayın alımı, betel cevizi çiğneme, kostik yutma, radyasyon maruziyeti, yüksek yağlı diyet, C, E, beta-karoten ve folat eksikliği, >70 C sıcak sıvılar	Sigara içilmesi, yüksek yağlı diyet, düşük vitamin diyeti
Tıbbi Durumlar	Baş/boyun squamöz hücreli karsinom, Plummer Vinson Sendromu, Akalazya, Tilozis, Çölyak Hastalığı, Human papilloma virüs enfeksiyonu, Helikobakter pilori enfeksiyonu	Barrett's metaplazi, Zollinger Ellison Sendromu, Skleroderma, tekrarlayan özofagus dilatasyonları, GÖR, Obezite

Sigara, alkol kullanımı ve beslenme alışkanlıkları özofagus kanseri için en önemli üç etyolojik ajan olarak kabul edilmiş olup özofagus kanserli hastaların %83'ünde bu üç etken sorumlu tutulmuştur (11,13).

Hücre rejenerasyonu, hücre bölünmesi üzerinde ve anti-oksidan etkileri bilinen beta-karoten, A, B, C, D, E vitaminleri, folik asit, magnezyum, selenyum, molibden, çinko gibi metallerin yetersiz alımı özellikle buğday, mısır, pirinçten zengin, taze meyve ve sebzeden fakir diyet de önemli risk oluşturmaktadır. Bunlara ek olarak nitrozaminden zengin diyet (tütsülenmiş et ve balık), küf (Fusarium) ve mantarla kontamine olmuş yiyecekler ve özofagus epiteline termal olarak zarar veren yüksek sıcaklıktaki içeceklerin tüketimi de ESCC riskini artırır (14,15).

Özofagus kanserinin patogeneğinde kalıtsal faktörler de rol oynamaktadır. C-myc, APC, int-2, cyclin D, TGF-alfa gibi onkogenler ile Rb, p53, mcc gibi tümör supresör genler özofagus kanseri gelişiminde rol oynamaktadır. Peutz- Jeghers Sendromu ve PTEN supresör genindeki germ hattı mutasyonları da özofagus kanseri ile ilişkilendirilmiştir (16).

Otozomal dominant geçişli, avuç içi ve ayak tabanlarında hiperkeratoz ile karakterize olan Tylozis hastalarının %35'inde ESCC riski vardır. Akalazyada normal popülasyona göre 8-33 kat fazla kanser gelişme riski saptanmış, özofagial weblerle karakterize Plummer-Wilson Sendromu, gastrik atrofiye neden olan durumlar da ESCC ile ilişkili bulunmuştur (13,17).

GÖR hastalığı ve BE özofagial adenokarsinom etyolojisinde başta kendini gösterir. BE de kanser gelişme riski normal popülasyondan 60-100 kat fazladır. Batı dünyasında artan obezite prevalansı da EAC için risk faktörüdür (7,10,17,33). Obezite hem GÖR hastalığını basınç arttırarak tetiklemekte hem de adipoz doku kendi bol miktarda adipokin ve sitokin salgılayarak kontrolsüz büyümeyi tetikleyip tümör oluşumunu etkilemektedir (18).

Özofagus kanseri etyolojisinde yine insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) ve human papilloma virüs (HPV) de suçlanmaktadır (19).

2.4.4. Patoloji

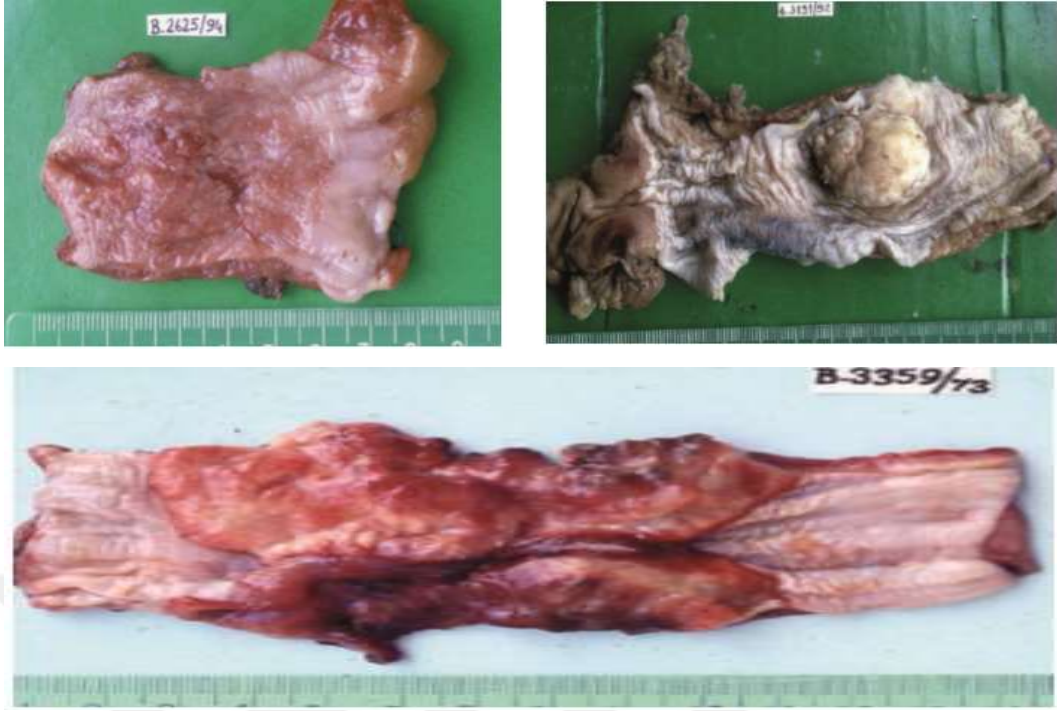
Özofagus kanser histopatolojisi ESCC, EAC ve diğer tümörler olmak üzere üç başlıkta incelenir. Patolojik tiplerin büyük çoğunluğu ESCC ve EAC tarafından oluşturulmaktadır (Çizelge 2.3).

Çizelge 2.3. Özofagus Tümör Sınıflandırması

1-Epitelial Tümörler	2-Nonepitelial Tümörler
a-Benign Tümörler Squamöz papilloma Adenoma	a-Benign Tümörler Leiomyoma Granüler hücreli tümör Fibrovasküler polipler Hemangioma Lymphangioma Fibroma Lipoma
b-Malign Tümörler Squamöz hücreli karsinoma Adenokarsinoma Adenoakantoma Adenoid kistik karsinoma Verruköz karsinoma Mukoepidermoid karsinoma Karsinosarkoma Melanoma Koryokarsinoma Neuroendokrine tümörler Küçük hücreli karsinoma ve karsinoid tumor	b-Malign Tümörler Leiomyosarkoma Yumuşak doku sarkomları Rhabdosarkoma Metastatik karsinoma Lenfoma

ESCC, özofagusta en sık rastlanan malign tümördür. Vakaların %60'ında özofagusun orta üçte birinde, %30'unda distal üçte birinde, %10-20'lik bir oranda proksimal üçte birlik alanda ortaya çıkar. Sıklıkla multisentrikler ve hastaların %25'inde ikinci senkron tümör bulunmaktadır (20). Vakaların %60-90'ında çevre mukozada multifokal displazi görülür. Bu displaziler düşük ve yüksek dereceli olarak sınıflandırılmıştır. Makroskopik görünüm olarak ekzofitik, fungatif, ülseratif veya infiltratif olarak sınıflandırılabilir (21) (Şekil 2.5).

Mikroskopik olarak intramural invazyonu sık olup infiltratif veya ekspansif büyüme paterni ile yayılırlar. İyi- kötü arasında diferansiasyon göstermektedirler. Olguların %20'sinde fokal glandüler ya da müsinöz diferansiasyon görülür (22). Tümörün glandüler ve squamöz komponentlerinin birleşik olması adenosquamöz karsinom olarak nitelendirilmektedir.



Şekil 2.5. Özofagus Kanseri Makroskopik Tipleri

Moleküler düzeydeki en yaygın değişiklikler hücre döngüsünde yer alan düzenleyici proteinlerin (%50'sinde cyclin D1) aşırı ekspresyonu ve tümör supresör proteinlerinin inaktivasyonudur (%80'inde p16).

ESCC nin bazaloid, karsinosarkom, lenfoepitelyoma benzeri, verrüköz olmak üzere dört çeşit varyantı vardır. Bunlar arasında en sık görülen %1-11 oranında bazaloid tip ESCC'dir. Diğer tipler nadir görülmekte ve bunlar arasında tipik ekzofitik intraluminal büyüme paterni nedeni ile özofagial obstrüksiyona sık neden olması sebebinden karsinosarkom ön plana çıkmaktadır (23).

EAC, submukozal bezlerden, bunların duktuslarından ve BE zemininden gelişmekte ve sıklıkla distal özofagusa yerleşmektedirler. Eğer tümörün merkezi GÖB nin 2 cm distalindeki bantta yer alıyorsa gastrik değil özofagus lokalizasyonlu evrelenir (24). EAC da ESCC gibi duvar boyunca yayılır ve bölgesel lenf nodlarına metastaz yapmaktadırlar. Diferansiasyon gösterip %5 lik bir grup sağkalım oranları daha kötü olan taşlı yüzük hücrelerini içermektedirler.

EAC genomik instabilite göstermektedir. En yaygın olanlar arasında p16, p27, p53, APC (Adenomatöz Polipozis Coli) geni ve cuclin D1 aşırı ekspresyonu yer almaktadır.

EAC Barrett özofagusu ile ilişkili olmayan, squamöz ve glandüler komponentte olan mikst tip, adenoid kistik karsinom gibi varyantlara sahiptir.

Mezenkimal Tümörler; özofagusta görülen tümörler içerisinde bir başka alt gruptur ve en çok karşılaşılan formu Gastrointestinal Stromal Tümör (GİST) dir. GİST, cajal hücrelerinden veya bu hücreler arası interstisyel hücrelerden köken alır ve %60 oranla en sık midede görülmektedir. Özofagusta nadir olup çoğu yüksek riskli ve metastaz oranları yüksektir.

Nöroendokrin Neoplaziler; nöroendokrin diferansiasyon gösteren hücre gruplarından oluşur ve oldukça nadir görülmektedirler. Histolojik derecelerine göre sınıflandırılmaktadırlar.

Malign Melanom; tipik olarak yaşlı erişkinlerde ortaya çıkmakta orta ve distal özofagusu tercih etmektedirler. Prekürsör melanositik bir lezyon çoğu vakada epitelde saptanır. Cerrahi rezeksiyon sonrası bile 10-15 ay sağkalım oranları ile oldukça agresiftirler (25).

Metastatik Tümörler; özofagusa metastaz yapan primer maligniteler en sık meme ve akciğer kökenli olup endometrium, over, kolorektal, prostat, renal ve melanom vakaları da bildirilmiştir (26).

2.4.5. Klinik

Özofagus kanserinin başlangıcı genelde asemptomatik olup çoğunlukla sinsisi ve spesifik olmayan bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Klinik tablo tümörün direkt etkisi, hastalığın lokal ve uzak organ yayılım bulguları ve paraneoplastik sendromlar ile şekillenmektedir (Çizelge 2.4).

Çizelge 2.4. Özofagus Kanseri Klinik Bulguları

Özofagus kanserinde en sık rastlanan şikayet ve semptomlar
Tümörün Lokal Etkilerinden Kaynaklanan Semptomlar • Disfaji • Kilo kaybı • Odinofaji • Regürjitasyon • Öksürük • Üst Gis Kanaması
Çevre Dokuya Yayılımdan Kaynaklanan Semptomlar • Özofagotrakeal fistül-öksürük • Rekürren larengeal sinir tutulumuna bağlı ses kısıklığı • Frenik sinir tutulumuna bağlı hıçkırık • Lokal yayılıma bağlı ağrı
Uzak Metastazlardan Kaynaklanan Semptomlar • Akciğer,karaciğer,kemik ve santral sinir sistemi bulguları
Paraneoplastik Sendrom Bulguları • En sık hiperkalsemi

En sık görülen başvuru şikayeti hastaların %80-90'ında görülen disfaji şikayetidir. Disfaji derecesi lümenin darlığı, eşlik eden özofajit varlığı, alınan gıda cinsine göre değişkenlik göstermektedir (50). Özofagusun serozası olmadığı için radyal büyümeye izin verir ve tümör progresif olarak lümenin %70-80'ini tıkamaz ise disfaji belirgin olmayabilir. Genelde özofagus çapı 25 mm'nin altına düşünce genellikle disfaji başlar ancak fonksiyonel çap 13 mm'nin altına düşünce mutlaka görülür (27).

İkinci en sık izlenen şikayet kilo kaybıdır (%70). İleri derece disfajiye bağlı olarak yeteri kadar kalori alınamaması ve tümörün katabolik etkisi nedeni ile kilo kaybı ciddi derecededir. Tama yakın ya da tam obstrüksiyonlu ileri vakalarda ciddi dehidratasyon olup, potasyumdan zengin tükürüklerini yutamadıklarından hipokalemi gelişebilmektedir.

Özofagus kanserli hastalarda retrosternal, boyun, sırt ve epigastriuma yayılan ağrı gelişebilmektedir. Bunlar malign tümöral ülserasyonlardan, özofageal spazmlardan, tümörün direkt invazyonlarından kaynaklanmaktadır.

Regürjitasyon ve kusma (%14), özofagotrakeal fistül ile birlikte ya da değil aspirasyon pnömonisi (%14), rekürren larengeal sinir tutulumuna bağlı ses kısıklığı (%7), hemoptizi, hematemez ve melena (%3-4), trakeobronşial ağacın tutulumuna bağlı öksürük (%3) diğer semptomlardır. Frenik sinir paralizisine bağlı diyafragma eventerasyonu, vena kava superior sendromu, malign plevral efüzyonlar, servikal ve supraklavikular lenfadenopatiler başvuruda saptanabilecek belirtilerdir (7,10).

Özofagus kanserli hastalarda gizli kanamaya bağlı demir eksikliği anemisi, aort invazyonuna bağlı masif kanama, tümörün parathormon taklit eden aktivitesi nedeni ile hiperkalsemi ortaya çıkabilmektedir. Bu semptomların ortaya çıkması ileri evrede olup hastaların geç dönemde tanı almasına neden olabilmektedir.

2.4.6. Tanı Yöntemleri

Özofagus kanseri tanı aşamaları anamnez ve fizik muayene ile başlayıp endoskopik ve radyolojik yöntemlerle devam etmektedir.

Özofagus kanseri erken evrelerinde çok semptom vermemektedir. Semptom vermeye başladığında ise hastaların yarısından fazlası disfaji şikayeti ile gelir. Progresif ve ısrarlı disfaji aksi ispat edilene kadar özofagus kanseri lehine kabul edilmelidir. Özofagus kanseri nedeni ile yutma güçlüğü olan hasta gıdanın takıldığı noktayı lokalize ederken, nöromotor bozukluklarda bu durum gözlenmemektedir. Fizik muayenede kaşeksi, lenfadenopati saptanabilmektedir. Perküsyon ve oskültasyonda trakeaözofageal fistül, pnömoni, plevral efüzyona ait bulgular saptanabilmekte rekürren larengeal sinir tutulumu nedeni ile ses kısıklığı ile gelen hastalarda laringoskopide vokal kord paralizisi görülebilmektedir (7,28).

Radyolojik değerlendirme içerisinde direkt grafi, kontrastlı pasaj grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), endoskopik ultrasonografi (EUS) ve pozitron emisyon tomografisi (PET-CT) yer almaktadır.

Direkt Grafi: Göğüs radyografisinin özofagus kanserinin teşhisinde küçük bir rolü vardır. Bununla birlikte özofagus kanserli hastaların yaklaşık yarısında anormal değişiklikler vardır. Azigoözofageal reseste genişleme, mediastinal genişleme, trakeal deviasyon, özofagusta hava-sıvı seviyesi, pulmoner metastaz bulgusu, aspirasyona bağlı pulmoner infiltratlar ve plevral efüzyon saptanabilecek anormal bulgulardır.

Baryumlu Özofagografi: Kanser şüphesinde kullanılan ilk tanısal tetkiktir. Özofageal kanserler polipoid, infiltratif, ülseratif lezyonlar olarak karşımıza çıkarken, mukozal düzensizlik, küçük plak, nodül veya ülser olarak da kendini gösterebilmektedir. Radyolojik olarak lümende darlık, dilatasyon, dolma defekti ve dantelasyon (4D bulgusu) görülebilir. Tümöre bağlı obstrüksiyon durumunda proksimal özofagusun genişlemesi, lokal ileri evrede trakeaözofageal fistüller baryumlu grafide tesbit edilebilmektedir.

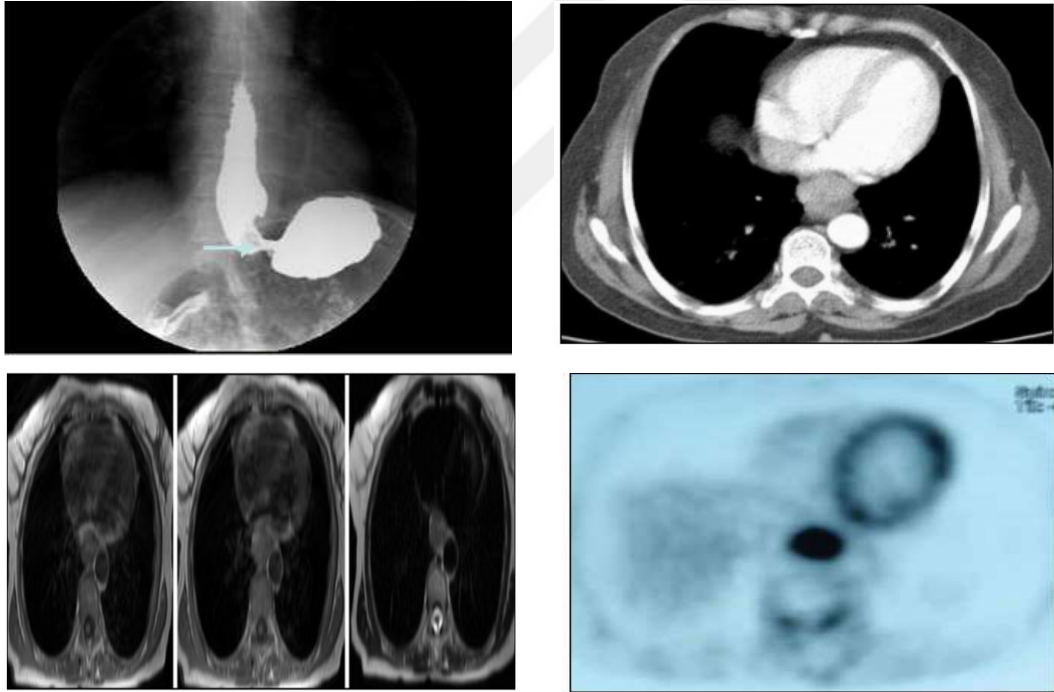
Bilgisayarlı Tomografi: Özofagus kanseri değerlendirilmesi ve evrelendirilmesi aşamasında kullanılan standart bir araçtır. BT orta torasik kanserlerin değerlendirilmesinde yüksek oranda efektif olsa da servikal ve GÖB tümörlerinin evrelendirilmesinde daha az yardımcıdır. BT, ekstra özofageal tümör yayılımını, komşu yapılara invazyonu, T4 ayırıcı tanısını, lenf nodları, akciğer, karaciğer ve sürrenal metastazların tesbiti, özofagus duvar kalınlığı ve tümör uzunluğunu tespit etmede faydalıdır. Özofageal kanserin BT evrelemesinde özofageal duvar tutulum derecesi, periözofageal yağ ve komşu yapıların tümör ile invazyonu, bölgesel lenf düğümleri ve uzak organlara metastazı içerir.

BT görüntülerinde tümörün trakeobronşial lümene uzanım göstermesi, fistül olması trakeobronşial invazyonu; perikard ile tümör arasındaki yağlı planların silinmesi ve kalpte içe doğru konkavite oluşması perikardiyal invazyonu gösterir (28,29).

Manyetik Rezonans Görüntüleme: Özofagus kanseri tanısı ve evrelendirmesinde rolü kısıtlıdır. MRG, BT gibi özofageal kanserin uzak metastazlarını, özellikle

karaciğer metastazını tespit etmekte ve ileri lokal yayılımı (T4) tespit etmekte yüksek oranda doğruluk göstermekte ancak erken invazyonları (T1-3) belirlemekte yetersiz kalmaktadır. Özellikle baş-boyun tümörlerinde özofagus invazyonunu değerlendirmede yaralıdır (7,28). MRG’de özofagus kitlesi T1 ağırlıklı görüntüde izotens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens izlenir.

Pozitron Emisyon Tomografisi: Özofagus kanserlerinin çoğunda FDG tutulumu olması nedeni ile kitle PET ile saptanabilir. PET ve BT primer tümörü göstermekte efektiftir ve periözofageal düğümleri tespit etmekte eşit derecede sensitiftir. uzak metastazları tespit etmede PET, BT’ye göre daha sensitiftir. BT’ye göre rezektabiliteyi tayin etmede daha üstündür. Buna rağmen T1 ve küçük T2 tümörlü hastalar için yanlış negatif sonuçlar söz konusu olabilmektedir (30) (Şekil2.6).



Şekil 2.6. Özofagus Kanseri Radyolojik Görüntüleri (Özofagus alt uç tümörü sırasıyla Baryumlu Grafi, BT, MRG ve PET Görüntüleri)

Endoskopik Ultrasonografi: Özofagus kanserinde önemli prognostik faktörlerden olan özofagus duvar invazyonunu (T) değerlendiren en duyarlı yöntemdir. T evresi için duyarlılığı %81-92, özgüllüğü ise %94-97 arasında değişmektedir (31).

Lenf nodlarının değerlendirilmesinde ve ince iğne aspirasyon biyopsisinin yapılmasında EUS daha değerlidir. %85'in üzerinde olan özgüllüğü ve duyarlılığı ile lenf nodu biyopsisine imkan vermesi klinik kullanımını arttırmaktadır.

EUS, unrezektabilitate değerlendirmesinde de yardımcıdır. Unrezektabilitate en önemli bulgusu sol atriuma (eş zamanlı EUS'da perikardiyumun düzgün, esnek hareketinin kaybolması), desenden aort duvarına, vertebraya, pulmoner ven, arter ve trakeobronşial sisteme invazyondur. Operatör bağımlı olması ve tümöre bağlı olarak endoskobun geçişine izin vermeyecek şekilde daraldığı durumlar EUS'un sınırlılıklarındandır (31,32).

Özofagoskopi: Özofagus kanserinin teşhisinde altın standarttır. Özofagus mukozasındaki düzensizlikler, erozyonlar, polipler, darlıklar, Barrett ve kanser alanları makroskobik olarak görüntülenir. Hem diagnostik hem terapötik amaçlarla kullanılır. Diagnostik olarak; non-kardiyak göğüs ağrısı, persistan GÖR, odinofaji, tekrarlayan aspirasyon pnömonisi, disfaji, patolojik özofagus radyografilerinde kullanılır. Özofagus cerrahisinde tedavi planlanmasında da işe yarar. Boya endoskopisi (kromoendoskopi), sitolojik atipiyi gösteren endositoskopi ve hemoglobinin ışığı soğurma özelliğinde yararlanılan NBIE (Narrow Band Imaging Endoscopy) teknikleri ile patolojik görülen alanlardan histopatolojik tanı alınmasını sağlar ve tümöral segmentin uzunluğunu ölçmede işe yarar (32,33).

Bronkoscopi ve Laringoscopi: Biyopsi veya fırça sitolojisi ile kanser histolojisi belirlenmesini sağlar. Hava yolunun invazyonunun gösterilmesinde, karina hizası veya proksimalinde yerleşmiş lokal ileri tümörlerin görüntülenip örneklenmesinde kullanılır.

Laparoscopi ve Torakoscopi: Evreleme amaçlı mediastinal ve abdominal lenf nodlarının örneklenmesinde kullanılmakta, özellikle diagnostik laparoscopi uzak organ metastazı olmayan, ÖGB deki lokal ileri evre tümörlere (T3/T4) önerilmektedir.

2.4.7. Evreleme

Çizelge 2.5. 8. TNM Evrelemesi

Kategori	Kriter
T	
TX	Tümör değerlendirilmemiş
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Tis	Yüksek grade displazi, malign hücreler bazal membranla sınırlı
T1	
T1a	Tümör lamina propria veya muskularis mukozayı invaze etmiştir
T1b	Tümör submukozayı invaze etmiştir
T2	Tümör muskularis propriayı invaze etmiştir
T3	Tümör adventisyayı invaze etmiştir
T4	Tümör komşu yapıları invaze etmiştir
T4a	Plevra, perikard, azygos ven, diyafram veya periton invazyonu
T4b	Aorta, vertebra veya trakea gibi diğer komşu yapıların invazyonu
N	
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilmemiş
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
M	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

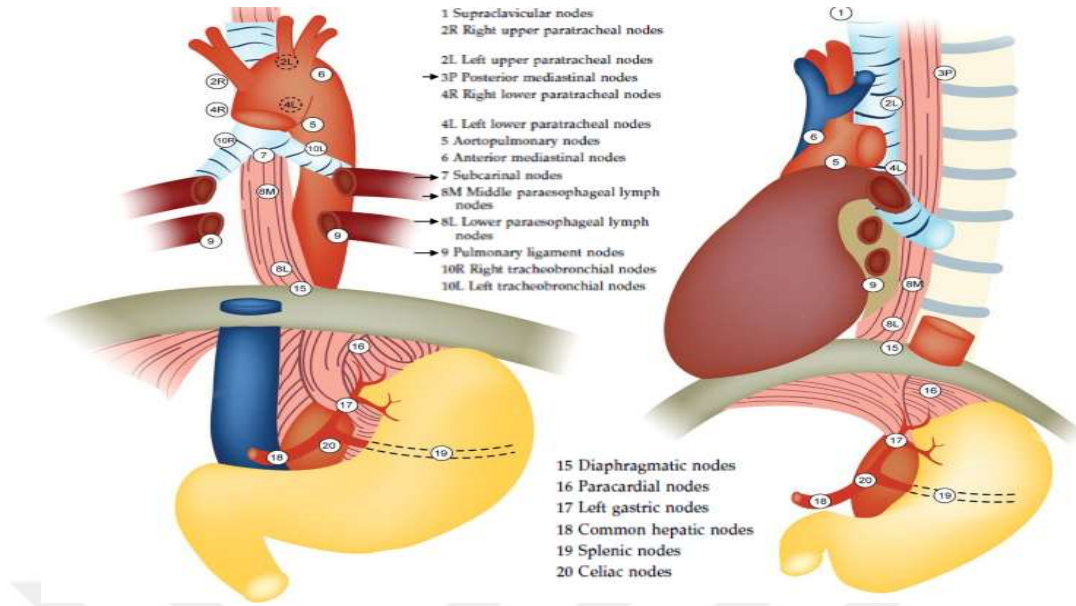
Adenokarsinom G kategori	
GX	Diferansiasyon değerlendirilmemiş
G1	İyi diferansiye, tümörün %95'inden fazlası düzgün yapılı glandlardan oluşmaktadır
G2	Orta diferansiye, tümörün %50-95'i gland yapıları göstermektedir
G3 ^a	Az diferansiye, tümörün %50'den daha azı gland yapıları göstermektedir
Skuamöz hücreli karsinom	
G kategori	
GX	Diferansiasyon değerlendirilmemiş
G1	İyi diferansiye
G2	Orta diferansiye
G3 ^b	Az diferansiye
Skuamöz hücreli karsinom	
L kategori	
LX	Lokalizasyon bilinmiyor
Üst	Servikal özofagustan azygos venin alt sınırına kadar olan bölüm
Orta	Azygos venin alt sınırı ile inferior pulmoner venin alt sınırı arasındaki bölüm
Alt	Inferior pulmoner venin alt sınırı ile gastro-özofagial bileşkeyi de içeren mideye kadar olan bölüm

Özofagus kanserinin evrelendirilmesi hastalığın derecesini belirlemede, prognoz tayini ve tedavi düzenlenmesi açısından önemlidir. Günümüzde bu amaçla kullanılan sistem TNM evreleme sistemidir (Çizelge 2.5). Evrelemede kanserin lokal ilerlemesi T, bölgesel lenf nodu tutulumu N ve uzak metastaz M ile ifade edilen anatomik kriterler belirlenmiştir. AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve UICC (The International Union for Cancer Control) tarafından geliştirilen TNM sistemi kanser biyolojisi ve prognostik faktörlere dayanarak güncellenmektedir. İlk evreleme 1977 yılında yayınlanmış ve en son ocak 2017’de geçerli olan 8. TNM sistemi ortaya konup özellikle evreleme gruplarında majör değişiklikler yapılmıştır (33).

T (Tümörün İnvazyon Derinliği): Özofagus histolojik olarak 3 katmandan oluşur: mukoza (epitelyum, lamina propria, muskularis mukoza), submukoza (iç, orta ve dış üçte birlik bölgeler), muskularis propria (iç sirküler, dış longitudinal kas tabakası). Tümörün evrelemesi bu katmanların tümör ile invaze olmalarına bakılarak yapılmaktadır. Rezektabilite bu invazyonun komşu yapılara olan derece durumuna göre belirlenir.

N (Lenf Nodu Tutulumu): Özofagusun bölgesel lenf nodu drenajı farklı olduğu için tanımlamak zordur. Primer tümörün anatomik olarak var olduğu bölgeyi drene eden lenf nodları bölgesel lenf nodları olarak kabul edilir. Yeni evreleme sisteminde N kategorisinde bölgeden ziyade metastatik lenf nodu sayısı önemlidir (Şekil 2.7).

M (Uzak Metastaz): Uzak metastaz bölgeleri, komşuluk olmayan ve bölgesel olmayan lenf nodlarına metastazları içerir. En sık karaciğere metastaz yaparlar. Kanser lokalizasyonu adenokarsinom evrelemesi için önemli değildir; ancak grade ile bağlantılı olarak pT3N0M0 ESCC alt grubu için gereklidir. ÖGB tanımı da revize edilmiştir. Tümör merkezi gastrik kardiyayı 2 cm den daha fazla tutmuşsa mide kanseri, 2 cm den daha az tutmuşsa EAC olarak evrelendirilmektedir (33,34). Genel olarak uzun dönem sağkalımlarda TNM sistemi içerisindeki en önemli prognostik faktör lenf nodu tutulum durumudur (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Özofagus Lenfatik Haritalaması

Patolojik Evreleme (pTNM): 8. TNM evrelemesinde adenokarsinom için evre alt grupları 9'dan 10'a çıkarılmış, p Evre 0'da sadece yüksek grade displaziye yer verilmiştir. ESCC'de ise alt grup sayısı aynı kalmış, 7. TNM'e göre isim ve düzen sistemi farklılaşmıştır.

Klinik Evreleme (c TNM): Tedavi modalite seçimlerini belirlemede klinik evre en önemli kriter olup büyük oranda histopatolojik veriler olmadan radyolojik verilere dayanarak yapılmaktadır.

Neoadjuvant Tedavi Sonrası Evreleme (yp TNM): Lokal ileri evre özofagus tümörlerinde neoadjuvant Kemoterapi/Kemoradyoterapi (KT/KRT) sonrasında yapılan cerrahi rezeksiyonlarda sağkalım oranlarının artması 8. Evrelemede ayrı gruplandırılmasına neden olmuş ve 7. TNM'den en önemli farklarından birini oluşturmuştur. Bu evrelemede tüm grupların patolojik evrelemede karşılığı bulunmamaktadır. Burada grade evrelemeye dahil edilmemiş, gruplara her iki histolojik tip için de benzer oluşturulmuştur. Bu evreleme grupları ile 8. TNM'de neoadjuvant tedavi alabilecek olgu sayısının en aza indirilmesi ve cerrahi tedavi uygulanacak olguların atlanılmaması amaçlanmıştır (34,39).

2.4.8. Tedavi Seçenekleri

2.4.8.1. Kemoterapi ve Radyoterapi

Erken evre ve lokal ileri evre özofagus kanserlerinin küratif tedavisinde evreleme önemli olup; erken evreler tek başına cerrahi ile tedavi edilirken, lokal ileri evre tümörlerde kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi modalitelerin birlikte kullanıldığı “Multimodal/ Trimodal Tedavi” yaklaşım standart olarak kullanılan yöntemdir. Neoadjuvant KRT’yi takiben cerrahi en iyi sağkalımları verdiği için birçok merkezde tercih edilen tedavi yaklaşımı haline gelmiştir (67). Çeşitli meta-analizler rezektable özofagus kanserlerinde sağkalımı arttırmada neoadjuvant KRT yi takiben cerrahinin etkili bir tedavi stratejisi olduğunu göstermektedir (36).

Servikal özofagus yerleşimli tümörler daha çok ESCC’dir ve cerrahi girişim total larenjektomiye de içerecek şekilde yaşam kalitesini de etkileyen zor bir cerrahi olması nedeniyle primer KRT ön plandadır. KRT’de kullanılan rejimlerin en sık infüzyonel 5-florourasil+sisplatin veya haftalık karboplatin+paklitaksel birleşimi olduğu görülmektedir. Radyoterapi dozu ise 50.4 Gy ile 70 Gy arasında değişir. Primer KRT’de sıklıkla kullanılan doz yüksek dozun katkısı gösterilemediğinden 50.4 Gy, ancak servikal özofagus tümörleri için çoğunlukla 60-66 Gy gibi yüksek dozlar kabul görmektedir.

Torasik yerleşimli tümörlerde multimodal tedavi iyi seçilmiş hastalarda genel sağkalım oranlarındaki düzelme göz önüne alınarak ilk tercih edilen tedavi yaklaşımıdır.

Özofagus alt uç tümörleri daha çok adenokarsinom histolojisindedir. EAC hastalarında yapılan çalışmalarda üçlü kombine tedavinin tek başına cerrahiye nazaran hem R0 rezeksiyon oranını arttırdığı hem de medyan sağkalım oranlarını uzattığı görülmüş ve yeni bir standart tedavi oluşturmuştur.

Tüm özofagus bölge tümör lokalizasyonu ve histolojisine bakılarak primer KRT'nin daha çok servikal yerleşimli ve inoperable tümörlerde yer bulduğu, orta ve alt uca indikçe üçlü tedavinin en uygun seçenek olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (37). Metastatik özofagus kanserlerinde genel olarak klinik çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış olan ajanlar arasında sisplatin, 5-florourasil, kapesitabin, okzaliplatin, irinotekan ve taksanlar yer almaktadır. Bu ajanlar dışında özofagus alt uç/ GÖB adenokarsinomlarında unrezektable ve metastatik hastalarda immünohistokimyasal ve FISH(floresan in situ hibridizasyon) testi sonucu “HER-2 pozitif ” olanlarda palyatif sistemik tedaviye transtuzumab eklenmesi ek fayda sağlamaktadır (36,37).

2.4.8.2. Cerrahi Tedavi

Özofajektomi, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına karşın erken evre özofagus kanserinde kürabilite ve iyi bir palyasyonla uzun sağkalım süresi sağlayan tek yöntem olması nedeni ile standart yaklaşımdır. Ancak multimodalite tedavisini oluşturan KT, radyoterapi ve kombinasyonları da değerlendirilmelidir.

Klinik T1N0M0 ve T2N0M0 olgularda başlangıç tedavisi olarak T1a da endoskopik mukozal rezeksiyon önerilse de özofajektomi tercih edilmektedir. Cerrahi tedavide; tümörün perforasyonu, trakea invazyonu, trakeaözofagial fistül, aorta ve kalp invazyonu, karaciğer, akciğer, kemik, beyin gibi yerlerde metastatik odak varlığı direkt inoperabilite kriteridir (38). Genel durum düşkünlüğü, metabolik durum bozukluğu, komorbid hastalıklar ve ileri yaş rölatif kontraendikasyonlardır.

Özofagus rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu için birden fazla seçenek vardır. Cerrahi yöntemin seçimi tümörün yerleşim yeri, evresi, tümörlü özofagus segment uzunluğu, komorbidite ve daha önce geçirilmiş GİS operasyonlarına bağlıdır. Yöntem ne olursa olsun temel amaç; tümörün yeterli sınırlar bırakılarak çıkarılması, lenf nodu diseksiyonu ve uygun yöntemle rekonstrüksiyonudur.

Servikal bölge anatomik yapıların özelliği ve yaklaşımın güçlüğü nedeni ile rezeksiyon ve rekonstrüksiyonun en zor olduğu bölgedir. Cerrahinin tercih edildiği

olgularda genellikle farenks, larenks, tiroid bezi ve proksimal özofagus rezeksiyonu gerekmektedir. Bu işlemler servikal, torakal, abdominal insizyonlar; total larenjektomi nedeni ile kalıcı trakeostomi ve bilateral radikal boyun diseksiyonu gerektirmektedir. GİS devamlılığı gastrik tüp, cerrahi sınır güvensizliği olması durumunda serbest jejunal flep, deltopektoral ve pektoralis majör deri-kas flepleri ile sağlanabilmektedir (39).

Orta ve alt üçte bir özofagus kanserli olgularda submukozal skip metastaz nedeni ile total özofajektomi gerekmektedir. Kuzey Amerika’da transhiatal, Ivor-Lewis ve üç insizyonlu özofajektomi daha sıklıkla uygulanmaktadır (40).

ÖGB tutulumlu lezyonlarda torakotomi olsun ya da olmasın gastrik tutulumu göre parsiyel ya da total gastrektomi ile özofajektomi uygulanabilir. Submukozal infiltrasyonu olan tümörlerin 4-6 cm uzaklığa yayılması bilinen bir özelliktir; bu nedenle komplet rezeksiyonlarda gastrik kenardan 4 cm, özofageal kenardan 5 cm uzaklıkta ve primer tümör lokalizasyonuna uygun en az 15 adet lenf nodunun rezeksiyonu gerekmektedir (41).

Günümüzde ÖGB tümörlerine cerrahi yaklaşım Siewert sınıflamasına göre planlanmaktadır. Özofagustan gelişen ve ÖGB’yi yukarıdan infiltre eden Tip 1 tümörlerde Ivor-Lewis özofajektomi, kardiyanın gerçek tümörü olan Tip 2 lerde extended total gastrektomi ya da Ivor-Lewis özofajektomi, subkardiyal gastrik tip olan Tip 3 tümörlerde extended gastrektomi+özofagojejunostomi önerilmektedir.

Transhiatal Özofajektomi: Torakotomi yapılmaksızın laparotomi ve sol servikal insizyon ile yapılan bir metottur. Toraks açılmadığından kötü pulmoner fonksiyonu ve ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda avantaj sağlamasına rağmen torasik diseksiyonunun görülmeden yapılması nedeni ile mediastinal yapıların hasara uğraması ve onkolojik prensiplere uygun lenfadenektominin yapılamaması kullanımını ileri derecede sınırlandırmaktadır.

Günümüzde transhiatal rezeksiyonun en sık uygulandığı tümörler GÖB tümörleridir. Tip 1 tümörlerde subtotal özofajektomi ile iki sahalı lenfadenektomi yapılması, Tip 2 de en az 2 cm güvenli cerrahi sınır bırakılacak şekilde transhiatal total gastrektomi yapılması, Tip 3 tümörler için genişletilmiş transhiatal yaklaşımla total gastrektomi ile alt mediastinal ve D2 karın lenf nodu diseksiyonu yapılması önerilmektedir (42,43). Bronkoskopik ve özofagoskopik değerlendirmelerde tümörün trakeobronşial invazyonunun görülmesi transhiatal özofajektomi için kesin kontraendikasyondur.

Ksifoidten göbeğe kadar uzanan orta hat göbek üstü laparotomi insizyonu ile batına girilir. Peritoneal kavite ve abdominal organlar metastaz açısından incelenir. Konduit olarak midenin uygun görülmesinden sonra karaciğerin sol lobu triangular ligamen kesilerek ekarte edilir. Büyük omentum hizasında mide askıya alınır. Sol gastrik arter dalları kesilir. Büyük omentum gastroepiploik arterden 1-2 cm uzaklıktan ayrılır. Künt parmak diseksiyonu ile hiatus seviyesinde abdominal özofagus dönülerek askıya alınır. Sol gastrik arter ve ven kesilir. Gastroepiploik arter korunarak mide mobilize edilir. Paragastrik lenf nodları sol gastrik arter proksimali ve sağ diyafram krusu önündeki yağ doku ve lenfatikler mide ile diseke edilir. Kocher manevrası ile duodenokolik bantlar kesilerek piloroduodenal mobilizasyon sağlanıp mide hareketleri rahatlatılır (44).

Mide serbestleştikten sonra özofagusun transhiatal diseksiyona başlanır. Hiatus genişletildikten sonra özofagus ön duvarı ile retrokardiyak alan arasındaki yapışıklıklar künt parmak diseksiyonu ile ayrılır. Torasik özofagusun anterior ve posterior duvarı laterale göre daha avasküler olduğu için ön ve arka diseksiyon ile başlanır. Lateral duvar direkt görüş altında elektrokoter aracılığı ile ayrılır. Torasik özofagus girişe kadar bu şekilde diseke edilerek servikal faza geçilir.

Sol servikal alanda sternokleidomastoid kasın anterior sınırı boyunca 5-7 cm'lik insizyon yapılır. Platizmanın kesilmesinden sonra sternokleidomastoid kas ve karotis kılıf laterale, tiroid ve trakea rekürren laringeal sinire dikkat edilerek öne çekilir. Diseksiyon prevertebral fasyaya doğru uzatılarak devam ettirilip özofagus dönülerek askıya alınır. Sağ el hiatustan posterior mediastende iken sol el servikal

insizyondan superior posterior mediastene yerleştirilir. İki el retroözofageal alanda birleşene kadar superior ve inferiordan diseksiyon devam ettirilerek tamamlanır.

Servikal anastomoza geçilmeden önce mide tüpleştirme işlemi yapılır. İlk olarak büyük kurvaturun servikal insizyona kadar çıkacak olan alanı belirlenir. Tümör ile gastrik rezeksiyon hattı arasında 5-6 cm uzaklık olacak şekilde mide rezeksiyon hattı oluşturulur. Lineer stapler aracılı ile mide tüpleştirilip rezeksiyon hattı 3/0 ya da 4/0 poliglaktin/ polipropilen kullanılarak seroza dikişleriyle desteklenir. Mideyi yukarı çekmek amacıyla rezeke edilmiş olan proksimal parça, özofagus distalde kalan mideye 2/0 ipek ile bağlanır. Posterior mediastende tünel hazırlandıktan sonra mide hiatustan posterior mediastene yerleştirilirken diğer yandan sütüre edildiği özofagustan boyuna doğru çekilerek servikal insizyondan dışarı çıkarılır.

Servikal bölgede rezeke edilen özofagusun alt ucu midenin üzerine yatırılarak anastomoz yeri tayin edilir. Bu alanda mide duvarına gastrostomi açılır. Anastomoz stapler aracılığı ile ya da manuel olarak yapılabilir. Manuel anastomoz seçilirse 1942’de Churchill ve Sweet’in tanımladıkları çift tabaka teknik kullanılır. Anastomoz hattı mide ile birlikte çekilen omentum ve çevre dokular ile desteklenip işlem sonlandırılır (43,44).

Ivor-Lewis (Transtorasik) Özofajektomi: Orta ve alt üçte bir özofagus ve ÖGB tümörleri için uygulanabilen, laparotomi ile gastrik mobilizasyon ve tüpleştirme ile sağ torakotomi ile de özofagus rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonunu içeren bir yoldur. Servikal patolojileri olan ve boyun anastomozunun kontraendike olduğu hastalarda etkin olarak kullanılan bir yöntemdir (42,45).

Hasta supin pozisyonunda yatırılıp üst orta hat laparotomi yapılır. Diseksiyona sağ gastroepiploik arter korunarak en az 2 cm uzaklıkta büyük kurvaturdan başlanır. Dalak ile mide arasındaki kısa gastrik damarlar fundusun beslenmesi bozulmayacak şekilde dalağa yakın kesilerek ÖGB’ye ulaşılan dek diseksiyona devam edilir. Pankreas yapışıklıkları ayrılıp sağ gastroepiploik arter pulsasyonunda problem

saptanmazsa sol gastrik arter bağlanarak kesilir. Kocher manevrası ile duodenum serbestlenerek mobilizasyona katkı sağlanır. Özofagus etrafında frenoözofageal ligaman kesilir. Diyafram hiatusu elektrokoter ile sol krus lateralinden kesilerek genişletilir. Burada alt özofagus serbestleştirilerek ikinci aşamaya geçilmek üzere batın kapatılır (46).

İkinci aşamada tümörün lokalizasyonuna göre sağ torakotomi pozisyonunda 4-5 veya 6. interkostal aralıktan toraksa girilir. Akciğerler metastaz yönünden değerlendirilir. Azigos ven bağlanır, mediastinal plevra açılarak özofagus dönülüp askıya alınır. Trakeal ve paravertebral bağlantılarından ayrılır. Periözofageal, aort, perikart, subkarinal ve spinal kanal arasındaki tüm lenfatik dokular diseke edilir.

Toraksik diseksiyon tamamlandıktan sonra mide, özofagus alt ucu ile birlikte toraksa çekilir. Gastrik tüpleştirme işlemi küçük kurvatur boyunca 75-100 mm'lik lineer kalın doku stapleri ile 5 cm'lik konduit bırakılacak şekilde kesilir. Özofagus tümörden en az 5 cm uzaklıktan eksize edilir. Eğer tümör ÖGB'de ise komşu diyafram da rezeke edilir (47).

Özofagogastrostomi sirküler stapler veya manuel yapılabilir. Stapler ile anastomozda özofagusun mukoza ve kas tabakası 2/0 prolene ile purse-string sütür atılarak anvil başına oturtulur. Gastrik tüp korpusuna gastrotomi yapılarak sirküler stapler yerleştirilir. Stapler ucu fundustan çıkarılıp anvil ile birleştirilir ve ateşlenir. Ateşleme sonrasında staplerin ucu özofagus ve mideye ait tam kat sirküler cerrahi sınır açısından kontrol edilir. Gastrotomi iki ayrı tabaka halinde ya da tek tek süturlar veya stapler yardımı ile kapatılır.

Manuel anastomozda anastomozun arka duvarı tek tek emilmeyen süturlar ile dikilir. Özofagus ve mideye özofagostomi ve gastrotomi yapılır. Duvarlar tam kat 3/0 emilebilen bir sütür ile tek tek anastomoze edilir. Anterior tabaka da tek tek 3/0 emilebilen sütür ile dış seromusküler tabaka ise tek tek emilmeyen sütür ile anastomoz edilir. Anastomoz omentum ile desteklenebilir. Toraks kapatılarak işlem sonlandırılır.

Ivor-Lewis yöntemi, üst abdomen ve toraksta radikal lenfadenektomiye izin verse de orta üçte birlik özofagus kanserlilerde üç sahalı lenfadenektomiye olanak sağlamaması, özofajektominin subtotal kalması, anastomoz kaçığının intratorasik olması ve pulmoner komplikasyonların sık yaşanması dezavantajlarıdır.

Üç İnsizyonlu (McKeown) Özofajektomi: Bu yaklaşım, ÖGB'nin üzerindeki torasik özofagusun bütün seviyelerinde uygulanabilen bir yöntemdir. Torasik özofagusun sağ torakotomi ile mobilizasyonu, mediastinal lenf nodu diseksiyonu, batın eksplorasyonu ve lenfadenektomi, mide serbestleştirilmesi ve sonunda sol servikal özofagogastrik anastomoz ve servikal lenf nodu diseksiyonunu içerir.

Bu yaklaşımda insizyon sırasında birkaç farklı varyasyon olmasına rağmen cerrahi onkolojik prensiplere göre yapılmaktadır. Öncelikle sağ torakotomi ile toraksa girilir, posterior mediasten plevrası açılarak özofagus dönülüp askıya alınır. Özofagus, künt ve keskin diseksiyonla hiatustan torasik girişe kadar çevre dokudan ayrılır. Azigos ven çevresi, subkarinal, inferior pulmoner ligaman çevresi lenf nodları diseke edilerek toraks kapatılır.

Orta hat göbek üstü laparatomisi ile batına girilir. Mide dönülerek askıya alınır. İskelitizasyonu tamamlanır. Distal özofagus da dönülerek mide tamamen serbestleştirilir. Gastrik konduit oluşturulur. Abdominal aşamada tüm lenf bezi istasyonları incelenir ve örneklemeleri yapılır, anastomoz hazırlığı için servikal bölgeye geçilir.

Sol servikal insizyonla trakeoözofageal oluğa girilir. Servikal özofagus direkt görüş altında superior mediastene doğru serbestleştirilerek mobilize edilen torasik özofagus seviyesine kadar diseke edilir. Hazırlanmış olan konduit mediastene çekilir oradan da sol servikal insizyondan dışarı çıkarılır. Konduitin proksimal ucunun 3 cm altından gastrotomi açılır ve servikal özofagus ile uç-yan Özofagogastrostomi ile anastomoze edilir. Anastomoz stapler ile yapılacaksa uç-uca (yan-yana) anastomoz tekniği kullanılır (48). Bu özofajektomi tipi; düşük lokal rekürrens insidansı, anastomoz kaçaklarında tedavi kolaylığı, düşük mortalite oranları ve geniş lenf nodu diseksiyon imkanı sağlaması nedeni ile güvenilirdir.

Sol Torakoabdominal Yaklaşım: ÖGB tümörlerinde uygulanan abdomen üst alan görüşünün iyi olduğu bir yaklaşımdır. İnsizyon ilk olarak anterior bölümü rektus abdominis kasının üst kısmını kapsayacak şekilde 5-6 cm olarak başlar. Arkus kostarum üzerinden yapılacak kavisle 6-7. interkostal aralığa paralel olarak devam ederken orta skapular hatta sonlandırılır. İlk önce batın explore edilerek operasyona engel teşkil edecek patoloji varlığı araştırılır. Ardından toraksa girilip mediastinal plevra açılır. Özofagus askıya alınıp tamamen diseke edilir. Diseksiyon superiorda sol ana bronş seviyesine kadar yapılır.

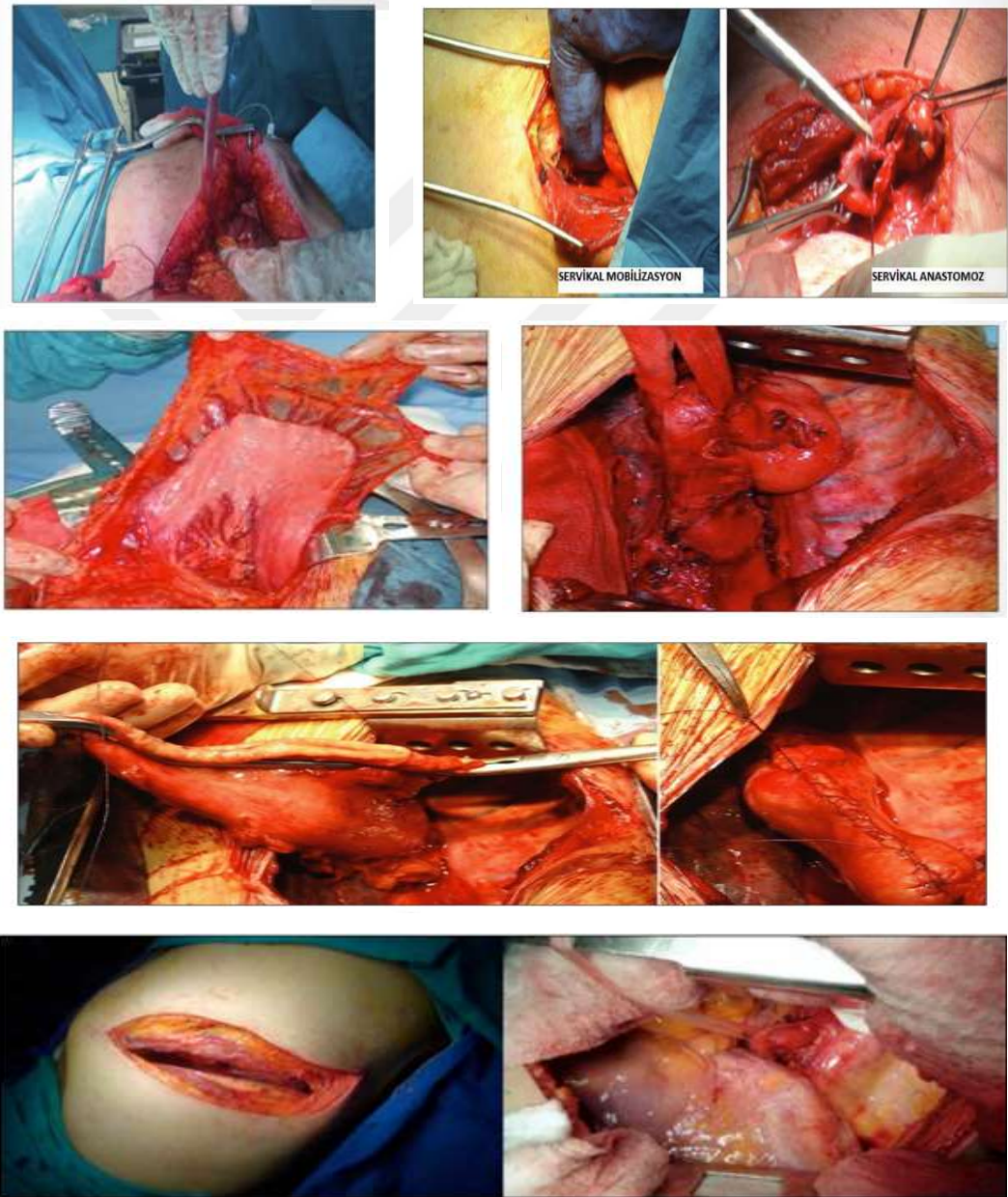
Özofagus intratorasik serbestlendikten sonra midenin mobilizasyonuna başlanır. Mide iskeletize edilir. Bölgesel lenf nodu (çölyak, sol ana bronş seviyesine kadar paraözofageal lenf nodları, inferior pulmoner ligaman ve subkarinal lenf nodları) diseksiyonu yapılır. ÖGB seviyesinde peritonun refleksiyonu ayrılır ve özofagus askıya alınır. Mide subkarinal alana kadar çekilerek torasik aortun yanından prevertebral fasyaya yatırılır. Mide üzerinde anastomoz hattı belirlenir ve vertikal bir gastrotomi yapılır. Özofagusun anastomoz hattı da belirlenerek altından özofagus kesilerek çıkarılır. Anastomoz uç (özofagus) yan (gastrik tüp) şeklinde yapılır. Anastomoz tamamlandıktan sonra hiatus üç parmağın geçebileceği şekilde 0 numara emilmeyen sütür ile daraltılarak insizyon kapatılır (49).

Bu yaklaşımda sadece bir insizyon kullanılması avantaj olmasına rağmen aortik ark nedeni ile proksimal özofagus kenarının sınırlandırılması ve postoperatif reflünün yüksek oranda görülmesi dezavantajlarıdır.

Sol Transtorasik (Ellis) Özofajektomi: Alt üçte birlik özofagus veya ÖGB tümörleri için geliştirilmiştir. Bu yaklaşım ile alt mediastinum, diyafragmatik hiatus ve üst abdomenin görüşü mükemmeldir.

Hasta sol torakotomi pozisyonunda 7. interkostal aralıktan açılır. Inferior pulmoner ligaman ayrılır ve 9 numaralı lenf nodları diseke edilir. Mediastinal plevra açılarak özofagus dönülüp askıya alınır. Özofagus mobilize edilip diyafram kostal kenarlardan yaklaşık 3 cm uzaklıktan yarım ay şeklinde insize edilir. Batın explore edilir. ÖGB mobilize edilerek askıya alınır ve transtorasik mide mobilize edilir.

Hazırlanan konduit toraksa çekilip özofagogastrostomi gerçekleştirilir. Diyafram emilmeyen suture ile kapatılarak işlem sonlandırılır (50). Bu yaklaşımın tek bir insizyonla yapılması avantajı olup sınırlı abdominal eksplorasyon, Kocher manevrasının zor yapılması, tekniğinin güç olması, arcusun daha proksimaline yerleşmiş tümörlerde güvenli anastomoz oluşturulmasını engellemesi zorluğudur. Tüm operasyon tipleri Şekil 2.8’ de gösterilmiştir.



Şekil 2.8. Özofagus Cerrahi Yaklaşımlar (Sırasıyla Transhiatal, Ivor-Lewis, Sol Torakoabdominal Yaklaşımlar)

Özofagus Replasman Seçimi

Özofagus segmenter kanlanan bir organ olup uç-uca anastomozu mümkün değildir. Bu nedenle özofajektomi sonrası GİS devamlılığının sağlanması için replasman organına ihtiyaç vardır. Replasman organ seçiminde iki temel amaç vardır. Birincisi; yutma, geçirme, kusma yeteneğini sağlamak, reflünün engellenip aspirasyona izin verilmemesi, ikincisi ise minimal morbidite ve operatif mortalite sağlayacak replasman kondüitini seçmektir. Özofagus rekonstrüksiyon seçenekleri avantaj ve dezavantajları açısından çalışmalarda karşılaştırılmıştır (Çizelge 2.7).

Çizelge 2.6. Replasman Organ Seçimi

ORGAN	AVANTAJLARI	DEZAVANTAJLARI
MİDE	• Tek anastomoz • Güvenilir kan desteği • Uygun lokalizasyon • Yeterli uzunluk	• Uzun sütur hattı • Asit salgısının olması • Rezervuar fonksiyon kaybı • Peristaltizm yokluğu • Çap uygunsuzluğu
KOLON(SOL)	• Asit salgısının olmaması • Midenin rezervuar fonksiyonunun korunması • Çap uygunsuzluğu • Yeterli uzunluk • Peristaltizm	• Birden fazla anastomoz • Kanlanması zayıf • Septik organ
JEJENUM	• Çap uygunluğu • Peristaltizmin olması • Asit salgısının olmaması • Midenin rezervuar fonksiyonunu koruması	• Birden fazla anastomoz • Kanlanması çok zayıf • Yetersiz uzunluk

Günümüzde replasman için en çok tercih edilen organ midedir. Midenin en sık kullanım alternatifi ise kolondur. Jejunum, cilt ve muskulokutanöz flepler de kullanılabilir (51).

Kanlanmanın iyi olması, iyi iskeletizasyonla tüp haline getirilerek farenkse kadar uzatılabilmesi, tek anastomoz gerektirmesi ve sindirim fonksiyonunun devam edebilmesi nedeni ile mide sıklıkla tercih edilmektedir. Bütün olarak da kullanılabilmesine rağmen sıklıkla tüpleştirilerek kullanılır. Reflü insidansı yüksek olup uzun dönemde striktür ve özofajit gelişebilir. Mümkün olduğunca yüksek yapılan anastomozla reflü önlenabilir.

Midenin rekonstrüksiyon organı olarak kullanılamayacağı durumlarda en iyi ikinci seçenek kolondur. Kolonun boyu, ileoçekal valf nedeni ile reflüyü azaltması, depo gibi görev yapabilmesi, müköz sekresyonları nedeni ile aside daha dirençli olması avantajları arasına girmiştir. Bununla birlikte kolon mezenter arterlerinde iskemiye yaratabilecek çok varyasyon olması nedeni ile ateroskleroz ve greft nekroz riskinin yüksek olması, üç bağırsak anastomozu gerektirmesi, intra torasik basınca bağlı zamanla genişleyip aspirasyon riskini artırması dezavantajları arasındadır (51,52). Sol kolonun lümen çapı ve duvar kalınlığının özofagusa yakın olması nedeni ile anastomoz kolaylığı sağlaması ve boyuna kadar çekilebilmesi rekonstrüksiyonda sağ kolona göre sol kolon ile transvers kolonun beraber kullanılması daha sık tercih edilmektedir.

Jejunum özofagus replasmanında daha az sıklıkta tercih edilir. Genellikle alt üçte bir özofagus tümörlerinde kullanılır. Ayrıca servikal özofagus tümörlerinde serbest greft olarak da kullanılabilir. Jejunumun kolay elde edilebilir olması, çapın özofagusa yakın olması, itici ve güçlü peristaltizminin varlığı, asit salgısı yokluğu, midenin rezervuar görevini koruması avantajları; kısa olması, kanlanmasının segmenter olmasından dolayı zayıf ve birden fazla anastomoz gerektirmesi de dezavantajlarıdır.

Servikal özofagus tümöründe tekrarlayan fistül ve anastomoz kaçaklarında mecbur kalındığında deltopektoral kutanöz flepler, serbest ön kol deri flebi ve rektus abdominis muskulokutanöz flepler konduit olarak kullanılabilir. Aperistaltik olmaları dezavantajları olup fistül gelişme olasılıkları da fazladır (52).

2.4.9. Lenf Nodu Diseksiyonu

Özofagus kanserinde prognoz ve sağkalım üzerinde en etkili faktör nodal tutulumdur. Metastatik lenf bezlerinin varlığı ve sayısının tümör davranışı ve tedavi stratejisini belirlemede önemli olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle intraoperatif yapılacak etkili ve doğru sayıdaki lenf nodu diseksiyonu (LND) tedavide önemli bir aşama oluşturmaktadır. Özofagus kanserlerinde LND; standart, genişletilmiş, total ve üç sahali olmak üzere sınıflandırılmıştır (53).

Özofageal duvar çok geniş bir submukozal lenfatik pleksusa sahiptir. T şeklindeki akım devamlılığı nedeni ile alt uç tümörleri servikal, üst uç tümörleri de abdominal lenf bezlerine drene olarak erken dönemde skip metastaza neden olabilmektedir. Lenf nodu metastaz oranları tümör lokalizasyonu ve histolojik tipe göre değişir. Üst torasik tümörlerde servikal lenf nodu metastazı yüksek iken alt özofagus tümörlerinde abdominal bölgesel lenf nodu tutulumları yüksektir (Üst torasik tümörlerde servikal lenf nodu metastaz oranı %34.3, mediastinal %37.1, abdominal %17.1; orta torasik bölge tümörlerinde servikal lenf nodu metastazı %32,2 , mediastinal %58.6, abdominal %41.4; alt torasik bölge tümörlerinde servikal %15.6, mediastinal %53.1, abdominal %65.6 olarak saptanmıştır).

Radikal ya da standart LND abdominal lenf bezleri ile birlikte posterior mediasten dahil tüm mediastinal lenf bezlerinin diseksiyona dahil edilmesini tanımlar. Lenf bezleri ile beraber çevre mediastinal lenf bezlerinin çıkarılması genişletilmiş mediastinal LND olarak kabul görür. Total mediastinal LND da ise bunlara ek sol paratrakeal, sol rekürren sinir ve subaortik lenf bezleri çıkarılır.

İki Sahalı Lenfadenektomi: 3 farklı tip olarak tanımlanmıştır (54). Birinci tip; standart LND olarak tanımlanır ve toraksta primer tümörün geniş rezeksiyonu ile birlikte subkarinal, aortikopulmoner pencere, tüm posterior mediastinal lenf nodlarının eksizyonu, batında ise çölyak, hepatik ve splenik arter çevresi, küçük kurvatur ve küçük omentumu içeren DII lenf nodu diseksiyonunu kapsar. İkinci tip; genişletilmiş iki sahali LND'dir. Standart LND'na ek brakiosefalik trunkusa kadar

sağ rekürren larengeal sinir boyunca tüm üst mediastinal paratrakeal lenf nodlarının diseksiyonunu kapsar. Üçüncü tip; total iki sahalı LND'dir. Genişletilmiş iki sahalı LND'ye ek olarak sol larengeal sinir boyunca tüm sol paratrakeal lenf nodlarının diseksiyonunu kapsar.

Üç Sahalı Lenf Nodu Diseksiyonu: Torasik ve abdominal genişletilmiş LND'nin yanında paraözofagial, karotis arter etrafı ve supraklavikular bölge lenf nodlarını içeren lenf nodu diseksiyonunu kapsamaktadır. Bu lenf nodu diseksiyon tipinde çekinceli davranılmasının en büyük sebebi hayat kalitesinde bozulmaya yol açabilecek solunumsal ve kardiyak komplikasyonlar, anastomoz kaçağı, kanama ve rekürren larengeal sinir paralizi gibi komplikasyonları sık görülmesidir.

Yapılacak LND belirlenmesinde tümörün histolojik tipi, yerleşim yeri, preoperatif evreleme ve hastanın genel durumu önemli yer tutar. Laparoskopik/torakoskopik en az iki sahalı LND ile beraber özofajektomi uygulanmak istenen rutin cerrahi olup komorbiditesi olmayan, küratif rezeksiyon yapılacak üst ve orta özofagus tümürlü düşük riskli hastalarda üç sahalı LND yapılmalıdır (54,55).

2.4.10. Minimal İnvaziv Yaklaşımlar

Laparoskopi ve torakoskopinin kullanımındaki yaygınlık özofajektomide de açık cerrahi yerine minimal invaziv cerrahiye gündeme getirmiştir. Farklı yöntemler mevcut olup en çok total minimal invaziv özofajektomi olarak geçen laparoskopik ve torakoskopik özofajektomi uygulanmaktadır. Yine ya torakoskopik ya da laparoskopik yaklaşımın uygulandığı hibrid minimal özofajektomi de ikinci sıklıkta kullanılmaktadır (56).

Ivor-Lewis Minimal İnvaziv Özofajektomi: Literatürde genellikle gastrik mobilizasyon için 5 abdominal port kullanıldığı görülmektedir. İlk insizyon göbek üstünden yapıp batın görüşü sağlandıktan sonra diğer portlar yerleştirilir. Mide iskeletizasyonu ve tüpleştirme açık cerrahideki yöntemlerle yapılmaktadır. Torasik fazda sağ torakotomi pozisyonunda 5 port insizyonu ile 30 derece torakoskop ile

çalışılır. Özofagus serbestlenip lenfadenektomi yapıldıktan sonra sirküler stapler aracılığı ile özofagogastrastomi gerçekleştirilir. Mide dolduğunda anastomozu germemesi için mide birkaç farklı noktadan göğüs duvarı, mediastinal yağ dokuya sütüre edilip anastomoz hattı omentum ile örtülerek desteklenebilir (57).

Laparoskopik Transhiatal Özofajektomi: Ivor-Lewis özofajektomideki gibi laparoskopik işlemler yapıldıktan sonra servikal anastomoz işlemi açık cerrahideki gibi sternokleidomastoid kasın anteriorundan 8 cm'lik oblik bir insizyonla görüş sağlanarak gerçekleştirilir.

Mc-Keown Minimal İnvaziv Özofajektomi: Bu yaklaşımda öncelikle torakoskop yerleştirimi ile başlanır. Özofagus tamamen intratorasik serbestleştirildikten sonra hasta toraksı kapatılarak supin pozisyona getirilir ve laparoskopik olarak konduit hazırlanır. Servikal anastomoz açık cerrahideki gibi gerçekleştirilir (56,57).

Minimal invaziv cerrahinin deneyimli ellerde açık cerrahiye avantajları arasında daha az intraoperatif kan kaybı, minimal insizyonlar, bazı postoperatif komplikasyonlarda azalma, postoperatif pulmoner fonksiyonların daha iyi korunması ve hastane yatış süresinin kısalması sayılabilmektedir.

2.4.11. Özofagus Koruyucu Tedaviler

Tarama programları sayesinde erken evre (Tis, T1a) özofagus lezyonlarının ve Barrett gibi prekanseröz metaplazilerin saptanma sıklığı artmıştır. Endoskopik tedavilerdeki deneyim ve başarının artması sayesinde erken evre lezyonlara tahrip ve lezyonu çıkarmak esasına dayanan ablatif ve rezeksiyon bazlı yeni tedavi yöntemleri uygulanmaya başlanmıştır. NCCN kılavuzu da T1aN0M0 evresini aşmamış özofagus kanserlerinde lenf nodu metastazı oldukça nadir olduğundan endoskopik rezeksiyon önermektedir (58).

Endoskopik Ablasyon Yöntemleri

Krioablasyon: Sıvı nitrojenin lezyona püskürterek anormal dokuyu nekroza uğratma esasına dayanır. Özofagus lezyonlarında kullanımı sınırlıdır.

Fotodinamik Tedavi: Porfirmer sodyum ya da 5-aminolevulinik asidin intravenöz verilmesinden sonra endoskopik lazer uygulaması ile ablasyon yapılma işlemidir. Porfirmerin anormal dokuda birikmesi lazer ile serbest oksijen radikalleri yaratarak yüzeysel dokuyu tahrip etmesi esasına dayanır. BE, displazi ablasyonu ve Tis lezyonlarında kullanılmaktadır.

Radyofrekans Ablasyon: Elektrot üzerinden akım geçirilerek ortaya çıkan ısı enerjisi ile anormal dokunun tahrip edilmesi esasına dayanır. Erken evre tümörlerde, BE, displazi ablasyonunda kullanılmakta aynı zamanda Endoskopik Mukozal Rezeksiyon (EMR) ve Endoskopik Submukozal Diseksiyon (ESD) sonrası tamamlayıcı tedavi olarak kullanılmaktadır.

Argon Plazma Koagülasyon: Akış hızı ayarlanabilen iyonik argon gazı üzerinden elektrik akımının dokuya ulaşması ve tahrip edilmesi ilkesine dayanır.

Endoskopik Rezeksiyon Yöntemleri

Endoskopik Mukozal Rezeksiyon: Erken evre GİS tümörlerinde kullanımı yaygınlaşmıştır. Endoskobun ucuna yerleştirilen EMR kitleri ile lezyon şeffaf tüpün içine alınarak snare ile eksize edilmektedir. EMR ile yapılan çalışmalarda lezyon çapı 20 mm'yi geçmeyen, iyi diferansiye, düşük invazyonlu özofagus lezyonlarında total rezeksiyon başarısı %95 saptanmıştır (59).

Endoskopik Submukozal Diseksiyon: EMR'ye göre daha büyük lezyonların eksizyonu sağlanmaktadır. Lezyon, submukozal olarak mukozadan ayrılarak tamamen çıkarılır.

ESD, mukozal rezeksiyona göre daha kompleks, işlem süresi uzun, komplikasyon açısından dezavantajı olan bir tekniktir (Komplikasyonları arasında kanama, striktür, mediastinal amfizem, perforasyonu sayılabilir). Endikasyonları benzer olmasına rağmen ESD ile lezyonlar daha derin ve en blok çıkarılabilmektedir (58,59).

Özofagus malign lezyonlarında tümör invazyon derinliği arttıkça lenfatik metastaz oranları yükseldiği için T1a tümörlere güvenle ESD, EMR yapılabilirken T1b tümörlerde ESD- cerrahi seçimi olgulara ve preoperatif değerlendirmeye göre yapılmalıdır.

2.4.12. Palyatif Tedavi

Küratif cerrahi rezeksiyon uygulanamayan ya da cerrahinin yüksek riskli olduğu ve metastatik olan hastalarda semptomları rahatlatmaya yönelik palyasyon amaçlı tedaviler geliştirilmiştir. Hastanın genel durumu, beklenen sağkalım süresi ve hekimin tecrübesine göre KT ve RT de dahil olmak üzere en uygun tedavi planlanmalıdır.

Özofagus kanserli hastaların en sık semptomu disfaji olup palyatif tedaviler daha çok bu semptom üzerine geliştirilmiştir. Özofagus dilatasyonu stent için uygun olmayan durumlarda geçici rahatlama sağlamaktadır. Bu amaçla guide gerektirmeyen Maloney buji dilatatörleri ve flouroskopi eşliğinde Savary buji dilatatörleri kullanılabilmektedir (60).

Tümör hücrelerinin ısı enerjisine hassas olmasına dayanarak geliştirilen hipertermi yöntemi özellikle RT ile birlikte etki gücü yüksektir.

Polipoid ve büyük oranda obstrüksiyon oluşturan kısa lezyonlarda sık tekrarlama ihtiyacına rağmen Neodymiumytrium-aluminum-garret (Nd:YAG) lazer de disfaji palyasyonunda fotodinamik tedavi ve brakiterapi kombinasyonları ile birlikte kullanılmaktadır.

Günümüzde özofageal stentlerin en sık kullanım alanlarından biri de cerrahiye uygun olmayan özofagus kanserli hastalardır. Kullanılan çok fazla sayıda stent tipi olup çok sayıda avantajı mevcuttur. Kolay uygulanabilir olmaları, hızlı lümen oluşturup çabuk oral alıma izin vermesi, tekrarlayan uygulamaların yapılabilmesi, konulmasında genel anestezi gerektirmemesi önemli avantajları arasında sayılmaktadır. En mortal olan komplikasyonu perforasyondur.

Palyasyon amaçlı cerrahi yüksek morbidite ve mortalitesi nedeni ile önerilmemektedir. Genel durumu iyi, yaşam beklentisi >1 yıl ve diğer palyatif tedavilerin yetersiz kalması durumunda başvurulması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda son evre hastalarda özofajektomi yapılmaması gerektiği ifade edilmiştir (60). Rezeksiyon, özofageal bypass, gastrostomi ve özofagostomi palyatif cerrahi seçenekleridir.

2.4.13. Özofagus Cerrahisi Sonrası Görülen Komplikasyonlar

Özofagus cerrahisinde son dönemlerdeki sonuçlar iyileşmesine rağmen halen yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Günümüzde morbidite %50 ve mortalite oranları %10'un altına inmiştir (61). Özofajektomi sonrası cerrahi stres, bozulmuş inflamatuvar cevap, malnutrisyon ve reflüye bağlı birçok komplikasyon gelişmekte bunlardan en sık olanı da pulmoner komplikasyonlar olarak ortaya çıkmaktadır (Çizelge 2.8).

Çizelge 2.7. Postoperatif Komplikasyonlar

GENEL KOMPLİKASYONLAR	REZEKSİYONA BAĞLI KOMPLİKASYONLAR	
	ERKEN KOMPLİKASYONLAR	GEÇ KOMPLİKASYONLAR
Kardiyak komplikasyonlar • Atriyal aritmiler • Tromboembolik olaylar Pulmoner komplikasyonlar	Kanama Gastroözofagial fistüller Laringeal sinir yaralanması Dalak yaralanması Şilotoraks Diyafragma herniasyonu Anastomoz kaçağı	Reflü Regürjitasyon Kötü gastrik boşalma Anastomoz darlığı

Anastomoz kaçakları, özofagus cerrahisi sonrası görülen en ciddi komplikasyonlarından. Malnuriyon, diabet, preoperatif RT alımı, anastomozun yeri, kanlanması iyi olması kaçak oranlarını etkilemektedir. Anastomoz kaçakları üç farklı şekilde sınıflandırılmıştır.

Birinci grupta kaçak küçüktür. Ateş, inflamatuvar parametrelerde artış, endoskopide defektif bölge olarak kendini gösterir. İkinci grupta kondüitin uç kısmının bir bölümünde nekroz vardır ve hasta genellikle sepsis tablosundadır. Son grupta ise konduit tamamen ya da tama yakın nekrozedir.

Anastomoz kaçaklarının önlenmesi için Sweet'in 1950'de önerdiği dört prensip hala geçerlidir. Bunlar; anastomozda gerginlik olmaması, kondüite koter, aşırı çekiştirme gibi travma yaratacak durumlardan uzak durulması, tek tek dikişlerin kullanılması ve mukozanın düzgün yaklaştırılmasıdır.

Septik şoka yol açmayan basit anastomoz kaçaklarında oral alımın kesilmesi ve kaçak bölgesinin drenaja alınması çoğu hastada iyileşmeyi sağlamaktadır. Boyun anastomozlarında kaçak boyunda küçük bir insizyonla drene edilip iyileşme beklenmektedir. İntratorasik küçük çaplı kaçaklarda drenaj ve oral alımın kapatılması ile kontrol altına alınabilir. Hastanın stabil olması durumunda endostent ya da cerrahi uygulanabilir. Stentin başarısız olduğu durumlarda sepsisin önüne geçmek için cerrahi müdahale ön plana alınır. T-tüp drenaj veya kaçak bölgesinin primer onarımı sonrası üzerinin omentum, plevra, mediastinal yağ doku ile kapatılması yöntemi uygulanabilir. Konduitin geniş nekrozu durumunda konduit rezeksiyonu, geçici servikal özofagostomi ve klinik durum toparladığında rekonstrüksiyon yapılır (61).

Midenin asit sekresyonu nedeni ile anastomotik hatta özofajit ve inflamasyon sıklıkla görülmektedir. Operasyondan yaklaşık 4-6 hafta sonra anastomotik striktür gelişir. Başlıca klinik belirti giderek artan yutma güçlüğüdür. Postoperatif anastomotik striktür servikal anastomozlarda %30-40, intratorasik anastomozlarda %5-10 oranında görülmekte ve striktürlerin %3-4'ü kalıcı hale

gelmektedir. Tedavide balon ya da buji dilatasyon uygulanır. Kronik vakalarda striktüroplasti gerekebilmektedir.

Özofajektomi sonrası gastrik boşalma şikayetleri gelişebilmektedir. Bunun sebebi pilor çıkışında yetersiz gevşeme ve gereğinden uzun, geniş konduit hazırlanmasıdır. Pilor stenozuna bağlı gastrik boşalma sorunlarında balon dilatasyonu ve botoks enjeksiyonu başarılı sonuçlar vermektedir (62). Konduit gevşemesine bağlı olan boşalma sorunlarında cerrahi uygulanıp konduit dikleştirilip stapler ile genişliği azaltılabilmektedir.

Diyafragma hernisi en sık Ivor-Lewis özofajektomiler sonrası görülmekte genel insidansı %2-2.5 arasında değişmektedir (61,62). Akut herniasyonlarda genellikle obstrüksiyon bulguları görülmektedir. En sık uygulanan yaklaşım açık veya laparoskopik yöntemle herninin redüksiyonu ve krusların onarılmasıdır.

Trakeobronşial yaralanmalar, şilotoraks, dumping sendromu, rekürren sinir felci, reflü özofajit de özofajektomi sonrası rastlanan diğer komplikasyonlardandır.

Tüm komplikasyonlar arasında erken dönemde morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli komplikasyon anastomoz kaçağı ve parsiyel ya da total konduit nekrozudur.

3. MATERYAL VE METOD

Ocak 2008 ve Mart 2018 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniğinde özofajektomi uygulanan 106 hastanın klinik kayıtları, patoloji ve ameliyat raporları ile poliklinik kayıtları retrospektif olarak incelendi. Benign hastalıklar nedeni ile opere edilen 16 hasta, özofagus kanseri olup dosya bilgileri yetersiz olan veya takipsiz olan 40 hasta çalışma dışı bırakıldı. Toplamda özofagus kanseri nedeniyle özofajektomi uygulanmış 50 hasta çalışmaya dahil edildi.

Opere olan bu hastalarda rezeksiyon sonrası sağkalıma etki eden prognostik faktörleri araştırmak amacıyla; cinsiyet, yaş, tümör boyutu, makroskopik ve histolojik tipi, tümörün evresi (TNM sınıflaması), T ve N kategorisi, lenf nodu tutulumu (total rezeke edilen lenf nodu sayısı ve lenf nodu oranı), diferansiasyon derecesi, vasküler ve perinöral invazyon, proksimal cerrahi sınır uzunluğu, adjuvan tedavi, postoperatif komplikasyon durumu prognostik parametre olarak belirlenip değerlendirildi. Mevcut prognostik faktörlerin 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım üzerine etkileri araştırılıp bulgular literatür verileri ile karşılaştırıldı.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler n (%) ve ortalama $\pm$ standart sapma (SS) ve minimum-maksimum değerleri ile sunuldu. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier analizi kullanılırken gruplar arasında sağkalım oranları bakımından farklılık olup olmadığına Log-Rank testi ile bakıldı. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı çıkan çalışma parametrelerinin genel sağkalım üzerine birbirinden bağımsız olarak etkilerinin incelenmesinde çok değişkenli Cox regresyon analizi kullanıldı. Elde edilen sonuçlar risk oranları (Hazard Ratio[HR]) ve %95'lik güven aralığı ile sunuldu. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

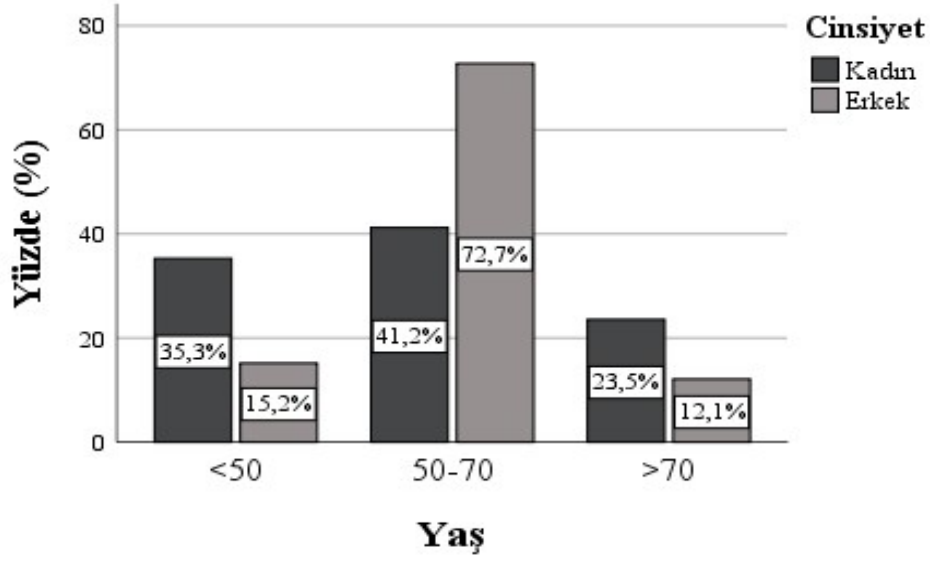
5. BULGULAR

Çalışmaya toplam 50 hasta dahil edilmiştir. Çizelge 5.1’de hastaların demografik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler sunulmuştur. Hastaların yaş ortalaması $57,8 \pm 11,8$ iken en küçüğünün 28 ve en büyüğünün ise 80 yaşında olduğu görülmüştür. %62 ile hastaların çoğunluğunun 50-70 yaş arasında olduğu gözlenirken, %22’sinin 50 yaştan küçük ve %16’sının ise 70 yaştan büyük olduğu tespit edilmiştir. Cinsiyetlere ait bulgular incelendiğinde, hastaların %34’ünün kadın ve %66’sının erkek olduğu gözlenmiştir.

Çizelge 5.1. Hastaların Demografik Özellikleri

		n	%
Yaş	<50	11	22
	50-70	31	62
	>70	8	16
Cinsiyet	Kadın	17	34
	Erkek	33	66
Yaş (Ort± SS (min-maks))		57,8±11,8 (28-80)	

Şekil 5.1’de hastaların yaşlarına göre cinsiyetlerinin dağılımı gösterilmiştir. Hastaların yaşlara göre cinsiyet yüzdelere bakıldığında, kadınların %35,3’ünün 50 yaştan küçük, %41,2’sinin 50-70 yaş arasında ve %23,5’inin ise 70 yaştan büyük olduğu görülmüştür. Erkeklerin %15,2’sinin yaşının 50’den küçük, %72,7 ile çoğunluğunun yaşının 50-70 arasında ve %12,1’inin yaşının 70’ten büyük olduğu gözlenmiştir.



Şekil 5.1. Yaşa Göre Cinsiyet Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümörlerine ait özelliklerin frekans ve yüzdelere bakıldığında (Çizelge 5.2), hastaların %40'ının tümör boyutunun üçten küçük, %40'ının 3-5 cm arasında ve %20'sinin ise beşten büyük olduğu belirlenmiştir. Hastaların %34'ünün tümörleri orta yerleşimde bulunurken %66'sının da distal yerleşimde olduğu gözlenmiştir. 8 (%16) hastanın ekzofitik ve 42 (%84) hastanın ise ülseratif makroskobik tipe sahip olduğu tespit edilmiştir. ESCC histolojik tip hastaların %70 ile çoğunluğunda gözlenirken %30'unun ise adenokanser olduğu saptanmıştır. Evre 1 olan 9 (%18) kişi, evre 2 olan 15 (%30) kişi, evre 3 olan 25 (%50) kişi ve evre 4 olan 1 (%2) kişi olduğu görülmüştür. Hastaların %40'ında vasküler invazyon ve %60'ında ise perinöral invazyon olduğu belirlenmiştir. Evre 1A olan 1 hasta, evre 1B olan 8, evre 2A olan 4, evre 2B olan 11, evre 3A olan 13, evre 3B olan 3, evre 3C olan 9 ve evre 4 olan 1 hasta olduğu tespit edilmiştir. Hastaların T sınıflamasına göre dağılımları incelendiğinde %8'inin 1., %18'inin 2., %68 ile çoğunluğun 3. ve %6'sının ise 4. evrede olduğu gözlenmiştir. N sınıflamasına göre hastaların %42'sinin 0., %30'unun 1., %12'sinin 2. ve %16'sının 3. evrede olduğu tespit edilmiştir. Diferansiyasyon derecesinde iyi diferansiye tümör %18, orta diferansiye tümör %60 ve kötü diferansiye tümör %22 olduğu görülmüştür.

Çizelge 5.2. Tümöre Ait Özelliklerin Dağılımı

Tümör boyutu	<3 cm	20	40
	3-5 cm	20	40
	>5 cm	10	20
Tümör yerleşimi	Orta	17	34
	Distal	33	66
Makroskopik tip	Ekzofitik	8	16
	Ülseratif	42	84
Histolojik tip	ESCC	35	70
	Adenokanser	15	30
Evre	1	9	18
	2	15	30
	3	25	50
	4	1	2
Vasküler invazyon	Yok	30	60
	Var	20	40
Perinöral invazyon	Yok	20	40
	Var	30	60
Evre	Evre 1A	1	2
	Evre 1B	8	16
	Evre 2A	4	8
	Evre 2B	11	22
	Evre 3A	13	26
	Evre 3B	3	6
	Evre 3C	9	18
	Evre 4	1	2
T kategori	1	4	8
	2	9	18
	3	34	68
	4	3	6
N kategori	0	21	42
	1	15	30
	2	6	12
	3	8	16
Diferansiasyon derecesi	İyi	9	18
	Orta	30	60
	Kötü	11	22

Çizelge 5.3'te hastaların aldıkları tedavi ile ilgili özelliklere ait bulgular sunulmuştur. Ameliyat sonrası hastaların %48'ine kemoterapi ve radyoterapi uygulanmazken %52'sine kemoterapi ve radyoterapi uygulanmıştır. Ameliyat sonrası 18 (%36) hastada komplikasyon görülmüştür. Toplamda rezeke edilen lenf nodu sayısı 15'ten küçük olan 29 (%58), 15-25 arasında olan 11 (%22) ve 25'ten büyük olan 10 (%20) hasta olduğu belirlenmiştir. Metastatik lenf nodu sayısının rezeke edilen lenf nodu sayısına oranı 0,2'den küçük 32 (%64) ve 0,2'den büyük 18 (%36) hasta olduğu bulunmuştur. Hastaların %64'ünde proksimal cerrahi sınır beşten küçük iken %36'ında 5-10 cm arasında olduğu tespit edilmiştir.

Çizelge 5.3. Tedaviye Ait Özelliklerin dağılımı

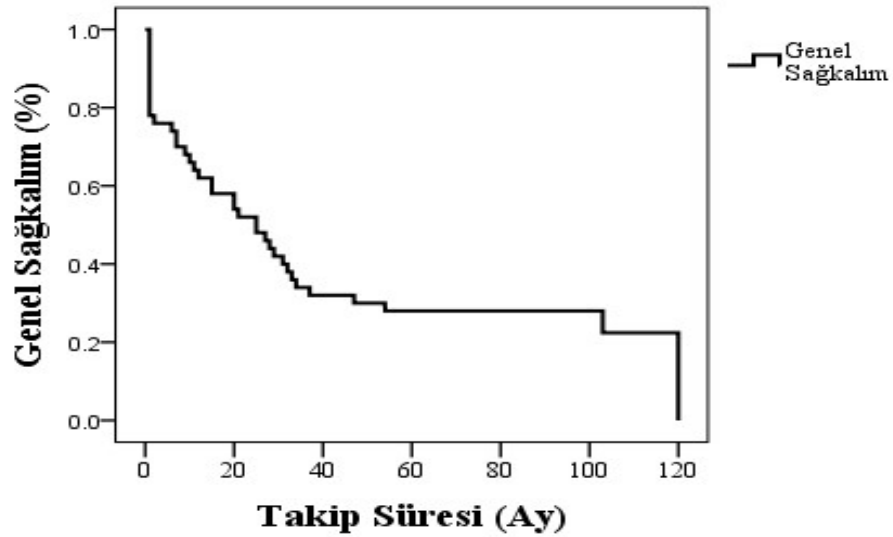
Postoperatif KT/RT	Yok	24	48
	Var	26	52
Postoperatif komplikasyon	Yok	32	64
	Var	18	36
Total rezeke edilen lenf nodu sayısı	<15	29	58
	15-25	11	22
	>25	10	20
Metastatik lenf nodu sayısı / rezeke edilen lenf nodu sayısı	<0,2	32	64
	>0,2	18	36
Proksimal cerrahi sınır	<5 cm	32	64
	5-10 cm	18	36

Hastaların postoperatif erken dönemde görülen komplikasyonları sınıflandırılmıştır (Çizelge 5.4). Buna göre toplamda 18 (%36) hastada postoperatif erken dönemde komplikasyon görülmüş en fazla görülen komplikasyon 6 (%12) hastada saptanan pulmoner enfeksiyonlar olmuştur. 4 (%8) hastada anastomoz kaçağı, yine 4 (%8) hastada sepsis geliştiği görülmüştür. Geri kalan komplikasyonlar aritmi ve kanama olup aritmi 2 (%4) hastada kanama da 2 (%4) hastada saptanmıştır.

Çizelge 5.4. Postoperatif Erken Görülen Komplikasyonlar

KOMPLİKASYONLAR	SAYI	%
Pulmoner Enfeksiyonlar	6	12
Anastomoz Kaçağı	4	8
Aritmi	2	4
Kanama	2	4
Sepsis	4	8
Toplam	18	36

Şekil 5.2’de çalışmaya katılan hastaların genel sağkalım oranları gösterilmiştir. Hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %62, 3 yıllık sağkalım oranı %34 ve 5 yıllık sağkalım oranı %28 olarak bulunmuştur. Tüm hastalarda medyan sağkalım süresi 25 ay (12,14-37,86) olarak hesaplanmıştır.



Şekil 5.2. Genel Sağkalım Analizi

Çizelge 5.5'te hastaların demografik özelliklerine göre yapılan sağkalım analizi sonuçları sunulmuştur. Yapılan analiz sonucunda, erkeklerin medyan sağkalım süresi 21 ay (4,12-37,88) ve kadınların 28 ay (11,87-44,14) olarak hesaplanmıştır. Yaşa göre sağkalım sonuçları incelendiğinde yaşı 50'den küçük olan hastaların medyan sağkalım süresinin 25 ay (10,97-39,03), 0-70 arasında olanların 27 ay (15-39) ve 70'ten büyük olanların medyan sağkalım sürelerinin ise 1 ay olduğu görülmüştür.

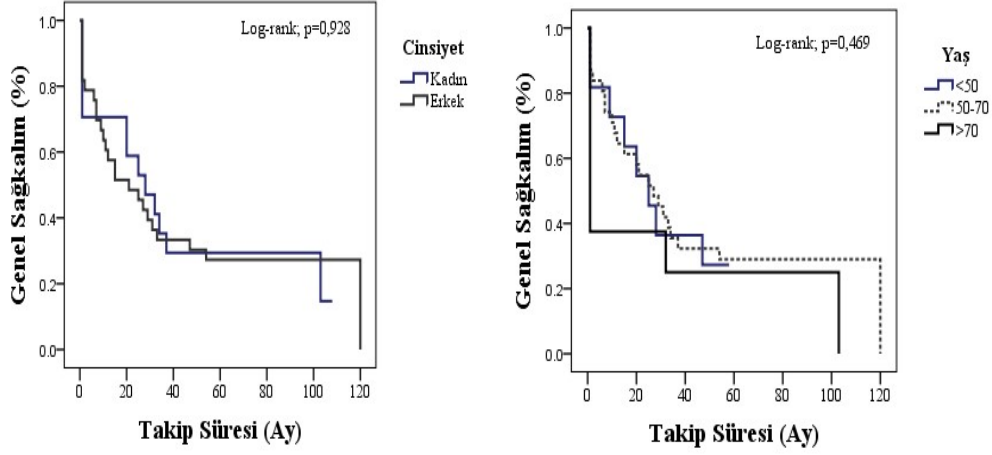
Çizelge 5.5. Hastaların Demografik Özelliklerine Göre Sağkalım Analizi

	Medyan sağkalım Ay (%95 GA)	1 yıllık sağkalım, %	3 yıllık sağkalım, %	5 yıllık sağkalım, %	p
Cinsiyet					
Erkek	21(4,12-37,88)	57,6	33,3	27,3	0,928
Kadın	28(11,87-44,14)	70,6	35,3	29,4	
Yaş					
<50	25(10,97-39,03)	72,7	36,4	27,3	0,469
50-70	27(15-39)	64,5	35,5	29	
>70	1(Hesaplanamadı)	37,5	25	25	

Şekil 5.3'te cinsiyete göre hastaların sağkalım oranları verilmiştir. Buna göre, erkek hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %57,6, 3 yıllık sağkalım oranı %33,3 ve 5 yıllık sağkalım oranı %27,3 olarak bulunurken, kadınların 1 yıllık sağkalım oranı %70,6, 3 yıllık sağkalım oranı %35,3 ve 5 yıllık sağkalım oranı %29,4 olarak hesaplanmıştır. Hastaların cinsiyete göre sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (p=0,928; Log-rank test).

Hastaların yaş gruplarına göre hastaların sağkalım oranları incelendiğinde (Şekil 5.3), yaşı 50'den küçük olan hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %72,7, 3 yıllık sağkalım oranı %36,4 ve 5 yıllık sağkalım oranı %27,3 olarak bulunmuştur. Yaşı 50-70 arasında olan hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %64,5, 3 yıllık sağkalım oranı %35,5 ve 5 yıllık sağkalım oranı %29 olarak hesaplanmıştır. Yaşı 70'ten büyük olan hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %37,5, 3 yıllık sağkalım oranı %25 ve 5 yıllık

sağkalım oranı %25 olarak hesaplanmıştır. Hastaların yaş gruplarına göre sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,469$; Log-rank test).



Şekil 5.3. Yaşa ve Cinsiyete Göre Sağkalım Analizi

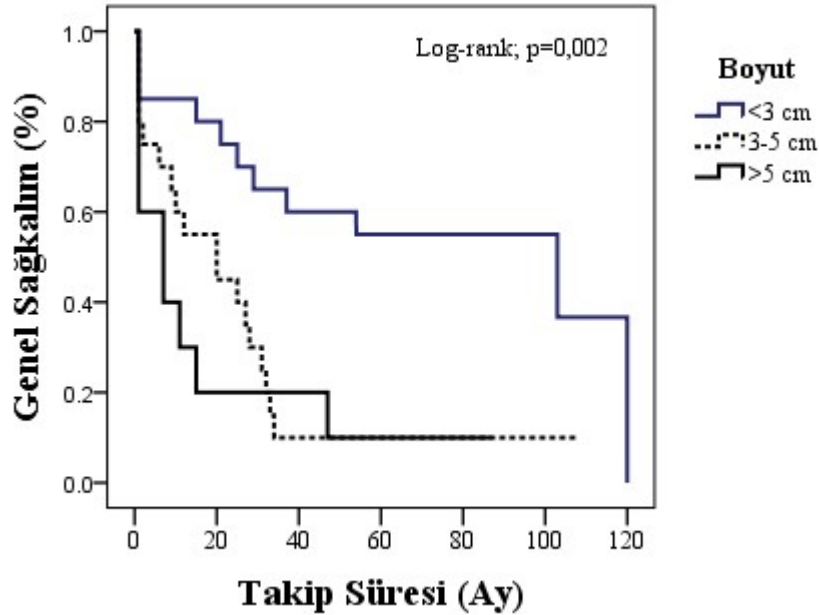
Çizelge 5.6’te hastaların tümör özelliklerine göre yapılan sağkalım analizine ait sonuçlar verilmiştir. Buna göre, tümör boyutu 3 cm’den küçük olan hastaların medyan sağkalım süresi 103 ay (15,49-190,51), 3-5 cm arasında olanların 20 ay (2,56-37,44) ve 5 cm’den büyük olanların 7 ay (0-16,11) olarak hesaplanmıştır. Tümör yerleşimine göre sağkalım sonuçları incelendiğinde yerleşimi orta olan hastaların medyan sağkalım süresinin 21 ay (0-42,51), distal olanların 27 ay (11,99-42,01) olduğu görülmüştür. Makroskopik tipi ekzofitik olan hastaların medyan sağkalım süresi hesaplanamazken ortalama süresi 99,88 ay, ülseratif olanların 20 ay (8,22-31,78) olarak belirlenmiştir. ESCC histolojik tipe sahip olan hastalarda medyan sağkalım süresi 32 ay (23,89-40,11) ve adenokanser olanlarda 9 ay (3,95-14,05) olarak bulunmuştur. Evreye göre sağkalım sürelerine bakıldığında, evre 1 kişilerin medyan sağkalım süresinin 120 ay, evre 2 kişilerin 20 ay (0-40,2) ve 3 ve üstü evre kişilerin ise 15 ay (1,3-28,7) olduğu tespit edilmiştir. Vasküler invazyon görülen hastalarda medyan sağkalım süresi 10 ay (3,43-16,57), perinöral invazyon olan hastalarda ise 15 ay (0,27-29,73) olarak hesaplanmıştır. Diferansiasyon derecesi iyi olan hastaların medyan sağkalım süresi 120 ay iken, orta olanların 20 ay (6,58-33,42) ve kötü olanların 9 ay (0,37-17,63) olduğu görülmüştür.

Çizelge 5.6. Tümör Özelliklerine Göre Sağkalım Analizi

	Medyan sağkalım Ay (%95 GA)	1 yıllık sağkalım, %	3 yıllık sağkalım, %	5 yıllık sağkalım, %	p
Boyut					
<3 cm	103(15,49-190,51) ^a	85	65	55	0,002
3-5 cm	20(2,56-37,44) ^b	55	10	10	
>5 cm	7(0-16,11) ^b	30	20	10	
Yerleşim					
Orta	21(0-42,51)	52,9	35,3	35,3	0,727
Distal	27(11,99-42,01)	66,7	33,3	24,2	
Makroskopik tip					
Ekzofitik	Hesaplanamadı (Ortalama:99,88)	87,5	87,5	87,5	0,001
Ülseratif	20(8,22-31,78)	57,1	23,8	16,7	
Histolojik tip					
ESCC	32(23,89-40,11)	71,4	42,9	34,3	0,022
Adenokanser	9(3,95-14,05)	40	13,3	13,3	
Evre					
1	120(Hesaplanamadı) ^a	88,9	88,9	77,8	0,003
2	20(0-40,2) ^b	60	40	26,7	
>3	15(1,3-28,7) ^b	53,8	11,5	11,5	
Vasküler invazyon					
Yok	29(16,92-41,08)	73,3	43,3	36,7	0,069
Var	10(3,43-16,57)	45	20	15	
Perinöral invazyon					
Yok	120(Hesaplanamadı)	75	60	55	0,001
Var	15(0,27-29,73)	53,3	16,7	10	
Diferansiasyon derecesi					
İyi	120(Hesaplanamadı) ^a	88,9	88,9	55,6	0,047
Orta	20(6,58-33,42) ^b	63,3	23,3	23,3	
Kötü	9(0,37-17,63) ^b	36,4	18,2	18,2	
T kategori					
1	Hesaplanamadı	75	75	75	0,043
2	37(7,78-66,22)	77,8	55,6	44,4	
3	20(5,14-34,86)	58,8	26,5	20,6	
4	9(0-21,8)	33,3	0	0	
N kategori					
0	120(Hesaplanamadı) ^a	81	66,7	57,1	<0,001
1	15(0-32,67) ^b	53,3	20	13,3	
2	21(0-49,81) ^b	66,7	0	0	
3	7(0-18,09) ^b	25	0	0	

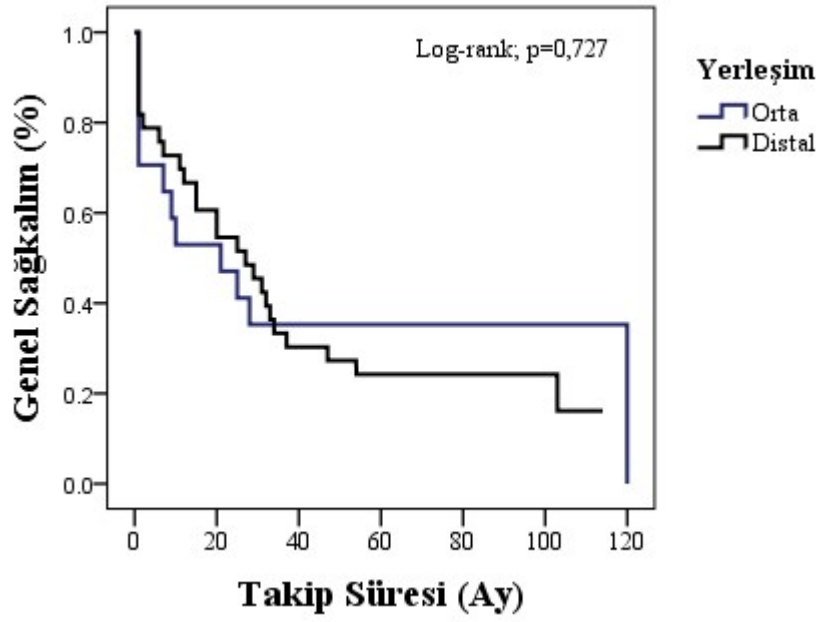
T kategorisine göre T1 hastaların medyan sağkalım süresi hesaplanamazken, T2 olan kişilerin 37 ay (7,78-66,22), T3 olan kişilerin 20 ay (5,14-34,86) ve T4 olan kişilerin medyan sağkalım süresi 9 ay (0-21,8) olarak saptanmıştır. N kategorisine göre N0 hastaların medyan sağkalım süresi 120 ay, N1 olan kişilerin 15 ay (0-32,67), N2 olan kişilerin 21 ay (0-49,81) ve N3 olan kişilerin medyan sağkalım süresi 7 ay (0-18,09) olarak bulunmuştur.

Tümör boyutuna göre hastaların sağkalım oranları incelendiğinde (Şekil 5.4), tümör boyutu 3 cm'den küçük olan hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %85, 3 yıllık sağkalım oranı %65 ve 5 yıllık sağkalım oranı %55 olarak bulunmuştur. 3-5 cm arasında olan hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %55, 3 yıllık sağkalım oranı %10 ve 5 yıllık sağkalım oranı %10 olarak hesaplanmıştır. 5 cm'den büyük olan hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %30, 3 yıllık sağkalım oranı %20 ve 5 yıllık sağkalım oranı %10 olarak hesaplanmıştır. Hastaların tümör boyutlarına göre sağkalım oranları karşılaştırıldığında tümör boyutu 3 cm'den küçük olan hastaların sağkalım oranlarının diğer iki gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,002$; Log-rank test).



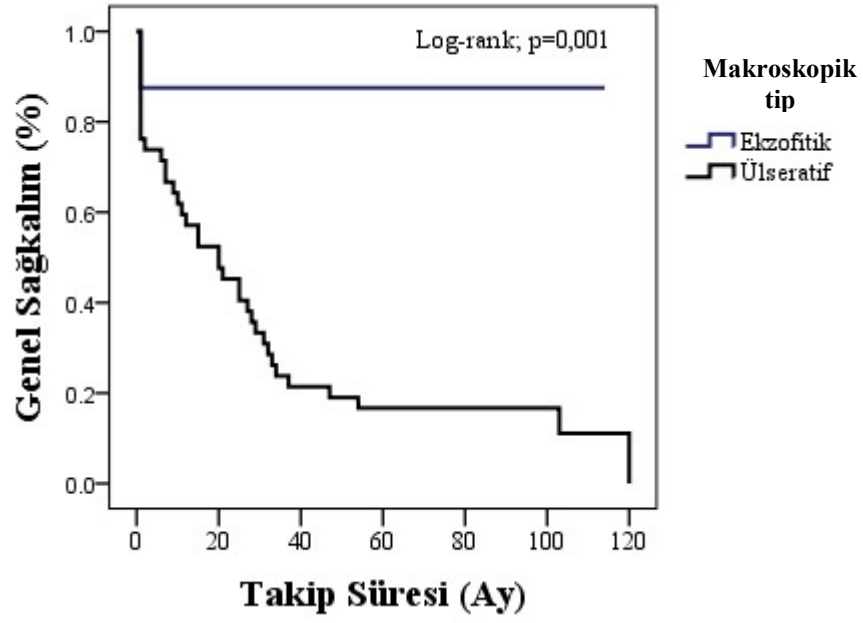
Şekil 5.4. Tümör Boyutuna Göre Sağkalım Analizi

Şekil 5.5'te tümör yerleşimine göre sağkalım oranları verilmiştir. Buna göre, yerleşimi orta olan hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %52,9, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranı %35,3 olarak bulunmuştur. Yerleşimi distal olan hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %66,7, 3 yıllık sağkalım oranı %33,3 ve 5 yıllık sağkalım oranı %24,2 olarak hesaplanmıştır. Her iki grubun sağkalım oranları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p=0,727$; Log-rank test).



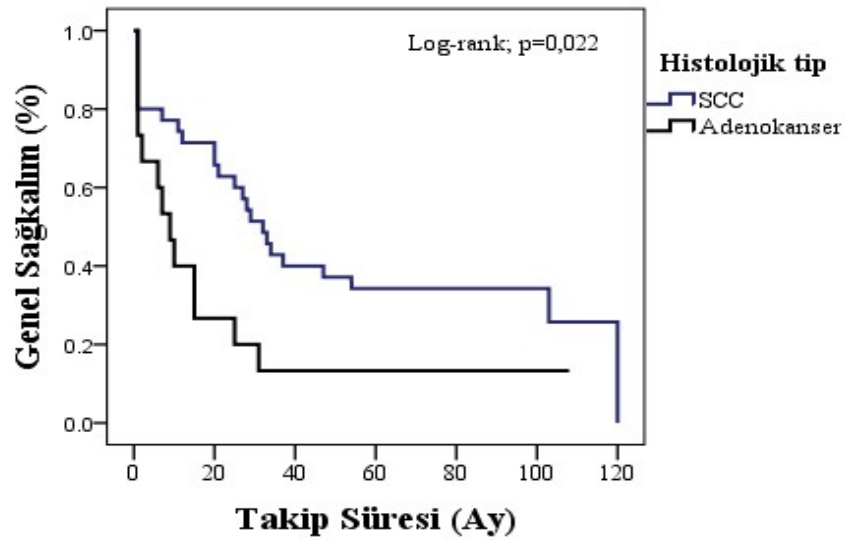
Şekil 5.5. Tümör Yerleşimine Göre Sağkalım Analizi

Şekil 5.6'da makroskopik tipe göre sağkalım oranları verilmiştir. Bulgular incelendiğinde, ekzofitik hastaların 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranlarının %87,5 olduğu görülmüştür. Ülseratif hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %57,1, 3 yıllık sağkalım oranı %23,8 ve 5 yıllık sağkalım oranı %16,7 olarak hesaplanmıştır. Her iki grubun sağkalım oranları karşılaştırıldığında, ekzofitik hastaların sağkalım oranlarının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,001$; Log-rank test).



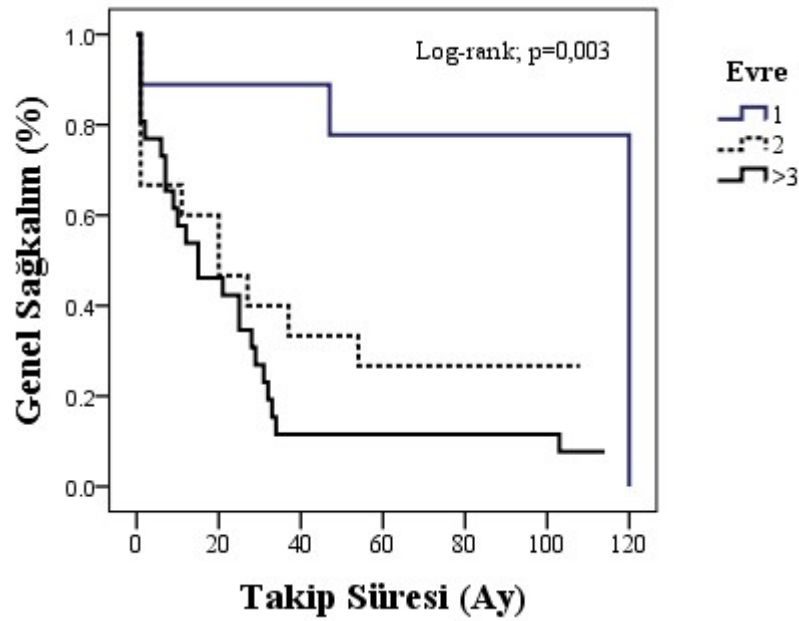
Şekil 5.6. Makroskopik Tipe Göre Sağkalım Analizi

Şekil 5.7’de histolojik tipe göre sağkalım oranları verilmiştir. Buna göre, ESCC hastaların 1 yıllık sağkalım oranının %71,4, 3 yıllık sağkalım oranının %42,9 ve 5 yıllık sağkalım oranının %34,3 olduğu görülmüştür. Adenokanser hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %40,1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranı %13,3 olarak hesaplanmıştır. ESCC hastaların sağkalım oranlarının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,022; Log-rank test).



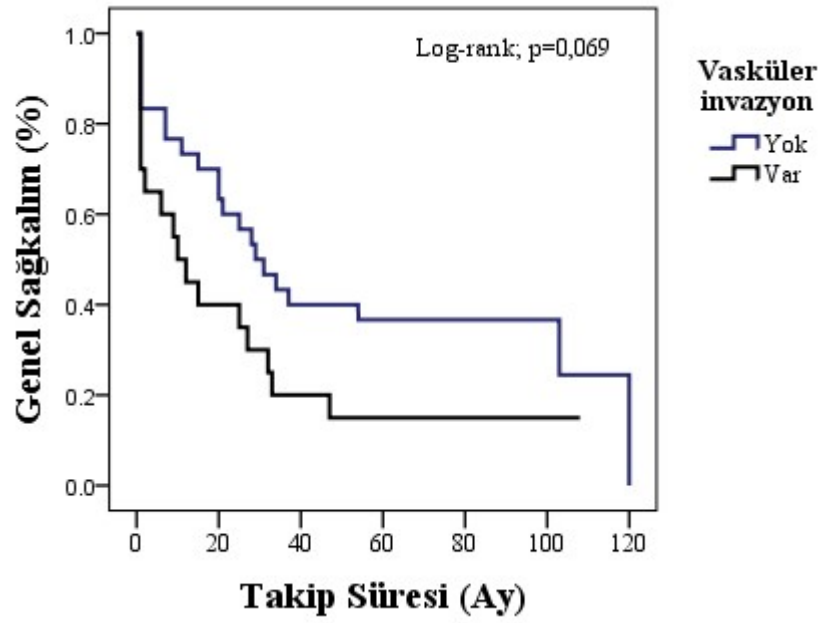
Şekil 5.7. Histolojik Tipe Göre Sağkalım Analizi

Şekil 5.8’de hastaların evresine göre sağkalım oranları verilmiştir. Buna göre, evre 1 hastaların 1 ve 3 yıllık sağkalım oranları %88,9 olarak hesaplanırken, 5 yıllık sağkalım oranının %77,8 olduğu görülmüştür. Evre 2 hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %60, 3 yıllık sağkalım oranı %40 ve 5 yıllık sağkalım oranı %26,7 olarak hesaplanmıştır. 3 ve üstü evre hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %53,8, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları %11,5 olarak bulunmuştur. Evre1 hastaların sağkalım oranlarının diğer iki gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,003$; Log-rank test).



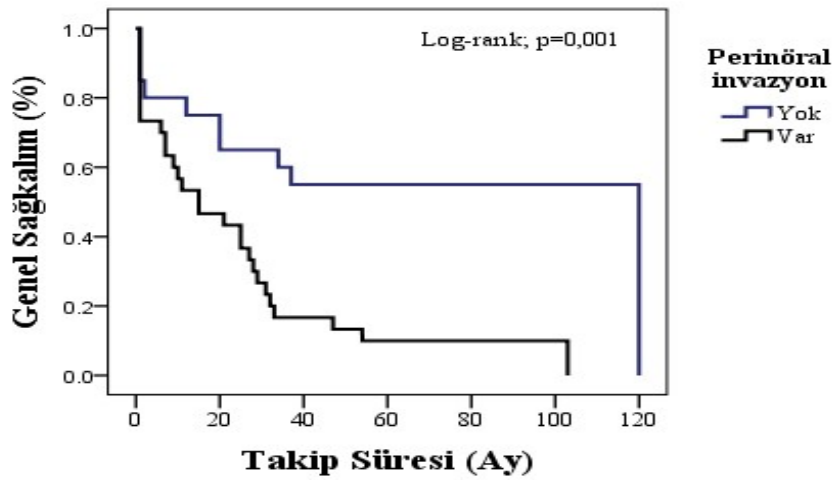
Şekil 5.8. Evreye Göre Sağkalım Analizi

Şekil 5.9’da vasküler invazyon olma durumuna göre sağkalım oranları verilmiştir. Buna göre, vasküler invazyon görülmeyen hastalarda 1 yıllık sağkalım oranı %73,3, 3 yıllık sağkalım oranının %43,3 ve 5 yıllık sağkalım oranının %36,7 olarak hesaplanmıştır. Vasküler invazyon görülen hastalarda 1 yıllık sağkalım oranı %45, 3 yıllık sağkalım oranı %20 ve 5 yıllık sağkalım oranı %15 olarak belirlenmiştir. İki grubun sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p=0,069$; Log-rank test).



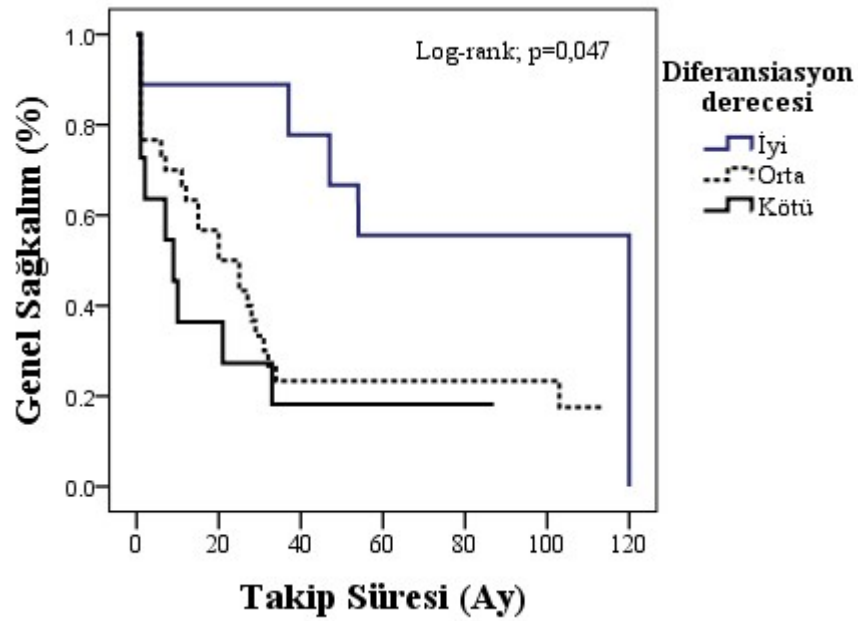
Şekil 5.9. Vasküler İnvazyon Durumuna Göre Sağkalım Analizi

Şekil 5.10’da perinöral invazyon görülme durumuna göre sağkalım oranları verilmiştir. Yapılan analiz sonucunda, perinöral invazyon görülmeyen hastalarda 1 yıllık sağkalım oranı %75, 3 yıllık sağkalım oranı %60 ve 5 yıllık sağkalım oranı %55 olarak belirlenmiştir. Perinöral invazyon görülen hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %53,3, 3 yıllık sağkalım oranı %16,7 ve 5 yıllık sağkalım oranı %10 olarak hesaplanmıştır. Perinöral invazyon görülen hastaların sağkalım oranlarının istatistiksel olarak daha düşük olduğu görülmüştür (p=0,001; Log-rank test).



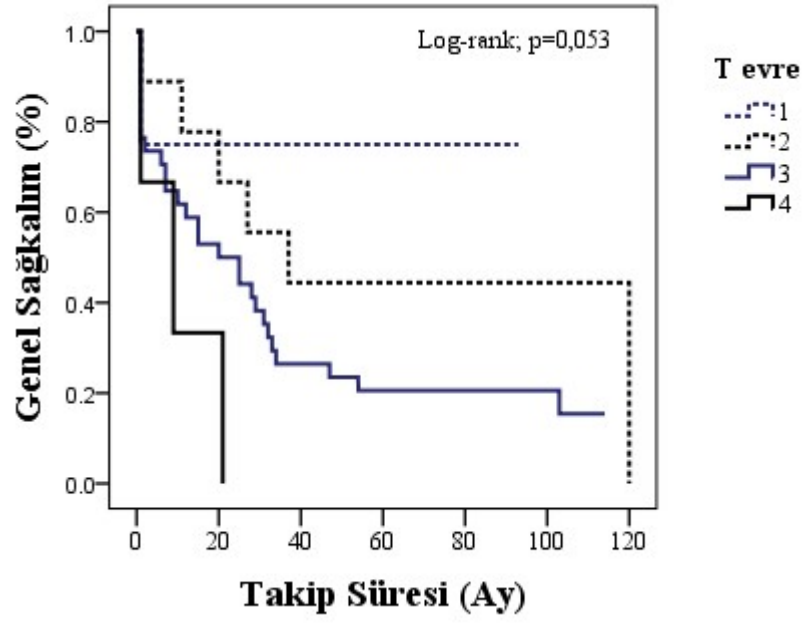
Şekil 5.10. Perinöral İnvazyon Durumuna Göre Sağkalım Analizi

Hastaların diferansiasyon derecesine göre sağkalım oranları Şekil 5.11’de sunulmuştur. Buna göre, derecesi iyi olan hastaların 1 ve 3 yıllık sağkalım oranının %88,9 ve 5 yıllık sağkalım oranının %55,6 olduğu görülmüştür. Derecesi orta olan hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %63,3, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranı %23,3 olarak hesaplanmıştır. Kötü derecedeki hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %36,4, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranı %18,2 olarak bulunmuştur. Diferansiasyon derecesi iyi olan hastaların sağkalım oranlarının diğer iki gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,047$; Log-rank test).

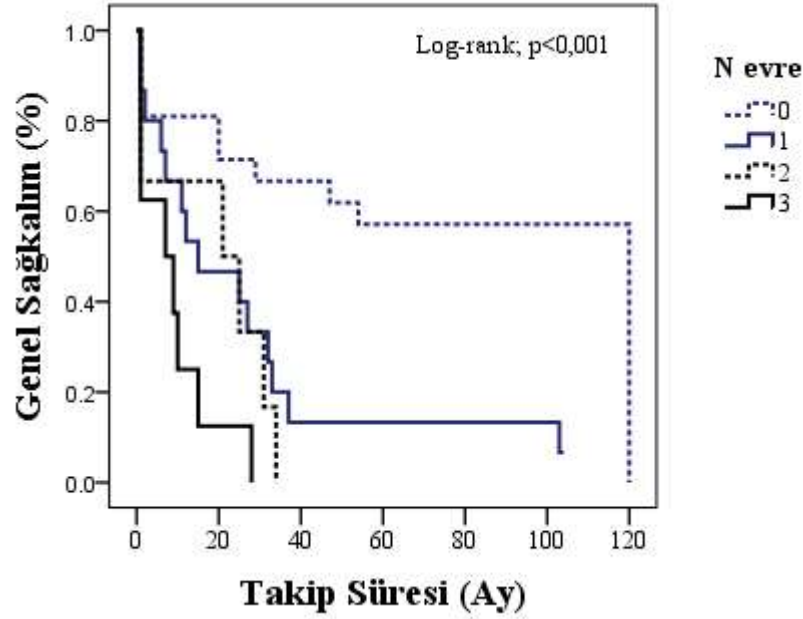


Şekil 5.11. Diferansiasyon Derecesine Göre Sağkalım Analizi

Hastaların T kategorisine göre sağkalım oranları Şekil 5.12’de sunulmuştur. Analiz sonuçları incelendiğinde, T1 olan hastaların 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranlarının %75 olduğu görülürken, T2 hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %77,8, 3 yıllık sağkalım oranı %55,6 ve 5 yıllık sağkalım oranı %44,4 olarak hesaplanmıştır. T3 hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %58,8, 3 yıllık sağkalım oranı %26,5 ve 5 yıllık sağkalım oranı %20,6 olarak bulunmuştur. T4 hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %33,3, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranı %0 olarak belirlenmiştir. T kategorisine göre hastaların ileri evreye doğru ilerledikçe sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,043$; Log-rank test).



Şekil 5.12. T Kategorisine Göre Sağkalım Analizi



Şekil 5.13. N Kategorisine Göre Sağkalım Analizi

Şekil 5.13'te N kategorisine göre sağkalım oranları verilmiştir. Buna göre, N0 hastaların 1 yıllık sağkalım oranının %81, 3 yıllık sağkalım oranının %66,7 ve 5 yıllık sağkalım oranının %57,1 olduğu gözlenmiştir. N1 hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %53,3, 3 yıllık sağkalım oranı %20 ve 5 yıllık sağkalım oranı %13,3

olarak hesaplanmıştır. N2 hastalarda 1 yıllık sağkalım oranının %66,7, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranının %0 olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde N3 hastalarda 1 yıllık sağkalım oranı %25 iken 3 ve 5 yıllık sağkalım oranının %0 olduğu tespit edilmiştir. N0 hastaların sağkalım oranlarının diğer üç evredeki hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$; Log-rank test).

Çizelge 5.7'de tedavi özelliklerine göre yapılan sağkalım analizine ait sonuçlar verilmiştir.

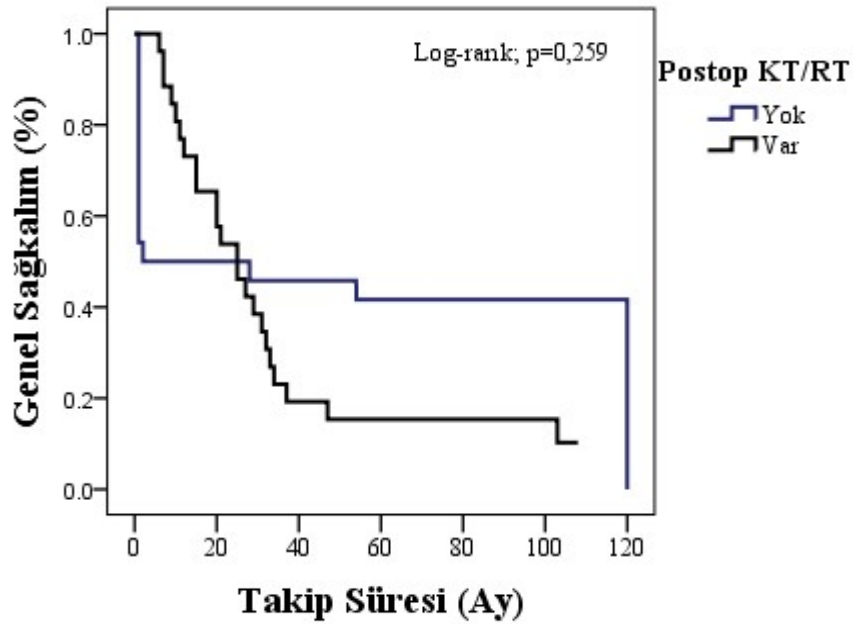
Çizelge 5.7. Tedavi Özelliklerine Göre Sağkalım Analizi

	Medyan sağkalım Ay (%95 GA)	1 yıllık sağkalım, %	3 yıllık sağkalım, %	5 yıllık sağkalım, %	p
Adjuvan tedavi					
Yok	2(Hesaplanamadı)	50	45,8	41,7	0,259
Var	25(16,28-33,72)	73,1	23,1	15,4	
Postoperatif komplikasyon					
Yok	33(24,68-41,32)	78,1	46,9	37,5	<0,001
Var	1(Hesaplanamadı)	33,3	11,1	11,1	
Total rezeke edilen lenf nodu sayısı					
<15	21(5,18-36,82)	62,1	34,5	27,6	0,840
15-25	25(5,58-44,42)	54,5	27,3	27,3	
>25	25(0-51,34)	70	40	30	
Metastatik lenf nodu sayısı / rezeke edilen lenf nodu sayısı					
<0,2	37(6,51-67,49)	81,3	53,1	43,8	<0,001
>0,2	7(2,84-11,16)	27,8	0	0	
Proksimal cerrahi sınır					
<5 cm	10(3,07-16,93)	43,8	6,3	3,1	<0,001
5-10 cm	Hesaplanamadı	94,4	83,3	72,2	
	(Ortalama:88,51)				

Buna göre, ameliyat sonrası KT-RT alan hastaların medyan sağkalım süresi 25 ay (16,28-33,72) ve almayan hastaların 2 ay olarak hesaplanmıştır. Ameliyat sonrası komplikasyon görülme durumuna göre sağkalım sonuçları incelendiğinde, komplikasyon görülmeyen hastalarda medyan sağkalım süresinin 33 ay (24,68-41,32), görülen hastalarda 1 ay olduğu görülmüştür. Total rezeke edilen lenf nodu

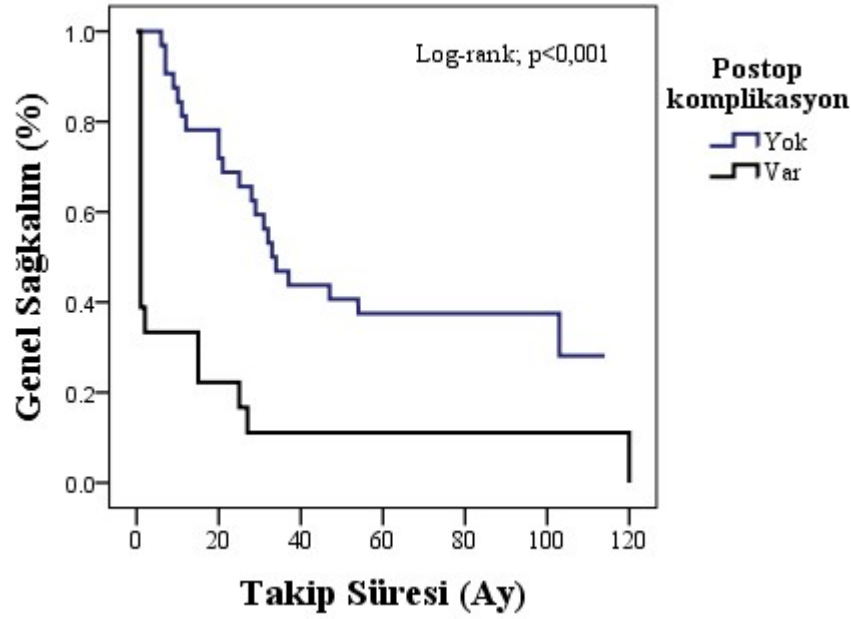
sayısı 15'ten küçük olan hastaların medyan sağkalım süresi 21 ay (5,18-36,82), 15-25 arasında olanların 25 ay (5,58-44,42) ve 25'ten büyük olanların 25 ay (0-51,34) olarak belirlenmiştir. Metastatik lenf nodu sayısı rezeke edilen lenf nodu sayısına oranı (LNR) 0,2'den küçük olan hastalarda medyan sağkalım süresi 37 ay (6,51-67,49) ve 0,2'den büyük olanlarda 7 ay (2,84-11,16) olarak bulunmuştur. Proksimal cerrahi sınıra göre sağkalım sürelerine bakıldığında, cerrahi sınırı 5 cm'den küçük olan kişilerin medyan sağkalım süresinin 10 ay (3,07-16,93) olduğu görülürken 5-10 cm arasında olanların medyan sağkalım süresi hesaplanamamıştır. Bu gruptaki hastaların ortalama sağkalım süresi 88,51 olarak bulunmuştur.

Hastaların ameliyat sonrası KT-RT tedavisi alma durumuna göre yapılan sağkalım oranlarının analiz sonuçları incelendiğinde, tedavi almayan hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %50, 3 yıllık sağkalım oranı %45,8 ve 5 yıllık sağkalım oranı %41,7 olarak hesaplanmıştır. Tedavi alan hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %73,1, 3 yıllık sağkalım oranı %23,1 ve 5 yıllık sağkalım oranı %15,4 olarak bulunmuştur. Hastaların ameliyat sonrası tedavi alma durumuna göre sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,259$; Log-rank test) (Şekil 5.14).



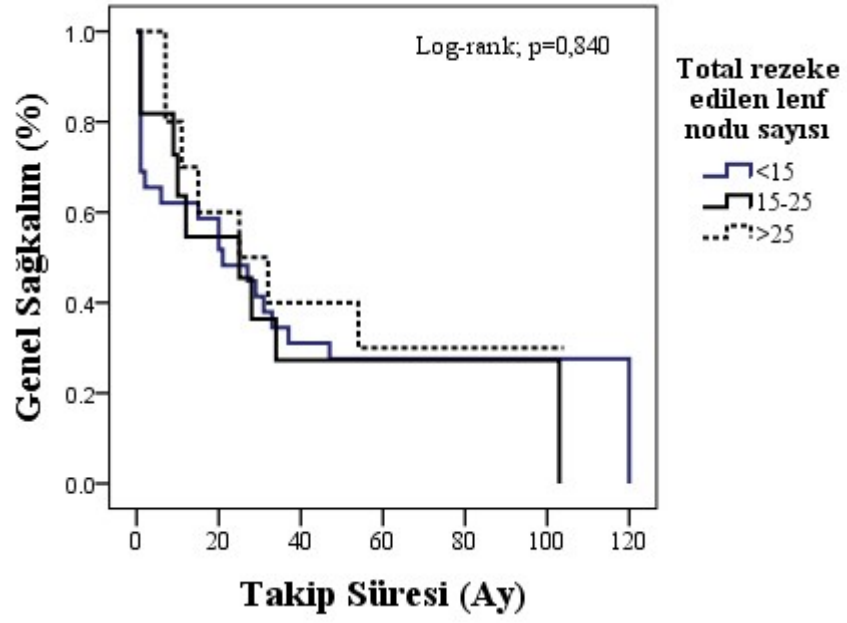
Şekil 5.14. Postoperatif KT/RT Durumuna Göre Sağkalım Analizi

Şekil 5.15’de ameliyat sonrası komplikasyon görülme durumuna göre sağkalım oranları verilmiştir. Buna göre, komplikasyon görülmeyen hastaların 1 yıllık sağkalım oranının %78,1, 3 yıllık sağkalım oranının %46,9 ve 5 yıllık sağkalım oranının %37,5 olduğu gözlenmiştir. Komplikasyon görülen hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %33,3, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranı %11,1 olarak hesaplanmıştır. Komplikasyon görülen hastaların sağkalım oranlarının istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$; Log-rank test).



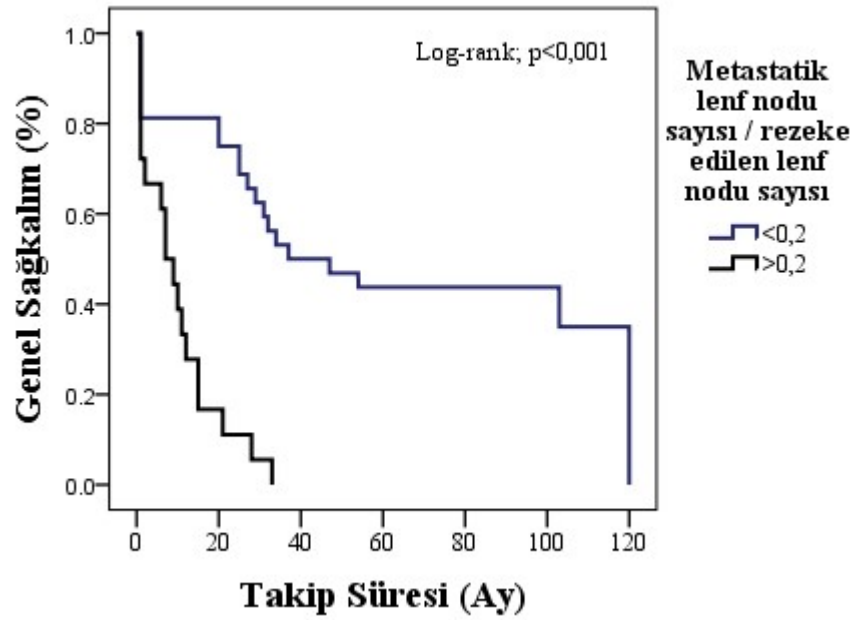
Şekil 5.15. Postoperatif Komplikasyon Durumuna Göre Sağkalım Analizi

Toplam rezeke edilen lenf nodu sayısına göre sağkalım oranlarının yapılan analiz sonucunda, rezeke edilen lenf nodu sayısı 15’ten küçük olan hastaların 1 yıllık sağkalım oranının %62,1, 3 yıllık sağkalım oranının %34,5 ve 5 yıllık sağkalım oranının %27,6 olduğu gözlenmiştir. Rezeke edilen lenf nodu sayısı 15-25 arasında olan hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %54,5, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranı %27,3 olarak hesaplanmıştır. Rezeke edilen lenf nodu sayısı 25’ten büyük olan hastaların 1 yıllık sağkalım oranının %70, 3 yıllık sağkalım oranının %40 ve 5 yıllık sağkalım oranının %30 olduğu tespit edilmiştir. Hastaların toplam rezeke edilen lenf nodu sayısına göre sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,840$; Log-rank test) (Şekil 5.16).



Şekil 5.16. Total Rezeke Edilen Lenf Nodu Sayısına Göre Sağkalım Analizi

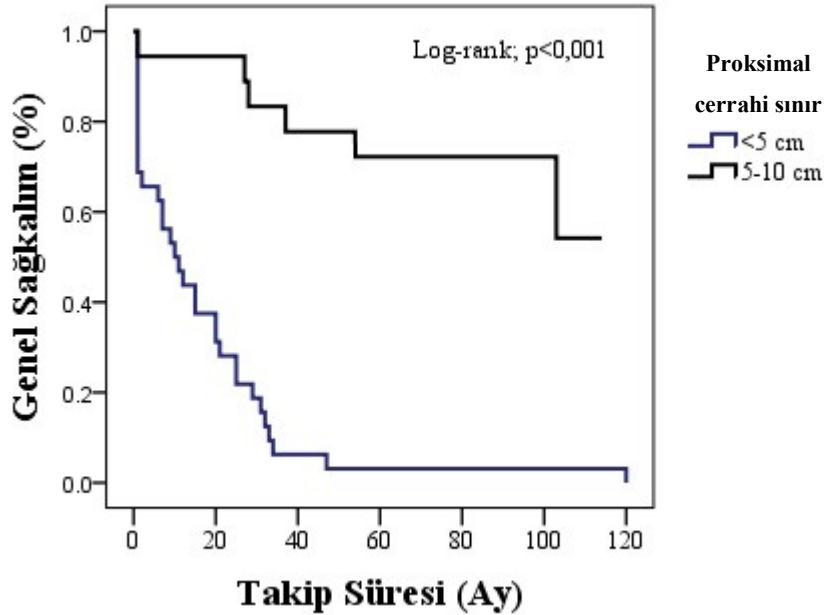
Şekil 5.17’de metastatik lenf nodu sayısı / rezeke edilen lenf nodu (LNR) sayısına göre sağkalım oranları verilmiştir.



Şekil 5.17. Lenf Nodu Oranına Göre Sağkalım Analizi

Bu sonuçlara göre, metastatik lenf nodu sayısı / rezeke edilen lenf nodu sayısına oranı 0,2'den küçük olan hastaların 1 yıllık sağkalım oranının %81,3, 3 yıllık sağkalım oranının %53,1 ve 5 yıllık sağkalım oranının %43,8 olduğu belirlenmiştir. 0,2'den büyük olan hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %27,8 iken, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranı %0 olarak hesaplanmıştır. Metastatik lenf nodu sayısı rezeke edilen lenf nodu sayısına oranı 0,2'den küçük olan hastaların sağkalım oranlarının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$; Log-rank test).

Proksimal cerrahi sınıra göre sağkalım oranlarının yapılan analiz sonuçları incelendiğinde, proksimal cerrahi sınırı 5 cm'den küçük olan hastaların 1 yıllık sağkalım oranının %43,8, 3 yıllık sağkalım oranının %6,3 ve 5 yıllık sağkalım oranının %3,1 olduğu belirlenmiştir. 5-10 cm arasında olan hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %94,4, 3 yıllık sağkalım oranı %83,3 ve 5 yıllık sağkalım oranı %72,2 olarak hesaplanmıştır. Proksimal cerrahi sınırı 5-10 cm arasında olan hastaların sağkalım oranlarının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$; Log-rank test) (Şekil 5.18).



Şekil 5.18. Proksimal Cerrahi Sınır Uzunluğuna Göre Sağkalım Analizi

Çizelge 5.8’de genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörleri belirlemek amacıyla yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları sunulmuştur.

Çizelge 5.8. Genel Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörlerin Çok Değişkenli Cox-Regresyon Analizi

Değişkenler	HR (%95 GA)	p
Boyut		
<3 cm (Ref)	1	-
3-5 cm	2,584(0,794-8,408)	0,115
>5 cm	1,113(0,317-3,916)	0,867
Makroskopik tip		
Ekzofitik (Ref)	1	-
Ülseratif	2,06(0,187-22,743)	0,555
Histolojik tip		
SCC (Ref)	1	-
Adenokanser	0,547(0,175-1,713)	0,300
Evre		
1 (Ref)	1	-
2	53,372(3,788-752,09)	0,003
>3	16,26(1,003-267,017)	0,048
Perinöral İnvazyon (Ref=yok)	2,155(0,691-6,724)	0,186
Diferansiasyon derecesi		
İyi (Ref)	1	-
Orta	0,417(0,048-3,615)	0,427
Kötü	0,291(0,031-2,758)	0,282
N kategorisi		
0 (Ref)	1	-
1	1,012(0,281-3,65)	0,986
2	1,405(0,316-6,258)	0,655
3	3,223(0,446-23,31)	0,246
Postoperatif komplikasyon (Ref=yok)	4,888(1,72-13,894)	0,003
Metastatik lenf nodu sayısı / rezeke edilen lenf nodu sayısı		
<0,2 (Ref)	1	-
>0,2	2,726(0,832-8,937)	0,098
Proksimal cerrahi sınır		
<5 cm	14,231(3,299-61,383)	<0,001
5-10 cm (Ref)	1	-

Yapılan analiz sonucunda, tümör boyutu, makroskopik tip, histolojik tip, perinöral invazyon, diferansiasyon derecesi, N kategorisi ve metastatik lenf nodu sayısı / rezeke edilen lenf nodu sayısının bağımsız olarak genel sağkalım üzerinde

istatistiksel anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Evre 2 (HR: 53,372; %95 GA: 3,788-752,09; $p=0,003$) ve 3 ve üzeri olan hastalarda (HR: 16,26; %95 GA: 1,003-267,017; $p=0,048$) genel sağkalımın evre 1'e göre daha kötü olduğu görülmüştür. Ameliyat sonrası komplikasyon görülmesinin genel sağkalımı negatif yönde etkilediği belirlenmiştir (HR: 4,888; %95 GA: 1,72-13,894; $p=0,003$). Proksimal cerrahi sınırın 5 cm'den küçük olmasının genel sağkalım üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu tespit edilmiştir (HR: 14,231; %95 GA: 3,299-61,383; $p<0,001$).



6. TARTIŞMA

Özofagus kanseri nadir görülen agresif bir kanserdir. Dünyadaki en yaygın 8. kanser olmasına rağmen ölüm nedenleri arasında 6. sırada gelmektedir. Dünya genelinde insidansı hızla artmakta ve 5 yıllık sağkalım oranları %20'nin altındadır. Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen maligniteler içinde hala en kötü prognoza sahip olanlardan birisidir. Prognozun kötü olması daha çok teşhiste gecikme, lokal nüks veya uzak metastazla ilişkilidir. Cerrahi tedavi özofagus kanserinde küratif tedavi olma niteliğini sürdürmekte; medikal kontraendikasyon ve metastatik hastalık olmadığı sürece primer tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir. Özofagus cerrahisi mortalitesi geçmiş birkaç dekatta azalmasına rağmen bu cerrahinin morbiditesi %25-49 oranında görülmektedir (8,9,10).

Özofagus kanserinin ortalama yaşı 67 olup primer olarak erkeklerde (3:1 erkek/kadın oranı) görülmektedir. Özofagus kanserli hastaların yaklaşık yarısı ise 75 yaş üzerindedir (8). Rezekte edilebilir hastalığı olanlar ise %15-20 civarındadır. 5 yıllık sağkalım oranları düşüktür. Özofajektomi geçiren yaşlı hastalar (literatürde yaşlı >70 yaş olarak geçmektedir) yüksek komorbidite ve mortaliteye sahiptir ancak ASA sınıflama sisteminde yaşı etkisi dikkate alınmamıştır. Literatürde yaşı kansere özgü mortalitede tek başına bağımsız etken olmadığı görülmüştür. Oekley ve ark. (63) toplamda 75 yaş üzeri 147 hasta incelemiş, ortalama yaşı 78.5 olarak saptamış ve postoperatif mortaliteyi %2 civarında belirtmişlerdir. Mortalite sebeplerini düşük fizyolojik kapasite ve komorbiditelere bağlamakla birlikte çoklu değişkenli analizlerinde genel sağkalımda >75 yaş anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. Koppert ve ark. (64) nın 923 ESCC ve 1881 EAC hastalarını içeren retrospektif çalışmasında da >70 yaş postoperatif mortalite ve morbiditede artış olduğu ancak uzun süreli genel sağkalımda tek başına prognostik bir gösterge olmadığını belirtmişlerdir. O'Grady ve ark. (65) nın çalışmalarında 3 yıl boyunca küratif özofajektomi yapılmış 180 tane hasta incelenmiş komorbiditelerine göre uygun şekilde seçilen >70 yaş hastalarda postoperatif risk yüksek olmasına rağmen genel sağkalım oranlarında <70 yaş ve >70 yaş anlamlı farklılık saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda olguların ortalama yaşı 57.8 ± 11.8 'dir. Yaş gruplarına göre

sağkalım oranları ($p:0.469$ $p>0.05$) olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Özofagus kanseri erkeklerde daha sık saptansa da rezeksiyon sonrası uzun süreli sağkalım, morbidite ve mortalitede cinsiyete özgü farklılıklar olup olmadığı net değildir. Gao ve ark. (66) 275 küratif cerrahi yapılan hastaları içeren çalışmalarında (180 erkek, 95 bayan) tek değişkenli analizlerinde bayan cinsiyetin hastalıksız sağkalımla ilişkili olduğu ama çoklu değişkenli analizde cinsiyetin bağımsız prognostik faktör olmadığını belirtmişlerdir. Joanes ve ark. (67) nın 1816 hastalık serilerinde 1024 ESCC (355 hasta %35 bayan), 792 EAC (103 hasta %13 bayan) olarak sağkalım analizi yapılmış, sonuçta 90 günlük mortalitede, 5 yıllık hastalığa özgü ve genel sağkalımda bayanlarda ESCC’de erkeklere oranla iyi yönde anlamlı farklılık saptamışlar, EAC’de cinsiyetin prognozda etkili olmadığını saptamışlardır. Morita ve ark. (68) nın 975 erkek, 156 bayan özofajektomi yapılmış hastalardaki genel sağkalım araştırmasında kadınların sağkalım oranlarının daha iyi olduğu gösterilmiş olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Daha uygun bir yaşam tarzının olması, preoperatif komorbidite insidanslarının düşük olması, seks hormonlarının etkisinin kadın hastalardaki prognozda daha iyi olmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda E:K oranı 1.9:1 olup 5 yıllık sağkalımda cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p: 0.925$, $p>0.05$).

Tarihsel olarak tümör boyutu TNM evrelemenin bir parçasıyken 1987’de bu terk edilip tümör uzunluğu duvar invazyonu ile değiştirildi. Son zamanlarda yapılan çalışmalar tümör uzunluğunun prognozu öngörme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. Optimal kesme noktası değeri açısından tümör boyutu konusunda fikir birliği olmayıp literatürde 3, 3.5 ve 4 cm olarak alınmıştır. Hollis ve ark. (69) 389 hastanın retrospektif olarak endoskopi, EUS, PET-CT ve patoloji ile tümör uzunluklarını incelemiş, tümör boyutunun pN, pT ve diferansiasyon derecesi ile korele olduğunu görmüşlerdir. >3 cm tümör boyutlarının ortalama sağkalımda anlamlı bir prognostik faktör olduğunu saptamışlardır. Zeybek ve ark. (70) nın 116 hastalık çalışmasında da tümör uzunluğunun 3 cm üzerinde olması aynı bulguları desteklemiştir. Wu ve ark. (71) nın küratif rezeksiyon yapılan 1435 hastanın

retrospektif analizinde tümör optimal uzunluk 4 cm baz alınmış, çoklu değişkenli analizde tümör uzunluğunun genel sağkalımda bağımsız prognostik faktör olduğunu saptamışlardır ve genel sağkalım için tümör boyutunun TNM sisteminin öngörü doğruluğunu arttırdığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda tümör boyutu <3 cm olan hastaların sağkalım oranları tümör boyutu 3-5 cm arasında olan ve >5 cm olan hastalara oranla istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (p:0.002).

7. ve 8. AJCC ESCC için evrelemede tümör lokalizasyonu dahil edilmiş, tümör yeri tümörün yerleşim yeri değil üst kesici ile tümörün üst kenarı arasındaki uzunluk olarak ifade edilmiştir. Torasik giriş, azigos ven arkının alt kenarı ve inferior pulmoner ven alt kenarı sınırlar kabul edilerek tümör yeri servikal, üst torasik, orta ve alt torasik bölgelere ayrılmıştır. Takeno ve ark. (72) radikal cerrahi uygulanan 228 hastayı incelemiş, tümör yerleşimine göre hastaları üst, orta ve alt gruplara ayırmıştır. İnceleme sonunda tümör yerine göre lenfatik yayılımın değiştiğini ortaya koymuşlar, ESCC'li hastalarda cerrahi yaklaşım veya kanser evresine rağmen tümör yerleşiminin 5 yıllık sağkalımda prognostik etkisinin olmadığını saptamışlardır. Law ve ark. (73) infrakarinal tümörlerin ESCC'de üst 1/3'teki tümörlere göre daha iyi sağkalım prognozlarının olduğunu bildirmiş, Li ve ark. (74) da üst üçte birlik alandaki tümörlerin negatif prognostik etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Proksimal tümörlerin daha ileri evre, düşük rezeksiyon oranı, daha az R0 rezeksiyonu, servikal ve trakeobronşial lenf nodu metastaz oranlarının yüksek olmasının negatif prognoza etki ettiği gösterilmiştir. Çin'de 12 yıllık süreçte radikal özofajektomi yapılan ESCC'li 1220 hastalık retrospektif incelemede tümör lokalizasyonuna göre uzun süreli sağkalımda anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0.191) (75). Bizim çalışmamızda proksimal tümör olmayıp orta ve distal yerleşimli tümörler sağkalım açısından incelenmiştir. Her iki grubun sağkalım oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (p:0.727).

Adenokarsinom ve squamöz hücreli karsinom özofagus malignitelerinin neredeyse tamamını oluşturan iki ana histolojik tiptir. Batı toplumlarında BE ve GÖR hastalığına bağlı EAC insidansında artış olsa da doğu popülasyonlarında

özofagus distaldeki ESCC en yaygın histopatolojik tiptir. Bu iki kanser türünün doğal seyri ya da tedavi sonuçları hakkında kesin fikir birliği yoktur. Bu nedenle histopatolojik tümör tipi ile prognoz arasındaki ilişki hakkında yayınlanmış veriler çelişkilidir. Mirnezami ve ark. (76) nın yaptıkları 577 hastalık çalışmalarında (3114 hasta ESCC, 263 hasta EAC) tek değişkenli analiz sonucunda EAC'nin ESCC ile karşılaştırılmasında genel sağkalım süresini azalttığını gözlemlemişlerdir. Buna karşılık Stein ve ark. (77) erken EAC'li hastalarda ESCC'ye kıyasla üstün sağkalım saptamışlar, bu gözlemin bir nedeninin ESCC patolojisindeki hastaların genellikle daha ağır komorbid koşullara, daha kötü bir beslenme ve fonksiyonel duruma, daha düşük bir sosyoekonomik duruma sahip olmasından kaynaklandığını varsaymışlardır. Cummings ve ark. (78) açık cerrahi veya endoskopik tedavi edilen EAC hastalarının ESCC'li hastalara kıyasla 2 yıllık sağkalım oranlarının daha kötü olduğunu belirtmişlerdir. Postoperatif 304 hastanın (%53 ESCC, %46 EAC) incelendiği bir çalışmada çoklu değişkenli analizlerde EAC patolojisinin negatif yönde sağkalımda prognostik faktör olduğu saptanmıştır (79). Bunun nedeni olarak da EAC'de LNR>0.1 gibi bir değerle ESCC'den yüksek olması, yine EAC'de neoadjuvan tedaviye cevap vermeyen hasta sayısının yüksek olması, pozitif cerrahi sınır saptanması gösterilmiştir. Çalışmamızda ESCC hastalarının 5 yıllık sağkalım oranları %34.3, EAC hastalarının %13.3 olarak saptanmış ve ESCC hastalarının sağkalım oranları istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (p:0.022).

Kubo ve ark. (80) 83 tane hastayı makroskopik tip ve tedavi sonuçlarına göre 5 yıllık sağkalımlar açısından incelemiş makroskopik tipleri Japon Özofagus Kanseri Topluluğuna göre beş gruba ayırmıştır: Birinci tip protruding (lümene doğru genişleyen) tip, ikinci tip ülseratif ve lokalize olan tip, üçüncü tip ülseratif ve infiltratif tip, dördüncü tip difüz infiltratif tip, beşinci tip ise belirli bir grupta toplanamayan ve tüm makroskopik tipleri bir arada içeren tiptir (81). Tip I ve diğer tipler sağkalım açısından karşılaştırılmış ve makroskopik Tip I'in hastalığa özgü sağkalımda prognostik faktör olduğunu saptamışlardır. Xiue ve ark. (82) nın 199 hastalık serilerinde ülseratif-infiltratif makroskopik tipin yüksek lenf nodu metastaz riskine sahip olduğu ve hastaliksız sağkalımda negatif prognostik faktör olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda hastaların %84'ünün ülseratif, %16'sının ekzofitik

tipe sahip olduğu saptanmış, her iki grubun sağkalım oranları karşılaştırıldığında ekzofitik makroskopik tipe sahip hastaların sağkalım oranlarının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (p:0.001).

Özofajektomi sonrası en önemli prognostik faktör TNM patolojik evresidir. TNM evreleme sistemi, dünya çapında klinik onkolojide tedavi planlamasında ve prognoz tahmininde önemli bir referans olarak kabul edilmektedir. Mukoza ve submukozada sınırlı tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranları %80-100 iken muskularis propria veya daha derine invazyon gösteren olgularda bu oran %10-20'ye düşmektedir. Literatürde evre ile sağkalım ilişkisini değerlendiren çok sayıda çalışma vardır. Kunisaki ve ark. (83) R0 özofajektomi uygulanan 257 hastayı sağkalım açısından değerlendirilmiş, hastalığa özgü sağkalım için Cox-regresyon analizinde TNM evresinin postoperatif 3. yıla kadar bağımsız prognostik faktör olduğunu ortaya koymuştur. Mirnezami ve ark. (74) nın 383 hastalık ve Haisley ve ark. (84) nın 98 hastalık çalışmalarında da hastalık evresi hem hastaliksız hem de genel sağkalımda bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır. TNM sistemine göre evrede artışın azalan sağkalımla ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Çalışmamızda evre 1, 2, 3 ve 4 hastaların 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %77.8, %26.7 ve %11.5 (evre 3 ve 4 oranları birlikte hesaplanmıştır) olarak saptanmıştır. Evre 1 hastaların sağkalım oranları Evre 2 ve Evre 3-4 hastalarinkine oranla anlamlı olarak istatistiksel açıdan daha yüksek bulunmuştur (p:0.003).

Evreleme sisteminin basamaklarından olan tümör invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı da sağkalımda en etkili prognostik faktörlerdendir. Yapılan çalışmalarda genel olarak pN ile pT, tümör boyutu ve diferansiasyon derecesi arasında korelasyon saptanmıştır. Lenf bezi metastazı sağkalımı ciddi şekilde etkilemekte ve sağkalım oranlarını metastaz oranı arttıkça azaltmaktadır. Lenf bezi metastazı yaygın ise 5 yıllık sağkalım %14, <5 adet metastatik lenf düğümü olan hastalarda %48, metastaz yoksa %78 olarak saptanmıştır. Chen ve ark. (85) nın 770 hastalık çalışmalarında 687 hastaya sadece cerrahi uygulanmış ve T kategorisine göre 5 yıllık sağkalımlar pT1-4' kadar sırasıyla %83.8, %78.8, %67.8 ve %54.1 bulunmuştur. Çalışma sonucunda T kategorisinin genel sağkalımda prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (p:0.000). Bus ve ark. (86) 336 hastanın sağkalım

analizinde pT ve N kategorisini sağkalımda bağımsız belirleyici olarak saptamıştır. Benzer sonuçlar Sun ve ark. (87) nın 117 hastalık çalışmalarında da çıkmıştır. 446 hastanın küratif özofajektomi sonrası sağkalım analizinin incelendiği bir çalışmada yüksek T ve N kategorisinin sağkalımda negatif prediktör faktör olduğu, N kategorisinin çoklu değişkenli analizlerde sağkalımda bağımsız prognostik faktör olduğu, pT3 ve pT4'e göre pT1 ve pT2'de sağkalım oranlarının anlamlı olarak daha iyi olduğu belirtilmiştir (p:0.002) (88). Çalışmamızda T kategorisine göre derece arttıkça sağkalım oranlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü görülmüştür (p:0.043). Aynı korelasyon N kategorisinde de saptanmış olup N0 kategorisindeki hastaların sağkalım oranlarının N1-3 kategorisindeki hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (p<0.001).

Primer özofajektomi sırasında yeterli lenfadenektomi doğru patolojik evrelemeyi sağlar ve potansiyel olarak prognozu etkilemektedir. Diseke edilmesi gereken lenf nodu miktarında standartlar henüz oluşturulmasa da literatürdeki veriler yeterli lenfadenektominin en az 15 ile 30 lenf nodu içermesi gerektirdiğini öngörmektedir (89). Rizk ve ark. (90) özofagus kanserli tüm hastalar için lenf nodu diseksiyonunun büyük ölçüde artmış sağkalım ile ilişkili olduğunu bulmuş, 5 yıllık sağkalımı maksimum düzeye çıkarmak için T1 kanseri için en az 10, T2 için 20, T3/T4 için en az 30 ve daha fazla düğüm çıkarılması gerektiğini belirtmişlerdir. Yapılan bazı çalışmalarda sağkalımda total rezeke edilen lenf nodu sayısından ziyade lenf nodu oranının (LNR) daha etkili olduğu belirtilmiştir. Sisic ve ark. (91) 316 özofajektomi yapılan hastayı incelemiş ve total rezeke edilen lenf nodu sayılarını >6, >15, >30 şeklinde gruplamıştır. Yapılan analiz sonucunda lenf nodu sayısının sağkalımı etkilemediğini bulmuştur. Ruffato ve ark. (92) totalde 6270 lenf nodunun diseke edildiği 202 EAC'lu hastada toplanan lenf nodu sayısı ile kansere özgü sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Benzer şekilde diseke edilen lenf nodu sayısının <15 lenf nodu ve >15 lenf nodu şeklinde baz alındığı bir çalışmada hem neoadjuvan tedavi alan hem de sadece cerrahi olan grupta total rezeke edilen lenf nodu sayısı bağımsız prognostik faktör olarak saptanmamıştır. Çalışmamızda toplam diseke edilen lenf nodu sayısı literatür verilerine benzer

şekilde gruplandırılmış ve gruplar arasında sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0.840).

Metastatik lenf nodu sayısı önemli bir prognostik faktördür. Metastatik LNR ise pozitif lenf nodu sayısının toplam diseke edilen lenf nodu sayısına oranıdır. LNR'nin potansiyel prognostik değeri literatürde belirtilmiş olmasına rağmen özofagus kanserinde LNR için birleştirilmiş ve net olarak ortaya konmuş bir kesme noktası net belirlenmemiştir. Genel olarak yapılan çalışmalarda 0.2 değeri baz alınmıştır. Zhang ve ark. (93) küratif özofajektomi yapılan 387 hastayı ele almış, optimal LNR değerlerini 0, 0.2, 0.2-0.4, 0.4-1.0 arasında almışlardır. Çoklu değişkenli analizlerde LNR'yi genel sağkalımda bağımsız risk faktörü olarak saptamışlardır. $LNR < 0.2$ olan gruplarda genel sağkalımda iyileşme ($p < 0.001$), $LNR > 0.4$ olanlarda prognozun kötü olduğunu saptamışlardır. 1301 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada $LNR > 0.2$ olduğu grupta genel sağkalımda anlamlı bir düşüş olduğu görülmüştür (94). Benzer şekilde Bhamidipati ve ark. (95) 174 hastalık çalışmalarında $LNR > 0.2$ olduğunda 5 yıllık sağkalım olasılığının %20'den fazla azaldığını saptamışlar ($p < 0.001$), Mariette ve ark. (96) da cerrahi geçiren hastalar arasında $LNR > 0.2$ olduğu durumlarda sağkalımın %22 olduğunu ve bunun da kötü prognozu gösterdiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda $LNR < 0.2$ olan hasta grubunun sağkalım oranlarının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.001$).

Diferansiasyon derecesi 7. ve 8. baskılarda TNM sisteminde yer almış ve prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir. Situ ve ark. (97) T2N0M0 317 tane ESCC'li hastanın postoperatif sağkalımlarını diferansiasyon derecesine göre incelemiş ve tümörün diferansiasyon derecesini genel sağkalımda bağımsız prognostik faktör olarak saptamışlardır. Wijnoven ve ark. (98) diferansiasyon derecesinin lenf nodu metastazı açısından prediktif faktör olduğunu, kötü diferansiye tümörlerde lenf nodu tutulum oranı yüksek olduğundan sağkalımın olumsuz yönde etkilendiğini belirtmişlerdir. Li ve ark. (98) nın özofajektomi yapılmış pTis-T1 285 hastalık serilerinde de diferansiasyon derecesinin 5 yıllık genel sağkalımda bağımsız prognostik faktör olduğunu saptamışlardır ($p < 0.000$). Çalışmamızda iyi derece diferansiye olan grupta sağkalım oranlarının orta ve kötü

olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu görülmüştür (p:0.047).

Ekstramural venöz invazyonun kolorektal kanserlerde prognostik faktör olduğu iyi bilinmektedir. Özofagus kanseri hastalarında ise prognostik önemi net değildir. Yapılan az sayıdaki çalışmada venöz invazyon hematojen metastazda önemli bir basamak sayılmış ve venöz invazyonun varlığı negatif prognostik faktör olarak saptanmıştır. Kunisaki ve ark. (99) venöz invazyonun sadece node-negatif özofagus kanserinde bağımsız bir prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir. Jeon ve ark. (100) retrospektif olarak küratif özofajektomi yapılmış 190 tane T1N0M0 ESCC'li hasta incelemiş, venöz invazyonu olan hastalarda olmayanlara göre olumsuz yönde etkilendiğini ortaya koymuşlardır. 605 tane ESCC'li hastayı içeren bir çalışmada ise 5 yıllık sağkalımda venöz invazyonun sağkalıma etki etmediği saptanmıştır (101). Costanguay ve ark. (102) 103 tane EAC'li hastanın patolojik spesmenini incelemiş, 66'sında venöz invazyon saptamışlardır. Venöz invazyonun da tümör evresi, lenfatik ve perinöral invazyonla korele olduğu, tek değişkenli analizlerde prognostik açıdan anlamlı ancak uzun süreli sağkalımda bağımsız prognostik faktör olmadığını ortaya koymuşlardır. Çalışmamızda patolojisinde venöz invazyon saptanan olguların sağkalımında invazyon varlığının etkili bir faktör olmadığı görülmüştür (p:0.069).

Tümör hücrelerinin çoğunlukla doğrudan, vasküler veya lenfatik kanalllar yolu ile metastaz yaptığı iyi bilinmektedir. Bununla birlikte son yıllarda perinöral invazyon (PNI) ile göç yeni bir metastaz tipi olarak gösterilmiştir. PNI perinöral sistem yolu ile metastazın kritik bir patolojik özelliği olarak kabul edilir ve bu, uzak hücrelerde tümör hücrelerinin yayılmasını ve agresif büyümesini kolaylaştırır. Gao ve ark. (103) 13 tane kohort çalışmasını içeren meta-analizlerinde özofajektomi yapılmış 2770 hastanın 1475 tanesinde PNI saptanmış ve PNI pozitifliğinin hem ESCC hem de EAC gruplarında düşük genel sağkalımı öngördüğünü bulmuşlardır. Birleştirilmiş analizlerinde PNI'nın, T evresi ve lenf nodu metastazı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğunu ayrıca kötü diferansiye tümörlerde PNI'nın tümör hücrelerinde daha agresif davranış sergilediğini belirtmişlerdir. Çin'de yapılan randomize bir çalışmada da PNI pozitif olan olgularda sağkalımın anlamlı olarak

negatif olanlara göre daha düşük olduğu görülmüştür (104). Çalışmamızda PNI+ olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranlarının istatistiksel olarak negatif olanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (p:0.001).

Özofajektomi sonrası lokal nüks ve uzun süreli sağkalımı etkileyen anahtar prognostik faktörlerden biri de rezeksiyon sınır hattıdır. Proksimal ve distal rezeksiyon sınır tutulumu ve olumsuz sağkalım sonuçları arasındaki ilişki iyi bilinmemektedir. En uygun proksimal, distal veya çevresel rezeksiyon sınırının ne olması gerektiğine dair yayınlanmış kılavuz yoktur. Genellikle çoğu cerrah 10 cm proksimal ve en az 5 cm distal sınır tercih ederler (105). Özofajektomide distal özofagusun tamamen rezeke edilebileceği göz önüne alındığında kalan proksimal özofagus sınırı daha fazla önem taşımaktadır. Önerilen güvenli proksimal sınırın uzunluğu belirsiz olmakla birlikte literatürde 3-10 cm arasında değişmektedir. Son 10 yılda gelişmiş endoskopik teknikler, daha yüksek çözünürlüklü üç boyutlu görüntüleme, multimodal terapiler ve hasta seçimleri uzun bir proksimal rezeksiyon sınırının şart olmadığını göstermiştir (106). Barbour ve ark. (107) neoadjuvan tedavi almadan özofajektomi uygulanan 352 hastada yaklaşık 5 cm net proksimal sınırın sağkalımda bağımsız prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir. Kong ve ark. (108) nin rezeksiyon yapılan 516 ESCC'li hasta üzerinde yaptıkları çalışmada proksimal rezeksiyon sınırı ortalama 3.4 ± 2.5 cm olarak belirtmiş, N pozitif olan hastalarda sınır uzunluğu > 5 cm olması durumunda rekürrens olasılığının anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (Sınır > 5 cm lokal rekürrens %72, < 5 cm olan grupta rekürrens oranı %93 saptamışlardır). Lokal rekürrensli hastalarda da 5 yıllık sağkalım oranlarını anlamlı olarak daha düşük saptamışlardır. Çalışmamızda proksimal cerrahi sınır uzunluğu 5-10 cm arasında olan olguların sağkalım oranlarının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p<0.001).

Özofagus kanserli hastalarda adjuvan terapi uygulanması ile ilgili kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda yaşam süresinde iyileşmeler bildirilmiştir. Wong ve ark. (109) toplamda küratif özofajektomi yapılmış 4893 hastayı adjuvan tedavi seçeneklerine göre gruplamış ve sağkalım sonuçlarını incelemişlerdir. Çoklu değişkenli analizlerinin sonucunda RT+KT (sıra ile ya da eş zamanlı) nin lenf nodu pozitif veya pozitif cerrahi sınırı olan hastalarda genel

sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düzelme sağladığını tespit etmişlerdir. Haisley ve ark. (85) R0 rezeksiyonlu 329 ESCC'li hastayı (114 hasta sadece cerrahi, 215 hasta adjuvan tedavi almış) ele almış ve adjuvan tedavinin genel sağkalımda bağımsız prognostik faktör olduğunu saptamışlardır. Chen ve ark. (110) özofajektomi yapılan postoperatif KT, RT ve KRT alan sadece lenf nodu pozitif olan 304 hastayı incelemiş, KRT'nin sağkalımı iyileştirdiğini sadece KT veya RT'nin sağkalımı etkilemediğini tespit etmişlerdir. Benzer şekilde 33 tane randomize kontrollü çalışmada toplamda 6072 hasta ele alınmış; 2459 hasta sadece cerrahi, 1196 hasta neoadjuvan KRT, 644 hasta postoperatif adjuvan KT+KRT almıştır. Neoadjuvan KRT alıp cerrahi yapılan hastalarda her iki histolojik tipte de sağkalımda anlamlı bir iyileşme görülmüşken cerrahi sonrası adjuvan tedavi almış hastalarda sağkalımda anlamlı bir iyileşme bulunamamıştır (111). Çalışmamızda adjuvan tedavinin sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanamamıştır (p:0.259).

Özofajektomi pnömoni, anastomoz kaçağı, multiorgan yetmezliğine neden olabilen ciddi postoperatif komplikasyonların olduğu invaziv bir işlemdir. Postoperatif komplikasyonların perioperatif mortaliteyi etkilediği konusunda hem fikir olursa da ilk olarak Kinugasa ve ark. (112) postoperatif solunum sistemi komplikasyonlarının potansiyel negatif prognostik etkilerini gösterdikten sonra postoperatif komplikasyonların uzun vadeli sağkalımı etkilediğine yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Kateoka ve ark. (113) 152 tane transtorasik özofajektomi yapılan hastaları postoperatif komplikasyon gelişimi açısından ele almışlardır. 22 hastada (%14) pnömoni, 21 hastada (%14) anastomoz kaçağı, 54 hastada (%36) enfeksiyon gelişimi saptamışlar, özellikle pnömonili hastaların sağkalımlarının pnömonili olmayanlara göre anlamlı şekilde daha kısa olduğunu bulmuşlardır. Boaka ve ark. (114) 402 hastayı incelemeye almış ve 5 yıllık takipleri yapılabilen 284 hastada sağkalım analizi yapmışlardır. 64 hastada (%22.5) pnömoni, 55 hastada (%19.4) anastomoz kaçağı saptamışlar ve pnömoninin genel sağkalımda negatif prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir (p:0.035). Bunun nedenini pnömoninin özofagus kanser nüksünü tetikleyebilecek ciddi immünolojik reaksiyonlara yol açabilmesine bağlamışlardır. 2000-2010 yılları arasında 2439

hastanın ele alındığı 30 hastane veri tabanının incelendiği büyük bir çalışmada 208 hastada (%8.5) anastomoz kaçağı gelişmiş, bu kaçağın ileri evre tümör ve diğer komplikasyonlarla ilişkili olduğu, genel sağkalımda ($p:0.002$) ve hastalıksız sağkalımda ($p:0.005$) anlamlı şekilde azalmaya neden olduğu saptanmıştır (115). Çalışmamızda postoperatif komplikasyonlardan en sık solunumsal komplikasyonlar izlenmiş olup komplikasyon gelişen hastaların sağkalım oranlarının istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.001$).



7. SONUÇ

Çalışmamızın sonucuna göre tümörün boyutunun, evresinin, makroskopik ve histolojik tipinin, perinöral invazyonunun, diferansiasyon derecesinin, T ve N kategorilerinin, metastatik lenf nodu oranının, proksimal cerrahi sınır uzunluğunun ve postoperatif komplikasyon varlığının özofajektomi sonrası uzun süreli sağkalımda önemli prognostik faktörler olduğu saptanmıştır. Bu prognostik faktörlerin saptanmasının tedavinin planlanmasında önemli yeri olacağı kanaatine varılmıştır. Bununla birlikte daha fazla sayıda hastanın dahil olduğu randomize klinik çalışmalar ile konu desteklenmelidir.

ÖZET

Özofagus kanserleri oldukça agresif seyreden ve kötü prognoza sahip olan malignitelerdir. Malignitelere bağlı en önemli ölüm sebepleri içinde yer almaktadır. Özofagus kanserlerinde primer tedavi cerrahi olup cerrahi sonrasında nüks ve sağkalımı etkileyen faktörler ek tedavi gereksinimini de belirlemektedir.

Çalışmamızda 2008-2018 yılları arasında kliniğimizde özofagus kanseri tanısı alıp özofajektomi uygulanan 50 olgunun patoloji sonuçları incelenerek prognostik faktörler belirlendi. Opere edilen bu hastalarda sağkalımı etkileyen prognostik faktörleri araştırmak amacıyla; cinsiyet, yaş, tümör boyutu, histolojik ve makroskopik tipi, tümör evresi, T ve N kategorileri, total rezeke edilen lenf nodu sayısı ve metastatik lenf nodu oranı, diferansiasyon derecesi, vasküler ve perinöral invazyon, proksimal cerrahi sınır uzunluğu, adjuvan tedavi ve postoperatif komplikasyon varlığı prognostik parametre olarak belirlenip değerlendirildi.

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucu radikal cerrahi sonrasında tümör boyutu <3 cm olanlar, makroskopik tipi ülseratif-infiltratif olmayan ESCC patolojisindeki olgular, evre1, pT1-2, pN0 olan olgular, iyi diferansiye gruplar, perinöral invazyonu olmayan hastalar, metastatik lenf nodu oranı < 0.2, proksimal cerrahi sınır uzunluğu 5-10 cm olan olgular ve postoperatif komplikasyon gelişmeyen olguların 5 yıllık sağkalım oranlarının yüksek olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Özofagus Kanseri, Özofagus, Cerrahi, Prognoz

ABSTRACT

Esophageal cancers are highly aggressive and have poor prognosis. It is one of the most important causes of death related to malignancies. The primary treatment for esophageal cancers is surgery and the factors affecting recurrence and survival after surgery determine the need for additional treatment.

In this study, between the years 2008-2018, the pathological results of 50 cases who diagnosed esophageal cancer and underwent esophagectomy in our clinic were evaluated and prognostic factors were determined. In order to investigate the prognostic factors affecting survival in these patients; gender, age, tumor size, histological and macroscopic type, tumor stage, T and N categories, total resected lymph node number and metastatic lymph node rate, degree of differentiation, vascular and perineural invasion, length of proximal surgery, adjuvant treatment and presence of postoperative complication was determined as a prognostic parameter.

The results of the statistical evaluation revealed that 5-year survival rates of patients with a tumor size < 3 cm after radical surgery, macroscopic type of non-ulcerative/ infiltrative ESCC pathology, stage-1, pT1-2, pN0 cases, well-differentiated groups, patients without perineural invasion, cases with metastatic lymph node ratio < 0.2, proximal surgical margin of 5-10 cm and without postoperative complication were found to be high.

Keywords: Esophageal Cancer, Esophagus, Surgery, Prognosis

KAYNAKLAR

1. Long JD, Orlando RC. Anatomy, histology, embryology and developmental anomalies of the esophagus. In: Fieldman M, Friedman LS, Brandt LJ, Sleisenger MH, eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8 th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 841-852.
2. Patti MG, Gantert W, Way LW. Surgery of the esophagus. Anatomy and physiology. Surg Clin North Am 1997; 77: 959-970.
3. Maeusky V, Watson TJ , Thomas W, Shiels, Joseph Locicero, C.E Reed: Anatomy of the esophagus. General Thoracic Surgery 7 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2009; 1675-1682.
4. Ökten I, Güngör A. Göğüs Cerrahisi Cilt-I. Ankara: Türk Göğüs Cerrahisi Derneği, 2003; 3-76.
5. Skandalakis JE, Skandalakis LJ, Skandalakis PN. Anatomy of the lymphatics. Surg Oncol Clin N Am 2007; 16: 1-16.
6. Guyton AC. Text book of medical physiology. 8 th ed. 2008; 1086-1106.
7. Ökten I. Özofagus Kanseri. Yazarlar: Ökten I, Güngör A. Göğüs Cerrahisi Cilt-II. Ankara: Türk Göğüs Cerrahisi Derneği, 2003, 1247-1308.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015; 65(1): 5-29.
9. Mao WM, Zheng WH, Ling ZQ. Epidemiologic risk factors for esophageal cancer development. Asian Pac J Cancer Prev 2011; 12: 2461-2466.
10. Çelik MR. Özofagus kanserinde semptom ve klinik bulgular. Toraks Derneği, Toraks Cerrahi Bülteni Mart 2013, Özofagus Kanseri-1 özel sayısı Sayfa 11-14.
11. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. World J Gastroenterol 2013; 19: 5598-5606.
12. Lagergren J. Etiology and risk factors for esophageal adenocarcinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006; 20: 803-812.

13. Huang J, Bashir M, Iannettoni MD.: Carcinoma of the esophagus. Thomas W, Joseph Locicero, C.E Reed, R.H. Feins. General Thoracic Surgery 7 th edition Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2009; 1983-2010.
14. Lao-Sirieix P, Fixgerald RC. Screening for esophageal cancer. Nat Rev Clin Oncol 2012; 9(5): 278-287.
15. Xiao Q, Freedman ND, Ren J, et al.: Intakes of folate, methionine, vitamin B6 and vitamin B12 with risk of esophageal and gastric cancer in a large cohort study. Br J Cancer 2014; 110: 1328.
16. Sherman SK, Maxwell JE, Qian Q, et al.: Esophageal cancer in a family with hamartomatous tumors and germline PTEN frameshift and SMAD7 missense mutations. Cancer Genet 2015; 208: 41.
17. Contecuda V, Sansonno D, Ingravallo G, Marangi S, Russi S, Lauletta G, Dammacco F: Barrett's esophagus and esophageal cancer: an overview. Int J Oncol 2012; 41(2): 414-424.
18. Nieman KM, Romero IL, Van Hauten B, Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumor genesis and metastasis. Biochim Biophys Acta 2013; 21: 1016.
19. Gupta N, Barward A, Rajwanshi A, Kochnar R. Prevalance of Human Papilloma Virus in esophageal carcinomas. Acta Cytol 2012; 56: 80-84.
20. Glickman, Odze: Epithelial neoplasms of the esophagus. 3 th edition. Philadelphia, PA. Elsevier Inc. 2015; 680-706.
21. Carneiro A, Hruban Y, Thiese B.: Tumors of the esophagus. World Health Organization Classification of tumors of the digestive system. 4 th edition. Geneva. Who Press 2010; 10-26.
22. Lagergren J, Lagergren P. Recent developments in esophageal adenocarcinoma. CA Cancer J Clin 2013; 63(4): 232-248.
23. Kobayashi Y, Nakanishi Y, Taniguchi H, et al.: Histologic diversity in basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus. Dis Esophagus 2009; 22: 231-238.

24. Rice TW (et al.): Esophagus and esophagogastric junction. AJCC Cancer Staging Manual. 8 th edition. Chicago. Springer 2017; 185-202.
25. Grilliot MA, Goldblum JR. Signet-ring cell melanoma of the gastroesophageal junction: a case report and literature review. Arch Pathol Lab Med 2012; 136: 324-328.
26. Teh GXJ, Tan D, Khor JL.: Esophageal metastatic adenocarcinoma diagnosed with endoscopic ultrasound. Case Rep Gastroenterol 2017; 11(3): 694-700.
27. Javle M, Ailawadhi S, Yang GY, et al. Palliatant of malignant dysphagia in esophageal cancer: a literature-based review. J Support Oncol 2006; 4: 365-379.
28. Örmeci N. Özofagus kanserlerinde tanı yöntemleri. Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi 2007; 3: 29-36.
29. Türkyılmaz A.: Diagnostic techniques in esophageal cancer. Journal of Experimental and Clinical Medicine 29. 2012; S209-214.
30. Kato H, Nakajima M. The efficacy of FDG-PET for the management of esophageal cancer: Review article. Ann Thoracic Cardiovasc Surgery 2012; 18:412-419.
31. Puli SR, Reedy JB, Bechtold MI, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. World J Gastroenterol 2008; 14: 1479-1490.
32. Cho JW. The role of endoscopic ultrasonography in T staging: Early gastric cancer and esophageal cancer. Clin Endosc 2013; 46: 239-242.
33. Rice TW, Ischwaran H, Ferguson MK, Blackstone EH, Goldstraw P. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: An 8 th edition staging primer. J Thorac Oncol 2017; 12(1): 36-42.
34. Rice TW, Ischwaran H, Blackstone EH, Hofstetter WL, Kelson DP, Apperson-Hansen C: Worldwide esophageal cancer collaboration investigators.. Recommendations for cTNM of cancer of the esophagus and esophagogastric junction for the 8 th edition AJCC/ UICC Staging Manuals. Dis Esophagus 2016; 29(8): 913-919.

35. Rice TW, Gress DM, Patil DT, Hofstetter WL, Kelson DP, Blackstone EH. Major changes in the AJCC 8 th edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(4): 304-317.
36. Pasquali S, Yim G, Vohra RS, Mocellin S, Nyonhongo D, Marriot P, et al. Survival after neoadjuvant and adjuvant treatments compared to surgery alone for resectable esophageal carcinoma: A network meta-analysis. *Ann Surg* 2017; 265(3): 481-491.
37. Hoeben A, Pojak J, Van D Voorde F, et al. Cervical esophageal cancer: a gap in cancer knowledge. *Ann Oncol* 2016; 27: 1664-1674.
38. Aydın Y, Türkyılmaz A, Eroğlu A, Alici HA, Karaoğlanoğlu N. The use of prediced omentum flep in the prevention of esophagogastric anastomotic leak in esophageal cancer. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovasc Surgery* 2010; 18: 300-304.
39. Su YY, Chen WC, Chuang HC, Guo CS, Lin YT, Chien CY. Effect of routine esophageal screening in patients with head and neck cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 139: 350-354.
40. Shim YM, Kim HK, Kim K. Comparison of survival and recurrence pattern between two-field and three-field lymph node dissections for upper thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 707-712.
41. Almhanna K, Weber J, Shridhar R, Hoffe S, Strosberg J, Meredith K. Determining the optimal number of lymph nodes harvested during esophagectomy. *J Gastrointest Oncol* 2016; 7(3): 387-394.
42. Kurokawa Y, Hiki N, Yashkawa T, et al. Mediastinal lymph node metastasis and recurrence in adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Surgery* 2015; 157: 551-555.
43. Matsuda T, Takeuchi H, Tsuwana S, et al. Optimal surgical management for esophagogastric junction carcinoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62: 560-566.

44. Gambriel Z, Krasna M, Laçın T, çev. Transhiatal özofajektomi. Erişkin Göğüs Cerrahisi. Sugarbaker D, ed. Yüksel M, çev. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2011; p131-140.
45. Kocaman G, Enön S. Özofagogastrik bileşke kanserleri ve cerrahi tedavisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2016; 69(3): 223-231.
46. Allen MS. Transthoracic resection of the esophagus. In Shields TW, LoCiceRO J, Reed CE, ed. General Thoracic Surgery, vol 2, 7 th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2009; p1752-1759.
47. Aydın Y, Eroğlu A, Türkyılmaz A, Gündoğdu B. The effectiveness of transthoracic surgical treatment in elderly patients with esophageal cancer. Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2012; 20(4): 835-839.
48. D'Amico TA. McKeown esophagogastrrectomy. J Thorac Dis 2014; S: 322-324.
49. Morse CR, Mathisen DJ. Sol torakoabdominal yaklaşım. Çeviri: Laçın T. Erişkin Göğüs Cerrahisi. Sugarbaker DJ, Bueno R, Krosna MJ, Mentzer SJ, Adams A, ed. İstanbul: Nobel Matbaacılık 2015; p183-189.
50. Kato H, Nakajima M. Treatments of esophageal cancer: A review. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2013; 61: 330-335.
51. Gust L, Quattara M, Coasemans W, Nafteux P, Thomas PA. European perspective in thoracic surgery-eso-coloplasty: when and how? J Thorac Dis. 2016; 8(Suppl 4): s387-398.
52. Irino T, Tsekrekos A, Coppola A, Scandavini CM, Shetye A, Lundell L, et al. Long term functional outcomes after replacement of the esophagus with gastric, colonic or jejunal conduits. A systematic literature review. Dis Esophagus 2017; 30(12): 1-11.
53. Law S, Wong J. Lymph node dissections in surgical treatment of esophageal neoplasms. Surg Oncol Clin N Am 2007; 16: 115-131.
54. Shang QX, Chen LQ, Hu WP, Deng HY, Yuan Y, Cai J. Three-field lymph node dissection in treating the esophageal cancer. J Thorac Dis 2016; 8(10): E1136-E1149.

55. Ji X, Cai J, Chen Y, Chen LQ. Lymphatic spreading and lymphadenectomy for esophageal carcinoma. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8(1): 90-94.
56. Watarebe M, Baba Y, Nagai Y. Minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Today* 2013; 43(3): 237-244.
57. Berkelmans GH, Van Workum F, Klorenbeek BR, Luyer MDP. Mc Keown or Ivor-Lewis totally minimally invasive esophagectomy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* 2017; 9(Suppl 8): S826-833.
58. Massimiliano di Pietro et al. Endoscopic management of early Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the esophagus: Screening, diagnosis and therapy. *Gastroenterology* 2018; 154: 421-436.
59. Ning B, Abdelfatah MM, Othman MO. Endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early stage esophageal cancer. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6(2): 88-98.
60. Eroğlu A, Aydın Y. Özofagus kanserinde palyatif teknikler. *J Exp Clin Med* 2012; 29: 257-266.
61. Yenigün MB. Özofagus rezeksiyonlarında cerrahi komplikasyonlar. *Toraks Cerrahisi Bülteni* 2013; 22: 107-114.
62. Maus MK, Leers J, Herbold T, Chon SH, Kleinert R, et al. Gastric outlet obstruction after esophagectomy: Retrospective analysis safety of postoperative endoscopic pyloric dilatation. *World J Surg* 2016; 40(10): 2405-2411.
63. Oekley B, Lamb C, Cotton J. Achieving long term survival in esophagectomy patients aged over 75. *Ann Med Surg* 2016; 9: 15-21.
64. Koppert LB, Lemmens VE, Steyerberg EW, Tialnus HW. Impact of age and comorbidity on surgical resection rate and survival in patients with esophageal and gastric cancer. *BJS: Original article*: 2012/ [https:// doi.org/ 10.1002/ bjs. 8952](https://doi.org/10.1002/bjs.8952).
65. O'Grady G, Hameed AM, Pong TC, Johnston E, Lam WT, Hollands MJ. Patient selection for esophagectomy: Impact of age and comorbidities on outcomes. *World J Surg* 2015; 39(8): 1994-1999.

66. Gao YH, Wang YX, Li J, He M, Qi Z, Qui R, Qiao XY. Impact factor of postoperative prognosis of esophageal cancer patients with stage pT2N0-1M0. *Zhang Liu Za Zhi* 2017; 39(9): 683-688.
67. Jaonas HK, Wahlin K, Lagergren P, Lagergren J. Sex differences in the prognosis after surgery for esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *Int J of Cancer* 2018; 144: 1284-1291.
68. Morita M, Otsu H, Kawano H, et al. Gender differences is prognosis after esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Today* 2014; 44(3): 505-512.
69. Hollis AC, Quinn LM, Hodson J, Evans E, Plawright J, Begum R, Mitchell H, Hallissey MT, Griffiths EA. Prognostic significance of tumor length in patients receiving esophagectomy for esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2017; 116: 1114-22.
70. Zeybek A, Erdoğan A, Gülkesen KH, et al. Significance of tumor length as prognostic factor for esophageal cancer. *Int Surg* 2013; 98: 234-240.
71. Wu J, Chen QX. Prognostic and predictive significance of tumor length in patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing radical resection. *BMC Cancer* 2016; 16: 394.
72. Takeno S, Takahashi Y, Hashimoto T, et al. Is the prognostic impact of tumor location in patients with surgically resected esophageal squamous cell carcinoma affected by surgical approach? *Eur Surg Res* 2013; 51(1-2): 91-98.
73. Law S, Kwong DL, Kwok KF, et al. Improvement in treatment results and long term survival of patients with esophageal cancer: Impact of chemoradiation and change in treatment strategy. *Ann Surg* 2003; 238: 339-348.
74. Li H, Zhang Q, Xu L, Chen Y, Zhou G. Factors predictive of prognosis after esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 55-59.
75. Yang HX, Hou X, Liu QW, Zhang LJ, Liu JG, Lin P, Fu JH. Tumor location does not impact long term survival in patients with operable thoracic esophageal squamous cell carcinoma in China. *Ann Thorac Surg* 2012; 93(6): 181-186.

76. Mirnezami R, Rogatgi A, Succliff P, Hamouda A, et al. Multivariate analysis of clinicopathological factors influencing survival following esophagectomy for cancer. *Int J Surg* 2010; 8: 58-63.
77. Stein HJ, Feith M, Bruecher BLD, et al. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long term survival after surgical resection. *Ann Surg* 2005; 242: 566-575.
78. Cummings LC, Kou TD, Schluchter MD, et al. Outcomes after endoscopic versus surgical therapy for early esophageal cancers in an old- population. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 232-240.
79. Makowiec F, Baier P, Kulemann B, Marjonovic G, et al. Improved long term survival after esophagectomy for esophageal cancer: influence of Epidemiologic shift and neoadjuvant therapy. *J Gastrointest Surg* 2013; 17(7): 1193-1201.
80. Kubo K, Wadasaki K, Shinozaki K. Treatment outcomes according to the macroscopic tumor type in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma treated by chemoradiotherapy. *Jpn J Radiol* 2019.
81. Guo TJ, Ma YH, Qin JY, et al. Japan Esophageal Society. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11 th edition: part II and III. *Esophagus* 2017; 14: 37-65.
82. Xiue LY, Qin XM, Li Y, et al. Clinicopathological parameters predicting recurrence of pT1N0 esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2018; 24(45): 5154-5166.
83. Kunisaki C, Makino H, Kimura J, Ota M, Takagawa R, Kosoka T, Ono HA, Akiyama H, Endo I. Postoperative surveillance and prognostic factors in patients with esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 2014; 61(133):1262-1273.
84. Haisley KR, Hart RD, Fischer LE, Kunio NR, Bakis G, Tieu BH, et al. Increasing tumor length is associated with regional lymph node metastases and decreased survival in esophageal cancer. *Am J Surg* 2016; 211(5): 860-866.
85. Chen X, Chen J, Zheng X, Chen Y, Lin Y, Zheng Q, Zhu K, Pan J. Prognostic factors in patients with thoracic esophageal carcinoma staged pT1-4aN0M0

undergone esophagectomy with three field lymphadenectomy. *Ann Transl Med* 2015; 3(19): 282.

86. Bus P, Lemmens VE, Van Oijen MG, et al. Prognostic factors for medium and long term survival of esophageal cancer patients in the Netherlands. *J Surg Oncol* 2014; 109: 465-471.

87. Sun HJ, Guo WX, Ji SJ, Zhou SB, Gu L. Prognostic influence of preoperative Nutritional Risk Screening-2002 score for patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma receiving surgery. *Liu Za Zhi* 2018; 40(12): 917-921.

88. Wang H, Deng F, Liu Q, Ma Y. Prognostic significance of lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 2017; 213(7): 842-847.

89. Groth SS, Virnig BA, Whitson BA, De for TE, Li ZZ, Tuttle TM, Maddaus MA. Determination of the minimum number of lymph nodes to examine to maximize survival in patients with esophageal carcinoma: Data from the Surveillance Epidemiology and End Results database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139(3): 612-620.

90. Rizk NP, Ischawaran H, Rice TW, Chen LQ, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 251(1): 46-50.

91. Sisic L, Blank S, Weichert W, Jager D, Springfield C, Ott K. Prognostic impact of lymph node involvement and the extent of the esophagogastric junction. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398(7): 973-981.

92. Ruffato A, Lugarasi M, Mattioli B, Di Simone MP, Piloni A, Daddi N, Mattioli S, Montanori A, Anderluzzi L. Total lymphadenectomy and nodes-based prognostic factors in surgical intervention for esophageal adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2016; 101(5): 1915-1920.

93. Zhang H, Liang H, Gao Y, Shang X, Gong L, Ma Z, Sun K, Tang P, Yu Z. Metastatic lymph node ratio demonstrates better prognostic stratification than pN staging in patients with esophageal squamous cell carcinoma after esophagectomy. *Sci Rep* 2016; 6: 38804.

94. Chien HC, Chen HS, Wu SC, Hsu PK, Liu CY, Wang BY, Shih CH, Liu CC. The prognostic value of metastatic lymph node number and Ratio in esophageal squamous cell carcinoma patients with or without neoadjuvant chemoradiation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50(2): 337-343.
95. Bhamidipati CM, Stukenborg GJ, Thomas CJ, Lau CL, Kozower BD, Jones DR. Pathologic lymph node Ratio is a predictor of survival in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2012; 94(5): 1643-1651.
96. Mariette C, Piessen G, Briez N, Triboulet JP. The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent. *Ann Surg* 2008; 247: 365-371.
97. Situ D, Wong J, Long H, Zhang L, Reng T, Ma G. Do tumor location and grade affect survival in pT2N0M0 esophageal squamous cell carcinoma? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146(1): 45-51.
98. Li M, Zeng XQ, Tan LJ, Chen SY. Survival and prognostic evaluation of superficial esophageal cancer after surgery. *Xue Za Zhi* 2016; 96(6): 460-463.
99. Kunisaki C, Makino H, Oshima T, et al. Clinicopathological features in N0 esophageal cancer patients. *Anticancer Res* 2010; 30: 3063-3069.
100. Jeon JH, Lee JM, Maon DH, Yang HC, Kim MS, Lee GK, Zo JI. Prognostic significance of venous invasion and maximum standardized uptake value of 18F-FDG PET/CT in surgically resected T1N0 esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43(2): 471-477.
101. Li H, Zhang Q, Chen Y, Wei Y, Zhou G. Factors predictive of prognosis after esophagectomy for squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137(1): 55-59.
102. Costanguay MC, Chang HH, Driman DK. Venous invasion in esophageal adenocarcinoma: enhanced detection using elastic stain and association with adverse histological features and clinical outcomes. *Histopathology* 2014; 64(5): 693-700.

103. Gao A, Wong L, Li J, Li Y, Han Y, Ma X, Sun Y. Prognostic value of perineural invasion in esophageal and esophagogastric junction carcinoma: A meta-analysis. *Dis Markers* 2016; 2016: 7340180.
104. Ning ZH, Zhao W, Li XD, Chen LJ, Xu B, Gu WD, Shao YJ, Xu Y, Huang J, Pei HL, Jiang JT. The status of perineural invasion predicts the outcomes of postoperative radiotherapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(6): 6881-6890.
105. Miqliore M, Rassl D, Criscione A. Longitudinal and circumferential resection margin in adenocarcinoma of distal esophagus and cardia. *Future Oncol* 2014; 10(5): 891-901.
106. Mine S, Sano T, Hiki N, et al. Proximal margin length with transhiatal gastrectomy for Siewert type II and III adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *Br J Surg* 2013; 100: 1050-1054.
107. Barbour AP, Rizk NP, Gonen M, et al. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: influence of the esophageal resection margin and operative approach on outcomes. *Ann Surg* 2007; 246(1): 1-8.
108. Kang CH, Hwang Y, Lee HJ, Park IK, Kim YT. Risk factors for local recurrence and optimal length of esophagectomy in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2016; 102(4): 1074-1080.
109. Wang AT, Shao M, Rineer J, Lee A, Schwartz D, Schreiber D. The impact of adjuvant postoperative radiation therapy and chemotherapy on survival after esophagectomy for esophageal carcinoma. *Ann Surg* 2017; 265(6): 1146-1151.
110. Chen J, Pan J, Liu J, et al. Postoperative radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for node-positive thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 671-677.
111. Pasqualli S, Yim G, Vohra RS, Mocellin S, Nyanhongo D, Marriott P, Geh JI, Griffiths EA. Survival after neoadjuvant and adjuvant treatments compared to surgery alone for resectable esophageal carcinoma: A network meta-analysis. *Ann Surg* 2017; 265(3): 481-491.

112. Kinugasa S, Tachibana M, Yashimura H, et al. Postoperative pulmonary complications are associated with worse short and long term outcomes after extended esophagectomy. *J Surg Oncol* 2004; 88: 71-77.
113. Kataoka K, Takeuchi H, Misusawa J, et al. Prognostic impact of postoperative morbidity after esophagectomy for esophageal cancer: Exploratory Analysis of JCOG9907. *Ann Surg* 2017; 265(6): 1152-1157.
114. Boaka E, Takeuchi H, Nishi T, Matsuda S, et al. The impact of postoperative complications on survivals after esophagectomy for esophageal cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(33): e1369.
115. Marker S, Gronnier C, Duhamel A, Mabrut JY, Bail JP, Carrere N, Collet D, Mariette C. The impact of severe anastomotic leak on long term survival and cancer recurrence after surgical resection for esophageal malignancy. *Ann Surg* 2015; 262(6): 972-980.

