TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÖZOFAGUS ADENOKARSİNOMLARINDA HER2/NEU ONKOGEN POZİTİFLİĞİNİN PROGNOZA ETKİSİ

Dr. Mehmet Ali SAKALLI

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2017

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÖZOFAGUS ADENOKARSİNOMLARINDA HER2/NEU ONKOGEN POZİTİFLİĞİNİN PROGNOZA ETKİSİ

Dr. Mehmet Ali SAKALLI

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Serkan ENÖN

ANKARA
2017

KABUL ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN			
Adı, Soyadı	:	Mehmet Ali SAKALLI	**Sınav tarihi:**
Anabilim/Bilim Dalı	:	Göğüs Cerrahisi AD	27../02../ 2017
Tez Danışmanı	:	Doç. Dr. Serkan ENÜN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı:	Özofagus Adenokarsinomlarında HER2/NEU Onkogen Pozitifliğinin Prognoza Etkisi		
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1	☒ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Ankara Üniversitesi Tıp Fak. Göğüs Cerrahisi Anabilim/Bilim Dalı
Prof. Dr. H. Fevket KAVUKCU

Jüri Üyesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fak. Göğüs Cerrahisi Anabilim/Bilim Dalı
Doç. Dr. Serkan ENÜN

Jüri Üyesi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fak. Göğüs Cerrahisi Anabilim/Bilim Dalı
Prof. Dr. Erkan DİKMEN

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan sayın hocalarım Prof. Dr. İlker ÖKTEN, Prof. Dr. Hasan Şevket KAVUKÇU, Prof. Dr. Rıfat Murat AKAL, Prof. Dr. Hakan KUTLAY, Prof. Dr. Ayten KAYI CANGIR, Doç. Dr. Cabir YÜKSEL'e;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve düşünceleriyle örnek oluşturan, tezimin yazımı sırasında desteğini, emeğini ve ilgisini hiçbir zaman eksik etmeyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Serkan ENÖN'e;

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında büyük bir sabırla bana yardımcı olan, desteklerini esirgemeyen, mesleki bilgi ve becerime büyük katkıları olan kliniğimizin değerli uzmanları, ağabeylerim Op. Dr. Murat ÖZKAN ve Op. Dr. Bülent Mustafa YENİGÜN'e;

Çalışmadaki yardımlarından dolayı sayın Prof. Dr. Berna SAVAŞ ve Prof. Dr. Atilla Halil Elhan'a;

Sevgili çalışma arkadaşlarım, Dr. Ali ÇELİK, Dr. Elif DUMAN, Dr. Murat ŞAHİN, Dr. Erhan BULUT, Dr. Çiğdem GONCA, Dr. Gökhan KOCAMAN, Dr. Elvin HAMZAYEV, Dr. Yusuf KAHYA, Dr. Tamer DİREK, Dr. Servet Seçkin TUNÇ KASAP, Dr. Muhammed Emre KOÇAK, Dr. Farrukh İBRAHİMOV, Dr. Süleyman Gökalp GÜNEŞ'e;

Kliniğimiz hemşire, sağlık memuru, yardımcı sağlık personeli ve sekreterlerine;

Hayatım boyunca bugünlere gelmemde büyük emeği olan değerli insanlar annem Fatma SAKALLI, babam Nureddin SAKALLI ile ağabeylerim ve ablama;

Uzmanlık sürecinde desteğini asla esirgemeyen eşim Senay SAKALLI'ya, hayattaki en değerli varlıklarım Mira SAKALLI, Melis SAKALLI ve Ali İsmail SAKALLI'ya;

Sonsuz saygı ve sevgilerimi sunar, teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Ali SAKALLI

Ankara 2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL ONAY i
ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR DİZİNİ iv
ŞEKİLLER DİZİNİ vi
TABLOLAR DİZİNİ vii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Embriyoloji ve Histoloji 3
2.2. Anatomi 5
2.3. Özofagus Fizyolojisi 7
2.4. Özofagus Kanseri 9
2.4.1. Tarihçe 9
2.4.2. Epidemiyoloji ve Etyoloji 10
2.4.3. Özofagus Kanseri Patolojisi 11
2.4.4. Klinik 16
2.4.5. Özofagus Kanserinde Tanı Yöntemleri 17
2.4.6. Evreleme 23
2.4.7. Tedavi 31
3. GEREÇ VE YÖNTEM 44
4. BULGULAR 46
5. TARTIŞMA 61
6. SONUÇ 69
ÖZET 71
SUMMARY 72
KAYNAKLAR 73

KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AÖS	Alt Özofagus Sfinkteri
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AÜTF	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
BÖ	Barrett Özofagus
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CAP	College of American Pathologists
CIS	Karsinoma in-situ
EMR	Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
EUS	Endoskopik Ultrasonografi
FDG	Florodeoksiglukoz
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
GERH	Gastroözofageal Reflü Hastalığı
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor
İHK	İmmünohistokimya
KRT	Kemoradyoterapi
KT	Kemoterapi
LN	Lenf Nodu
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ÖGB	Özofagogastrik Bileşke
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
RT	Radyoterapi
SISH	Silver In Situ Hybridization
UICC	Union International for Cancer Control
US	Ultrasonografi

ÜDK Üst Diş Kavsi

ÜÖS Üst Özofagus Sfinkteri

WHO World Health Organization

YHK Yassı Hücreli Karsinom

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1: Trakeobronşial divertikül ve özofagus gelişiminin 3-4. haftaları 3
Şekil 2.2: Özofagus tabakaları 4
Şekil 2.3: YHK'ların makroskopik sınıflaması 13
Şekil 2.4: Özofagus adenokarsinom olgularında değişik lokalizasyonlarda baryumlu grafide tümör proksimalinde dilatasyon ve tümör lokalizasyonunda dolma defekti görüntüleri 19
Şekil 2.5: Özofagus adenokarsinomlu olgularda BT'de duvar kalınlaşması görüntüleri 20
Şekil 2.6: Özofagus adenokarsinomu hastanın PET BT görüntüleri 21
Şekil 2.7: Özofagus kanserinin lokalizasyon sınıflaması 27
Şekil 2.8: ÖGB tümörlerinin lokalizasyon sınıflaması 28
Şekil 2.9: Ivor-Lewis prosedüründe azigos ven seviyesinde intratorasik özofagogastrik anastomozun intraoperatif görüntüleri 34
Şekil 4.1: Hastaların tümör lokalizasyonları 47
Şekil 4.2: Siewert sınıflamasına göre hastalardaki tümör lokalizasyonları 48
Şekil 4.3: Hastaların genel sağkalım eğrisi 59
Şekil 4.4: HER2 pozitif ve negatif hastaların sağkalımlarının Kaplan-Meier analiz eğrisi 60

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1: Özofagus kanserlerinde risk faktörleri 11
Tablo 2.2: Özofagus tümörlerinde 2010 WHO sınıflaması 12
Tablo 2.3: Özofagus kanserinde en sık rastlanılan semptomlar 16
Tablo 2.4: Disfaji İndeksi 17
Tablo 2.5: T Evrelemesi 25
Tablo 2.6: N Evrelemesi 25
Tablo 2.7: M Evrelemesi 26
Tablo 2.8: Histopatolojik hücre tipleri 26
Tablo 2.9: Histolojik evreler 27
Tablo 2.10: Adenokarsinom; TNM evreleme grupları 29
Tablo 2.11: YHK; TNM evreleme grupları 30
Tablo 2.12: YHK'larda tedavi yaklaşımı 36
Tablo 2.13: YHK'larda preoperatif KRT veya definitif KRT uygulanan hastalarda takip ve tedavi yaklaşımı 37
Tablo 2.14: YHK'larda preoperatif KRT almamış hastaların cerrahi sonrası takip ve tedavi yaklaşımı 37
Tablo 2.15: YHK'larda preoperatif KRT almış hastaların cerrahi sonrası takip ve tedavi yaklaşımı 38
Tablo 2.16: Adenokarsinomlarda tedavi yaklaşımı 38
Tablo 2.17: Adenokarsinomlarda preoperatif KRT veya definitif KRT uygulanan hastalarda takip ve tedavi yaklaşımı 39
Tablo 2.18: Adenokarsinomlarda preoperatif KRT veya KT tedavisi almamış hastaların cerrahi sonrası takip ve tedavi yaklaşımı 39
Tablo 2.19: Adenokarsinomlarda preoperatif KRT veya KT tedavisi almış hastaların cerrahi sonrası takip ve tedavi yaklaşımı 40
Tablo 2.20: Gastrik ve ÖGB kanserlerinde HER2-neu ekspresyon skorlamasında İHK kriterleri 42
Tablo 4.1: Hastaların şikayetleri 46

Tablo 4.2: Eşlik eden hastalıklar 47
Tablo 4.3: Cerrahi yaklaşımlar ve hasta sayıları 48
Tablo 4.4: Postoperatif komplikasyonlar 49
Tablo 4.5: Hastaların demografik özellikleri, tümör lokalizasyonları, cerrahi rezeksiyon tipi, TN durumu, evreleri, ToGA skoru, onkolojik tedavi, takip süresi, sağ/ex durumu 50
Tablo 4.6: Hastaların İHK'sal boyama sonrası ToGA skoru ile değerlendirildikten sonra HER2 pozitif ve negatiflik açısından değerlendirilmesi 51
Tablo 4.7: Hastaların HER2 pozitif ve negatiflik açısından yaşa ait tanımlayıcı istatistikleri 51
Tablo 4.8: HER2 pozitif ve negatif hastaların cinsiyet dağılımı 52
Tablo 4.9: HER2 pozitif ve negatif hastaların histolojik grade dağılımı 52
Tablo 4.10: HER2 pozitif ve negatif hastaların T durumuna göre dağılımı 53
Tablo 4.11: HER2 pozitif ve negatif hastaların N durumuna göre dağılımı 53
Tablo 4.12: HER2 pozitif ve negatif hastaların N0-N1 ile N2-N3 grupları arasında dağılımı 54
Tablo 4.13: HER2 pozitif ve negatif hastaların N0 ile N1-N2-N3 grupları arasında dağılımı 54
Tablo 4.14: HER2 pozitif ve negatif hastaların lenfatik invazyon açısından dağılımı 55
Tablo 4.15: HER2 pozitif ve negatif hastaların vasküler invazyon açısından dağılımı 55
Tablo 4.16: HER2 pozitif ve negatif hastaların perinöral invazyon açısından dağılımı 56
Tablo 4.17: HER2 pozitif ve negatif hastaların patolojik evrelere göre dağılımı 56
Tablo 4.18: HER2 pozitif ve negatif hastaların Evre IA-IB, Evre IIA-IIB, Evre IIIA-IIIB-IIIC grupları arasında dağılımı 57

Tablo 4.19: HER2 pozitif ve negatif hastaların Evre IA-IB-IIA-IIB ile Evre IIIA-IIIB-IIIC grupları arasında dağılımı 57
Tablo 4.20: HER2 pozitif ve negatif hastaların R0 ve R1 açısından dağılımı..... 58
Tablo 4.21: HER2 pozitif ve negatif olan iki grubun kümülatif sağkalım oranları..... 58

1. GİRİŞ

Özofagus kanseri genellikle semptom verdiğinde ileri evrede tanı alan, kötü prognozlu bir kanser olup tedavisinin multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmesi gereken bir hastalıktır. Özofagus kanser tedavisinin planlanmasında; hücre tipi, tümörün evresi, lokalizasyonu, tümör segment uzunluğu, hastanın genel durumu gibi birçok faktör dikkate alınmalıdır. Özofagus kanserinin tedavisi yukarıda belirtilen kriterlere göre cerrahi, kemoterapi (KT), radyoterapi (RT), palyatif tedavi veya bunların kombinasyonları ile yapılmaktadır. Son 30 yılda insidansı dikkat çekici oranda artmasına karşın tedavi stratejilerinde buna paralel tatminkar bir ilerleme kaydedilememiştir.

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) geni, 17. kromozomun uzun kolunda yerleşmiş, intrensek tirozin kinaz aktivitesi ile hücre büyüme ve çoğalması, farklılaşması, apopitoz, adhezyon, migrasyon benzeri fonksiyonlarda rol oynayan transmembran reseptör proteinini kodlar. HER2 geninin kodladığı CerbB2 olarak da adlandırılan membranöz protein immünohistokimya (İHK) boyamalarla gösterilebilmektedir. HER2 reseptör aktivitesini inhibe eden antikorların geliştirilmesi ve tedavide kullanılmaya başlanması HER2 geninin tedavi sürecindeki önemini arttırmıştır (1).

Meme ve mide kanserlerinde HER2 hedefli tedaviler sağkalım ve hastalıksız yaşam sürelerinde anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Özofagus ve özofagogastrik bileşke (ÖGB) adenokarsinomlarında HER2/neu amplifikasyonunu ve hedefe yönelik antikor tedavisinin sonuçlarını gösteren az sayıda çalışma yapılmıştır. Sınırlı sayıda yapılan çalışmalarda ÖGB adenokarsinomlarında trastuzumab tedavisi ile sağkalımın uzadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu konuda daha geniş hasta grubunda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. İlerleyen dönemde özofagus ve ÖGB kanserlerinde, HER2/neu pozitif olan meme ve mide kanserli hastalarda olduğu gibi HER 2 hedefli ajanlar tedavi yönteminin bir parçası olabilirler.

Güncel kılavuzlar tanı anında anrezektabl, lokal ileri, metastatik veya rekürren özofagus ve ÖGB adenokarsinomlu hastalara rutin olarak HER2 testinin

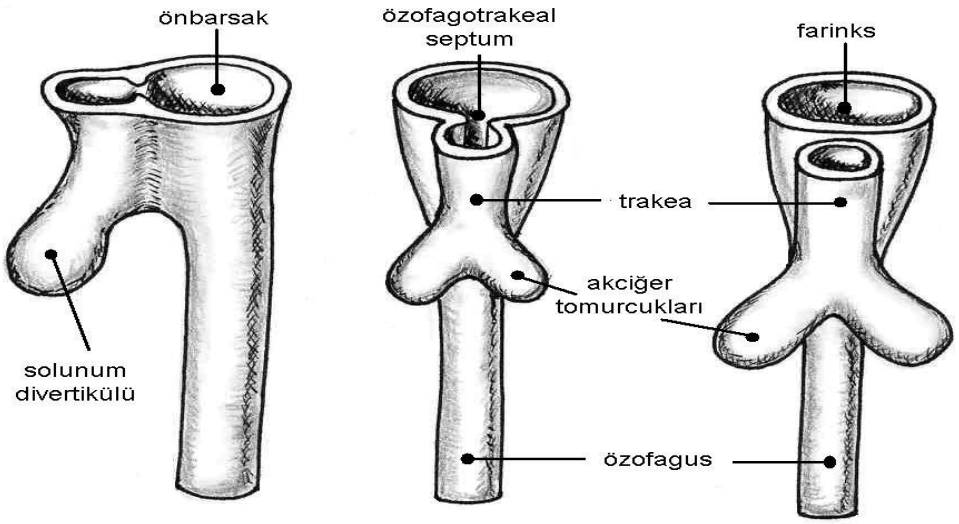
yapılmasını ve HER2 pozitifliğinin öncelikle İHK ile değerlendirilmesini önermektedir. HER2/neu skorlamasına göre 0 veya 1+ ise HER2 ekspresyonu açısından negatif, 3+ ise pozitif olarak kabul edilip, 2+ ise şüpheli olarak değerlendirilerek fluorescence in situ hybridization (FISH) ile doğrulanması önerilmektedir.

Bu retrospektif ve tek merkezli çalışmada özofagus ve ÖGB adenokarsinomu tanısı ile cerrahi rezeksiyon uygulanan ve uzun takip patolojik incelemede HER2/neu amplifikasyonu pozitif ve negatif hastalarda prognostik faktörlerin tanımlanması ve bunların sağkalım üzerine etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji ve Histoloji

Özofagus, embriyo 3 haftalık iken faringeal barsağın sonunda ön barsağın ön duvarında trakeobronşial divertikül adı verilen küçük bir şişkinlik olarak belirir (Şekil 2.1). Özofagotrakeal septum özofagusun dorsal kesiminde endodermal hücrelerin birleşmesi ile oluşur. Ön barsağın proksimal kısmının ventralinden primordial hava yolları ile dorsalinden özofagus gelişmeye başlar. İki ayrı kanal haline gelen ancak birbiri ile devamlılık gösteren tek bir tüp halindeki özofagus ve trakea gestasyonun 36. gününde ayrılma sürecini tamamlar (2). Trakeadan ayrılan özofagus kaudal yönde büyümesine devam eder ve özofageal hiatustan ilerleyerek mide kardiyası ile birleşir.

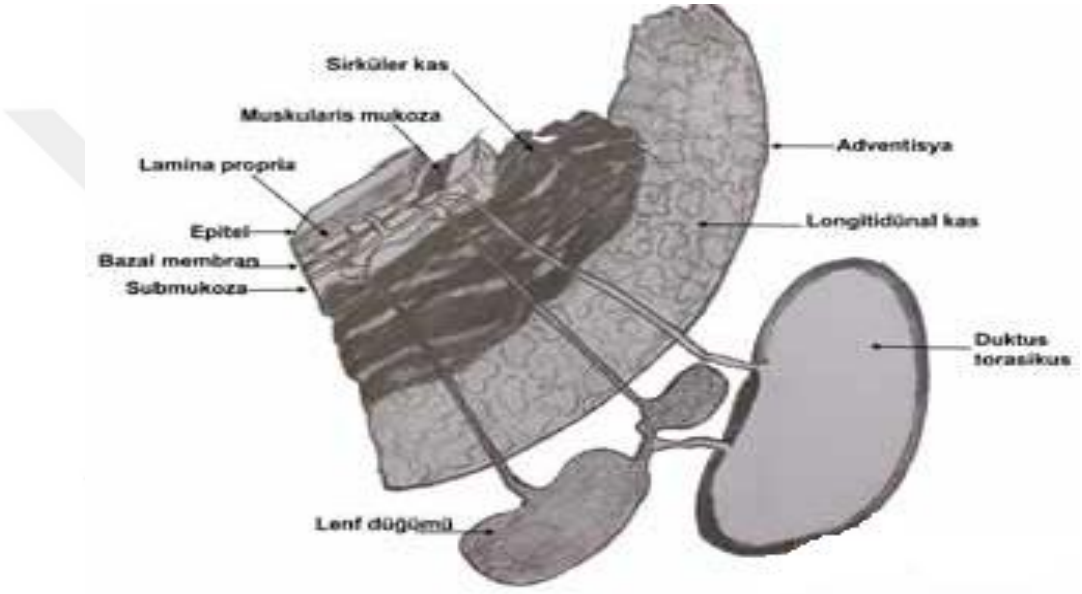


Şekil 2.1: Trakeobronşial divertikül ve özofagus gelişiminin 3-4. haftaları

Özofagus diğer gastrointestinal yapılardan farklı olarak seroza içermez. Mukoza tabakası, submukoza, musküler tabaka ve adventisya tabakası olmak üzere özofagus 4 tabakadan oluşur.

Tunika Mukoza: Özofagus lümeni çok katlı, non-keratinize yassı epitel ile döşelidir. Lamina propria ve muskularis mukozaya sahiptir. Lamina propria farinkste

ince bir tabaka halinde olup özofagusta daha hacimlidir. Küçük kan damarlarını, terminal lenfatikleri, follikülleri, müköz tip özofageal bezleri ve terminal özofagusta da kardiya bezlerini andıran bezleri içerir. Lamina muskularis özofagus 1/3 üst bölümünde bulunmaz. Yukarıda yutak mukozasının devamı niteliğinde olduğundan hipofarinks ve özofagus arası geçiş kolayca fark edilmez. Özofagus alt 1/3 lük kısmında mukoza rengi giderek soluklaşır. Özofagus mukozasının yüzeyi düzgün olmakla birlikte yassı epiteli ile midenin kolumnar epiteli arasındaki geçiş Z hattı olarak tanımlanmakta olup objektif olarak tanımlanabilen referans noktasıdır (2-4).



Şekil 2.2: Özofagus tabakaları

Tela submukoza: Mukoza ile kas tabakası arasında yer alan boylu boyunca tübüloalveolar yapıda özofageal bezler içeren tabakadır. Tela submukozada, bezlerin ve düz kasların fonksiyonlarını idare eden pleksus nervorum submukozus (Meissner pleksusu) bulunur (2-4).

Tunika muskularis: İçte sirküler, dışta longitudinal seyirli kaslardan oluşmuş; üst 1/3 bölümü çizgili kas, orta 1/3 bölümü düz kas ve çizgili kaslar, alt 1/3 bölümü düz kaslardan oluşan bir yapıdadır. Başlangıç kısmındaki sirküler kas lifleri faringoözofageal sfinkteri oluştururken kardiyoözofageal bileşke yerinde fizyolojik bir sfinkter bulunur. Sirküler ve longitudinal seyirli kas tabakaları arasında pleksus nervorum myenterikus (Auerbach pleksusu) yer almaktadır (2-4).

Tunica adventisya: Bu tabaka gevşek bağ dokusundan oluşan ve özofagusu en dıştan örterek çevre dokulara bağlayan yapıdır. Abdominal özofagus dış kısmı tunica seroza (periton) ile kaplıdır (4,5).

2.2. Anatomi

Özofagus gastrointestinal sistemin farinksten sonra gelen ve mideye kadar uzanan parçasıdır. Krikoid kıkırdağın alt kenarı ve altıncı servikal vertebra seviyesinde orta hattan başlar, boynun altında üst mediastende sola deviye olduktan sonra trakeal bifurkasyon seviyesinde tekrar orta hatta gelir. İnferior mediastende diyafragmatik hiatustan abdomene girdiği yerde tekrar sola deviye olarak onuncu veya onbirinci torakal vertebra seviyesinde prosesus ksifoideus tabanı hizasında mide ile birleşir (6-8).

Özofagus uzunluğu 22-28 cm arasında değişen tüp şeklinde bir yapı olup üst diş kavsinden (ÜDK) mideye kadar olan mesafesi yaklaşık 38-42 cm'dir. Lümen çapı boşken 1-1.5 cm, hava veya gıda ile dolu iken 2.5-3 cm'e ulaşır (6-8).

Özofagus 3 bölüm olarak değerlendirilmektedir:

1. Servikal Özofagus: Krikoid kıkırdak seviyesinden insisura jugularise kadar devam eden, altıncı servikal vertebra ile birinci torakal vertebra arasında uzanan yaklaşık 5 cm uzunluğunda, ÜDK'den 13-18. cm'ler arası olan bölümdür. Arkada prevertebral fasia, muskulus longus colli ve servikal vertebralar ile önde gevşek bağ doku ile bağlı olduğu trakea ile komşuluk halindedir. Yanlarda tiroid bezi yan lobları, paratiroidler, rekürren larengeal sinir, inferior tiroid arter ve dalları ve karotis komminis arter ile komşudur (6-8).

2. Torasik Özofagus: İnsisura jugularisten diyafragmaya kadar uzanan birinci torakal vertebra ile onuncu torakal vertebra arasında, seyri sırasında superior mediastenden posterior mediastene uzanan 18-22 cm'lik özofagus segmentidir. Önde yukarıda dördüncü torakal vertebra seviyesine kadar trakea ile komşuluk halinde olan özofagus, trakeal bifurkasyondan sonra sol ana bronşu önden çaprazlayarak

sekizinci torakal vertebra seviyesinden diyafragmatik hiatusa kadar aortanın önünde seyreder. Trakeal bifurkasyonun altında vagal pleksus özofagus duvarını sarar (6-8).

Özofagus toraks içinde yukarıda sol tarafta subklaviyan arter, sol karotis komminis arter, arkus aortanın sol kısmı ve sol plevra ile komşuluk halindedir. Orta kesimde inen aorta ile komşu olup aortanın özofagusun arkasına geçmesi ile aşağıda tekrar sol plevra ile komşuluk yapar. Sağda vena azigos, sağ nervus vagus ve sağ plevra ile komşuluk halinde olup aşağı inildikçe sağ nervus vagus özofagusun arkasına doğru yönelir. Hiatus seviyesinde vagal pleksus özofagusun ön yüzünden aşağı doğru anterior ve dorsal özofageal duvar boyunca posterior dallarına ayrılır (5-7). Bu seviyede özofagus sol lateral duvarı sadece parietal plevra ile kaplı olup komşu yapıların desteğinden de yoksundur (6-8).

3. Abdominal Özofagus: Uzunluğu 2-3 cm olup torakal 10-11. vertebralar arasında diyafragmatik hiatustan mide kardiyasına uzanan, vertebraların solunda yer alan bölümdür. Abdominal özofagus ön yüzü, sağ ve sol yanda bir kısmı periton ile örtülüdür. Arkada diyafragma sol krusuna bağ dokusu ile yapışmıştır (6-8).

Özofagusun seyri boyunca 3 darlık bölgesi bulunmaktadır. Üst darlık krikofarengeal kas tarafından oluşturulur. Faringoözofageal darlık 1.7 cm çaplı olup aynı zamanda özofagusun en dar yeridir. İkinci darlık özofagusun sol ana bronş ile aortik arkı çaprazladığı, üçüncü ve dördüncü torakal vertebra seviyesinde bronkoaortik darlık olarak adlandırılan 1.7-1.9 cm çaplı darlıktır. Özofagusun üçüncü darlığı dokuzuncu veya onuncu torakal vertebra seviyesinde diyafragmayı geçtiği kardiyadan yaklaşık 3 cm yukarıda 2.3 cm çaplı darlıktır (7).

Özofagusun kendine özgü arter, ven ve lenfatikleri bulunmamaktadır. Özofagusun servikal bölgesi inferior tiroid arterin yanı sıra subklavian arter, bronşiyal arter ve superior tiroid arter dallarından beslenir. Üst torasik bölge subklavian arter ve inferior tiroid arterin en alt dalları, orta torasik özofagus bölgesi sol bronşiyal arterin asendan dalı, sağ bronşiyal arter, arkus aortadan direkt çıkan perforan dallar, alt torasik özofagus aortadan direkt çıkan dalların yanı sıra sağ interkostal arter dalları, abdominal özofagus bölümü ise sol gastrik ve sol inferior frenik arter dalları ile beslenir (9).

Özofagusun venöz drenajı submukozada longitudinal olarak yerleşmiş pleksus tarafından sağlanır. Servikal segmentin drenajı direkt olarak inferior tiroid vene olmaktadır. Torasik özofagusun venöz drenajı vena azigos, vena hemiazigos aracılığı ile vena kava superior; abdominal segmentin venöz drenajı ise sol gastrik ve koroner venlere doğrudur (10).

Özofagusun lenfatik drenajı mukozanın lamina propria ve muskularis mukoza arasındaki kısmı ve submukozadaki zengin lenfatik damar ağı ile bu lenfatik damarların birleştiği adventisyal lenfatik damarlar ile sağlanmaktadır. Özofagus karsinomlarının mukozal ve submukozal yayılımı musküler tabakada bulunan lenfatik ağın longitudinal seyrinden kaynaklanmaktadır. Özofagus servikal bölge lenfatikleri skalen, internal juguler, üst ve alt servikal alan, periözofageal ve supraklavikular bölge lenf nodlarına (LN), toraks bölgesi ise üst, orta ve alt mediastinal LN'larına drene olur. ÖGB'nin bölgesel LN'larını vena azigos altındaki alt özofageal, perikardiak, çöliak, sol gastrik ve diyafragmatik LN'ları oluşturmaktadır. Drenaj bölgelerinin farklı olmasına rağmen lenfatik ağ arasındaki yoğun bağlantılar tümör yayılımında çok önemli bir etkendir (11).

Özofagus zengin bir nöral innervasyon ağına sahip olup boyun bölümü innervasyonunu nervus rekürrenslerden, torasik ve abdominal bölümü nervus vagus ve turunkus sempatikus dallarından oluşan özofageal pleksustan alır (5,12).

2.3. Özofagus Fizyolojisi

Özofagusun temel görevi yutulan gıdanın farinksten mideye geçişini sağlamak ve mide içeriğinin özofagusa doğru reflüsüne engel olmaktır.

Yutma işleminin 4 fazı bulunmaktadır:

1. Erken oral faz: Oral olarak alınan besinlerin çiğnenerek tükrük bezleri tarafından kayganlaştırılması ile başlar.

2. Geç oral faz: Çiğnenerek yutulmaya uygun hale gelen gıdaların dil ve damak arasında sıkıştırılarak orofarinkse doğru itildiği fazdır.

3. Farengeal faz: Bu evrede refleks bir şekilde yumuşak damağın yukarı hareketi ve superior konstrüktör kasların kasılması ile nazofarinks kapanarak gıdaların buruna kaçması engellenir. Aynı zamanda larinks ve hyoid kemiğin yükselmesi ile glottis kapanarak gıdanın trakeaya kaçışı engellenir. Bu faz 1 saniyeden kısa sürede gerçekleşmektedir.

4. Özofageal faz: Özofageal peristaltizm ile besin özofagustan aşağı doğru ilerletilir.

Özofagus istirahat halinde iken motor aktivite göstermez. Üst özofagus sfinkteri (ÜÖS) ile alt özofagus sfinkterininin (AÖS) manometrik olarak ölçülebilen istirahat tonusu mevcuttur ve devamlı kapalı halde bulunur. ÜÖS istirahat basıncı normalde 70-100 mm Hg, AÖS istirahat basıncı 10-35 mm Hg'dır (4). Yutma merkezinden ÜÖS'e gelen nöral uyarının kesilmesi ile sfinkter gevşeyerek lokmanın farinksten özofagusa geçişi sağlanır. Bu gevşeme 1 sn kadar sürer. Özofagusta besinin mideye ilerleyişi peristaltik hareketler ile olur (4,13). Primer peristaltizm; istemli yutma işlemi ile beraber koordine olarak başlayıp refleks olarak devam eder. Vagal sinir tarafından afferent ve efferent uyarılar sağlanır. Primer peristaltizm ile besinin mideye geçişinin sağlanamaması durumunda myenterik pleksus ile özofagus sekonder peristaltizm dalgası oluşturur. Sekonder peristaltizmin primer peristaltizmden farkı özofagustaki peristaltik hareket başlangıç noktasının farinks yerine özofagus lümenindeki besinin bulunduğu nokta olmasıdır. Özofagus motilite bozukluklarında özellikle ileri yaşlarda görülen tersiyer peristaltizm ise özofagusun fizyolojik olmayan, düz kasların koordineli olmayan kasılmalarıdır (4,14,15).

2.4. Özofagus Kanseri

2.4.1. Tarihçe

İlk defa Czerny 1877 yılında özofagus kanserli bir hastaya servikal özofajektomi yapmış, ilk başarılı torasik özofajektomi 1913 yılında Franz Torek tarafından gerçekleştirilmiştir (16).

Torakotomisiz transmediastinal özofagus rezeksiyonu 1913 yılında Denk tarafından denenmiş ve 1933 yılında Turner tarafından özofagus kanseri için ilk başarılı transhiatal özofagus rezeksiyonu rapor edilmiştir (17).

Adams ve Phemister 1938 yılında yine özofagus kanserli bir hastada sol torasik yaklaşımla subtotal özofajektomi ve intratorasik özofagogastrostomiyi gerçekleştirmiştir (16).

Torasik özofagus cerrahisinde standart yaklaşım 1946 yılına kadar Sweet tarafından tanımlanan sol torakotomi ile gerçekleştirilen operasyondu. Bu operasyonda distal özofagusa ulaşmak kolay iken üst ve orta özofagus diseksiyonu arkus aorta nedeni ile zor olmaktaydı. Lewis 1946 yılında laparotomi ve sağ torakotomi yaklaşımı ile gerçekleştirilen 2 aşamalı subtotal özofajektomiyi tanımlamıştır (18).

Hipofarinks ve servikal özofagus kanserleri için total faringo-laringo özofajektomi ilk olarak 1960 yılında Ong ve Lee tarafından tarif edilmiştir (19).

Üç alan insizyonu sağ torakotomi, laparotomi ve servikal insizyondan oluşur. Bu yaklaşım 1976 yılında Mc Keown tarafından tanımlanmıştır. Bu teknik daha uzun bir özofagus rezeksiyonu ve anastomozun boyun bölgesinde yapılmasını sağlamaktadır (20).

Azagra ve Gossot ilk torakoskopik özofagus serbestleştirmesini yapmışlar ve 1993 yılında yayınlamışlardır (21-22).

Luketich ve arkadaşları 2003 yılında 222 hastalık torakoskopik-laparoskopik özofajektomi serilerini yayınlamışlardır (23).

2.4.2. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Özofagus kanserleri dünya genelinde kanserler arasında görülme sıklığı açısından 8. sırada ve tüm kanserler içinde kansere bağlı mortalite açısından 6. sırada yer almaktadır. Özofagus yassı hücreli karsinomlar (YHK) genellikle gelişmekte olan ülkelerde görülürken adenokarsinomlar gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir (24).

YHK özofagusun en sık görülen malign tümörü olup en sık orta 1/3 özofagus (%50-60), daha az sıklıkta alt (%30) ve üst 1/3 özofagusta (%10-20) görülür (25-26). Doğu ülkeleri ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülür. Etyolojisinde tütün ve alkol kullanımı, sıcak yiyecek ve içecekler, nitrozaminleri içeren küflenmiş ve salamura yiyecekler, vitamin A ve C eksikliği, çinkodan fakir diyet, radyasyon maruziyeti yer alır. Ayrıca tip 16 ve tip 18 HPV pozitifliği, Plummer Winson sendromu, Tylosis, Çölyak hastalığı, Akalazya özofagus YHK'larında predispozan hastalıklar arasında yer almaktadır. Ortalama görülme yaşı 65'dir ve 30 yaş altında nadir görülür (27).

Özofagus adenokarsinomları %90 oranında Barrett özofagus (BÖ) zemininde gelişen ve özofagus alt 1/3'ünde yerleşim gösteren malign epitelyal tümörlerdir. Daha seyrek olarak üst özofagus mukozasındaki heterotopik gastrik mukozadan, mukozal, submukozal bezlerden ve trakeobronşial kalıntılardan gelişebilir (28). Batı Avrupa, Avustralya ve Kuzey Amerika gibi endüstrileşmiş ülkelerde adenokarsinom görülme sıklığı oldukça yüksek olup her yıl %5-10 oranında bir artış görülmeye devam etmektedir (29). Erkek cinsiyet dominansı belirgin olan (E/K=7/1) bu tümörler beyaz ırkta daha sık görülür. Ortalama görülme yaşı 65'dir (30).

Sigara bu tümörler için erken evrede karsinojenik etki gösteren önemli bir risk faktörüdür (31-32). Obez bireylerde özofagus adenokarsinom riskinin 2.4-2.8 kat arttığı gösterilmiştir (33-34). Ayrıca H2 reseptör antagonisti, proton pompa inhibitörü, kalsiyum kanal blokerleri, trisiklik antidepresanlar gibi mide asiditesini azaltan ve gastroözofageal sfinkteri gevşeten ilaçların uzun süreli kullanımı sonrası özofagus adenokarsinom riskinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (35).

Hongo ve arkadaşları özofagus kanserlerinin risk faktörlerini her iki histolojik tip için Tablo 2.1'de olduğu gibi değerlendirmişlerdir (36).

Tablo 2.1: Özofagus kanserlerinde risk faktörleri (36)

Risk Faktörleri	YHK	Adenokarsinom
Sigara	+++	++
Aşırı alkol tüketimi	++	++
Barrett özofagus	-	+++
Gastroözofageal reflü hastalığı (GERH)	-	+++
Obezite	-	++
Aşırı enerji tüketimi	-	+
Aşırı yağ tüketimi	-	++
Yoksulluk	++	-
Düşük eğitim düzeyi	+	-
Sıcak içecek tüketimi	+	-
H. pylori enfeksiyonu	Koruyucu etki	Koruyucu etki

+++;çok güçlü etki, ++;orta derecede güçlü etki, +;az etki, -; etkisiz

2.4.3. Özofagus Kanseri Patolojisi

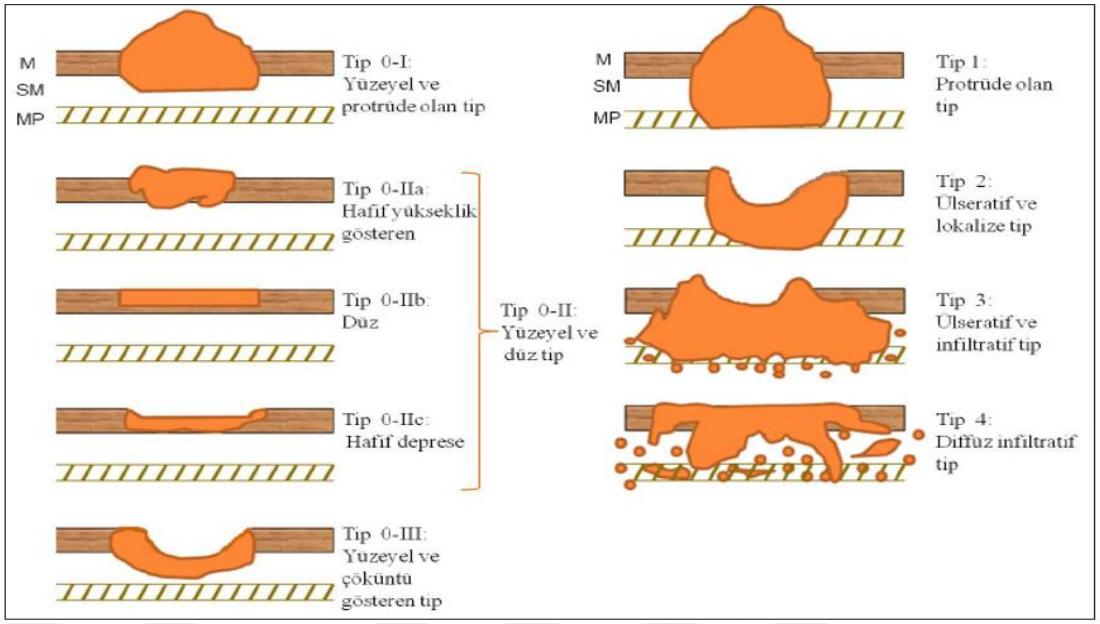
Özofagus kanserleri patolojisi epitelyal tümörler, mezenkimal tümörler, lenfomalar ve sekonder tümörler olarak sınıflandırılmaktadır. Özofagus kanserleri World Health Organization (WHO) 2010 sınıflaması Tablo 2.2'de belirtilmiştir (37).

Tablo 2.2: Özofagus tümörlerinde 2010 WHO sınıflaması (37)

• **Epitelyal Tümörler** ➢ Premalign Lezyonlar • **Skuamoz** ➢ İntraepitelyal Neoplazi (Displazi), Düşük dereceli ➢ İntraepitelyal Neoplazi (Displazi), Yüksek dereceli • **Glandüler** ➢ Displazi (Epitelyal Neoplazi), Düşük dereceli ➢ Displazi (Epitelyal Neoplazi), Yüksek dereceli • **Karsinoma** ➢ Skuamoz hücreli karsinom ✓ Verrüköz (skuamoz) karsinom ✓ Bazaloid skuamoz hücreli karsinom ✓ Spindle hücreli (skuamoz) karsinom ➢ Adenokarsinom ➢ Mukoepidermoid karsinom ➢ Adenoid kistik karsinom ➢ Andiferansiye karsinom • **Nöroendokrin neoplaziler** ➢ Nöroendokrin tümör (NET) ✓ NET G1 (Karsinoid) ✓ NET G2 ➢ Nöroendokrin karsinom (NEC) ✓ Büyük hücreli NEC ✓ Küçük hücreli NEC ➢ Mikst adenonöroendokrin karsinom	• **Mezenkimal Tümörler** ➢ Granüler hücreli tümör ➢ Hemanjiom ➢ Leiomyom ➢ Lipom ➢ Gastrointestinal stromal tümör ➢ Kaposi sarkomu ➢ Leiomyosarkom ➢ Malign melanom ➢ Rabdomyosarkom ➢ Synovial sarkom • **Lenfomalar** • **Sekonder Tümörler**

Özofagus epitelyal tümörlerinin büyük kısmı malign tümörlerdir. YHK ve adenokarsinom özofagus kanserinin en sık görülen iki tipidir.

YHK'ların makroskopik görünümü invazyon derinliğine göre değişir. Japon Özofagus Çalışma Topluluğu sınıflamasına göre temel olarak erken evre (yüzeyel) ve ilerlemiş tümörler olmak üzere ikiye ayrılır (Şekil 2.3) (38).



Şekil 2.3: YHK'ların makroskopik sınıflaması (Japan Esophageal Society, 2009) (38).

M:Mukoza, SM: Submukoza, MP: Muskularis propria

İnvazyonu mukoza ve submukozada sınırlı olan tümörler yüzeyel tip (0 tip), invazyonu muskularis propriaya ulaşmış veya aşmış olanlar ise ilerlemiş tip tümörler (Tip 1-5) olarak tanımlanır. Japon Özofagus Grubu sınıflamasına göre ilerlemiş tümörler; tip 1 (protrüde olan), tip 2 (ülseratif lokalize), tip 3 (ülseratif infiltratif), tip 4 (diffüz infiltratif), tip 5 (sınıflandırılamayan) şeklinde gruplandırılır (38).

Yassı hücreli özofagus tümörünün verrüköz karsinom, bazaloid hücreli karsinom ve spindle (iğsi) hücreli karsinom olmak üzere 3 alt tip varyantı vardır. Verrüköz karsinom iyi diferansiye olan nadir görülen varyantıdır. Yavaş büyür, lokal invazyon gösterebilir ve metastaz potansiyeli düşüktür (39). İğsi hücreli karsinom invaziv YHK veya karsinoma in-situ (CIS) şeklinde izlenen epitelyal komponentte, değişken oranda sarkomatoid iğsi hücre komponentinin eşlik ettiği, iki komponent arasında geçişlerin izlendiği YHK varyantıdır. İğsi hücreli komponentte kemik, kıkırdak yapımı, çizgili kas yönünden farklılaşma görülebilir (40). Çok agresif seyirli olup 5 yıllık sağkalım %10-15 oranındadır (41,42). Bazaloid skuamöz hücreli karsinomun yassı epitel bazal tabakasındaki totipotent kök hücrelerden geliştiği düşünülmektedir. Komşuluğunda sıklıkla yassı hücre displazisi, CIS veya YHK alanları bulunur (43).

Özofagus adenokarsinomları büyük oranda GERH zemininden gelişir. Adenokarsinom gelişiminde en önemli risk faktörü olan BÖ, GERH olan bireylerde %6-12 oranında gelişir (44-46). BÖ hastalarında adenokarsinom gelişimi normal topluma göre 30-125 kat artmış olarak görülebilmektedir (47).

Özofagus adenokarsinomları erken evrede makroskopik olarak saptanamayabilir veya hafif mukozal çöküklük veya kabarıklık şeklinde izlenir (48). BÖ ilişkili adenokarsinomlar polipoid, düz, mantarımsı veya infiltratif kitleler şeklinde izlenir (49). BÖ ilişkisiz adenokarsinomlar ise sıklıkla ülserasyon veya polipoid görünümler oluştururlar (50,51). Histolojik grade bez yönünden farklılaşma derecesine göre yapılır. Tümörde bez yapıların oranı %95'den fazla ise iyi diferansiye, %50-95 arasında ise orta diferansiye ve %5-49 arasında ise az diferansiye olarak derecelendirilir (52).

BÖ %90 oranında asemptomatik seyreder ve genellikle GERH eşlik ettiğinde semptom verir (53). Özofagus mukozasında yüzeyde ve kriptlerde normalde beklenen yassı epitelin yerine intestinal metaplazi gösteren müsinöz kolumnar epitelin aldığı görülür. BÖ'da intestinal metaplazi genellikle kolumnar epitelde dağınık olarak izlenen goblet hücreleri ile karakterli inkomplet intestinal metaplazi şeklindedir (52). Mukozada izlenen bezlerde, saf müköz hücreler, saf oksintik hücreler ve daha sık olarak ikisinin birlikteliği izlenir (54).

Ayrıca muskularis mukoza duplikasyonu gibi mezenkimal değişiklikler görülür. BÖ zemininden gelişen adenokarsinom olgularında endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) veya özofajektomide invazyon derinliği belirlenirken bu özellik mutlaka dikkate alınmalıdır. Yüzeydeki yeni oluşmuş muskularis mukoza iken, derindeki gerçek muskularis mukoza tabakasıdır ve mukoza-submukoza sınırını oluşturur. Tümör derindeki muskularis mukozayı infiltre etse de geçmediği sürece mukozada sınırlı kabul edilir (55). Ancak iki muskularis mukoza tabakası arasında yer alan tümörlerde, lamina propriada sınırlı olanlara göre anjiolenfatik invazyon ve LN metastazı oranı daha yüksektir (56,57).

BÖ zemininden gelişen intraepitelyal neoplazi sıklıkla invaziv karsinom alanlarına komşu olarak yer alabildiğinden, biyopsi materyallerinde intraepitelyal

neoplazi saptanması kanser gelişimi için prekanseröz lezyon olması yanı sıra, beraberinde olabilecek invaziv karsinomayı işaret etmesi açısından da uyarıcıdır (58).

İntraepitelyal neoplazi makroskopik olarak bulgu vermeyebilir veya hafif düzensizlik, plak benzeri, nodüler, polipoid lezyon veya erozyon, ülserasyon şeklinde izlenebilir (59-64). Malignite gelişme riski lezyonun makroskopik görünümü ile ilişkili olup makroskopik olarak fark edilebilen lezyonu olan hastalarda yüksek dereceli displazi veya kanser gelişim riski daha yüksektir (60-62, 65).

Barrett mukozasında intraepitelyal neoplazi değerlendirilirken, "intraepitelyal neoplazi negatif", "intrapitelyal neoplazi pozitif" ve "intraepitelyal neoplazi için belirsiz atipi" şeklinde isimlendirme yapılır. İntraepitelyal neoplazi olduğu durumlarda sitolojik ve yapısal özelliklerine göre "düşük dereceli intraepitelyal neoplazi (hafif ve orta şiddette displazi ile eş anlamlı)" ve "yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi (ağır displazi ve CIS ile eş anlamlı)" şeklinde derecelenir (66-68).

1. İntraepitelyal neoplazi negatif: Sıklıkla Barrett mukozasına hafif şiddette mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu eşlik eder ve buna ikincil olarak epitelyum hücrelerinde nükleer büyüme, hiperkromazi, nükleol belirginliği ve hafif stratifikasyon gibi reaktif değişiklikler görülebilir.

2. İntraepitelyal neoplazi için belirsiz atipi: BÖ'da intraepitelyal neoplaziyi değerlendirirken intraepitelyal neoplazi ile reaktif/rejeneratif epitelyal değişikliklerin ayırt edilebilmesi önemli problemlerden birisidir. Bu alanların komşuluğunda metaplastik foveolar epitelde sitolojik atipi bulguları, yapısal bozukluklar ve yüzeyde villiform hiperplazi görülür.

3. İntraepitelyal neoplazi pozitif (Düşük/Yüksek Dereceli): İntraepitelyal neoplazi, Barrett mukozasında yaklaşık %10 oranında görülen epitele sınırlı neoplastik proçestir (68). Sitolojik atipi bulgularının mukoza yüzeyine kadar uzanması önemli bir bulgudur. Düşük dereceli intraepitelyal neoplazide azalmış mukus sekresyonu, bez epitelinin alt yarısına sınırlı psödostratifikasyon, sık olmayan mitozlar, hafif pleomorfizm ve hafif yapısal değişiklikler izlenir. Yüksek dereceli

intraepitelyal neoplazide ise belirgin pleomorfizm ve mukus sekresyonunda azalma, sık mitoz, bez epitelinin üst yarısına ulaşan nükleer sıralanma artışı ve belirgin yapısal bozukluklar görülür. Ancak bu neoplastik proliferasyon bazal membranı aşmaz ve epitelde sınırlı kalır (52).

2.4.4. Klinik

Özofagus kanserli hastalar genellikle 60-70'li yaşlardadır. Hastaların çoğunda sigara ve alkol öyküsü vardır. Klinik tablo, tümörün direkt etkisi, hastalığın bölgesel ve uzak metastaz bulguları ve paraneoplastik sendromlar ile şekillenir. Bu hastalarda en sık semptomlar Tablo 2.3'de yer almaktadır. Genellikle en sık başvuru şikayeti hastaların %80-90'ında görülen disfajidir. Hastaların çoğu yemek yerken gıdaların takıldığından, asılı kaldığından ya da ileri gitmediğinden şikayet ederler (69).

Tablo 2.3: Özofagus kanserinde en sık rastlanılan semptomlar (69)

Tümörün Lokal Etkilerinden Kaynaklanan Semptomlar • Disfaji • Kilo kaybı • Odinofaji • Regürjitasyon • Öksürük • Üst gastrointestinal sistem kanaması
Çevre Dokuya Yayılımdan Kaynaklanan Semptomlar • Özofagotrakeal fistüle bağlı 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 tutulumu bulguları
Paraneoplastik Sendrom Bulguları • En sık hiperkalsemi

Özofagus kanseri progresif disfajiye neden olur. Tümörün büyüklüğüne bağlı olarak özofagus lümeninde yaptığı obstruksiyon derecesine göre yutma güçlüğü artar. Disfajiye ait farklı klinik bulgular disfaji indeksi olarak Tablo 2.4'de verilmiştir (70).

Tablo 2.4: Disfaji İndeksi (70)

Evre-I	Minimal takılma hissi ile normal gıdaların alımı
Evre-II	Katı gıdaların sıvı ile yutulması
Evre-III	Yalnızca yumuşak gıdaların yutulabilmesi
Evre-IV	Yalnızca sıvı gıdaların yutulabilmesi
Evre-V	Yalnızca tükürüğün yutulup, sıvı gıdaların yutulamaması
Evre-VI	Tükürüğün yutulamaması

Özofagus kanserlerinde en sık görülen semptom disfajidir (71,72). Disfajiden sonra ikinci sıklıkta görülen şikayet kilo kaybı olup %65-75 oranında bildirilmiştir (72-75). Tümörün lokalizasyonuna göre yutma sırasında servikal, retrosternal ve epigastrik ağrı üçüncü sıklıkta karşılaşılan şikayet olup %40-50 oranında görülmektedir (71-73,76). Kusma ve regürjitasyon %25 oranında olup buna bağlı aspirasyon pnömonisi %15-20 oranında görülmektedir (72,74,75).

Özofagus karsinomlu ileri evre olgularda görülen öksürük trekeoözofageal fistülü düşündürmelidir. Trakeobronşial sistemin invaze olduğu olgularda ve pnömoni gelişmiş olgularda hemoptizi %4 oranında görülen bir semptomdur (76). Özofagus kanserli hastalarda hematemez ve melena %3 oranında görülmektedir (72-74,77,78).

2.4.5. Özofagus Kanserinde Tanı Yöntemleri

Anamnez ve Fizik Muayene

Hastaların çoğunda ilk başvuru şikayeti yutma güçlüğüdür. Hipofarinks kanseri dışında ses kısıklığı ve kord vokal paralizisi özofagus kanserli bir hastada larengeal sinir invazyonunu düşündürmelidir. Palpasyonda aksiller ve supraklavikular lenf bezleri invazyonu, retrotrakeal fiksasyon ile özellikle hipofarinks kanserlerinde tiroid ve larinks invazyonu tespit edilebilir. Trakea ve

bronş invazyonlarında karakteristik olarak öksürük ve nefes darlığı şikayeti olur. Yemekten hemen sonra gelen ve lezyonun alt seviyesinde hissedilen ağrı tümörün komşu organlara yayıldığını düşündürebilir. Ateş mediastinal tutulumda görülebilirse de özellikle tümörün mediasten veya akciğer içine perforasyonu açısından belirleyici bir semptomdur. Trakeobronşial fistül varlığında aspirasyon, plevral efüzyon, akciğer absesine ait muayene bulguları oluşabilir (79).

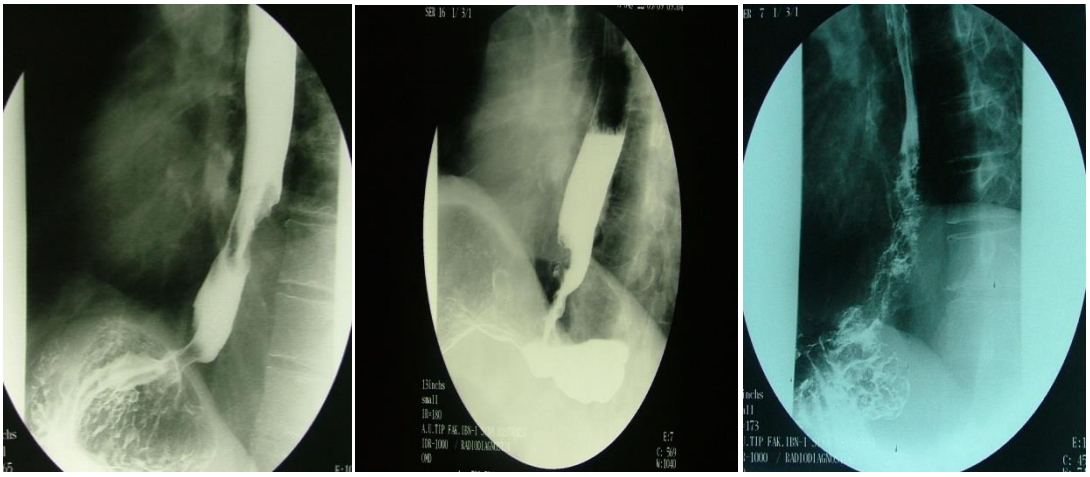
Direkt akciğer grafisi

Özofagus malignitesi düşünülen hastada ilk istenilecek radyolojik tetkiktir. Tanısal değeri oldukça düşüktür. Posteroanterior ve lateral göğüs radyografilerinde özofagusta hava-sıvı seviyesi, kitle görünümü, mediastinal genişleme, trakeada basıya bağlı yaylanma, özofagoplevral alanda yumuşak doku kitlesi görülebilir (80).

Baryumlu özofagografi

Özofagus morfolojisi ve motor fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ilk tercih edilecek radyolojik tetkiktir (81). Semptomatik hastalarda tanıya yönelik ilk yapılacak test mide ve duodenumu kapsayacak baryumlu görüntüleme olmalıdır (82). Baryumlu özofagografi özofagus kanserlerinde özofagoskopiden sonra en önemli tanı yöntemi olup yüksek sensitiviteye (%59) sahiptir (83).

Lümende darlık, dilatasyon, dolma defekti, dantelasyon (4D bulgusu) görülebilir. Benign darlıklar simetrik, düzgün yüzeyli olup darlık proksimal ve distal uçta azalarak ortadan kalkar. Malign darlıklar asimetrik, nodüler ve ülsere mukoza nedeni ile yüzeyi düzensizdir (84).



Şekil 2.4: Özofagus adenokarsinom olgularında değişik lokalizasyonlarda baryumlu grafide tümör proksimalinde dilatasyon ve tümör lokalizasyonunda dolma defekti görüntüleri (AÜTF Göğüs Cerrahisi AD Arşivinden)

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Özofagus kanseri değerlendirilmesi ve preoperatif evrelemesinde standart radyolojik yöntemdir (81). Özofageal malignitenin intraluminal ve ekstraluminal yayılımı, invazyon, LN'ları, akciğer, karaciğer ve sürrenal metastazların tespiti, özofagus duvar kalınlığı ve tümör uzunluğunu belirlemede BT oldukça faydalıdır. Özofagus duvar kalınlığı normalde 3 mm'nin altında olup 5 mm'nin üzerinde olması anormal kabul edilir. Asimetrik duvar kalınlaşması öızofagus kanserinde major BT bulgusu olup nonspesifiktir. BT'nin evrelemedeki doğruluğu endoskopik ultrasonografiye (EUS) göre düşüktür. BT özofagus duvarını net olarak tanımlayamadığından özellikle T1, T2 ve T3 tümörler arasında ayrım yapamaz (80,85). T evrelemesinde BT'nin en önemli rolü tümör ile komşu organlar arasındaki yağ planının korunduğunu göstererek T4 tümörü dışlamaktır (85).

Plevra, perikard, diyafragma, gastrik invazyonun cerrahi için kontrendikasyon oluşturmaması nedeni ile bu yapılara invazyonun yanlış değerlendirilmesi daha az öneme sahiptir. BT'de perikardial invazyon %88-97, gastrik invazyon %79-97 arasında değişen doğruluk oranı ile saptanabilir. Plevra ve diyafragma invazyonu ise BT ile net olarak değerlendirilememektedir. İnvazyon olmadan bu yapılara yapışıklıklar görülebilir (85).



Şekil 2.5: Özofagus adenokarsinomlu olgularda BT'de duvar kalınlaşması görüntüleri (AÜTF Göğüs Cerrahisi AD Arşivinden)

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

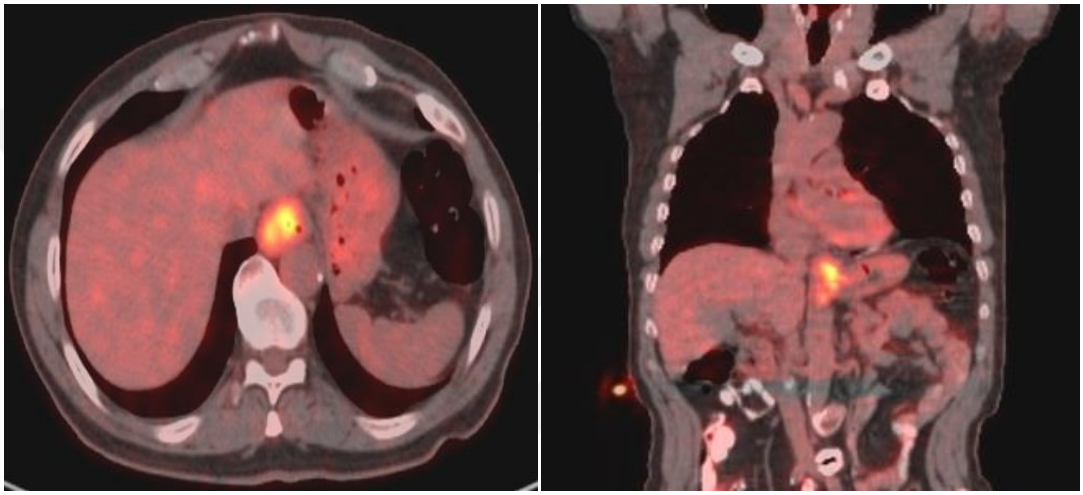
Özofagus hastalıklarında spesifik bir endikasyonu bulunmamaktadır. MRG ileri evre malignitelerin bölgesel rezektabilitesini değerlendirmede faydalıdır (80).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Günümüzde florodeoksiglukoz (FDG) kullanılarak yapılan pozitron emisyon tomografi (PET) klinik onkolojide standart başvurulan bir görüntüleme metodudur (Şekil 2.6). Özofagus kanserlerinde tanısal, evreleme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Özofagus kanserli hastalarda lokal LN'larının değerlendirilmesinde PET BT tek başına yeterli bir görüntüleme metodu gibi görünmemektedir. Lokal LN metastazlarının gösterilmesinde PET'in duyarlılığı BT ve EUS'ye göre daha düşüktür. Bununla birlikte FDG tutulumu izlenen LN'larının metastaz olma olasılığı daha yüksektir. Özellikle uzak nodal metastazlar daha başarılı bir şekilde gösterilebilir. Ayrıca rekürrens saptandığında olası uzak metastazların araştırılması amacıyla kullanılabilecek en etkin yöntem PET-BT'dir (86).

Duman'ın 2014 yılında AÜTF Göğüs Cerrahisi AD'da yapmış olduğu 59 olguluk ''Özofagus Kanseri Tanı ve Evrelemesinde PET-BT'nin Yeri ve Önemi'' başlıklı tıpta uzmanlık tez çalışmasında LN metastazını belirlemede PET-BT'nin patolojiye göre duyarlılığı %75 (%46-%91) ve seçiciliği %73 (%48-%94), pozitif tahmin değeri %69 (%48-%84) ve negatif tahmin değeri %78 (%58-%91) bulunmuş,

tanısal doğruluk oranı ise %74 olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada patolojik T evrelere göre ortalama SUVmax değerleri sırası ile: T1'de 6.1 (4.8-9.6), T2'de 12.7 (2.4-26.4) ve T3'de 16.8 (5.5-30.1) olarak bulunmuştur. Tümörlerin boyutu ortalama 21.7 (10-47) mm olarak ölçülmüş olup tümör invazyon derinliği arttıkça ortalama SUVmax değerinin de yükseldiği (p=0.05), tümör boyutu ile ortalama SUVmax değeri arasında negatif bir ilişki olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (p=0.16), primer tümörün lokalizasyonu ile SUV değeri arasında ise korelasyon olmadığı (p=0.39) bildirilmiştir (87).



Şekil 2.6: Özofagus adenokarsinomu hastanın PET BT görüntüleri (AÜTF Göğüs Cerrahisi AD Arşivinden)

PET-BT tek bir seansta anatomik ve metabolik bilginin entegrasyonunu sağlar. Bu sistem tek başına PET görüntülemeye göre daha iyi anatomik lokalizasyon ve daha iyi görüntü kalitesi sağlaması nedeniyle avantajlıdır (86).

Özofagoskopik İnceleme

Özofagus kanseri şüphesi olan tüm hastalarda endoskopik incelemeye gerek vardır ve tanıda altın standarttır. Özofagoskopi endikasyonları; nonkardiyak göğüs ağrısı, inatçı gastroözofageal reflü semptomları, disfaji, odinofaji, tekrarlayan aspirasyon pnömonisi ve patolojik özofagus radyografisi şeklindedir (88).

Endoskopik Ultrasonografi (EUS)

EUS gastrointestinal sistem kanserleri, bronkojenik ve/veya mediastinal kanserlerin tanı ve evrelemesinde kullanılan, tanısal doğruluk oranı yüksek bir yöntemdir (89). Özofagus kanserlerinin, mukozal düzensizliklerin ve barrett epitelinin değerlendirilmesinde değişik endoskopik yöntemler kullanılmaktadır. EUS özofagus kanserli olgularda tümörün invazyon derinliğini göstermede kullanılır. Bu işlem için özellikle radyolojik görüntülemelerde uzak metastaz saptanmayan olgular tercih edilir. Kemoradyoterapi (KRT) sonrası yeniden evrelemede EUS tümör ile ödem, inflamasyon ve fibrozis ayrımını yapamadığı için pek önerilmemektedir. Ancak KRT sonrası radyolojik görüntülemelerde metastaz şüphesi uyandıran LN'larından EUS eşliğinde biyopsi alınmasının doğru evrelemeye katkısı olabilir (90). Özofagusun tüm tabakaları EUS ile ayırt edilebilir ve neoadjuvan tedavi yaklaşımları açısından önemli olan T1, T2, T3 tümör ayrımı yapılabilir (91). Özofagus kanserlerinin lokal T evrelendirmesinde BT, MRG veya PET BT'den üstün bulunmuştur. T evresini belirlemede doğruluk oranı %84 (92), N evrelemesinde doğruluk oranı %77 (88) bulunmuştur.

EUS'un T evresi için doğruluk oranı 1986-2005 yılları arası 43 çalışmanın sonuçlarını gösteren bir meta-analizde %81-92 olarak bildirilmiştir. Bu oran erken evre tümörlerde (T1-T2) %81, ileri evre tümörlerde (T3-T4) %92'dir (93). Özofagus kanserleri T evrelemesinde tanısal doğruluk oranı BT'de %65, PET-BT'de %69 olup EUS'dan düşüktür (94).

Özofagus adenokarsinomları büyük oranda GERH zemininden gelişir. Kronik GERH özofagus distalinde Barrett epiteli ve metaplazi gelişmesinde önemli rol oynar. BÖ tanısında birçok tanı yöntemleri tanımlanmıştır (95).

Standart Endoskopi: Barrett mukozal segment uzunluğu ölçülerek biyopsi alınarak intestinal metaplazi, displazi, karsinom varlığı araştırılmalıdır.

Kromoendoskopi: Basit, kolay ve ucuz bir yöntem olup kimyasal boyalar ile (metilen mavisi, lugol, indigo carmine ve asetik asit) işlem yapılır. Yüksek dereceli displazi ve kanserde boya tutulumu olmazken, non-displastik alanlar boyanma gösterir.

Magnifiye Endoskopi: Mukozada endoskopi işlemi sırasında ileri derecede büyütme yapılarak inceleme imkanı sağlar.

Dar Band Görüntüleme (Narrow Band Imaging) yöntemi: Bu yöntem beyaz ışığı mavi, yeşil ve kırmızı renklere ayrıştırarak mukozal yapılar ve vasküler patern hakkında bilgi verir. Yüzeyel, orta ve derin mukozal kısımlarını inceler.

FIJE (Fuji Intelligent Chromo Endoscopy): Dar band görüntüleme gibi mukozal yüzey ve vasküler patern hakkında bilgi verir.

Spektroskopi: Malign yapı ile normal mukoza ayrımında, dokunun yapısal ve moleküler yapılarını inceler.

Otofloresan endoskopi: Doğal yapılar mavi ışık kullanılarak incelenir. Neoplastik doku veya mukoza mavi renkte görülürken non-displastik doku yeşil görünür.

Optik koherens tomografi: Dokuda yüksek çözünürlükte kesitsel görüntüler elde edilmesini sağlar.

Lazer konfokal mikroskopi: Mukozayı 1000 kere büyüterek hücresel yapılar hakkında bilgi verir. Floresan ajanlar kullanılarak biyopsi almadan ve histolojik inceleme yapmadan in-vivo histoloji imkanı sağlar.

Kapsül endoskopisi: Yeni bir teknik olup biyopsi alma ve histoloji imkanı olmaması dezavantajıdır (95).

2.4.6. Evreleme

Özofagus kanserlerinde evreleme tedavi sürecinin doğru planlanması açısından çok önemlidir. Günümüzde özofagus kanserlerinin evrelemesinde tümör invazyon derinliği (T), lenf nodu (N) ve sistemik metastaz durumuna (M) göre yapılan TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından kanser evrelemesi ilk olarak 1977 yılında yayınlanmış olup en son 1 Ocak 2010 tarihinden itibaren geçerli olmak üzere 7. evreleme sistemi yayınlanmıştır (96).

Union for International Cancer Control (UICC) - AJCC ait yeni 7.TNM evreleme sistemi Dünya Özofagus Birliğinin kanıta dayalı önerilerine dayanmaktadır. AJCC 7.TNM evreleme sisteminde T4; T4a (rezeke edilebilir kanser invazyonu), T4b (anrezektabl kanser invazyonu) olarak alt gruplara ayrılmıştır (97).

Bölgesel LN'ları, periözofageal servikal LN'dan çölyak LN'larına dek uzanabilir. Veriler, metastaz içeren bölgesel pozitif LN'larının sayısının en önemli prognostik faktör olduğunu göstermektedir. Yeni evrelemede pozitif LN sayısına göre N durumu alt gruplara (N1:1-2 LN, N2:3-6 LN, N3: ≥7 LN) ayrılmıştır (18 numaralı istasyon olan ana hepatik nodlar ile 19 numaralı istasyon olan splenik nodlar bölgesel LN'ları olarak kabul edilmemektedir) (97).

Bu evrelemede major değişikliklerden bir diğeri de M sınıflamasında olup uzak metastaz temelinde yeniden tanımlanmıştır (M0:Metastaz yok, M1:Metastaz var). Histolojik grade ve tümör lokalizasyonu evrelemeye dahil edilmiş olup evre gruplamaları tekrar tanımlanarak YHK ve adenokarsinom için ayrı evreleme grupları kullanılmıştır (98).

TNM7 için Özofagus Kanserinde Anatomik Değişkenler

T Evreleme

Özofagus histolojik olarak 4 tabakadan oluşmaktadır ve tümörün evrelemesi bu tabakaların tümör ile invazyonuna bakılarak yapılmaktadır (Tablo 2.5). Özofagus çevresinde plevra, periton, perikard ve diyafragma yer almaktadır. Bu yapılara invaze olmasına rağmen rezektabl olabilir. Aorta ve diğer ana vasküler yapılar, trakeobronşial sistem, vertebra korpusları da yakın komşuluktadır ancak bu yapıları invaze eden kanserler anrezektabl tümörlerdir (97).

Tablo 2.5: T Evrelemesi (98)

T: Primer Tümör
• **Tx** Primer tümörün belirlenememesi/değerlendirilememiş olması
• **T0** Primer tümör bulgusu yok
• **Tis** Yüksek grade displazi
• **T1** Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozayı invaze etmiş
▪ **T1a** Tümör lamina propria ve muskularis mukozayı invaze etmiş
▪ **T1b** Tümör submukozaya invaze
• **T2** Tümörün muskularis propria invazyonu
• **T3** Tümörün adventisya invazyonu
• **T4** Tümör komşu organ ve dokuları invaze
▪ **T4a** Rezektabl tümör: Plevra, perikard, diyafragma invazyonu
▪ **T4b** Anrezektabl tümör: Aort, vertebra ve trakea invazyonu

N Evreleme

Özofagusun lenfatik drenajı intramural ve longitudinaldır. Lenfatik ağı submukozada yoğunlaşmıştır ve lamina propriada lenfatik kanallar vardır. Bu kanallar sayesinde tümörün mukozada sınırlı olduğunda dahi erken lenfatik metastazlarla karşılaşılabilmektedir (96). Yeni evrelemede N durumu bölgesel LN'larının lokalizasyonuna bakılmaksızın sayısına göre tanımlanmıştır (Tablo 2.6). N evrelemesinin doğru değerlendirilebilmesi için örneklenen LN sayısı ve metastatik LN sayısı belirtilmelidir. Dünya çapındaki veriler en uygun lenfadenektominin T sınıflamasına göre yapıldığını ortaya koymuştur. Sağkalımı olabildiğince arttırmak için pT1 hastalarda ortalama 10 LN, pT2'lerde ortalama 20 LN ve pT3 ya da pT4'lerde 30 veya daha fazla LN çıkartılmalıdır (97).

Tablo 2.6: N Evrelemesi (98)

N: Bölgesel Lenf Nodları
• **Nx** Bölgesel LN'larının değerlendirilememiş olması
• **N0** Bölgesel LN metastazı yok
• **N1** 1-2 LN metastazı
• **N2** 3-6 LN metastazı
• **N3** 7 veya daha fazla LN metastazı

M Evreleme

M1a ve M1b alt sınıflaması Mx'i safdışı bırakmıştır. Uzak metastaz basitçe tanımlanarak uzak metastaz yokluğu M0, varlığı M1 olarak tanımlanmıştır (Tablo 2.7) (98).

Tablo 2.7: M Evrelemesi (98)

M: Uzak Metastaz
• **M0** Uzak metastaz yok
• **M1** Uzak metastaz var

TNM7 için Özofagus Kanserinde Anatomik Olmayan Belirleyiciler

Anatomik olmayan önemli tümör özellikleri; histopatolojik hücre tipi (Tablo 2.8), histolojik grade (Tablo 2.9) ve tümör lokalizasyonudur (Şekil 2.7) (98).

Tümörün histopatolojik hücre tipi

Histopatolojik olarak özofagus kanserleri en sık YHK ve adenokarsinom olarak iki şekilde karşımıza çıkmaktadır (Tablo 2.8).

Tablo 2.8: Histopatolojik hücre tipleri

Histopatolojik Hücre Tipi
• Yassı hücreli karsinom
• Adenokarsinom

Tümörün histolojik evresi

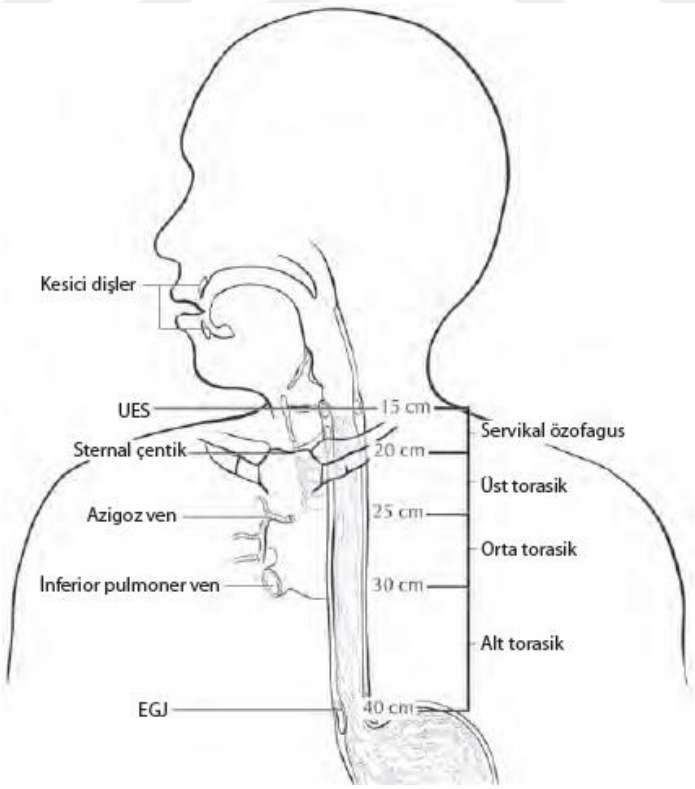
Tümörün histolojik evresi eğer belirlenemiyor ve değerlendirilemiyorsa Gx, iyi diferansiye ise G1, orta diferansiye ise G2, az diferansiye ise G3, andiferansiye ise G4 olarak kabul edilir (Tablo 2.9).

Tablo 2.9: Histolojik evreler (98)

Histolojik Grade	
• **Gx**	Grade belirlenemiyor veya değerlendirilemiyor
• **G1**	İyi diferansiye
• **G2**	Orta diferansiye
• **G3**	Az diferansiye
• **G4**	Andiferansiye

Tümörün lokalizasyonu

7.TNM evreleme sistemi özofagus, ÖGB ve midenin ilk 5 cm'sini kapsayıp kardiyayı invaze eden tümörleri içermektedir. Servikal özofagus ÜDK'den itibaren 15-20 cm (BT'de sternal çentik üzeri), üst torasik özofagus ÜDK'den itibaren 20-25 cm (BT'de sternal çentik ile azigos ven arası), orta torasik özofagus ÜDK'den itibaren 25-30 cm (BT'de azigos ven ile inferior pulmoner ven arası), alt torasik özofagus ÜDK'den itibaren 30-40 cm (BT'de inferior pulmoner venin distali) arası olarak tanımlanmıştır (Şekil 2.7) (97).



Şekil 2.7: Özofagus kanserinin lokalizasyon sınıflaması (97)

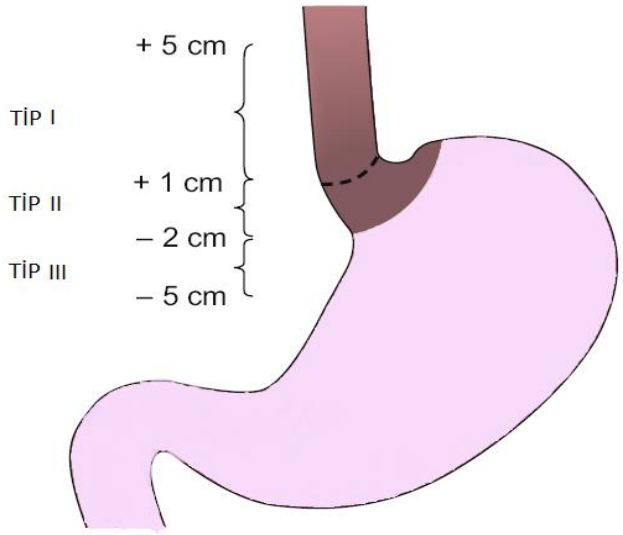
Abdominal özofagus tümörleri, alt torasik özofagus kanserlerine dahil edilir. Tümörün başlangıç noktası alt torasik özofagusta, ÖGB ya da midenin 5 cm'lik proksimalinde yer alıp ÖGB veya özofagusa uzanıyorsa bu özofagusun adenokarsinomları gibi sınıflandırılır (Şekil 2.8) (97).

1998 yılında ÖGB adenokarsinomları için Siewert sınıflaması yayınlandı. Sınıflama esas olarak tümörün topografik özelliklerine dayanmaktadır (30).

Tip 1: ÖGB'nin 1-5 cm üzerinde tümör merkezi olan distal özofagus adenokarsinomlarıdır. Genelde özofagus distalindeki intestinal metaplazi alanlarından köken alır.

Tip 2: Kardiyanın gerçek karsinomu. Kardiyak epitel veya kısa segment intestinal metaplaziden köken alan tümör merkezinin ÖGB'nin 1 cm üstü ve 2 cm altında olduğu gastrik kardiya adenokarsinomlarıdır.

Tip 3: Tümör merkezinin ÖGB'nin 2-5 cm altında olduğu bileşkeyi ve distal özofagusu aşağıdan infiltre eden subkardiyak gastrik karsinomlarıdır.



Şekil 2.8: ÖGB tümörlerinin lokalizasyon sınıflaması

AJCC'nin 7. evreleme kılavuzunda ilk kez ÖGB kanserleri ayrı bir antite olarak değerlendirilmiştir. Önceki evrelemede bu bölge tümörleri özofagus ve mide sınıflaması kullanılarak değerlendirilmekteydi. Bu da farklı evrelemelere yol

açmaktaydı. 7. evreleme sistemi özofagus kanserleri ile birlikte ÖGB kanserleri ve bileşkeye ya da distal özofagusa uzanan 5 cm'lik proksimal gastrik kanserleri de özofagus kanseri sınıflamasına dahil etmektedir (Siewert Tip III) (97).

Evreler

Özofagus Adenokarsinom Evrelemesi

T1N0M0 ve T2N0M0 adenokarsinom için alt grup histolojik grade'e dayanır, G1, G2, G3 ve G4 için alt gruplar vardır (Tablo 2.10) (98).

Tablo 2.10: Adenokarsinom; TNM evreleme grupları (98)

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

Özofagus YHK Evrelemesi

YHK için evreleme grupları Tablo 2.11'de görülmektedir (98).

Tablo 2.11: YHK; TNM evreleme grupları (98)

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

T1N0M0 YHK histolojik grade'e göre G1 ve diğerleri olarak alt gruplara ayrılır. T2N0M0 ve T3N0M0 YHK için ise histolojik grade ve lokalizasyona göre evreleme grupları yapılır.

Gertler ve arkadaşları özofagus kanseri nedeni ile opere edilen 2920 hastayı retrospektif analiz ile 7. evrelemeye göre değerlendirmiş ve uzun dönem sonuçlarını incelemişlerdir. Tümör histolojik tipi ve yaş, özofagus kanserleri için bağımsız prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Grade ve tümör bölgesi gibi eklenen parametreler sağkalımla anlamlı ilişkili bulunmamıştır. Adenokarsinom nedeni ile opere olan hastaların YHK'dan anlamlı olarak daha iyi uzun dönem prognoza sahip olduğu bulunmuştur. Yeni evrelemede sayıya bağlı LN evrelemesi ile eski

evrelemedeki bölgeye bağlı LN evrelemesi arasında yapılan karşılaştırmada metastatik LN sayısının artması kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. T1 tümörlerin alt grupları olan T1a ve T1b arasında prognoz açısından anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bununla beraber evre IIA ve IIB arasında, evre IIIA ve IIIB arasında, evre IIIC ve evre IV arasında sağkalım açısından anlamlı fark izlenmemiştir (99).

Schuhmacher ve arkadaşları yeni evrelemede cerrahi sonuçları konu alan makalelerinde önceki evreleme ile karşılaştırıldığında önemli değişiklikler olduğunu belirtmişlerdir. Özofagus karsinomları için yeni T ve N evrelemesinin daha detaylı olarak alt gruplar tanımladığı, başta adenokarsinom ve YHK olmak üzere prognostik gruplara ayırıp daha hassas ve bireysel prognoz tayinine olanak verdiği vurgulanmıştır. Diğer bir değişiklik özofagusun drene olduğu LN'larının pozitifliğinin çölyak ve boyundaki paraözofageal LN'larını kapsayacak şekilde tümör lokalizasyonuna bakılmaksızın uzak metastaz yerine bölgesel metastaz olarak kabul edilmesidir. Bundan dolayı lenfadenektomi spesmenlerinin 6 veya daha fazla örnekleme içermesi gerekmektedir. En çok tartışmaya yol açan gelişme ise ÖGB adenokarsinomlarının özofagus karsinomları olarak sınıflandırılması olmuştur. Bu sınıflama ile özofagus ve ÖGB karsinomlarının benzer prognoz göstereceğini onaylamaktadır. Yeni evreleme ile ana hedefin prognozun daha iyi belirlenebilmesi ve cerrahın tedaviye etkisini azaltmak olduğu düşünülmektedir. Ayrıca yeni evreleme ile farklı tedavi seçeneklerini karşılaştırmak faydalı olacaktır (100).

Sonuç olarak genel kanı yeni evrelemedeki ekleme ve değişikliklerin özofagus kanserinde bilgiye dayalı ihtiyaca karşılık verdiği, mide kanserine uyum sağladığı, nonanatomik fakat sağkalım üzerine etki eden kanser özelliklerini içerdiği yönündedir. Ayrıca evrelemede daha kişisel değerlendirme sağladığından sağkalımın ve tedavi prosedürlerinin daha efektif karşılaştırılmasına imkan sağlaması beklenmektedir.

2.4.7. Tedavi

Özofagus kanserleri vücutta neredeyse bütün organlara metastaz yapabilir. Özofagusun lenfatik ağın longitudinal seyirli olması, seroza tabakasının olmaması, geç semptom vermesi nedeni ile tanının gecikmesi ileri ölçüde LN metastazına sebep

olmaktadır. Bütün bu kötü prognostik özelliklerinden dolayı bu hastalığın tedavisinde daha olumlu sonuçlara ulaşabilmek için multimodal tedavi rejimleri tartışılmaktadır.

Özofagus kanserinde tedavi seçimi; tümörün evresi, lokalizasyonu, tümör segmentinin uzunluğu, hücre tipi, hastanın genel durumu ve daha önce geçirilmiş gastrointestinal sistem operasyonları değerlendirilerek medikal onkolog, radyasyon onkoloğu, göğüs cerrahı, radyolog, patolog, gastroenterolog ve nükleer tıp uzmanlarının olduğu bir ekip tarafından multidisipliner yaklaşımla planlanmalıdır (24).

Preoperatif muayene ve değerlendirme bazen tek başına tedavi seçiminde yol göstericidir. Tümör lokalizasyonu özellikle cerrahi tedavi tercihinde çok önemlidir. Özofagus alt 1/3 tümörler genelde rezektabl iken servikal kısım tümörlerinde rezektabilite şansı azalır. Erken T lezyonlu hastalar cerrahi için uygun iken invazyon ve metastaz cerrahi dışı tedavilerin tercih edilmesini gerektirebilir. Öte yandan boyut olarak büyük olan tümörlerin invazyon ihtimali yüksektir. Hastanın yaşı, ek hastalıklarının varlığı, genel durumu da tedavi seçimini etkileyen diğer önemli faktörlerdir. İleri yaş hastalar özofajektomi sonrası artan morbidite nedeni ile bazı cerrahlar tarafından rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilse de yaş tek başına kriter olarak kabul edilmemelidir. İleri yaş gibi komorbid hastalıklar da postoperatif komplikasyon ve mortalite oranı artışına neden olduğundan rölatif kontrendikasyon oluşturur (101).

Cerrahi tedavide temel prensip yeterli genişlikte rezeksiyon ve LN diseksiyonu uygulanarak hasta için en uygun yöntemler ile rekonstrüksiyon yapılmasıdır. Lezyonun boyu, derinliği ve kitlenin total büyüklüğü tedavi seçiminde kritik öneme sahiptir.

Özofagus Kanseri Cerrahisinde Uygulanan Operasyonlar:

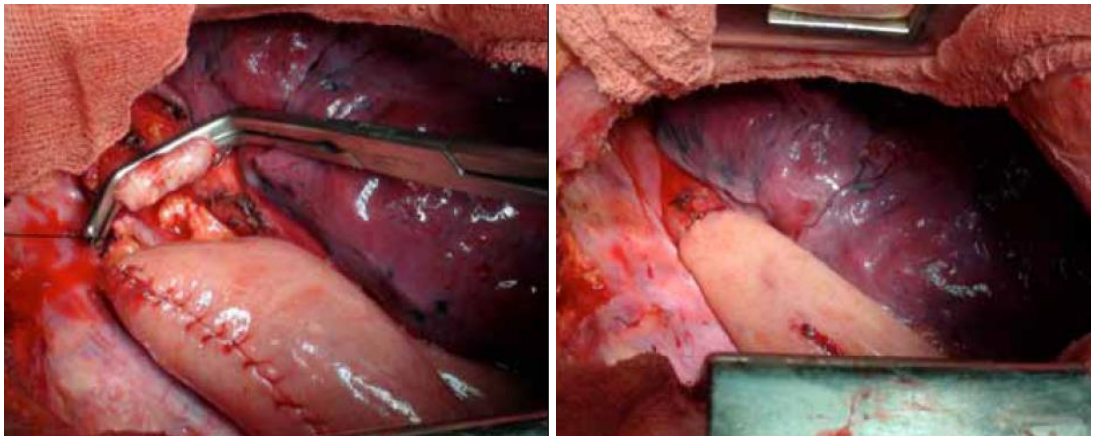
1. Transhiatal özofajektomi: İlk defa 1913'de Denk tarafından tanımlanmış olup (102) servikal, torasik, ÖGB kanserlerinde uygulanabilir (103). Bu yaklaşım laparotomi ile torasik özofagus alt kısımdan hiatus aracılığı ile yukarda servikal

insizyon ile künt şekilde diseke edilerek anastomozun en sık tüpleştirilmiş mide ile yapıldığı yaklaşımdır. Transhiatal özofajektominin en uygun olduğu hastalar total faringolaringoözofajektomi gerektiren proksimal bölge ve inferior pulmoner ven seviyesinin altındaki lezyonlardır**.** Median laparotomi ile yapıldığından batın mükemmel bir görüş açısıyla değerlendirilir ve toraks açılmadığından özellikle kronik obstruktif akciğer hastalığı olan kötü pulmoner fonksiyonlu olgularda ciddi avantaj sağlar. Torasik diseksiyonun görülmeden yapılması nedeni ile mediastinal organlarda hasar oluşabilmesi ve tam bir torasik LN diseksiyonu yapılamaması dezavantajlarıdır. Ayrıca mediastinal diseksiyon sırasında trakeobronşial sistem, aort veya azigos yaralanma ihtimalinin yüksek olduğu özofagus orta ve distal bölgedeki büyük tümörlerde kontrendikedir (103).

Torasik özofagus ve plevra, bölgesel LN'ları, perikard, azigos ven, duktus torasikus ve diyafragmatik krus gibi çevre dokuların ekstended veya radikal en-blok rezeksiyonun planlandığı, perioperatif değerlendirmede tümör ile hava yolu ve mediastinal vasküler yapılar arasında net sınır ayrımının yapılamadığı, daha önce radikal mediastinal radyasyon tedavisi ve özofagus perforasyonu öyküsü olan mediastinal fibrozisten şüphelenildiği olgular, teknik nedenler ile intratorasik anastomoz gereken ve pulmoner hastalık nedeni ile akciğer biyopsisine ihtiyaç duyulan olgular transtorasik özofajektomi endikasyonları arasında sıralanabilir (104).

2. Ivor Lewis (transtorasik) özofajektomi: Bu yaklaşım tipik olarak orta ve 1/3 alt özofagus yerleşimli tümörlerde median laparotomi, sağ torakotomi, subtotal özofajektomi ve intratorasik özofagogastrik anastomozdan oluşur (Şekil 2.9). Bu yaklaşımda torasik özofagus direkt görülerek geniş LN diseksiyonu yapılabilir. En önemli dezavantajları ise proksimal özofagusa uzanan lezyonlarda histolojik negatif cerrahi sınır elde edilememesi ve %3-20 oranında safra reflüsü gelişebilme riskidir (105,106).

Distal özofagus ve kardiya tümörlerinde tümöral gelişme sınırları ve skip metastazlarının kesin olarak belirlenemediği ya da proksimalde skip metastazların tespit edildiği durumlarda laparotomi + sağ torakotomi veya orta 1/3 özofagus tümörlerinde olduğu gibi sağ torakotomi + laparotomi + sol servikal girişimi tercih etmek daha güvenli olacaktır (16).



Şekil 2.9: Ivor-Lewis prosedüründe azigos ven seviyesinde intratorasik özofagogastrik anastomozun intraoperatif görüntüleri (AÜTF Göğüs Cerrahisi AD Arşivinden)

3. Mc Keown prosedürü: Ivor-Lewis ameliyatının modifikasyonu olup üç evreli bir ameliyattır. Servikal bölgeden yapılan üçüncü insizyon ile total veya totale yakın özofajektomiyi takiben servikal bölgede özofagogastrik anastomoz yapılır. Çoğu cerrah bu yaklaşımı orta ve üst özofagus bölgesindeki lezyonlarda tercih etse de bu yaklaşım özofagusun herhangi bir lokalizasyonundaki tümörleri için uygulanabilir (103).

4. Sol transtorasik yaklaşım: 1/3 distal özofagus veya ÖGB tümörleri için geliştirilmiş olup alt mediasten, diyafragmatik hiatus ve üst abdomen için mükemmel ekspojür sağlar. Bu yaklaşımın en büyük avantajı tek bir insizyon ile özofagus rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu yapılabilmesidir. Ancak arkus aorta daha proksimale yerleşmiş tümörlerin en-blok diseksiyonunu sınırlayabilir ve güvenli bir anastomoz oluşturulmasını engelleyebilir (103).

5. Sol torakoabdominal yaklaşım: Ivor Lewis özofajektomiye alternatif olarak sol torakoabdominal insizyon ile özofajektomi ve sol hemitoraksta özofagogastrik anastomoz olarak geliştirilmiştir. Sol torakoabdominal insizyon üst abdominal görüşün iyi olduğu ve ÖGB tümörlerinde uygulanan bir yaklaşım olup tek insizyon kullanılması avantajdır. Aortik ark nedeni ile proksimal özofagus kenarının

sınırlandırılması ve postoperatif reflü gibi yüksek oranda komplikasyon görülmesi önemli dezavantajlarıdır (103).

6. Minimal invaziv özofajektomi: Özofajektomi sonrası mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacı ile son yıllarda birçok merkez minimal invaziv özofajektomi tekniklerini kullanmaya başlamıştır.

A) Minimal İnvaziv Ivor-Lewis Özofajektomisi: Laparoskopik ve torakoskopik olmak üzere iki aşamalı tekniktir. Laparoskopi aşamasında midenin serbestleştirilip tüp haline getirilmesi ve ardından torakoskopi aşamasında özofagus serbestleştirilerek midenin toraks içine çekilip rezeksiyon ve anastomozun yapıldığı tekniktir (107).

B) Laparoskopik Transhiatal Özofajektomi: Laparoskopik olarak midenin serbestleştirilip tüp haline getirilmesi ve özofagusun transhiatal mobilizasyonunu takiben servikal insizyon ile servikal özofagusun mobilize edilerek özofageal spesmenin çıkarılması ve midenin yukarı çekilip özofagogastrik anastomozun yapıldığı tekniktir (107).

C) Servikal Anastomozlu Torakoskopik ve Laparoskopik Özofajektomi: Üç aşamalı ameliyat olup ilk olarak minimal invaziv Ivor-Lewis özofajektomide olduğu gibi sol lateral dekübit pozisyonda torasik özofagus serbestleştirilmesi ardından supin pozisyonda yine Ivor-Lewis özofajektomide olduğu gibi laparoskopik olarak midenin serbestleştirilmesi ve servikal insizyon ile minimal transhiatal yaklaşımda olduğu gibi midenin yukarı çekilerek rezeksiyon ve anastomozun yapıldığı tekniktir (107).

7. Robotik cerrahi: Son yıllarda özofagus cerrahisinde daha sık kullanılmaya başlanmış olup en önemli katkısı üç boyutlu görüntü eşliğinde cerrahın hareketlerinin çok rahat olmasıdır.

Park ve arkadaşlarının yapmış olduğu robotik ve torakoskopik cerrahinin karşılaştırıldığı 105 olguluk çalışmada robotik cerrahi uygulanan hastalar ile torakoskopik cerrahi uygulanan hastalar arasında; operasyon süresi, intraoperatif kanama, komplet rezeksiyon oranları, majör komplikasyon oranları, 5 yıllık lokal

nüks ve sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Robotik cerrahi uygulanan hastalarda vokal kord paralizisi anlamlı olarak daha az görülmüştür. Yine robotik cerrahi uygulanan olgularda diseke edilen LN sayısı torakoskopik cerrahi uygulanan hastalara göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Robotik cerrahi ile tek akciğer ile ventilasyon süresinin daha uzun olması ve buna bağlı postoperatif solunumsal komplikasyon riskinin artabilmesi ve robotik cerrahinin yüksek maliyetli olması dezavantajları olarak görülmüştür (108).

Özofagus kanserlerinde standart tedavi modeli ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Teorik olarak neoadjuvan tedavi ile mikrometastazların erken tedavisi, cerrahi rezeksiyon öncesi tümörün küçültülerek rezektabilitenin artması ve downstaging hedeflenmektedir. Bu nedenle tedaviye tek başına veya kombine RT ve KT eklenmesinin etkisi birçok çalışmada ve meta-analizde test edilmiştir (109).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzunda özofagus ve ÖGB kanserlerine tedavi yaklaşımı şu şekilde değerlendirilmiştir (110).

YHK

Tablo 2.12: YHK'larda tedavi yaklaşımı (110)

pTis	➢ **Endoskopik tedavi (tercihen)** • Endoskopik rezeksiyon • Ablasyon • Endoskopik rezeksiyonu takiben ablasyon **veya** ➢ **Özofajektomi**
pT1a	➢ **Endoskopik tedavi (tercihen)** • Endoskopik rezeksiyon • Endoskopik rezeksiyonu takiben ablasyon **veya** ➢ **Özofajektomi**
pT1b, N0	➢ **Özofajektomi**
cT1b,N+ cT2-T4a, N0-N+	➢ **Preoperatif KRT** (Servikal özofagus lokalizasyonlu tümörler dışında) **(RT:41.4-50.4 Gy+Eş zamanlı KT)** **veya** ➢ **Definitif KRT** (Cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalar) (Servikal özofagus lokalizasyonlu tümörler için öneri) **(RT:50-50.4 Gy+ Eş zamanlı KT)** **veya** ➢ **Özofajektomi** (servikal özofagus lokalizasyonu dışında) (T1b-T2 düşük riskli lezyon: <2 cm, iyi diferansiye)
cT4b	➢ **Definitif KRT (RT:50-50.4 Gy+ Eş zamanlı KT)** ➢ **Trakea, kalp ve büyük damar invazyonunda sadece KT**

Tablo 2.13: YHK'larda preoperatif KRT veya definitif KRT uygulanan hastalarda takip ve tedavi yaklaşımı (110)

	Kontrol	Sonuç	Tedavi Yönetimi
Preoperatif KRT	•Kontrastlı toraks-abdomen BT (PET BT'si olan hastalarda gerekli değil) •PET BT veya PET (preoperatif tedaviden 5-6 hafta sonra) •Üst GİS endoskopisi ve biyopsi (Cerrahi yapılacak hastalarda biyopsi opsiyonel)	Hastalık yok	•Özofajektomi **veya** •Takip (Endoskopi ve biyopsi şartı ile)
		Persistan lokal hastalık	•Özofajektomi (tercihen) **veya** •Palyatif tedavi (Cerrahiyi kabul etmeyen veya cerrahiye uygun olmayan hastalar)
		Anrezektabl **veya** Metastatik hastalık	•Palyatif tedavi
Definitif KRT	•Kontrastlı toraks-abdomen BT (PET BT'si olan hastalarda gerekli değil) •PET BT veya PET (preoperatif tedaviyi 5-6 haftadan uzun süre geçmiş ise) •Üst GİS endoskopisi ve biyopsi	Hastalık yok	•Takip (Endoskopi ve biyopsi şartı ile)
		Persistan lokal hastalık	•Özofajektomi **veya** •Palyatif tedavi
		Yeni metastatik hastalık	•Palyatif tedavi

Tablo 2.14: YHK'larda preoperatif KRT almamış hastaların cerrahi sonrası takip ve tedavi yaklaşımı (110)

R0	•Takip (nodal hastalık negatif veya pozitif)
R1	•KRT
R2	•KRT **veya** • Palyatif tedavi

Tablo 2.15: YHK'larda preoperatif KRT almış hastaların cerrahi sonrası takip ve tedavi yaklaşımı (110)

R0	•Takip (nodal hastalık negatif veya pozitif)
R1	•Progresyon gösterene kadar izlem **veya** • Palyatif tedavi
R2	

Adenokarsinom

Tablo 2.16: Adenokarsinomlarda tedavi yaklaşımı (110)

pTis	➢ **Endoskopik tedaviler (tercihen)** • Endoskopik mukozal rezeksiyon • Ablasyon • Endoskopik rezeksiyonu takiben ablasyon **veya** ➢ **Özofajektomi**
pT1a	➢ **Endoskopik tedaviler (tercihen)** • Endoskopik rezeksiyon • Endoskopik rezeksiyonu takiben ablasyon **veya** ➢ **Özofajektomi**
Yüzeyel pT1b	➢ **Endoskopik rezeksiyonu takiben ablasyon** **veya** ➢ **Özofajektomi**
pT1b, N0	➢ **Özofajektomi**
cT1b,N+ **cT2-T4a, N0-N+**	➢ **Preoperatif KRT (tercihen) (RT:41.4-50.4 Gy+ Eş zamanlı KT)** **veya** ➢ **Definitif KRT** (Cerrahiyi kabul etmeyen hastalar için) **(RT:50-50.4 Gy + Eş zamanlı KT)** **veya** ➢ **Özofajektomi** (T1b-T2 düşük riskli lezyon: <2 cm, iyi diferansiye) ➢ **Perioperatif KT ve sonrasında Özofajektomi** ➢ **Preoperatif KT ve sonrasında Özofajektomi**
cT4b	➢ **Definitif KRT (RT:50-50.4 Gy + Eş zamanlı KT)**

Tablo 2.17: Adenokarsinomlarda preoperatif KRT veya definitif KRT uygulanan hastalarda takip ve tedavi yaklaşımı (110)

	Kontrol	Sonuç	Karar
Preoperatif KRT	•Kontrastlı toraks-abdomen BT (PET BT'si olan hastalarda gerekli değil) •PET BT veya PET (preoperatif tedaviyi 5-6 haftadan uzun süre geçmiş ise) •Üst GİS endoskopisi ve biyopsi (Cerrahi yapılacak hastalarda biyopsi opsiyonel)	Hastalık yok	•Özofajektomi (tercihen) **veya** •Takip (Endoskopi ve biyopsi şartı ile)
		Persistan lokal hastalık	•Özofajektomi (tercihen) **veya** •Palyatif tedavi
		Anrezektabl veya Metastatik hastalık	•Palyatif tedavi
Definitif KRT	•Kontrastlı toraks-abdomen BT (PET BT'si olan hastalarda gerekli değil) •PET BT veya PET (preoperatif tedaviyi 5-6 haftadan uzun süre geçmiş ise) •Üst GİS endoskopisi ve biyopsi	Hastalık yok	•Takip (Endoskopi ve biyopsi şartı ile)
		Persistan lokal hastalık	•Özofajektomi **veya** •Palyatif tedavi
		Yeni metastatik hastalık	•Palyatif tedavi

Tablo 2.18: Adenokarsinomlarda preoperatif KRT veya KT tedavisi almamış hastaların cerrahi sonrası takip ve tedavi yaklaşımı (110)

R0, N0	pTis ve pT1	•Takip
	pT2	•Takip •KRT (sadece seçilmiş hastalarda)
	pT3 ve pT4a	•Takip •KRT
R0, N+	pTis, pT1, pT2, pT3, pT4a	•KRT
R1		•KRT
R2		•KRT veya •Palyatif tedavi

Tablo 2.19: Adenokarsinomlarda preoperatif KRT veya KT tedavisi almış hastaların cerrahi sonrası takip ve tedavi yaklaşımı (110)

R0	**N0**	•Progresyon gösterene kadar takip •KT
	N+	•Progresyon gösterene kadar takip •KRT •KT
R1		•Progresyon gösterene kadar takip •KRT
R2		•KRT •Palyatif tedavi

Cerrahi Tedavi Prensipleri

Küratif cerrahi planlanan tüm hastalara klinik evreleme BT (toraks-abdomen), PET (PET-BT tercihen) ve EUS ile yapılmalıdır ve tedaviye başlanmadan önce tüm hastalar özofagus cerrahı tarafından rezeksiyon açısından değerlendirilmelidir (110).

Servikal ve servikotorasik özofageal kanserler krikofarengeustan itibaren 5 cm'e kadar mesafede ise definitif KRT ile tedavi edilmelidir (110).

Rezektabl özofagus ve ÖGB kanserlerinde T1a tümörlerde EMR ve ablasyon veya deneyimli merkezlerde özofajektomi, submukoza veya daha derine invaze T1b tümörler özofajektomi ile tedavi edilir. T1-T3 tümörler bölgesel LN pozitif olsa dahi rezeke edilebilirler. Büyük ve multiistasyon LN pozitifliği cerrahi açıdan rölatif kontrendikasyon olup hastanın yaşı ve performansı göz önünde bulundurulmalıdır. Perikard, plevra, diyafragma invazyonu olan T4a tümörlerde rezeksiyon yapılabilir (110).

Kalp, büyük damar, trakea veya komşu organ (karaciğer, pankreas, dalak, akciğer) invazyonu varsa rezeksiyon yapılmaz. ÖGB kanserlerinde supraklavikular LN metastazı varsa veya bölgesel olmayan LN da dahil uzak metastaz varlığında cerrahi düşünülmez (110).

Özofagus ve ÖGB adenokarsinomlarında kabul edilen cerrahi yaklaşımlar:

- Ivor Lewis özofagogastrektomi (Laparotomi ve sağ torakotomi)

- McKeown özofagogastrektomi (sağ torakotomi, laparotomi, servikal anastomoz)
- Minimal invaziv Ivor Lewis özofagogastrektomi (laparoskopi, sınırlı sağ torakotomi)
- Minimal invaziv McKeown özofagogastrektomi (sağ torakoskopi, sınırlı laparotomi/ laparoskopi, servikal anastomoz)
- Transhiatal özofagogastrektomi (laparotomi, servikal anastomoz)
- Robotik minimal invaziv özofagogastrektomi
- Sol transtorasik veya torakoabdominal yaklaşımla boyun veya toraks içinde anastomoz

Kabul edilebilir LN diseksiyonu:

- Standart LN diseksiyonu
- Genişletilmiş LN diseksiyonu (En-blok)

Ameliyat öncesi KRT almamış hastalarda minimum 15 LN çıkarılmalıdır. KRT sonrası çıkarılması gereken LN sayısı bilinmemekle birlikte KRT almamış hastalarda olduğu gibi aynı sayıda LN çıkarılması önerilmektedir (111).

Definitif KRT sonrası uzak metastaz olmadan rezektabl lokal tümör gelişen olgularda kurtarma özofajektomisi önerilebilir (112).

Rezeke edilebilir tümörü olan hastalar deneyimli cerrah ve endoskopistlerin olduğu özofajektomi, EMR ve diğer ablatif tedavilerin uygulanabileceği yüksek hasta hacimli merkezlere yönlendirilmelidirler (113).

HER2/Neu Overekspresyonunun Değerlendirilmesi

NCCN kılavuzunda özofagus ve ÖGB kanserlerinde trastuzumab tedavisi planlanan inoperabl, rekürren veya metastatik adenokarsinomlarında HER2-neu overekspresyonunun FISH ya da diğer in-situ hibridizasyon metodları ile gösterilmesi önerilmektedir (110).

HER2 geni ve/veya HER2 protein ekspresyonu gastrik ve ÖGB adenokarsinomlarında bulunur (114). HER2-neu amplifikasyonu ve overekspresyonu

özofagus adenokarsinomlarında (%15-30) YHK'lara (%5-13) göre daha sık görülür (115-117). ÖGB kanserlerinde HER2-neu overekspresyonu görülme oranı %2-45 arasında olup geniş bir aralıkta değişebilmektedir (118). İleri evre mide kanserli hastalarda KT'ye trastuzumab eklenmesini inceleyen ToGA çalışmasında HER2 pozitiflik oranı ÖGB kanserleri için %33, gastrik kanserlerde %21 olarak bulunmuştur (119).

Meme kanserlerinin aksine HER2-neu overekspresyonunun özofagus kanserlerinde prognozu çok iyi bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda HER2-neu pozitifliği tümör invazyonu ve LN metastazı ile ilişkili olup kötü prognoz belirtecidir (118). Özofagus kanserlerinde HER2-neu overekspresyonu YHK'da daha belirgin olmak üzere sağkalım üzerine kötü prognostik faktördür (115).

İHK yöntemi HER2 overekspresyonunu göstermede yaygın kullanılan primer yöntemdir. İHK yöntemi ile immunoreaktif tümör hücrelerinin membranlarının boyanma alanı ve yoğunluğu 0 ile 3+ arasında skorlandırılmaktadır (Tablo 2.20). FISH yöntemi ise İHK yöntem ile şüpheli gelen sonuçların doğrulanmasında kullanılır. FISH yönteminin sonuçları HER2 gen ekspresyonunun kromozom 17 sentromerine (CEP17) oranlanması (HER2:CEP17) ile elde edilmektedir. FISH yönteminde en az 20 kanser hücresi içinde sayılan nükleuslar incelenerek değerlendirilmelidir (110).

Tablo 2.20: Gastrik ve ÖGB kanserlerinde HER2-neu ekspresyon skorlamasında İHK kriterleri (110)

SKOR	**İHK** **Cerrahi spesmende ekspresyon paterni**	**İHK** **Biyopsi spesmeninde ekspresyon paterni**	**HER2-neu overekspresyonunun değerlendirilmesi**
0	• Reaktivite yok • Kanser hücrelerinin %10'dan daha azında membranöz reaktivite	• Reaktivite yok • Herhangi bir tümör hücresinde membranöz reaktivite yok	Negatif
1+	• Kanser hücrelerinin %10 ve daha fazlasında zayıf veya zor seçilebilen membranöz reaktivite	• Kanser hücre kümelerinde pozitiflik yüzdesine bakılmaksızın zayıf veya zor seçilebilen membranöz reaktivite	Negatif
2+	• Kanser hücrelerinin %10 ve daha fazlasında, zayıf veya orta şiddette, komplet, bazolateral veya lateral membranöz reaktivite	• Kanser hücre kümelerinde yüzdesine bakılmaksızın zayıf veya orta şiddette, komplet, bazolateral veya lateral membranöz reaktivite	Belirsiz
3+	• Kanser hücrelerinin %10 ve daha fazlasında, kuvvetli, komplet, bazolateral veya lateral membranöz reaktivite	• Kanser hücre kümelerinde 5 veya daha fazla kanser hücresinde kuvvetli, komplet, bazolateral veya lateral membranöz reaktivite	Pozitif

American Society of Clinical Oncology (ASCO) verilerine göre meme kanserlerinde invaziv tümör hücrelerinin %30'dan fazlasında HER2 overekspresyonu gösterilebilmektedir. Ancak meme ve gastrik kanserler arasında HER2 pozitifliği açısından iki önemli fark bulunmaktadır. Gastrik kanserlerde tümör heterojenitesi daha fazla ve kanser hücreleri bazolateral boyanma paternine sahiptir. Bu skorlama sisteminin gastrik kanserli hastalara uygulanması nedeni ile anti-HER2 tedavisine aday olacak hastalar HER2 pozitif olmasına rağmen negatif olarak değerlendirilebilmektedir (120,121). İki farklı serideki sonuçlara göre meme kanseri için kullanılan HER2 skorlama sisteminin gastrik kanserlerde kullanıldığında %5.4 oranında pozitif bulunurken ToGA skorlaması ile yapılan değerlendirmede %11 oranında pozitif bulunmuştur (122,123).

Günümüzde tanı anında metastatik ÖGB adenokarsinomlu hastalara HER2 testinin yapılması önerilmektedir. Kılavuzlar HER2 pozitifliğini öncelikle ToGA çalışmasındaki modifiye skorlama sistemi temel alınarak İHK ile değerlendirilmesini önermektedir. Skor 0 veya 1+ ise HER2 ekspresyonu açısından sonuç negatif olarak kabul edilmektedir. Skor 2+ ise şüpheli olarak değerlendirilerek FISH ile doğrulanması veya diğer in-situ hibridizasyon tekniklerin kullanılmasını hatta bazı merkezler ikisinin de aynı anda yapılmasını önermektedir (110).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Şubat 2002-Aralık 2015 tarihleri arasında özofagus ve ÖGB adenokarsinomu nedeni ile cerrahi rezeksiyon uygulanan 70 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Hastalar için AÜTF etik kurulundan onay alındı.

Tüm hastalar nihai patoloji sonuçları baz alınarak UICC-AJCC 7. TNM evreleme sistemine göre yeniden evrelendirildi.

Bizim çalışmamızda HER2 durumu rezeksiyon materyallerinin parafin bloklarından hazırlanan doku kesitleri üzerinde değerlendirildi. İHK'sal olarak tümör içeren bloklarda c-erb-B2 boyalı kesitler AÜTF Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda aynı öğretim üyesi patolog tarafından incelendi. HER2 durumları ÖGB ve mide kanserlerindeki ToGA sınıflandırma cetveli baz alınarak skorlandırıldı. ToGA skoru 0 ve 1+ olan olgular negatif, 3+ olgular ise pozitif olarak kabul edildi. ToGA skoru 2+ olarak düşünülen tüm olgulara silver in-situ hybridization (SISH) incelemesi yapıldı. HER2'nin CEP17'ye sinyal oranı 2.0 veya fazla olduğunda gen amplifikasyonu olarak kaydedildi.

HER2 durumuna göre hastalar pozitif ve negatif olmak üzere 2 gruba ayrılarak yaş, cinsiyet, histolojik grade, tümör invazyon derinliği (T), bölgesel LN tutulumu (N), lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon, patolojik evre, komplet rezektabilite ve sağkalım durumuna göre karşılaştırmalı olarak incelendi.

İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenler gruplar arasında Student's t testi ile incelendi. Kategorik verilerin değerlendirilmesi Ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testi ile sağkalım

değerlendirmesi ise Kaplan-Meier analizi ve Log Rank testi ile gerçekleştirildi. İstatistiksel analizlerde $p<0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Özofagus ve ÖGB adenokarsinomu tanısı ile Şubat 2002-Aralık 2015 tarihleri arasında opere edilen 70 hastanın rezeksiyon materyallerinde İHK'sal çalışma yapıldı. ToGA skorlaması ile değerlendirilen olguların 33'ü 0, 14'ü 1+ olarak değerlendirilerek toplam 47 hasta HER2 negatif kabul edildi. ToGA skoru 3+ olarak değerlendirilen 12 hasta HER2 pozitif olarak kabul edildi. ToGA skoru 2+ olan 11 hastaya SISH incelemesi yapıldı. HER2'nin CEP17'ye sinyal oranı 2.0 veya daha fazla olduğu 3 hasta gen amplifikasyonu olarak kaydedilerek HER2 pozitif kabul edildi.

Hastaların 62'si (%88.6) erkek, 8'i (%11.4) kadın olup yaşları 28 ile 81 arasında değişmektedir (ort: 59.3).

Hastalardaki semptomlar sıklık sırası ile yutma güçlüğü n:57 (%81.4), kilo kaybı n:17 (%24.3), epigastrik ağrı n:12 (%17.1), bulantı, kusma, reflü, halsizlik, iştahsızlık iken sadece 1 hasta (%1.4) asemptomatik idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hastaların şikayetleri

Şikayet	**Hasta sayısı (%)**
Yutma güçlüğü	57 (81.4)
Kilo kaybı	17 (24.3)
Epigastrik ağrı	12 (17.1)
Diğer (bulantı, kusma, reflü, halsizlik, iştahsızlık)	11 (15.7)
Asemptomatik	1 (1.4)

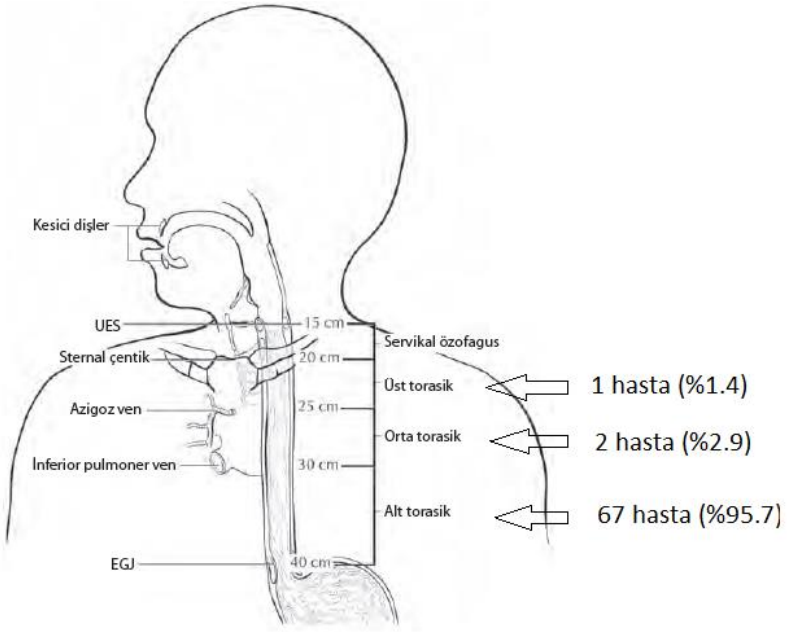
Adenokarsinom tanısı ile opere edilen hastaların 37'sinde (%52.9) ek hastalık yoktu. Hastalarda en sık eşlik eden hastalıklar hipertansiyon n:19 (%27.1) ve diyabet n:15 (%21.4) idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Eşlik eden hastalıklar

Ek hastalıklar	**Hasta sayısı (%)**
Yok	37 (52.9)
Hipertansiyon	19 (27.1)
DM	15 (21.4)
Aterosklerotik Kalp Hastalığı	8 (11.4)
KOAH	3 (4.3)
Hipotiroidi	2 (2.9)
Kronik Atriyal Fibrilasyon	1 (1.4)
Glokom	1 (1.4)
Kronik Myeloid Lösemi	1 (1.4)

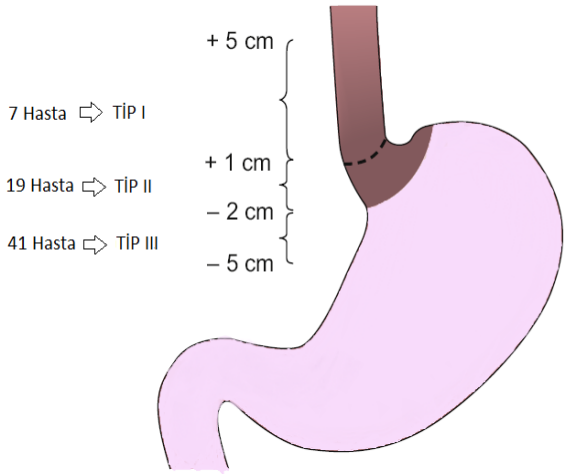
Bütün hastalar preoperatif rutin tam kan ve biyokimyasal incelemeler, solunum fonksiyon testi, endoskopi, kranial ve torakoabdominopelvik BT ile değerlendirildi. Evreleme amacı ile 19 hasta EUS, 16 hasta PET-BT ile tetkik edildi.

Hastalar tümör lokalizasyonu açısından incelendiğinde 67 (%95.7) hastada 1/3 alt özofagus ve ÖGB, 2 (%2.9) hastada 1/3 orta özofagus, 1 (%1.4) hastada 1/3 üst özofagus yerleşimli idi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Hastaların tümör lokalizasyonları

Tümör yerleşiminin özofagus alt 1/3 ve ÖGB olduğu 67 (%95.7) hastada tümör lokalizasyonları Siewert sınıflamasına göre incelendiğinde 41 (%58.6) hasta Siewert tip III, 19 (%27.1) hasta Siewert tip II, 7 (%10) hasta da Siewert tip I şeklinde değerlendirildi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Siewert sınıflamasına göre hastalardaki tümör lokalizasyonları

Hastaların 32'sine (%45.7) sol torakofrenotomi, 31'ine (%44.3) Ivor-Lewis prosedürü, 6'sına (%8.6) sağ torakotomi+laparotomi+servikal eksplorasyon ile girişim uygulandı. Bir (%1.4) hastada sadece laparotomi uygulanarak rezeksiyon yapıldı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Cerrahi yaklaşımlar ve hasta sayıları

Cerrahi rezeksiyon	Hasta sayısı (%)
Sol Torakofrenotomi	32 (45.7)
Ivor-Lewis prosedürü	31 (44.3)
3 evreli cerrahi (McKeown)	6 (8.6)
Laparotomi	1 (1.4)

Hastaların 45'inde (%64.3) postoperatif komplikasyon izlenmedi. Postoperatif en sık karşılaşılan komplikasyon yara yeri enfeksiyonu n:9 (%12.8) ve pnömoni n:7 (%10) oldu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Postoperatif komplikasyonlar

Postoperatif Komplikasyonlar	**Hasta Sayısı (%)**
Komplikasyon Yok	45 (64.3)
Yara Yeri Enfeksiyonu	9 (12.8)
Pnömoni	7 (10)
Anastomoz Kaçağı	5 (7.1)
Sepsis	3 (4.3)
Atelektazi	2 (2.9)
Miyokard İnfarktüsü	1 (1.4)
Atriyal Fibrilasyon	1 (1.4)
Postoperatif Yüksek Drenaj (Retorakotomi)	1 (1.4)
Akut Böbrek Yetmezliği	1 (1.4)
Ampiyem	1 (1.4)
Vokal Kord Paralizisi	1 (1.4)

Hastane içi mortalite 2 (%2.9) hastada izlendi. Bir (%1.4) hasta 21. gün, 1 (%1.4) hasta ise 37. gün anastomoz kaçağına sekonder gelişen sepsis nedeni ile kaybedildi. Postoperatif ortalama 13.1 günde (7 - 66 gün) hastalar taburcu edildi.

Hastaların 7'sine (%10) neoadjuvan KT verilirken 2 (%2.9) hastaya neoadjuvan KRT verildi. Hastaların 14'üne (%20) adjuvan KRT, 15'ine (%21.4) adjuvan KT, 1 (%1.4) hastaya adjuvan RT verildi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Hastaların demografik özellikleri, tümör lokalizasyonları, cerrahi rezeksiyon tipi, TN durumu, evreleri, ToGA skoru, onkolojik tedavi, takip süresi, sağ/ex durumu

No	Cinsiyet	Yaş	Lokalizasyon	Operasyon	TN	Evre	ToGA/HER2	Onkolojik tedavi	Takip (ay)	Sağ/Ex
1	E	78	5	T	T3N2	IIIB	3+ / +	-	1	EX
2	E	73	5	T	T3N1	IIIA	3+ / +	-	4	EX
3	E	53	4	IL	T3N1	IIIA	0 / -	-	19	SAĞ
4	E	67	5	T	T3N1	IIIA	0 / -	Adj KT	9	EX
5	E	64	4	IL	T3N1	IIIA	1+ / -	Adj KT	47	EX
6	E	58	3	T	T1N0	IA	0 / -	Adj KRT	84	SAĞ
7	E	52	1	MK	T3N1	IIIA	0 / -	-	1	EX
8	E	69	5	IL	T2N0	IB	0 / -	Neoadj KRT, Adj KT	10	EX
9	E	77	4	IL	T3N2	IIIB	0 / -	Adj RT	13	EX
10	K	79	4	IL	T3N1	IIIA	1+ / -	-	9	SAĞ
11	E	65	4	IL	T3N2	IIIB	1+ / -	Adj KRT	27	EX
12	E	58	5	IL	T3N2	IIIB	1+ / -	Adj KRT	15	EX
13	K	58	4	T	T1N0	IA	1+ / -	-	64	SAĞ
14	E	57	4	IL	T3N0	IIB	0 / -	-	40	EX
15	E	66	5	IL	T3N1	IIIA	1+ / -	Neoadj KT, Adj KT	17	SAĞ
16	E	68	3	IL	T3N0	IIB	3+ / +	-	78	SAĞ
17	E	75	5	T	T3N1	IIIA	2+ / -	-		
18	K	77	5	T	T2N0	IB	3+ / +	-	44	SAĞ
19	E	60	5	T	T1N0	IA	3+ / +	Adj KRT	33	EX
20	K	77	3	IL	T3N0	IIB	0 / -	Neoadj KT	28	EX
21	E	70	5	T	T3N0	IIB	0 / -	-	62	SAĞ
22	E	55	4	T	T1N0	IA	3+ / +	-	50	EX
23	E	52	4	T	T2N0	IB	0 / -	Adj KRT	56	SAĞ
24	E	53	5	T	T3N2	IIIB	2+ / -	-	18	EX
25	E	60	5	IL	T3N1	IIIA	3+ / +	-	7	EX
26	K	77	5	T	T2N0	IIA	0 / -	-	43	EX
27	E	71	5	IL	T3N2	IIIB	0 / -	-	123	SAĞ
28	E	50	5	MK	T3N2	IIIB	0 / -	-		
29	E	52	5	T	T3N2	IIIB	0 / -	Adj KT		
30	E	70	5	T	T3N1	IIIA	0 / -	Adj KRT	12	EX
31	E	52	3	IL	T4N2	IIIC	2+ / -	Adj KRT	59	EX
32	E	48	5	T	T3N0	IIB	0 / -	-	86	SAĞ
33	E	55	4	T	T4N1	IIIC	2+ / -	Adj KRT	73	SAĞ
34	K	52	2	MK	T3N2	IIIB	0 / -	Adj KT	14	EX
35	E	41	5	T	T3N2	IIIB	3+ / +	-		
36	E	66	5	T	T3N1	IIIA	1+ / -	-	7	EX
37	E	63	2	MK	T3N0	IIB	0 / -	Neoadj KRT	13	EX
38	E	54	5	IL	T3N1	IIIA	0 / -	Adj KT	16	SAĞ
39	E	81	5	T	T3N1	IIIA	0 / -	-	1	EX
40	E	55	5	T	T3N1	IIIA	3+ / +	Adj KRT	57	EX
41	E	52	4	IL	T3N0	IIB	1+ / -	Adj KT	29	EX
42	E	65	4	IL	T1N0	IA	0 / -	-	55	SAĞ
43	E	70	5	T	T3N1	IIIA	1+ / -	-	50	EX
44	E	71	5	IL	T3N0	IIB	2+ / -	Neoadj KT, Adj KRT	11	EX
45	E	51	5	IL	T3N3	IIIC	3+ / +	Adj KT	32	EX
46	E	35	3	MK	T3N1	IIIA	3+ / +	Adj KRT	40	EX
47	E	48	5	T	T3N2	IIIB	0 / -	-	16	EX
48	E	43	4	IL	T3N0	IIB	0 / -	-	88	SAĞ
49	E	62	5	T	T3N0	IIB	2+ / -	-	65	SAĞ
50	E	48	4	MK	T3N1	IIIA	0 / -	-	9	EX
51	E	42	5	IL	T3N1	IIIA	0 / -	Adj KT	108	EX
52	E	53	5	IL	T3N1	IIIA	0 / -	Adj KT		
53	E	55	5	T	T3N1	IIIA	3+ / +	Neoadj KT	27	EX
54	E	49	5	IL	T3N1	IIIA	0 / -	Adj KRT	82	SAĞ
55	K	72	5	T	T3N0	IIB	1+ / -	-	68	SAĞ
56	E	58	5	IL	T3N0	IIB	1+ / -	-	80	SAĞ
57	E	37	4	IL	T3N1	IIIA	2+ / -	Adj KT	31	EX
58	E	62	4	IL	T4N1	IIIC	0 / -	Adj KRT	19	SAĞ
59	E	69	4	IL	T3N1	IIIA	1+ / -	-	8	EX
60	E	51	5	T	T3N1	IIIA	0 / -	-		
61	K	28	5	T	T3N1	IIIA	0 / -	-	33	EX
62	E	41	5	IL	T3N2	IIIB	0 / -	Neoadj KT, Adj KT	15	EX
63	E	72	5	T	T3N1	IIIA	2+ / +	-	6	EX
64	E	52	5	T	T3N1	IIIA	2+ / +	Neoadj KT	10	EX
65	E	55	4	IL	T3N1	IIIA	1+ / -	Neoadj KT, Adj KT	11	SAĞ
66	E	63	5	L	T3N1	IIIA	0 / -	-	125	SAĞ
67	E	78	5	T	T3N2	IIIB	2+ / -	Adj KT	20	EX
68	E	56	4	T	T3N1	IIIA	1+ / -	-	71	EX
69	E	65	3	IL	T3N1	IIIA	2+ / +	-	8	EX
70	E	41	3	IL	T2N0	IIA	0 / -	Adj KRT	53	SAĞ

Lokalizasyonlar: **1:**Özofagus 1/3 üst**, 2:**Özofagus 1/3 orta, **3:**Siewert tip-I, **4:**Siewert tip-II, **5:**Siewert tip-III.
Cerrahi prosedür: T: Torakofrenotomi, **IL:**Ivor-Lewis**, MK:**McKeown, **L:**Laparotomi.

Özofagus ve ÖGB adenokarsinom nedeni ile cerrahi rezeksiyon uygulanan hastaların rezeksiyon materyalleri İHK ile boyanarak ToGA skoru ile değerlendirildi. Hastaların 33'ü 0, 14'ü 1+ olarak değerlendirilerek HER2 negatif kabul edildi. ToGA skoruna göre 3+ değerlendirilen 12 hasta HER2 pozitif kabul edildi. 2+ olarak değerlendirilen 11 hastaya SISH incelemesi yapıldı. HER2'nin CEP17'ye sinyal oranı 2.0 ve daha fazla olan 3 hasta HER2 pozitif olarak kabul edildi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Hastaların İHK'sal boyama sonrası ToGA skoru ile değerlendirildikten sonra HER2 pozitif ve negatiflik açısından değerlendirilmesi

İHK ToGA skoru	**Hasta Sayısı**	**SISH**	**HER2 pozitif**	**HER2 negatif**
0	33	0	0	33
1+	14	0	0	14
2+	11	11	3	8
3+	12	0	12	0
Hasta Sayısı	70	11	15	55

Hastaların yaşları 28 ile 81 arasında değişiyordu (ortalama 59.3 ± 11.9). HER2 pozitif olan 15 (%21.4) hastanın yaşları 35 ile 78 arasında, HER2 negatif olan 55 (%78.6) hastanın yaşları 28 ile 81 arasında değişmekte idi. HER2 pozitif ve negatif gruplar arasında yaş açısından analiz edildiğinde anlamlı fark bulunamadı (p=0.860) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Hastaların HER2 pozitif ve negatiflik açısından yaşa ait tanımlayıcı istatistikleri

HER2	**Hasta Sayısı n (%)**	**Ortalama Yaş**	**Yaş Dağılımı**	
			En Küçük	**En Büyük**
Negatif	55 (78.6)	59.2 ± 11.8	28	81
Pozitif	15 (21.4)	59.8 ± 12.6	35	78
Toplam	70 (100)	59.3 ± 11.9	28	81

Hastaların 62'si (%88.6) erkek, 8'i (%11.4) kadın idi. Kadın hastaların sadece 1'inde (%1.4) HER2 pozitif iken 62 (%88.6) erkek hastanın 14'ünde (%20) pozitif bulundu. HER2 pozitifliğinin cinsiyet dağılımı açısından fark bulunamadı (p=1.00) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: HER2 pozitif ve negatif hastaların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	**HER 2**		
	Negatif n (%)	**Pozitif n (%)**	**Toplam n (%)**
Erkek	48 (68.6)	14 (20)	62 (88.6)
Kadın	7 (10)	1 (1.4)	8 (11.4)
Toplam	55 (78.6)	15 (21.4)	70 (100)

Hastaların histolojik grade (tümör diferansiasyon derecesi) dağılımını incelediğimizde 31 (%44.3) hasta ile en sık grade-2 (orta diferansiye) olarak bulundu. 12 (%17.1) hasta grade-x (grade belirlenemiyor veya değerlendirilemiyor), 5 (%7.1) hasta grade-1 (iyi diferansiye), 20 (%28.6) hasta grade-3 (az diferansiye), 2 (%2.9) hasta grade-4 (andiferansiye) idi (Tablo 4.9). HER2 pozitif ve negatif hastalarda da en sık grade-2 görülmesine rağmen histolojik evrelerin dağılımı açısından analiz edildiğinde anlamlı fark bulunamadı (p=0.703).

Tablo 4.9: HER2 pozitif ve negatif hastaların histolojik grade dağılımı

Grade	**HER2**		
	Negatif n (%)	**Pozitif n (%)**	**Toplam n (%)**
Gx	9 (12.8)	3 (4.3)	12 (17.1)
G1	3 (4.3)	2 (2.9)	5 (7.1)
G2	24 (34.3)	7 (10)	31 (44.3)
G3	17 (24.3)	3 (4.3)	20 (28.6)
G4	2 (2.9)	0 (0)	2 (2.9)
Toplam	55 (78.6)	15 (21.4)	70 (100)

Tümör invazyon derinliği ve boyutu (T) açısından hastaları değerlendirdiğimizde 57 (%81.4) hasta ile en sık T3 olarak bulundu. Hastaların 5'inde (%7.1) T1, 5 (%7.1) hasta T2, 3 (%4.3) hasta T4 idi (Tablo 4.10). HER2 pozitif ve negatif gruplar arasında T dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (p=0.603).

Tablo 4.10: HER2 pozitif ve negatif hastaların T durumuna göre dağılımı

pT	HER2		
	Negatif	**Pozitif**	**Toplam**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**
T1	3 (4.3)	2 (2.9)	5 (7.1)
T2	4 (5.7)	1 (1.4)	5 (7.1)
T3	45 (64.3)	12 (17.1)	57 (81.4)
T4	3 (4.3)	0 (0)	3 (4.3)
Toplam	55 (78.6)	15 (21.4)	70 (100)

Bölgesel LN tutulumu açısından incelediğimizde 33 (%47.1) hasta ile en sık N1 olarak bulundu. Hastaların 22'si (%31.4) N0, 14 (%20) hasta N2, 1 (%1.4) hasta N3 olarak raporlandı (Tablo 4.11). HER2 pozitif ve negatif gruplar arasında bölgesel LN tutulumun dağılımı açısından anlamlı fark bulunamadı (p=0.223).

Tablo 4.11: HER2 pozitif ve negatif hastaların N durumuna göre dağılımı

pN	HER2		
	Negatif	**Pozitif**	**Toplam**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**
N0	18 (25.7)	4 (5.7)	22 (31.4)
N1	25 (35.7)	8 (11.4)	33 (47.1)
N2	12 (17.1)	2 (2.9)	14 (20)
N3	0 (0)	1 (1.4)	1 (1.4)
Toplam	55 (78.6)	15 (21.4)	70 (100)

Tablo 4.11'daki N2 ve N3 gruplarındaki hasta sayısı az olduğundan gruplar birleştirilerek bölgesel LN tutulumları N0-N1 ile N2-N3 şeklinde iki grup olarak

HER2 pozitifliğinin dağılımı açısından yeniden incelendi. N0-N1 olan 55 (%78.6) hastanın 12'sinde (%17.1) HER2 pozitif, N2-N3 pozitif olan 15 (%21.4) hastanın 3'ünde (%4.3) HER2 pozitifliği bulundu (Tablo 4.12). N0-N1 ile N2-N3 grupları arasında HER2 pozitifliği dağılımı açısından anlamlı fark bulunamadı (p=1.00).

Tablo 4.12: HER2 pozitif ve negatif hastaların N0-N1 ile N2-N3 grupları arasında dağılımı

pN	HER2		
	Negatif n (%)	**Pozitif** n (%)	**Toplam** n (%)
N0-N1	43 (61.4)	12 (17.1)	55 (78.6)
N2-N3	12 (17.1)	3 (4.3)	15 (21.4)
Toplam	55 (78.6)	15 (21.4)	70 (100)

Patolojik LN tutulumu olmayan N0 ile N1-N2-N3 olarak iki grup şeklinde HER2 pozitifliğinin dağılımı incelendiğinde N0 olan 22 (%31.4) hastanın 4'ünde (%5.7) HER2 pozitif, N1-N2-N3 pozitif olan 48 (%68.6) hastanın 11'inde (%15.7) HER2 pozitif bulundu (Tablo 4.13). Hastaların N0 ile N1-N2-N3 olan hastaları karşılaştırmalı analizinde iki grup arasında HER2 pozitifliği dağılımı açısından anlamlı fark bulunamadı (p=0.761).

Tablo 4.13: HER2 pozitif ve negatif hastaların N0 ile N1-N2-N3 grupları arasında dağılımı

pN	HER2		
	Negatif n (%)	**Pozitif** n (%)	**Toplam** n (%)
N0	18 (25.7)	4 (5.7)	22 (31.4)
N1-N2-N3	37 (52.9)	11 (15.7)	48 (68.6)
Toplam	55 (78.6)	15 (21.4)	70 (100)

Hastaları lenfatik invazyon açısından incelediğimizde lenfatik invazyon olmayan 51 (%72.9) hastanın 11'inde (%15.7) HER2 pozitif iken lenfatik invazyon izlenen 19 (%27.1) hastanın 4'ünde (%5.7) HER2 pozitif bulundu (Tablo 4.14).

HER2 pozitif ve negatif hastalar lenfatik invazyon dağılımı açısından analiz edildiğinde iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı (p=1.000).

Tablo 4.14: HER2 pozitif ve negatif hastaların lenfatik invazyon açısından dağılımı

Lenfatik invazyon	HER2		
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Toplam n (%)
Yok	40 (57.1)	11 (15.7)	51 (72.9)
Var	15 (21.4)	4 (5.7)	19 (27.1)
Toplam	55 (78.6)	15 (21.4)	70 (100)

Hastaları vasküler invazyon açısından incelediğimizde vasküler invazyon izlenen 12 hastanın (%17.1) 3'ünde (%4.3) HER2 pozitifliği bulunurken vasküler invazyon olmayan 58 (%82.9) hastanın 12'sinde (%17.1) HER2 pozitif olarak değerlendirildi (Tablo 4.15). HER2 pozitif ve negatif hastalar vasküler invazyon dağılımı açısından analiz edildiğinde iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0.711).

Tablo 4.15: HER2 pozitif ve negatif hastaların vasküler invazyon açısından dağılımı

Vasküler invazyon	HER2		
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Toplam n (%)
Yok	46 (65.7)	12 (17.1)	58 (82.9)
Var	9 (12.8)	3 (4.3)	12 (17.1)
Toplam	55 (78.6)	15 (21.4)	70 (100)

Perinöral invazyon izlenen 14 hastanın (%20) 4'ünde (%5.7) HER2 pozitif iken perinöral invazyon izlenmeyen 56 hastanın (%80) 11'inde (%15.7) HER2 pozitif olarak bulundu (Tablo 4.16). HER2 pozitif ve negatif hastalar perinöral invazyon dağılımı açısından analiz edildiğinde iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0.480).

Tablo 4.16: HER2 pozitif ve negatif hastaların perinöral invazyon açısından dağılımı

Perinöral invazyon	HER2		
	Negatif	Pozitif	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
Yok	45 (64.3)	11 (15.7)	56 (80)
Var	10 (14.3)	4 (5.7)	14 (20)
Toplam	55 (78.6)	15 (21.4)	70 (100)

Hastaları patolojik evre açısından değerlendirdiğimizde 31 hasta (%44.3) ile en sık evre IIIA olarak bulundu. Hastaların evrelere dağılımı ise 5 hasta (%7.1) evre IA, 3 hasta (%4.3) evre IB, 2 hasta (%2.9) evre IIA, 12 hasta (%17.1) evre IIB, 31 hasta (%44.3) evre IIIA, 13 hasta (%18.6) evre IIIB, 4 hasta (%5.7) evre IIIC şeklinde idi (Tablo 4.17). HER2 pozitif ve negatif hastalar evre dağılımı açısından analiz edildiğinde anlamlı fark bulunamadı (p=0.716).

Tablo 4.17: HER2 pozitif ve negatif hastaların patolojik evrelere göre dağılımı

EVRE	HER2		
	Negatif	Pozitif	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
IA	3 (4.3)	2 (2.9)	5 (7.1)
IB	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (4.3)
IIA	2 (2.9)	0 (0)	2 (2.9)
IIB	11 (15.7)	1 (1.4)	12 (17.1)
IIIA	23 (32.9)	8 (11.4)	31 (44.3)
IIIB	11 (15.7)	2 (2.9)	13 (18.6)
IIIC	3 (4.3)	1 (1.4)	4 (5.7)
Toplam	55 (78.6)	15 (21.4)	70 (100)

Tablo 4.17'deki evrelerin alt gruplarına düşen hasta sayısının yetersiz olması nedeni ile HER2 pozitifliğinin evrelere dağılımı Evre IA-IB, Evre IIA-IIB, Evre IIIA-IIIB-IIIC olarak tekrar incelendiğinde 48 (%68.6) hasta ile en sık Evre IIIA-

IIIB-IIIC olarak bulundu. Bu grubun 11'inde (%15.7) HER2 pozitif idi. Evre IA-IB olan 8 (%11.4) hastanın 3'ünde (%4.3) HER2 pozitif, Evre IIA-IIB olan 14 (%20) hastanın 1'inde (%1.4) HER2 pozitif olarak değerlendirildi (Tablo 4.18). Evrelerin IA-IB, IIA-IIB ve IIIA-IIIB-IIIC karşılaştırmalı analizinde HER2 pozitifliğinin dağılımı istatistiksel açıdan anlamlı bulunamadı (p=0.225).

Tablo 4.18: HER2 pozitif ve negatif hastaların Evre IA-IB, Evre IIA-IIB, Evre IIIA-IIIB-IIIC grupları arasında dağılımı

EVRE	HER2		
	Negatif	**Pozitif**	**Toplam**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**
IA-IB	5 (7.1)	3 (4.3)	8 (11.4)
IIA-IIB	13 (18.6)	1 (1.4)	14 (20.0)
IIIA-IIIB-IIIC	37 (52.9)	11 (15.7)	48 (68.6)
Toplam	55 (78.6)	15 (21.4)	70 (100)

Tablo 4.18'deki Evre I hasta sayısının az olması nedeni ile HER2 pozitif ve negatif hastalar Evre IA-IB-IIA-IIB ile Evre IIIA-IIIB-IIIC grupları olarak karşılaştırmalı incelendiğinde Evre IA-IB-IIA-IIB olan 22 hastanın (%31.4) 4'ünde (%5.7) HER2 pozitif iken Evre IIIA-IIIB-IIIC olan 48 hastanın (%68.6) 11'inde (%15.7) HER2 pozitif bulundu (Tablo 4.19). Evrelerin IA-IB-IIA-IIB ve IIIA-IIIB-IIIC karşılaştırmalı analizinde HER2 pozitifliğinin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (p=0.761).

Tablo 4.19: HER2 pozitif ve negatif hastaların Evre IA-IB-IIA-IIB ile Evre IIIA-IIIB-IIIC grupları arasında dağılımı

EVRE	HER2		
	Negatif	**Pozitif**	**Toplam**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**
IA-IB-IIA-IIB	18 (25.7)	4 (5.7)	22 (31.4)
IIIA-IIIB-IIIC	37 (52.9)	11 (15.7)	48 (68.6)
Toplam	55 (78.6)	15 (21.4)	70 (100)

Hastaların 65'inde (%92.9) R0 rezeksiyon gerçekleştirilmiş olup 14'ünde (%20) HER2 pozitif iken R1 rezeksiyon raporlanan 5 (%7.1) hastanın sadece 1'inde (%1.4) HER2 pozitif izlendi (Tablo 4.20). HER2 pozitif ve negatif grup arasında R0 ve R1 rezeksiyon dağılımı açısından anlamlı fark bulunamadı (p=1.000).

Tablo 4.20: HER2 pozitif ve negatif hastaların R0 ve R1 açısından dağılımı

Rezeksiyon Durumu	**HER2**		
	Negatif	**Pozitif**	**Toplam**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**
R0	51 (72.9)	14 (20)	65 (92.9)
R1	4 (5.7)	1 (1.4)	5 (7.1)
Toplam	55 (78.6)	15 (21.4)	70 (100)

Hastaların aktüel sağkalım bilgileri merkezi nüfus idare sisteminden güncellenerek genel sağkalımları HER2 pozitif ve negatif olan gruplarda Kaplan-Meier yöntemi ile analiz edildi (Tablo 4.21). AÜTF arşivi ve merkezi nüfus idare sistemi taramasına rağmen iletişim bilgileri de güncel olmayan 6 hastanın sağkalım bilgilerine ulaşılamadı. Sağkalım bilgilerine ulaşılamayan 6 hastanın 5'inde (%7.1) HER2 negatif iken sadece 1 (%1.4) hastada HER2 pozitif idi.

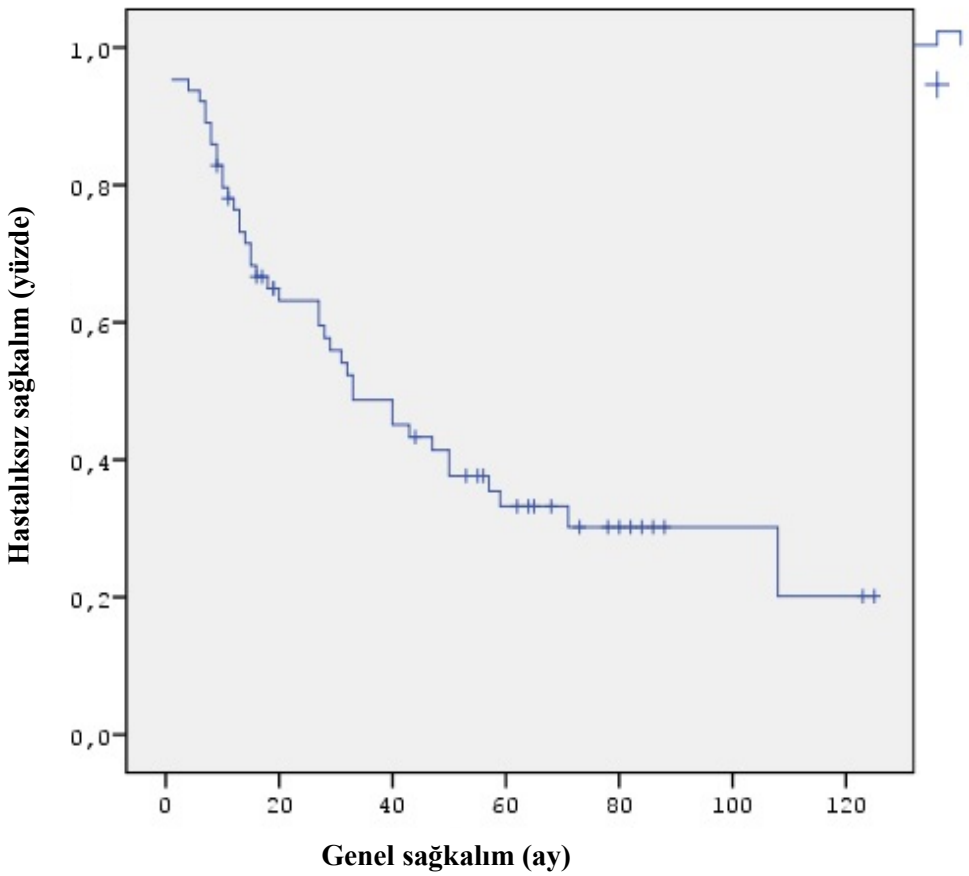
Tablo 4.21: HER2 pozitif ve negatif olan iki grubun kümülatif sağkalım oranları

Sağkalım Süresi (ay)	**Kümülatif Sağkalım Oranları (± Standart Hata)**		
	Genel Sağkalım	**HER2 (-)**	**HER2 (+)**
12	%76.4 (± 5.3)	%81.8 (± 5.5)	%57.1 (± 13.2)
24	%63.1 (± 6.1)	%64.6 (± 6.9)	%57.1 (± 13.2)
36	%48.7 (± 6.5)	%52.6 (± 7.4)	%35.7 (± 12.8)
48	%41.4 (± 6.5)	%45.5 (± 7.5)	%28.6 (± 12.1)
60	%33.2 (± 6.4)	%40.2 (± 7.5)	%9.5 (± 8.8)
72	%30.2 (± 6.5)	%36.2 (± 7.8)	
84	%30.2 (± 6.5)	%36.2 (± 7.8)	
96	%30.2 (± 6.5)	%36.2 (± 7.8)	
108	%20.1 (± 9.3)	%24.1 (± 11.1)	
120	%20.1 (± 9.3)	%24.1 (± 11.1)	

Hastalar postoperatif ortalama 37.7 ay (1-125 ay) takip edildi. HER2 pozitif ve negatif durumuna bakılmaksızın tüm hastalarda beklenen yaşam süresi (%95 güvenilirlik aralığı) ortalama 53.8 (± 6.3) ay, ortancası 33 (± 7.2) ay, 5 yıllık sağkalım %33.2 (± 6.4) oranında bulundu (Şekil 4.3).

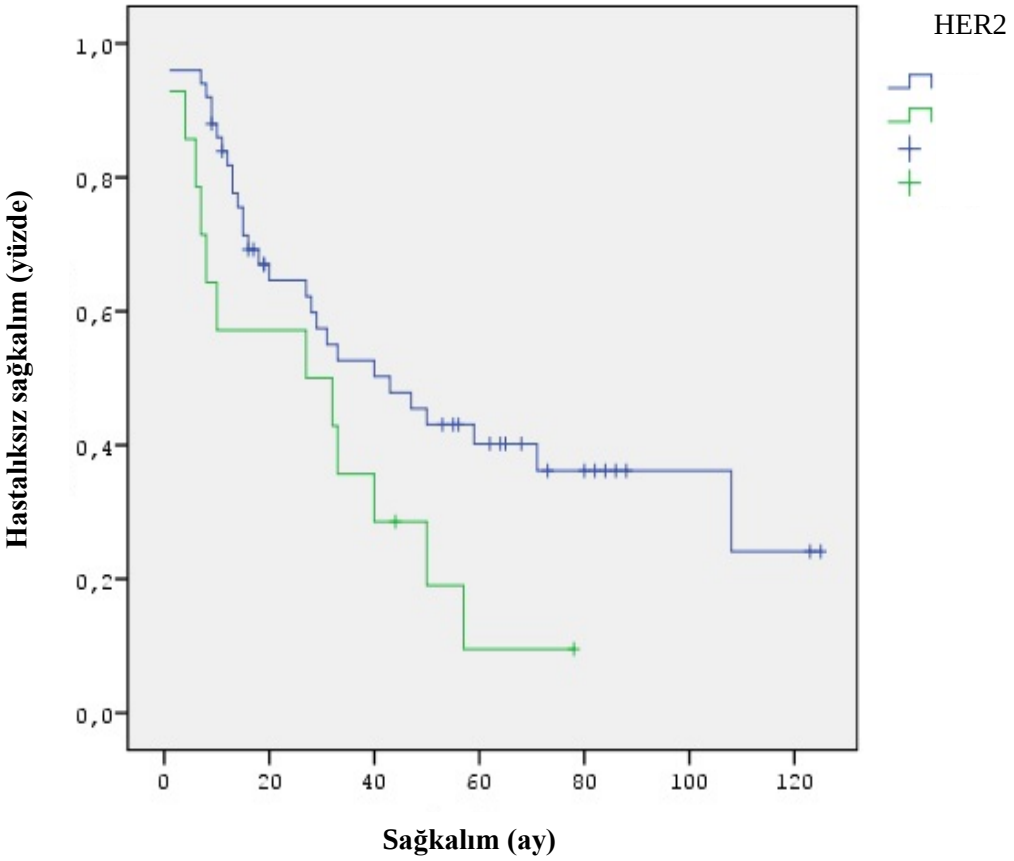
HER2 pozitif olan hastaların beklenen yaşam süreleri (%95 güvenilirlik aralığı) ortalaması 29.6 (± 6.5) ay, ortancaları 27 (± 20.6) ay, 5 yıllık sağkalım %9.5 (± 8.8) oranında bulundu.

HER2 negatif olan hastalarda beklenen yaşam süreleri (%95 güvenilirlik aralığı) ortalaması 59.6 (± 7.4) ay, ortancaları 43 (± 11.9) ay 5 yıllık sağkalım %40.2 (± 7.5) oranında bulundu.



Şekil 4.3: Hastaların genel sağkalım eğrisi

HER2 pozitif ve negatif olan hastaların sağkalım dağılımları Kaplan-Meier analizi ve log-rank testi ile analiz edildi. HER2 pozitif olan hastaların negatif hastalara göre beklenen sağkalım oranlarının istatistiksel olarak (p=0.049) anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (Şekil 4.4).



Şekil 4.4: HER2 pozitif ve negatif hastaların sağkalımlarının Kaplan-Meier analiz eğrisi

5. TARTIŞMA

Özofagus kanserleri dünya genelinde kanserler arasında görülme sıklığı açısından 8. sırada ve tüm kanserler içinde kansere bağlı mortalite açısından 6. sırada yer almaktadır. Özofagus YHK'ları genellikle gelişmekte olan ülkelerde görülürken adenokarsinomlar gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir (24). Özofagus kanserleri dünyada olduğu gibi ülkemizde de ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde 2014 yılına ait nüfus tabanlı kanser kayıt verileri incelendiğinde gastrointestinal sistem tümörleri içinde özofagus kanserleri erkeklerde 6. kadınlarda 7. sırada yer almaktadır (124).

Batı toplumlarında özofagus adenokarsinom sıklığı erkeklerde kadınlara göre 6-8 kat daha sık görülmektedir (125). Bizim çalışmamızda hastaların 62'si (%88.6) erkek, 8'i (%11.4) kadın olup erkek cinsiyette kadınlara göre yaklaşık 8 kat daha sık görülmüştür. Kadın hastaların sadece 1'inde HER2 pozitif iken 62 erkek hastanın 14'ünde pozitif bulundu. HER2 pozitif ve negatiflik durumu cinsiyet dağılımı açısından analiz edildiğinde anlamlı fark bulunamadı (p=1.00).

Yaş ilerledikçe özofagus kanseri görülme sıklığı artar ve 70 yaşında pik yapar. Özofagus kanser hastalarının %80'i 50 yaş üzerindedir (126). Bizim çalışmamızda hastaların yaşları ortalama 59.3 (± 11.9) olup en genç hasta 28 en yaşlı hasta 81 yaşında idi. HER2 pozitif olan 15 hastanın ortalama yaşı 59.8 (± 12.6) olup en genç hasta 35 en yaşlı hasta 78, HER2 negatif olan 55 hastanın ortalama yaşı 59.2 (± 11.8) olup en genç hasta 28 en yaşlı hasta 81 idi. HER2 pozitif ve negatiflik durumu yaş açısından analiz edildiğinde anlamlı fark bulunamadı (p=0.860).

Özofagus kanseri nedeni ile opere edilen hastaların 7. TNM evrelemesi ile yeniden evrelenerek retrospektif incelendiği analizlerde (99,127) yeni evrelemedeki prognostik faktörlerin bağımsız olarak ve önemli derecede sağkalımla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda hastalar 7. TNM evrelemesine göre evrelenmiş olup 8 hasta (%11.4) evre I, 14 hasta (%20) evre II, 48 hasta (%68.6) evre III olarak bulundu. Hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %33.2 (± 6.4) olarak bulundu. HER2 pozitif olan 15 (%21.4) hastanın 3'ü (%4.3) evre I, 1'i (%1.4) evre II, 11'i

(%15.7) evre III olup 5 yıllık sağkalım oranı %9.5 (± 8.8) olarak bulundu HER2 negatif olan 55 (%78.6) hastanın 5'i (%7.1) evre I, 13'ü (%18.6) evre II, 37'si (%52.9) evre III olup 5 yıllık sağkalım oranı %40.2 (±7.5) olarak bulundu. Çalışmamızda HER2 pozitif olan hastaların beklenen yaşam süreleri (%95 güvenilirlik aralığı) ortalaması 29.6 (± 6.5) ay, ortancaları 27 (± 20.6) ay olarak bulundu. HER2 negatif olan hastalarda beklenen yaşam süreleri (%95 güvenilirlik aralığı) ortalaması 59.6 (± 7.4) ay, ortancaları 43 (± 11.9) ay olarak bulundu. HER2 pozitif ve negatif olan hastaların sağkalım dağılımları Kaplan-Meier analizi ve log-rank testi ile analiz edildi. HER2 pozitif olan hastaların negatif hastalara göre beklenen sağkalım oranlarının anlamlı olarak (p=0.049) düşük olduğu görüldü.

Bizim çalışmamızda veriler tek değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde; HER2 pozitifliği ile histolojik grade, T ve N durumu, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, perinöral invazyon, patolojik evre ve komplet rezeksiyon parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı. HER2 pozitif olan hastalar ile negatif olan hastalar sağkalım açısından değerlendirildiğinde HER2 pozitifliği sağkalım açısından anlamlı kötü prognostik faktör olarak bulundu.

Dreilich ve arkadaşlarının 2006 yılında yapmış olduğu çalışmada özofagus karsinomlu 97 olgunun HER2 durumları retrospektif olarak İHK ve kromogen in-situ hibridizasyon (CISH) yöntemi ile incelenmiştir. Araştırılan klinik parametreler; sağkalım, yaş, cinsiyet, histolojik tip, performans durumu, kilo kaybı oranı, sigara hikayesi, özofagustaki tümör lokalizasyonu, histolojik grade, yutma fonksiyonu, laboratuvar değerler ve lokalize/ilerlemiş hastalık olarak belirlenmiştir. YHK olan 70 hastanın %13'ünde HER2 overekspresyonu İHK 3+ olarak gözlenirken, bu oran 27 adenokarsinom hastada %30 olarak saptanmıştır. Tüm hastalarda İHK 3+'lik HER2 ekspresyonu açısından kötü bir sağkalıma meyil ederken (p=0.057), bizim çalışmamızın aksine istatistiksel olarak anlamlı fark sadece YHK hastalarında gözlenmiştir (p=0.035). Bizim çalışmamızdan farklı olarak sadece lokalize hastalar incelendiğinde HER2 overekspresyonunun sağkalım üzerine anlamlı derecede etkisi bulunmamıştır (p=0.63). Yine bu çalışmada çok değişkenli analizde HER2 pozitifliğinin bağımsız bir prognostik belirteç olmadığı vurgulanmıştır. Otörler diğer

çalışmalara göre çelişen sonuçların kullanılan farklı İHK'sal metodlardan ve değerlendirmelerden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir (115).

Reichelt ve arkadaşlarının 2007 yılında bildirdikleri 255 özofagus karsinomu olgusunun (89 nodal hastalık ve 33 sistemik metastazlı olgu) HER2 amplifikasyonu ve overekspresyonu açısından incelendiği çalışmada hastalar adenokarsinom ve YHK olmak üzere alt gruplara ayrılarak incelenmiş, 110 adenokarsinom hastasının 16'sında (%15), 145 YHK'lu hastanın ise 7'sinde (%5) HER2 pozitif bulunmuştur. HER2 amplifikasyonu ve overekspresyonu ile adenokarsinomlar arasında kuvvetli ilişki ($p<0.0001$) saptanmıştır. Çalışmamızdaki sonuçlarla uyumlu olarak primer tümörlerde HER2 amplifikasyonu ve overekspresyonu ile pT, pN, pM, grade, komplet rezektabilite ve UICC evreleri ilişkisiz saptanırken, nodal hastalık ve uzak metastazlı olgularda HER2 durumu ile tam bir uyumluluk gözlenmiştir. Bu sonuçlar günümüzde en azından metastatik özofagus adenokarsinomlu hastalarda, trastuzumabın eklendiği tedavi protokolleriyle klinik veya bireysel olgu çalışmalarının yapılmasını cesaretlendirmektedir (116).

Kombine tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinin amacı yalnızca rezeksiyon uygulanan özofagus ve ÖGB kanser hastalarının uzun dönem genel sağkalım sonuçlarının kötü olmasından kaynaklanmıştır (128).

Özofagus adenokarsinom ve YHK tanısı olan ve cerrahi uygulanmayan evre T1-T3, N0-1, M0 olan hastalara eş zamanlı KRT ile yalnızca RT'nin verildiği randomize çalışmada kombine tedavi alan hasta grubunun median sağkalım süresinin (14 ay) sadece RT verilen hastalara göre (9 ay) belirgin olarak uzun olduğu görülmüştür. Kombine KRT alan hasta grubunda 5 yıllık sağkalım oranı %27 iken sadece RT alan grupta %0 olarak bulunmuştur (129, 130).

Aynı KT rejimine (fluorouracil ve cisplatin) ek olarak iki farklı dozda RT tedavisinin eklendiği 218 hastalık (%85 YHK, %15 adenokarsinom) diğer bir çalışmada (INT 0123 çalışması), evre T1-T4, N0-1, M0 olan hastalar randomize olarak iki gruba ayrılarak bir gruba KT-yüksek doz RT (64.8 Gy) diğer gruba KT-standart doz RT (50.4 Gy) uygulanmıştır. Yüksek doz RT ile kombine KT verilen grupta median sağkalım süresi 13 ay, 2 yıllık sağkalım oranı %31, standart doz RT

ile kombine KT verilen grupta median sağkalım süresi 18 ay, 2 yıllık sağkalım oranı %40 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar ve ayrıca lokorejyonel persistan hastalık oranları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (131).

Bu iki çalışmanın sonucuna göre özofagus YHK ve adeonokarsinomlarında standart definitif KRT rejimi fluorouracil ve cisplatin ile 50.4 Gy RT olarak belirlenmiştir.

Rezektabl özofagus tümörlerinde preoperatif KRT'yi takiben cerrahi uygulanması en yaygın yaklaşımdır ancak bu yaklaşım da geliştirilmeye açıktır (132). İki meta-analiz sonuçlarına göre tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığında preoperatif KRT ile 3 yıllık mortalite ve lokorejyonel nüksün anlamlı olarak azaldığı, anlamlı derecede downstaging sağlandığı gösterilmiştir (133,134). Rezektabl özofagus adenokarsinomlu 1854 hastanın değerlendirildiği 12 randomize çalışmayı derleyen bir diğer meta-analizde preoperatif KT'yi takiben cerrahi uygulanan hastaların yalnızca cerrahi uygulanan hastalara göre sağkalımı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (135).

Çok merkezli, randomize, faz-3 çalışmalar içerisinde en geniş çalışma olan CROSS çalışmasının sonuçlarına göre rezektabl tümörü (T2-T3, N0-N1, M0) olan özofagus ve ÖGB karsinom (368 hasta, %75 adenokarsinom, %23 YHK) hastalarında preoperatif verilen KRT'nin (carboplatin ve paclitaxel) sağkalımı ve hastalıksız sağkalımı KRT almadan sadece cerrahi uygulanan hastalara göre belirgin arttırdığı gösterilmiştir (136). KRT verilen grupta R0 rezeksiyon oranı (%92) verilmeyen gruba (%69) göre daha yüksek, KRT verilen grupta median sağkalım 49 ay, sadece cerrahi uygulanan grupta ise 24 ay bulunmuştur. Hastaların 1, 2, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları KRT alan grupta sırası ile %82, %67, %58 ve %47; yalnızca cerrahi uygulanan grupta sırası ile %70, %50, %44 ve %34 olarak bulunmuştur. KRT sonrası komplet patolojik remisyon oranı YHK grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmasına karşın tümör histolojik tipi tek başına prognoz üzerinde etkili bulunmamıştır. En az 24 aylık takipten sonra nüks oranı KRT verilen grupta %35, yalnızca cerrahi uygulanan grupta %58 bulunmuştur. Preoperatif KRT tedavisinin lokorejyonel nüksü %34 den %14'lere düşürdüğü görülmüştür (137).

Randomize, faz-2 olarak yapılan bir diğer güncel çalışmada ise rezektabl özofagus ve ÖGB adenokarsinomlarında preoperatif KRT'nin (fluorouracil ve cisplatin) preoperatif KT'ye sağkalım açısından üstünlüğü gösterilememiştir. Progresyonsuz sağkalım KT grubunda 26 ay, KRT grubunda 14 ay olarak (p=0.37) bulunmuştur. Sağkalım süresi KT grubunda 32 ay, KRT grubunda 30 ay (p=0.83) olarak bulunmuştur. Ancak ilginç olarak patolojik yanıt oranı KRT grubunda %31, KT grubunda %8 (p=0.01) saptanırken, R1 rezeksiyon oranı KRT de %0, KT grubunda %11 (p=0.04) olarak bulunmuştur (137).

Seçilmiş vakalarda indüksiyon KT, preoperatif KRT'den önce uygulanabilir ve faydalı olabilir ancak bu yaklaşım henüz faz-III randomize çalışma olarak denenmiş değildir (110).

Rezektabl mide ve ÖGB adenokarsinom hastalarında postoperatif KRT'nin sağkalıma etkisini araştırmak üzere yapılan 556 hastalık (%20 ÖGB adenokarsinomu) randomize çalışmada 281 hastaya cerrahi ve sonrasında KRT, 275 hastaya sadece cerrahi uygulanmıştır. Hastaların %69'u T3 veya T4 tümör olup %85'inde nodal hastalık pozitif idi. Cerrahi sonrası KRT uygulanan hastalarda sağkalım ve nükssüz sağkalım belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Sadece cerrahi uygulanan hasta grubunda median sağkalım 27 ay, postoperatif KRT alan hastalarda 36 ay (p=.005) olarak bulunmuştur. Cerrahi uygulanan hastalarda 3 yıllık sağkalım oranı %41, postoperatif KRT uygulanan hastalarda ise %50 oranında saptanmıştır (138,139).

Alternatif postoperatif KRT rejimleri araştırmacılar tarafından geliştirilmeye çalışılmaktadır (140,141). Faz-II, randomize olmayan bir çalışmada kötü prognozlu özofagus ve ÖGB adenokarsinomlarında postoperatif eş zamanlı KRT (cisplatin ve fluorouracil) uygulanan hastalarda 4 yıllık genel sağkalım oranı %51, nükssüz sağkalım oranı %50, yaygın metastatik kontrol %56, lokorejyonel kontrol %86 oranında bulunmuştur. Nodal hastalığı pozitif (T3 veya T4 tümör) hastalarda sonuçlar yalnızca cerrahi uygulanan hastalara göre daha iyi bulunmuştur (140).

Özofagus kanserlerinde postoperatif KRT uygulamasının yalnızca cerrahi uygulanan hastalar ile arasındaki sağkalım farkı daha henüz randomize çalışmalarda gösterilememiştir (110).

Her ne kadar merkezimizde son yıllarda uygun evre hastalarda özellikle neoadjuvan KRT protokollerini standart haline getirmeye çalışsak da, çalışmamızdaki hastaların bir kısmına farklı zamanlarda değişik merkezler ve onkologlar tarafından uygulanmış farklı ve standardize olmayan neoadjuvan/adjuvan KT ve/veya RT rejimleri nedeniyle yukarıda bahsettiğimiz az sayıda çalışmaların sonuçları ile karşılaştırma yapabilmek mümkün olamamıştır.

Ramucirumab VEGFR-2 (Vasküler Endotelyal Growth Faktör -2) üzerinden etki eden hedefe yönelik monoklonal bir antikordur. Faz 3 klinik çalışmalarda ileri veya metastatik gastrik veya ÖGB adenokarsinom hastaların tedavisinde VEGFR-2 antikoru olan ramucirumab yüz güldürücü sonuçlar göstermiştir. Uluslararası, randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü faz 3 çalışmalarda paclitaxel ile ramucirumab verilen hasta grubunun sağkalımının yalnız paclitaxel verilen hasta grubundan yüksek olduğu görülmüştür (141,142).

Trastuzumabın HER2 pozitif lokal ileri/metastatik meme kanseri yanı sıra HER2 pozitif erken evre meme kanserinin tedavisinde tek başına veya diğer sitotoksik ajanlarla kombine edilerek kullanılmasıyla sağkalımda belirgin artışa neden olduğu gösterilmiştir (143). Ayrıca dual HER1/HER2 tirozin kinaz inhibitörü olan lapatinib de kombine tedavi protokolleri arasında yer almaktadır (144-145).

Bang ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınlamış oldukları HER2 pozitif gastrik ve ÖGB kanserlerinin tedavisinde KT ve KT+trastuzumab kombine tedavisinin karşılaştırıldığı faz 3, randomize, kontrollü, çok merkezli çalışmada 594 hasta 122 farklı merkezde değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 18 yaşından büyük, histolojik olarak kanıtlanmış inoperabl, rekürren veya metastatik mide veya ÖGB adenokarsinomlu olgular çalışmaya dahil edilmiş, hastalar KT ve KT ile kombine trastuzumab olarak randomize iki gruba ayrılmıştır. KT ajan olarak; Capecitabine (1000 mg/ m^2) veya Fluorouracil (800 mg/ m^2), Cisplatin (80 mg/ m^2) ile monoklonal antikoru Trastuzumab (8 mg/kg) verilmiş. Metastatik hastalık nedeni ile önceden KT

alan hastalar, kalp yetmezliği olan, sol ventrikül EF <%50, transmural MI, kontrolsüz hipertansiyon, angina pektoris tedavisi alan, valvüler kapak hastalığı olan, yüksek riskli aritmisi olan, aktif GİS kanaması, malabsorbsiyon sendromu ve kranial metastazı olan hastalar çalışma dışı bırakılmış. Trastuzumabın yarılanma ömrü uzun olduğundan ilaç etkisinin takip süresi 4 hafta ile 6 ay arasına uzatılmış. Çalışma 594 hasta ile başlamış olup 584 hasta ile tamamlanmış. Yan etki profili (nötropeni, bulantı, kusma, anoreksi) iki grupta benzer izlenmiştir. KT- trastuzumab alan hastalarda median takip süresi 18.6 ay, median sağkalım 13.8 ay, KT alanlarda median takip süresi 17.1 ay, median sağkalım süresi 11.1 ay olarak bulunmuş (120).

Trastuzumab tedavisi uygulanacak hastaların doğru seçimini yapabilmek için ilk olarak 2007 yılında ASCO ve College of American Pathologists (CAP) çalışma grubu HER2 protein ekspresyonunu ve gen amplifikasyonunu değerlendirirken kullanılacak algoritmayı içeren bir kılavuz hazırlamışlardır (146). ASCO/CAP 2007 önerilerine göre İHK'sal yöntem ile HER2 pozitifliği; invaziv tümör hücrelerinin %30'undan fazlasında komplet, uniform, membranöz boyanma olmasıdır. İn-situ hibridizasyon ile pozitiflik ise invaziv tümör hücrelerinin nükleusunda HER2 gen kopya sayısının 6'nın üzerinde olması veya HER2 gen/KR17 oranının 2.2'nin üstünde olmasıdır.

Aynı grup 2013 yılında güncelleme çalışmasını yaparak HER2 değerlendirme kriterlerini yeniden tanımlamışlardır (147). Son güncellemeler invaziv tümör hücre oranının %30'dan %10'a, HER2 gen/KR17 oranının ise 2.2'den 2'ye düşürülmesi şeklinde olmuştur. Diğer önemli değişiklik skor 2'nin inkomplet boyamaları da içerecek şekilde genişletilmesidir. İlk kılavuzda yalnızca komplet boyamalar skor 2+ olarak kabul edilirken, 2013 yılında güncellenmiş kılavuzlarda %10 üzerinde zayıf inkomplet boyamalar skor 2+ olarak tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda ToGA sınıflandırma cetveli baz alınarak skorlandırıldı. ToGA skoru 2+ olarak düşünülen tüm olgulara SISH incelemesi yapıldı. HER2'nin CEP17'ye sinyal oranı 2.0 veya fazla olduğunda gen amplifikasyonu olarak kaydedildi.

Günümüzde rezektabl özofagus kanserlerinde genel yaklaşım multimodal tedavi seçeneklerini kullanma yönündedir. Çalışmamızda HER2 pozitif olan hastaların negatif hastalara göre beklenen sağkalım oranlarının anlamlı olarak

(p=0.049) düşük olduğu görülmüştür. Çalışmamızdaki veriler özofagus adenokarsinom tedavisinde yeni tedavi stratejileri geliştirilmesi ve standardı yakalamak için tedavi seçeneklerinin karşılaştırıldığı daha geniş çalışmalara olan ihtiyacı ortaya koymaktadır.

6. SONUÇ

Özofagus kanserinde sağkalım üzerine olumlu etkisi en yüksek tedavi seçeneği tek başına tatminkar sonuç vermese de cerrahi rezeksiyondur. Uygun tedavi stratejisinin belirlenmesi açısından olguların preoperatif değerlendirmesi oldukça önemlidir. Preoperatif değerlendirmede hastanın genel durumu, solunum rezervi, eşlik eden ek hastalıkların postoperatif döneme etkisi, yaşı, cinsiyeti, tümörün histopatolojik tipi, lokalizasyonu, evresi, komplet rezeksiyon yapılabilirliğinin öngörülmesi, her olgunun multimodal tedavi açısından multidisipliner değerlendirilmesi gibi birçok faktör dikkate alınmalıdır. Özellikle neoadjuvan/adjuvan KRT modellerinin cerrahi tedaviye eklenmesi ile sağkalımda yüz güldürücü gelişmeler sağlanmıştır.

Son yıllarda özellikle meme kanserlerinden sonra mide kanserlerinde HER2 reseptör aktivitesini inhibe eden antikorların geliştirilmesi ve tedavide kullanılmaya başlanması ile sağkalımda belirgin artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Günümüzde anti-HER2 antikorlarının en yaygın kullanım alanı meme ve mide tümörleridir.

Çalışmamızda cerrahi rezeksiyon uygulanan özofagus ve ÖGB adenokarsinom olguları retrospektif incelenmiş HER2 pozitif/negatif durumunun, cinsiyet, yaş, histolojik evre, tümör invazyon derinliği, bölgesel LN tutulumu, lenfatik invazyon, perinöral invazyon, patolojik evrelere dağılımı, komplet rezektabilite durumu (R0/R1) açısından dağılımı ve beklenen sağkalım oranları analiz edildiğinde HER2 pozitif olan hastaların negatif olan hastalara göre beklenen sağkalım oranları anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda sonuçları sağlıksız yönde etkileyebilecek sınırlamalar (az sayıda hastaya evreleme amaçlı EUS ve PET uygulanabilmesi, aynı lokalizasyondaki tümörlere farklı cerrahi prosedürlerle rezeksiyon uygulanması ve neoadjuvan /adjuvan KRT protokollerinin son yıllarda standart hale gelebilmesi gibi) olsa da ülkemizde özofagus kanserlerinde ilk kez yapılan ve multimodal tedavi protokollerini değiştirme potansiyeline sahip bir araştırmadır. Sağkalım ve yaşam

kalitesi açısından belirgin farklılıklar yaratan hedefe yönelik tedaviler arasında yer alan HER2 reseptör aktivitesini inhibe eden antikorların özofagus kanserlerinde kullanılması ile ilerleyen dönemlerde belirgin iyileşmelere yol açabileceğini düşünmekteyiz.

ÖZET

ÖZOFAGUS ADENOKARSİNOMLARINDA HER2/NEU ONKOGEN POZİTİFLİĞİNİN PROGNOZA ETKİSİ

Özofagus kanseri geç belirti veren, tanısı genellikle küratif tedavinin mümkün olmadığı ileri evrelerde konulan kanserlerdir. Son yıllarda insidansı dikkat çekici şekilde artmasına rağmen tedavi stratejilerinde buna paralel bir ilerleme sağlanamamıştır.

Meme kanserlerinde HER2 hedefli tedaviler ile sağkalım ve hastalıksız yaşam sürelerinde anlamlı iyileşmeler sağlanmıştır. Bu çalışmada özofagus ve ÖGB adenokarsinomu nedeni ile opere edilen hastalarda HER2 pozitifliğinin sağkalıma etkisini göstermek amaçlanmıştır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Şubat 2002-Aralık 2015 tarihleri arasında özofagus adenokarsinomu nedeni ile opere edilen 70 hasta retrospektif olarak incelenerek HER2 pozitiflik durumu değerlendirilmiştir.

Bu çalışma ile özofagus adenokarsinomu tanısı ile küratif cerrahi uygulanan hastalarda; uzun dönem takip patolojik incelemelerinde HER2 pozitifliği, cinsiyet, yaş, histolojik grade, tümör invazyon derinliği, bölgesel LN tutulumu, lenfatik invazyon, perinöral invazyon, patolojik evrelere dağılımı, cerrahi sınır tümör rezeksiyonu (R0/R1) dağılımı ve beklenen sağkalım oranları analiz edilmiştir.

Sonuç olarak özofagus adenokarsinomu nedeni ile opere edilen hastalarda HER2 pozitif olan hastaların negatif olan hastalara göre beklenen sağkalım oranları diğer parametrelerden bağımsız olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Çalışmamızda özofagus adenokarsinomlarında yeni tedavi stratejileri geliştirilmesi gerektiği ve tedavi standardını yakalamak için tedavi seçeneklerinin karşılaştırıldığı daha geniş çalışmalara olan ihtiyaç ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Özofagus adenokarsinomu, HER2/Neu, prognostik faktörler

SUMMARY

HER2/NEU ONCOGEN POSİTİVİTY AND PROGNOSTİC EFFECT ON ESOPHAGEAL ADENOCARCİNOMA

Esophageal carcinoma related symptoms are late seen so they are detected at incurable stages. At last years the incidence of esophageal carcinoma is rising remarkablely but there is no such progresion on theraphy protocols.

On breast cancer HER2 targeted therapies have made longer disease free survivals possible. In this study we aimed to investigate the effect of HER2 positivity on survival of esophagus and esophagogastric junction adenocarcinomas.

We analysed retrospectively 70 patients who are operated at Ankara University School of Medicine Thoracic Surgery Department between February 2002 and December 2015 because of esophageal adenocarcinoma and searched for HER2 positivity.

In this study we examined HER2 positivity in long term patology results, sex, age, histological grade, tumor invasion depth, regional lymph node metastasis, lymphatic invasion, perineural invasion, pathological stages, surgical margin (R0 / R1) and expected survivals of patients operated for esophageal adenocarcinoma for curative intend.

In conclusion the expected survival rates of operated HER2 positive patients are independently lower than negative patients with statistical significance. We claim that it is compulsory to develop new treatment strategies for esophageal carcinomas and it can be done with prospective trials that have more patients.

Key words: esoghageal adenocarcinoma, HER2/Neu, prognostic factors

KAYNAKLAR

1. Diniz G, Irkkan Ç, Kelten C, Özekinci S. HER2 değerlendirmesindeki ipucu ve tuzaklar. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi 2015; 25: 7-12.

2. Long JD, Orlando RC. Anatomy, histology, embrylogy, and developmental anomalies of the esophagus. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, Sleisenger MH, eds. Sleisenger&Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006: 841-52.

3. Moore KL and Persaund TVN. The Digestive System. In: Moore KL ed. The Developing Human (Clinically Oriented Embryology), Sixth Edition, WB Saunders Cömpany. 1998: 271-302.

4. Baysungur V. Özofagusun Gelişimi, Anatomi ve Fizyolojisi. In: Yüksel M, Balcı AA eds. Göğüs Cerrahisi ''Kırmızı Kitap''. Nobel Tıp, 2. Baskı, İstanbul, 2015: 875-81.

5. Maevsky V. Watson T.J: Anatomy of the esophagus. In: Thomas W.Shields, Joseps LoCicero, C.E Reed, R.H.Feins eds. General Thoracic Surgery 7 th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009: 1675-82.

6. Türüt H. Özofagus Anatomisi ve Fizyolojisi. In: Ökten İ, Kavukçu Ş, Turna A, Eroğlu A, Cangır AK eds. Göğüs Cerrahisi. İstanbul Tıp, İstanbul, 2013: 1231-40.

7. Patti MG, Gantert W, Way LW. Surgery of the esophagus: Anatomy and physiology. Surg Clin North Am 1997; 77: 959-70.

8. DeNardi FG, Riddell RH. The normal esophagus. Am J Surg Pathol 1991; 15: 296-309.

9. Shapiro AL, Robillard GL. The esophageal arteries their configurational anatomy and variations in relation to surgery. Ann Surg 1950; 131: 171-85.

10. Butler H. The Veins of the Oesaphagus. Thorax 1951; 6: 276-96

11. Skandalakis JE, Skandalakis LJ, Skandalakis PN. Anatomy of the lymphatics. Surg Oncol Clin N Am 2007; 16: 1-16.

12. Şakul U. Toraks anatomisi. In: Ökten I, Güngör A ed. Gögüs Cerrrahisi. Türk Gögüs Cerrahisi Derneği, Ankara, 2003; 3-76.

13. Cook IJ, Dodds WJ, Dantas RO, Massey B, Kern MK, Lang IM, Brasseur JG, Hogan WJ. Opening mechanisms of the human upper esophageal sphincter. Am J Physiol 1989; 257: 748-59.

14. Gavaghan M, Anatomy and physiology of the esophagus. AORN J 1999; 69(2): 372-386.

15. Durunceau Andre CH, Ferraro P. Physiology and physiogic studies of the esophagus. In: Shields TW, Locicero J, Ponn RB, Rusch VW eds. General Thoracic Surgery. Sixth edition, volume3. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005; 1905-21.

16. Yüksel C. Özofagus Kanserinde Sol Transtorasik / Torakoabdominal Özofajektomi. In: Liman ŞT, Cangır AK eds. Toraks Cerrahisi Bülteni Özofagus Kanseri II 2013; 4: 62-68.

17. Özkan M. Transhiatal Özofajektomi. In: Liman ŞT, Cangır AK eds. Toraks Cerrahisi Bülteni Özofagus Kanseri II 2013; 4: 58-61.

18. Kocaman G, Enön S. Ivor-Lewıs Özofajektomi. In: Liman ŞT, Cangır AK eds. Toraks Cerrahisi Bülteni Özofagus Kanseri II 2013; 4: 69-74.

19. Nadir A. Hipofarinks Kanserlerinde Total Faringo-Laringo-Özofajektomi. In: Liman ŞT, Cangır AK eds. Toraks Cerrahisi Bülteni Özofagus Kanseri II 2013; 4: 87-91.

20. Allen MS. Transthoracic resection of the esophagus. In Shields TW, LoCicero J, Reed CE, ed. General Thoracic Surgery, vol 2, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2009; 1752-9.

21. Azagra JS, Ceuterick M, Goergen M, Jacobs D, Gilbart E, Zaouk G, Carlier E, Lejeune P, Alle JL, Mathys M. Thoracoscopy in oesophagectomy for oesophageal cancer. Br J Surg 1993; 80: 320-1.

22. Gossot D, Fourquier P, Celerier M. Thoracoscopic esophagectomy: Technique and initial results. Ann Thorac Surg 1993; 56: 667-70.

23. Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, Christie NA, McCaughan JS, Litle VR, Schauer PR, Close JM, Fernando HC. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. Ann Surg 2003; 238(4): 486-95.

24. Karadayı Ş, Alper Fındıkçıoğlu. Özofagus Kanserinde Etiyoloji Ve Risk Faktörleri. In: Liman ŞT, Cangır AK eds. Toraks Cerrahisi Bülteni Özofagus Kanseri I 2013; 4: 6-10.

25. Bogomoletz WV, Molas G, Gayet B, Potet F. Superficial squamous cell carcinoma of the esophagus. A report of 76 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol 1989; 13: 535-46.

26. Kanamoto A, Yamaguchi H, Nakanishi Y, Tachimori Y, Kato H, Watanabe H. Clinicopathological study of multiple superficial oesophageal carcinoma. Br J Surg 2000; 87: 1712-5.

27. Kankaya D, Kuzu I. Pathology of esophageal carcinomas. J Exp Clin Med 2012; 29: 215-226.

28. Bergmann M, Charnas RM. Trakeobronchial rests in the esophagus; their relation to some benign strictures and certain types of cancer of the esophagus. J Thorac Surg 1958; 35: 97-104.

29. Stein HJ, Siewert JR. Barret's esophagus: pathogenesis, epidemiology, functional abnormalities, malignant degeneration and surgical management. Dysphagia 1993; 8: 276-288.

30. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. Br J Surg 1998; 85: 1457-1459.

31. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, Risch HA, Vaughan TL, Chow WH, Rotterdam H, West AB, Dubrow R, Stanford JL, Mayne ST, Farrow DC, Niwa S, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1277-1284.

32. Zhang ZF, Kurtz RC, Marshall JR. Cigarette smoking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1247-1249.

33. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. Ann Intern Med 2005; 143: 199-211.

34. Kubo A, Corley DA. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 872-8.

35. Blot WJ, McLaughlin JK, Fraumeni JF. Esophageal cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF eds. Cancer Epidemiology and prevention. New York: Oxford University Press 2006: pp.697-706.

36. Hongo M, Nagasaki Y, Shoji T. Epidemiology of esophageal cancer: Orient to Occident. Effects of chronology, geography and ethnicity. J Gastroen Hepatol 2009; 24: 729-735.

37. In: Bosman F, Carneiro F, Hruban, R, Theise N eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Fourth edition. Lyon, France: IARC Press; 2010: 16.

38. Japan Esophageal Society. Japanese classification of esophageal cancer, tenth edition: Part I. Esophagus 2009; 6: 1-25.

39. Watanabe H, Jass JR, Sobin LH. Histological Typing of Oesophageal and Gastric Tumours. World Health Organization. Second Edition. Berlin, Germany: Springer-Verlag 1990: 12.

40. Hanada M, Nakano K, Ii Y, Yamashita H. Carcinosarcoma of the esophagus with osseous and cartilagenous production. A combined study of keratin immunohistochemistry and electron microscopy. Acta Pathol Jpn 1984; 34: 669-678.

41. Owonikoko T, Loberg C, Gabbert HE, Sarbia M. Comparative analysis of basaloid and typical squamous cell carcinoma of the oesophagus: A molecular biological and immunohistochemical study. J Pathol 2001; 193: 155-161.

42. Lauwers GY, Grant LD, Scott GV, Carr NJ, Sobin LH. Spindle cell squamous carcinoma of the esophagus: Analysis of ploidy and tumor proliferative activity in a series of 13 cases. Hum Pathol 1998; 29: 863-868.

43. Guarino M, Micoli G. Basaloid-squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract. Histopathology 1992; 20:462.

44. Shaheen NJ. Advances in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Gastroenterology 2005; 128: 1554-1566.

45. Spechler SJ. Barrett's esophagus. N Engl J Med 2002; 346; 836-842.

46. Falk GW. Barrett's esophagus. Gastroenterology 2002; 122: 1569-1591.

47. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymski EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus?. Gastroenterology 2000; 119: 333-338.

48. Van Sandick JW, van Lanschot JJ, ten Kate, FJ, Offerhaus GJ, Fockens P, Tytgat GN, Obertop H. Pathology of early invasive adenocarcinoma of the esophagus or esophagogastric junction: Implications for therapeutic decision making. Cancer 2000; 88: 2429-2437.

49. Paraf F, Flejou JF, Pignon, JP, Fékété F, Potet F. Surgical pathology of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus: Analysis of 67 cases. Am J Surg Pathol 1995; 19: 183-191.

50. Levin KJ, Appelman HD. Tumors of the esophagus and stomach. AFIP Atlas of Tumor Pathology. Washington, DC: AFIP; 1996.

51. Smith RR, Hamilton SR, Boitnott JK, Rogers EL. The spectrum of carcinoma arising in Barrett's esophagus. A clinicopathologic study of 26 patients. Am J Surg Pathol 1984; 8: 563-573.

52. Kuzu I. Özofagus Tümörlerinin Patolojisi In: Ökten İ, Kavukçu Ş, Turna A, Eroğlu A, Cangır AK eds. Göğüs Cerrahisi. İstanbul Tıp, İstanbul 2013: 1253-1285.

53. Lambert R. The role of endoscopy in the prevention of esophagogastic cancer. Endoscopy 1999; 31: 180-199.

54. Chandrasoma P, Der R, Dalton P. Distribution and significance of epithelial types in columnar-lined esophagus. Am J Surg Pathol 2001; 25: 1188-1193.

55. Offerhaus GJA, Correa P, van Eeden S, Geboes K, Drillenburg P, Vieth M, van Velthuysen ML, Watanabe H, Sipponen P, ten Kate FJ, Bosman FT, Bosma A, Ristimaki A, van Dekken H, Riddell R, Tytgat GN. Report of an Amsterdam Working Group on Barrett esophagus. Virchows Arch. 2003; 443: 601-607.

56. Abraham SC, Krasinskas AM, Correa AM, Hofstetter WL, Ajani JA, Swisher SG, Wu TT. Duplication of the muscularis mucosae in Barrett esophagus: An underrecognized feature and its implication for staging of adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 2007; 31: 1719- 1725.

57. Mandal RV, Forcione DG, Brugge WR, Nishioka NS, Mino-Kenudson M, Lauwers GY. Effect of tumor characteristics and duplication of the muscularis mucosae on the endoscopic staging of superficial Barrett esophagus-related neoplasia. Am J Surg Pathol 2009; 33: 620-625.

58. Heitmiller RF, Redmond M, Hamilton SR. Barrett's esophagus with high grade dysplasia. An indication for prophylactic esophagectomy. Ann Surg 1996; 224: 66-71.

59. Arnold GL, Mardini HE. Barrett's esophagus-associated polypoid dysplasia: A case report and review of the literature. Dig Dis Sci 2002; 47: 1897-1900.

60. Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ, Riehle DM, Krishnadath KK, Lutzke LS, Anderson MA, Petterson TM, Burgart LJ. Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. Gastroenterology 2001; 120: 1630-1639.

61. Hillman LC, Chiragakis L, Clarke AC, Kaushik SP, Kaye GL. Barrett's esophagus: Macroscopic markers and prediction of dysplasia and adenocarcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18: 526-33.

62. Montgomery E, Bronner MP, Greenson JK, Haber MM, Hart J, Lamps LW, Lauwers GY, Lazenby AJ, Lewin DN, Robert ME, Washington K, Goldblum JR. Are ulcers a marker for invasive carcinoma in Barrett's esophagus? Data from a diagnostic variability study with clinical follow-up. Am J Gastroenterol 2002; 97: 27-31.

63. Reid BJ, Blount PL, Feng Z, Levine DS. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high-grade dysplasia. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3089-96.

64. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE, Roth G, Surawicz CM, Van Belle G, Lewin K, Weinstein WM, Antonioli DA, Goldman H, Mac Donald W, Owen D. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. Hum Pathol 1988; 19: 166-78.

65. Thurberg BL, Duray PH, Odze RD. Polypoid dysplasia in Barrett's esophagus: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of five cases. Hum Pathol 1999; 30: 745-752.

66. Antonioli DA, Wang HH. Morphology of Barrett's esophagus and Barrett's-associated dysplasia and adenocarcinoma. Gastroenterol Clin North Am 1997; 26: 495-506.

67. Schmidt HG, Riddel RH, Walhter B, Skinner DB, Riemann JF. Dysplasia in Barrett's esophagus. J Cancer Res Clin Oncol 1985; 110: 145-152.

68. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, Fenoglio CM, Haggitt RC, Ahren C, Correa P, Hamilton SR, Morson BC, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. Hum Pathol 1983; 14: 931-968.

69. Çelik MR. Özofagus Kanserinde Semptom ve Bulgular. In: Liman ŞT, Cangır AK eds. Toraks Cerrahisi Bülteni Özofagus Kanseri I 2013; 4: 11-14.

70. Yekeler E, Karaoğlan N. Özofagus kanserinde klinik ve evreleme. J Exp Clin Med 2012; 29: 227-231.

71. Orringer MB, Marshall B, Chang AC, Lee J, Pickens A, Lau CL. Two thousand transhiatal esophagectomies: Changing trends, lessons learned. Ann Surg 2007; 246: 363-372.

72. Tachibana M, Hirahara N, Kinugasa S, Yoshimura H. Clinicopathologic features of superficial esophageal cancer: Results of consecutive 100 patients. Ann Surg Oncol 2008; 15: 104-116.

73. Wang GQ, Jiao GG, Chang FB, Fang WH, Song JX, Lu N, Lin DM, Xie YQ, Yang L. Long-term results of operation for 420 patients with early squamous cell esophageal carcinoma discovered by screening. Ann Thorac Surg 2004; 77: 1740-1744.

74. Adachi W, Koike S, Nimura Y, Koide N, Iida F, Du XQ, Ping YM, He M, Chen LQ, Zhang MD, Zhang HL. Clinicopathologic characteristics and postoperative outcome in Japanese and Chinese patients with thoracic esophageal cancer. World J Surg 1996; 20: 332-336.

75. Turkyilmaz A, Eroglu A, Subasi M, Karaoglanoglu N. Clinicopathological features and prognosis of esophageal cancer in young patients. Is there a difference in outcome? Dis Esophagus 2009; 22: 211-215.

76. Lin J, Akhter SA, Iannettoni MD. Carcinoma of the esophagus. General thoracic surgery 6 thedition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005: 2265-2298.

77. StJulien J, Putnam JB Jr, Nesbitt JC, Lambright ES, Petracek MR, Grogan EL. Successful treatment of atrioesophageal fistula by cervical esophageal ligation and decompression. Ann Thorac Surg 2011; 91: 85-86.

78. Taniguchi H, Yamazaki K, Boku N, Funakoshi T, Hamauchi S, Tsushima T, Todaka A, Sakamoto T, Tomita H, Machida N, Taku K, Fukutomi A, Onozawa Y, Tsubosa Y, Sato H, Nishimura T, Yasui H. Risk factors and clinical courses of chemoradiation-related arterio-esophageal fistula in esophageal cancer patients with clinical invasion of the aorta. Int J Clin Oncol 2011; 16: 359-365.

79. Özkan M, Ökten İ. Özofagus Kanserinde Cerrahi Tedavi. In: Ökten İ, Kavukçu Ş, Turna A, Eroğlu A, Cangır AK eds. Göğüs Cerrahisi. İstanbul Tıp, İstanbul 2013: 1409-29.

80. Türkyılmaz A, Eroğlu A. Özofagus Hastalıklarında Tanı Metodları. In: Ökten İ, Kavukçu Ş, Turna A, Eroğlu A, Cangır AK eds. Göğüs Cerrahisi. İstanbul Tıp, İstanbul 2013: 1241-52.

81. Tüney D. Tanısal işlemler: A) Özofagus radyolojisi. In Yüksel M, Başoğlu A. Ed. Özofagus Hastalıklarının Tıbbi ve Cerrahi Tedavisi 2002: 21-46.

82. Doods WJ. Current concepts of esophageal motor function: clinical implications for radiology. AJR Am J Roentgenol 1977; 128: 549-561.

83. Drudi FM, Trippa F, Cassone F, Righi A, Iascone C, Ricci P, David V, Passariello R. Esophagogram and CT vs endoscopic and surgical specimens in the diagnosis of esophageal carcinoma. Radiol Med 2002; 103: 344-52.

84. Uzun Ç. Özofagus Kanserinde Radyoloji. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007; 29: 15-24.

85. Uzun Ç. Özofagus Kanserinde Radyoloji. In: Liman ŞT, Cangır AK eds. Toraks Cerrahisi Bülteni Özofagus Kanseri I 2013; 4: 15-25.

86. Özkan E, Küçük NÖ. Özofagus Kanserinin Evrelendirilmesinde Metabolik Görüntüleme (18f-Fdg Pet). In: Liman ŞT, Cangır AK eds. Toraks Cerrahisi Bülteni Özofagus Kanseri I 2013; 4: 35-40.

87. Duman E. Özofagus Kanseri Tanı Ve Evrelemesinde PET-BT'nin Yeri ve Önemi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2014.

88. Vanagunas AD, Srivastava A. Endoscopy of the Esophagus. In Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, ed. General Thoracic Surgery, vol 2, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2005: 1956-68.

89. Inoue H, Rey J, Lightdale C. Lugol chromoendoscopy for esophageal squamous cell cancer. Endoscopy 2001; 33: 75-9.

90. Bektaş M. Özofagus Kanserinde Endoskopik Teknikler Ve Endoskopik Ultrasonografinin Rolü. Toraks In: Liman ŞT, Cangır AK eds. Toraks Cerrahisi Bülteni Özofagus Kanseri I, 2013; 4: 26-34.

91. Holscher AH, Dittler HI, Siewen IR. Staging of squamous esophageal cancer: Accuracy and value. World I Surg 1994; 18: 312-20.

92. Rosch T. Endosonographic staging of esophageal cancer: a review of literature results. Gastrointest Endosc Clin N Am 1995; 5: 537-547.

93. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a metaanalysis and systematic review. World J Gastroenterol 2008; 14: 1479-90.

94. Van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. Br J Cancer 2008; 98: 547-57.

95. Göral V. Barrett Özofagus; Patogenez, Tanı ve Tedavi. Güncel Gastroenteroloji Dergisi 2010; 14: 28-34.

96. Metin B, Arıbaş OK. Özofagus Kanserinde Tanı ve Evreleme. In: Ökten İ, Kavukçu Ş, Turna A, Eroğlu A, Cangır AK eds. Göğüs Cerrahisi. İstanbul Tıp, İstanbul, 2013: 941-948.

97. In: Ergüney S, ed. AJCC Kanser Evreleme Atlası. Nobel Tıp, İstanbul, 2013: 129-141.

98. Döner E. Özofagus Kanserinde Yeni Tnm Evrelemesi Ve Son Güncellemeler. In: Liman ŞT, Cangır AK eds. Toraks Cerrahisi Bülteni Özofagus Kanseri I 2013; 4: 41-46.

99. Ralf Gertler, Stein HJ, Langer R, Nettelmann M, Schuster T, Hoefler H, Siewert JR, Feith M. Long-term Outcome of 2920 Patients With Cancers of the Esophagus and Esophagogastric Junction. Ann Surg 2011; 253: 689–698.

100. Schuhmacher C, Novotny A, Feith M, Friess H. The New TNM Classification of Tumors of the Esophagogastric Junction: Surgical Consequences. Chirurg 2012; 83: 23-30.

101. Aydın Y, Eroglu A, Turkyılmaz A, Gundogdu B. Effectiveness of transthoracic surgical treatment in elderly patients with esophageal cancer. Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2012; 20: 835-839.

102. Ashrafi AS, Sundaresan RS. Transhiatal özofajektomi. In: Kaiser LR, Kron IL, Spray TL, eds. Mastery of Cardiothoracic Surgery, Güneş Tıp, Ankara, 2013: 131-138.

103. Eroglu A, Aydın Y, Altuntas B. Özofagus Kanserinde Cerrahi Teknikler. In: Yüksel M, Balcı AA eds. Göğüs Cerrahisi ‘’Kırmızı Kitap’’. Nobel Tıp, 2. Baskı, İstanbul 2015: 99: 949-963.

104. Casson AG, Fernando HC. Thoracic approaches to esophagectomy. In: Kaiser LR, Kron IL, Spray TL. eds. Mastery of Cardiothoracic Surgery, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins 2007: 139-147.

105. Orringer MB, Marshall B, IannettoniMD. Transhiatal esophagectomy for treatment of benign and malignant esophageal disease. World J Surg 2001; 25: 196-203.

106. Baba M, Aikou T, Natsugoe S, Kusano C, Shimada M, Kimura S, Fukumato T. Appraisal of ten-year survival following esophagectomy for carcinoma of the esophagus with emphasis on quality of life. World J Surg. 1997; 21: 282-285.

107. Kaplan T, Han S. Minimal İnvaziv Özofajektomi. In: Liman ŞT, Cangır AK eds. Toraks Cerrahisi Bülteni Özofagus Kanseri II 2013; 4: 80-86.

108. Park S, Hwang Y, Lee HJ, Park IK, Kim YT, Kang CH. Comparison of robot-assisted esophagectomy and thoracoscopic esophagectomy in esophageal squamous cell carcinoma. J Thorac Dis 2016; 8:2853-2861.

109. Yüksel Ürün, Hakan Akbulut. Özofagus Kanserinde İndüksiyon Ve Adjuvan Tedavi. In: Liman ŞT, Cangır AK eds. Toraks Cerrahisi Bülteni Özofagus Kanseri I 2013; 4 : 47-52.

110. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines, Version 2.2016.

111. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, Chen LQ, Schipper PH, Kesler KA, Law S, Lerut TE, Reed CE, Salo JA, Scott WJ, Hofstetter WL, Watson TJ, Allen MS, Rusch VW, Blackstone EH. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. Ann Surg 2010; 251: 46-50.

112. Swisher SG, Wynn P, Putnam JB, Mosheim MB, Correa AM, Komaki RR, Ajani JA, Smythe WR, Vaporciyan AA, Roth JA, Walsh GL Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123: 175-183.

113. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, Wennberg DE. Hospital volume and surgical mortality in the United States. N Engl J Med 2002; 346: 1128-1137.

114. Hechtman JF, Polydorides AD. HER2/neu gene amplification and protein overexpression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a review of histopathology, diagnostic testing, and clinical implications. Arch Pathol Lab Med. 2012;136: 691-697.

115. Dreilich M, Wanders A, Brattstrom D, Bergström S, Hesselius P, Wagenius G, Bergqvist M.. HER-2 overexpression (3+) in patients with squamous cell esophageal carcinoma correlates with poorer survival. Dis Esophagus 2006; 19: 224-31.

116. Reichelt U, Duesedau P, Tsourlakis MCh, Quaas A, Link BC, Schurr PG, Kaifi JT, Gros SJ, Yekebas EF, Marx A, Simon R, Izbicki JR, Sauter G. Frequent homogeneous HER-2 amplification in primary and metastatic adenocarcinoma of the esophagus. Mod Pathol 2007; 20: 120-129.

117. Schoppmann SF, Jesch B, Friedrich J, Wrba F, Schultheis A, Pluschnig U, Maresch J, Zacherl J, Hejna M, Birner P. Expression of Her-2 in carcinomas of the esophagus. Am J Surg Pathol. 2010; 34: 1868-1873.

118. Moelans CB, van Diest PJ, Milne AN, Offerhaus GJ. Her-2/neu testing and therapy in gastroesophageal adenocarcinoma. Patholog Res Int 2010; 2011:674182.

119. Bang Y, Chung H, Xu J, et al. Pathological features of advenced gastric cancer (GC): Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. J Clin Oncol 2009; 27(Suppl 15): 4556.

120. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W, Ochiai A, Rüschoff J, Henkel T. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. Histopathology 2008; 52: 797-805.

121. Ruschoff J, Dietel M, Baretton G, Arbogast S, Walch A, Monges G, Chenard MP, Penault-Llorca F, Nagelmeier I, Schlake W, Höfler H, Kreipe HH. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. Virchows Arch 2010; 457: 299-307.

122. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle

M, Rüschoff J, Kang YK; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010; 376: 687-697.

123. Barros-Silva JD, Leitão D, Afonso L, Vieira J, Dinis-Ribeiro M, Fragoso M, Bento MJ, Santos L, Ferreira P, Rêgo S, Brandão C, Carneiro F, Lopes C, Schmitt F, Teixeira MR. Association of ERBB2 gene status with histopathological parameters and disease-specific survival in gastric carcinoma patients. Br J Cancer 2009; 100: 487-93.

124. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Kanser İstatistikleri, 2016.

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

126. Mao WM, Zheng WH, Ling ZQ. Epidemiologic risk factors for esophageal cancer development. Asian Pac J Cancer Prev 2011; 12: 2461-6.

127. Reid TD, Sanyaolu LN, Chan D, Williams GT and Lewis WG. Relative prognostic value of TNM7 vs TNM6 in staging oesopgageal cancer. British Journal of Cancer 2011; 105: 842-846.

128. Kleinberg L, Forastiere AA. Chemoradiation in the management of esophageal cancer. J Clin Oncol. 2007; 25: 4110-7.

129. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med 1992; 326: 1593-1598.

130. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Asbell SO, Graham MV, Leichman LL. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group 1999; 281: 1623-1627.

131. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, Okawara G, Rosenthal SA, Kelsen DP. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. J Clin Oncol 2002; 20: 1167-74.

132. Iyer R, Wilkinson N, Demmy T, Javle M. Controversies in the multimodality management of locally advanced esophageal cancer: evidence-based review of surgery alone and combined-modality therapy. Ann Surg Oncol 2004; 11: 665-73.

133. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. Am J Surg 2003; 185:538-43.

134. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, Falchi AM, Craxì A, Cammà C. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Gut 2004; 53: 925-30.

135. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, Gebski V; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group.; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. Lancet Oncol 2011; 12: 681-92.

136. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A; CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012; 366:2074-84.

137. Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJ, van Hagen P, van Os R, van Rij CM, van der Sangen MJ, Beukema JC, Rütten H, Spruit PH, Reinders JG, Richel DJ, van Berge Henegouwen MI, Hulshof MC. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. J Clin Oncol 2014; 32:385-391.

138. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001; 345: 725-730.

139. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, Gunderson LL, Goldman B, Martenson JA, Jessup JM, Stemmermann GN, Blanke CD, Macdonald JS. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. J Clin Oncol 2012; 30: 2327-2333.

140. Adelstein DJ, Rice TW, Rybicki LA, Saxton JP, Videtic GM, Murthy SC, Mason DP, Rodriguez CP, Ives DI. Mature results from a phase II trial of postoperative concurrent chemoradiotherapy for poor prognosis cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. J Thorac Oncol 2009; 4: 1264-1269.

141. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalcberg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Tabernero J; REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2014; 383: 31-9.

142. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A; RAINBOW Study Group.Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 1224-35.

143. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 1987; 235: 177.

144. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, Jagiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berger M, Oliva C, Rubin SD, Stein S, Cameron D. Lapatinib plus capecitabine for HER2positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2006; 355: 2733-43.

145. Pala EE, Bayol Ü, Özgüzer A, Küçük Ü, Yıldız Akdeniz Ç, Sezer Ö. Meme kanserinde Her2 durumunu belirlemedeki sorunlar. J Breast Health 2015; 11: 10-16.

146. Irkkan SÇ. Mide kanserlerinde HER2 değerlendirmesi. Acta Oncologica Turcica 2014; 47: 42-51.

147. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DJ, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Perez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, van de Vijver M, Wheeler TM, Hayes DF. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 118-145.

148. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013; 31: 3997-4013.