

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÖZOFAGUS KANSERİ

TANI VE EVRELENDİRİLMESİNDE

PET-BT'NİN YERİ VE ÖNEMİ

Dr. Elif DUMAN

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ayten Kayı CANGİR

ANKARA

2014

TEŞEKKÜRLER

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitiminin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimi uygularken önümde birçok engelin beni beklediğini bilerek;

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden ve tecrübelerinden yararlandığım, tez yazma aşamasında göstermiş olduğu ilgi ve hoşgörüsünden dolayı danışmanım sayın Prof. Dr. Ayten KAYI CANGIR'a,

İnsani ve ahlaki değerleri, bilgi ve deneyimleri ile bizlere ışık tutan değerli hocalarım; sayın Prof. Dr. İlker ÖKTEN, Prof. Dr. Hasan Şevket KAVUKÇU, Prof. Dr. Murat AKAL, Prof. Dr. Hakan KUTLAY'a,

Eğitimim esnasında mesleki becerileri kazanmamda büyük emeği olan, kliniğimizin can damarı sayın Doç. Dr. Serkan ENÖN'e,

Azmine, sabrına, cerrahi tekniğine, insani ilişkilerindeki başarısına hayran olduğum sayın Yrd. Doç. Dr. Cabir YÜKSEL'e,

Kliniğimizin değerli uzmanı, ağabeyimiz sayın Uzm. Dr. Murat Özkan'a,

Çalışma süresince desteklerini esirgemeyen İstatistik AD Araş. Gör. Uzman Can ATEŞ'e ve Nükleer Tıp AD'da görevli Uzm. Dr. Çiğdem SOYDAL'a,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım, sevgili asistan arkadaşlarım, geleceğin mimarları, kardeşlerim Uzm. Dr. Mete ADIGÜZEL, Uzm. Dr. Ali ÇELİK, Uzm. Dr. Oya YILDIZ, Dr. Murat ŞAHİN, Dr. Erhan BULUT, Dr. Çiğdem GONCA, Dr. Gökhan KOCAMAN, Dr. Mehmet Ali SAKALLI, Dr. Elvin HAMZAYEV, Dr. Yusuf KAHYA, Dr. Tamer DİREK, Dr. Seçkin KASAP'a,

Kliniğimizin temel taşları olan tüm hemşire arkadaşlarım ve yardımcı sağlık personelimize,

Bugünlere gelmemde en büyük emeği veren, kendilerini evlatlarına vakfetmiş saygıdeğer babam Okyay TAN ve annem Güneş TAN'a,

Varlıkları ile huzur ve güven veren canım kardeşlerim Seçkin TAN ve Gökçen TAN'a,

İyi insan, iyi doktor, iyi eş, iyi baba, hayat arkadaşım Dr. Berker DUMAN'a,

Evimizin maskotu Nar'a,

Varlığıyla beni hergün bir öncekinden daha da güçlendiren, gözbebeğim, birtanecik kızım Bade'ye en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Elif DUMAN

Nisan 2014

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜRLER.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Özofagus Embriyolojisi ve Histolojisi.....	3
2.2 Özofagus Anatomisi.....	5
2.3 Özofagus Fizyolojisi	9
2.4 Özofagus Kanseri.....	11
2.4.1 Tarihçe.....	11
2.4.2 Epidemiyoloji ve Etyoloji.....	12
2.4.3 Patoloji.....	13
2.4.4 Klinik.....	16
2.4.5 Tanı Yöntemleri.....	16
2.4.6 Evreleme.....	22
2.4.7 Tedavi.....	31
3. PET-BT	40
3.1Tarihçe	42
3.2 PET-BT’nin Kullanım Alanları	42
3.3 Özofagus Kanserinde PET-BT	44
3.3.1 Tanıda PET-BT	45
3.3.2 T Evrelemesinde PET-BT	46
3.3.3 N Evrelemesinde PET-BT	47
3.3.4 M Evrelemesinde PET –BT.....	48
3.3.5 Tedaviye Yanıtta PET-BT	49
3.3.6 Rekürrens Tanısında PET-BT.....	50
3.3.7 Senkron Tümör Tanısında PET-BT	50

Sayfa No:

4. GEREÇ ve YÖNTEM.....	52
5. BULGULAR	54
6. TARTIŞMA.....	61
7. SONUÇ	69
ÖZET	71
SUMMARY	72
KAYNAKLAR.....	73

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ÖK	Özofagus kanseri
EUS	Endoskopik Ultrasonografi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
FDG	Flurodeoksiglukoz
SUV	Standardized Uptake Value
ÜDK	Üst diş kavsi
YHK	Yassı hücreli karsinom
ADK	Adenokarsinom
GİS	Gastrointestinal sistem
KT	Kemoterapi
RT	Radyoterapi
KRT	Kemoradyoterapi
LN	Lenf nodu
MLN	Mediastinal lenf nodu
PA	Posteroanterior
AKC	Akciğer
EUS	Endoskopik ultrasonografi
ÜÖS	Üst özofageal sfinkter
AÖS	Alt özofageal sfinkter
YY	Yüzyıl
BÖ	Barrett özofagus
GÖB	Gastroözofageal bileşke
GÖBK	Gastroözofageal bileşke kanseri

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 2.1.1	Trakeobronşial divertikül ve özofageal gelişiminin 3-4. haftaları.....3
Şekil 2.1.2	Özofagus tabakaları.....5
Şekil 2.2.1	Özofagus bölümleri7
Şekil 2.2.2	Özofagus lenfatikleri ve drenaj bölgeleri9
Şekil 2.4.3.1	Yassı hücreli karsinomun makroskopik ve histopatolojik görüntüsü.....14
Şekil 2.4.3.2	Adenokarsinomun makroskopik ve histopatolojik görüntüsü.....15
Şekil 2.4.5.1	Özofagus kanserinde normal PA AKC grafisi.....17
Şekil 2.4.5.2	Özofagus kanserinde baryumlu grafide tümör proksimalinde dilatasyon ve tümör lokalizasyonunda dolma defekti görüntüsü.....18
Şekil 2.4.5.3	Özofagus kanserinde endoskopide anormal doku görüntüsü19
Şekil 2.4.5.4	Özofagus kanserinde BT’de duvar kalınlaşması görüntüsü20
Şekil 2.4.5.5	Özofagus kanserinde EUS ile tümör görüntüsü.....21
Şekil 2.4.5.6	Özofagus kanserinde PET-BT’de patolojik tutulum.....22
Şekil 2.4.7.1	Transhiatal: Apron kesisi + laparotomi ile çıkarılan hypofarenks kanseri piyesi34
Şekil 2.4.7.2	Transtorasik: Sağ torakotomi + laparotomi + servikal insizyon ile yaklaşım.....35
Şekil 2.4.7.3	Laparotomi + sağ torakotomi ile intratorasik anastomoz.....36
Şekil 2.4.7.4	Siewert Sınıflaması37
Şekil 2.4.7.5	Sol torakoabdominal yol ile yaklaşım37

Sekil No:**Sayfa No:**

Şekil 2.4.7.6	Kardiya kanserinde çıkarılan piyes	38
Şekil 3.1	PET tarayıcısı ve siklotron.....	42
Şekil 3.3.1.1	Özofajit, hiatal herni ve sarkoidozda yanlış pozitif tutulumlar.....	45
Şekil 3.3.2.1	Orta özofagus kanserinde PET-BT kesiti.....	46
Şekil 3.3.3.1	Tümör komşuluğunda yerleşen küçük lenf nodu ve uzak lenf nodlarının PET-BT görüntüleri.....	48
Şekil 3.3.4.1	ÖK nedeni ile PET-BT çekilen hastada metastatik aksiler lenf bezi görüntüsü.....	49
Şekil 3.3.5.1	Neoadjuvan KT sonrası çekilen PET- BT’ de sol skapuler yerleşimli metastaz ile uyumlu kitle görüntüsü	50
Şekil 3.3.7.1	Özofagus kanseri nedeni ile çekilen PET-BT’de senkron pelvik yerleşimli tümör görüntüsü	51
Şekil 5.1	Olguların cinsiyete göre dağılımı.....	54
Şekil 5.2	Yapılan cerrahi girişimlerin dağılımı	55
Şekil 5.3	Radyolojik bulgulara göre tümör yerleşimleri.....	55
Şekil 5.4	Hücre tipine göre olguların % dağılımı	57
Şekil 5.5	Hücre tipi diferansiasyonuna göre olguların % dağılımı.....	57

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 2.4.3.1	Özofagusun malign tümörleri..... 13
Tablo 2.4.3.2	Yassı hücreli kanser ve adenokanser için risk faktörleri 15
Tablo 2.4.6.1	T evreleme 26
Tablo 2.4.6.2	N evreleme..... 26
Tablo 2.4.6.3	M evreleme 26
Tablo 2.4.6.4	Histopatolojik hücre tipi ve histolojik evreler 27
Tablo 2.4.6.5	Tümör lokalizasyonu..... 28
Tablo 2.4.6.6	Adenokanserde TNM evreleme grupları..... 29
Tablo 2.4.6.7	Yassı hücreli kanserde TNM evreleme grupları..... 30
Tablo 2.4.7.1	Rekonstrüksiyon için kullanılan organlar 33
Tablo 5.1	Olguların genel özellikleri..... 58
Tablo 5.2	Metastatik lenf nodu-ort SUVmax ilişkisi..... 59
Tablo 5.3	Lenf nodu metastazı belirlemede PET-BT ve BT'nin patolojiye göre duyarlılık, seçicilik, pozitif tahmin değeri, negatif belirleme ve doğruluk oranları..... 60

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Özofagus kanseri (ÖK) tüm maligniteler içinde en ölümcül olanlardandır ve dünyada en sık görülen 10 kanserden biridir. Beş yıllık sağkalım %10 ile sınırlı kötü prognozlu tümörlerdir (1). Sağkalım, tanı anında tümör evresi, tedavi şekli, hastanın genel durumu, tümörün morfolojik ve moleküler özellikleri gibi etkenlere bağlıdır. Hastaların geç tanı almaları ve anatomik lokalizasyona bağlı olarak hastalığın agresif seyretmesi nedeni ile cerrah, radyolog, onkolog ve patologların ortak sorununu oluşturmaktadır.

Erken evre özofagus kanserlerindeki cerrahi dışı diğer tedavilerde sonuçlar oldukça kötüdür. Hastalığın tedavisi ve sağkalım, evreye bağlı olduğu için doğru evreleme son derece büyük önem taşımaktadır ve koşuldur. Tedavi planında tümörün duvar invazyonun, lenfatik ya da uzak organ metastazının olup olmadığının açıklığa kavuşturulması bu nedenle gereklidir. Bu amaçla çift kontrastlı baryumlu grafi, endoskopi, endoskopik ultrasonografi (EUS), bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve BT katılımlı PET sisteminden (PET-BT) yararlanılır.

Metabolik görüntüleme yöntemi olan F18-fluorodeoksiglukoz (FDG) PET, ÖK tanısı, evrelendirilmesi, nükslerinin saptanması ve son yıllarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemli rol oynar. Ayrıca PET-BT ile doğru anatomik yerleşimin saptanabilmesi tanısal doğruluğu da arttırır. Genellikle SUV (standardized uptake value) değeri 2,5 değerinin üzerinde olduğu zaman malignite düşünülür (2).

PET-BT ile yapılan fonksiyonel görüntüleme, BT ve benzeri konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine ek bilgiler sağlar. PET-BT ile lezyon lokalizasyonu daha doğru yapılabilir. T ve N evrelemesinde sınırlı bilgi sağlamasına rağmen küratif rezeksiyon planlanan hastalarda uzak nodal ve organ metastazlarını dışlamada PET-BT yapılması önerilir (2).

Özofagus kanserinin aktivite tutulum yoğunluğu ile tümörün invazyon derinliği ile arasında açık bir ilişki gösterilememesine karşın yüksek FDG tutulumu

olan hastalarda sađkalım daha dűşűktűr (3). PET-BT uzak organ metastazlarını gűstermesi ve lenf nodu (LN) evrelemede diđer radyolojik tetkiklere oranla űzgűllűđű daha yűksek bir gűrűntűleme yűntemidir. Fakat primer tűműre yakın kűűűk LN'ları yođun FDG tutulumu nedeni ile PET-BT ile saptanamayabilir. Uzak nodal metastazların ve uzak organ metastazlarının gűsterilmesinde ise PET-BT'nin duyarlılıđı daha yűksektir.

PET-BT nűks ve neoadjuvan kemoterapi (KT) sonrası yeniden evreleme amacı ile de kullanılmaktadır. Anastomoz bűlgesindeki inflamasyona bađlı olarak FDG yanlıđ negatif sonuűlar verebilmektedir. Bu nedenle anastomoz bűlgesinin deđerlendirilmesinde konvansiyonel gűrűntűleme yűntemleri tercih edilmelidir. Rekűrrens saptandıđında ise PET-BT en etkin yeniden evrelendirme aracıdır (4).

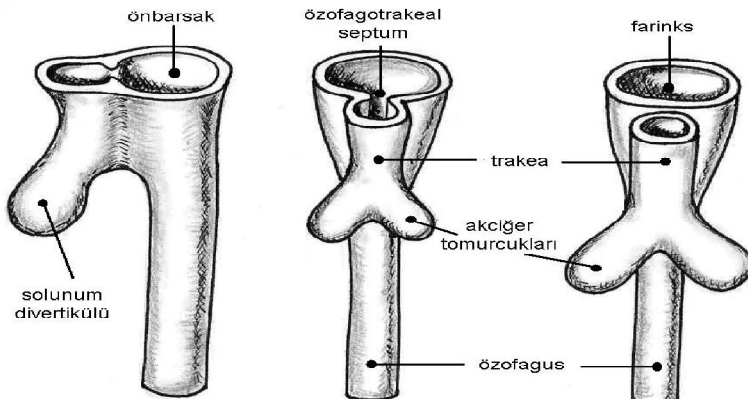
PET-BT ile eđ zamanlı diđer malignite tanıları da konulabilmektedir. űzofagus kanseri ile en sık birliktelik gűsteren tűműrler bađ, boyun ve kolon tűműrleridir ve PET-BT űekilen hastalarda eđ zamanlı diđer malignite gűrűlme olasılıđı %3-4'tűr (5).

Bu űalıřmada Ankara űniversitesi Tıp Fakűltesi Gűđűs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda űK űn tanısı veya tanısı ile Kasım 2009-Aralık 2013 tarihleri arasında PET-BT ile preoperatif deđerlendirilen, opere edilen veya kemoradyoterapiye (KRT) yűnlendirilen hastalar retrospektif olarak yađ, cinsiyet, yakınma, ek hastalık, primer tűműr histopatolođisi, tűműr boyutu, tűműr lokalizasyonu, LN durumu gibi alt bađlıklara ayrılarak, SUV deđerı ile aralarındaki iliđki deđerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Özofagus Embriyolojisi ve Histolojisi

Sindirim sisteminin oluşması, sferoidal blastokistte endodermal tabakanın görülmesiyle başlar. Splanik mezoderm, endoderme yaklaştığında birleşerek splankoplörayı oluşturduğunda iki tabakalı primitif bağırsaklar meydana gelir. Embriyo 3 haftalıkken, faringeal bağırsağın hemen bitim noktasında ön bağırsağın ön duvarında, arkasındaki özofagustan özofagotrakeal septum ile ayrılan ve trakeobronşial divertikül adı verilen küçük bir şişkinlik belirir. Böylece, önbağırsağın proksimal kısmının dorsalinden özofagus, ventralinden de primordial hava yolları gelişir. Başlangıçta çok kısa olan özofagus, akciğer ve kalbin aşağı inmesi ile birlikte hızla uzar. Dördüncü haftanın sonunda mideden makroskopik olarak ayırt edilebilir. Yedinci hafta civarında esas boyutuna ulaşır. Muskularis propria 6. haftada oluşmaya başlar, dış longitudinal kas tabakası 9. haftada gelişir. Düz ve çizgili kas tabakaları mezenşim kökenlidir. Özofagusa ait müköz bezler 16. haftada, submüköz bezler ise 20. haftada oluşur (6,7).



Şekil 2.1.1: Trakeobronşial divertikül ve özofageal gelişimin 3-4. haftaları

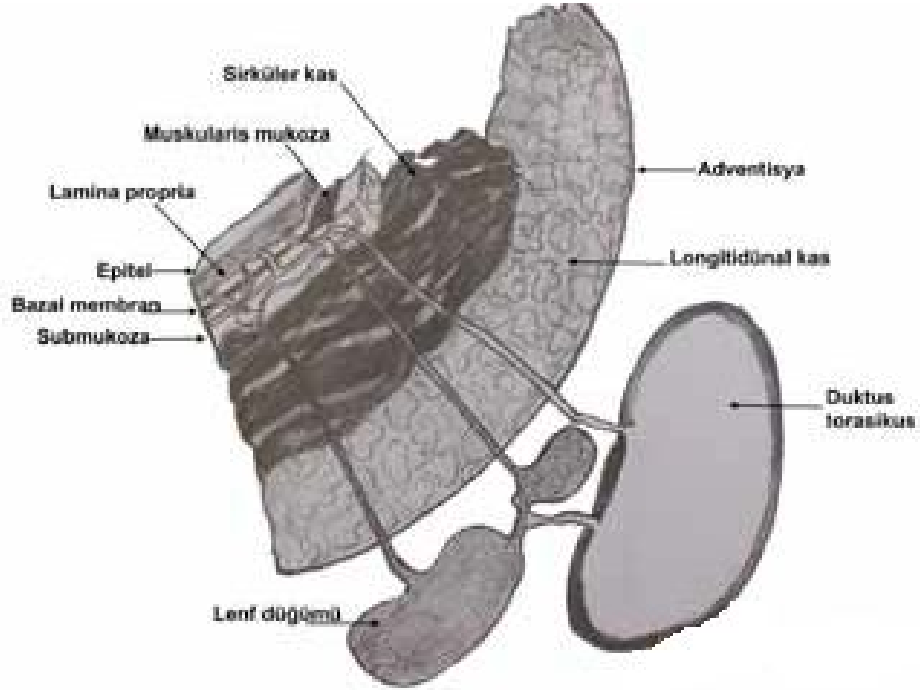
Özofagus 4 tabakadan oluşur:

Tunika mukoza: Yutak mukozasının devamı olup keratinize olmayan çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Aşağıda özofagogastrik bileşkede kolumnar epitel ile uzanır. Lamina propria ve muskularis mukozaya sahiptir. Lamina propria üst bölümünde tübüloalveolar bezler, aşağıda kardiaya yakın bölümde tübüler bezler bulunur. Bu bezler mukus salgılar.

Tela submukoza: Boylu boyunca tübüloalveolar yapıda özofageal bezler içerir. Bu bezlerin yaptığı mukus özofagus içeriğinin ısıtılmasını sağlar. Tela submukozada, bezlerin ve düz kasların fonksiyonlarını idare eden plexus nervorum submukozus (Meissner plexusu) bulunur.

Tunika muskularis: İçte sirküler, dışta longitudinal seyirli kaslardan yapılmıştır; 1/3 üst bölümü çizgili kas, 1/3 alt bölümü düz kas ve 1/3 orta bölümü ise düz kas ve çizgili kasların birlikte olduğu yapıdadır. Özofagus başlangıç bölümündeki sirküler kas lifleri, faringoözofageal sfinkteri oluşturur. Kardioözofageal geçişte böyle bir anatomik sfinkter olmayıp, fizyolojik bir sfinkter vardır. Sirküler ve longitudinal seyirli kas katmanları arasında plexus nervorum myenterikus (Auerbach plexusu) yer almaktadır.

Tunika adventisya: Abdominal özofagus bölümü hariç gevşek bağ dokusundan yapılıdır. Kan damarları ve plexus özofagusa ait sinirleri içerir. Abdominal özofagusun dış kısmı tunika serosa (periton) ile kaplıdır (8).



Şekil 2.1.2: Özofagus tabakaları

2.2 Özofagus Anatomisi

Özofagus farinksten mideye kadar uzanan tüp şeklinde bir yapıdır. Sınırları proksimalde inferior krikofarengial konstriktör kas ve distalde gastroözofageal bileşkedir (GÖB). Erişkinlerde 22-28 cm uzunluğunda ve 2,5 cm çapındadır.

Altıncı servikal vertebra, krikoid kartilaj seviyesinde boyunda orta hatta başlar, boynun altında superior mediastende sola deviye olur. Trakeal bifurkasyon seviyesinde tekrar orta hatta döner. İnferior mediastende diyafragmatik hiatus aracılığı ile abdomene girdiği yerde tekrar sola deviye olur. Torakal 11. vertebra seviyesinde midede sonlanır. Özofagusun bu seyri, özofagoskopi yaparken perforasyon riskini göz önünde bulundurmak ve cerrahi sırasında hastalığın lokalizasyonuna göre yaklaşım biçimini belirleme açısından önemlidir (1,9).

Üst diş kavsi (ÜDK) başlangıç noktası olarak belirlenirse; GÖB'ye kadar uzunluk yaklaşık 38-42 cm olup kadınlarda 2 cm daha kısadır. Kesici dişler ile

krikofarengeal kas arası 13-15 cm iken trakea bifurkasyonu ve aortik ark 24-26. cm'ye denk gelir.

Özofagus 3 bölüm halinde değerlendirilmektedir.

1. Servikal özofagus: Altıncı servikal ve 1. torakal vertebra arasında yaklaşık 4-5 cm uzunluğunda, ÜDK'dan itibaren 13-18 cm uzaklıkta olan bölümdür. Paravertebral alan boyunca uzanır ve önde trakeanın membranöz duvarı, arkada prevertebral fasyanın altında musculus longissimus servisis kası ile bağlantılıdır. Her iki yanda karotid arterler, internal juguler venler ve vagal sinirler ile komşu olup, tiroid bezinin dorsal kısımları özofagus ile karotid arter arasına yerleşmiştir. Bu seviyede sol kenarında duktus torasikus kısa bir seyir gösterir. Trakea ile arasındaki olukta rekürren sinirler larinkse doğru uzanırlar.

2. Torasik özofagus: Torakal 1-10. vertebralar arasında, superior mediasten ile arka- alt mediasten arasında uzanan 18-22 cm'lik segmenttir. ÜDK'dan itibaren 18 cm uzaklıkta olan bölümdür. Üst mediastenden aşağı doğru trakea ve trakeal bifurkasyonun arkasında seyreder ve daha sonra aortun sağına geçerek sol ana bronşa tutunur. Bunun nedeni aortanın trakeayı hafif sağa itmiş olmasıdır. Torakal 4. vertebra seviyesinde aortanın sağ arka kısmında uzanır. İşte bu anatomik ilişki, baryumlu grafilerde özofagus sol yan duvarında izlenen çentiğin nedenidir. Trakeal bifurkasyonun altında vagal plexus özofagus duvarını sarar. Sağ lateral yüzeyi vena azigosun vena kava superiora döküldüğü yer hariç parietal plevra ile kaplıdır. Torakal 8. vertebradan diyafragmatik hiatusa kadar aortanın önünde seyreder. Hiatus seviyesinde vagal plexus özofagusun ön yüzünden aşağı doğru anterior ve dorsal özofageal duvar boyunca posterior dallarına ayrılır. Bu seviyede özofagus sol lateral duvarı sadece parietal plevra ile kaplı olup, komşu yapıların desteğinden de yoksundur. Bu nedenle spontan perforasyon (Boerhaave Sendromu) en sık bu bölgede oluşur.

3. Abdominal özofagus: Torakal 10-11. vertbralar arasında diyafragmatik hiatus ile mide kardiası arasında yaklaşık 2 cm uzunluğunda olan kısımdır. Abdominal kısmın ön yüzü ile sağ ve sol duvarları kısmen periton ile örtülüdür. Bu kısım karaciğerin sol lobunun kenarına hafifçe temas eder.

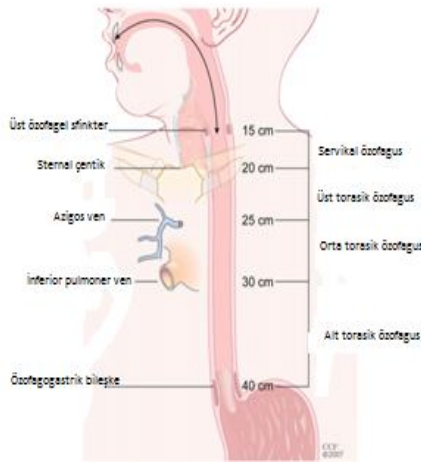
Özofagus evreleme ve lezyon lokalizasyonuna göre 4 bölgeye ayrılarak da incelenebilmektedir.

1. Servikal özofagus: ÜDK'dan itibaren 13-18. cm'ler arasındaki özofagus segmentidir. Krikoid kıkırdak alt kenarı ile suprasternal çentik arasındır.

2. Üst torasik özofagus (üst 1/3 torasik özofagus): ÜDK'dan itibaren 18-24. cm'ler arasındaki özofagus segmentidir. Suprasternal çentik ile trakeal karina arasındır.

3. Orta torasik özofagus (orta 1/3 torasik özofagus): ÜDK'dan itibaren 24-32. cm'ler arasındaki özofagus segmentidir. Trakeal karina ile distal özofagus arasındır.

4. Alt torasik (alt 1/3 torasik) ve abdominal özofagus: ÜDK'dan itibaren 32-40. cm'ler arasındaki özofagus segmentidir. Distal özofagus ile GÖB arasındır.



Şekil 2.2.1: Özofagus bölümleri

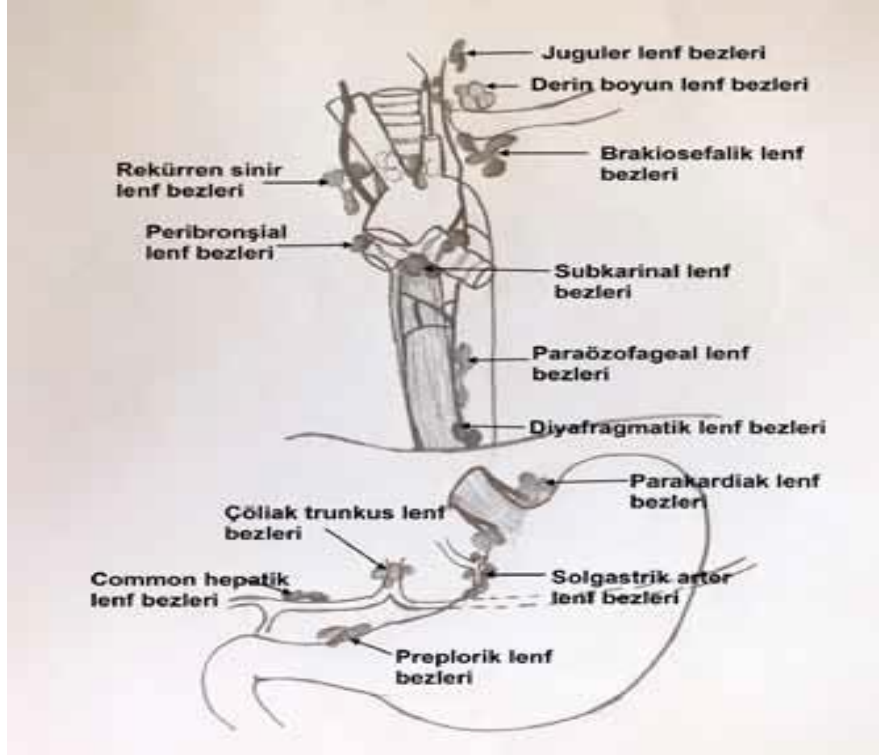
Özofagus boyunca üç darlık bölgesi bulunmaktadır. Birinci darlık, farengoözofageal darlık olarak adlandırılan ve krikofaringeal kas tarafından oluşturulan 1,4 cm çaplı noktadır. Tüm gastrointestinal sistemin en dar yeridir. Erişkinde ÜDK'dan 12-15 cm mesafededir. İkinci darlık, bronkoartik darlık olarak adlandırılan özofagusun trakeal bifurkasyon seviyesinde aortik ark ve sol ana bronşu

çaprazladığı 1,5-1,7 cm çaplı noktadır. ÜDK'dan 24-26 cm uzaktadır. Üçüncü darlık ise diyafragmatik darlık olarak adlandırılan alt özofagus sfinkter mekanizması tarafından oluşturulup özofagusun diyafragmayı geçtiği 1,6- 1,9 cm çaplı noktadır. ÜDK'dan 40-44 cm uzaktadır (1,9).

Özofagusu besleyen tüm ana arter dalları özofagusun submukozal katmanına girdikten sonra longitudinal bir kollateral ağı oluştururlar. Servikal, torasik ve abdominal özofageal arterler ilişki halindedir. Servikal özofagus büyük oranda tiroservikal arter ve superior tiroidal arterden çıkan dallar; torasik özofagus proksimalde, aortik ark ve inen aortadan köken alan trakeobronşial arterden distalde, torasik aortadan direk çıkan dallar ve abdominal özofagus sol gastrik, inferior frenik ve splenik arterden çıkan dallarla beslenir.

Özofagusun venöz drenajı da submukozada longitudinal olarak yerleşmiş plexus tarafından yapılmaktadır. Sadece servikal segmentin drenajı direk olarak inferior tiroid vene olmaktadır. Torasik özofagusun venöz drenajı azigos, hemiazigos, bronşial venlerle vena kava superiora; abdominal segmentin venöz drenajı ise sol gastrik ve koroner venlerle vena kava inferiora doğrudur.

Özofagus mukozasının lamina propria ile muskularis mukoza arasındaki kısmında ve submukozada çok zengin bir lenfatik ağ bulunur. Bu lenfatik damarlar musküler tabakadaki ve adventisyadaki lenfatiklerle anastomozlaşırlar. Musküler tabakadaki lenfatikler longitudinal uzanırlar. Bu nedenle karsinomların çevrelerindeki alanlara intramukozal ve submukozal yayılımı sıklıkla bulunur. Servikal segment lenfatikleri skalen, internal juguler, üst ve alt servikal, periözofageal ve supraklavikuler lenf nodu (LN) gruplarına; torasik özofagus lenfatikleri üst, orta ve alt mediastinal LN gruplarına drene olur. Abdominal segmentin lenfatik drenajı ise superior gastrik, çöliak, ana hepatik arter, splenik arter çevresi LN'larıdır. Bütün farklı drenaj bölgelerine karşın tüm lenfatik ağ arasında çok yoğun bir ilişki vardır. Tümörlerin yayılımında bu özelliğin önemi büyüktür.



Şekil 2.2.2: Özofagus lenfatikleri ve drenaj bölgeleri

Özofagus boyun bölümü inervasyonunu n. rekürrenslerden, torasik ve abdominal bölümü n. vagus ve trunkus sempatikustan oluşan plexus özofagustan alır (8,10).

2.3 Özofagus Fizyolojisi

Temel görevi besinlerin farinksten mideye geçişini sağlamaktır. Diğer bir görevi ise mideden istemsiz geri kaçışa engel olmaktır. Bu fonksiyonlar basit görünmekle beraber aslında kompleks fizyolojik olaylardır.

Yutmanın 4 fazı vardır.

1. Erken oral faz: Besinler çiğnenerek tükürük tarafından kayganlaştırılır. Bu işlevde dudaklar, yanaklar, tükürük bezleri ve çiğneme kasları görev alırlar.

2. Geç oral faz: Besin dil yardımı ile orafarinkse itilir.

3. Farengeal faz: Besin larinkste oluşan refleks ile hipofarenkse itilir.

4. Özofageal faz: Besin özofagustan özofageal peristaltizim sayesinde aşağı doğru itilir.

Yutma fonksiyonunda temel işleve sahip olan yapılardan bir tanesi üst özofageal sfinkterdir (ÜÖS). İnferior farengeal konstrüktör kasının bir parçasıdır ve farinksi özofagustan ayıran yüksek basınçlı bir alan olarak tanımlanabilir. Yutmanın başlaması ile birlikte farinkste 0,5 sn süren bir kasılma meydana gelerek istirahat halinde kontrakte olan ÜÖS’de ani bir genişleme olur ve 1 saniye süren relaksasyonla beraber basınç servikal özofagusa ulaşarak farinksteki kapatıcı basıncın oluşumu tetiklenir.

Besinin distale geçişi peristaltik kontraksiyonlarla olur. Özofagusta esas olarak iki tip peristaltik hareket mevcuttur. Primer peristaltizm; başlangıçta istemli yutma ile koordine edilirken sonrasında refleks olarak devam eder. Mideye sıvı gıdalar 1-2 sn’de, katı gıdalar ise 9 sn’de ulaşırlar. Afferent ve efferent uyarıları vagal sinir tarafından sağlanır. Eğer primer peristaltik dalga besinin mideye geçişini sağlayamazsa genişlemiş özofagus sekonder peristaltizm denilen dalgayı oluşturur. Bunu myenterik pleksus sayesinde yapar. Primer peristaltik dalgadan farkı, başlangıç noktasının farenks yerine özofagus lümeninde besinin bulunduğu nokta olmasıdır. Tersiyer peristaltizm olarak adlandırılan kasılmalar ise özellikle yaşlılarda özofagus motilite bozukluklarında görülür. Fizyolojik fonksiyonu olmamakla beraber düz kasların koordineli olmayan kasılmalarıdır. Baryumlu grafilerde tribüşon benzeri görünüme neden olur (11,12).

Gastroözofageal geri kaçışın önündeki en önemli önleyici faktör hem anatomik hem de fizyolojik bir sfinkter olarak kabul gören alt özofageal sfinkterdir (AÖS). Terminal özofagusta bulunan sirküler ve longitudinal kas liflerinin kardiyaya doğru kalınlaşmasıyla oluşur. ÜDK’dan 40 cm kadar distalde ve 3-5 cm’lik segmentte yerleşir. Ortalama istirahat basıncı 15-40 mmHg’dır. Besinin distale geçişinde tıpkı ÜÖS gibi gevşer. Sağlıklı insanlarda yutma olmadan da fizyolojik olarak geçici olarak gevşeyerek fizyolojik reflüye neden olabilir.

2.4 Özofagus kanseri

2.4.1 Tarihçe

Makenzie 1884'te kendisinden önce özofagus kanseri ile ilgili verileri kaydetmiştir. Bu verilerden alınan bilgilerde 2. yüzyılda (yy) Galen'in yemek borusunu tıkayan et parçalarından bahsettiği görülür. İbn-i Sina, 10.yy'da disfaji sebepleri arasında tümörlerden bahsetmiştir. Cotier, 1686'da özofagusun alt ucunu tıkayan bir kitlenin ölüme sebep olduğunu bildirmiştir. Boerhave ve Van Swieten, 1745'de özofagusun malign obstrüksiyon semptomlarını tanımlamışlardır. Morgagni ve Lieutaud 1767'de, Ballie 1802'de benzer hastalarda gözlemlerini yayınlamışlardır. Nelaton, 1843'de gastrostomi uygulamıştır. 1877'de özofagus kanserinde ilk başarılı rezeksiyonu Czerny gerçekleştirmiştir. Eogen, 1907'de özofagus yerine geçebilmesi için dermoplasti uygulamış, Reougs benzer metodu koroziv striktürlerinde uygulayıp başarılı olduğunu bildirmiştir. Torek, 1911'de ilk başarılı intratorasik özofajektomiye yapmıştır. Bir hafta sonra beslenme için gastrostomi ve özofagostomi lastik bir tüp ile bağlanmıştır. Denk, 1913 yılında torakotomi dışında bir operasyon tanımlamış fakat bu yöntem 1938'de Turner gerçekleştirene kadar başarılı olamamıştır. Kischner, 1920'de alt 1/3 özofagus kanserinde göğüs ve karnı aynı zamanda açarak mideyi serbestleştirip bir rezeksiyon yaptığını bildirmiştir. Bu yöntem yıllarca geniş kabul görmemiş, ancak Orringer ve Sloan tarafından popüler hale getirilmiştir. Oshawa, transtorasik özofajektomi ve rekonstrüksiyon yapılan 19 hasta rapor etmiştir. Lewis, 1946'da mideyi serbestleştirmek için laparatomiyi takip eden sağ torakotomi ile özofagus rezeksiyonu ve özofagogastrik anatomozyu içeren kendi yaklaşımını tanımlamıştır. Garlock'un 1944, Sweet'in 1945'de yaptığı yayınlarda arkus aortanın üzerindeki seviyelere kadar midenin rekonstrüksiyon için çıkartılması bugün cerrahi metodların gelişmesinde önemli adımlar olmuştur (1,13).

2.4.2 Epidemiyoloji ve Etyoloji

Özofagus kanseri yaşamın 6-7. dekadında, primer olarak erkeklerde görülen (2/1, erkek/kadın oranı), insidansı kabaca 6,4/100.000 olan bir hastalıktır. Dünyada en sık görülen 8. kanserdir ve ölümcüldür. Tüm kanserlerin %1,5-2'sini, gastrointestinal sistem (GİS) kanserlerinin ise % 5-7'sini oluşturmaktadır. Görülme sıklığı yüksek olan ülkeler İran, özellikle Hazar denizi kıyıları, Güney Afrika, Çin'in kuzey bölgeleri, Türkmenistan, İsviçre, Fransa, Hindistan, Portoriko, Singapur, Japonyadır. Ülkemizde hastaların büyük bir çoğunluğunun Doğu Anadolu bölgesinden olduğu görülmektedir.

Birçok çevresel faktörün etyolojide rol oynadığı düşünülmele beraber hiçbiri bilimsel olarak kanıtlanamamıştır. ÖK riskinin tütün kullanımı ile 10 kat, alkol kullanımı ile 20-50 kat, ikisinin beraber kullanımında ise 100 kat arttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca nitrozaminden zengin diyet, küf ve mantarla kontamine olmuş yiyecekler, sıcak içeceklerin tüketilmesi, obezite bunların yanı sıra beta karoten, B ve C vitamini, magnezyum ve çinkodan fakir beslenme, HPV-EBV enfeksiyonları, geçirilmiş gastrektomi, çevresel asbest, perkloroetilen ve radyasyon maruziyeti, webler, yanıklar, kronik özofajit insidansta artışla ilişkilendirilen faktörlerdir.

Tylozis, otozomal dominant geçişli kalıtsal bir hastalık olup; ayak tabanında ve avuç içinde hiperkeratoz ile karakterizedir. Tylozis tanısı alan hastaların %35'inde ÖK riski vardır. ÖK'nin etiyolojisinde kronik irritasyon, metaplastik striktür, Plummer-Vilson Sendromu, akalazya ve Barrett özofagusunun (BÖ) etkisi yüksektir (13,14).

2.4.3 Özofagus Kanseri Patolojisi

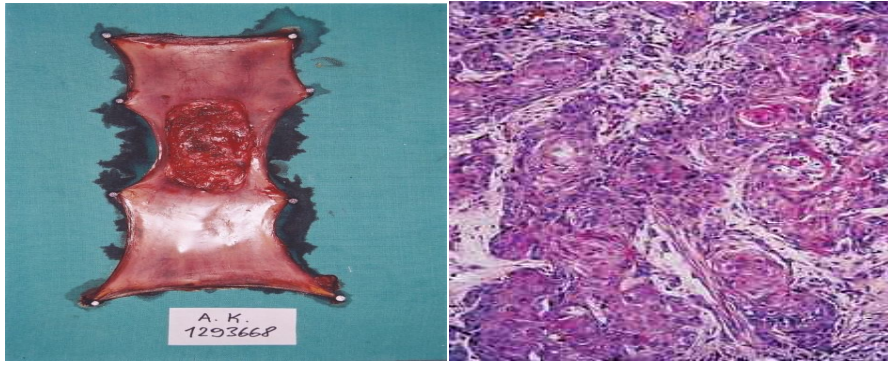
Özofagus kanser histopatolojisi yassı hücreli karsinom (YHK), adenokarsinom (ADK) ve diğer tümörler olmak üzere üç başlıkta incelenir (Tablo 2.4.3.1).

I-Primer Malign Tümörler A- <u>Epitelyal Tümörler:</u> 1-Squamöz hücreli karsinoma varyantları Verrüköz karsinoma İğsi hücreli karsinoma Bazaloid karsinoma 2-Adenokarsinoma Adenoakantoma Adenosquamöz karsinoma Mukoepidermoid karsinoma Adenoid kistik karsinoma 3-Küçük hücreli karsinoma 4-Melanom	B- <u>Sarkomlar:</u> Leiomyosarkoma Malign melanoma Rhabdomyosarkoma Myoblastoma C- <u>Lenfoma</u> II- Metastatik tümörler
--	---

Tablo 2.4.3.1: Özofagusun malign tümörleri

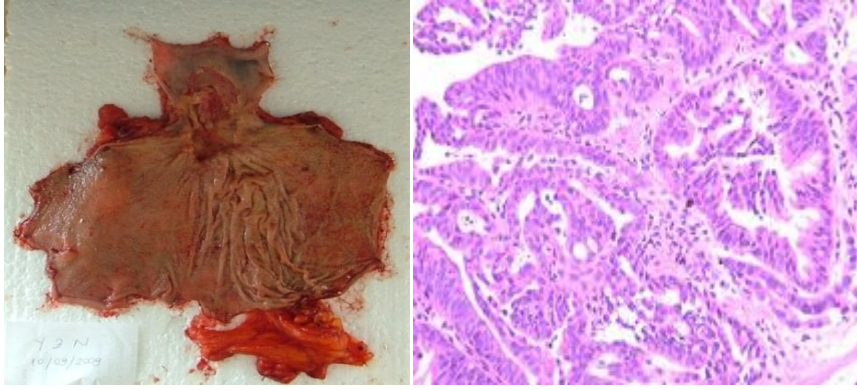
Yassı hücreli karsinom özofagusun en sık görülen tümörüdür. YHK; Güneydoğu Afrika, Rusya'nın güneyinde ve Asya'da daha da sık görülür. Kötü beslenen, siyah, sigara ve alkol içen erkekler risk altındadır. Ayrıca salamura,

küflenmiş yiyecek ve sıcak içeceklerin tüketilmesi, radyasyon maruziyeti, tip 16-18 HPV pozitifliği YHK gelişme riskini arttırmaktadır (Tablo 2.4.3.2). Ortalama görülme yaşı 65 olup 30 yaş altında tanı oldukça seyrek. En sık özofagusun orta 1/3 (%50-60), daha az olarak da alt (%30) ve üst 1/3 (%10-20) kısmında görülür. Çok odaklı gelişim %7-28 olguda ve sıklıkla yüzeysel tümörlerde izlenir (15,16,17). YHK'un verrüköz, içsi hücreli ve bazaloid olmak üzere 3 adet alt tip varyantı bulunmaktadır. Verrüköz karsinom yavaş ilerler ve metastaz potansiyeli düşüktür. İçsi hücreli karsinom 'karsinosarkoma' olarak da isimlendirilir. Çok agresif gidişlidir ve 5 yıllık sağkalım %10-15 civarındadır. Bazaloid karsinom ise komşuluğunda sıklıkla yassı hücreli displazi, karsinoma insitu veya YHK alanları bulundurulur (18,19).



Şekil 2.4.3.1: Yassı hücreli karsinomun makroskopik ve histopatolojik görüntüsü

Adenokarsinom, %90 oranında BÖ zemininde gelişen, özofagus alt 1/3 kısmında yerleşen malign epitelyal tümörlerdir. Batı Avrupa, Avustralya ve Kuzey Amerika'da sık görülür. Gastroözofageal reflüsü olan, obez, beyaz erkekler risk altındadır. Ayrıca H₂ reseptör antagonisti, proton pompa inhibitörü, kalsiyum kanal blokörü, trisiklik antedepresan kullanımı gastroözofageal sfinkteri gevşeterek ADK gelişim riskini arttırmaktadır (Tablo 2.4.3.2). Ortalama görülme yaşı 65'dir. Bu tümörler yassı hücrelerle döşeli özofagustaki submukozal bezlerden, distal özofagustaki kolumnar epitelden gelişir. ADK multisentrik değildir ama proksimal submukozal yayılım sıklıdır (13,20).



Şekil 2.4.3.2: Adenokarsinomun makroskopik ve histopatolojik görüntüsü

Risk Faktörü	YHK	ADK
Coğrafya	Güneydoğu, Afrika, İran, Asya	Doğu Avrupa, Kuzey Amerika
İrk	Siyah>Beyaz	Beyaz>Siyah
Cinsiyet	Erkek >Kadın	Erkek >Kadın
Alkol	↑↑↑↑	—
Sigara	↑↑↑↑	↑↑
Obezite	—	↑↑↑
Diyet		
Tütsülenmiş yiyecekler	↑↑	—
Sıcak İçecek	↑↑	—
Taze meyve sebzeden fakir beslenme	↑↑	↑↑
Sosyoekonomik Durum	Düşük, kırsalda yaşam	Yüksek, şehirde yaşam

Tablo 2.4.3.2: YHK ve ADK için risk faktörleri

2.4.4 Klinik

Özofagus kanseri, çoğunlukla sinsli bir şekilde ortaya çıkar. ÖK'nin ilk evreleri asemptomatiktir. En sık görülen semptomlar; disfaji (%87) ve kilo kaybıdır (%70). Disfaji özofagusun çevresinin %60'ından fazlası tutulduğunda veya lümen açıklığının 13 mm altına inmesiyle ortaya çıkar, bu nedenle hastaların tanısı gecikmektedir. Özofageal fonksiyon bozukluğu, tümörün lokal yayılımı ve uzak organ metastazlarına bağılı olarak klinik belirtiler ortaya çıkabilir (13).

Retrosternal rahatsızlık ve disfaji en önemli şikayetlerdir. Disfaji, odinofajiye (%46) ilerleyebilir. Ağrı; geçici, yutma ile ilişkili veya devamlı olabilir. Sindirilememiş yiyeceklerin regürjitasyonu ve kusma (%14) görülebilir. Trakeobronşial sisteme tümör invazyonu olursa aspirasyon ve buna sekonder pnömoni (%14) eklenebilir. Öksürük, dispne, plöretik tipte ağrı, larengeal sinir tutulumuna bağılı ses kısıklığı (%7) gelişebilir ve kötü prognozla beraberdir. Tam obstrüksiyon durumunda ciddi dehidratasyon ve potasyumdan zengin tükürüğü yutamamaya bağılı hipokalemi saptanabilir (1).

2.4.5 Özofagus Kanserinde Tanı Yöntemleri

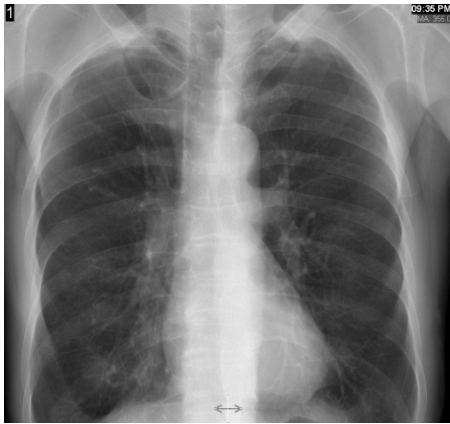
Anamnez ve fizik muayene

Hastaların %90'nından fazlası disfaji şikayeti ile başvururlar. Bu şekilde başvuran hastalarda özellikle oral yolla alınan yakıcı bir madde hikayesi mevcut değilse malignite düşünölmelidir. Hastalar beslenme sırasında lokmanın takıldığı bölgeyi net olarak lokalize ederler. Nöromotor bozuklukta ise böyle bir durum söz konusu değildir. İlk zamanlarda katı gıdalara karşı olan semptomlar ilerleyen dönemde yarı katı ve nihayet sıvı gıdaların alımı sırasında da hissedilir hale gelir. Dikkat çekici bir diğler nokta iştah olmasına rağmen kilo kaybedilmesidir. Hastaların

çoğu kaşıktır. Lenfadenopati ve hepatomegali ileri evre hastalarda saptanabilir. Ses kısıklığı larengeal sinir tutlumuna bağlı olarak ortaya çıkar ve larengoskop ile bakıldığında vokal kord paralizisi izlenebilir. Trakeobronşial fistül varlığında aspirasyon, plevral efüzyon, akciğer absesine ait muayene bulguları oluşabilir.

Direk grafi

Özofagus kanseri düşünülen bir hastada ilk yapılacak tetkiktir. Tanı değeri düşüktür. Genellikle patolojik bulguya rastlanmaz. Posteroanterior (PA) ve yan akciğer (AKC) graflerinde mediastinal genişleme, kitle görünümü, özofagusa uyan lokalizasyonda hava-sıvı seviyesi, trakeada kitle etkisine bağlı yaylanma, perforasyon varlığında plevral efüzyon izlenebilir (21,22,23).

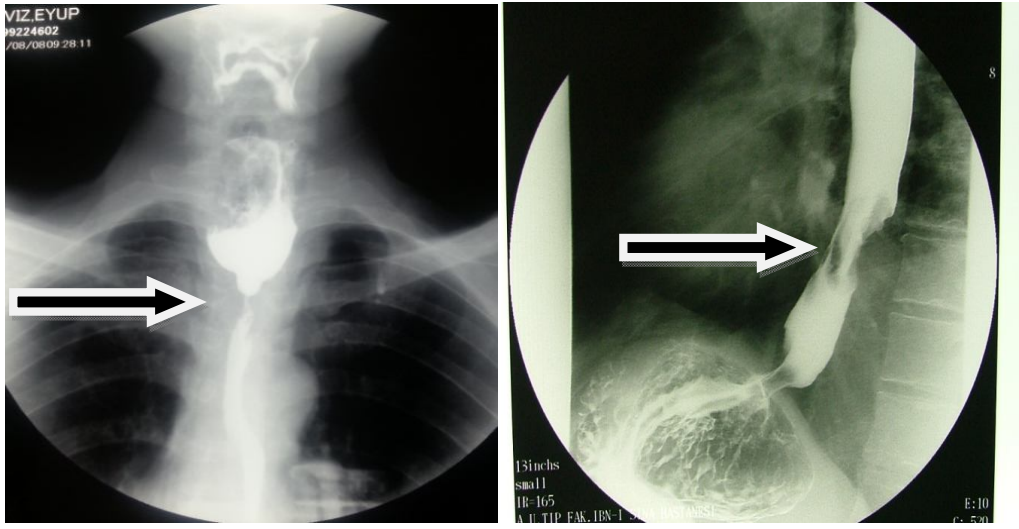


Şekil 2.4.5.1: Özofagus kanserinde normal PA AKC grafisi

Baryumlu özofagografi

Özofagus kanserinden şüphelenildiğinde tanıya yönelik yapılacak ilk test, mide ve duodenumu içine alacak şekilde çekilen baryumlu özofagografidir. Bu tetkik

ile %98 lezyon saptanır, %96'sında bulgu tanısaldır. Lümeninde darlık, dilatasyon, dolma defekti ve dantelasyon (4D bulgusu) görülebilir. Özofagusta saptanan bir darlığın malign ya da benign olduğunu düşündüren bulgular vardır. Benign darlıklar simetrik, düzgün yüzeyli olup darlık proksimal ve distal uçta azalarak ortadan kalkar. Malign darlıklar asimetrik, nodüler ve ülser mukozaya bağlı olarak yüzeyi düzensizdir. Çift kontrast baryum çalışması %42'lik bir pozitif değeri olan ile duyarlı bir teknik olmakla birlikte erken ÖK'de tanı koyduramayabilir (24,25).

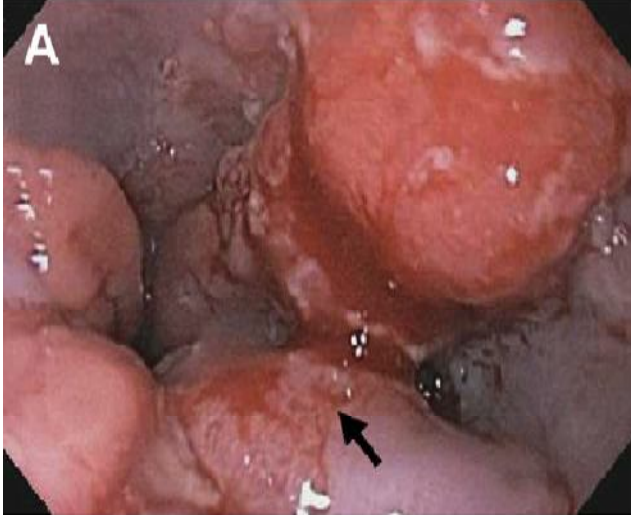


Şekil 2.4.5.2: Özofagus kanserinde baryumlu grafide tümör proksimalinde dilatasyon ve tümör lokalizasyonunda dolma defekti görüntüsü

Özofagoskopi

Özofagus kanserinin teşhisinde altın standarttır. ÖK'nden şüphelenilen bütün olgularda yapılması gereken bir işlemdir. Son 20 yılda endoskopi özofagus hastalıklarında tanı ve tedavi amacı ile sıklıkla kullanılmaktadır. Tanısal endoskopi; nonkardiak göğüs ağrısı, persistan gastroözofageal reflü, tekrarlayan aspirasyon pnömonisi, disfaji, odinofaji, patolojik özofagus radyografisi, striktür, kanama ve yabancı cisim öyküsü olan hastalarda uygulanmalıdır. Özofagoskopi sadece tanı

koymakla kalmaz tedaviyi planlamada anormal dokunun seviyesini tespit etmeye de yarar. Endoskopiya tümörlü bölgenin distaline geçilebildiğinde tümöral segmentin uzunluğu ölçülmelidir. Mümkün olan olgularda mide ve duodenumun proksimal parçası da dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Anormal dokunun farklı yerlerinden forsepsle biyopsiler alınır (23).



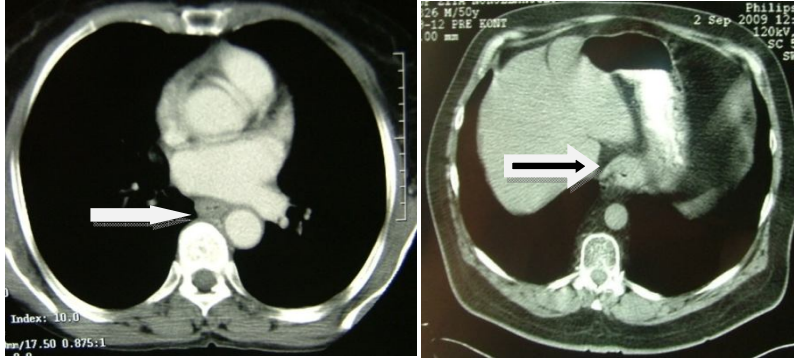
Şekil 2.4.5.3: Özofagus kanserinde endoskopide anormal doku görüntüsü

Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi ÖK'nin değerlendirilmesinde ve preoperatif evrelendirilmesinde standart radyolojik yöntemdir. ÖK'nin intra ve extralüminer yayılımı hakkında bilgi verir. İnvazyon varsa tespit eder. Karaciğer, AKC, sürrenal bez ve LN'nin metastazlarını tespit etmede, özofagus duvar kalınlığı ve ve tümör uzunluğunu belirlemede fayda sağlar (21).

Özofagus karsinomunda görülebilecek BT bulguları özofagus duvarında simetrik ya da asimetrik kalınlaşma, intralüminal kitle, özofagus lümeninde daralma, obstrüksiyon yapan tümör proksimalinde lümen dilatasyonu, çevre doku ve organlara

invazyon bulguları, periözofagiyal, mediastinal, üst abdominal, servikal LN'larında büyüme olarak sıralanabilir (1).



Şekil 2.4.5.4: Özofagus kanserinde BT'de duvar kalınlaşması görüntüsü

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Özofagus kanserinin klinik evrelendirilmesindeki rolü kısıtlıdır. ÖK'nin uzak metastazlarını ve T4 evreyi değerlendirmede oldukça duyarlı olmakla birlikte mukoza ve submukozada yerleşim gösteren tümörleri değerlendirmede BT gibi yetersizdir. BT'den üstünlüğü multiplanar görüntü alınması ve yüksek kontrast rezolüsyonudur (1).

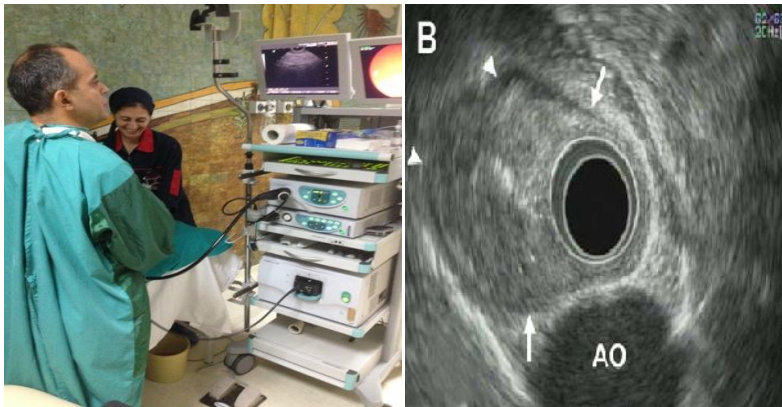
Endoskopik Ultrasonografi

EUS, GİS, AKC ve/veya mediastinal kanserlerin evrelemesinde yaklaşık 20 yıldan fazla süredir kullanılan, tanısal doğruluk oranı yüksek bir yöntemdir (26). ÖK'deki en önemli prognostik faktör olan tümör invazyon derinliği en iyi EUS ile değerlendirilir. Özofagusun tüm katmanları EUS ile ayırt edilebilir ve neoadjuvan tedavi yaklaşımı açısından önemli olan T1, T2 ve T3 tümör ayrımı yapılabilir (25).

Görüntüleme yöntemleri içinde %73-88 arasında değişen en yüksek doğruluğa sahip yöntemdir.

Metastatik LN'larını saptamadaki duyarlılık ve özgüllüğü bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Çölyak LN'larını değerlendirmede mediastinal lenf nodlarına (MLN) göre daha başarılıdır. EUS rehberliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi nodal evrelemedeki doğruluğu daha da arttırmaktadır (%77-94) (27). LN'ları boyut ve EKO özelliklerine göre değerlendirilir. Kısa aksı 10 mm'den büyük, yuvarlak, homojen ve hipoekoik ve keskin sınırlı LN'larının metastatik olabileceği düşünülmelidir. Dört özelliğin birlikte bulunması %100'e yakın bir doğrulukla metastazı gösterir.

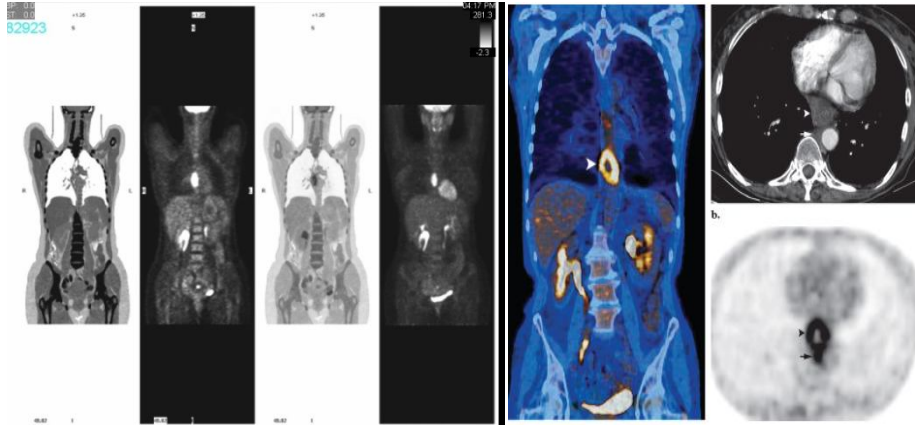
Kemoradyotapi sonrası yeniden evrelemede EUS tümör ile ödem, inflamasyon ve fibrozis ayrımını yapamadığı için pek önerilmemektedir. Ancak KRT sonrası radyolojik görüntülemelerde metastaz şüphesi uyandıran LN'larından EUS eşliğinde biyopsi alınmasının doğru evrelemeye katkısı olabilir. T ve N evre için birincil yaklaşım EUS ve EUS ile birlikte ince iğne biyopsisidir. Fakat EUS'un operatör bağımlı olması ve darlığa sekonder %30 oranında prob geçişine izin vermemesi en önemli dezavantajlarıdır.



Şekil 2.4.5.5: Özofagus kanserinde EUS ile tümör görüntüsü

Pozitron Emisyon Tomografisi

Özofagus kanseri tanısı, evrelemesi ve tedaviye yanıtta PET-BT son yıllarda kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. T ve N evrelerini belirlemede BT'ye denk bir doğruluk oranlarına sahiptir. PET-BT'nin LN metastazları için duyarlılığı % 94, özgüllüğü % 92, doğruluğu % 92 olarak bildirilmiştir. Ayrıca, PET uzak metastazları göstermede BT'ye göre daha üstündür. İn situ karsinomlarda ve lamina propria veya submukoza ile sınırlı tümörlerde, mediastinal granülamatöz hastalık varlığında yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir. Tümörün histopatolojisi ile SUV değeri arasında net bir korelasyon yoktur. Küçük LN'larını (<6-8 mm) değerlendirmede yetersizdir. Eş zamanlı tümörleri %3-4 oranında tespit eder ve metastazların tanısında ve tedaviye yanıtta çok etkindir (2,28).



Şekil 2.4.5.6: Özofagus kanserinde PET-BT'de patolojik tutulum

2.4.6 Evreleme

Özofagus kanserinde doğru evreleme prognozun öngörülmesinde ve tedavinin seçiminde koşuldur. AJCC (American Joint Committee on Cancer)'nin evreleme sistemi olan TNM'de, kanserin bölgesel büyümesi (T), LN (N) metastazı ve son

olarak uzak metastaz (M) ile tanımlanır. ÖK'de TNM sınıflaması en yaygın kullanılan evreleme sistemidir ve ilk olarak 1987 yılında tanımlanmış, ilk düzenleme ise 2002'de gerçekleştirilmiştir. İlk evreleme protokolünde önemli sorunlar vardı. Bunlardan biri YHK ile ADK arasında hem etyolojik hem de klinik seyir açısından fark oluşu, bir diğeri boyun, göğüs ve karında seyrinin olması, tümörün yerleşim yeri farklı olduğunda lenf drenajı istasyonlarının değişmesi nedenleri ile N kategorisinin tanımının yetersiz kalmasıydı. Bu durum bölgesel LN metastazı tanımını zorlaştırmaktaydı. Ayrıca gastroözofageal bileşke kanserlerinin (GÖBK) distal özofagus ve proksimal mideye uzanım göstermeleri, kardiya tümörlerini proksimal mide malignitelerinden ayırmayı ve evrelemeyi güçleştirmekteydi.

Cerrahi teknik, tanı ve tedavideki ilerlemeler sonucunda evreleme yöntem ve tanımları güncellendi. AJCC ve Union for International Cancer Control (UICC) Kanser Evreleme Kitabı'nın 7. baskısında ÖK ve GÖBK evrelemesinde önemli değişiklikler oldu (29). Tis, T4, bölgesel LN, N sınıflaması ve M sınıflaması yeniden tanımlandı ve ek olarak anatomik olmayan kanser özellikleri; hücre tipi, histolojik grade ve tümör lokalizasyonu evrelemeye eklendi ve böylece sağkalımı daha iyi yansıtır hale getirildi (30,31).

Evrelemede Anatomik Değişkenler

T Evreleme: Evrelemede T tümörün invazyon derinliğine göre belirlenir. Özofagus histolojik olarak 4 katmandan oluşur. T evrelemesi bu katmanların tümör ile invaze olmalarına bakılarak yapılmaktadır (Tablo 2.4.6.1).

Tis tümörler, epitelyum ile sınırlı intraepitelyal malignitelerdir ve şimdi yüksek gradeli displazi olarak adlandırılmaktadır. Tis, daha önce karsinoma insitu denilen tüm noninvaziv neoplastik epiteli kapsamaktadır.

T1 kanser, bazal membranı geçip lamina propria, muskularis mukoza ya da submukozayı invaze etmiş ama submukozayı geçmemiş kanserlerdir. T1 kanserler,

T1a; yalnızca lamina propria ya da muskularis mukozayı invaze etmiş, T1b; submukozayı da invaze etmiş kanserler olarak iki alt gruba ayrılır.

T2 kanserler, muskularis propiayı invaze etmiş ancak geçmemiş tümörlerdir.

T3 kanserler, özofagus duvarını aşmış ama periözofageal doku içerisinde olup çevre dokuyu invaze etmemiş tümörlerdir.

T4 tümörler, T4a; çevre yapılara invaze rezektable kanser, T4b; çevre yapılara invaze anrezektable kanser olarak iki alt sınıfa ayrılır.

Distantü özofagusun BT’de duvar kalınlığı 3 mm’nin altındadır. Duvar kalınlığının 5 mm’nin üzerinde olması anormal kabul edilir. Duvar kalınlaşması ÖK’nin en erken bulgusu olmakla birlikte nonspesifiktir. Mediastinal yerleşimli diğer malignitelerin yanı sıra reflü ve özofajit, özofageal varisler, radyasyon skarı gibi benign inflamatuvar, vasküler ve fibrotik durumlar da özofagus duvarında kalınlaşmaya neden olabilir (25). T evre, tümörün invazyon derinliğine göre belirlenir. T1, T2, T3 tümörlerde özofagusun kendi katmanlarındaki tümör invazyonları söz konusu olup, BT ile özofageal duvarın her bir katmanı değerlendirilmesi olası değildir (1). T evrelemede BT’nin en önemli rolü tümör ile komşu organlar arasındaki yağ planlarının korunduğunu göstererek, komşu yapı ve organlara invazyonu olan T4 tümörü dışlamaktır.

Darlık proksimalindeki dilatasyon nedeniyle tümörün proksimal sınırı BT ile rahatlıkla gösterilebilir. Ancak distal uzanımın çok iyi değerlendirilememesi tümörün olduğundan daha kısa bir segmenti tuttuğu yanılgısına yol açabilir.

Mediastinal yağ doku invazyonu, BT’de periözofagiyal yağ dokuda obliterasyon ya da kitlenin sınırlarında belirsizleşme ve düzensizlik şeklinde izlenir. Mediastinal organlara invazyonun BT bulguları tümörün komşu mediastinal organlar ile arasındaki yağ planlarının silinmesi, mediastinal organlarda yer değiştirme ya da indentasyon olarak sıralanabilir. Mediastinal yağ dokunun olmadığı kaşektik olgularda yanıltıcı olabilir.

Trakeobronşiyal ağaçta en sık distal trakea ve sol ana bronş tutulur. Trakeobronşiyal fistül ya da tümörün trakeobronşiyal lümene uzanması invazyonun

kesin göstergesidir. BT'nin trakeobronşiyal invazyonu saptamada doğruluğu %88-97 olarak bildirilmektedir (32). Tümörün aorta ile 90° ve üzerinde komşuluk göstermesi invazyonu düşündürmelidir. Temas 45° altında ise invazyon olmadığı kabul edilir. Temas 45-90° arasında ise invazyon şüphelidir (25).

Kemik invazyonu BT ile kolaylıkla saptanabilir. Tümör kitlesi ile devamlılık halinde destrüksiyon ve kemiğin yumuşak doku ile replase olması kemik invazyonuna işaret eder. Plevral, perikardiyal, diyafragmatik ve gastrik invazyon cerrahi için kontrendikasyon oluşturmaz. Bu yapılar tümör ile birlikte çıkarılabilir. Bu yapıların invazyonun yanlış değerlendirilmesi daha az öneme sahiptir. Perikardiyal invazyon BT'de %88-97 arasında değişen bir doğruluk ile saptanabilir. Komşuluğunda perikardiyal kalınlaşma, perikardiyal effüzyon, tümör seviyesinin üstünde ve altında yağ planlarını korunmuş olmakla birlikte tümör seviyesinde silinmesi ve kalpte içe doğru deformite oluşması perikardiyal invazyon bulguları arasındadır. Gastrik invazyonun BT bulgusu özofagus kitlesinden yeterli distansiyona sahip mide proksimaline uzanan yumuşak doku kitlesidir. BT'nin gastrik invazyonu saptamadaki doğruluğu %79-97 arasında değişmektedir. Plevral ve diyafragmatik invazyon BT ile net olarak değerlendirilemez. İnvazyon olmadan bu yapılara yapışıklıklar olabilir (21).

N Evreleme: Bölgesel LN, boyundan çöliak LN'na kadar paraözofageal LN'ları olarak tanımlandı. LN lokalizasyonuna bakılmaksızın sayısına göre tanımlama yapıldı. Mide kanserlerinde de aynı şekilde uygulanan N sınıflaması; N0 (tümör pozitif, lenf nodu yok), N1 (1 veya 2 nod), N2 (3 veya 6 nod) ve N3 (≥ 7 nod) kategorilerinden oluşmaktadır (Tablo 2.4.6.2).

BT ile N evrelemesinde de bazı güçlükler mevcuttur. Küçük boyutlu LN'larının, tümöre invaze olan küçük boyutlu LN'larından ayırımında faydası sınırlıdır. Kısa çapı 10mm'den büyük MLN'ları ve 8 mm'den büyük subdiyafragmatik LN'ları anormal kabul edilirler. BT'nin abdominal LN'larında doğruluğu %45 iken; MLN için bu oran %51-70 arasındadır (25).

M Evreleme: M tanımlamasında M_x saf dışı bırakılarak, basitçe, uzak metastaz yok ise M0 ve var ise M1 olarak tanımlandı (Tablo 2.4.6.3).

Primer tümör (T)	
T _x	Primer tümörün belirlenememesi, değerlendirilmemiş olması
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Yüksek dereceli displazi
T1	Lamina propriya, muskularis mukoza veya submukozayı invazyonu
	T1a Lamina propriya veya muskularis mukoza invazyonu
	T1b Submukoza invazyonu
T2	Muskularis propriya invazyonu
T3	Adventisya invazyonu
T4	Komşu organ ve doku invazyonu
	T4a Rezektable tümör: plevra, perikard, diaphragma invazyonu
	T4b Anrezektable tümör: aort, vertebra ve trakea gibi diğer komşu organ ve dokuların invazyonu

Tablo 2.4.6.1: T evreleme

Bölgesel lenf nodları (N)	
N _x	Bölgesel lenf nodlarının belirlenememiş veya değerlendirilememiş olması
N0	Bölgesel lenf nod metastazı yok
N1	1-2 bölgesel lenf nodu metastazı var
N2	3-6 bölgesel lenf nodu metastazı var
N3	7 veya daha fazla bölgesel lenf nod metastazı var

Tablo 2.4.6.2: N evreleme

Uzak metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 2.4.6.3: M evreleme

Evrelemede Anatomik Olmayan Değişkenler

Anatomik olmayan önemli tümör özellikleri histopatolojik hücre tipi, histolojik grade ve tümör lokalizasyonudur.

Histopatolojik hücre tipi: Evrelemede hasta verileri, YHK prognozunun ADK'dan daha kötü olduğunu ortaya koymuştur, bu nedenle mikst tümörler yassı hücreli kanser gibi evrenir (33).

Histopatolojik Hücre Tipi	Histolojik evre (G)
Adenokarsinom	GX Grade belirlenmiyor veya değerlendirilemiyor
Yassı hücreli kanser	G1 İyi diferansiye
	G2 Orta diferansiye
	G3 Az diferansiye
	G4 Andiferansiye

Tablo 2.4.6.4: Histopatolojik hücre tipi ve histolojik evreler

Histolojik grade: G1 iyi diferansiye, G2 orta diferansiye, G3 kötü diferansiye ve G4 andiferansiye olarak gruplanır (Tablo 2.4.6.4). Yüksek histolojik grade erken evre tümörlerde azalan sağkalım ile ilişkilidir, bu nedenle G4 diferansiye olmayan kanserler G3 yassı hücreli kanserler gibi evrenir. Adenokanser için G1 ve G2 (iyi ve orta diferansiye) kanserin G3 (kötü diferansiye) kanserden ayrımı evre 1 ve evre 2a kanserlerin gruplandırılması aşamasında önemlidir. Yassı hücreli kanser için G1'in G2 ve G3'ten ayrımı evre 1 ve evre 2 kanserlerin sınıflamasında önem taşır.

Tümör lokalizasyonu: TNM7 özofagus, GÖB ve midenin ilk 5 cm'sini kapsayıp kardiyayı invaze eden tümörleri kapsamaktadır. Özofagoskopi uygulanamıyor ise sevikal özofagus ÜDK'dan itibaren 15-20 cm, BT'de sternal

çentik üzeri; üst torasik ÜDK'dan itibaren 20-25 cm, BT'de sternal çentik ile azygos ven arası; orta torasik ÜDK'dan itibaren 25-30 cm, BT'de azygos ven ile inferior pulmoner ven arası; alt torasik ÜDK'dan itibaren 30-40 cm, BT'de inferior pulmoner venin distali olarak tanımlanmıştır. Abdominal özofagustümörleri, alt torasik ÖK'lerine dahil edilir. Tümörün başlangıç noktası alt torasik özofagusta, GÖB'de ya da midenin 5 cm'lik proksimalde yer alıp GÖB ya da özofagusa uzanıyorsa bu özofagusun ADK'leri gibi sınıflandırılır (Tablo 2.4.6.5).

	Tümör lokalizasyonu	BT lokalizasyonu
Servikal	ÜDK 15-20 cm	Sternal çentik üzeri
Üst torasik	ÜDK 20-25 cm	Sternal çentik- Azygos ven arası
Orta torasik	ÜDK 25-30 cm	Azygos ven- İ inferior pulmoner ven arası
Alt torasik	ÜDK 30-40 cm	İ inferior pulmoner ven distali
Özofagogastrik bileşke (GÖB)	Tümör başlangıcı; alt torasik özofagusta, GÖB'de, midenin 5 cm'lik proksimalinde	

Tablo 2.4.6.5: Tümör lokalizasyonu

Evreler

M0 adeokanserler için evre grupları Tablo 2.4.6.6'da görülmektedir. T1N0M0 ve T2N0M0 adenokanser için alt grup histolojik grade'e dayanır, G1, G2 ve G3 için alt gruplar vardır. ADK ve YHK'lerdeki farklı sağkalım en iyi evre 1 ve 2'de gözlemlenir (31).

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

Tablo 2.4.6.6: Adenokanserde TNM evreleme grupları

Yassı hücreli kanser M0 için evreleme grupları Tablo 2.4.6.7’de görülmektedir. T1N0M0 yassı hücreli kanser histolojik grade göre G1 ve diğerleri olarak alt gruplara ayrılır. T2N0M0 ve T3N0M0 YHK için ise histolojik grade ve lokalizasyona göre evreleme grupları yapılır ve 4 kombinasyon söz konusudur; en iyi sağkalıma sahip evre 1B, G1 alt torasik yassı hücreli kanser; en kötü sağkalım evre 2B, G2-4 üst ve orta torasik YDK’dır. Diğer evreler ise bu iki grubun arasında sağkalıma sahiptir (29).

Evre	T	N	M	Grade	Tümör yerleşkesi
0	Tis	N0	M0	1, X	Herhangi
IA	T1	N0	M0	2-3	Herhangi
IB	T1	N0	M0	2-3	Alt, X
	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

Tablo 2.4.6.7: Yassı hücreli kanserde TNM evreleme grupları

Evre 0, 3 ve 4 ADK ve YHK aynı şekilde gruplandırılırlar. Adenosquamoz kanserler, YHK'ler gibi evrenirler.

Genel görüş yeni evrelemedeki ekleme ve değişikliklerin ÖK'inde gereksinime 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 yöntemlerinin daha etkin karşılaştırılmasına olanak sağlaması beklenmektedir (31,33,34).

2.4.7 Tedavi

Özofagus kanserinin temel tedavisi cerrahi tedavidir ve erken evre ÖK'deki cerrahi hariç diğer tedavilerde sonuçlar kötüdür. Tedavide RT ve KT veya her üç yöntemin kombinasyonu kullanılabilir.

Hastaların geç tanı almaları ve anatomik lokalizasyona bağlı hastalığın agresif seyretmesi nedeni ile cerrah, onkolog, radyolog ve patologların ortak sorununu oluşturmaktadır.

Cerrahi Tedavi

Genel durumu iyi, uzak metastazı olmayan ve tümörün cerrahi olarak çıkarılabileceği olgularda temel tedavi cerrahidir. Fakat cerrahi sonrası bile 5 yıllık sağkalım %20-30 arasındadır. Amaç cerrahi sınırların mikroskopik olarak negatif olduğu (R0) komplet rezeksiyondur. Kür şansı olmayan ama oral beslenme sağlanabilecek ve sağkalım süresine katkıda bulunulabilecek hastalara ise palyasyon amaçlı cerrahi uygulanabilir (35,36). Tümörün çevre organlara direk invazyonu olan T4 tümörde, invazyon rezeksiyonu olası organlarda ise (perikard ve diyafragma gibi) bu olgularda da rezeksiyon önerilmektedir (37).

Tümör perfore ise, trakea, aort veya kalp invazyonu varsa, trakeaözofageal fistül gelişmişse veya uzak organ metastazı söz konusu ise hastalar doğrudan inoperabl kabul edilirler. Genel durumu kötü, olası cerrahiyi tolere edemeyecek

düzeyde organ (karaciğer, AKC, böbrek, kalp) disfonksiyonu olan hastalar ise indirekt olarak inoperabl kabul edilirler (35).

Özofagusun rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu çok değişik yöntemlerle yapılabilir. Cerrahi yöntemin seçimi tümörün yerleşim yeri, evresi, tümörlü özofagus segmentinin uzunluğu, yaş, eşlik eden hastalıklar, daha önce geçirilmiş gastrointestinal operasyonlara bağlıdır. Özofagusun submukoza tabakasında lenfatik drenajın yoğun olması, anastomoz hattındaki rekürrensin başlıca nedenidir. Submukozal infiltrasyonu olan tümörlerin 4-6 cm uzağa yayılması bilinen bir özelliktir; bu nedenle rezeksiyonlarda mümkünse tümöre en az 7-10 cm uzakta güvenli sınır bırakılarak rezeksiyon yapılması önerilir. Yöntem ne olursa olsun hepsinde temel prensip tümörlü özofagusun yeterli genişlikte çıkartılması, LN diseksiyonu ve hasta için en uygun yöntemle rekonstrüksiyondur (35,36,37,38).

Özofagus rezeksiyonundan sonra sindirim kanalının devamlılığı için rekonstrüksiyon gerekmektedir. Bu işlem sonrası ağız yoluyla alınacak gıdaların sindirim kanalına ulaşması, sızıntı olmaması, gıdaların ağıza gelmemesi ve mediastinumun enfekte olmaması gerekmektedir. Rekonstrüksiyon için genellikle mide kullanılmaktadır, ayrıca kolon ve ince barsaklarda kullanılabilir. Bu organların kullanımındaki avantajlar ve dezavantajlar Tablo 2.4.7.1’de yer almaktadır. Midenin asit salgısı ciddi reflü özofajite neden olabilir. Ameliyattan sonra anastomoz yerinde fistül gelişirse bu bölgede mide mukozasının asit salgısı yara iyileşmesini engelleyerek fistülün ilerlemesine neden olur. Mide rezeksiyonunun fazla yapılması, büyük kurvaturun tüpleştirilmesi, mukoza asit üretiminin çoğunun ortadan kalkmasına, böylece özofajit ve aspirasyon ihtimalinin azalmasına neden olur. Kolon interpozisyonunda özellikle sol kolonun izoperistaltik segmenti en iyi fonksiyonlara sahiptir. Jejunum mezenter damarlarının kısalığı nedeni ile distal özofagus ve kardia tümörlerinde kullanılabilir (39).

Organ	Avantajları	Dezavantajları
Mide	• Tek anastomoz • Kanlanması iyi • Uygun lokalizasyon • Yeterli uzunluk	• Uzun sütür hattı • Asit salgısının olması • Rezervuar fonksiyon kaybı • Peristaltizm yokluğu • Çap uygunsuzluğu
Sol Kolon	• Asid salgısının olmaması • Midenin rezervuar fonksiyonunun korunması • Çap uygunluğu • Yeterli uzunluk • Peristaltizm	• Birden fazla anastomoz • Kanlanması zayıf • Septik organ
Jejunum	• Çap uygunluğu • Peristaltizm • Asid salgısının olmaması • Midenin rezervuar fonksiyonunun korunması	• Birden fazla anastomoz • Kanlanması zayıf • Yetersiz uzunluk

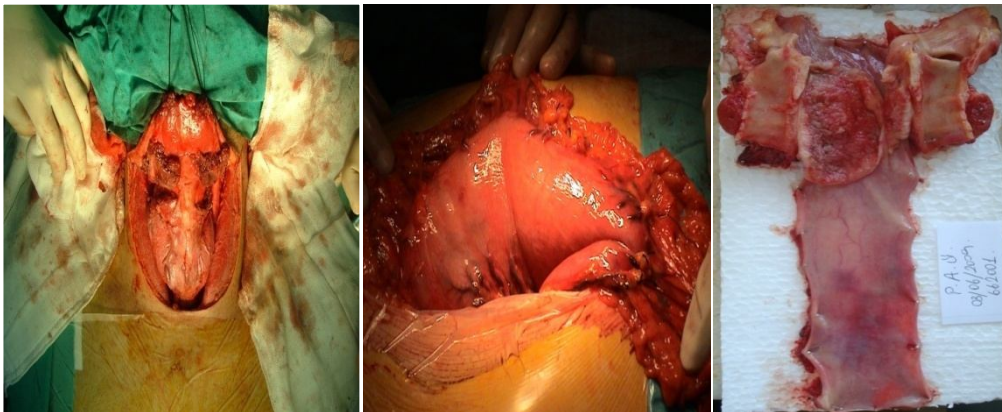
Tablo 2.4.7.1: Rekonstrüksiyon için kullanılan organlar

Özofagus tümörlerinde lenfadenektomi; doğru evreleme, lokal rekürrensin önlenmesi ve prognozu iyileştirmek amacıyla temel olarak kabul edilir. İlk kez Logan tarafından 1963'te 1/3 alt özofagus ve kardial tümörlerinde tanımlanmıştır (40). Skinner 1983'te Logan'ın tanımladığı disseksiyonu orta 1/3 ve servikal tümörler için de uygulamış ve %18, 5 yıllık sağkalım elde etmiştir (41,42,43). Lenfatik akım mideden başlayarak anorektal kanala kadar submukozadan başlarken, özofagusta mukozadan itibaren başlar. Bu nedenle erken evrede LN metastazı yapar. Ayrıca lenfatik akım hem yukarıya hem de aşağıya doğrudur. Bunun sonucu daha geniş anatomik alanlara LN metastazı yapar.

Lenfadenektomi, iki alanlı (standart) ve üç alanlı (genişletilmiş) olarak yapılabilmektedir. Standart lenfadenektomide; periözofageal, sağ paratrakeal, infrakarinal, posterior mediastinal, mide küçük kurvaturunda perigastrik, sol gastrik arter ile çölyak LN'ları çıkartılırken, genişletilmiş LN diseksiyonunda; üst mediastende sağ ve sol rekürren larengeal sinir zinciri, brakiosefalik arter, sağ vagus, superior vena kava boyunca olan LN'ları ile sağ ve sol paratrakeal LN'ları, tüm

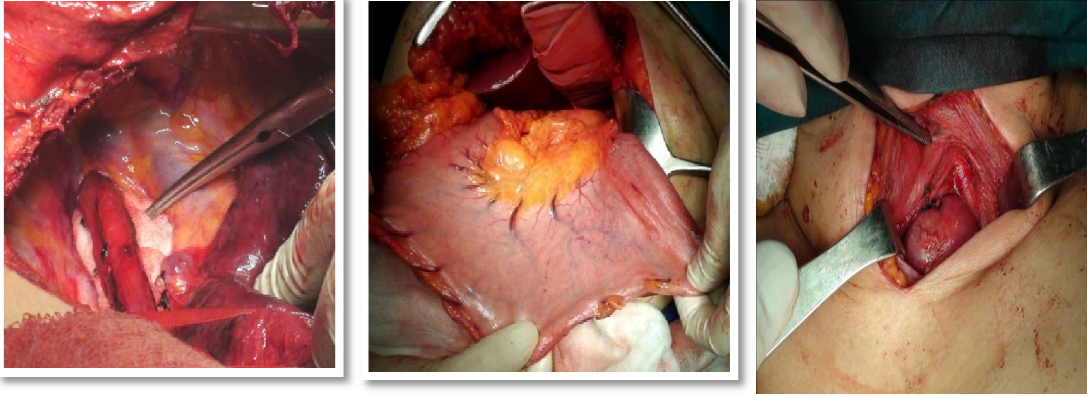
lenfolipomatöz doku ile birlikte olası ise özofagus enblok rezeke edilir. Daha sonra boynun her iki yarısında supraklavikular, derin juguler, paraözofageal, paratrakeal ve rekürren sinir arasındaki LN'ları rezeke edilir. Abdomende ise parakardial, küçük kurvatur, perigastrik nodlar, çöliak aks, sol gastrik arter, ana hepatik arter, splenik arter ve vena porta boyunca lokalize olan LN'ları çıkarılır (43).

Özofagus üst uç, hipofarenks ve invaze larenks karsinomları ÜDK'dan itibaren 13-18 cm'ler arasındaki tümörlerdir. Bu lokalizasyondaki tümörlere iki değişik girişim yolu ile yaklaşılabılır (44,45,46). Transhiatal: Laparotomi + Apron kesisi ve Transtorasik: Sağ torakotomi + Laparotomi + Apron kesisidir. Hastalar genellikle yaşlı, kardiyak ve pulmoner açıdan risk grubundadır. Bu hasta grubunda ek metabolik hastalıklar ile malnutrisyon, morbidite ve mortaliteyi arttıran en önemli etkenlerdir. Bu nedenle kısmen lokalize, mediastinal lenf bezi tutulumu olmayan olgularda transhiatal girişim seçilmelidir. Bu girişim, kısa anestezi süresi, torakotomi ağrısının olmaması ve buna bağlı erken mobilizasyon ve pulmoner komplikasyon olmaması nedeni ile son derece önemlidir. İlerlemiş evrelerde tanı konulan olgularda ise MLN metastazı ve proksimal trakeal tutulum sık gözlenen bir durumdur. Bu nedenle bu olgularda torakotomi ile torasik inlet eksplorasyonu, geniş MLN diseksiyonu gereklidir. Bu yaklaşım sağkalım oranını ve kürabilite olasılığını arttıracaktır.



Şekil 2.4.7.1: Transhiatal: Apron kesisi + laparotomi ile çıkarılan hypofarenks kanseri piyesi

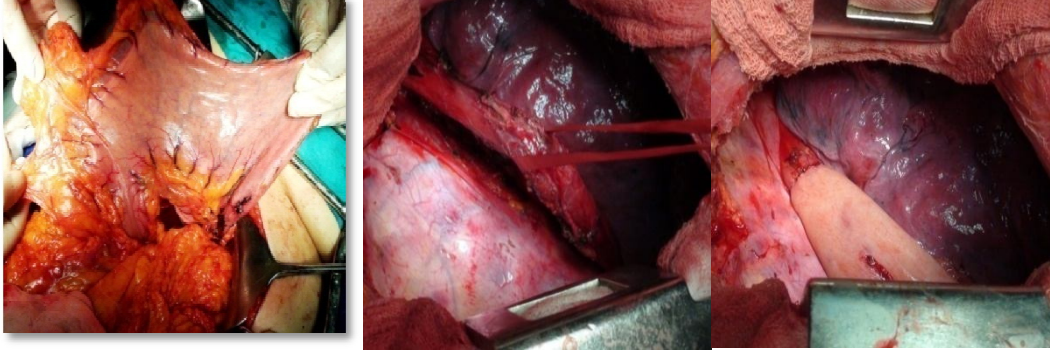
Üst bölge tümörleri, ÜDK'dan itibaren 18-24. cm'ler arasındaki tümörlerdir ve suprasternal çentik ile trakeal karina arasında yerleşirler. Cerrahi sahanın çok dar olması nedeni ile bu bölge tümörleri rezeksiyonu en zor olanlardır. Tümörün distal bölümünün trakea pars membranaseasından ayrılması ve LN diseksiyonu yapılması amacı ile sağ torakotomi, laparotomi ile mide serbestleştirilmesinin ardından servikal kesi ile boyunda sıklıkla özofagogastrostomi ile anastomoz yapılarak ameliyat tamamlanır (47,48,49).



Şekil 2.4.7.2: Transtorasik: Sağ torakotomi + laparotomi + servikal insizyon ile yaklaşım

Orta bölge tümörleri, ÜDK'dan itibaren 24-32 cm'ler arasındaki tümörlerdir ve trakeal karina ile distal özofagus arasında yerleşirler. Cerrahlar arasında farklı girişim yollarını benimseyenler vardır. Ivor Lewis tarafından ilk defa uygulanan 1. seansta laparotomi ve mide iskeletizasyonu daha sonra 2. seansta torakotomi ile tümörün rezeksiyonu ve özofagogastrostomi orta özofageal lokalizasyonlu hastalar için mükemmel bir cerrahi tekniktir ve bugün modifikasyonları uygulanmaktadır (46). Aynı seansta laparotomi ve sağ torakotomi ile intratorasik anastomoz yapılabilir. Sağ torakotomi ile özofagusun serbestleştirilmesini takiben laparotomi ve sol servikal kesi ile servikalde özofagogastrostomi de bir diğer seçenektir. Ayrıca laparotomi + sol servikal kesi ile transhiatal özofagogastrostomi uygulanabilir. Eksplorasyon için sağ torakotomi, tümör rezektabl ise laparotomi ile mide iskeletizasyonundan sonra sağ retorakotomi ile intratorasik özofagogastrostomi bu seçenekler arasındadır. Orta bölge tümörlerinin rezeksiyonlarında son yıllarda

proksimal anastomoz hattının skip metastaz açısından güvenilirliği düşünülerek geniş rezeksiyona olanak sağlayan servikalde özofagogastrostomi tercih edilmektedir (47,48,49).



Şekil 2.4.7.3: Laparotomi + sağ torakotomi ile intratorasik anastomoz

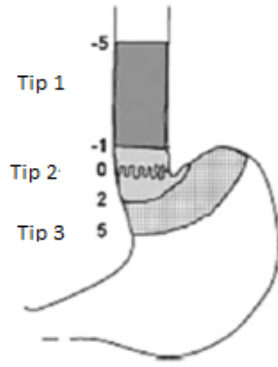
Alt bölge tümörleri, ÜDK'dan itibaren 32-40 cm'ler arasındaki tümörlerdir ve distal özofagus ile GÖB arasında yerleşirler.

Gastroözofageal bileşke kanserleri (GÖBK), tümör merkezi alt torasik özofagus, bileşke veya midenin 5 cm'lik proksimal kısmında yer alır ve bileşkeyi veya distal torasik özofagusu invaze ederler. GÖBK'leri için 1998 yılında Siewert Sınıflaması yayınlanmıştır. Sınıflama esas olarak tümörün topografik özelliklerine dayanır (50).

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

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

Tip 3: Tümör merkezinin GÖB'nin 2-5 cm altında olduğu, bileşkeyi veya distal özofagusu aşağıdan infiltre eden subkardiyal gastrik karsinomlardır.



Şekil 2.4.7.4: Siewert Sınıflaması

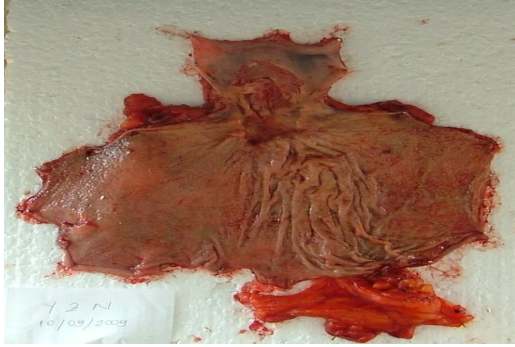
Tip 1 ve 3 tümörler arasında epidemiyoloji, etiyoloji, tümör biyolojisi, lenfatik yayılım açısından farklılıklar bulunmaktadır. Rezeke edilen tip 2 tümörlerin %25'inde Barrett metaplazisi izlenirken, % 75'inde tipik gastrik kardiyaya kanseri özellikleri görülür. Bu nedenle cerrahi açıdan tip 2 ve 3 tümörleri birlikte değerlendirmek doğru olacaktır.

Bu bölge tümörlerinin cerrahi tedavilerinde rezeksiyon sol torakotomi veya sol torakoabdominal girişim yoluyla yapılabilirse de tümöral gelişme sınırları ve skip metastazların kesin belirlenemeyeceği düşüncesiyle laparotomi + sağ torakotomi veya orta bölüm tümörlerinde olduğu gibi sağ torakotomi + laparotomi + sol servikal girişim en uygun yöntemlerdir (49). Abdominal eksplorasyon, mide invazyonu ve unrezektabilite kriteri olabilecek trunkus çöliakusa fiks, A.gastrika sinistra'yı da içine alan metastatik LN'rının olup olmadığını saptamak açısından önem taşır.



Şekil 2.4.7.5: Sol torakoabdominal yol ile yaklaşım

Lokalize kardiya kanserlerinde sol torakoabdominal girişim yoluyla yapılabilirse de tümöral gelişme sınırları ve skip metastazların kesin belirlenemeyeceği düşüncesiyle laparotomi + sağ torakotomi veya orta bölüm tümörlerinde olduğu gibi sağ torakotomi + laparotomi + sol servikal girişim en uygun yöntemlerdir (50,51,52,53,54).



Şekil 2.4.7.6: Kardiya kanserinde çıkarılan piyes

Kemoterapi ve Radyoterapi

Özofagus kanseri vücutta bütün organlara metastaz yapabilir. Yaygın lenfatik drenaj yolları ve asemptomatik olarak geçen süre, LN metastazı insidansını arttırmaktadır. T1 lezyonlarda bile %30 oranında LN metastazı görülmektedir. Bu sebeplerle hastalarda iyi ve uzun sağkalıma erişebilmek amacı ile neoadjuvan KT rejimleri geliştirilmiştir. Sıklıkla sisplatin ve 5-florourasil içeren rejimler kullanılmaktadır. Bu tedavi ile sistemik metastazlarında insidansı azaltılabilir. Yararları arasında, cerrahi rezeksiyon şansını arttırmak amacı ile evre küçültmesi, lokal hastalık kontrolü sağlaması ve mikrometastaz eradikasyonu sayılabilir. Ayrıca cerrahi sonrası verilecek adjuvan tedaviye olası yanıt da değerlendirilmiş olur. Çeşitli yayınlarda preoperatif olarak uygulanan KT'nin sağkalımı arttırdığı raporlanmıştır. Fakat lokalize, rezektabl tümörlerde KT'ye bağlı toksisite gelişmesi halinde planlanmış cerrahi gecikebilir veya uygulanamayabilir. Bu durumda hastalık yayılabilir. Dikkatli hasta seçimi ile bu sorun aşılabılır (55,56).

Neoadjuvan radyoterapi (RT) ile amaç, rezektabl tümörleri daha rezektabl boyuta indirmek, cerrahi manüplasyon sırasında tümör yayılım riskini azaltmak ve tümörün cerrahi alan dışına uzanımını tedavi etmektir. Preoperatif 30-45 Gy radyasyon dozunun %15-30'luk tam patolojik yanıtı yol açtığı bilinmektedir. Cerrahi morbiditeye ek yük getirmemektedir (55,56).

Özofagus kanserinde rezektabiliteyi ve sağkalımı arttırmak amacı ile KT ve RT kombine edilmiştir. Cerrahi öncesi eş zamanlı sisplatin ve 5-florourasil ile KT ve 30-45 Gy RT verilmesi genel olarak kabul gören tedavi şemasıdır (55,56).

Adjuvan KT verilmesi 5 yıllık hastalıksız sağkalımı arttırmakla beraber genel sağkalıma bir katkısı olmaması nedeni ile genel olarak R0 rezeksiyon sağlanan YHK için önerilmemektedir (55,56).

Adjuvan RT postoperatif rezidüel mikroskopik hastalığı eradike etmek ve rezidüel lokorejyonel tümörü kontrol etmek için sıklıkla kullanılır. Fakat gastrik yukarı çekme veya kolon interpozisyonu yapılan hastalarda normal doku RT ile zarar görerek geç morbiditeye neden olabilir. RT fazla miktarda rezidüel tümör kalan hastalarda lokal kontrolü arttırsada, sağkalıma katkısı yoktur. (55,56).

GÖBK'lerinde RT ile kombine KT rejimlerinin sağkalıma olumlu etkisi vardır (55,56).

Palyatif Tedavi Seçenekleri

İlerlemiş, rezeke edilemeyen ÖK'li hastalarda düşük sağkalım görülse de palyatif yöntemler ile hayat kalitesi arttırılabilir. Bu amaçla stent yerleştirme, beslenme jejunostomisi açılması, fotodinamik tedaviler, termal lazer ablasyon ve brakiterapiden yararlanılmaktadır. Stentlerle hastaların disfaji semptomları hızlıca düzelirken ve malnutrisyonla mücadele edebilirler (57).

3. PET-BT

PET, pozitron yayan radyofarmasötiklerin hastaya intravenöz yolla verilmesinden sonra, hastadan yayılan ışınları detekte eden ve tomografik olarak değerlendirilmesine imkan veren noninvaziv görüntüleme yöntemidir. PET görüntülemedeki amaç, tümör tarafından tutulan bu radyofarmasötiklerle morfolojik değişiklikler ortaya çıkmadan önce oluşan metabolik değişikliklerin saptanmasıdır. Flor (F)- 18, karbon (C)-11, nitrojen (N)-13 ve oksijen (O)-15 insanda yaygın kullanılan pozitron yayıcı radyonüklidlerdir. Pozitron yayıcı radyonüklidler son derece biyogenik elementler olmaları nedeniyle biyomoleküllere kolayca bağlanabilmekte ve böylece istenen biyokimyasal olaya yönelik etkin radyofarmasötikler oluşturularak vücut kimyasını invivo görüntüleme açısından büyük potansiyel oluşturmaktadır. Radyonüklidler elementer siklotron adı verilen kapalı partikül hızlandırıcı sistemlerde yapay olarak üretilebilirler. Pozitron yayıcı radyonüklidler çoğunlukla nakledilemeyecek kadar kısa yarı ömürlü oldukları için, PET kamera kullanan merkezlerin aynı zamanda siklotron bulundurma zorunlulukları vardır. Sadece F-18 nispeten uygun yarı ömrü (110 dk) nedeniyle bölgesel siklotron merkezlerinden 3-4 saatlik mesafedeki yakın PET ünitelerine dağıtılabilir. Bu nedenle günümüzde en çok kullanılan PET radyofarmasötiği florodeoksiglukoz (FDG) ile bağlı Flor-18 (18F)'dir. FDG bir glikoz analogudur. FDG, hücre membranında lokalize glukoz taşıyıcı proteinler (özellikle GLUT1) tarafından hücre içine alınarak, intraselüler hekzokinaz enzimi aracılığıyla glukoz-6-fosfat'a fosforilize edilir. Bundan sonra glikolizin diğer basamaklarına katılmayan glukoz-6-fosfat malign hücrelerdeki azalmış glukoz-6-fosfat düzeyi nedeniyle katabolize edilemez ve hücre içinde birikir. Kanser hücrelerinin normal hücrelerden daha hızlı glikoz metabolizmasına sahip olması nedeniyle FDG, bu hücrelerde daha fazla tutulur ve tümör dokusunun yeri görüntülenebilir. Ancak vücutta tümör hücreleri kadar aktif glukoz kullanan beyin, kalp gibi vücut bölgeleri yanında, enfeksiyon ve inflamatuvar alanlarda benzer tutulum yapar. Görüntüleme yapılan alete PET tarayıcısı adı verilmektedir (58).

PET görüntülerinde anatomik lokalizasyon ve uzaysal çözünürlükte yetersizlik olduğundan sıklıkla lezyonların anatomik lokalizasyonunun yapılabilmesi amacı ile tomografi ile beraber kullanılarak kesitler birleştirilmektedir ve bu PET-BT olarak adlandırılmaktadır. PET, verilen radyofarmosötik ile vücudun fonksiyonu hakkında bilgi toplarken, BT vücuttaki normal ve patolojik dokuların anatomik detayını vermektedir. PET-BT sayesinde; lezyonların daha doğru lokalizasyonu, daha hızlı ve doğru düzeltilmesi, daha hızlı görüntüleme, kısa yarı ömürlü F18-FDG'nin daha efektif kullanımı, BT'de izlenen lezyonların metabolik aktivitelerinin ortaya konulması sağlanır (58,59,60).

PET-BT için ideal görüntüleme hazırlıkları bir gün öncesinden başlar. Hastaların istirahat etmesi ve bol su içmesi önerilir. Çekime gelmeden önce 4-6 saatlik açlık mutlaka gereklidir. Şeker hastalarının kan şeker düzeyleri normale yakın hale getirilmelidir. Şeker düzeyi 150mg/dl ve daha düşük olmalıdır. Hastaya damardan FDG enjekte edildikten sonra yaklaşık 45-60 dakika sakin bir ortamda bekletilir. Çekim sırasında önce BT daha sonra PET görüntüleri elde edilir ve işlem 15-20 dakika kadar sürer. Elde edilen PET ve BT görüntüleri incelenerek raporlanır (58,59).

18F-FDG PET görüntüleri için kalitatif (görsel) ve semikantitatif değerlendirme kullanılmaktadır. Semikantitatif değerlendirme parametresi olarak kullanılan standardized uptake value (SUV), dokuda gram başına biriken radyoaktivite miktarını temsil etmektedir. SUV değeri, seçilmiş bir alan içerisindeki ortalama aktivitenin (mCi/ml) enjekte edilen doza (mCi/kg) bölünmesi ile elde edilir. $SUV > 2,5$ ise malignite düşünülmelidir (59,61).

$SUV = \text{seçilmiş ilgi alanındaki ortalama aktivite (mCi/ml)} / \text{enjekte edilen doz (mCi)} / \text{vücut ağırlığı (kg)}$



Şekil 3.1: PET tarayıcısı ve siklotron

3.1 Tarihçe

ABD’de 1929 yılında ilk olarak siklotronun kullanılmasından sonra radyonüklidlere olan ilgi artmıştır. Pozitron görüntüleme ile ilgili çalışmalar 1950’li yıllarda hız kazanmış ve Anger kamera ile iki detektörlü sistemler kullanıma girmiştir. İlk PET cihazı 1973 yılında Michael Phelps ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, 1995’de myokard perfüzyonu için ilk olarak klinik uygulamada kullanılmıştır. Soliter pulmoner nodül tanısı ve AKC kanseri evrelemesinde 1998 yılında kullanılmasıyla hızla kullanımında artış olmuştur. PET’in BT ile hibridizasyonu 2001 yılında gerçekleşmiş ve tüm dünyada ulaşılabilirliği artmıştır. Yıllar içerisinde teknolojik gelişmeler ile tek kesitli ve çözünürlüğün 2 cm olduğu halden, çok kesitli ve çözünürlüğün 1 cm olduğu günümüze gelmiştir (58).

3.2 PET-BT’nin Kullanım Alanları

PET görüntüleme günümüzde en çok onkoloji (%74), kardiyoloji (%17) ve nöroloji (%9) alanlarında kullanılmaktadır.

Kardiyoloji alanında yapılan PET-BT, miyokard dokusunun canlılığını saptama amaçlıdır. Miyokard perfüzyonu SPECT ile tanı koyulamayan veya şüpheli sonuç alınan hastalarda infarkt dokusunda miyokard canlılığının belirlenmesi ya da revaskülarizasyon ya da transplant öncesi miyokard canlılığının tayini için kullanılır (61,62).

Nöroloji alanında yapılan PET-BT, beyin tümörlerinde diğer yöntemlerle tanı konulamayan kitle lezyonlarının karakterizasyonu, radyasyon nekrozu-rekürren/rezidü tümör ayrımı, kognitif bozukluklar, Alzheimer hastalığının erken evresinde tanı, Alzheimer Hastalığı tanısının doğrulanması ve diğer demanslardan ayırıcı tanısında, cerrahi yapılması planlanan dirençli epilepsi hastalarında odağın yerinin belirlenmesi amacıyla kullanılır (61,62).

Onkolojide kullanım endikasyonları çok geniştir ve kişiden kişiye değişiklik gösterir. Genel endikasyonlar aşağıda sıralanmıştır.

1. Tanı: PET-BT çekimi diğer yöntemlerle tespit edilen malignite şüpheli kitlelerde metabolik karakterizasyon amacıyla kullanılır. Örneğin AKC’de mevcut 1 cm ve daha büyük soliter pulmoner nodül ya da kitlelerde kullanılabilir. Kitlenin metabolik aktivitesi yanı sıra eşlik eden diğer lezyonlar (örneğin; lenfadenopati, organ metastazları) saptanabilir. Heterojen ve büyük kitlelerde ya da yeri belirlenemeyen tümörlerde biyopsi yerinin tayini için kullanılabilir.

2. Evreleme: PET-BT ile kanserin vücuttaki dağılımını göstermek için kullanılır. Hastalarda KT ve RT tedavilerine başlanmamış olması gereklidir.

3. Yeniden evreleme: Kanser ilk tedaviden sonraki takip aşamasında herhangi bir nüks saptanması veya nüks lehine bulgular olması durumunda başka metastazların olup olmadığını araştırmak için ya da hastalığın yaygınlığını göstermek için kullanılır.

4. Tedaviye yanıt: KT veya RT’nin tamamlanmasından sonra tümörün verdiği yanıtı araştırmaya yönelik uygulanabilir. Bu amaçla PET-BT, KT tamamlandıktan sonra en erken iki hafta, RT tamamlandıktan sonra ise en erken üç ay sonra uygulanabilir.

5. KT yanıtının saptanması: Sadece KT ile tedavi edilen ve alternatif KT protokolleri uygulanabilecek hastalarda, tümörün uygulanan KT protokolüne erken dönemde verdiği yanıtı araştırmaya yönelik uygulanabilir. Bu amaçla PET-BT uygulanabilmesi için tedaviye başlanmadan önce PET-BT ile evrelemenin yapılmış olması gerekmektedir.

PET-BT kullanım endikasyonları bunlarla sınırlı değildir. Örneğin tedavi edilemeyen yüksek ateş olgularında odağın yerinin belirlenmesi, vaskülitte tutulan damarın yerinin ve aktivasyon kriterinin belirlenmesi, aterosklerotik plakların varlığının ve yerinin tespiti, paraneoplastik sendromlar ve ailede yüksek kanser riski olan olgularda erken tanı için tarama amaçlı kullanılabilir.

PET-BT değerlendirilirken beyin, kalp, tonsil dokusu, tükrük bezleri, çekum gibi vücudun bazı bölgelerinde kendine has FDG tutulumları ve böbrekler, üreter ile mesanede de atılım nedeniyle fizyolojik tutulumlar görülebileceği, ayrıca sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyon ve serebral abse gibi pek çok enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıkta da artmış tutulum olabileceği akılda tutulmalıdır. Malign lezyonlarda, benign patolojilerin aksine geç döneme kadar izlenen FDG retansiyonu ayırıcı tanıda kısmen de olsa fayda sağlamaktadır (59,62).

3.3 Özofagus Kanserinde PET-BT

Metabolik görüntüleme yöntemi olan PET-BT, ÖK tanısında, evrelendirilmesinde, rekürrenslerin değerlendirilmesinde, tedaviye yanıtta son yıllarda önemli rol oynamaktadır.

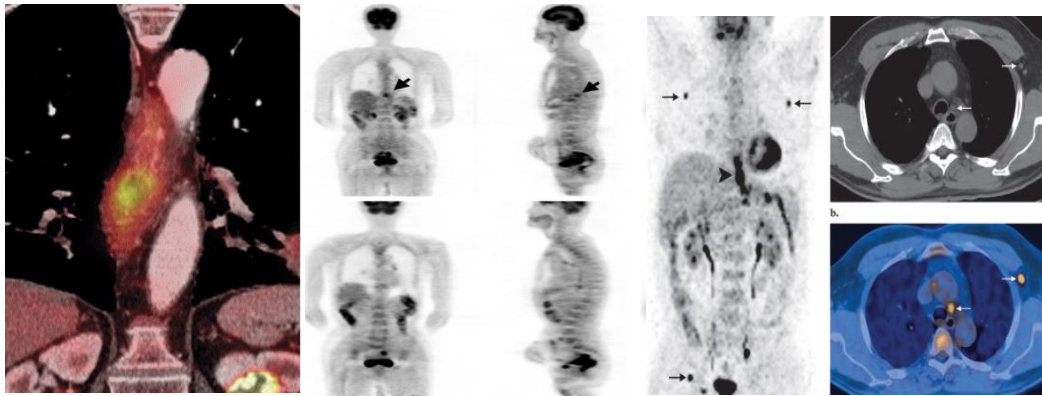
Özofagus kanseri tanı ve evrelendirilmesinde PET-BT ilk olarak 1995 yılında Yasuda ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (63).

3.3.1 Tanıda PET-BT

Genel olarak primer ÖK'nin gösterilmesinde PET-BT'in duyarlılığı %80 düzeyindedir. Eğer bir in situ karsinom veya lamina propria veya submukoza invazyonu ile sınırlı bir tümör söz konusu ise PET-BT yanlış negatif sonuç verebilmektedir (2,61,64).

Özofagus kanserinde FDG birikimi %92-100 olarak bildirilmiştir. SUV değeri 2,5 değerinin üzerinde olduğu zaman malignite düşünülmelidir. Yüksek FDG tutulumu gözlenen hastalarda sağkalım daha düşüktür. Kato ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada FDG SUV değeri 3'den büyük olan hastalarda sağkalım oranı 3'den küçük hastalardan daha düşük olarak saptanmıştır (65).

Özofajitte, hiatal hernide ya da normal bir varyasyon olarak PET-BT görüntülemeye düşük düzeyde artmış FDG tutulumu olabilir. Genellikle özofajitte lineer tarzda ve hiatal hernide geniş bir alanda FDG tutulumu gözlenirken, malignitede fokal ve yoğun bir FDG tutulumu vardır. Küçük mukozal lezyonlarda ve düşük FDG tutulumu gösteren müsinöz adenokarsinomlarda PET-BT görüntüleme, yanlış negatif sonuçlar verebilir. Ayrıca endemik granülomatöz hastalıklarda MLN'ında gözlenebilen FDG tutulumu hatalı pozitif değerlendirmelere neden olabilir (61).



Şekil 3.3.1.1: Özofajit, hiatal herni ve sarkoidozda yanlış pozitif tutulumlar

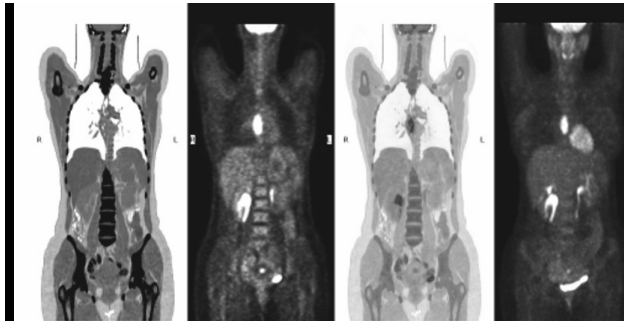
PET-BT görüntüleme ile yapılan ÖK evrelemesinde duyarlılık, tümörün anatomik yerleşimi ile değişmektedir. Üst torasik ve abdominal bölgede duyarlılık yüksek iken, orta ve alt torasik bölgelerde PET-BT'in duyarlılığı daha düşüktür (61).

Flamen ve arkadaşlarının 2000 yılında ve Montaner ve arkadaşlarının 2009 yıllarında yaptıkları araştırmalarında tümör histopatolojisi ile FDG tutulumu arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (60,66).

3.3.2 T Evrelemesinde PET-BT

PET-BT'nin primer tümörün invazyonunun derinliğinin belirlenmesinde yeri sınırlıdır. Özofagus tümörlerinin aktivite tutulum yoğunluğu ile T evresi arasında açık bir ilişki de gösterilememiştir. Buna karşılık yüksek FDG tutulumu olanlarda sağkalım daha düşüktür.

İn situ karsinom veya lamina propria veya submukoza invazyonu ile sınırlı bir tümör sözkonusu ise PET-BT yanlış negatif sonuç verebilmektedir. T3 ve T4 tümörlerde duyarlılık %100'e yaklaşırken, T1 evresinde %43 düzeyinde kalmaktadır; bu nedenle T evrelemesinde kullanılması başarılı değildir (2,61).



Şekil 3.3.2.1: Orta özofagus kanserinde PET-BT kesiti

EUS ile birlikte ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılması tümörün invazyon derinliğinin belirlenmesi için öncelikli yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Ancak EUS'un operatör bağımlı olması ve oluşan darlığa sekonder olarak hastaların

yaklaşık %30’unda prob geçişine izin vermemesi nedeni ile kullanımında sınırlılıklar vardır (27).

3.3.3 N Evrelemesinde PET-BT

Lenf nodu durumu ÖK için önemli bir prognostik faktördür. Bu nedenle iyi bir preoperatif LN incelemesi, küratif bir rezeksiyon yapılabilmesi için olmazsa olmaz koşuldur.

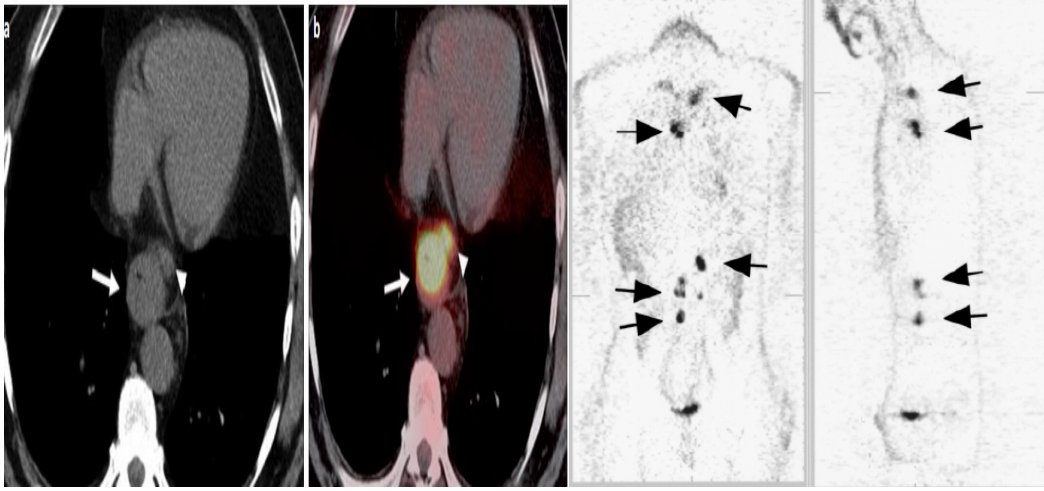
Primer tümöre yakın komşuluk gösteren küçük LN’ları primer tümörün yoğun FDG tutulumu nedeniyle saptanamayabilir. Bu nedenle lokal bölgesel LN metastazlarının gösterilmesinde PET-BT’in duyarlılığı BT ve EUS’ye göre daha düşüktür. Ancak tutulum saptandığında bu tutulumun metastaz yönünden özgüllüğü daha yüksektir.

Uzak nodal metastazların gösterilmesinde ise PET-BT’nin duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksektir. ÖK’de LN metastazını doğru saptama oranı %83 ile %92,2 arasında bildirilmiştir. Endemik granülomatöz hastalıklarda mediastinal LN’larında gözlenebilen FDG tutulumu hatalı pozitif değerlendirmelere neden olabilir.

EUS ve özellikle EUS ile birlikte ince iğne biopsisi uygulaması, preoperatif vakalarda N evre için birincil yaklaşım olarak kabul edilir. Ancak EUS’un operatör bağımlı olması ve darlığa sekonder olarak hastaların %30 kadarında prob geçişinin olmadığı durumlarda kullanımında sınırlılıklar vardır.

Özofagus kanserinde PET-BT görüntülemenin önemi, uzak metastazları göstermesi ve LN evrelemesinde özgüllüğü artırmasıdır.

Lerut, 42 hastayı PET-BT ve BT+EUS çalışmaları ile preoperatif olarak evrelemiş; PET-BT görüntülemenin BT+EUS’a göre nodal evrelendirme için daha düşük (%48’e %69), uzak metastazlar için ise daha yüksek (%86’ya %62) tanısal doğruluğa sahip olduğunu belirlemiştir. (67).



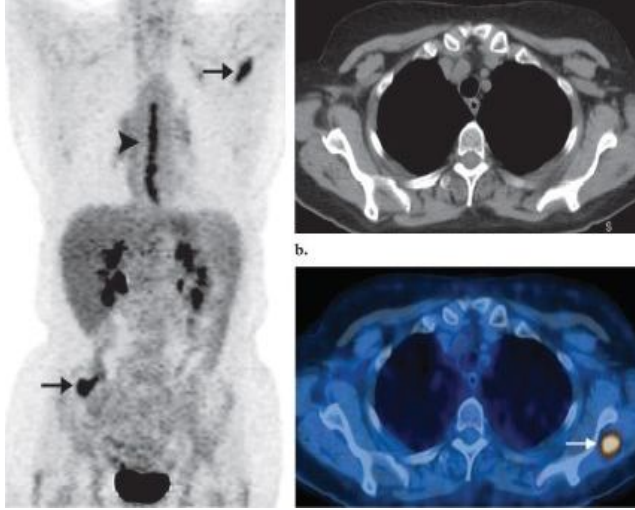
Şekil 3.3.3.1: Tümör komşuluğunda yerleşen küçük lenf nodu ve uzak lenf nodlarının PET-BT görüntüleri

3.3.4 M Evrelesinde PET-BT

PET-BT, ÖK'li hastalarda %10-20 oranında okkült uzak metastaz varlığını kanıtlamaktadır. Fakat metastatik tümör boyutu 1 cm'den küçük ise tanı koymada yetersiz kalabilmektedir (2,61,68).

Özofagus kanserli hastalarda karaciğer metastazını saptamada PET-BT, MRG, BT, USG ile görüntülemeye duyarlılık oranları sırasıyla; %90, %76, %72 ve %55 olarak bildirilmiştir. PET-BT'in uzak metastazları saptamada BT'ye üstün olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Block ve arkadaşları, özofagus kanserli 58 hastada 17 uzak metastazın tamamını PET-BT ile, 5'ini ise BT ile belirleyebilmiştir. Luketich ve arkadaşları, uzak metastazlar için PET-BT'in BT'den daha yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğunu göstermişlerdir (%84'e-%63) (69). Flamen ve arkadaşları, rekürrens kuşkusu ile değerlendirilen 41 hastada uzak metastazları %90 doğrulukta saptamışlardır (60).

Karaciğer metastazlarını saptanmada PET-BT %85 özgüllüğe sahiptir ve BT-USG birlikteliği ile karşılaştırıldığında daha duyarlı bir yöntemdir (duyarlılık FDG:%90, USG:%55, BT:%63) (61,64).



Şekil 3.3.4.1: ÖK nedeni ile PET-BT çekilen hastada metastatik axiller lenf bezi görüntüsü

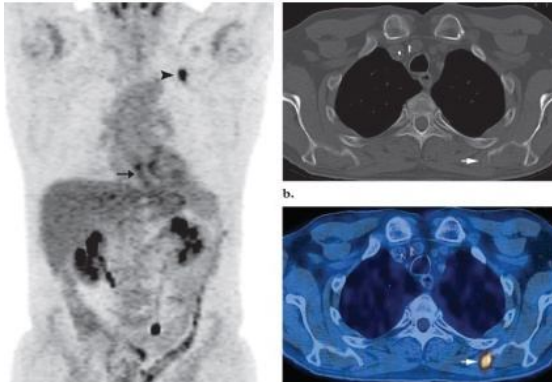
3.3.5 Tedaviye Yanıt ve PET-BT

Kemoterapiye yanıtı değerlendirmede PET-BT'in sonuçları umut vericidir. Neoadjuvan KT sonrasında FDG tutulumunda gözlenen azalma tümörün histopatolojik yanıtı ve hastaların sağkalımı ile ilişkilidir. Ancak KT sonrasında PET-BT'in normal olması minimal rezidüel hastalık varlığını dışlamaz. KT'den 14 gün sonra FDG tutulumunda gözlenen %35'lik azalma tedaviye metabolik yanıtın belirleyicisi olarak kullanıldığında; PET-BT tedaviye yanıt verenleri saptamada %93 duyarlılık, %95 özgüllük göstermiştir. Tedaviye yanıt vermeyenlerde hastalığın daha kısa sürede ilerlediği, daha kısa sürede yinelediği ve bu hastaların daha kısa sağkalıma sahip olduğu belirlenmiştir (2).

Tedavi sonrasında SUV değerinin 4'ün üzerinde olması kötü gidiş ve kısa süreli sağkalım ile ilişkilidir. Bu bakımdan SUV değerleri, EUS ile ölçülen kitle büyüklüğünden ve BT ile ölçülen duvar kalınlığından daha üstündür.

Neoadjuvan RT sonrasında radyasyon özofajiti, tedaviye yanıtın değerlendirilmesini güçleştirebileceğinden, RT sonrasında PET-BT ile değerlendirmenin en az 12 hafta sonra yapılması önerilmektedir (59).

Brucher ve arkadaşları, kemoradyoterapiden 3 hafta sonra SUV'da %52'lik bir azalmanın tedavi yanıtının belirlenmesinde %100 duyarlılığa ve %55 özgüllüğe sahip olduğunu göstermişlerdir (70).



Şekil 3.3.5.1: Neoadjuvan KT sonrası çekilen PET- BT' de sol skapuler yerleşimli metastaz ile uyumlu kitle görüntüsü

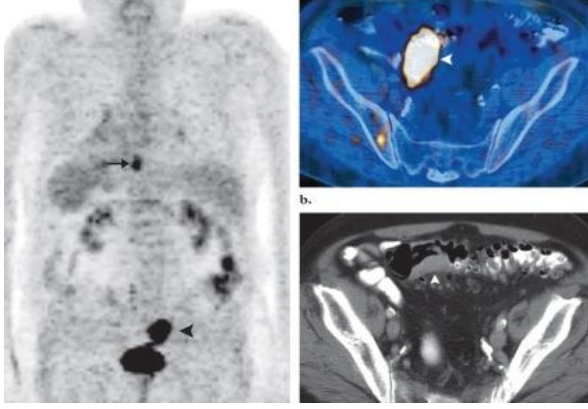
3.3.6 Rekürrens Tanısında PET-BT

PET-BT görüntüleme anastomoz bölgesinin değerlendirilmesinde %100 duyarlılık gösterirken, inflamasyona bağlı FDG tutulumu nedeniyle rekürrens için ancak %57 özgüllüğe sahiptir. Bu nedenle anastomoz bölgesinde rekürrensin gösterilmesinde konvansiyonel görüntüleme yöntemleri tercih edilir. Ancak rekürrens saptandığında PET-BT, en etkin yeniden evrelendirme aracıdır (2,68).

3.3.7 Senkron Tümör Tanısında PET-BT

Preoperatif PET-BT ile senkron tümör varlığı ortaya konabilmektedir. Liberale ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınlanan bir çalışmasında; çalışmaya dahil

edilen hastalardan ikisinde BT ile tespit edilememiş senkron tümör varlığı ortaya konmuştur (71). Bu nedenle PET-BT'nin preoperatif evrelemedeki yeri son yıllarda özellikle önem kazanmıştır.



Şekil 3.3.7.1: Özofagus kanseri nedeni ile çekilen PET-BT’de senkron pelvik yerleşimli tümör görüntüsü

4. GEREÇ ve YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Etik Kurulu'ndan onay alınarak, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Kasım 2009 – Aralık 2013 tarihleri arasında ÖK ön tanısı veya tanısı ile PET-BT çekilmiş 65 olgu retrospektif olarak incelendi. Bu olgulardan; 4'ü neoadjuvan tedavi sonrası PET-BT ile değerlendirildiğinden ve 2'si yapılan endoskopik biyopsi sonrası benign hastalık tanısı aldığından çalışma dışı bırakıldı, 59 hasta çalışmaya dahil edildi. Olguların tümü anamnez, fizik muayene, solunum fonksiyon testleri (SFT), elektrokardiyografi (EKG), kan biyokimyası ve hemogram testleri, PA ve lateral AKC grafipleri, baryumlu özofagografi, özofagoskopi, BT ve PET-BT ile değerlendirildi. Testler ve invaziv girişimler American Joint Committee on Cancer (AJCC)/ Union for International Cancer Control (UICC) Kanseri Evreleme Kitabı'nın 7. TNM evrelemesine göre uygulandı. Çalışmaya alınan olguların yaş, cinsiyet, işlem sırasında açlık kan şekeri, DM öyküsü, KT ve/veya RT öyküsü, kitlenin yerleşimi, kitlenin, LN'larının ve uzak metastazların SUVmax değeri, hücre tipi, örneklenen LN'larının patoloji sonuçları incelendi.

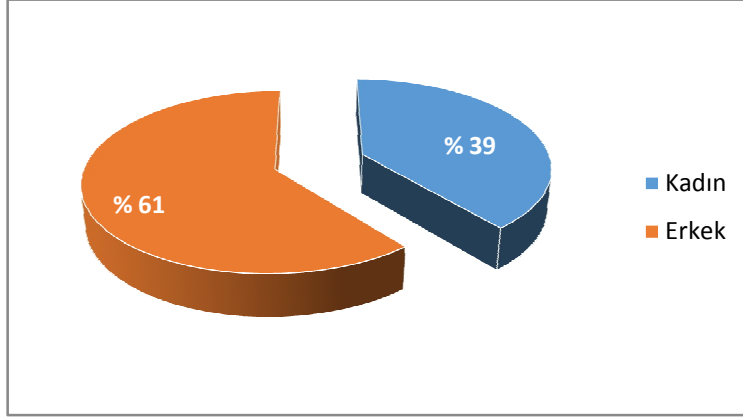
AÜTF Nükleer Tıp Bölümünde 51 olguya, dış merkezde 8 olguya PET-BT çekildi. Tüm PET-BT sonuçları nükleer tıp uzmanı Dr. Çiğdem Soydal tarafından yeniden değerlendirildi. Çekimden önce ortalama 8 saat açlık sağlanmış ve olguların tümünde çekim öncesi kan şekeri değeri 150 mgr/dl'nin (78-148 mgr/dl) altında olması sağlanmıştır. Tüm olgularda kafa tabanından uyluk üst kısmına kadar görüntüler alınmıştır.

AÜTF Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda yapılan PET-BT çekimlerinde kan glukoz düzeyi ve kan basıncı ölçüldükten sonra vücut ağırlıklarına göre (0,15 mCi/kg) hesaplanan F-18 FDG dozu intravenöz olarak uygulandı. Enjeksiyonu takiben bekleme odasında bulunan yarı yatar pozisyondaki koltuklarda, uygun oda sıcaklığında dinlemeleri sağlanan hastalar görüntüleme öncesinde mesanenin boşalması sağlandıktan sonra görüntüler alındı. Olguların özofagus görüntüleri için helikal sekiz kesitli tomografi ünitesi ile bizmut germenat blok dedektörü içeren PET ünitesinin kombinasyonu olan PET-BT cihazı (G.E. Discovery ST) kullanıldı.

Kullanılacak test yöntemine karar verilmesi aşamasında öncelikle ShapiroWilk normallik testi uygulanmış ve gruplardan herhangi birinde dahi normallik varsayımı sağlanmıyorsa parametrik olmayan test yöntemleri seçilmiştir. Bu kapsamda, ölçümle elde edilen değişkenlerin bağımsız iki grupta karşılaştırılması amacıyla Mann-Whitney U, ikiden fazla grubun karşılaştırılması amacıyla ise Kruskal Wallis testleri uygulanmıştır. Kategorik değişkenler bakımından ilişki ya da gruplar arası farklılıkların incelemesinde ki-kare ve/veya Fisher'inexact testi kullanılmıştır. Yöntemlerin tanı koyma güçlerinin kıyaslanması amacıyla duyarlılık seçicilik ve pozitif ve negatif belirleme oranları ile toplam doğru belirleme oranları ve %95 güven aralıkları hesaplanmıştır. Ayrıca çalışma verilerinden elde edilen 1. 2. ve 5. yıl beklenen sağkalım oranları da Kaplan Meier yöntemiyle elde edilmiş yine güven aralıkları ve Survival grafiği ile özetlenmiştir. Çalışmada yer alan değişkenlere ilişkin grup karşılaştırmaları sonuçları, nitel değişkenlerde oran, nicel değişkenlerde ise ortanca (minimum-maksimum) ile sunulmuştur. Elde edilen verilerin istatistiksel analizlerinin gerçekleştirilmesinde SPSS 15.0 programı kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

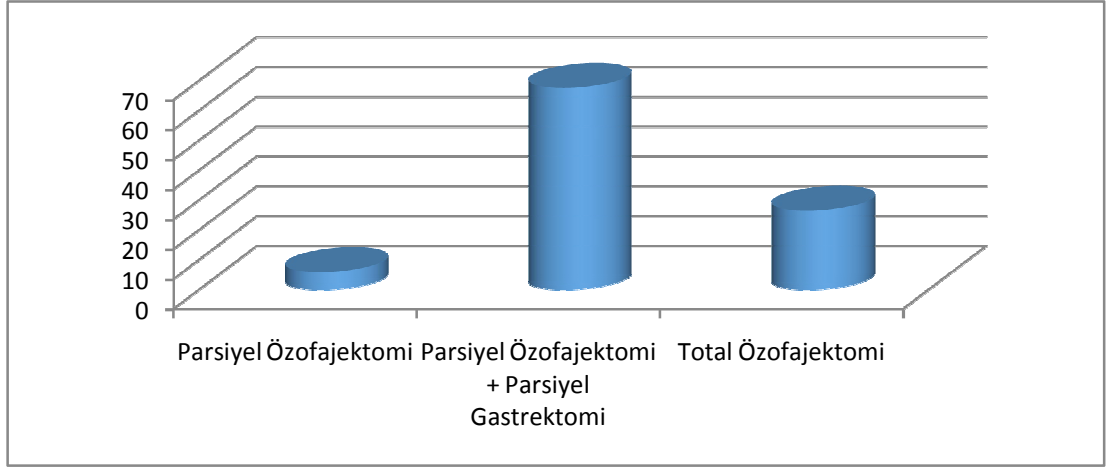
Çalışmaya alınan 59 olgunun 36'sı (%61) erkek, 23'ü (%39) kadın idi. Yaşları 28-80 arasında değişen olguların yaş ortalamaları 63,54 ve ortancaları 66 idi.



Şekil 5.1: Olguların cinsiyete göre dağılımı

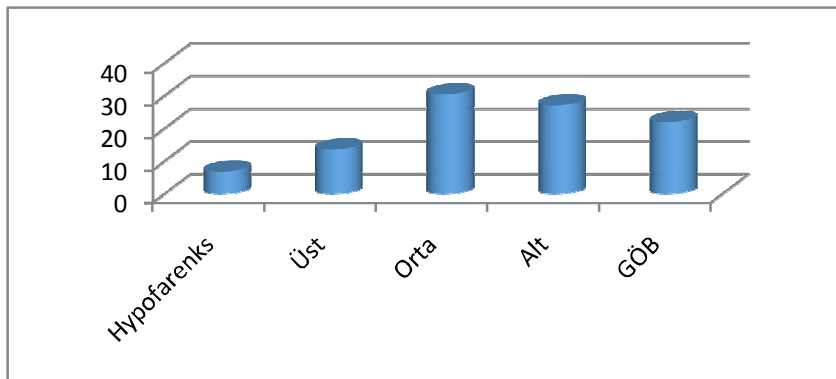
DM öyküsü 5 olguda (%8,5) mevcuttu, 13'ünde olgu ise DM öyküsü hakkında bilgi yoktu. Çekim sırasında kan şekeri düzeyi ortalama 105 mgr/dl (79-140 mgr/dl) idi.

Hastalar en sık yutma güçlüğü (%89,8) şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Klinik değerlendirme sonucu 37 olgu (%62,7) operabl; 22 olgu (%37,3) inoperabl kabul edildi. Opere olanların 18'ine %(48,6) laparotomi+torakotomi, 10'una (%27) laparotomi+torakotomi+servikal explorasyon ve 9'una (%24,4) torakofrenotomi kesisi ile girişim uygulandı. 23'üne (%62,2) parsiyel özofajektomi+parsiyel gastrektomi, 9'una (%24,3) total özofajektomi, 2'sine (%5,4) parsiyel özofajektomi yapılırken, 3 olgu (%8,1) intraoperatif inoperabl kabul edildi.



Şekil 5.2: Yapılan cerrahi girişimlerin dağılımı

Hastalar radyolojik olarak incelendiğinde tümörün 4'ünde (%6,8) hypofarenks, 8'inde (%13,5) üst özofagus, 18'inde (%30,5) orta özofagus, 16'sında (%27,2) alt özofagus ve 13'ünde (%22) GÖB yerleşimli olduğu saptandı. Tümörün ortalama SUVmax değeri 16 (2,4-35,1) olup, lokalizasyonlara göre SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p: 0,39).



Şekil 5.3: Radyolojik bulgulara göre tümör yerleşimleri

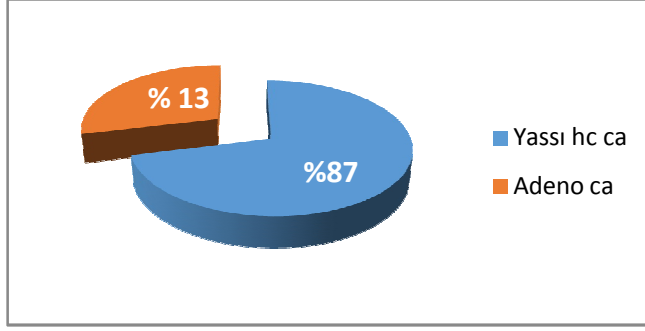
İntraoperatif tümörlerin 1'i (%2,7) üst özofagus, 13'ü (%35,1) orta özofagus, 13'ü (%35,1) alt özofagus ve 10'u (%27,1) GÖB yerleşimliydi. BT ile 13 orta özofagus yerleşimli tümörün 3'ü (%23,1) ve 13 alt özofagus yerleşimli tümörün 4'ü (%30,8) saptanamadı. PET-BT ile 13 alt özofagus yerleşimli tümörün 1'i (%7,7) GÖB yerleşimli olarak saptandı. Diğer tüm olgularda lokalizasyonun BT ve PET-BT ile uyumu tamdı.

İntraoperatif birer olguda trakea (%2,7), ana bronş (%2,7) ve karaciğer (%2,7) invazyonu saptanarak rezeksiyon yapılamadı. Bu invazyonları BT ve PET-BT preoperatif dönemde saptayamadı. İnvazyonu olmayıp rezeksiyonu tamamlanan grupta ort SUVmax 15,4 (2,4-30,1) iken, invazyon olanlarda ort SUVmax 15,5 (10,7-21,10) olarak saptandı ve 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p: 0,97).

Kadınlarda tümörün ort SUVmax değeri 15,5 (2,4-35,9) iken erkeklerde 15,7 (5,8-26,8) idi. Cinsiyetle primer tümörün SUVmax değeri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi (p: 0,45).

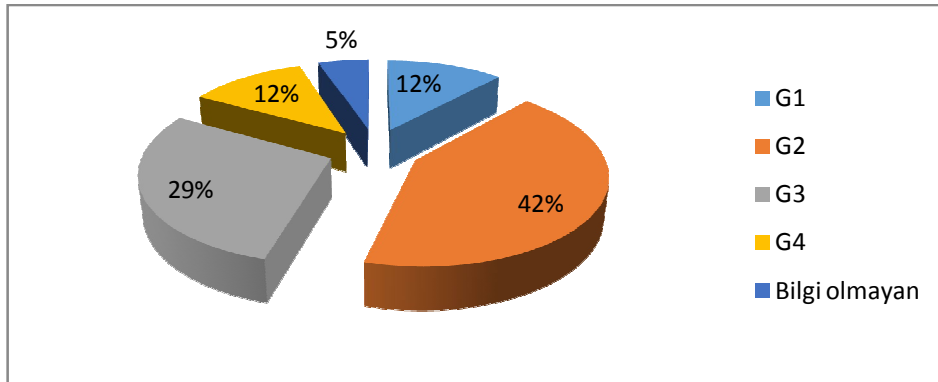
Ortalama tümör boyutu 21,7 (10-47) mm olarak ölçüldü. PET-BT deki SUVmax tutulumu ile tümör boyutu arasında negatif bir ilişki saptandı fakat bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi (r: -0,185, p: 0,16).

Hücre tipine göre değerlendirmede GÖBK dışlandığında en sık YHK saptandı ve 40 olguda (%87) mevcuttu. ADK ikinci hücre tipi idi ve 6 olguda (%13) mevcuttu. Hücre tipine göre SUVmax değerleri karşılaştırıldığında, YHK'da ort SUVmax değeri 16,5 (2,4-35,1), ADK'da ort SUVmax değeri 14,8 (5,5-26,8) idi. YHK ile ADK SUVmax değeri karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı fark bulunmadı (p: 0,41). Komşu LN metastaz oranı ADK'da %60, YHK'da ise %35,3 idi. Komşu LN metastazında hücre tipinin etkisi bizim çalışmamızda anlamlı bulunmadı (p: 0,25).



Şekil 5.4: Hücre tipine göre olguların % dağılımı

Olgular hücre tipi diferansiyasyonuna göre incelendiğinde 7 olgunun (%11,8) iyi diferansiye, 25 olgunun (%42,3) orta diferansiye, 17 olgunun (%28,8) az diferansiye, 7 olgunun (%11,8) undiferansiye olduğu saptandı. Üç olguda (%5) ise diferansiyasyon hakkında bilgi mevcut değildi. PET-BT’de diferansiyasyona göre SUVmax değerleri ise; iyi diferansiyede ortalama SUVmax değeri 14,5, orta diferansiyede ortalama SUVmax değeri 14,9, az diferansiyede ortalama SUVmax değeri 16,1 ve undiferansiye ortalama SUVmax değeri ise 15,8 idi. Primer kitlenin SUVmax değeri ile diferansiyasyon derecesi arasında istatistiksel olarak ilişki yoktu (p: 0,98).



Şekil 5.5: Hücre tipi diferansiyasyonuna göre olguların % dağılımı

GENEL ÖZELLİKLER	n(%)	ort SUVmax	p
YAŞ	63,5 (28-80)		
CİNSİYET Kadın Erkek	23 (39) 36 (61)	15,5 (2,4-35,9) 15,7 (5,8-26,8)	0,45
TÜMÖR LOKALİZASYONU Hypofarenks Üst Orta Alt GÖB	4 (6,8) 8 (13,5) 18 (30,5) 16 (27,2) 13 (22)	14,9 (10,4-21,4) 17,1 (6,9-27,1) 15,7 (4,8-35,1) 15,2 (2,4-30,1) 17,3 (5,5-26,8)	0,39
HÜCRE TİPİ Yassı hc Ca Adeno Ca	42 (71,2) 17 (28,8)	16,5 (2,4-35,1) 14,8 (5,5-26,8)	0,41
DİFERANSİYASYON İyi Orta Az Undiferansiye Belirlenmemiş	7 (11,8) 25 (42,3) 17 (28,8) 7 (11,8) 3 (5,3)	14,5 14,9 16,1 15,8	0,98
OPERASYON Operabl İnoperabl	37 (62,7) 22 (37,2)	14,7 (2,4-30,1) 16,4 (6,9-35,1)	0,39
REZEKSİYON Rezektabl Unrezektable	34 (57,6) 3 (5,1)	15,4(2,4-30,1) 15,5 (10,7-21,1)	0,97
PATOLOJİK T EVRE T1a T1b T2 T3	1 (2,9) 4 (11,8) 6 (17,6) 23 (67,6)	6,1 6,1 (4,8-9,6) 12,7 (2,4-26,4) 16,8 (5,5-30,1)	0,05
PATOLOJİK N EVRE N0 N1 N2 N3	20 (58,8) 10 (29,4) 2 (5,9) 2 (5,9)	16,1±8 16,4±7,1 17,4±6,3 17,3±6,2	0,73
M EVRE M0 M1	56 (94,9) 3 (5,1)	17,75 (2,4-30,1) 8,7 (6,9-35,1)	0,62
PATOLOJİK EVRE IA IB IIA IIB IIIA IIIB IIIC	4 (11,8) 3(8,8) 6(17,6) 10(29,4) 7 (20,6) 2 (5,9) 2 (5,9)	6,2 (4,8-9,6) 26,4 (11,6-26,8) 15,1 (9,1-23,8) 13,2 (2,4-30,1) 20,7 (11,5-28,6) 18,3 (13,9-22,7) 17,9 (15,8-20,1)	0,23

Tablo 5.1: Olguların genel özellikleri

Opere olan grup incelendiğinde BT'nin 7 olguda (%18,9) tümörlü dokuyu saptayamadığı, 26 olguda (%86,7) T evreyi belirleyemediği, yapılan patolojik inceleme sonrası T4a tümör olarak değerlendirdiği 3 olgunun (%10) 1'nin T2, 2'sinin T3; T4b tümör olarak değerlendirdiği 1 olgunun (%3,3) ise T3 tümör olduğu saptandı. PET-BT ise T evreyi belirlemede yetersiz kaldı. PET-BT ve BT, T evreyi belirleyemedikleri için preoperatif evreyi de belirleyemediler.

Tümör lokalizasyonuna göre LN metastaz oranları; orta özofagus yerleşimli lezyonu olan 10 hastanın 4'ünde (%40), alt özofagus olan 9 hastanın 5'inde (%55,6), GÖB toplam 8 hastanın 3'ünde (%37,5) idi, tümör yerleşimi ile LN metastazı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p: 0,79).

Kitlenin SUVmax değerleri ile LN metastazı yapma olasılığı incelendiğinde; LN metastazı olan kitlelerde ortalama SUVmax değeri $17,40 \pm 6,30$, LN metastazı olmayan kitlelerde ortalama SUVmax değeri $16,10 \pm 8$ olarak bulundu ve ikisi arasında anlamlı fark yoktu (p: 0,73).

Metastatik lenf bezi	n(%)	Ort SUVmax	p
Var	14 (41,2)	$17,4 \pm 6,3$	0,73
Yok	20 (58,2)	$16,1 \pm 8,6$	

Tablo 5.2: Metastatik lenf bezi-ort SUVmax ilişkisi

PET-BT' ye göre LN metastazı saptanmamış 14 hastanın 11'inde (%78,6) patolojiye göre de LN metastazı saptanmamış, 3'ünde (%21,4) saptanmıştır. PET-BT'de LN tutulumu saptanmış 13 hastanın 4'ünde (%30,8) patolojiye göre LN metastazı bulunmamışken, 9'unda (%69,2) patolojiye göre LN metastazı bulunmuştur. LN metastazı belirlemede PET-BT'nin patolojiye göre duyarlılığı %75 (%46-%91) ve seçiciliği ise %73 (%48-%89), pozitif tahmin değeri (PPD) %69 (%48-%84) ve negatif belirleme oranı (NPD) %78 (%58-%91) bulunmuştur. Doğruluk oranı ise %74 olarak bulundu. LN metastazı belirlemede BT'nin patolojiye göre duyarlılığı %58 (%31-%80) ve seçiciliği ise %53 (%30-%75), pozitif tahmin değeri %50 (%30-%69) ve negatif belirleme oranı %61 (%41-%78) bulunmuştur.

Doğruluk oranı ise %55 olarak bulundu. Güven aralıkları birbirini kapsadığı için bizim çalışmamızda bu konuda PET-BT'nin BT'den daha başarılı olmasına karşın, bu üstünlük istatistiksel olarak anlamlı değildir.

LENF BEZİ METASTAZI BELİRLEME	PET-BT	BT
Duyarlılık	%75	%58
Seçicilik	%73	%53
PPD	%69	%50
NPD	%78	%61
Doğruluk	%74	%55

Tablo 5.3: Lenf bezi metastazı belirlemede PET-BT ve BT'nin patolojiye göre duyarlılık, seçicilik, pozitif tahmin değeri, negatif belirleme ve doğruluk oranları

Lenf bezleri üst-alt paratrakeal, trakeobronşial, hiler, paraaortik, aortikopulmoner, subkarinal, paraözofageal ve perigastrik bölgelere göre ayrı ayrı spesifikite edilerek bakıldığında, LN metastazı için PET-BT'nin ortalama yanılma düzeyi 0,076 iken bu oran BT için 0,056 idi. Aradaki farklılığın klinik açıdan göz ardı edilebileceği ve anlamlı olmadığı sonucuna varıldı.

İki olguda (%3,4) akciğer ve 1 olguda (%1,7) sürrenal bez ve kemik metastazı olmak üzere toplam 3 olguda (%5,1) uzak metastaz saptandı. Uzak metastazların ortalama SUVmax değeri 4,8 idi. PET-BT M evreyi %100 doğrulukla saptadı.

Opere olan grupta 12 (%32,4) hasta, inoperabl olan grupta 15 (%68,2) hasta olmak üzere toplam 27 hasta takipleri sırasında öldü. Hayatta olan olgularda primer tümörün ortalama SUVmax değeri 12,4 (2,40-30,10), ölenlerde ise 17,9 (6,90-35,10) olarak saptandı. Ölenlerin SUVmax değeri anlamlı olarak hayatta olan olgulardan yüksekti (p: 0,021). Ayrıca opere olan grupta anlamlı bir şekilde ölüm oranı düşük bulundu (p:0,014).

6. TARTIŞMA

Özofagus kanseri tüm dünyada en sık görülen kanserler içinde 8. sırada yer almaktadır. Tüm kanserlerin %3,8'ini oluşturur (72). Tipik olarak hastalar 60'lı yaşlardadır. En sık başvuru şikayeti %80-90 oranında disfajidir. Bizim çalışmamızda da olguların yaşları 28-80 arasında değişmekle birlikte, yaş ortalamaları 63,54 idi. Hastalar en sık yutma güçlüğü (%89,8) şikayeti ile başvurdu. Disfaji süresi ortalama 2,8 ay (1-9 ay) olup disfajili hastaların %59,5'i sadece sıvı gıdaları yutabilmekteydi.

Tanı konulduğunda çoğu zaman hastalık ileri evrededir ve kür şansını yitirmiştir. Bunun nedeni disfaji şikayeti olan hastaların hekime başvuru ve konusunda uzman hekimlere sevindeki gecikmedir. Tentzeris ve ark.'ları yaptıkları çalışmalarında katı gıdalara karşı disfaji şikayeti olan hastaların sadece %51'inin ilk bir hafta içinde, buna karşın memesinde kitle saptayan kadınların %71'inin, hemoptizi olan hastaların %82'sinin, göğüs ağrısı olan hastaların %82'sinin ilk 24 saat içinde doktora başvurduğunu göstermişlerdir (73). Ülkemizde de ÖK'li hastaların çoğu lokal ileri evre hastalık veya uzak metastazlarla başvurumaktadırlar. Klinik değerlendirmeler sonucu 37 olgu (%62,7) operabl; 22 olgu (%37,3) inoperabl kabul edildi.

Özofagus kanseri tüm dünyada erkeklerde daha sık görülür. Yüksek prevalansla görüldüğü Çin, Japonya, Singapur gibi bölgelerde kadın ve erkeklerin eşit etkilendiği, İran'ın Mazordaran bölgesinde kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (13). Irktan bağımsız olarak YHK' da erkeklerin kadınlardan 3-4 kat ve ADK'da 6-8 kat daha fazla etkilendiği saptanmıştır (74). Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarda erkek hakimiyeti (erkek /kadın oranı 1.7) mevcuttu.

Özofagus kanserinin lokalizasyonu klasik olarak üst:orta:alt/15:50:35 şeklinde ifade edilmiş olup bazı yazarlar 1/3 distal özofagusta daha fazla görüldüğünü belirtmektedir (13,15). Çalışmamızda 1/3 alt torasik ve kardiya tutulumu olan tümörler (29 hasta (%59,2)) sıklıkta idi. Bu durum toplumda artan reflü ve Barret özofagus sıklığı ile açıklanabilir.

Son yıllarda YHK ve ADK'un dünyadaki prevalansında dikkat çekici değişiklikler saptanmıştır. ADK son yarım yüzyıldır batı ülkelerinde daha sık saptanırken YHK insidansı stabil kalmıştır. ADK, ABD'de en hızlı artan solid malignitedir ve kansere bağlı ölümlerde yedinciliğe yükselmiştir. Bu bulgu, GÖR ve obezitenin prevalansındaki artışa bağlanmıştır (75). Ülkemizde ise özellikle Doğu Anadolu bölgesindeki yaşam koşulları ve beslenme alışkanlıkları nedeni ile YHK hala en sık görülen primer özofagus malignitesidir (13). Bizim olgularımızda GÖBK dışlandığında, YHK ve ADK oranları sırası ile % 87 ve %13 olarak bulunmuştur.

Genel durumu iyi, uzak metastazı olmayan ve tümörün cerrahi olarak çıkarılabileceği olgularda temel tedavi R0 rezeksiyonu hedefleyen cerrahidir. Farklı özofajektomi tekniklerinden birinin seçiminde tümörün lokalizasyonu, uzunluğu, LN durumu, hastanın pulmoner fonksiyonu, cerrahın kişisel deneyimi belirleyicidir (36,38,39,42). Bizim olgularımızın cerrahi tedavisinde olguların özelliklerine göre farklı cerrahi teknikler kullanılmıştır.

Olgular, cerrah, onkolog, patolog, radyolog ve nükleer tıp uzmanlarından oluşan multidisipliner konseylerde tartışılmalı ve ortak görüşle tedavi planı yapılmalıdır. En uygun tedaviyi belirlemek, gereksiz cerrahiden kaçınmak için ÖK'de tanı sonrası doğru evreleme koşuldur. Bu amaçla radyolojik ve endoskopik tetkiklerden yararlanılmaktadır. Çift kontrastlı baryumlu grafi, endoskopi, EUS, BT ve PET-BT günümüzde en sık kullanılanlarını oluşturmaktadır.

Özofagus kanserinde görülebilecek BT bulgularını duvarda asimetrik veya simetrik kalınlaşma, lümende daralma, lümen içinde kitle, obstrüksiyon yapan tümör proksimalinde dilatasyon, çevre doku ve organlara invazyon bulguları ve büyümüş LN'ları olarak sıralanabilir. Normalde 3mm olan duvar kalınlığı, 5mm üzerine çıktığında anormal kabul edilmektedir (25). T1, T2, T3 tümörlerde özofagusun kendi katmanlarındaki tümör invazyonları söz konusu olup, BT ile özofagus duvarının her bir katmanı değerlendirilemez (1). T evrelemesinde BT'nin en önemli rolü T4 tümörü dışlamaktır. Çalışmaya dahil ettiğimiz tüm olgular BT ile değerlendirildi. Olguların 7'sinde (%18,9) tümörlü dokuyu saptayamadığı, diğer tüm olgularda tümörlü dokuyu ve lokalizasyonlarını doğru olarak saptadığı görüldü. Opere olan gruba bakıldığında; 26 olguda (%86,7) T evreyi belirleyemediği, yapılan patolojik

inceleme sonrası T4a tümör olarak değerlendirdiği 3 olgunun (%10) 1'nin T2, 2'sinin T3; T4b tümör olarak değerlendirdiği 1 olgunun (%3,3) ise T3 tümör olduğu saptandı. BT'nin trakeobronşial invazyonu saptamada doğruluğu %88-97 olarak bildirilmektedir (21,22). Bizim çalışmamızda BT'nin doğruluğu %94,6 olarak saptandı.

Özofagus kanseri cerrahisinde 2 ya da 3 alanlı lenfadenektominin gerekliliğine inananlar, evreleme dışında bunun lokal rekürensi önlediği ve prognozu iyileştirdiği düşüncesi ile lokorejyonel LN'larının çıkarılabilmesi için, torakotomi ile MLN diseksiyonu önermektedirler (41). Cerrahi sırasında en az 20 LN örneklenmesi, evreleme için uygun lenfadenektomi olarak kabul edilmektedir (40,43). Kliniğimizde opere ettiğimiz tüm hastalarda lenfadenektomi uygulanmış olup patolojik incelemeler sonrası N0, N1, N2, N3 oranları sırasıyla %58,8; %29,4; %5,9; %5,9 olarak bulunmuştur.

BT ile N evrelemesinde bazı güçlükler mevcuttur. Küçük boyutlu LN'larının, tümöre invaze olan küçük boyutlu LN'larından ayırımında faydası sınırlıdır. Kısa çapı 10 mm'den büyük MLN'ları ve 8 mm'den büyük subdiyafragmatik LN'ları anormal kabul edilirler. BT'nin abdominal LN'larında doğruluğu %45 iken; MLN için bu oran %51-70 arasındadır (25). Bazı durumlarda tümöre eşlik eden inflamasyonda LN büyümesine neden olabileceğinden, BT'nin metastazı saptamadaki başarısı düşmektedir. Ayrıca normal boyutlu LN'larında mikrometastazlar da olabilir. Çalışmamızda patolojik incelemeler sonrası BT'nin metastatik LN saptamadaki doğruluk oranı %55 olarak saptanmıştır.

Özofagus kanserli hastaların %20-30'unda tanı anında uzak metastaz bulunmaktadır (75). Uzak metastazlar en sık karaciğer, AKC ve uzak LN'na olmaktadır (15,21,23). BT, solid metastazları net olarak gösterebilir. Nodüller genellikle yuvarlak, düzgün sınırlı ve nonkalsifiedir (21). Çalışmamızda iki olguda (%3,4) akciğer ve 1 olguda (%1,7) sürrenal bez ve kemik metastazı olmak üzere toplam 3 olguda (%5,1) uzak metastaz saptandı. BT uzak metastazları %100 doğrulukla saptadı.

İlk olarak 1995 yılında Yasuda ve arkadaşları tarafından ÖK tanı ve evrelendirilmesinde kullanılan PET-BT son yıllarda önemini giderek arttırmaktadır (63). Kato ve ark.'ları, genel olarak primer ÖK'nin gösterilmesinde PET-BT'nin duyarlılığını %80 olarak saptamışlardır. Bunu T1 tümörlerdeki düşük sensitiviteye (%41) bağlamışlardır (76). Çalışmaya dahil ettiğimiz bütün olgular PET-BT ile değerlendirilmiş ve %100 doğrulukla primer tümör tespit edilmiştir. Patolojik T evrelere göre bakıldığında ise T1 evre olan toplam 5 olguda PET-BT'nin tümöre olan duyarlılığı %100 olarak saptanmıştır. Bu durum bizim serimizdeki hastaların büyük çoğunluğunun T1b evresinde olması ile ilişkili olabilir.

PET-BT'nin T evrede kullanılmasının uygun olmadığına dair çok sayıda yayına rastlamaktayız. Bunun nedeni özofagusun her bir katmanının PET-BT ile ayrı ayrı değerlendirilemeyecek olmasıdır (2,60,68,71,76). Bizim olgularımızda da PET-BT tümörü saptamakla birlikte T evresine göre gruplamada yetersiz kaldı. Buna karşın primer tümörün FDG tutulumu ile derinliği ve boyutu arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Kato ve ark.'larının yaptıkları bir diğer çalışmada T evre ve tümör boyutu ile ort SUVmax değeri arasında anlamlı bir ilişki olduğu ($p<0,05$); lokalizasyon ile ise ort SUVmax değeri arasında ilişki olmadığı ($p:0,25$) sonucuna varılmıştır (65). Bizim çalışmamızda patolojik T evreler sonucu ort SUVmax'lar sırası ile T1 evrede 6,1 (4,8-9,6), T2 evrede 12,7 (2,4-26,4) ve T3 evrede 16,8 (5,5-30,1) idi. Tümör boyutu ise ortalama 21,7 (10-47) mm olarak ölçüldü. Tümörün invazyon derinliği arttıkça ile ort SUVmax değerinin de yükseldiği ($p:0,05$), tümör boyutu ile ort SUVmax değeri arasında negatif bir ilişki olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($r: -0,185$, $p: 0,16$), primer tümör lokalizasyonu ile SUV değeri arasında ise korelasyon olmadığı saptandı ($p:0,39$).

Tümör histopatolojisi ile ort SUVmax değeri arasında değişik çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Gillies ve ark.'ları ort SUVmax değerinin ADK'da YHK'a kıyasla daha düşük olduğunu saptarken; Chan ve ark.'ları ise 185 hastayı kapsayan çalışmalarında tümör histopatolojisi ile ort SUVmax arasında bir ilişki olmadığını göstermişlerdir ($p:0,17$) (77,78). Bizim çalışmamızda hücre tipine göre SUVmax değerleri karşılaştırıldığında ADK'da ort SUVmax değerinin YHK'na

oranla daha düşük olmasına karşın, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p:0,41).

Tanı anında YHK'lu hastalarda %60, ADK'lu hastalarda ise %50 oranında komşu LN metastazı saptanmaktadır (75). Opere ettiğimiz grupta literatürdeki serilerden farklı olarak YHK'da komşu LN metastaz oranı %35,3, ADK'da ise %60 olarak saptandı.

PET-BT normal boyutlu metastatik LN'larını saptarken, büyümüş LN'daki metastatik hastalığı da doğrulayabilir. Bu nedenle, PET-BT'nin tanısal doğruluğunun BT'den önemli ölçüde daha iyi olması beklenir. PET-BT tek başına BT'ye genellikle üstün iken, EUS ile PET-BT karşılaştırması bir miktar karışık görülmektedir. Bunun yanı sıra düşük tümör yükü, sınırlı uzaysal çözünürlük ve yüksek FDG uptake gösteren primer tümör çevresindeki LN'ları yanlış negatif sonuca neden olarak kısmen düşük duyarlılığa ve buna bağlı olarak kısmen düşük doğruluğa yol açar (2,63). Uzak nodal metastazların saptanmasında ise PET'in duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksektir (71). Varghese ve ark.'larının yaptıkları çalışmalarında ÖK'de metastatik LN'ları için duyarlılık ve seçicilik bakımından BT ve PET-BT'nin birbirlerine yakın ve düşük tanısal değere sahip olduğu saptanmıştır (sırasıyla duyarlılık: %50,%57; seçicilik: %83-%85). En başarılı yöntem ise EUS olarak raporlanmıştır (duyarlılık: %85; seçicilik: %97) (79). Van Westreenen ve ark.'nın meta-analizlerinde (490 hasta içeren 12 çalışma) N evrelemede PET-BT'nin duyarlılığı BT'den anlamlı düzeyde düşük bulunurken, EUS ve PET-BT birlikte değerlendirildiğinde duyarlılık tek başına EUS'tan yüksek bulunmuştur (28). Lowe ve ark.'nın 75 ÖK'li hastada yaptıkları prospektif çalışmalarında, nodal evreleme için PET-BT, BT ve EUS'un duyarlılıkları benzer bulunmuştur (sırasıyla %82, %84 ve %85) (80). Walker ve ark.'larının ÖK'nin evrelemede PET-BT ile BT ve EUS'un karşılaştırdıkları çalışmalarında, bölgesel LN'larının saptanmasında EUS'un PET-BT'ye üstün olduğu (sırasıyla %60,5 ve %35,8, p:0,0001) bulunmuştur (81). Heeren ve ark.'nın ÖK'nde PET-BT'nin değerini araştırdıkları prospektif çalışmalarında, lokal metastazların saptanmasında en duyarlı yöntem EUS bulunurken, BT ve PET-BT duyarlılığı için fark gözlenmemiştir (sırasıyla %44 ve %55) (82). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya paralel olarak PET-BT'nin

metastatik LN belirlemede duyarlılığı %75 (%46-%91) ve seçiciliği %73 (%48-%89), doğruluk oranı %74 olarak bulundu. BT'nin ise duyarlılığı %58 (%31-%80) ve seçiciliği ise %53 (%30-%75), doğruluk oranı ise %55 olarak bulundu. Farklı lokalizasyondaki metastatik LN'larını ayrı ayrı spesifiye edilerek bakıldığında, LN metastazı için PET-BT'nin ortalama yanılma düzeyi 0,076 iken bu oran BT için 0,056 idi. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında ise bizim saptadığımız duyarlılık oranı daha düşüktür. Ülkemizde granülamatöz hastalıkların oldukça yaygın olarak görülmesi bu sonucun önemli bir nedenidir. PET-BT LN diseksiyonunun yerini alamaz fakat LN diseksiyonu yapılacak hastaların belirlenmesinde yol gösterici olabilir.

Özofagus kanserli hastaların %5-28'inde beklenmeyen metastazları saptaması, BT ve EUS ile karşılaştırıldığında uzak metastazlar için duyarlılığın yüksek olması nedeni ile PET-BT daha etkin bir görüntüleme yöntemidir (76). M evrelemede PET'in duyarlılığının yüksek olmasına rağmen küçük boyutlu lezyonlara bağlı yanlış negatif sonuçlar olabilir. Bununla birlikte, metabolik aktivite göstermeyen ya da düşük metabolik aktiviteli büyük lezyonlar atlanabilirken, yüksek metabolik aktivite gösteren çok küçük lezyonlar gösterilebilir. Nadir olmakla birlikte, yüksek metabolik aktiviteli benign tümör ve inflamasyon yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Buna rağmen M evrelemede PET'in özgüllüğü %90-98 olarak bildirilmiştir (64). Ayrıca konvansiyonel yöntemler ile yapılan görüntülemeler sonrası rezektabl kabul edilen olguların %20'sinde PET-BT ile metastaz saptanmaktadır. %7'sinde beklenmeyen görünüm ve lokalizasyonlarda metastaz tespit edilmektedir (83). Bunun yanında, ÖK'li hastaların %3-4'ünde senkron primer tümör saptayabilir (84). Flamen ve ark.'larının metastatik hastalığın saptanmasında PET-BT'nin duyarlılık ve doğruluğunun BT ve EUS'un kombine kullanımından daha yüksek olduğunu (sırasıyla duyarlılık: %74 ve % 47; doğruluk: %82 ve %64) bildirmişlerdir (60). Heeren ve ark.'ları uzak nodal ve sistemik hastalığı saptamada PET-BT'nin duyarlılığının BT ve EUS'un kombine kullanımından daha yüksek olduğunu (sırasıyla %78 ve %32) bulmuşlardır (82). Mayers ve ark.'larının yaptığı çok merkezli prospektif çalışmalarında ise operasyon öncesi konvansiyonel yöntemler ile rezektabel kabul edilen hastaların en az %4,8'inde PET-BT ile uzak metastaz saptandığı bildirilmiştir (85). Bar-Shalom ve ark.'larının yaptıkları

prospektif bir diğer çalışmada ise PET-BT ile hastaların %15-20'sinin üst evreye (M0'dan M1'e) yükseldiği, %5-7'sinin ise alt evreye (M1'den M0'a) gerilediği bulunmuştur (64). Çalışmamızda toplam 3 olguda uzak metastaz saptandı. PET-BT uzak metastazları %100 doğrulukla saptadı. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların çok azında uzak metastaz olması nedeni ile BT ve PET-BT arasında farklılık saptamadık fakat sonuç olarak PET-BT'nin uzak metastaz saptamada yüksek tanısal değere sahip olduğunu söylenebilir.

Yüksek FDG tutulumu gözlenen hastalarda sağkalımın daha düşük olduğuna dair çok sayıda çalışma mevcuttur. Pan ve ark'larının 10 çalışmayı kapsayan toplam 542 hastalık meta-analizlerinde ort SUVmax değeri yüksek olan hastalarda sağkalım düşük olarak saptanmıştır (86). Chan ve ark'larının yaptığı 185 hastayı kapsayan çalışmalarında da buna benzer şekilde ort SUVmax değeri yüksek olan hastalarda sağkalım düşük olarak bulunmuştur (p:0,002) (78). Kato ve ark'larının çalışmalarında FDG SUV değeri 3'den büyük olan hastalarda sağkalım oranı 3'den küçük hastalardan daha düşük olarak saptanmıştır (65). Gillies ve ark'ları 121 hastayı kapsayan çalışmalarında ise ort SUVmax değerinin sağkalımla ilişkili olmadığını ve prognostik bir değer olarak kabul edilmemesi gerektiğini söylemişlerdir (77). Bunun nedeni yüksek SUV tutulumlu metastatik hastalığı olan olguları çalışma dışı bırakmış olmaları olabilir. Sağkalım süresini, tanı anı ile hastaların ölüm tarihi arasında geçen süre olarak kabul ettik. Hayatta olan olgularda (%45,7) primer tümörün ort SUVmax değeri 12,4 (2,40-30,10), ölenlerde ise 17,9 (6,90-35,10) olarak saptandı. Ölenlerin ort SUVmax değeri anlamlı olarak hayatta olan olgulardan yüksekti (p: 0,021). Primer tümörün yüksek FDG tutulumu kötü prognozla ilişkilendirilebilir.

Sonuç olarak agresif seyirli bir hastalık olan ÖK'nin tanı sonrasında tedavi seçimi ve planlaması için doğru evrelendirilmesi gerekmektedir. EUS'un lokal evrelemede yararlı olmasına rağmen uzak metastazları değerlendirememesi, BT ve MRG'nin boyut kriteri kullanılması nedeni ile duyarlılık ve özgüllüğünün özellikle metastatik LN'larını belirlememede düşük olması tek bir konvansiyonel görüntüleme metodu ile operabilitiyi tespit etmenin zorluklarını oluşturmaktadır. PET-BT ile yapılan fonksiyonel değerlendirme ek bilgiler sağlar. T ve N evrede kısıtlı bilgi vermesine rağmen özellikle tümör lokalizasyonunun daha da önemlisi uzak nodal ve

organ metastazlarının daha doğru bir şekilde belirlenebilmesi PET-BT'nin avantajlarını oluşturmaktadır. Uzak organ ve LN metastazların doğru olarak saptanması ile PET-BT invaziv girişimlere olan ihtiyacın azalmasını sağlayacaktır. PET-BT, ÖK'de rezeksiyon kararında çok önemli bilgiler sağlamakla birlikte tek ya da ideal yöntem olmayıp hatalı pozitif değerlendirme yapabileceği unutulmamalıdır. Eş zamanlı tümör lokalizasyonu, LN durumu, uzak metastaz taramaları yapılabildiği göz önünde tutulduğunda ÖK'nin klinik evrelemesinde PET-BT rutin yöntemler arasında yer almalıdır.

7. SONUÇ

Çalışmaya alınan 59 olgunun 36'sı (%61) erkek, 23'ü (%39) kadındı. Hastalarımızın 28-80 arasında değişmekte, ortalamaları 63,54 ve ortancaları 66 idi.

Klinik değerlendirme sonucu 37 olgu (%62,7) operabl; 22 olgu (%37,3) inoperabl kabul edildi.

Hastalar radyolojik olarak incelendiğinde tümörün 4'ünde (%6,8) hypofarenks, 8'inde (%13,5) üst özofagus, 18'inde (%30,5) orta özofagus, 16'sında (%27,2) alt özofagus ve 13'ünde (%22) GÖB yerleşimli olduğu saptandı. Lokalizasyonu PET-BT %98 doğrulukla saptadı. Tümörün ortalama SUVmax değeri 16 (2,4-35,1) olup, lokalizasyonlara göre ort SUVmax değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi (p: 0,39).

İntraoperatif komşu doku ve organ invazyonu saptanan 3 olguyu preoperatif dönemde PET-BT saptayamadı. Rezeksiyonu tamamlanan grup ile invazyonu olan grubun primer tümör SUV tutulumları açısından aralarında anlamlı farklılık izlenmedi (p: 0,97).

Cinsiyetle primer tümörün SUVmax değeri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi (p: 0,45).

Ortalama tümör boyutu 21,7 (10-47) mm olarak ölçüldü. PET-BT deki SUVmax tutulumu ile tümör boyutu arasında negatif bir ilişki saptandı fakat bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi (r: -0,185, p: 0,16).

GÖBK dışlandığında YHK 40 olguda (% 87), ADK ise 6 olguda (%13) mevcuttu. Sırası ile ort SUVmax değerleri; 16,5 (2,4-35,1) ve 14,8 (5,5-26,8) idi. Hücre tipine göre ort SUVmax değeri karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı fark bulunmadı (p: 0,41).

PET-BT'de diferansiyasyona göre SUVmax değerleri ise; iyi diferansiyede 14,5, orta diferansiyede 14,9, az diferansiyede 16,1 ve undiferansiyede ise 15,8 idi. Primer kitlenin ort SUVmax değeri ile diferansiyasyon derecesi arasında istatistiksel olarak ilişki yoktu (p: 0,98).

PET-BT tümörü saptamakla birlikte T evresine göre gruplamada yetersiz kaldı.

LN metastazı belirlemede PET-BT'nin patolojiye göre duyarlılığı %75 (%46-%91) ve seçiciliği ise %73 (%48-%89), pozitif tahmin değeri (PPD) %69 (%48-%84) ve negatif belirleme oranı (NPD) %78 (%58-%91) bulunmuştur. Doğruluk oranı ise %74 olarak bulundu.

Toplam 3 olguda (%5,1) uzak metastaz saptandı. Uzak metastazların ortSUVmax değeri 4,8 idi. PET-BT M evreyi %100 doğrulukla saptadı.

Opere olan grupta 12 (%32,4) hasta, inoperabl olan grupta 15 (%68,2) hasta olmak üzere toplam 27 hasta takipleri sırasında öldü. Hayatta olan olgularda primer tümörün ortalama SUVmax değeri 12,4 (2,40-30,10), ölenlerde ise 17,9 (6,90-35,10) olarak saptandı. Ölenlerin SUVmax değeri anlamlı olarak hayatta olan olgulardan yüksekti (p: 0,021).

Sonuç olarak; PET-BT ile yapılan fonksiyonel değerlendirme klinik evreleme için ek bilgiler sağlar. Bütün kanserlerde olduğu gibi rezeksiyonun sağkalıma katkısı için doğru klinik evreleme koşuldur. T ve N evrede kısıtlı bilgi vermesine rağmen özellikle tümör lokalizasyonunun daha da önemlisi uzak nodal ve organ metastazlarının daha doğru bir şekilde belirlenebilmesinde önemli katkılar sağlar. Eş zamanlı tümör lokalizasyonu, LN durumu, uzak metastaz taramaları yapılabildiği göz önünde tutulduğunda ÖK'nin klinik evrelemesinde PET-BT rutin yöntemler arasında yer almalıdır.

ÖZET

Özofagus Kanseri Tanı ve Evrelendirilmesinde PET-BT'nin Yeri ve Önemi

Özofagus karsinomu başlangıcındaki nonspesifik şikâyetleri nedeni ile geç tanı konulan, özofagusun anatomik yapısı, lenfatik drenaj sistemi, mediastende trakea, ana bronşlar, ana vasküler yapılara komşuluğu nedeni ile kolay yayılım gösteren kötü prognozlu bir malignitedir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Kasım 2009 – Aralık 2013 tarihleri arasında özofagus kanseri ön tanısı ve tanısı ile PET-BT çekilmiş 59 olgu retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya alınan olguların yaş, cinsiyet, kitlenin boyutu, lokalizasyonu, kitlenin, lenf bezlerinin ve uzak metastazların SUVmax değeri, hücre tipi, örneklenen lenf bezlerinin patoloji sonuçları incelendi.

Çalışmaya alınan 59 olgunun 36'sı (%61) erkek, 23'ü (%39) kadın olup ortalama yaşları 63,54 (28-80) idi. Hastalar en sık yutma güçlüğü (%89,8) şikayeti ile başvurdu. Tümör lokalizasyonunu PET-BT %98 doğrulukla saptadı. Cinsiyet, primer tümör lokalizasyonu, histopatolojisi, boyutu ve hücre tipi diferansiyasyonu ile primer tümörün ort SUVmax değeri arasında ilişki saptanmadı. T ve N evreyi belirlememede yetersiz kalan PET-BT, M evreyi %100 doğrulukla saptadı. T evre ile ort SUVmax arasında doğrusal bir ilişki olduğu görüldü. Primer tümörün ort SUVmax değeri yükseldikçe sağkalımın azaldığı saptandı.

PET-BT ile yapılan fonksiyonel değerlendirme klinik evreleme için ek bilgiler sağlar. T ve N evrede kısıtlı bilgi vermesine rağmen uzak metastazların doğru olarak saptanması ile PET-BT invaziv girişimlere olan ihtiyacın azalmasını sağlayacaktır. PET-BT'nin rutin bir tetkik haline gelmesi durumunda tek bir görüntüleme yöntemi ile tümör lokalizasyonu, lenf nodu tutulumu ve metastaz taramaları yapılabilecek ve bu ÖK ile ilgilenen hekimler için yol gösterici olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Özofagus kanseri, PET-BT

SUMMARY

The Role of PET-CT in The Diagnosis and Staging of Eusophageal Cancers

Eusophageal cancers are lately diagnosed as a result of nonspecific symptoms at the initial presentation. Also, easily disseminating cancers due to anatomic properties, lymphatic system, and neighbourhood structures like trachea, principal bronchus and major vascular structures. In consequence of these properties, eusophageal cancers are classified as having a bad prognosis.

In the clinic of Ankara University Medical Faculty Thoracic Surgery 59 patients whom prediagnosed or diagnosed with eusophageal cancer and scanned by PET-CT between November 2009 and December 2013 was analyzed retrospectively. The cases whom recruited to the study was assessed by age, sex, mass size, localization, SUV max value of tumor, lymph nodes and cell type and also pathological results of sampled lymph nodes.

Of 59 cases recruited to the study 36 (61%) was male and 23 (39%) was female. Mean age was 63,54 (28-80). The most frequent complaint was dysphagia (89,8%). PET-CT detected tumor localization with %98 sensibility. No correlation between mean SUV max value of primary tumor and sex, primer tumor localization, histopathology, size and cell type differentiation has been found. PET-CT was found insufficient in detecting T and N staging. On the other hand M staging was detected by PET-CT with a sensibility of 100%. It has been detected that survival rates decrease as the mean SUV max value of primary tumor increase.

Functional assesments by PET-CT provides an additional information for clinical staging. Although usage is limited in T and N staging, PET-CT will reduce the need for invasive procedures by detecting distant metastasis correctly. By the increased usage of PET-CT as a part of routine examination, it will be possible to use only one imaging method to detect tumor localization, lymph nodes involvement and metastasis and also may become instructive for clinicians who care for eusophageal cancers.

Keywords: Eusophageal Cancer, PET-CT

KAYNAKLAR

1. Krasna M, Ebricht M. Özofajeal ve proksimal mide malignitesi, Genel bakış. In: Sugarbaker DJ, Bueno R, Krasna MJ eds. Erişkin Göğüs Cerrahisi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2011: 98-108.
2. Özkan E, Küçük NÖ. Özofagus kanserinin evrelendirilmesinde metabolik görüntüleme (18F-FDG PET). Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007; 29: 35-40.
3. Dehdashti F, Siegel BA. Neoplasms of the esophagus and stomach. Semin Nucl Med 2004;34:198-208
4. Guo H, Zhu H, Xi Y, et al. Diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT for patients with suspected recurrence from squamous cell carcinoma of the esophagus. J Nucl Med 2007;21: 553-62
5. Erasmus J, Munden RF. The Role of Integrated computed tomography positron-emission tomography in esophageal cancer: staging and assesment of therapeutic response. Seminars of Radiation Oncology 2006;17:29-37
6. Ashcraft KW: Pediatric surgery, The esophagus. Chapter 26, third edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia 2000; 325-47.
7. Sadler TW: Özofagus, Langman's medikal embriyoloji, 6. baskı, Palme Yayınları, Ankara 1993; 224-26.
8. 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.
9. Türüt H. Özofagus anatomisi ve fizyolojisi. In: Ökten İ, Kavukçu Ş, Turna A, Eroğlu A, Cangır AK eds. Göğüs Cerrahisi. İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul 2013: 1231-40.
10. Şakul U. Toraks anatomisi. In: Ökten I, Güngör A ed. Göğüs Cerrahisi. Türk Göğüs Cerrahisi Derneği, Ankara 2003: 3-76.
11. Gavaghan M, Anatomy and physiology of the esophagus. AORN J.1999; 69(2): 372-386.
12. Durunceau Andre CH, Ferraro P. Physiology and physiologic studies of the esophagus. In: Shields TW, Locicero J, Ponn RB, Rusch VW eds. General

- Thoracic Surgery. Sixth edition, volume 3. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005: 1905-21.
13. Ökten İ. Özofagus Kanserleri. Göğüs Cerrahisi. Göğüs Cerrahisi Derneği, Ankara 2003:1247-308.
 14. Postlethwait RW, Anatomy, in; surgery of the esophagus, second edition, Appleton-Century-Crofts, Connecticut, 1986: 563-88.
 15. Huang J, Bashir M, Iannettoni MD: Carcinoma 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: 1983-2010.
 16. Basoglu A. Özofagus kanseri ve cerrahi tedavisi. In: Yüksel M, Basoglu A ed. Özofagus Hastalıklarının Tıbbi ve Cerrahi Tedavisi. Bilmedya Grup, İstanbul 2002: 229-53.
 17. Kanamoto A, Yamaguchi N, Naganishi Y, et al. Clinicopathological study of multiple superficial oesophageal carcinoma. Br J Surg. 2000; 87: 1712-15.
 18. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, ed. World health classification of tumors, pathology and genetics of tumors of the digestive system. Third edition. Lyon: IARC Press; 2000: 10-26.
 19. Owonikoko T, Loberg C, Gabbert HE, Sarbia M. Comparative analysis of basaloid and typical squamous cell carcinoma of the oesophagus: amolecular biological and immunohistochemical study. J Pathol 2001; 193:155-61.
 20. Ferguson MK, Carcinoma of the esophagus and cardia. in: Zuiderma GD, Yeo CJ, eds. Shackelford's Surgery of the Alimentary tract, 5 th ed, Volume I, WB Saunders Company, Philadelphia 2002: 315-38.
 21. Gore R, Yaghmai Y, Ghahremani G. Radiologic evaluation of the esophagus. Shiels TW, Locicero IIIJ, Reed CE, Feins RH eds. General Thoracic Surgery. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia 2009, p.1719-34.
 22. Jacobson F. Toraks görüntüleme yöntemleri. Sugarbaker DJ, Bueno R, Krasna MJ eds. Erişkin Göğüs Cerrahisi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2011: 5-18.
 23. Türkyılmaz A, Eroğlu A. Özofagus hastalıklarında tanı metodları. Ökten İ, Kavukçu Ş, Turna A, Eroğlu A, Cangır AK eds. Göğüs Cerrahisi. İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul 2013: 1241-52

24. Levine MS, Chu P, Furth EE, et al. Carcinoma of the esophagus and esophagogastric junction: sensitivity of radiographic diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:1423-26.
25. Uzun Ç. Özofagus kanserinde radyoloji. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 29: 15-24.
26. Inoue H, Rey J, Lightdale C. Lugol chromoendoscopy for esophageal squamous cell cancer. *Endoscopy* 2001; 33: 75-9.
27. Bektaş M. Özofagus kanserinde endoskopik teknikler ve endoskopik ultrasonografinin rolü. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 29: 26-34.
28. Van Westreenen, Westertep M, Bossuyt PM, et al. Systemic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3805-12.
29. Valerie WR, Thomas WR, John C, et al. The seventh edition of the American Joint Committee on cancer/ international union against cancer staging manuals: the new era of data- driven revisions. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2010;139:819-21.
30. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: esophagus and esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1721-4.
31. Reid TD, Sanyaolu LN, Chan D, et al. Relative prognostic value of TNM7 vs TNM6 in staging oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2011;105:842-6.
32. Holscher AH, Dittler HI, Siewen IR. Staging of squamous esophageal cancer: Accuracy and value. *World J Surg* 1994; 18: 312-20.
33. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. Esophagus and esophagogastric junction. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7 th ed. NewYork: Springer 2009:103-15.
34. Döner E. Özofagus kanserinde yeni TNM evrelemesi ve son güncellenmeler. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 29: 41-6.
35. Ökten İ. Özofagus Kanseri. *Klinik Cerrahi Onkoloji*. In: Ünal A ed, Özkan Matbaacılık, Ankara, 1997:445-67
36. Li H, Yao SC. Surgical treatment for carcinoma of esophagus in Chinese language publications. *The British journal of surgery* 1997; 84: 855-57

37. Wang LS, Chi KH, Hu MH, Fahn HJ, Huang MH. Management for patients with advanced T4 epidermoid carcinoma of the esophagus. *Journal of Surgical Oncology* 1996;62:22-9
38. Şen S. Özofageal replasman teknikleri ve organ interpozisyonları. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 29: 92-6.
39. Mathisen DJ, Wilkins EW. Techniques of esophageal reconstruction İn: Zuiderma GD, Yeo CJ, eds. Shackelford's Surgery of the Alimentary tract, 5 th ed, Volume I, WB Saunders Company, Philadelphia 2002:365-406.
40. Işık AF. Özofagus kanserinde lenfadenektominin yeri. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 29:96-101.
41. Kang CH, Kim YT, Jeon SH, et al. Lymphadenectomy extent is closely related to long-term survival in esophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:154-60.
42. Lagarde SM, Vrouenraets BC, Stassen LPS, van Lanschot JB. Evidence-based surgical treatment of esophageal cancer: overview of high-quality studies. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1319-26.
43. D'Journo XB, Doddoli C, Michelet P, et al. Transthoracic esophagectomy for adenocarcinoma of the oesophagus: standard versus extended two-field mediastinal lymphadenectomy? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:697-704.
44. Tong DK, Law S, Kwong DL, et al. Current management of cervical esophageal cancer. *World J Surg* 2011;35:600-7.
45. Pesko P, Sabljak P, Bjelovic M, et al. Surgical treatment and clinical course of patients with hypopharyngeal carcinoma. *Dis Esophagus* 2006;19:248-53.
46. Nadir A, Hipofarinks kanserlerinde total faringo-laringo-özofajektomi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 29:87-91.
47. Tsurumaru M, Kajiya Y, Iwanuma Y. Üç saha özofajektomisi. İn: Sugarbaker DJ, Bueno R, Krasna MJ, Mentzer SJ, Zellos L, eds. Erişkin Göğüs Cerrahisi. İstanbul Nobel Tıp Kitapevi; İstanbul 2011:171-83.
48. Şahin E, Karadayı K. Üç alan özofajektomi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 29: 75-9.

49. Alan G. Casson, Chris Fernando. Thoracic approaches to esophagectomy. In: Larry R. Keiser, Irving L. Kron, Thomas L Spray eds. *Mastery of Cardiothoracic Surgery*, 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins; Philadelphia 2007:139-4.
50. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998;85:1457-9.
51. Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. *Semin Radiat Oncol* 2013;23:3-9.
52. Siewert JR, Feith M, Stein H. Surgical approach to gastroesophageal junction cancers. In: Sugarbaker D, Bueno R, Krasna MJ, ed. *Adult Chest Surgery*, 1st ed. McGraw-Hill; New York City 2009:109-16.
53. Rice TW, Blacstone EH, Rusch VW. A cancer staging primer: esophagus and esophagogastric junction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:527-9.
54. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and esophagogastric junction cancers (excluding the proximal 5 cm of the stomach) Version 2. 2012. Available at. Accessed 10/5/2012.
55. Ürün Y, Akbulut H. Özofagus kanserinde indüksiyon ve adjuvan tedavi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 29: 47-52.
56. Ando N, Kato H, Igaki H. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Ann Surg Oncol* 2012;19:68-74.
57. Eroğlu A, Aydın Y. Özofagus kanseri tedavisinde palyatif yöntemler. In: Ökten İ, Kavukçu Ş, Turna A, Eroğlu A, Cangır AK eds. *Göğüs Cerrahisi. İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul* 2013: 1431-47.
58. Workman RB, Coleman RE. Fundamentals of PET-CT imaging. In: Workman RB, Coleman RE eds. *PET-CT Essentials for Clinical Practice*. Springer New York 2006:1-29
59. O'Connell MJ, Workman RB, Coleman RE. PET in esophageal cancer. In: Workman RB, Coleman RE eds. *PET-CT Essentials for Clinical Practice*. Springer New York 2006:143-57

60. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, et al. The utility of positron emission tomography for the diagnosis and staging of recurrent esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:1085-92.
61. Savaş R. PET-BT nedir, endikasyonları nelerdir?. *Klinik Gelişim* 2010;23:40-4
62. Türkmen C. Nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinde temel ilkeler.In: Adalet I, Mudun A, Ünal SN, Türkmen C eds. *Nükleer Tıp Ders Kitabı*. İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul 2012:1-12
63. Yasuda S,et al. Application of whole body positron emission tomography in the imaging of esophageal cancer: report of a case. *Surg Today* 1995;25:261-4.
64. Bar-Shalom R, Guralnik L, Tsalic M, et al. The additional value of PET/CT over PET in FDG imaging of esophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:918-24
65. Kato H, Kuwano H, Nakajima M, et al. Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. *Cancer* 2002;94:921-8.
66. Montaner P,Leon A, Juan R.İmpact of FDG PET-CT on therapeutic management in the initial staging of esophageal cancer.*Rev Esp Med Nucl* 2009;28:101-5.
67. Lerut T, Flamen P, Ectors N, et al. Histopathologic validation of lymph node staging with FDG-PET scan in cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: A prospective study based on primary surgery with extensive lymphadenectomy. *Ann Surg* 2000;232:743-52.
68. Gökçora N. Özofagus kanserlerinin evrelendirilmesinde PET-BT ve BT' nin Yeri. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 29:51-4.
69. Luketich JD, Friedman DM, Weigel TL, et al. Evaluation of distant metastases in esophageal cancer: 100 consecutive positron emission tomography scans. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1133-6; Discussion 1136-7.
70. Brucher BL, Weber W, Bauer M, et al. Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. *Ann Surg* 2001; 233:300-9.

71. Liberale, Laethem V, Gay F ed. The role of PET-BT scan in the preoperative management of oesophageal cancer. *The Journal of Cancer Surgery* 2004;30:942-7.
72. Globan 2008: Cancer insidance, Mortality and prevelance worldwilde. Version 1.2. Lyon, France: IARC 2010
73. Tentzeris V, Lake B, Cherian T. Poor awareness of symptoms of esophageal cancer. *Interact Thorac Surg* 2011;12:32-4
74. Holmes RS, Vagughan TL. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2007;17:2-9
75. Kuzu I. Özofagus Tümörlerinin Patolojisi. Ökten İ, Kavukçu Ş, Turna A, Eroğlu A, Cangır AK eds. *Göğüs Cerrahisi*. İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul 2013: 1253-85
76. Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, et al. The incremental effect of positron emission tomography on diagnostic accuracy in the initial staging of esophageal carcinoma. *Cancer* 2005;103:148-56.
77. Gillies RS, Middleton MR, Maynard ND. Additional benefit of (18)FDG integrated positron emission tomography/computed tomography in the staging of esophageal cancer. *Eur Radiol* 2011;21:274-80
78. Chan DSY, Fielding P, Roberts SA, Reid TD. Prognostic significance of 18FDG PET/CT and EUS- defined characteristics in patients with esophageal cancer. *Clinical Radiology* 2013;68:352-7
79. Varghese TK, Jr, MD, MS, Wayne L. The Society of Thoracivc Surgeons Guidelines on the Diagnosis and Staging of Patients With Esophageal Cancer. *Ann Thorac Surg* 2013;96:346-56
80. Lowe VJ, Booya F, Fletcher JG, et al. Comparison of positron emission tomography, computed tomography and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer. *Mol Imaging Biol* 2005;7:422-30
81. Walker AJ, Spier BJ, Perlman SB, et al. Integrated PET/ CT fusion imaging and endoscopic ultrasound in the pre- operative staging and evaluation of esophageal cancer. *Mol Imaging Biol* 2011;13:166-71
82. Heeren PA, Jager PL, Bongaerts F, et al. Detection of distant metastasisin esophageal cancer by (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2004;45:980-7

83. Bruzzi JF, Truong MT, Macapinlac H, et al. Integrated CT-PET imaging of esophageal cancer: unexpected and unusual distribution of distant organ metastases. *Curr Probl Diagn Radiol* 2007;36:21-9
84. Ishimori T, Pavel PV, Wahl RL. Detection of unexpected additional primary malignancies with PET/CT. *J Nucl Med* 2005;46:752-7
85. Meyers BF, Downey RJ, Decker PA, et al. The utility of positron emission tomography in staging potentially operable carcinoma of the thoracic esophagus: results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0060. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:738-45
86. Pan L, Gu P, Huang G. Prognostic significance of SUV on PET/CT in patients with esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21;1008-15