TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÖZOFAGUS KANSERLİ HASTALARDA NEOADJUVAN TEDAVİNİN PROGNOZ VE SAĞKALIMA ETKİSİ

Dr. Servet Seçkin TUNÇ

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Cabir YÜKSEL

ANKARA

2020

KABUL VE ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Servet Seçkin TUNÇ	**Sınav tarihi:** 25 / 11 / 2020
Anabilim/Bilim Dalı	: Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı	: Doç. Dr. Cabir YÜKSEL	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Özofagus Kanserli Hastalarda Neoadjuvan Tedavinin Prognoz ve Sağkalıma Etkisi			
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1	☐ 2	☐ 3

III. KARAR

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

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

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

Jüri Başkanı
Prof. Dr. R. Murat AKAL
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Hakan KUTLAY
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Erkan DİKMEN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

TEŞEKKÜRLER

Çok severek seçtiğim hekimlik mesleğimi göğüs cerrahisi uzmanlığı yaparak taçlandırdığım için çok mutluyum. Bundan sonra da mesleğimi kazandığım becerilerle bir kadın cerrah olarak daha ileriye taşıyacağımı düşünüyorum.

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

Cerrahi kliniğin gerektirdiği usta-çırak ilişkisini bizlere yaşatan, sadece mesleki bilgilerini değil bir aile olmanın gerektirdiği gibi hayat tecrübelerini paylaşıp iyi ve kötü günde her zaman yanımda olan kliniğimizin değerli uzmanları Op. Dr. Bülent Mustafa YENİGÜN, Op. Dr. Gökhan KOCAMAN ve Op. Dr. Yusuf KAHYA'ya;

Çalışmam sırasındaki sabır ve hoşgörüleri ile yardımlarını ve değerli zamanlarını esirgemeyen sayın hocalarım Prof. Dr. Atilla Halil ELHAN ve Prof. Dr. Berna SAVAŞ'a;

Ne zaman yardımlarına ihtiyaç duysam güleryüzleri ve tüm içtenlikleri ile yanımda olan sevgili Öğr . Gör. Dr. Elif Berna KÖKSOY ve Arş. Gör. İrem KAR'a;

Uzaklardan desteğini esirgemeyen güzel yürekli dostum Dr. Ahmet KOÇAK'a;

Yoğun çalışma temposunda her zaman omuz omuza olduğumuz sevgili çalışma arkadaşlarım Dr. Elif DUMAN, Dr. Murat ŞAHİN, Dr. Erhan BULUT, Dr. Çiğdem GONCA, Dr. Mehmet Ali SAKALLI, Dr. Elvin HAMZAYEV, Dr. Tamer DİREK, Dr. Emre Muhammed KOÇAK, Dr. Farrukh İBRAHİMOV, Dr. Süleyman Gökalp GÜNEŞ, Dr. Ayşe Uğurum YÜCEMEN, Dr. Kübra ALPHAN KAVAK, Dr. Betül Bahar KAZAK, Dr. Fulden GÖRGÜNER, Dr. Buse Mine KONUK BALCI, Dr. Samed BALOĞLU, Dr. İslam AKTÜRK'e;

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

Hayatları boyunca çocuklarından desteklerini ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yanıbaşımızda dimdik ayakta durarak bizleri bugünlere getiren canım ailemin yapıtaşları sevgili annem Şadiye TUNÇ ve babam Ali TUNÇ'a;

Benim bu meslekteki her adımımda yanımda olup tüm meşakkatine şahit olsa da hekimlik mesleğini seçen ve benim hekim olma yolunda cerrahi ile tanışmadan önceki ilk göz ağrım olan pediatri alanında uzmanlaşmayı seçerek beni gururlandıran canım kardeşim ve saygıdeğer meslektaşım Dr. Seçil Doğa TUNÇ'a;

Anne karnından göğüs cerrahisi uzmanlık eğitimine başlayıp ben asistanlık sürecini sonlandırırken eğitim hayatına adım atan, her zaman sabırla ve kocaman yüreği ile bana bu yolda destek olan canım oğlum Ali Erol'a;

Saygılarımı ve sevgilerimi sunar, teşekkür ederim.

Dr. Servet Seçkin TUNÇ

Kasım 2020

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KABUL VE ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜRLER	ii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLOLAR DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Özofagus Histolojisi	2
2.2 Özofagus Anatomisi	5
2.3 Özofagus Kanseri	12
2.3.1 Tarihçe	12
2.3.2 Epidemiyoloji ve Etyoloji	13
2.3.3 Özofagus Kanseri Patolojisi	14
2.3.4 Klinik	17
2.3.5 Özofagus Kanserinde Tanı Yöntemleri	18
2.3.6 Evreleme	23
2.3.7 Tedavi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ	68
ÖZET	69
SUMMARY	70
KAYNAKÇA	71

KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	Amerikan Kanser Cemiyeti (American Joint Committee on Cancer)
AK	Adenokarsinom
AÜTF	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EUS	Endoskopik Ultrasonografi
GİS	Gastrointestinal Sistem
GS	Genel Sağkalım
IASCL	Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu (International Association for the Study of Lung Cancer)
kT	Klinik Tümör Evresi
kN	Klinik Nodal Evresi
kM	Klinik Uzak Metastaz Durumu
KRT	Kemoradyoterapi
KT	Kemoterapi
LN	Lenf Nodu
LVİ	Lenfovasküler İnvazyon
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NEK	Nöroendokrin Karsinom
NET	Nöroendokrin Tümör
NS	Nükssüz Sağkalım
ÖK	Özofagus Kanseri
pE	Patolojik Evre
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
pN	Patolojik N
pT	Patolojik T
TRD	Tümör Regresyon Derecesi

UICC Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (The International Union for Cancer Control)

ÜDK Üst Diş Kavsi

WECC Uluslararası Özofagus Kanseri İşbirliği (Worldwide Esophageal Cancer Collaboration)

YHK Yassı Hücreli Karsinom

ypE Neoadjuvan Tedavi Sonrası Patolojik Evre

ypN Neoadjuvan Tedavi Sonrası Patolojik N Evresi

ypT Neoadjuvan Tedavi Sonrası Patolojik T Evresi

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa No
Şekil 2.1.1	Özofagusun histolojik tabakaları	5
Şekil 2.2.1	Evreleme ve lezyon lokalizasyonuna göre özofagus bölümleri	9
Şekil 2.2.2	Özofagus lenfatikleri ve drenaj bölgeleri	10
Şekil 2.3.5.1	Baryumlu grafide dolum defektinin görünümü	20
Şekil 2.3.5.2	BT'de duvar kalınlaşmasının görünümü	21
Şekil 2.3.7.1	Servikal özofagus yerleşimli ÖK	35
Şekil 2.3.7.2	Hipofarinks karsinomu piyes görüntüsü	35
Şekil 2.3.7.3	Orta özofagus yerleşimli ÖK piyes görüntüsü	37
Şekil 2.3.7.4	Alt özofagus yerleşimli ÖK piyes görüntüsü	37
Şekil 2.3.7.5	Özofagogastrik bileşke yerleşimli ÖK piyes görüntüsü	38
Şekil 3.1	Hasta Seçimi	43
Şekil 4.1	143 hastanın genel sağkalım eğrisi	52
Şekil 4.2	Cinsiyete göre genel sağkalım eğrisi	53
Şekil 4.3	Histolojik tipe göre genel sağkalım eğrisi	54
Şekil 4.4	Patolojik evreye göre genel sağkalım eğrisi	55
Şekil 4.5	Nüks durumuna göre genel sağkalım eğrisi	56
Şekil 4.6	Patolojik tam yanıta göre genel sağkalım eğrisi	57
Şekil 4.7	Patolojik tam yanıta göre nükssüz sağkalım eğrisi	57
Şekil 4.8	Anastomoz lokalizasyonuna göre nükssüz sağkalım eğrisi	58
Şekil 4.9	Eşleştirme sonrası neoadjuvan tedavi durumuna göre genel sağkalım eğrisi	60
Şekil 4.10	Eşleştirme sonrası neoadjuvan tedavi durumuna göre nükssüz sağkalım eğrisi	61

TABLOLAR DİZİNİ

		Sayfa No
Tablo 2.2.1	Özofageal lenf nodları sınıflaması ve yerleşim yerleri	11
Tablo 2.3.6.1	TNM Evreleme Sistemi Tarihçesi	24
Tablo 2.3.6.2	Özofagogastrik bileşke ve özofagus kanseri için evreleme kategorileri	29
Tablo 2.3.6.3	Klinik (kTNM) Evre Grupları	31
Tablo 2.3.6.4	Patolojik (pTNM) Evre Grupları	32
Tablo 2.3.6.5	Neoadjuvan Tedavi Sonrası (ypTNM) Evre Grupları	33
Tablo 2.3.7.1	Tedavi Seçimi	41
Tablo 2.3.7.2	YHK'da neoadjuvan ve definitf tedavi sonrası hasta değerlendirilmesi	42
Tablo 2.3.7.3	AK'da neoadjuvan ve definitf tedavi sonrası hasta değerlendirilmesi	42
Tablo 3.1	Becker'ın Tümör Regresyon Derecelendirmesi	46
Tablo 4.1	Hastaların Demografik Özellikleri	50
Tablo 4.2	Eşleştirme öncesi ve sonrası hasta grupları arasında hasta özelliklerinin karşılaştırılması	59
Tablo 5.1	Literatürde neoadjuvan tedavinin yeri	67

1. GİRİŞ

Özofagus kanseri (ÖK), hem tanısında hem tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım gerektiren klinik olarak zor bir hastalıktır. Kapsamlı tedavilere rağmen beslenme yetersizliğine ve tümör yüküne bağlı negatif hormonal dengeler nedeniyle yaşam kalitesinde önemli bir düşüşe neden olur. Günümüzde hala kötü prognozlu bir hastalıktır. Literatüre baktığımızda son yıllarda, onkolojik ve cerrahi tedavilerin kombine edilmesi ile ÖK prognozunda iyileşme izlenmektedir. Erken evre ve lokal ileri evre ÖK'da neoadjuvan tedavi ile uzun dönem hastalıksız sağkalım elde edildiği bilinmektedir. Yıllar içinde cerrahi teknikler daha standart ve minimal invaziv prosedürler halini almıştır. Bu durum da perioperatif yaşam kalitesini artırırken postoperatif komplikasyon oranlarını oldukça düşürmektedir. Palyatif tedavide ise günümüzde birçok farklı rejim alternatifleri mevcuttur.

Lökorejyonel ÖK'da öncelikli tedavi şekli cerrahidir. Evreleme tekniklerindeki gelişmeler, hasta seçimi, cerrahi sonrası bakım ve cerrahi tecrübe son yıllardaki cerrahi sonrası mortalite ve morbiditenin azalmasının nedenleri arasında sayılabilir. Bunlara ek olarak literatürdeki randomize çalışmalara bakıldığında neoadjuvan tedavilerin sağkalımı arttırıcı etkisi dikkat çekmektedir **(1, 2)**.

Çalışmamızda, kliniğimizde Ocak 2010-Aralık 2019 tarihleri arasında ÖK nedeniyle opere olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Neoadjuvan tedavi uygulanan ÖK'lı hastalar ile sadece cerrahi tedavi uygulanan hastalar; yaş, cinsiyet, histolojik tip, klinik evre kriterleri göz önünde bulundurularak istatistiksel yöntemler ile yüksek hassasiyette bire bir eşleştirildi. Böylece bu iki hasta grubu belirtilen kriterlerin etkisinden arındırılarak neoadjuvan tedavinin genel sağkalım (GS) ve nükssüz sağkalım (NS) üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Özofagus Histolojisi

Özofagusun yapısı diğer gastrointestinal organlardan serozası olmaması ile ayrılır. Bunun dışında duvar yapısı ve yapıyı oluşturan katmanların düzeni diğer lümenli organlardan farklı değildir. Özofagus histolojik olarak 4 tabakadan oluşur **(Şekil 2.1.1)**.

1) Tunika mukoza: Özofagus lümeni mukoza ile örtülüdür. Bu mukoza yutak mukozasının devamı olup keratinize olmayan çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Hipofarinks ve özofagus arasındaki geçiş kolayca fark edilmez. Özofagusun proksimal kısmında lümeni kaplayan mukoza makroskopik olarak kırmızımsı bir renkte görülür. Özofagusun alt üçte birlik kısmına inildikçe mukozanın rengi giderek soluklaşır. Özofagus mukozasının düzgün yüzeyi, daha koyu renkli ve kabarık mide mukozasından rahatlıkla ayrılabilir. Özofagusun yassı epiteliyle midenin kolumnar epiteli arasındaki geçiş, objektif olarak tanınabilen bir referans noktasıdır ki buraya Z çizgisi denir **(3, 4)**. Normal bireylerde Z çizgisi alt özofagus sfinkterinin bulunduğu seviyededir.

Mukoza tabakası lamina propriya ve muskularis mukozadan oluşur.

- Lamina propriya: Midenin lamina propriyasına benzer şekilde, özofagus mukozasının lamina propriyası da gözenekli, elastik ve kollajen lif ağından oluşan esnekliği az, hücreden fakir gevşek bağ dokusundan meydana gelir. Farinkste ince bir tabaka halinde olan lamina propriya özofagusta daha hacimlidir ve küçük kan damarlarını, terminal lenfatikleri, folikülleri, müköz tip özofageal bezleri ve terminal özofagusta da kardiya bezlerini andıran bezleri içerir.

Lamina propriyanın üst bölümünde glandula oesophagea propria olarak adlandırılan tübüloalveolar bezler, aşağıda kardiyaya

yakın bölümünde gl. cardiaca oesaphagei (özofageal kardiya bezleri) olarak adlandırılan tübüler bezler bulunur. Bu bezler mukus salgılar.

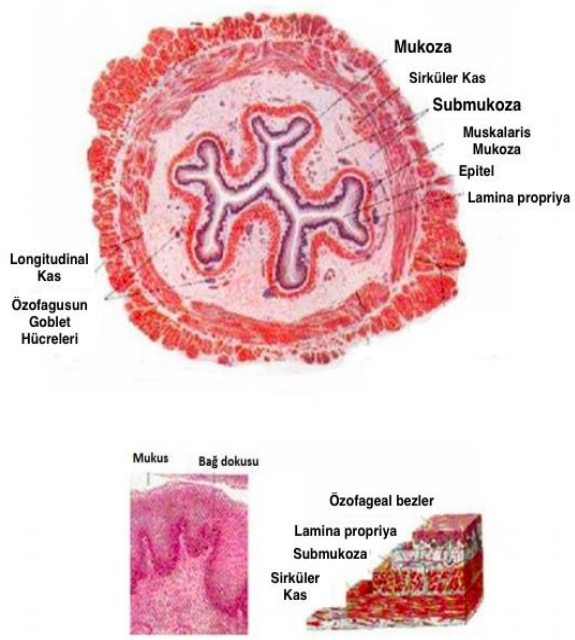
- Lamina muskularis: Özofagusun 1/3 üst bölümünde bulunmaz. Mukozanın lamina muskularis tabakası, kısa düz kas liflerinden oluşmuş ince bir tabakadır ve faringoözofageal bileşkenin 6-8 mm distalinden başlar. Bu kas demetleri özofagus duvarı boyunca transvers seyreder. Mukozal katlantılar hipofarinkste oblik bir düzende bulunur. Faringoözofageal bileşkenin hemen altında bu düzende bir değişiklik meydana gelir ve lamina muskularis mukozal katlantıları lümene doğru üç ya da dört adet geniş, longutidinal katlantı oluşturur. Özofagus distal ucunda meydana gelen yapısal değişiklikler ile büyük boyutlara ulaşan lamina muskularis kasıldığında dalga şeklini alan çok sayıda küçük transvers katlantı oluşturur. Endoskopi sırasında özofagus lümenine hava verildiğinde duvar genişler ve bu katlantılar görülmez. Aynı zamanda bu plikalar yutulan lokmanın özofagusu genişletmesiyle kaybolur.

2) Tela submukoza: Kas ve mukoza tabakalarını birbirine bağlayan gevşek bir tabakadır. Farinksteki tela submukoza, aponevroz işlevi gören sağlam bir kılıftır ve mide ile özofagus duvarındaki daha gevşek yapıdaki tabakadan farklıdır. Boylu boyunca tübüloalveolar yapıda gl. oesophageales (özofageal bezler) içerir. Bu bezlerin uzun olan kanalları özofagus lümenine açılır ve yaptığı mukus özofagus içeriğinin ıslatılmasını sağlar. Tele submukozada, bezlerin ve düz kasların fonksiyonlarını idare eden pleksus nervorum submukozus (Meissner pleksusu) bulunur.

3) Tunika muskularis: Kalın kas tabakası, gıdanın mideye ilerletilmesinde önemli rol oynar. Baş aşağı durumdayken bile yutma eylemi, muskuler tabaka kontraksiyonlarıyla yerçekimine karşı gerçekleşebilir. Özofagus duvarında içte sirküler, dışta ise longitudinal olmak üzere iki farklı kas tabakası bulunur. Longitudinal lifler özofagusun başlangıç kısmında üç demet şeklinde başlar. Bunlardan birisi krikoid kartilajın arka yüzündeki vertikal kenardan bir bağ (tendo cricoesophageus) aracılığı ile, diğer ikisi de

yan taraflarda farinks kaslarının devamı şeklinde başlar. Bu üç demet, aşağı indikçe özofagusun her tarafına eşit şekilde dağılır. Bronkuslardan (m.bronchooesophagus) ve plevradan (m.pleurooesophageus) bir takım kas lifleri ile özofagusa uzanır. İçte bulunan sirküler lifler, yukarıda m.constrictor phayringis inferior ile devam eder. Bu liflerin seyri üst ve alt bölümlerinde transvers, orta bölümünde ise obliktir. Özofagusun 1/3 üst bölümü çizgili kas, 1/3 alt bölümü düz kas ve 1/3 orta bölümü ise hem düz kas hem de çizgili kas içeren yapıdadır. Bu nedenle yutulan gıda maddeleri yukarı bölümden hızlı, aşağı bölümden ise yavaş geçer. Özofagus başlangıç bölümündeki sirküler kas lifleri, faringoözofageal sfinkteri oluşturur. Kardiyoözofageal geçişte böyle bir anatomik sfinkter olmayıp, fizyolojik bir sfinkter vardır. Sirküler ve longitudinal seyirli kas katmanları arasında pleksus nervorum myenterikus (Auerbach pleksusu) yer almaktadır.

4) Tunika adventisya: Gevşek bağ dokusundan oluşan bu katman özofagusu en dıştan örterek çevre dokulara bağlar. Bağ dokusu birçok elastik lif içerir. Bu lifler, daha derinde bulunan kas demetlerini sarar ve bir kısmı da kas liflerinin aralarına girer. Kan damarları ve pleksus özofagusa ait sinirleri içerir. Sadece abdominal özofagusun dış kısmı tunika seroza (peritoneum) ile kaplıdır **(5, 6, 7)**. Serozası olmayan özofagusun perfore olması diğer seroza ile kaplanmış organlara göre daha kolaydır ve perforasyonu ile mediyastinit gelişme riski çok yüksektir.



Şekil 2.1.1 Özofagusun histolojik tabakaları **(8)**

2.2 Özofagus Anatomisi

Özofagus kas yapıda bir kanal olup, farinks ve mide arasında uzanır. Boyunda krikoid kartilaj veya 6. servikal vertebranın alt kenarı hizasında başlar, 10. torakal vertebranın hizasında diyafragmadan geçer ve 11. torakal vertebra hizasında da midenin kardiyası ile birleşerek sonlanır. Bu seyri sırasında vertebraların hemen ön tarafında yer alır. Kısa bir mesafe boyunda uzandıktan sonra göğüs boşluğuna girer. Burada önce süperior mediastende, sonra da posterior mediyastende uzanır. Diyafragmadaki özofageal hiatustan geçerek karın boşluğuna girer. Burada da kısa bir mesafe uzandıktan sonra mide ile birleşir. Özofagusun pozisyonu aşağı yukarı vertikaldir. Fakat ön taraftan bakıldığında, iki yerde konveksitesi sola bakan hafif kavisler gösterir. Bunlardan birincisi göğüs boşluğuna girişinde, ikincisi de son bölümünde bulunur. Başlangıç yerinde orta hatta bulunan özofagus, boyun köküne doğru biraz sol tarafa kayar. Beşinci torakal vertebra hizasında tekrar orta hatta gelir. Yedinci torakal vertebra hizasından itibaren tedricen sol ve ön tarafa kayarak özofageal hiatustan geçer. Özofagusun bu seyri, özofagoskopi yaparken perforasyon riskini göz önünde bulundurmak ve cerrahi sırasında hastalığın lokalizasyonuna göre yaklaşım biçimini belirleme açısından önemlidir **(9, 10)**.

Özofagusa yan taraftan bakıldığında da omurganın kavislerine uyacak şekilde boynun alt kısmında konveksitesi öne, torakal bölgede de arkaya bakan kavisler yaptığı görülür **(10)**.

Özofagus'un boyu; yaşa, cinsiyete ve kişinin boy uzunluğuna göre değişmekle birlikte genel olarak erkeklerde 23-30 cm (ortalama 25 cm), kadınlarda ise 20-26 cm'dir (ortalama 23 cm). Ön kesici dişlerden gastroözofageal bileşkeye kadar olan mesafe erkeklerde 38-40 cm kadınlarda ise 35-38 cm'dir **(5)**.

Özofagus, sindirim kanalının appendiks vermiformisten sonraki en dar bölümüdür. Normal olarak 3 yerde darlığı vardır. İlki başlangıç yerinde, ikincisi trakeal bifurkasyon seviyesinde aortik ark ve sol ana bronşu çaprazladığı ve üçüncüsü de diyafragmayı geçtiği yerde bulunur. İlki farengoözofageal darlık olarak adlandırılır ve en dar yer olup yaklaşık 1,4 cm çaptadır. Erişkinde üst diş kavsinden (ÜDK) 12-15 cm mesafededir. İkincisi bronkoaortik darlık olarak adlandırılır ve 1,5-1,7 cm çaplı noktadır. ÜDK'dan 24-26 cm mesafededir. Üçüncüsü diyafragmatik darlık olarak adlandırılır ve alt özofagus sfinkter mekanizması tarafından oluşturulur. Özofagusun diyafragmayı geçtiği yerde ve 1,6-1,9 cm çaptadır. ÜDK'dan 40-44 cm mesafededir **(9, 10)**.

Bu darlıkların klinik olarak önemi vardır. Örneğin yutulmuş bir cisim bu darlıklardan birinde takılıp kalacaktır. Korozif madde alımından sonra da bu daralmış yerlerden geçiş daha yavaş olacaktır ve buralarda özofagusun diğer bölgelerine göre daha fazla tahribat görülecektir. Yapılan girişim sırasında da enstrümanların bu darlıklardan geçişlerinde zorluklar ortaya çıkmaktadır **(11)**.

Özofagusun; servikal, torasik ve abdominal olmak üzere üç bölümü vardır:

1) Servikal bölüm (Pars cervicalis): Yaklaşık 3-4 cm uzunluğundadır. Servikal 6. vertebra seviyesinden başlar, trakea ile vertebral kolon arasından aşağıya doğru iner ve torakal 1.-2. vertebra seviyesinde torasik kısım ile devam eder. Ön tarafında trakea bulunur ve buna gevşek bağ dokusu ile bağlanmıştır. Arka tarafında ise servikal vertebralar, m.longus colli ve prevertebral fasya bulunur. Yan taraflarda karotis kommunis arter ve tiroid bezinin yan loblarının arka kısımları ile komşudur. Özofagus göğüs

boşluğuna giriş yerinde sol tarafa kayması nedeniyle sol taraftaki yapılarla daha yakın komşuluk yapar. Rekürren laringeal sinir trakea ve özofagus arasındaki oluktan yukarı çıkar. Ayrıca sol tarafında duktus torasikus bulunur.

2) Torasik bölüm (Pars thoracica): Yaklaşık 20 cm uzunluğundadır. Superior mediastende arka tarafında torakal vertebralar, ön tarafında ise trakea bulunur. Trakeal bifurkasyonun hemen üzerinde aortanın sağ arka tarafından geçerek posterior mediastene girer. Burada aorta, özofagusun önce sol tarafında bulunur daha sonra da arka tarafına geçer. Özofagus, 10. torakal vertebra hizasında diyafragmadan geçer. Diyafragmadan geçmeden hemen önce belirgin bir genişleme gösterir. Ön tarafında yukarıdan aşağıya doğru trakea, sol ana bronş, sol atriyum ve diyafragma bulunur. Arka tarafında torakal vertebralar, m.longus colli, sağ interkostal arterler, duktus torasikus, hemiazigos ven ve son bölümünün arkasında da aorta bulunur. Sol tarafında superiyor mediyastende arkus aortanın son kısmı, sol subklavyen arter, duktus torasikus ve plevra ile kaplı sol akciğer bulunur. Trakea ve özofagus arasındaki olukta ise sol rekürren laringeal sinir uzanır. Sol tarafının aşağı kısmında aorta ve sol akciğer bulunur. Sağ tarafında plevra ile kaplı sağ akciğer ve azigos ven bulunur. Sağ ve sol N. Vagus , sağ ve sol ana bronşun arkasından geçtikten sonra özofagusa yaklaşır ve lifler ayrılarak özofagus çevresinde özofageal pleksusu oluşturur. Burada sağ ve sol vagus lifleri birbirine karışır. Diyafragmanın hemen üzerinde bu lifler tekrar sağ ve sol N.Vagusa katılarak iki ana trunkus oluşur.

Duktus torasikus posterior mediastenin alt bölümünde özofagusun sağ tarafında bulunur. Yukarıya çıktıkça özofagusun arka tarafına geçer ve 4. torakal vertebra hizasında da sol tarafına geçerek yukarı uzanır.

3) Abdominal bölüm (Pars abdominalis): Yaklaşık 1,25 cm(1-3 cm) uzunluğunda olan bu en kısa bölüm karaciğerin sol lobunun arka yüzündeki sulkus özofagus içinde bulunur. Bu bölümün sadece ön ve sol tarafı peritonla kaplıdır **(5, 12, 13)**.

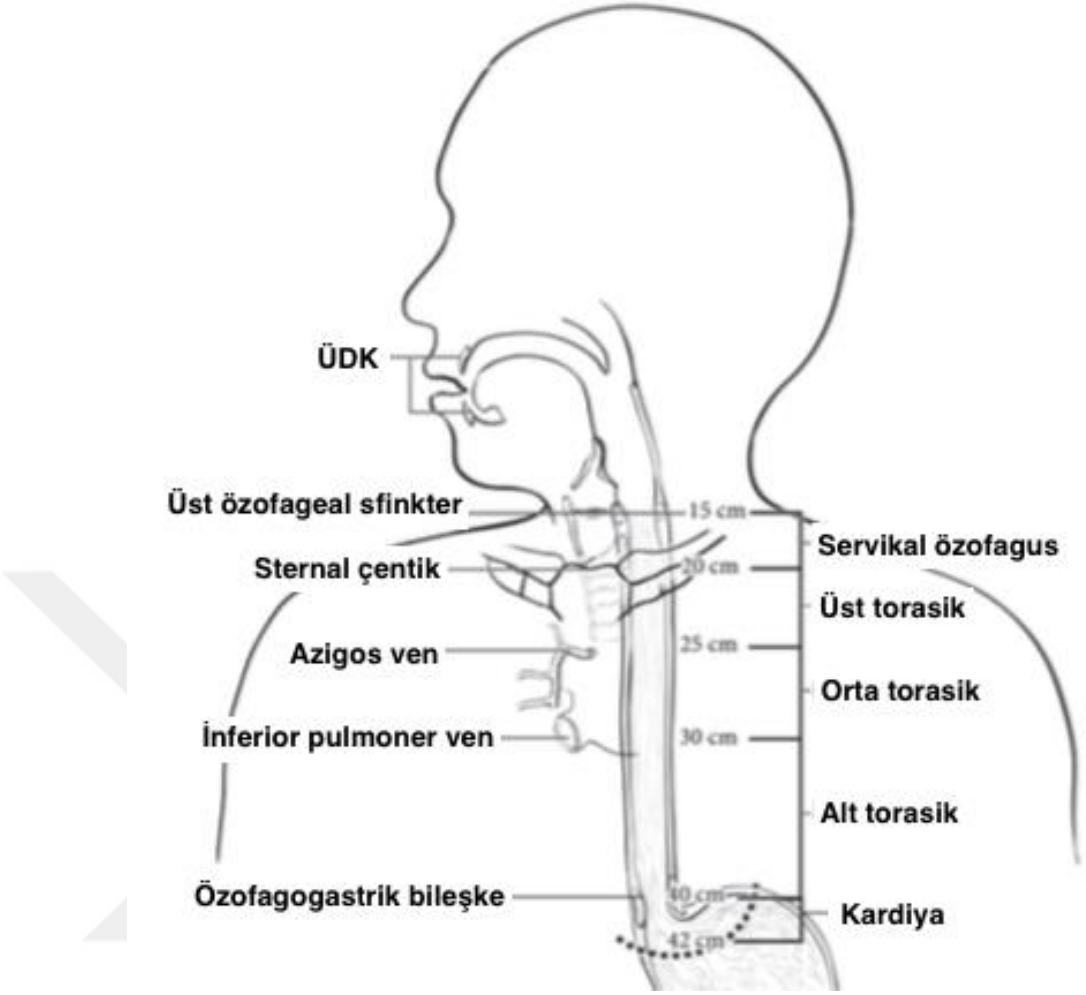
Özofagus evreleme ve lezyon lokalizasyonuna göre 4 bölgeye ayrılarak da incelenebilmektedir **(Şekil 2.2.1)**:

1. Servikal özofagus: ÜDK'dan itibaren 15-20. cm'ler arasındaki özofagus segmentidir. Krikoid kıkırdak alt kenarı ile suprasternal çentik arasıdır.

2. Üst torasik özofagus (üst 1/3 torasik özofagus): ÜDK'dan itibaren 20-25. cm'ler arasındaki özofagus segmentidir. Suprasternal çentik ile azigos ven (trakeal karina) arasıdır.

3. Orta torasik özofagus (orta 1/3 torasik özofagus): ÜDK'dan itibaren 25-30. cm'ler arasındaki özofagus segmentidir. Azigos ven (trakeal karina) ile inferior pulmoner ven arasıdır.

4. Alt torasik (alt 1/3 torasik) ve abdominal özofagus: ÜDK'dan itibaren 30-40. cm'ler arasındaki özofagus segmentidir. İnferior pulmoner ven ile gastroözofageal bileşke arasıdır **(14)**.



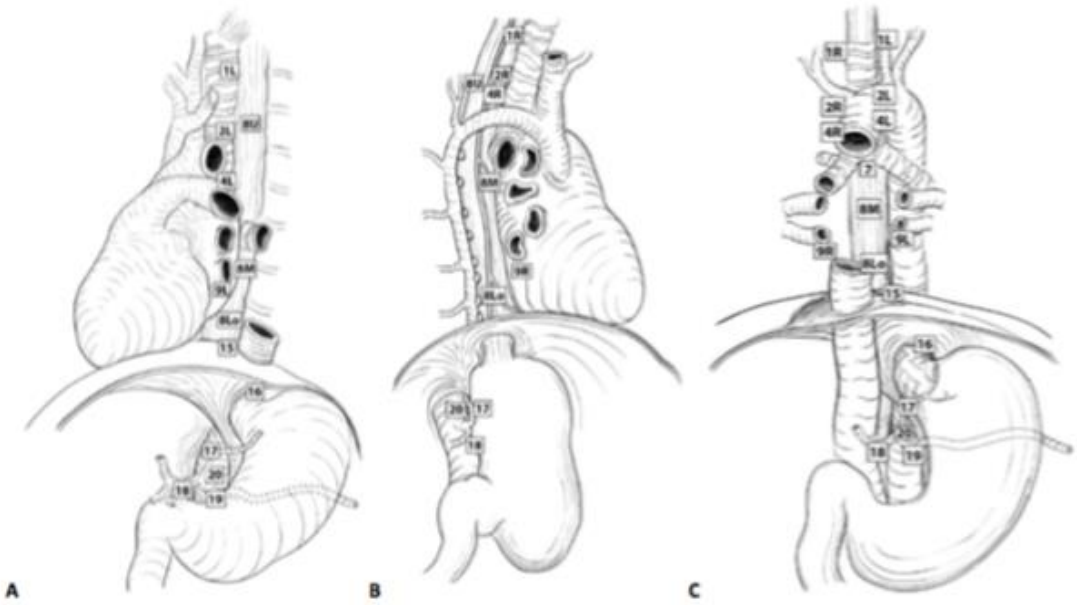
Şekil 2.2.1 Evreleme ve lezyon lokalizasyonuna göre özofagus bölümleri (ÜDK:Üst diş kavsi) **(14)**

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 ve distalde, torasik aortadan direk çıkan dallar ile; abdominal özofagus ise sol gastrik, inferior frenik ve splenik arterden çıkan dallarla beslenir **(7, 10, 11, 15)**.

Özofagusun venöz drenajı da submukozada longitudinal olarak yerleşmiş pleksus tarafından yapılmaktadır. Sadece servikal segmentin drenajı direkt 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 **(7, 10, 11, 15)**.

Özofagus mukozasının lamina propria ile muskularis mukoza arasındaki kısmında ve submukozada çok zengin bir lenfatik ağ bulunur **(Şekil 2.2.2)**. Bu lenfatik damarlar musküler tabakadaki ve adventisyadaki lenfatiklerle anastamozlaşırlar. Musküler tabakadaki lenfatikler longitudinal uzanırlar. Bu nedenle karsinomların çevrelerindeki alanlara intramukozal ve submukozal yayılımı sıklıkla bulunur. Bölgesel lenf nodları özofagusun seyri boyunca servikal lenf nodlarından çölyak lenf nodlarına kadar uzanır **(Tablo 2.2.1)**. 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, çölyak, ana hepatik arter, splenik arter çevresi LN'larına olur. Farklı drenaj bölgelerine karşın tüm lenfatik ağ arasında çok yoğun bir ilişki vardır. Tümörlerin yayılımında bu özelliğin önemi büyüktür **(7, 10, 11)**.



Şekil 2.2.2 Özofagus lenfatikleri ve drenaj bölgeleri (A:Sol, B:Sağ, C:Ön) **(14)**

Tablo 2.2.1 Özofageal lenf nodları sınıflaması ve yerleşim yerleri **(14, 16)**

LN İstasyon No	LN İstasyon Adı	Yerleşim Yeri
1R	Sağ alt servikal paratrakeal nodlar	Akciğer apeksi ve supraklaviküler paratrakeal alan arasında
1L	Sol alt servikal paratrakeal nodlar	Akciğer apeksi ve supraklaviküler paratrakeal alan arasında
2R	Sağ üst paratrakeal nodlar	Akciğer apeksi ve trakea ile brakiyosefalik arterin kaudal sınırının kesişimi arasında
2L	Sol üst paratrakeal nodlar	Akciğer apeksi ve arkus aortanın üst ucu arasında
3p	Posterior mediastinal/Üst paraözofageal nodlar	Trakea bifurkasyonunun üstünde
4R	Sağ alt paratrakeal nodlar	Azigos venin sefalik sınırı ve trakea ile brakiyosefalik arterin kaudal sınırının kesişimi arasında
4L	Sol alt paratrakeal nodlar	Karina ve arkus aortanın üst ucu arasında
5	Aortapulmoner nodlar	Ligamentum arteriozumun lateralindeki subaortik ve paraaortik nodlar
6	Ön mediastinal nodlar	Asendan aorta veya innominate arterin önünde
7	Subkarinal nodlar	Trakeal karinanın kaudalinde
8U	Üst torasik paraözofageal lenf nodları	Akciğer apeksinden trakeal bifurkasyona kadar
8M	Orta torasik paraözofageal lenf nodları	Trakeal bifurkasyondan inferior pulmoner venin kaudal sınırına kadar
8Lo	Alt torasik paraözofageal lenf nodları	İnferior pulmoner venin kaudal sınırından özofagogastrik bileşkeye kadar
9R	Pulmoner ligaman nodları	Sağ inferior pulmoner ligamanın içinde
9L	Pulmoner ligaman nodları	Sol inferior pulmoner ligamanın içinde
10R	Sağ trakeobronşiyal nodlar	Azigos venin sefalik sınırından sağ üst lob bronşunun başlangıcına kadar
10L	Sol trakeobronşiyal nodlar	Karina ile sol üst lob bronşu arasında
15	Diyafragmatik nodlar	Diyafragma kubbesi ve kururisi yakını veya arkasında
16	Parakardiyak nodlar	Gastroözofageal bileşkenin hemen komşuluğunda
17	Sol gastrik nodlar	Sol gastrik arter boyunca
18	Ana hepatik nodlar	Ana hepatik arter proksimali boyunca
19	Splanik nodlar	Splenik arter proksimali boyunca
20	Çölyak nodlar	Çölyak arter kökünde

Özofagusun çizgili kaslarını laringeal rekürren sinirden (vagusun dalı) gelen somatomotor lifler, düz kaslarını ise sempatik trunkus ve vagustan gelen parasempatik lifler innerve eder. Bu sempatik ve parasempatik liflerin birisi kas tabakaları arasında, diğeri de tela submukozada bulunan iki sinir ağı oluşturur. Özofagustan ağrı duyusu taşıyan lifleri sempatik liflerle birlikte seyreder (torakal 1.-5.) ve ağrısı sternumun alt yarısında hissedilir **(7)**.

2.3 Özofagus Kanseri

2.3.1 Tarihçe

Özofagus rezeksiyonu konusundaki ilk çalışma 1871 yılında Billroth'un köpekler üzerindeki deneysel çalışmasıdır. 1877 yılında servikal özofagusun ilk başarılı rezeksiyonu Czerny tarafından gerçekleştirilmiştir. 1911 yılında Torek, ilk başarılı intratorasik özofajektomiyi yapmıştır **(17)**. 1908 yılında Voelcher kardia tümörlü bir hastada laparotomi yoluyla ilk başarılı kardia rezeksiyonu ve özofagogastrostomiyi gerçekleştirmiştir. Torakotomi açılmadan transmediastinal özofagus rezeksiyonu 1913 yılında Denk tarafından denenmiş ve 1933 yılında Turner tarafından özofagus kanseri için ilk başarılı transhiatal özofagus rezeksiyonu rapor edilmiştir **(18)**.

Adams ve Phemister 1938 yılında 1/3 distal özofagus kanserli hastada sol torasik yaklaşımla subtotal özofajektomi ve intratorasik özofagogastrostomi gerçekleştirmiştir **(17)**.

Torasik özofagus cerrahisinde standart yaklaşım 1946 yılına kadar Sweet tarafından tanımlanan sol torakotomi ile gerçekleştirilen operasyondu. Bu operasyonda distal özofagusa ulaşmak kolay iken üst ve orta özofagus diseksiyonu arkus aorta nedeni ile zor olmaktaydı. Lewis 1946 yılında laparatomi ve sağ torakotomi yaklaşımı ile gerçekleştirilen 2 aşamalı subtotal özofajektomiyi tanımlamıştır **(19, 20)**.

Hipofarinks ve servikal özofagus kanserleri için total faringo-laringo

özofajektomi ilk olarak 1960 yılında Ong ve Lee tarafından tarif edilmiştir **(21)**.

Üç alan insizyonu; sağ torakotomi, laparotomi ve servikal insizyondan oluşur. Bu yaklaşım 1976 yılında Mc Keown tarafından tanımlanmıştır. Bu teknik daha uzun bir özofagus rezeksiyonu ve anastomozun boyun bölgesinde yapılmasını sağlamaktadır **(22)**.

Azagra ve Gossot ilk torakoskopik özofagus serbestleştirmesini yapmışlar ve 1993 yılında yayınlamışlardır **(23, 24)**.

2.3.2 Epidemiyoloji ve Etyoloji

ÖK insidansı geniş bir coğrafik farklılık gösterir. En sık görüldüğü bölge ile en az görüldüğü bölge arasında 60 kat fark vardır **(25)**. En yüksek insidans bölgesi literatürde ‘‘ özofagus kanser kuşağı ’’ olarak tanımlanır. Bu bölge Kuzey İran’dan Merkez Asya’ya ve Kuzey Çin’e kadar uzanır **(26, 27)**. Diğer yüksek prevalans bölgesi ise Güney ve Batı Afrika ile Kuzey Fransa’dır **(28)**. 2018’de tüm dünyada 572.000 vakanın 508.000’in üzerinde ölümle sonuçlandığı düşünülürse ÖK tüm dünyada en sık yedinci kanser iken kanser nedenli ölümlerde altıncı sırada yer almaktadır **(29, 30)**. Bu durumun tam tersi olarak ÖK Kuzey Amerika’da en az görülen kanserdir. 2020 yılında Amerika’da 18.440 hastaya tanı konurken 16.179 hasta bu hastalık nedeni ile kaybedilmiştir. Bu nedenle ÖK Amerika’da en sık yirminci kanser iken kanser nedenli ölümlerde onbirinci sırada yer almaktadır **(29, 31)**. Kanser, ülkemizde 1982 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından bildirimi zorunlu hastalıklar listesine alınmıştır **(32)**. ÖK Türkiye genelinde en sık on kanser arasında yer almasa da özellikle Doğu Anadolu Bölgesi’nde daha sık görülür **(32)**. Ülkemizde 2016 yılına ait nüfus tabanlı kanser kayıt verileri incelendiğinde GİS tümörleri içinde özofagus kanserleri erkeklerde 100000’de 2 insidansla altıncı, kadınlarda 100000’de 1.2 insidansla yedinci sırada yer almaktadır **(33)**.

ÖK yassı hücreli karsinom (YHK) ve adenokarsinom (AK) olmak üzere iki alt tipe sahiptir. Dünya çapında yüksek oranda YHK görülse de AK nedenli ölüm oranları artmaktadır **(34)**.

ÖK genç yaşta nadir görülmekte, yedinci ve sekizinci dekatta pik yapmaktadır. AK erkeklerde kadınlara göre 3-4 kat daha fazla görülürken, YHK'da cinsiyet dağılımı eşittir **(35)**.

Özofagus kanserinin etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte sık olarak görüldüğü bölgelerin ortak özellikleri değerlendirildiğinde yoksulluk, tütün bağımlılığı ve beslenme alışkanlıkları ortaya çıkar. Yoksulluğun kaçınılmaz sonucu malnutrüsyondur ve bu durum diyette yer alan hayvansal, bitkisel proteinlerin, eser elementlerin ve vitaminlerin yetersiz alımına neden olmaktadır. Beslenme alışkanlıklarında ise ortak öğe aşırı sıcak yiyecek ve içeceklerin yer almasıdır. Ayrıca söz konusu olan bölgelerde alkol ve tütün alışkanlığının yüksek olması da anlamlı olarak değerlendirilmektedir **(15, 36)**. Yine diyette nitrozamin içeren besinlerin alımının da etiyolojide etken olabileceği savunulmuştur.

Tylozis, otozomal dominant geçişli kalıtsal bir hastalıktır, ayak tabanında ve avuç içinde hiperkeratoz ile karakterizedir. Tylozis tanısı alan hastaların %35'inde ÖK riski vardır **(15, 36)**.

YHK'da esas risk faktörü sigara ve alkol kullanımı iken AK çoğunlukla kronik gastroözofageal reflüsü olanlarda görülür ve obez kişilerde risk daha yüksektir. Bu etiyolojik farklılık nedeniyle sosyoekonomik düzeyleri düşük ülkelerde YHK daha sık görülürken batı ülkelerinde AK sıklığı artar **(35, 37)**.

Özofagus AK'u ya da YHK'u olan hastada baş-boyun ya da akciğer kanseri gibi ikinci primer kanser gelişme oranı yüksektir **(38)**.

2.3.3 Özofagus Kanseri Patolojisi

Özofagus kanseri patolojisi epitelyal tümörler, mezenkimal tümörler, lenfomalar ve sekonder tümörler olarak sınıflandırılmaktadır. YHK ve AK özofagusun en sık görülen tümörleridir.

<u>Özofagus kanseri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2010 sınıflaması</u> (39)

- Epitelyal Tümörler
  - ✓ Premalign Lezyonlar
    - Skuamöz
      - İntraepitelyal Neoplazi (Displazi), Düşük dereceli
      - İntraepitelyal Neoplazi (Displazi), Yüksek dereceli
    - Glandüler
      - Displazi (Epitelyal Neoplazi), Düşük dereceli
      - Displazi (Epitelyal Neoplazi), Yüksek dereceli
  - ✓ Karsinoma
    - Yassı hücreli karsinom (YHK)
      - Verrüköz (skuamoz) karsinom
      - Bazaloid skuamoz hücreli karsinom
      - Spindle hücreli (skuamoz) karsinom
    - Adenokarsinom (AK)
    - Mukoepidermoid karsinom
    - Adenoidkistik karsinom
    - İndiferansiye karsinom
- Nöroendokrin neoplaziler
  - ✓ Nöroendokrin tümör (NET)
    - NET G1 (Karsinoid)
    - NET G2
  - ✓ Nöroendokrin karsinom (NEK)
    - Büyük hücreli NEK
    - Küçük hücreli NEK
  - ✓ Mikst adenonöroendokrin karsinom
- Mezenkimal Tümörler
  - ✓ Granüler hücreli tümör
  - ✓ Hemanjiom
  - ✓ Leiomyom
  - ✓ Lipom
  - ✓ Gastrointestinal stromal tümör
  - ✓ Kaposi sarkomu
  - ✓ Leiomyosarkom
  - ✓ Malign melanom
  - ✓ Rabdomyosarkom
  - ✓ Sinovyal sarkom
- Lenfomalar
- Sekonder Tümörler

Özofageal mukoza ile doğrudan temas halinde olan kanserojen bileşikler, özofagus YHK'nın patofizyolojisinde etkilidir. Mekanik yaralanma (örneğin akalazya, radyasyon terapisi ve sıcak içeceklerin veya sodyum hidroksitin yutulması) kanserojen bileşiklere duyarlılığı arttırır. Özofagus YHK için başlıca risk faktörleri sigara içiciliği (sigara içilirken yutulan toksinler nedeniyle) ve alkol kullanımı ve özellikle ikisinin birlikte olduğu durumlardır. Diyet faktörleri arasında meyve ve sebze alımı koruyucu, kırmızı et alımı ve çok sıcak içeceklerin tüketimi risk faktörleridir. Yapılan çalışmalarda genetik faktörlerin de varlığı gösterilmiştir. Sigarayı bırakmak en önemli koruyucu adımdır **(40, 41, 42, 43, 44, 45)**. Ortalama görülme yaşı 65 olup 30 yaş altında tanı oldukça seyrektir. 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 yüzeyel tümörlerde izlenir **(36, 46, 47)**.

YHK'nın verrüköz, iğsi hücreli ve bazaloid olmak üzere 3 adet alt tip varyantı bulunmaktadır. Verrüköz karsinom yavaş ilerler ve metastaz potansiyeli düşüktür. İğsi 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 in situ veya YHK alanları bulundurur **(48, 49)**.

Özofagus AK'nun patofizyolojisi kronik gastroözofageal reflü nedenli metaplazi, yani doğal yassı hücreli epitelin kolumnar epitele farklılaşması (Barrett özofagus) durumudur. Bu durum düşük dereceli displazi, yüksek dereceli displazi ve invaziv özofageal AK'a ilerleyebilir **(50)**. Büyük bir vaka-kontrol çalışmasında; ciddi ve sık gastroözofageal reflü semptomları, gece reflü semptomları ve aile öyküsünde reflü olmasının genel popülasyona göre Barrett özofagusu gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir. **(51)**. Barrett özofagusu olan hastalarda AK gelişim riski genel popülasyona göre oldukça yüksektir. İleri yaş, erkek cinsiyet, uzun süreli gastroözofageal reflü varlığı, hiatal herni boyutu ve Barrett özofagusu uzunluğu AK gelişimini etkileyen faktörlerdir **(52, 53, 54, 55, 56, 57)**. Barrett özofagus zemininden gelişen intraepitelyal neoplazi sıklıkla invaziv karsinom alanlarına komşu olarak yer aldığından, biyopsi materyallerinde intraepitelyal neoplazi saptanması, kanser gelişimi için prekanseröz lezyon olmasının yanı sıra, beraberinde olabilecek invaziv karsinomayı işaret etmesi açısından da uyarıcıdır **(58)**. Barrett mukozasında

intraepitelyal neoplazi değerlendirilirken, “intraepitelyal neoplazi negatif”, “intrapitelyal neoplazi pozitif” ve “intraepitelyal neoplazi için belirsiz atipi” şeklinde sınıflandırılır. İntraepitelyal neoplazi olduğu durumlarda sitolojik ve yapısal özelliklerine göre “düşük dereceli intraepitelyal neoplazi (hafif ve orta şiddette displazi ile eşanlamlı)” ve “yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi (ağır displazi ve karsinoma in-situ ile eş anlamlı)” şeklinde derecelenir **(59, 60, 61)**. Özofagus AK’u için risk faktörleri reflü, obezite, erkek cinsiyet, Helicobacter pylori enfeksiyonudur. Korunmak için ise diyette meyve ve sebze tüketmek, nonsteroid ve antiinflamatuvar ilaç almak etkilidir. Reflü ve obezitenin artan prevalansı Helicobacter pylori enfeksiyonunun azalan prevalansı ile birlikte değerlendirildiğinde, AK’un artan insidansını açıklar **(62)**. Çalışmalarda Barrett özofagus ile ilişkili karsinogenez için risk oluşturan lokuslar bulunmuştur **(63, 64, 65, 66)**. Bu bulgular riski yüksek kişilerin korunması açısından önemlidir. AK’dan korunmayı destekleyen bilimsel kanıtlar azdır **(67)**. Randomize kontrollü bir çalışma olan AspECT ile yüksek doz proton pompa inhibitörü ve aspirinin beraber verildiği hasta grubunda Barrett özofagus prognozuna olumlu anlamlı katkısı olduğu görülmüştür **(68)**. AK’lar sıklıkla özofagus alt 1/3 kısmında yerleşen malign epitelyal tümörlerdir. Ortalama görülme yaşı 65’tir. Bu tümörler yassı hücrelerle döşeli özofagustaki submukozal bezlerden, distal özofagustaki kolumnar epitelden gelişir. AK multisentrik değildir ama proksimal submukozal yayılımı sıktır **(20, 69)**.

2.3.4 Klinik

ÖK’nın erken evreleri çoğunlukla asemptomatik seyreder ve genellikle semptomlar ortaya çıktığında hastalık ileri evreye ulaşmış olabilir. Hastaların en sık başvuru nedeni ilerleyici disfajidir. Ayrıca kilo kaybı, göğüs ağrısı, regürjitasyon, kanama, kusma ve ses kısıklığı da hastalığın lokalizasyon ve tutulum evresine göre görülebilen diğer semptomlardır. Özofagusun serozası olmadığı için radyal genişlemeye izin verir ve tümör progresif olarak lümenin %80’ine yakınını obstrükte etmeden önce disfaji belirgin olmaz. Bu nedenle ilk olarak takılma hissi ile başlayan şikayetler ilerleyen zamanda tam obstrüksiyon nedeniyle hastanın yutma fonksiyonunun tamamen bozulmasına neden olabilir. İlerleyen disfajiye bağlı olarak

ciddi kilo kaybı gelişir. Lümendeki obstrüksiyona bağlı olarak alınan gıdaların regürjitasyonu sık görülen diğer bir semptomdur. Tümörün ülsere tipte olması veya mediastinal yapılara invazyonuna bağlı olarak odinofaji, retrosternal, boyun, sırt ve epigastriyuma yayılan ağrı gelişebilir. Alınan gıdaların aspirasyonu, tümörün trakeaya basısı veya lokal ilerlemiş hastalarda gelişebilen trakeoözofageal fistüle bağlı öksürük ve aspirasyon pnömonisi, hemoptizi ve rekürren sinir paralizisi sonucu ses kısıklığı da görülebilir **(20, 70, 71)**. Gelişen tüm bu klinik bulgular hastanın beslenmesini engelleyeceği için hastada anemi, hipoalbuminemi, vitamin ve mineral eksikliği gibi laboratuvar bulgular da görülebilir.

2.3.5 Özofagus Kanserinde Tanı Yöntemleri

Anamnez ve Fizik Muayene

Hastaların ilk başvuru şikayeti en sık yutma güçlüğüdür. Bu şikayet ile başvuran hastalarda özellikle koroziv madde yutma öyküsü mevcut değilse malignite düşünülmelidir. ÖK nedeniyle disfaji şikayeti olan bir hasta gıdanın takıldığı noktayı parmağıyla lokalize edebilir. Bu da disfaji ayırıcı tanısında önemli bir muayene bulgusudur. Palpasyonda aksiller ve supraklavikular lenf bezleri invazyonu, retrotrakeal fiksasyon ile özellikle hipofarinks kanserlerinde tiroid ve larinks invazyonu tespit edilebilir. İlk zamanlarda katı gıdalara karşı olan semptomlar ilerleyen dönemde yarı katı ve nihayet sıvı gıdaların alımı sırasında da hissedilir hale gelir. Dikkat çekici bir diğer nokta iştah olmasına rağmen kilo kaybedilmesidir. Hastaların çoğu kaşektiktir. Lenfadenopati ve hepatomegali ileri evre hastalarda saptanabilir. Trakeobronşial fistül varlığında perküsyon ve oskültasyonda aspirasyon, plevral efüzyon, akciğer absesine ait muayene bulguları saptanabilir **(20, 46, 72, 73, 74)**.

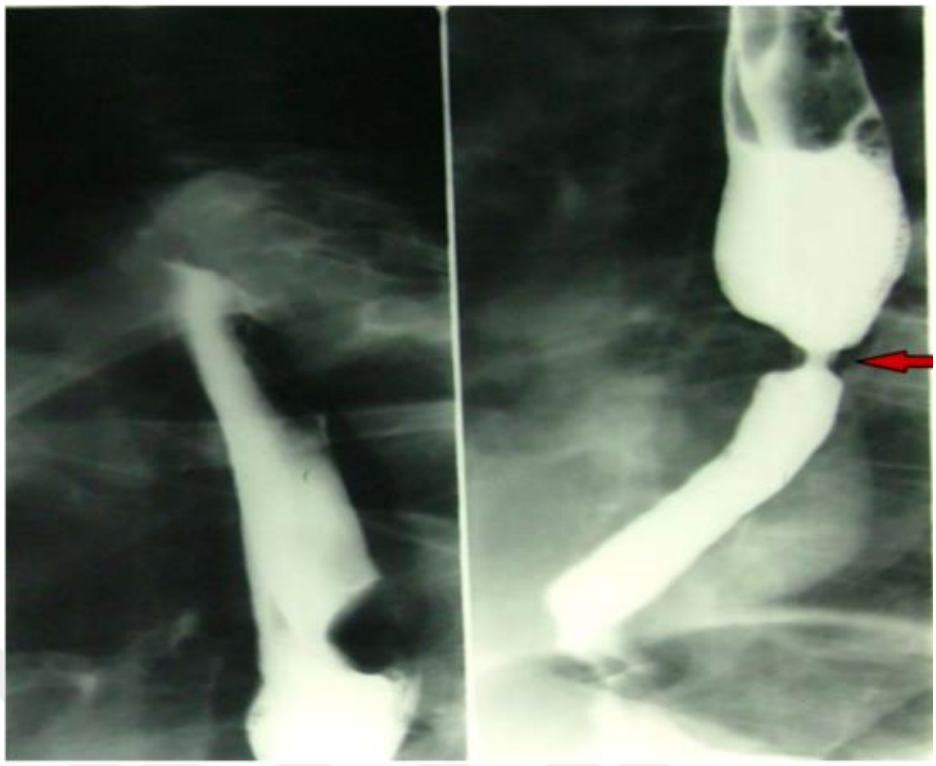
Akciğer Grafisi

Tanı değeri düşük olmasına rağmen bir önceki bölümde bahsedilen semptomlarla gelen bir hastada ilk istenecek tetkiktir. Posteroanterior ve lateral akciğer grafilerinde mediastinal genişleme, kitle görünümü, özofagusa uyan

lokalizasyonda hava-sıvı seviyesi, trakeada kitle etkisine bağlı yaylanma, perforasyon varlığında plevral efüzyon izlenebilir **(75, 76, 77)**.

Baryumlu Özofagografi

Günümüzde sık kullanılan bir tetkik olmamakla birlikte ÖK şüphesinde mide ve duodenumu içine alacak şekilde çekilen baryumlu özofagografi tanıya yönelik yapılabilecek bir testtir. Baryumlu grafiler ile bazen erken evrede kanser şüphesi olan lezyonlar yakalanabilir. ÖK polipoid, infiltratif, variköz veya ülseratif lezyonlar şeklinde karşımıza çıkabilir. Mukozal yüzeye doğru yayılan tümörler bir kitle oluşturmadan mukozal düzensizlik, plak, nodül, polip veya ülser şeklinde görülebilirler. İlerlemiş lezyonlar mukozal destrüksiyonlar, dantelasyon (4D bulgusu), intralüminal polipoid ve proliferatif dolum defektleri olarak görülürler. Ülserasyon ve nekrozlar irregüler konturlu darlıklara neden olur **(Şekil 2.3.5.1)**. Tümöre bağlı obstrüksiyonlarda obstrüksiyonun proksimalinde özofagusta genişleme baryumlu çalışmalarla net bir şekilde ortaya konulabilir. Lokal ileri evre ÖK'da gelişen trakeoözofageal fistüller de baryumlu grafi ile gösterilebilir. Baryumlu grafiler ile hücre tiplendirmesi yapılamamakla birlikte lezyonun yerleşimine göre ön tanı konulabilir **(20, 71, 78)**.



Şekil 2.3.5.1 Baryumlu grafide dolum defektinin görünümü (AÜTF Göğüs Cerrahisi Kliniği Arşivi'nden alınmıştır.)

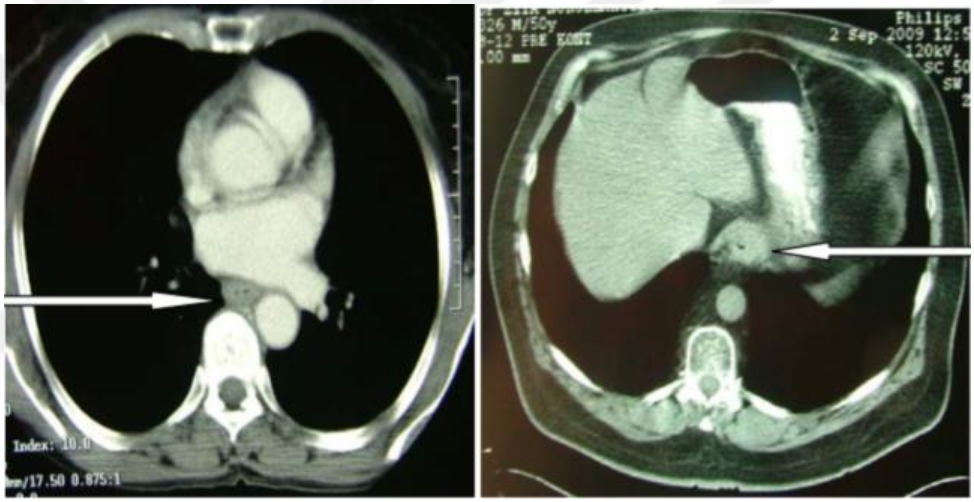
Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT günümüzde ÖK tanısında ve evrelendirilmesinde sık kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. BT, ÖK'nın intralumimal ve ekstraluminal yayılımı ile varsa invazyonu hakkında bilgi verir. Lenf nodları, karaciğer, akciğer ve sürrenal bez metastazlarını tespit etmede, özofagus duvar kalınlığı ve tümör uzunluğunu belirlemede fayda sağlar **(75)**.

Özofagus duvar kalınlığı normalde 3 mm'nin altında olup 5 mm'nin üzerinde olması anormal bir bulgu olarak kabul edilir **(Şekil 2.3.5.2)**. ÖK'da duvar kalınlaşması sıklıkla asimetrik ve düzensiz sınırlıdır. Özofagus duvarı genellikle 2 cm'den uzun bir boyutta etkilenir ve darlığın proksimalindeki dilatasyon nedeniyle tümörün proksimal sınırı BT'de rahatlıkla gösterilebilir. BT'nin evrelemedeki doğruluğu endoskopik ultrasonografiye göre düşüktür. BT'de tümörün komşuluğundaki mediyastinal organlarda yer değiştirme, mediyastinal organlar ile tümör arasındaki yağ planlarının silinmesi ya da indentasyon durumunun gösterilmesi invazyon olduğunu gösterir. T evrelemesinde BT'nin en önemli rolü

tümör ile komşu organlar arasındaki yağ planının korunduğunu göstererek T4 tümörü dışlamaktır **(79)**.

BT görüntülerinde tümörün trakeobronşiyal lümene uzanım göstermesi, trakeal deviasyon, trakea ile özofagus arasındaki fistülün gösterilmesi trakeobronşiyal invazyonun göstergelerindendir. Tümör ile aorta arasında 90 dereceden fazla komşuluğun gösterilmesi invazyonu düşündürür. Aorta ile tümör arasındaki yağ planlarının korunması invazyonu dışlar. Plevra, perikard, diyafragma ve gastrik invazyonun cerrahi için kontrendikasyon oluşturmaması nedeni ile bu yapılara invazyonun yanlış değerlendirilmesi daha az öneme sahiptir **(71, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86)**.



Şekil 2.3.5.2 BT'de duvar kalınlaşmasının görünümü (AÜTF Göğüs Cerrahisi Kliniği Arşivi'nden alınmıştır.)

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

ÖK'nın tanısında ve evrelemesinde manyetik rezonans görüntüleme sık kullanılan bir yöntem olmamakla birlikte periözofageal dokulara ve lenf bezlerine olan invazyonu belirlemede BT'ye yakın bir başarısı vardır. BT'den üstünlüğü multiplanar görüntü alınması ve yüksek kontrast rezolüsyonudur **(71, 79, 85, 87, 88, 89, 90)**.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

ÖK tanısı, evrelemesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde PET son yıllarda kullanılan bir görüntüleme yöntemidir.

Lenf nodu metastazlarının saptanmasında PET'in duyarlılık, özgüllük ve doğruluğunu BT ile karşılaştırıldığında daha yüksektir. Metastazların tanısı açısından PET'in özgüllüğü % 90-98'dir. Buna rağmen lezyon boyutlarının küçük olmasına bağlı diğer vücut alan tümörlerinde olduğu gibi ÖK'da da yanlış negatif sonuçlar olabilir. Düşük metabolik aktiviteli büyük lezyonlar atlanabilirken, yüksek metabolik aktiviteli benign tümörler ve inflamasyona neden olan patolojiler yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Tüm bunlara rağmen ÖK olgularında uzak metastazların gösterilmesinde PET yüksek tanısal doğruluğa sahiptir **(71, 76, 91, 92, 93)**.

Endoskopik Ultrasonografi (EUS)

EUS, ÖK'da en önemli prognostik faktör olan tümör invazyon derinliğini en iyi değerlendirilen yöntemdir. Özofagusun tüm katmanları değerlendirilerek neoadjuvan tedavi yaklaşımı açısından da önemli olan T evresini belirlemedeki başarısı %85'in üzerindedir **(94)**. EUS ÖK'nın lokal evrelemesinde diğer radyolojik yöntemlere kıyasla üstün bulunmuştur **(71, 95, 96)**.

Periözofageal lenf nodları EUS ile boyut ve ekojenite özelliklerine göre değerlendirilir. Lenf nodunun kısa aksı 10 mm'den büyük, yuvarlak, homojen, hipoekoik ve keskin sınırlı ise metastatik olabileceği düşünülür. EUS'un bir avantajı ise eş zamanlı ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılarak tanı ve evrelemeye yüksek doğrulukta katkı sağlamasıdır. AJCC'nin yedinci TNM evreleme kılavuzunda önceki kılavuzlarda uzak metastaz olarak değerlendirilen çölyak lenf nodu tutulumu rejyonel lenf nodu metastazı olarak tanımlanmış olup özellikle torasik ÖK için çölyak lenf nodu tutulumunu değerlendirmede tek başına EUS ile yapılan değerlendirmeye kıyasla EUS rehberliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinin doğruluğu oldukça yüksektir **(71, 79, 97, 98)**. EUS'un uzak metastazı değerlendirmede yeri sınırlıdır.

EUS sınırlılıkları, yapan kişinin değerlendirmesine bağımlı olması ve lezyonun lümeni geçişe izin vermeyecek kadar daralttığı durumlar olarak söylenebilir **(71, 99)**.

Özofagoskopi

Özofagoskopi ÖK'nın tanısında altın standarttır. Özofagusun standart özofagoskopik değerlendirmesinde mukoza düzensizlikleri, erozyonlar, polipler, darlıklar, Barrett ve kanser alanları makroskopik olarak değerlendirilir. Patolojik olarak değerlendirilen alanlardan biyopsiler alınır. Makroskopik olarak optimal biyopsi alanını değerlendirmedeki zorluklar nedeniyle tanıdaki doğruluğu artırmak için teknikler geliştirilmiştir **(71)**. Erken evre lezyonları atlamamak için özellikle ÖK ön tanısı olan hastalarda boyalar ve farklı ışık teknolojileri kullanılarak görülen mukoza düzensizliklerinden biyopsi alınır **(100)**. Rijit ve fleksibl özofagoskopi olmak üzere 2 ayrı yöntem vardır. İki yöntem de ÖK tanısında kullanılabilir ancak tümör boyutu büyük ve lümeni tama yakın obstrükte etti ise rijit özofagoskop ile tümörün distaline geçmek mümkün olmayabilir. Özofagoskopi sadece tanı koymakla kalmaz tedaviyi planlamada anormal dokunun seviyesini tespit etmeye de yarar. Endoskopla tümörlü bölgenin distaline geçilebildiğinde tümöral segmentin uzunluğu ölçülmelidir **(77, 101)**.

2.3.6 Evreleme

Günümüzde ÖK'nın evrelemesinde tümör invazyon derinliği (T), lenf nodu (N) ve sistemik metastaz (M) durumuna göre belirlenen TNM sistemi kullanılmaktadır. AJCC ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (The International Union for Cancer Control (UICC)) tarafından geliştirilen TNM sistemi periyodik olarak klinik veriler, kanser biyolojisi ve prognostik faktörlere dayanarak belirli aralıklarla güncellenmektedir **(Tablo 2.3.6.1)**. Bu durum TNM sisteminin dünya çapında uygulanabilir bir evreleme sistemi olmasını sağlamaktadır **(Tablo 2.3.6.2)**. İlk evreleme sistemi 1977 yılında yayınlanmış olup son olarak sekizinci evreleme sistemi 2016 yılında güncellenerek 2017 yılında klinik olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Tablo 2.3.6.1 TNM Evreleme Sistemi Tarihçesi

Edisyon	Yayınlanma Tarihi	Kullanılma Tarihi
Birinci (1.)	1977	1978 - 1983
İkinci (2.)	1983	1984 - 1988
Üçüncü (3.)	1988	1989 - 1992
Dördüncü (4.)	1992	1993 - 1997
Beşinci (5.)	1997	1998 - 2002
Altıncı (6.)	2002	2003 - 2009
Yedinci (7.)	2009	2010 - 2016
Sekizinci (8.)	2016	2017 - ….

Sekizinci (8.) evrelemeyi değerlendirirken ilk bakışta yedinci (7.) evreleme sisteminden farklı olarak üç evreleme kategorisi olduğu görülüyor:

1. Klinik evre (kTNM) : yeni tanı almış, tedavi edilmemiş hastalar
2. Patolojik evre (pTNM) : öncesinde tedavi almadan cerrahi rezeksiyon yapılan hastalar
3. Neoadjuvan sonrası patolojik evre (ypTNM) : preoperatif tedavi alan hastalar **(14)**

Özofagoskopi sırasında lezyonun yerinin belirlenmesi çok önemlidir. ÖK'da yerleşimin değerlendirilmesinde yedinci (7.) Evreleme sisteminde lezyonun üst ucu referans alınırken sekizinci (8.) Evreleme sisteminde lezyonun orta yeri kabul edilmektedir. Her iki evreleme sistemi de başlangıç noktası olarak ÜDK'yı kabul etmektedir. Klinik olarak lezyonun orta yerine lezyonun başlangıç ve bitiş yerleri belirlenerek karar verilir ki bu durumda lezyonun uzunluğu da ölçülmüş olur. Tedavi planı için lezyonun uzanımını bilmek önemlidir. Lezyonun uzanım bilgisini edinmek için BT de alternatif bir görüntüleme yöntemi olabilir. Özofagogastrik bileşke tümörlerinin evrelemesinde basit bir ölçüm ile özofagus ve mide AK'u olduğuna karar verilmektedir. Yeni evreleme sisteminde özofagogastrik bileşke tümörleri için de değişiklikler yapılmıştır. Tümör özofagogastrik bileşkeyi içerse bile proksimal

midede 2 cm'den daha fazla yer kaplıyor ise mide karsinomu olarak değerlendirilmektedir. Proksimal midede 2 cm ve daha az yer kaplayan özofagogastrik bileşkeyi içeren tümörler özofagus karsinomu olarak değerlendirilmektedir **(102)**.

Sekizinci (8.) evreleme kılavuzu, ÖK ve özofagogastrik bileşke kanseri için yedinci (7.) evrelemede bulunmayan bir yenilik ile klinik (k) evre ile neoadjuvan tedavi sonrası patolojik (yp) evreyi ayırarak evreleme sistemindeki farklı koşullar altındaki hastalar için karşılanmamış bir ihtiyacı karşılıyor. Yeni kılavuzdaki evre grupları, anlamlı artış gösteren örnek boyutu ve risk değişkeni sayısı temel alınarak güncellenmiştir. **Uluslararası Özofagus Kanseri İşbirliği** (Worldwide Esophageal Cancer Collaboration (WECC)) tarafından yalnızca özofajektomi yapılan ya da preoperetif ve/veya postoperatif tedavi ile özofajektomi yapılan 6 kıtadan 22.654 hastanın risk bağımlı rastgele sağkalım analizi sonucu yeni evreleme gruplarına karar verilmiştir **(14)**.

Bu verilerin kullanımı lokal ileri evre ÖK'da preoperatif tedavi seçiminin sonuçlarını yansıtmakta ve bu durum çoğunlukla sadece özofajektomi ile tedavi edilen hastalara dayanan 7. evrelemenin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu veriler ile kTNM ve ypTNM kohortları ve evreleri açıkça tanımlanabilmiştir. Büyük veri seti YHK ve AK evrelemesinde daha belirgin sınırlar çizilmesini sağlamıştır **(14)**. Bununla beraber eksik hasta değişkenleri, farklı merkezlerdeki klinik evreleme çeşitliliği ve T4b ve M1 kanserler gibi durumlarda inoperabilite kriterlerinin net olmaması gibi durumlar bu veri setinin kısıtlılıklarıdır. Sağkalım analizine bakıldığında; anatomik tümör boyutu ve derinlik (pT) arttığında, rejyonel lenf nodu varlığında (pN), uzak metastaz (pM) varlığında, histolojik evre (G1-4) arttığında ve ileri yaşta sağkalım azalmaktadır **(103, 104)**.

Özofagusun daha distaline yerleşen lezyonlarının sağkalımında artış izlenmektedir. Bunun yanında sağkalım histopatolojik tip ile de ilişkidir ki YHK'nın sağkalımı daha kötüdür **(104)**.

Bu büyük veri setinin analizi aynı evrede preoperatif tedavi alan ve sadece cerrahi yapılan hastalar arasındaki anlamlı farklara ışık tutarak her tedavi algoritması için ayrı evreleme yapılmasının önemini ortaya çıkarmıştır **(14)**.

ÖK'da, hastanın sağkalımı, hastanın neoadjuvan tedavi alıp almadığına bakılmaksızın en çok patolojik (p) evre ile ilişkilidir **(14)**. Cerrahi patoloji en doğru evre bilgisini verse de EUS, BT ve PET'deki gelişmeler klinik evrelemenin doğruluğunu arttırmıştır **(105)**. Evreleme sistemi tedavi şeklinde belirleyici rol oynadığından kTNM evrelemesinin pTNM evrelemesini doğru bir şekilde yansıtması önemlidir. Klinik evreleme, kullanılan görüntüleme yöntemlerinin sınırlamalarıyla kısıtlanır. Klinik evrelemeyi yorumlarken her yöntemin güçlü yönleri ve sınırlamaları dikkate alınmalıdır.

Genel olarak lokorejyonel hastalığın ilk evrelemesi BT ve EUS kombinasyonu ile yapılırken metastatik hastalığın evrelemesi en iyi PET ile yapılmaktadır **(106)**.

Preoperatif EUS özofagus duvarının katmanlarını tanımlayabilen tek radyolojik yöntem olarak lokorejyonel evrelemede mükemmel klinik T (kT) evreleme doğruluğu sağlar **(107)**. Özofagus duvarı EUS'da hiperekoik (beyaz) ve hipoekoik (siyah) tabakalar olarak görülür. Dördüncü tabaka (hipoekoik) olarak görüntülenen muscularis propria, T1, T2 ve T3 tümör ayrımında önemlidir. Hipoekoik tümörler dördüncü tabakaya invaze değilse kT1, invaze ise kT2 ve invazyon bu tabakayı geçiyorsa kT3 olarak sınıflandırılır. Ek olarak EUS komşu yapılara invazyonu da tanımlayabilir ve bu durumda tümör kT4 olarak sınıflandırılır. EUS'un T1 veya T2 tümörleri T3 veya T4 tümörlerden ayırt etmedeki performans indeksi literatürde ÖK için 0,89, özofagogastrik bileşke kanseri için 0,91'dir **(108)**. Bu ayırım özellikle tedavi biçimine karar vermede kritik rol oynar. T3 ve T4 tümörlerin lenf nodu metastazı yapmış olma olasılığı yüksektir ve bu nedenle neoadjuvan tedavi için öncelikli olarak değerlendirilirler. T1 ve T2 tümörlerin ise lenf nodu metastazı yapmış olma olasılığı düşük olup tek başına rezeksiyon tedavi açısından yeterli olarak değerlendirilse de son yıllarda gelişen teknoloji ile görüntüleme yöntemlerinde kaydedilen aşamalar ile lenf nodu durumu değerlendirilip tedavi seçiminin bu yönde yapılması önerilmektedir **(109)**. Son yayınlanan kılavuzda T2 tümörlerde de N durumu gözetilmeksizin neoadjuvan tedavi önerilir **(110)**. Kırk dokuz çalışmanın incelendiği bir meta analizde EUS'un ÖK'da kT evrelemesinde yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu ancak ileri evre kanserlerde daha iyi sonuç verdiği görülmüştür (sensitivite kT4 tümörlerde %92 iken kT1 tümörlerde %82) **(95)**. EUS'un mukozaya sınırlı lezyondan (kT1a) submukozaya uzanan

lezyona (kT1b) kadar erken evre tümörlere tanı koymada yetersiz olduğu görüldü **(95, 111, 112, 113)**.

Klinik N evresine EUS, BT ve PET'in bölgesel lenf nodu görüntülemesi ile karar verilir. EUS, bölgesel lenf nodlarının boyut, şekil, sınır ve içeriğinin ultrasonografik karakterini değerlendirir. Daha büyük, daha yuvarlak, iyi sınırlanmış hipoekoik lenf nodlarının metastaz içermesi muhtemeldir. Ancak lenf nodu değerlendirmesinde görüntüleme yöntemi olarak EUS kullanılması ile ilgili literatüre bakıldığında her zaman doğru sonuç vermediği görülür. Bir çalışmada hastaların %60'ında patolojik N (pN) mevcut iken EUS için belirlenen lenf nodu değerlendirme kriterleri ile (>5 mm, yuvarlak yapı, iyi sınırlanmış ve hipoekoik olması) ancak %20 hastada klinik N (kN) varlığı tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada EUS, pN0 hastaların %80'ini kN var olarak kabul ederek evre yükseltmiştir **(114)**. BT'de büyümüş lenf nodları metastaza işaret edebilir. Kısa aksı 1 cm'den büyük intratorasik ve abdominal lenf nodları büyümüş olarak değerlendirilir **(115)**. Normal boyutta bir lenf nodu yanlış negatifliğe yol açabileceği gibi inflamasyon nedeniyle boyutları büyümüş bir lenf nodu yanlış pozitifliğe yol açabilir. Son yapılan çalışmalarda BT'nin %50 (ortalama, %41-60) sensitif ve %83 spesifik (ortalama, %77-89) olduğu ortaya konmuştur **(116)**. Teorik olarak PET glukoz metabolizmasındaki artış nedeniyle mikrometastazları saptayabilir. Ancak pozitif lenf nodu lezyona komşu ise, orta ve alt torasik özofagus ile ilişkili lenf nodlarının bu tetkikle değerlendirilmesi güçtür **(117, 118)**. On çalışma içeren bir meta analizde PET N kategorisi için %57 (ortalama, %43-70) sensitif ve %85 (ortalama, %76-95) spesifik olarak saptanmıştır **(116)**. Yüksek spesifitesi nedeniyle PET'in asıl rolü kN0 hastaların tespitidir. BT ile birlikte değerlendirildiğinde doğruluğu, sensitivitesi, spesifitesi ve negatif prediktif değeri minimal artarken pozitif prediktif değeri %69'dan %82'ye büyük ölçüde artar. Literatürde bu görüntüleme yöntemlerinin kN değerlendirme performansları benzerdir: doğruluk EUS için %66, BT için %63, PET için %68; sensitivite sırasıyla %42, %35 ve %35; spesifite sırasıyla %91, %93 ve %87dir **(107)**. Bu nedenle, kN için histolojik doğrulama çok önemlidir. AJCC tarafından endoskopi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi histolojik tanı için önerilir **(119)**. Çok merkezli 171 hastayı kapsayan bir çalışmada, endoskopi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ile 192 lenf nodu değerlendirilmiş. kN kararı için sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer

ve negatif prediktif değer yüzdeleri sırasıyla 92, 93, 100 ve 86 olarak saptanmıştır **(120)**. Daha yeni meta analizlerde endoskopi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi kN değerlendirmesi için %100 pozitif prediktif değer ve %86 negatif prediktif değer ile %92 sensitif ve %93 spesifik olarak izlenmiştir **(116)**. Klinik olarak pozitif lenf nodu sayısının doğru bir şekilde belirlenmesi sağkalım öngörüsü için klinik öneme sahiptir **(121, 122, 123)**.

Uzak metastaz (kM) tespiti için intravenöz ve oral kontrastlı BT'nin duyarlılığının %37-66 olduğunu gösteren yayınlar vardır **(124)**. Buna göre, PET daha doğru bir sonuç vermektedir. kM1 tespitinde PET ile BT karşılaştırıldığında sensitivite %69'a %46, spesifite % 93'e % 74 ve doğruluk % 84'e %63 olarak bulunmuştur **(125)**.

Biyopsi hücre tipini belirlemenin temel aracıdır ve tanı için zorunludur. Histopatolojik hücre tipi, klinik ve patolojik olarak evrelenmiş hastaların sağkalımını önemli ölçüde etkiler, bu nedenle her hücre tipi için ayrı evreleme grupları gerekmektedir, ancak ypTNM evreleme grupları her iki hücre tipi için aynıdır **(116)**.

Diferansiyasyon, kT1-2N0M0 AK ve kT2N0M0 YHK ile ilgili tedavi kararları için önemlidir ve sağkalımın önemli bir göstergesidir. Ancak biyopsi örneklerinde diferansiyasyon değerlendirmesi materyalin sınırlı olmasından dolayı zordur. Bu nedenle, evreleme sistemi içinde klinik evrelemede kG değerlendirmeye alınmamıştır. Ancak lezyonun az diferansiye olmasının literatürde kötü prognozla ilişkili olması nedeniyle biyopsi değerlendirilmesinde belirtilmesi önemlidir **(126)**.

Tablo 2.3.6.2 Özofagogastrik bileşke ve özofagus kanseri için evreleme kategorileri

Kategori	Kriter
T Kategorisi	
TX	Tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Yüksek dereceli displazi, bazal membran tarafından sınırlanan malign hücreler
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozaya invaze
T1a	Tümör lamina propria, muskularis mukozaya invaze
T1b	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör adventisyaya invaze
T4	Tümör komşu dokulara invaze
T4a	Tümör plevra, perikardiyum, azigos veni, diyafram ve peritona invaze
T4b	Tümör aort, vertebra ve trakeaya invaze
N Kategorisi	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-2 adet bölgesel lenf nodu metastazı
N2	3-6 adet bölgesel lenf nodu metastazı
N3	7 veya daha fazla sayıda bölgesel lenf nodu metastazı
M Kategorisi	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

AK G Kategorisi	
GX	Diferansiyasyon değerlendirilemez
G1	İyi diferansiye. Tümörün %95den fazlası iyi şekilli bezlerden oluşur.
G2	Orta diferansiye. Tümörün %50 ile %95i bez formasyonu gösterir.
G3	Az diferansiye. Tümörün %50 den azı bez formasyonu gösterir.
YHK G Kategorisi	
GX	Diferansiyasyon değerlendirilemez
G1	İyi diferansiye. İnci oluşumu ile belirgin keratinizasyon ve küçük bir bölümü keratinize olmayan bazal benzeri hücreler. Tümör hücreleri tabakalar halinde ve mitotik aktiviteleri düşüktür.
G2	Orta diferansiye. Parakeratotikten zayıf keratinize edici lezyonlara kadar değişken histolojik özellikler. Genel olarak inci formasyonu yok.
G3	Az diferansiye. Çoğunlukla merkezi nekrozu olan büyük ve küçük topluluklar oluşturan bazal benzeri hücrelerden oluşur. Hücre toplulukları, tümör hücrelerinin tabakalarından veya kaldırım taşı benzeri düzenlemelerinden oluşur ve bazen az sayıda parakeratotik veya keratinize edici hücre tarafından noktalanır.
YHK L Kategorisi	
LX	Bilinmeyen lokasyon
Üst	Servikal özofagustan azigos venin alt sınırına kadar
Orta	Azigos venin alt sınırından inferior pulmoner venin alt sınırına kadar
Alt	İnferior pulmoner venin alt sınırından mideye kadar, özofagogastrik bileşke dahil

(YHK:Yassı hücreli karsinom; AK:Adenokarsinom)

Tablo 2.3.6.3 Klinik (kTNM) Evre Grupları

Klinik Evre Grubu	cT	cN	cM
YHK			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0-1	M0
II	T2	N0-1	M0
	T3	N0	M0
III	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
IVA	T4	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1
AK			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0
	T3-4a	N0-1	M0
IVA	T1-4a	N2	M0
	T4b	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1

Tablo 2.3.6.4 Patolojik (pTNM) Evre Grupları

Patolojik Evre Grubu	pT	pN	pM	pGrade	pYerleşim
YHK					
0	Tis	N0	M0	Uygulanamaz	Herhangi
IA	T1a	N0	M0	G1, X	Herhangi
IB	T1b	N0	M0	G1, X	Herhangi
	T1	N0	M0	G2-3	Herhangi
	T2	N0	M0	G1	Herhangi
IIA	T2	N0	M0	G2-3, X	Herhangi
	T3	N0	M0	Herhangi	Alt
	T3	N0	M0	G1	Üst/Orta
IIB	T3	N0	M0	G2-3	Üst/Orta
	T3	N0	M0	X	Herhangi
	T3	N0	M0	Herhangi	X
	T1	N1	M0	Herhangi	Herhangi
IIIA	T1	N2	M0	Herhangi	Herhangi
	T2	N1	M0	Herhangi	Herhangi
IIIB	T4a	N0-1	M0	Herhangi	Herhangi
	T3	N1	M0	Herhangi	Herhangi
	T2-3	N2	M0	Herhangi	Herhangi
IVA	T4a	N0-1	M0	Herhangi	Herhangi
	T4b	N0-2	M0	Herhangi	Herhangi
	T1-4	N3	M0	Herhangi	Herhangi
IVB	T1-4	N0-3	M1	Herhangi	Herhangi
AK					
0	Tis	N0	M0	Uygulanamaz	
IA	T1a	N0	M0	G1, X	
IB	T1a	N0	M0	G2	
	T1b	N0	M0	G1-2, X	
IC	T1	N0	M0	G3	
	T2	N0	M0	G1-2	
IIA	T2	N0	M0	G3, X	
IIB	T1	N1	M0	Herhangi	
	T3	N0	M0	Herhangi	
IIIA	T1	N2	M0	Herhangi	
	T2	N1	M0	Herhangi	
IIIB	T4a	N0-1	M0	Herhangi	
	T3	N1	M0	Herhangi	
	T2-3	N2	M0	Herhangi	
IVA	T4a	N2	M0	Herhangi	
	T4b	N0-2	M0	Herhangi	
	T1-4	N3	M0	Herhangi	
	T1-4	N0-3	M1	Herhangi	

Tablo 2.3.6.5 Neoadjuvan Tedavi Sonrası (ypTNM) Evre Grupları

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

1996 yılında Siewert ve ark. tarafından özofagogastrik bileşke AK'u için tümörün anatomik yerleşimi temelinde üçe ayrılmıştır **(127)**. İlk sınıflama sisteminde, tümörün merkezi ya da çoğu (> % 66) bileşkenin < 1 cm üstünde ise Tip I; tümörün merkezi ya da çoğu (> % 66) bileşkenin 1 cm proksimali ve 2 cm distali arasında ise Tip II ve tümörün merkezi ya da çoğu (> % 66) bileşkenin > 2 cm altında ise Tip III olarak tanımlanmıştır. 2000 yılında bu sınıflamada değişiklik yapılmıştır **(128)**. Siewert Tip I tümörler, lezyonun merkezi bileşkenin 1 ile 5 cm üstünde yerleşen distal özofagus AK'larıdır. Siewert Tip II tümörler, lezyonun merkezi bileşkenin 1 cm üstünde ve 2 cm altında yerleşen kardiya tümörleridir. Siewert Tip III tümörler, lezyonun merkezi bileşkenin 2 ile 5 cm altında yerleşen subkardiyal tümörlerdir.

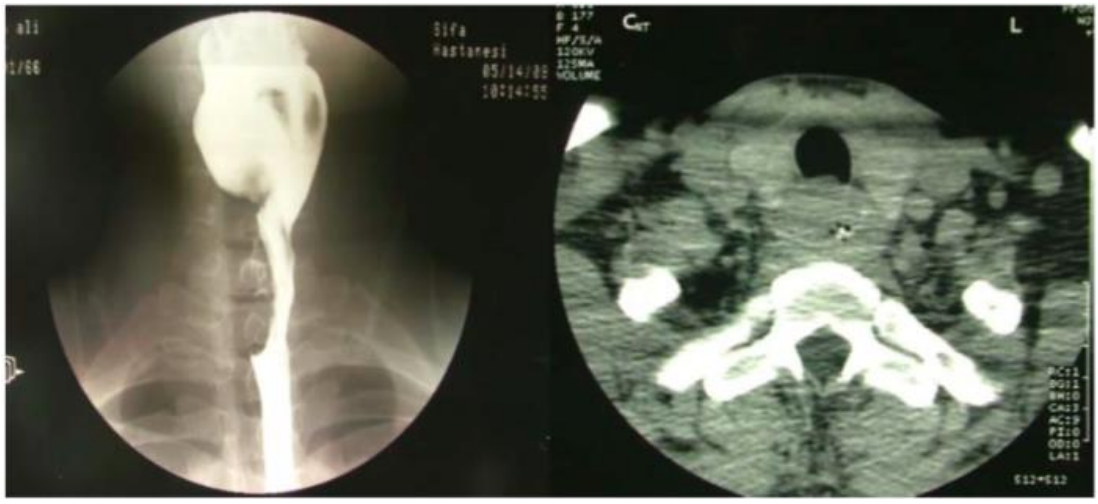
Sekizinci (8.) evrelemede, merkezleri 2 cm'e kadar proksimal midede bulunan bileşke tünörleri (Siewert Tip I ve II) özofagus AK'sı olarak evrelendirilir **(119)**. Merkezleri midede > 2 cm yerleşen bileşke tümörleri (Siewert Tip III) mide kanseri olarak evrelendirilir.

2.3.7 Tedavi

Lokorejyonel ÖK için cerrahi, tedavinin önemli bir bileşenidir. ÖK, geç tanı alması ve anatomik yerleşimi açısından küratif tedavisi zor ve tedavi sonrası sağkalımı düşük bir hastalıktır. Bu nedenle son yıllarda cerrahi tedaviye destek olarak neoadjuvan tedavi gündeme gelmiş ve sağkalıma olumlu katkısı görülmüştür. Bu gelişmeleri de göz önünde bulundurarak kliniğimizde hastalar multidisipliner bir konseyde medikal onkolog, radyasyon onkoloğu, radyolog ve patologlarla beraber değerlendirilerek tedavi stratejisine karar verilmektedir.

Cerrahi tipinin belirlenmesinde tümör yerleşimi ve buna bağlı olarak anastomozun yapılacağı konuma karar verilmesi önemli rol oynar **(129) (Şekil 2.3.7.1, Şekil 2.3.7.2, Şekil 2.3.7.3, Şekil 2.3.7.4, Şekil 2.3.7.5)**. Rezektabl ÖK'da özofajektomi için geliştirilen birçok cerrahi teknik mevcuttur. Literatürde özofajektominin yüksek volümlü merkezlerde deneyimli cerrahlar tarafından yapılması önerilmektedir **(130)**.

Ivor-Lewis özofajektomi (sağ torakotomi ve laparotomi) ve McKeown özofajektomi (sağ torakotomi, laparotomi ve servikal anastomoz) transtorasik özofajektomi için iki standart cerrahi prosedürdür **(131, 132)**. Ivor-Lewis özofajektomi transtorasik özofajektomi için daha sık kullanılan bir yöntem olup sağ torakotomi ve laparotomi ile azigos ven hizasında ya da üstünde üst torasik özofagogastrik anastomoz yapılır **(131)**. Çölyak ve sol gastrik lenf nodları diseke edilerek gastroepiploik ve sağ gastrik arterler korunur ve mide tüpleştirilerek mobilize edilir. Bu yöntem distal yerleşimli tümörler için daha uygunken, McKeown özofajektomi servikal anastomoz yapılması nedeniyle tüm seviyelerdeki tümörler için uygulanabilir **(132)**.



Şekil 2.3.7.1 Servikal özofagus yerleşimli ÖK (AÜTF Göğüs Cerrahisi Kliniği Arşivi'nden alınmıştır.)



Şekil 2.3.7.2 Hipofarinks karsinomu piyes görüntüsü (AÜTF Göğüs Cerrahisi Kliniği Arşivi'nden alınmıştır.)

Transhiatal özofajektomi (laparotomi ve servikal anastomoz), abdominal ve sol servikal kesiler ile uygulanır **(133)**. Mide mobilizasyonu Ivor-Lewis prosedüründeki gibi yapılır. Mide ile ilgili prosedür karın kesisinden tamamlanır ve tüpleştirilen mide posteriyor mediastenden çekilerek özofagogastrik anastomoz için servikal kesiden çıkarılır. Bu yöntem, trakeaya yapışık ve büyük boyutta özofagusun orta kısmına yerleşmiş tümörler dışında tüm lezyonlarda uygulanabilir. Kardiya veya orta ve distal özofagus AK'lı 220 hastayı içeren prospektif bir çalışmada transhiatal özofajektominin, en-bloc lenfadenektomi ile birlikte yapılan transtorasik özofajektomiye göre daha düşük postoperatif morbiditesi olduğu görülmüştür **(134)**. Literatürdeki büyük popülasyona dayalı bir çalışmaya baktığımızda transhiatal özofajektominin, postoperatif erken dönem sağkalımda transtorasik özofajektomiye göre daha avantajlı olduğu görüldü **(135)**. Ancak uzun dönem sağkalıma bakıldığında iki prosedür arasında farklılık saptanmamış olup transhiatal özofajektomide alt seviye lenf nodu diseksiyonu yapıldığından, onkolojik olarak daha az etkili olduğu düşünülmüştür. Transhiatal özofajektomi yapılan hastalarda cerrahi sonrası hayat kalitesi değerlendirildiğinde, transtorasik özofajektomi yapılan hastalara göre daha iyi olduğu görülmüş ancak transhiatal özofajektomide kanama komplikasyonu riski daha yüksek bulunmuştur **(136)**.

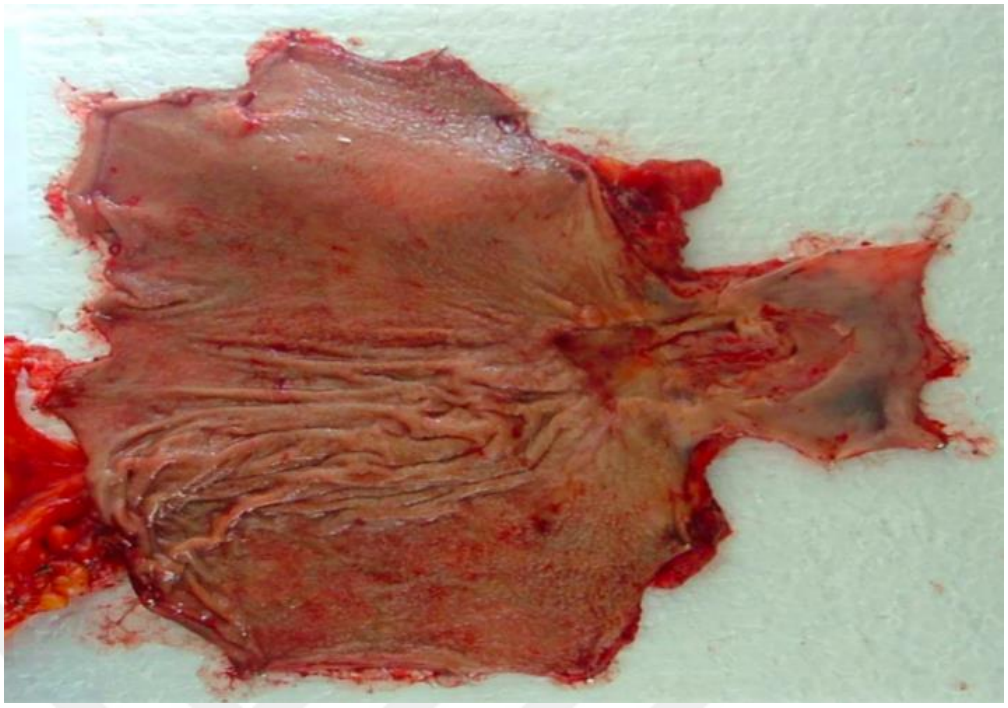
Sol transtorasik ve torakoabdominal özofajektomi, sekizinci interkostal aralıktan yapılan abdominal ve sol torasik insizyon ile uygulanır. Mide mobilizasyonu ve tüpleştirilmesi önceki prosedürlerdeki gibi yapılır ve özofajektomi sol torakotomiden gerçekleştirilir. Özofagogastrik anastomoz solda inferior pulmoner venin üzerinde gerçekleştirilir. Aortik arkın altından tünelize edilip, mide buradan mobilize edilirse anastomoz daha üst seviyeden yapılabilir. Bu yöntem distal özofagus tümörleri için kullanılır **(137)**.



Şekil 2.3.7.3 Orta özofagus yerleşimli ÖK piyes görüntüsü (AÜTF Göğüs Cerrahisi Kliniği Arşivi'nden alınmıştır.)



Şekil 2.3.7.4 Alt özofagus yerleşimli ÖK piyes görüntüsü (AÜTF Göğüs Cerrahisi Kliniği Arşivi'nden alınmıştır.)



Şekil 2.3.7.5 Özofagogastrik bileşke yerleşimli ÖK piyes görüntüsü (AÜTF Göğüs Cerrahisi Kliniği Arşivi'nden alınmıştır.)

Minimal invaziv özofajektomi; minimal invaziv Ivor-Lewis özofajektomi (laparoskopi ve sağ torakotomi) ve minimal invaziv McKeown özofajektomi (sağ torakoskopi, laparotomi/laparoskopi ve servikal anastomoz) prosedürlerini içerir. Minimal invaziv yöntemlerin son yıllarda gündeme gelmesinin nedeni postoperatif mortaliteyi azaltmak, hastanın iyileşme süresini kısaltmak ve uzun dönem sağkalımı artırmaktır. 104 hasta ile yapılan çok merkezli prospektif faz II bir çalışmaya bakıldığında, minimal invaziv Ivor-Lewis özofajektominin %2.1'lik oran ile düşük perioperatif mortalite göstererek daha güvenli ve uygulanabilir olduğu görülmüş ve iyi onkolojik sonuçlar elde edilmiştir **(138)**. 222 hasta içeren başka bir çalışmada ise minimal invaziv özofajektomi uygulanan hastaların mortalite oranının %1.4 ve ortalama hastanede kalış süresinin 7 gün olduğu görülmüş. Bu sonuçların açık prosedürlerden daha iyi olduğu görülmüş. Ancak bu çalışmadaki hastaların %62'sinin erken evre hastalık olduğu göz önünde bulundurulmalıdır **(139)**. Literatürde bu konudaki çalışmaların meta-analizlerindeki uzun dönemli sonuçlara bakıldığında, minimal invaziv özofajektomi yapılan hastaların 5 yıllık mortalitesi açık cerrahi yapılan hastalara göre % 18 daha düşük bulunmuş **(140)**. Laparoskopik

abdominal yaklaşım ile açık torakotomi birleştirilerek yapılan hibrid minimal invaziv özofajektomide postoperatif komplikasyon insidansı daha düşük bulunmuş, ancak 3 yıllık genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır **(141)**. Açık özofajektominin minimal invaziv yaklaşıma tercih edilmesi gereken durumlar vardır. Önceden geçirilmiş abdominal operasyon, büyük boyutlu lezyon varlığı, lenf nodu diseksiyonundaki olası zorluklar ve olası mide mobilizasyonuna engel olacak durumlarda açık prosedürler seçilmelidir. Minimal invaziv yöntemler hala gelişmekte olan cerrahi prosedürler olup zaman içinde açık cerrahiye tercih edilmesi ve daha yaygın bir şekilde uygulanması mümkün olacaktır. Özellikle ileri yaştaki ve komorbiditesi yüksek hastalarda tercih edilmesi avantajlı olabilir **(142, 143, 144)**.

Robotik minimal invaziv özofajektomi; dar alanda diseksiyonu kolaylaştıran, gerçekçi bir üç boyutlu görünüm sunan, yeni bir tekniktir; ancak pahalıdır ve daha uzun çalışma süresi gerektirir **(145)**. Robotik cerrahi ve konvansiyonel minimal invaziv cerrahiyi karşılaştıran bir çalışmada R0 rezeksiyon oranı, 30 ve 90 günlük mortalite, postoperatif komplikasyon ve hastanede kalış süresi olarak iki teknik arasında anlamlı bir fark bulunamamış **(145)**. 112 hasta ile yapılan randomize kontrollü çalışmada robotik cerrahi ile açık cerrahi karşılaştırıldığında postoperatif ve kardiyopulmoner komplikasyon oranının düştüğü, ağrının azaldığı, iyileşme sonrası fonksiyonların ve yaşam kalitesinin daha iyi olduğu görülmüş **(146)**. Ancak yeni ve geliştirilen bir cerrahi prosedür olduğu için ilerde yapılacak daha büyük çalışmalar ile uzun süre izlenen hastalar üzerindeki etkileri gözlemlenmelidir.

Anastomoz yerinin belirlenmesi ÖK'nın cerrahi tedavisinde önemli bi karardır. Servikal anastomozun en önemli avantajı daha kapsamlı bir rezeksiyon sağlamasıdır. Bunun yanında reflü riskinin düşük olması ve anastomoz kaçağı ile ilgili komplikasyonların daha iyi seyretmesi diğer avantajlarıdır. Torasik anastomozda ise kaçak insidansı, darlık gelişme riski ve sol rekürren sinir yaralanma oranı düşüktür. Prospektif randomize bir çalışmada her iki anastomoz şeklinin de standartlara uygun şekilde yapıldığında güvenli olduğu gösterilmiştir **(147)**. Özofagus rekonstrüksiyonu için midenin tüpleştirilmesi en sık tercih edilen yöntemdir **(148)**. Kolon interpozisyonu daha önce mide cerrahisi geçirmiş ya da kanlanmayı bozacak bir hastalığı olan hastalarda tercih edilir **(149)**.

Lenfadenektomi standart veya ekstended teknik ile yapılabilir. Çıkarılan lenf nodu sayısı özofajektomi sonrası sağkalımı etkileyen bir faktördür **(150, 151)**.

Cerrahi tekniklerin bu kadar gelişmesine rağmen ÖK, prognozu kötü bir hastalıktır. Bu nedenle son yıllarda multimodal tedaviler gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalarda multimodal tedavilerin sağkalım avantajı sağladığı görülmüştür **(152, 153, 154)**. Bu tedaviler için medikal onkolog, radyasyon onkoloğu ve cerrah beraber karar verir. Bu tedaviler lokorejyonel hastalıklarda neoadjuvan kemoterapi, neoadjuvan kemoradyoterapi, perioperatif kemoterapi, postoperatif kemoradyoterapi ve postoperatif kemoterapi şeklinde verilebilir. Tedavi seçiminde hücre tipi, tümörün evresi, hastanın yaşı ve komorbid hastalıkları önemlidir. YHK'da kT1b evresinde lenf nodu pozitif ise, kT2 evresinde lenf nodu negatifse ancak yüksek riskli lezyon varlığında (lenfovasküler invazyon (LVİ) varsa, tümör boyutu ≥ 3 cm, az diferansiye), kT1b ve kT2 evresinde lenf nodu pozitifse, kT3 ve kT4a evresinde ise lenf nodu pozitifliğine bakılmaksızın neoadjuvan kemoradyoterapi verilmesi kılavuz ve literatürlerde önerilir **(110)**. AK'da da aynı evrelerde neoadjuvan tedavi önerilirken, neoadjuvan kemoradyoterapi dışında perioperatif kemoterapi ve neoadjuvan kemoterapi de tedavi opsiyonu olarak önerilir. Tablo 2.3.7.1'de bu bahsedilen tedavi seçeneklerinin hangi hastalara nasıl uygulandığı kılavuz ve literatürlere bakarak özetlenmiştir.

Definitif kemoradyoterapi ise cerrahi yapılamayan ve cerrahi istemeyen hastalara verilmektedir **(155, 156, 157, 158) (Tablo 2.3.7.2, Tablo 2.3.7.3)**.

Tablo 2.3.7.1 Tedavi Seçimi

Histolojik Tip	Evre	Tedavi Şekli
YHK	pTis	Endoskopik yaklaşımlar veya Özofajektomi
	pT1a	Endoskopik yaklaşımlar veya Özofajektomi
	pT1b, N0	Özofajektomi
	kT1b – kT2, N0 (düşük riskli lezyon : < 3 cm, iyi diferansiye)	Özofajektomi (servikal özofagus yerleşimli olmayan)
	kT2, N0 (yüksek riskli lezyon : LVİ, ≥ 3 cm, az diferansiye) kT1b – kT2, N+ kT3 – kT4a, N0/+	Neoadjuvan kemoradyoterapi (servikal özofagus yerleşimli olmayan) veya Definitif kemoradyoterapi (servikal özofagus yerleşimli olan)
	kT4b	Definitif tedavi
AK	pTis	Endoskopik yaklaşımlar veya Özofajektomi
	pT1a	Endoskopik yaklaşımlar veya Özofajektomi
	Yüzeysel pT1b	Endoskopik yaklaşımlar veya Özofajektomi
	pT1b, N0	Özofajektomi
	kT1b – kT2, N0 (düşük riskli lezyon : < 3 cm, iyi diferansiye)	Özofajektomi
	kT2, N0 (yüksek riskli lezyon : LVİ, ≥ 3 cm, az diferansiye) kT1b – kT2, N+ kT3 – kT4a, N0/+	Neoadjuvan kemoradyoterapi (tercihen) veya Definitif kemoradyoterapi (sadece cerrahi istemeyen hastalarda) veya Perioperatif kemoterapi veya Neoadjuvan kemoterapi
	kT4b	Definitif tedavi

(LVİ:Lenfovasküler invazyon; YHK:Yassı hücreli karsinom; AK:Adenokarsinom)

Tablo 2.3.7.2 YHK'da neoadjuvan ve definitif tedavi sonrası hasta değerlendirilmesi

YHK	Tedavi Yanıtı Değerlendirmesi	Tedavi Yanıtı	Tedavi Sonrası Plan
Neoadjuvan KRT	PET BT Endoskopi ve biyopsi (Opsiyonel)	Hastalık bulgusu yok	Özofajektomi veya İzlem
		Persistan lokal hastalık	Özofajektomi (tercihen) veya Palyatif Tedavi
		Anrezektabl veya metastatik hastalık	Palyatif Tedavi
Definitif KRT	PET BT Endoskopi ve biyopsi (Opsiyonel)	Hastalık bulgusu yok	Özofajektomi veya İzlem
		Persistan lokal hastalık	Özofajektomi (tercihen) veya Palyatif Tedavi
		Yeni metastatik hastalık	Palyatif Tedavi

(YHK:Yassı hücreli karsinom; KRT:Kemoradyoterapi)

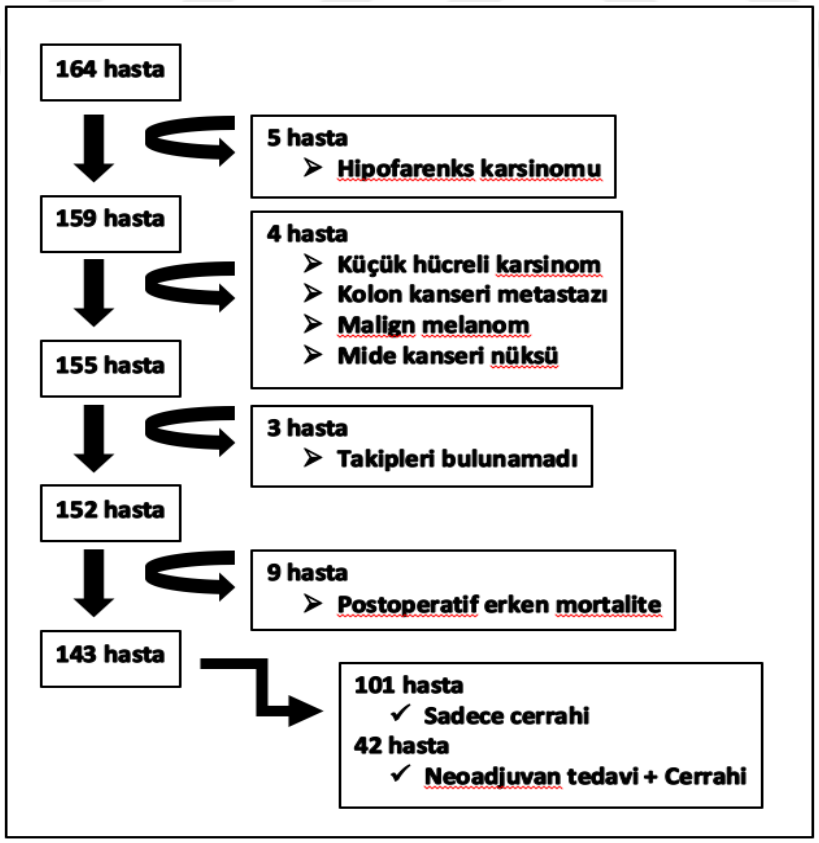
Tablo 2.3.7.3 AK'da neoadjuvan ve definitif tedavi sonrası hasta değerlendirilmesi

AK	Tedavi Yanıtı Değerlendirmesi	Tedavi Yanıtı	Tedavi Sonrası Plan
Neoadjuvan KRT	PET BT Endoskopi ve biyopsi (Opsiyonel)	Hastalık bulgusu yok	Özofajektomi (tercihen) veya İzlem
		Persistan lokal hastalık	Özofajektomi (tercihen) veya Palyatif Tedavi
		Anrezektabl veya Metastatik Hastalık	Palyatif Tedavi
Definitif KRT	PET BT Endoskopi ve biyopsi (Opsiyonel)	Hastalık bulgusu yok	İzlem
		Persistan lokal hastalık	Özofajektomi (tercihen) veya Palyatif Tedavi
		Yeni metastatik hastalık	Palyatif Tedavi

(AK:Adenokarsinom; KRT:Kemoradyoterapi)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2010 - Aralık 2019 tarihleri arasında ÖK nedeniyle opere edilen 164 hasta retrospektif olarak incelendi. 5 hasta hipofarinks karsinomu ve 4 hasta özofagusun nadir görülen maligniteleri (1 hasta küçük hücreli özofagus karsinomu, 1 hasta kolon kanseri metastazı, 1 hasta malign melanom ve 1 hasta mide kanseri nüksü) tanısı aldığı için çalışma dışı bırakıldı. 3 hasta tedavi sonrası takibe gelmediği için ve 9 hasta postoperatif erken mortalite (ameliyat sonrası 30 gün içerisinde ölenler veya ameliyat sonrası gelişen komplikasyonlar nedeniyle hastaneden taburcu edilemeyenler) nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi. Sonuçta çalışmaya dahil olan 143 hastanın 101'ine ilk basamakta cerrahi tedavi uygulanırken 42'sine neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi yapılmıştır. Neoadjuvan tedavi, hastaların 18'ine neoadjuvan kemoterapi, 24'üne ise neoadjuvan kemoradyoterapi şeklinde uygulanmıştır **(Şekil 3.1)**.



Şekil 3.1 Hasta Seçimi

Çalışma Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Hastalar için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) etik kurulundan onay alındı. Tüm hastalar nihai patoloji sonuçları baz alınarak UICC-AJCC 8. TNM evreleme sistemine göre yeniden evrelendirildi.

Preoperatif hazırlık

Preoperatif dönemde tüm hastalara fizik muayene yapıldıktan sonra iki yönlü akciğer grafisi, tam kan, biyokimya, kanama profili, viral markerlar bakıldı; kraniyal, boyun, toraks, abdomen BT ve komşu dokulara invazyon şüphesi var ise MRG ile değerlendirildi. Bu tetkiklerin ardından metastaz taraması ve klinik evreleme amacıyla tüm hastalara rutin olarak PET ve EUS incelemesi yapıldı. Endoskopi işlemi sırasında tümör seviyesi ve uzunluğu tespit edilerek tanısı olmayan olgularda histopatolojik tiplendirme yapabilmek için biyopsi alındı. Ek hastalığı olan olgularda gerekli ek incelemeler ve konsültasyonlar ile hastalar değerlendirildi.

Tedavi planlaması

Kliniğimizde uzun yıllardır, uzak metastaz saptanmayan ve klinik performansı uygun olan ÖK'li hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak cerrahi tedavi kullanımaktaydı. 2010 yılından itibaren ise neoadjuvan tedavi, tedavi seçenekleri arasında yerini almaya ve son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlandı.

Tüm hastalarda operasyon ve/veya neoadjuvan tedavi planı multidisipliner tümör konseyinde hastanın yaşı, komorbiditeleri, tümörün evresi, yerleşimi ve histopatolojik alt tipi göz önünde bulundurularak uygulandı. kT1 evresindeki hastalara lenf nodu pozitif ise, kT2 ve üzerindeki evrelerdeki hastalarda ise lenf nodu tutulumu olmasa dahi neoadjuvan tedavi planlandı. Histopatolojik olarak YHK tanısı olan hastalar neoadjuvan kemoradyoterapi, AK tanısı olan hastalar neoadjuvan kemoterapi programına alındı. Dış merkezde histopatolojik tanı konularak neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi uygulanan hastalar da opere edildi.

Neoadjuvan tedavi sonrası radyolojik yanıtı değerlendirmek için hastalar toraks, abdomen BT ve PET ile değerlendirildi. Uygun olan hastalara EUS yapıldı. Stabil hastalık saptanan veya tümörde regresyon izlenen hastalarda, neoadjuvan tedavinin tamamlanmasından sonraki 4- 6 hafta içinde cerrahi tedavi uygulandı.

Orta ve alt özofagus tümörleri için standart D2 diseksiyon ile Ivor-Lewis operasyonu; üst özofagus tümörleri için ise McKeown operasyonu tercih edildi. Hastanın ve tümörün uygun olduğu olgularda minimal invaziv torakoskopik ve/veya laparoskopik özofajektomi uygulandı.

Postoperatif erken dönem

Hastalara profilaktik olarak rutin ikili antibiyoterapi (seftriakson, metronidazol) operasyondan hemen önce yapıldı ve postoperatif 3 gün boyunca verildi. Postoperatif dönemde yoğun bakımda takip edilen hastalar yedi gün süre ile oral alımı kapalı şekilde izlendi. Bu dönemde hastalar santral total parenteral nutrisyon ile beslendi. Operasyon sırasında hastalara takılmış olan nazogastrik sonda gastrik drenaj amacı ile kullanıldı. Ek sorun saptanmayan hastalara yedinci günde oral olarak verilen dilüe edilmiş iki bardak metilen mavisi ile kaçak kontrolü yapıldı. Kaçak saptanmayan hastalarda oral opaklı toraks BT ile ikinci kez kaçak kontrolü yapıldı. Her iki yöntem ile de kaçak izlenmeyen hastaların nazogastrik sondası çekildi ve sulu gıda ile beslenmeye başlandı. Oral alım ardından da ek sorun gelişmeyen hastaların göğüs tüpü de çekildi. Oral beslenme sonucunda hastaların oral alımı, beslenme düzenine uyumu ve enfeksiyon durumu gözlendikten sonra nutrisyon ile ilgili gerekli kaloriyi alacak şekilde öğün sayısı ve yemek miktarı belirlendi ve hastalar taburcu edildi.

Preoperatif dönemde tümör yükü fazla olan ve neoadjuvan tedaviye iyi yanıt veren 4 hastaya konsolidasyon amacıyla adjuvan KT verildi.

Neoadjuvan tedaviye yanıt değerlendirmesi

Neoadjuvan tedavi alan hastalarda patolojik tam yanıt değerlendirmesi Becker'ın 2003 yılında yayınladığı tümör regresyon derecelendirmesine (TRD) göre yapıldı **(Tablo 3.1)**. Bu sistem tümör yatağındaki canlı tümör dokusunun yüzdesine dayanır ve 4 dereceye ayrılır. TRD 1a rezidüel tümör dokusu kalmaksızın tam tümör regresyonu, TRD 1b tümör yatağında ≤ %10 oranında rezidüel tümör hücresi izlenmesi (subtotal tümör regresyonu), TRD 2 %10-50 oranında rezidüel tümör hücresi izlenmesi (parsiyel regresyon) ve TRD 3 ≥ %50 oranında rezidüel tümör hücresi izlenmesi şeklinde sınıflandırılır.

Tablo 3.1 Becker'ın Tümör Regresyon Derecelendirmesi

Becker'ın Tümör Regresyon Derecelendirmesi	Tümör Yatağında İzlenen Tümör Doku Oranı	
TRD 1a	Rezidüel tümör dokusu yok	Tam tümör regresyonu
TRD 1b	≤ %10	Subtotal tümör regresyonu
TRD 2	%10-50	Parsiyel tümör regresyonu
TRD 3	≥ %50	Tümör regresyonu yok

Postoperatif takip programı

Hastalar operasyon sonrası birinci ayda ve sonrasında ilk iki yıl için 3 ayda bir, iki yıldan sonraki dönemde ise 6 ayda bir periyodik aralıklarla kontrole çağrıldı. Hastalara tüm kontrollerinde rutin iki yönlü akciğer grafisi çekildi ve tam kan, biyokimya çalışıldı. Nüks şüphesi olmayan ve asemptomatik olan hastalar 6 aylık aralar ile toraks, abdomen BT ve/veya PET/BT ile takip edildi. Takiplerde disfaji gelişmesi durumunda ya da radyolojik olarak nüks şüphesi olması durumunda endoskopi yapılarak anastomoz hattı değerlendirildi, biyopsi alındı ve anastomoz hattında benign darlık izlenirse dilatasyon yapıldı.

İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi SPSS for Windows 20.0 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenler, gruplar arasında Student's t testi ile incelendi. Katagorik verilerin değerlendirilmesi Ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testi ile, sağkalım değerlendirmesi ise Kaplan-Meier analizi ve Log Rank testi ile gerçekleştirildi. İstatistiksel analizlerde $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Ortak değişkenlerin karıştırıcı etkilerinin iki çalışma grubu arasında (tek başına cerrahiye karşı neoadjuvan tedavi) değerlendirilen sonuçlar üzerindeki etkisini önlemek ve karşılaştırılabilir gruplar oluşturmak için eğilim skoru eşleştirmesi (propensity score matching) yapıldı. Öncelikle, mevcut hastaya ve prognozu etkileyebilecek tedavi ile ilgili özelliklere (yaş, cinsiyet, histolojik tip, klinik evre) dayalı lojistik regresyon kullanılarak her hasta için bir eğilim skoru hesaplandı. Daha sonra, 0.054 hassasiyet ile en yakın komşu eğilim skoru eşleştirmesi yapıldı. Böylece

1:1 eşlenen hastalar ile 42 hasta içeren neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi yapılan bir hasta grubu ve karşılığında 101 hasta içinden eşlenen 42 hastayı içeren sadece cerrahi yapılan bir hasta grubu oluşturuldu. Bu eşlenmiş 2 grup arasında da karşılaştırmalı analizler yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 143 hastanın 59'u (%41.3) kadın, 84'ü (%58.7) erkek iken yaş ortalaması 58.8 (26-87) idi.

Histolopatolojik tip açısından analiz ettiğimizde hastaların 94'ünün (%65.7) YHK, 49'unun (%34.3) AK olduğu görüldü.

143 hastanın klinik TNM evre dağılımı analizi yapıldığında; 11 hasta (%7.7) T1, 40 hasta (%28) T2, 79 hasta (%55.2) T3, 13 hasta (%9.1) T4a iken, 25 hasta (%17.5) N0, 72 hasta (%50.3) N1, 43 hasta (%30.1) N2, 3 hasta (%2.1) N3 idi. Bu bilgiler ile 8 hasta (%5.6) evre I; 34 hasta (%23.8) evre II (YHK); 3 hasta (%2.1) evre IIA (AK), 1 hasta (%0.6) evre IIB (AK); 70 hasta (%49) evre III; 27 hasta (%18.9) evre IVA idi.

Hastaların 42'si (%29.4) neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi sonrası opere edilirken 101'i (%70.6) neoadjuvan tedavi verilmeden opere edildi.

87 hastaya (%60.8) Ivor-Lewis ile intratorasik anastomoz, 23 hastaya (%16.1) sol torakofrenotomi ile intratorasik anastomoz, 33 hastaya (%23.1) McKeown ile servikal anastomoz yapıldı. Hastaların ortalama postoperatif yatış süresi 16.6 gün (8-71 gün, ± 9.8) idi. Tablo 4.1'de hastaların demografik özellikleri özetlenmiştir.

Cerrahi tedavi sonrası elde edilen patolojik evre dağılımına bakıldığında patolojik T (pT) için; 21 hasta (%14.6) T0, 1 hasta (%0.8) Tis, 4 hasta (%2.8) T1a, 9 hasta (%6.3) T1b, 20 hasta (%14) T2, 83 hasta (%58) T3, 5 hasta (%3.5) T4a idi. Patolojik N (pN) için 88 hasta (%61.5) N0, 29 hasta (%20.3) N1, 17 hasta (%11.9) N2, 9 hasta (%6.3) N3 idi. Patolojik evre (pE) için 22 hasta (%15.4) evre 0, 3 hasta (%2.1) evre IA, 13 hasta (%9.1) evre IB, 2 hasta (%1.4) evre IC (AK), 29 hasta (%20.3) evre IIA, 20 hasta (%14) evre IIB, 6 hasta (%4.2) evre IIIA, 38 hasta (%26.6) evre IIIB, 10 hasta (%7) evre IVA idi. Histolojik grade için 9 hasta (%13.3) grade 1, 59 hasta (%41.3) grade 2, 26 hasta (%18.2) grade 3, 39 hasta (%27.3) belirlenememiş grade idi.

Neoadjuvan tedavi alan 42 hastanın cerrahi sonrası patolojik evreleri değerlendirildiğinde ypT için 21 hasta (%50) T0, 5 hasta (%11.9) T1, 4 hasta (%9.5) T2, 11 hasta (%26.2) T3, 1 hasta (%2.4) T4 idi. ypN için 34 hasta (%81) N0, 5 hasta (%12) N1, 2 (%4.7) hasta N2, 1 (%2.3) tanesi N3 idi. ypE için 28 hasta (%66.7) evre I, 5 hasta (%11.9) evre II, 2 hasta (%4.8) evre IIIA, 6 hasta (%14.3) evre IIIB, 1 hasta (%2.4) evre IV idi.

Neoadjuvan tedavi alan 42 hastanın tümör yanıt oranlarını tümör regresyon derecesi (TRD) sınıflamasına göre analiz ettiğimizde 21 hasta (%50) grade IA, 6 hasta (%14.3) grade IB, 4 hasta (%9.5) grade II, 11 hasta (%26.2) grade III idi.

Hastalardaki tümör lokalizasyonlarını AJCC tarafından yapılan 8. TNM Evrelemesi'ndeki lokalizasyon kriterlerine göre analiz ettiğimizde 7'si (%4.9) üst özofagus, 35'i (%24.5) orta özofagus ve 101'i (%70.6) alt özofagus yerleşimli tümöre sahip idi.

Ortalama tümör uzunluğu 52.1 mm (10-130 mm, ± 21.9) idi. Tümöre en yakın olan kısımdan ölçülen ortalama cerrahi sınır 33.7 mm (0-85 mm, ± 20.6) idi. Altı hastada (%4.2) cerrahi sınır pozitifliği izlendi. Bu hastaların tamamı neoadjuvan tedavi almayan hasta grubundan idi.

Ortalama tümör SUVmax değeri 14.3 (2.4-30, ± 6.7) idi.

Operasyonda çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı 13.5 (1-47, ± 8.9) idi. Neoadjuvan tedavi almayan hastalardan çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı 15 , neoadjuvan tedavi alan hastalardan çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı 10 idi ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.002).

Çalışmamıza dahil olan 143 hastanın 49'unun (%34.2) adjuvan tedavi verilerine ulaşılamadı. Kalan 94 hastanın 54'ü (%57.4) adjuvan tedavi almadı; 15'i (%16) adjuvan KT, 5'i (%5.3) RT, 20'si (%21.3) KRT aldı.

Klinik takiplerde 143 hastanın 54'ünde (%37.8) nüks izlendi. Nüks gelişen 54 hastanın 21'inde lokal nüks, 25'inde uzak nüks, 8'inde lokal ve uzak nüks, vardı. Neoadjuvan tedavi alan 42 hastanın 17'sinde (%40.4) nüks izlendi. Nüks gelişen 17 hastanın 3'ünde lokal ve uzak nüks, 8'inde lokal nüks ve 6'sında uzak nüks izlendi **(Tablo 4.1)**.

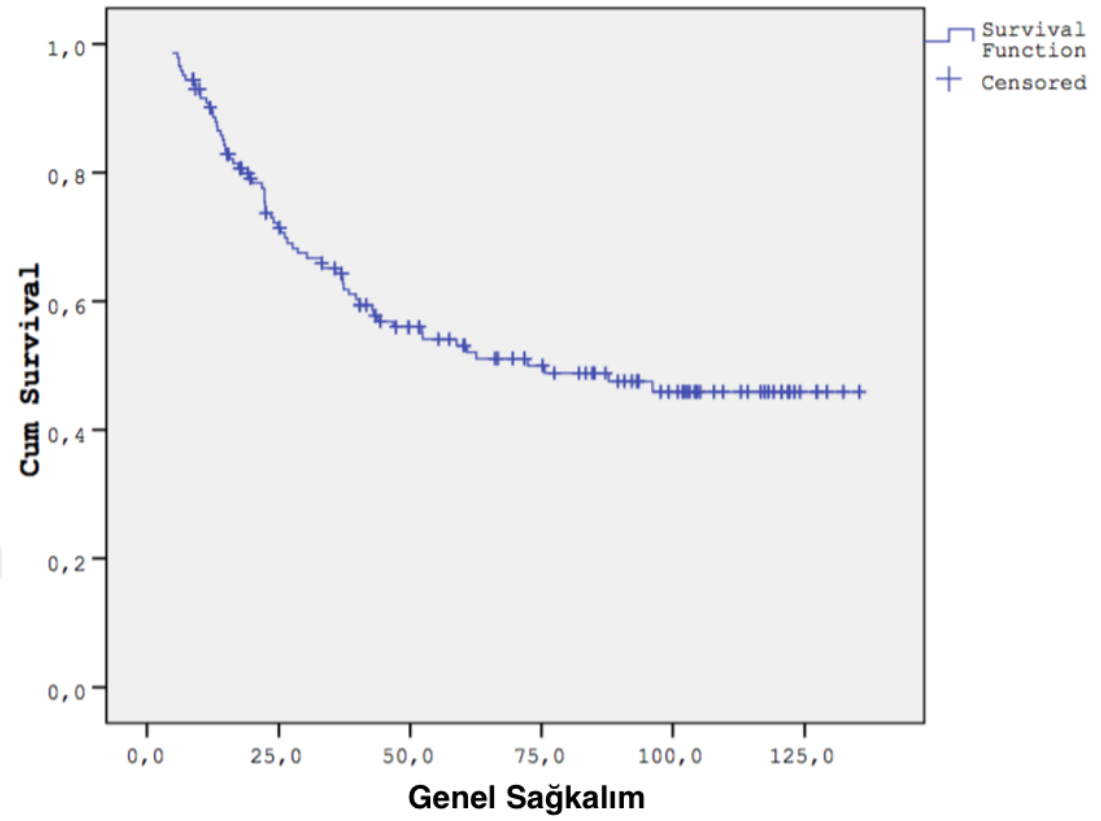
Tablo 4.1 Hastaların Demografik Özellikleri

Karakteristik Özellikler	n = 143
Yaş	58.8 (26-87, ± 11.5)
Cinsiyet	
Kadın	59 (%41.3)
Erkek	84 (%58.7)
kT	
T1	11 (%7.7)
T2	40 (%28)
T3	79 (%55.2)
T4a	13 (%9.1)
kN	
N0	25 (%17.5)
N1	72 (%50.3)
N2	43 (%30.1)
N3	3 (%2.1)
kE	
Evre I	8 (%5.6)
Evre II (YHK)	34 (%23.8)
Evre IIA (AK)	3 (%2.1)
Evre IIB (AK)	1 (%0.6)
Evre III	70 (%49)
Evre IVA	27 (%18.9)
Tedavi Şekli	
Cerrahi	101 (%70.6)
Neoadjuvan KT/KRT + Cerrahi	42 (%29.4)
Operasyon Şekli	
Ivor-Lewis	87 (%60.8)
Sol torakofrenotomi	23 (%16.1)
McKeown	33 (%23.1)
Anastomoz Lokalizasyonu	
İntratorasik	110 (%76.9)
Servikal	33 (%23.1)
Postoperatif Yatış Süresi (gün)	16.6 (8-71, +/- 9.8)
Histolojik Tip	
YHK	94 (%65.7)
AK	49 (%34.3)
pT	
T0	21 hasta (%14.6)
Tis	1 (%0.8)
T1a	4 (%2.8)
T1b	9 (%6.3)
T2	20 (%14)
T3	83 (%58)
T4a	5 (%3.5)

pN	
N0	88 (%61.5)
N1	29 (%20.3)
N2	17 (%11.9)
N3	9 (%6.3)
pE	
Evre 0	22 (%15.4)
Evre IA	3 (%2.1)
Evre IB	13 (%9.1)
Evre IC (AK)	2 (%1.4)
Evre IIA	29 (%20.3)
Evre IIB	20 (%14)
Evre IIIA	6 (%4.2)
Evre IIIB	38 (%26.6)
Evre IVA	10 hasta (%7)
Histolojik Grade	
Grade X	39 (%27.3)
Grade 1	19 (%13.3)
Grade 2	59 (%41.3)
Grade 3	26 (%18.2)
Tümör Lokalizasyonu	
Üst	7 (%4.9)
Orta	35 (%24.5)
Alt	101(%70.6)
Tümör Uzunluğu (Ortalama) (mm)	52.1 (10-130, +/- 21.9)
Cerrahi Sınır (Ortalama) (mm)	33.7 (0-85, +/- 20.6)
Tümör SUVmax Değeri (Ortalama)	14.3 (2.4-30, +/- 6.7)
Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı (Ortalama)	13.5 (1-47, +/- 8.9)

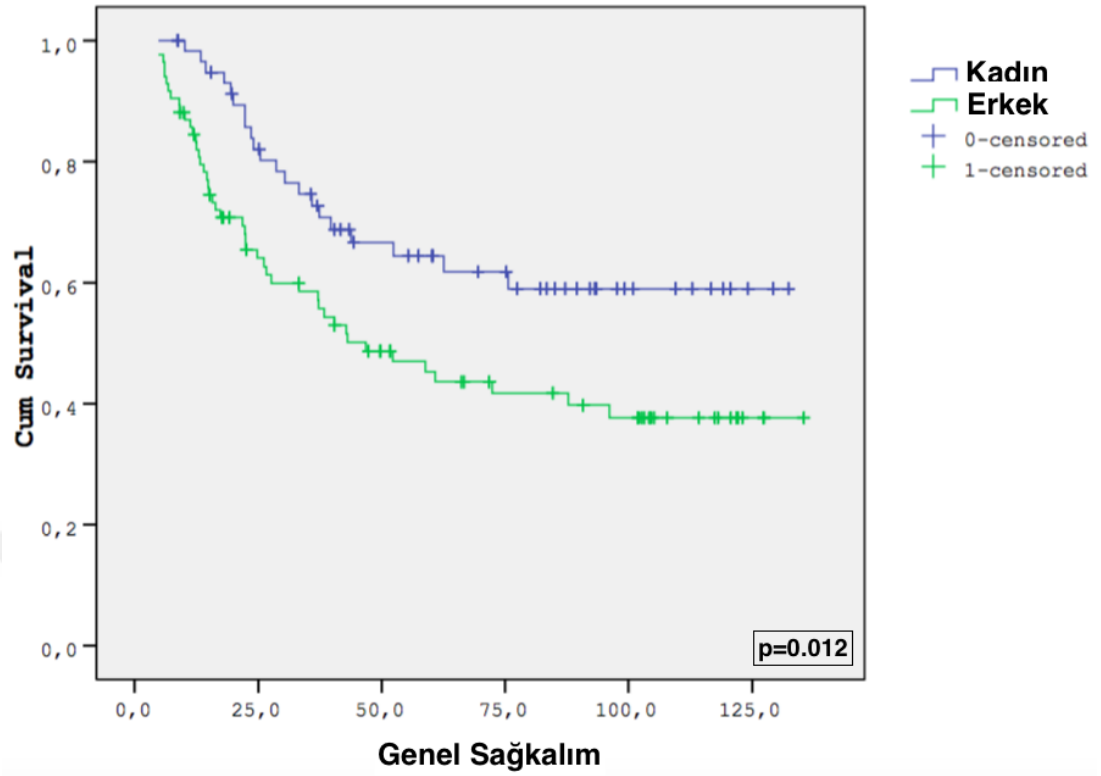
(YHK:Yassı hücreli karsinom; AK:Adenokarsinom; KT:Kemoterapi; KRT:Kemoradyoterapi; kT:Klinik T; kN:Klinik N; kE:Klinik Evre; pT:Patolojik T; pN:Patolojik N; pE:Patolojik E)

Çalışmamıza dahil olan 143 hastanın 5 yıllık genel sağkalım oranı %53.1 idi **(Şekil 4.1)**.



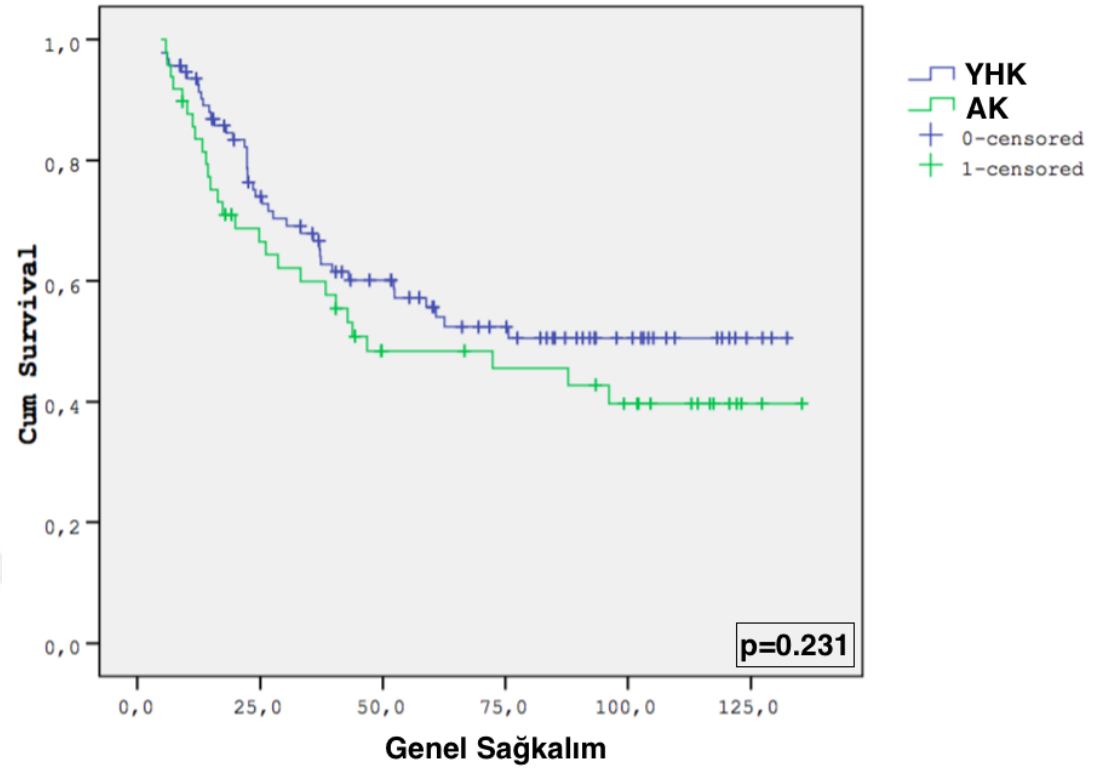
Şekil 4.1 143 hastanın genel sağkalım eğrisi

Cinsiyetin sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde kadın hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %64.4 iken erkek hastaların %45.3 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.012) **(Şekil 4.2)**.



Şekil 4.2 Cinsiyete göre genel sağkalım eğrisi

Histopatolojik tanının sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde YHK tanılı hastalarda 5 yıllık genel sağkalım oranı %55.7 iken AK tanılı hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %48.4 idi. YHK olan hastaların 5 yıllık sağkalımı daha iyi olmak ile birlikte aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p=0.231) **(Şekil 4.3)**.

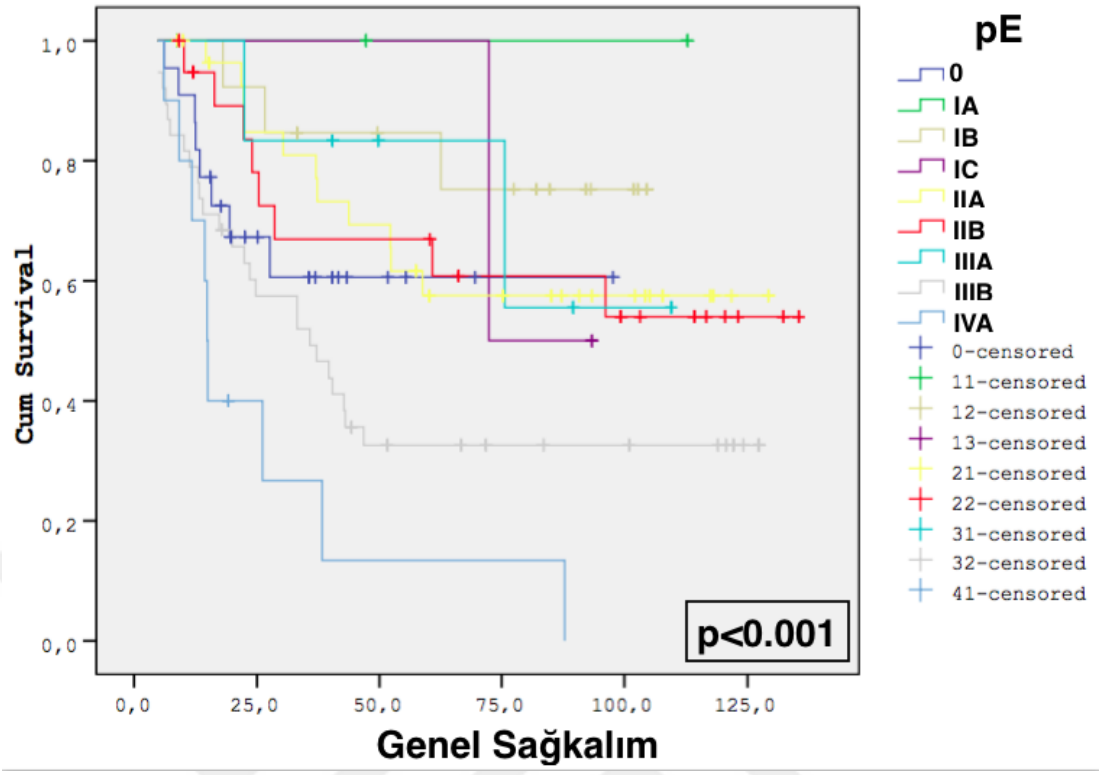


Şekil 4.3 Histolojik tipe göre genel sağkalım eğrisi

(YHK:Yassı hücreli karsinom; AK:Adenokarsinom)

Hastalar arasında tümör lokasyonuna göre sağkalım açısından anlamlı fark izlenmedi (p=0.315).

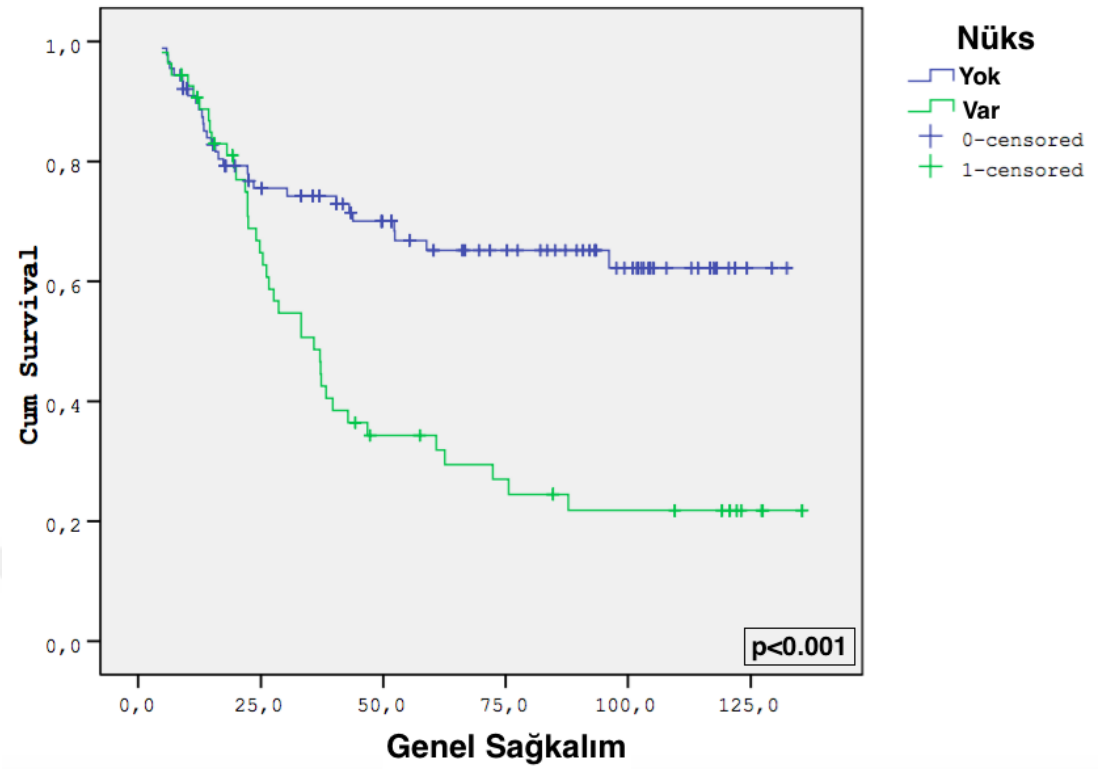
Patolojik evreler ile sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında evrelere göre sağkalım istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıydı (p<0.001) **(Şekil 4.4)**.



Şekil 4.4 Patolojik evreye göre genel sağkalım eğrisi

(pE:Patolojik evre)

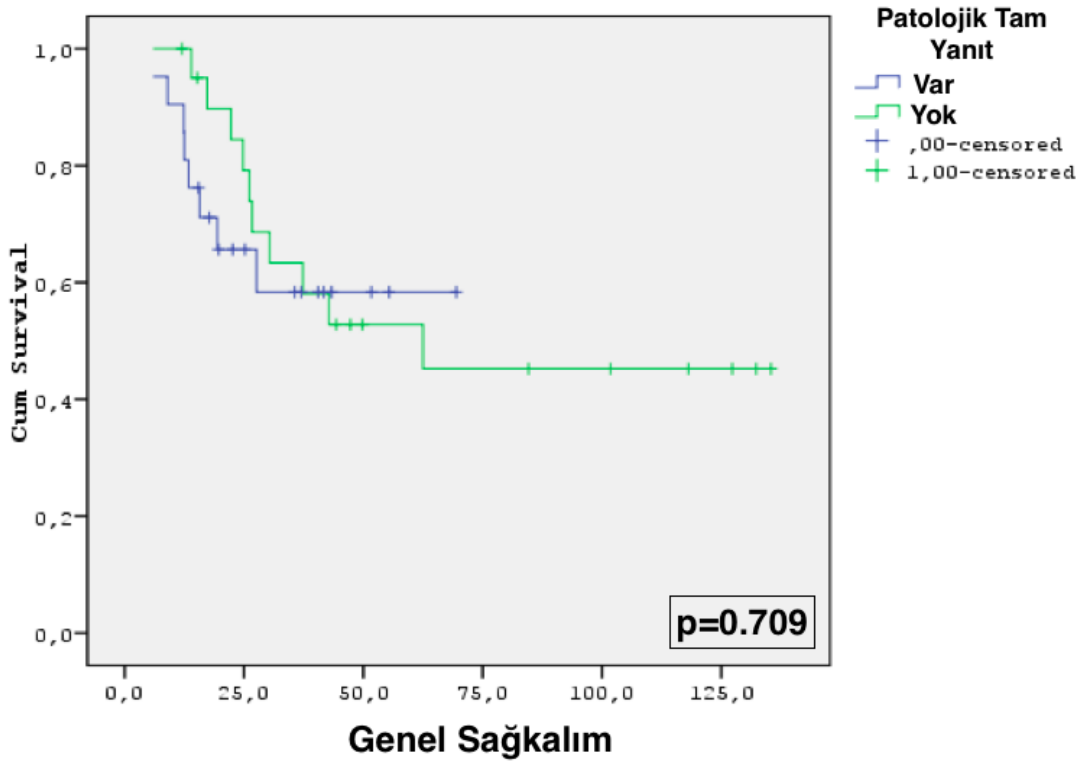
Nüks gelişiminin sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde beklendiği gibi nüks gelişen hastalarda 5 yıllık genel sağkalım oranı %34.3 iken nüks görülmeyen hastalarda bu oran %65.2 idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$) **(Şekil 4.5)**.



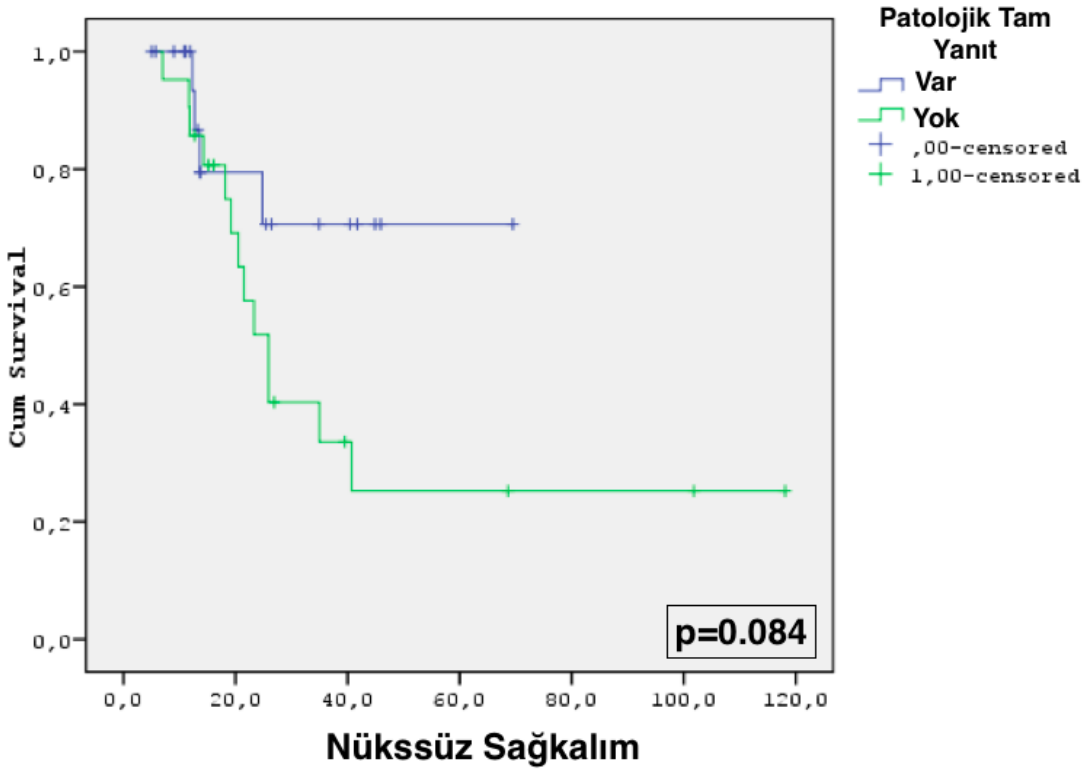
Şekil 4.5 Nüks durumuna göre genel sağkalım eğrisi

Neoadjuvan tedavi alan hastalar tümör regresyon derecesine göre gruplandırıldığında, TRD grupları arasında sırasıyla genel sağkalım ve nükssüz sağkalım açısından anlamlı farklılık izlenmedi (p=0.927, p=0.118). Neoadjuvan tedavi ile patolojik tam yanıta ulaşılan hastalar ayrıca değerlendirildiğinde hastaların %50'sinde patolojik tam yanıt olduğu, bu hastalarda 5 yıllık genel sağkalım %58.3 iken tam yanıt izlenmeyen hastalarda 5 yıllık sağkalımının %52.8 olduğu görüldü. Patolojik tam yanıt izlenen hastalarda genel sağkalım daha iyi olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.709) (**Şekil 4.6**).

Neoadjuvan tedaviye yanıt durumunun nükssüz sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde patolojik tam yanıt izlenen hastaların 5 yıllık nükssüz sağkalımı %70 iken tam yanıt izlenmeyen hastaların %25.2 idi ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.084) **(Şekil 4.7)**.



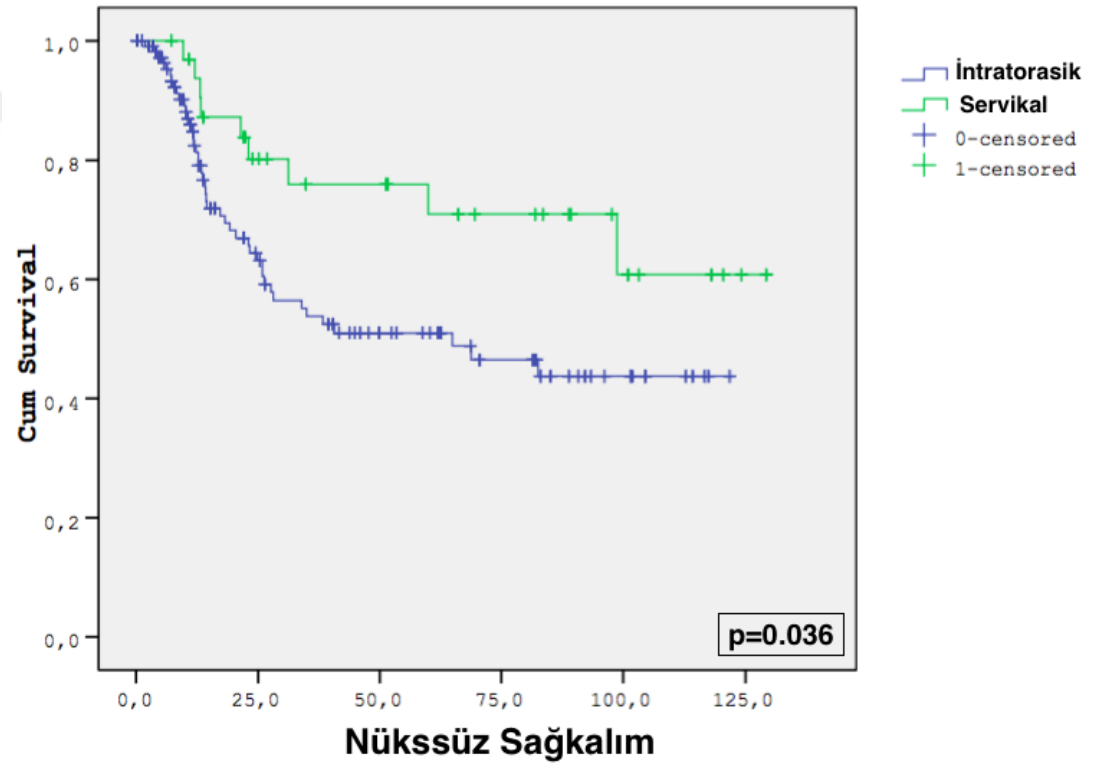
Şekil 4.6 Patolojik tam yanıta göre genel sağkalım eğrisi



Şekil 4.7 Patolojik tam yanıta göre nükssüz sağkalım eğrisi

Neoadjuvan tedavi alan hastaların hücre tipi açısından analizine baktığımızda genel sağkalım ve nükssüz sağkalım için anlamlı farklılık izlenmedi (p=0.924, p=0.437).

Servikal anastomoz yapılan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım oranı %65.7 iken intratorasik anastomoz yapılan hastalarda %49 idi (p=0.066). Servikal anastomoz yapılan hastalarda 5 yıllık nükssüz sağkalım oranı %70 iken intratorasik anastomoz yapılan hastalarda %51 idi ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.036) **(Şekil 4.8)**.



Şekil 4.8 Anastomoz lokalizasyonuna göre nükssüz sağkalım eğrisi

Neoadjuvan tedavinin genel sağkalım üzerine etkisinin sağlıklı değerlendirilebilmesi için yaş, cinsiyet, klinik evre (kE) ve hücre tipi gibi prognoz üzerine etkili olabilecek faktörlerin gruplara eşit dağılımını sağlamak amacıyla yapılan eğilim skoru eşleştirmesi sonucunda 42 neoadjuvan tedavi alan hasta ile 0.054 hassasiyetle 42 neoadjuvan tedavi almayan hasta eşleştirildi **(Tablo 4.2)**.

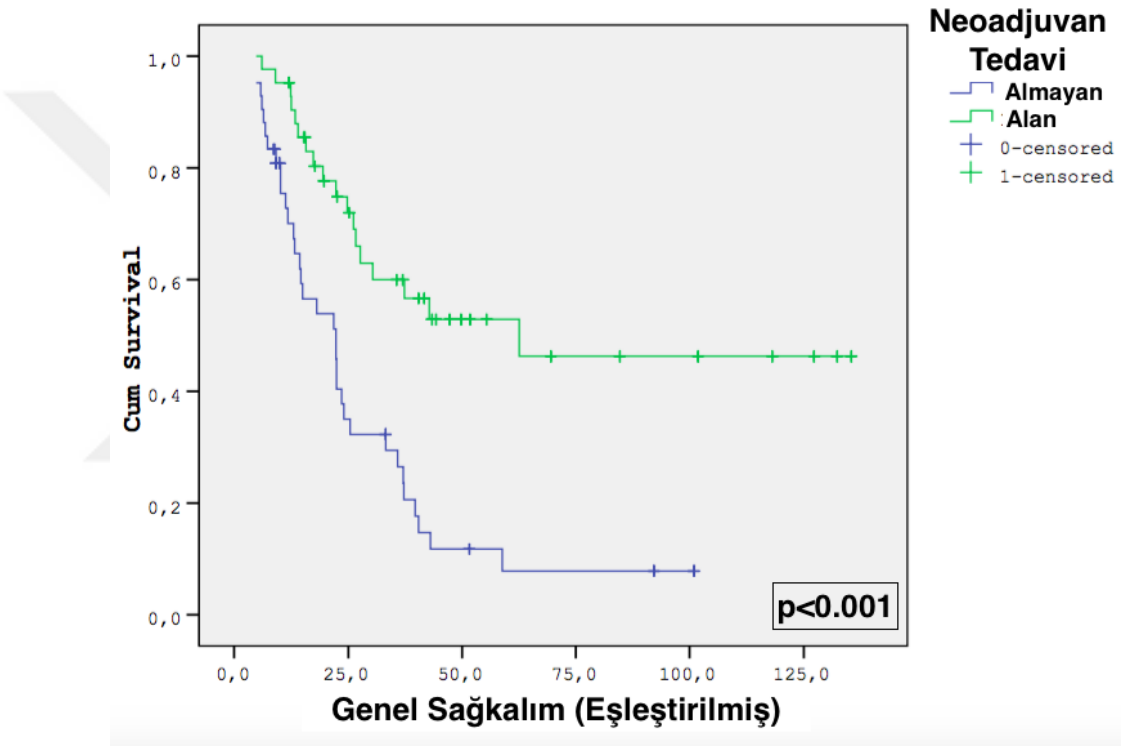
Tablo 4.2 Eşleştirme öncesi ve sonrası hasta grupları arasında hasta özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Sadece Cerrahi		Neoadjuvan KT/KRT Sonrası Cerrahi (n=42)	p değeri	
	Eşlenmemiş (n=101)	Eşlenmiş (n=42)		Eşlenmemiş	Eşlenmiş
Yaş	59.1±12.2 60.0 (26.0-87.0)	59.2±13.1 59.0(26.0-87.0)	58.1±9.4 60.0(26.0-87.0)	0.613	0.642
Cinsiyet				0.902	0.362
Kadın	42 (%41.6)	13 (%31)	17 (%40.5)		
Erkek	59 (%58.4)	29 (%69)	25 (%59.5)		
kE				0.562	0.691
Evre I	6 (%5.9)	2 (%4.8)	2 (%4.8)		
Evre II (YHK)	24 (%23.8)	12 (%28.6)	10 (%23.8)		
Evre IIA (AK)	3 (%3)	1 (%2.4)	-		
Evre IIB (AK)	1 (%1)	-	-		
Evre III	49 (%48.5)	18 (%42.8)	21 (%50)		
Evre IVA	18 (%17.8)	9 (%21.4)	9 (%21.4)		
Histolojik Tip				0.089	0.620
YHK	62 (%61.4)	30 (%71.4)	32 (%76.2)		
AK	39 (%38.6)	12 (%28.6)	10 (%23.8)		
Tümör Lokalizasyonu				0.759	0.924
Üst	5 (%5)	2 (%4.8)	2 (%4.8)		
Orta	23 (%22.7)	10 (%23.8)	12 (%28.5)		
Alt	73 (%72.3)	30 (%71.4)	28 (%66.7)		
pE				<0.001	<0.001
Evre 0	1 (%1)	-	21 (%50)		
Evre IA	2 (%2)	1 (%2.4)	1 (%2.4)		
Evre IB	9 (%8.9)	3 (%7.1)	4 (%9.5)		
Evre IC (AK)	2 (%2)	-	-		
Evre IIA	24 (%23.7)	7 (%16.7)	5 (%11.9)		
Evre IIB	17 (%16.8)	5 (%11.9)	3 (%7.1)		
Evre IIIA	5 (%5)	1 (%2.4)	1 (%2.4)		
Evre IIIB	32 (%31.7)	20 (%47.6)	6 (%14.3)		
Evre IVA	9 (%8.9)	5 (%11.9)	1 (%2.4)		
Histolojik Grade				<0.001	<0.001
Grade X	14 (%13.9)	5 (%11.9)	25 (%59.5)		
Grade 1	17 (%16.8)	12 (%28.6)	2 (%4.8)		
Grade 2	51 (%50.5)	15 (%35.7)	8 (%19)		
Grade 3	19 (%18.8)	10 (%23.8)	7 (%16.7)		
Anastomoz Lokalizasyonu				0.241	0.192
İntratorasik	75 (%74.3)	30 (%71.4)	35 (%83.3)		
Servikal	26 (%25.7)	12 (%28.6)	7 (%26.7)		
Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı (Ortalama)	15.04±9.1 13.0(2.0-47.0)	15.21±10 13.0(2.0-47.0)	10±7.3 8.0(1.0–35.0)	<0.001	0.006

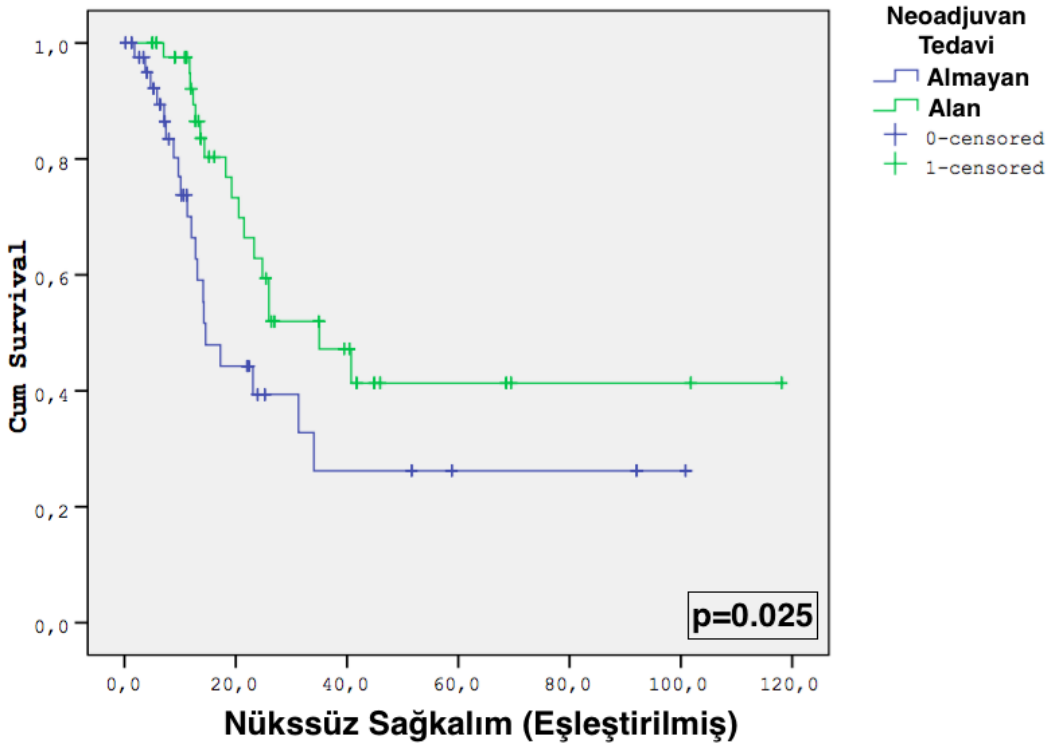
(YHK:Yassı hücreli karsinom; AK:Adenokarsinom; KT:Kemoterapi; KRT:Kemoradyoterapi; kE:Klinik Evre; pE:Patolojik E)

Eşleştirme sonrası yapılan sağkalım analizinde neoadjuvan tedavi almayan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım oranı %8 iken (medyan 22,3 ay) neoadjuvan tedavi alanlarda bu oran % 52.9 idi (medyan 62,5 ay) ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (p<0.001) **(Şekil 4.9)**.

Neoadjuvan tedavi almayan hastaların 5 yıllık nükssüz sağkalım oranı %26.2 iken (medyan 14,5 ay), Neoadjuvan tedavi alan hastalarda bu oran % 41.3 (medyan 35 ay) idi. İki grup arasındaki nükssüz sağkalım farkının da istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi (p=0.025) **(Şekil 4.10)**.



Şekil 4.9 Eşleştirme sonrası neoadjuvan tedavi durumuna göre genel sağkalım eğrisi



Şekil 4.10 Eşleştirme sonrası neoadjuvan tedavi durumuna göre nükssüz sağkalım eğrisi

5. TARTIŞMA

Özofagus ve özofagogastrik bileşkeden köken alan üst gastrointestinal sistem (GİS) kanserleri, özellikle az ve orta gelişmiş ülkelerde büyük bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır **(26)**. Güncel verilere göre, özofagus kanseri tüm dünyada en sık yedinci kanser iken, kanser nedenli ölümlerde altıncı sırada yer almaktadır **(29, 30)**. Ülkemizde 2016 yılına ait nüfus tabanlı kanser kayıt verileri incelendiğinde, GİS tümörleri içinde özofagus kanserleri erkeklerde altıncı, kadınlarda yedinci sırada yer almaktadır **(33).**

Yassı hücreli karsinom ve adenokarsinom, özofagusun en sık görülen tümörleridir. Bu iki histolojik tip, patofizyolojileri ve yerleşimleri açısından farklılık gösterdiği gibi YHK gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülürken AK gelişmiş ülkelerde daha sıktır **(159).** Lokorejyonel özofagus kanseri için tedavinin ana bileşeni cerrahidir. Özofagus kanseri geç tanı alması ve anatomik yerleşimi açısından küratif tedavisi zor ve tedavi sonrası sağkalımı düşük bir hastalıktır. Bu nedenle son yıllarda cerrahi tedaviye destek olarak neoadjuvan tedavi gündeme gelmiş ve sağkalıma olumlu katkısı görülmüştür. Bu çalışma ile son on yılda özofagus kanseri nedeniyle kliniğimizde opere olan hastaları retrospektif olarak değerlendirip neoadjuvan tedavinin hastalarımızın prognozu üzerindeki etkilerini inceledik.

ÖK tüm dünyada erkeklerde daha sık görülürken; prevalansının yüksek olduğu Çin, Japonya, Singapur gibi bölgelerde kadın ve erkeklerin eşit etkilendiği bildirilmiştir **(160)**. Çalışmamıza alınan 143 hastanın 59'u (%41.3) kadın, 84'ü (%58.7) erkek idi. Literatürle uyumlu olarak hasta popülasyonumuzda erkek cinsiyet hakimiyeti mevcuttur.

Yaş ilerledikçe ÖK görülme sıklığı artar ve 70 yaşında pik yapar. Çalışmalarda ÖK hastalarının %80'i 50 yaş üzerinde bildirilmiştir **(161)**. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 58.8 (26-87 yaş) yaş idi.

Çok merkezli randomize faz III CROSS çalışmasında neoadjuvan kemoradyoterapinin hem genel sağkalımı hem de nükssüz sağkalımı anlamlı şekilde arttırdığı görülmüştür. Bu çalışma 366 rezektabl (T2-T3, N0-1, M0) özofagus ve

bileşke tümörü olan hasta ile yapılmış olup, hastaların %75'inin adenokanser olduğu görülmüştür. Patolojik tam yanıt oranı YHK'da daha yüksek iken histolojik tip prognostik bir faktör olarak değerlendirilmemiştir. 24 aylık izlem sonunda neoadjuvan kemoradyoterapi alan hastalarda nüks oranı %35 iken sadece cerrahi yapılan hastalarda ise nüks oranının %58 olduğu görülmüştür. Ek olarak neoadjuvan kemoradyoterapinin lokorejyonel nüks oranını %34'ten %14'e düşürdüğü izlenmiştir. CROSS çalışmasında neoadjuvan kemoradyoterapinin, operasyon sonrasında sadece cerrahi uygulanan hastalara göre hastaların yaşam kalitesinde bozulmaya neden olmadığının izlenmesi de bu çalışmanın önemli sonuçlarındandır **(162)**.

Faz II SWOG çalışması da kemoterapi rejimi açısından CROSS çalışmasından farklı olsa da, neoadjuvan kemoradyoterapi verilen, klinik evre II ve III olan 93 AK hastasını içeren bir çalışmadır. 26 hastada patolojik tam yanıt izlenirken %19.4 oranında tedavi nedenli toksisite gelişmiştir. Aynı kemoterapi rejimi ile yapılan başka çalışmalarda radyoterapinin etkili ve güvenli bir tedavi şekli olduğu gösterilmiştir **(163)**.

Stahl ve ark.nın 172 YHK tanılı hasta ile yaptıkları randomize çalışmada neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi yapılan hastaların 2 yıllık nükssüz sağkalımı cerrahi yapılmayan hastalara göre anlamlı olarak daha iyiyken, genel sağkalımda fark izlenmemiştir. Bu çalışmada neoadjuvan KRT alan hasta grubunda tedavi kaynaklı mortalite anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. 10 yıllık izlemde ise iki grup arasında anlamlı sağkalım farkı izlenmemiştir. Randomize kontrollü çalışmaları içeren bir meta-analizde en az T3 ve/veya N+ özofagus kanserli hastalarda (%93'ü YHK) neoadjuvan KRT ve cerrahi uygulanan hastalarla sadece KRT verilen hastalar karşılaştırılmıştır. Neoadjuvan KRT ve cerrahi uygulanan hastalar, genel sağkalım açısından sadece KRT alan hastalara göre çok az bir avantaja sahip olurken tedavi ilişkili mortalitenin daha yüksek olduğu görülmüştür. Cerrahi tedavi lokorejyonel nüks açısından avantaj sağlamıştır **(164)**. Ancak FFCD 9102 çalışmasında KRT sonrası klinik yanıtı olmayan hastalardan, cerrahi yapılan hastaların genel sağkalımının cerrahi yapılmayan hastalara göre anlamlı yüksek olduğu izlenmiştir **(165)**.

Son yapılan faz III çalışması olan NEOCRTEC5010'da lokal ileri YHK olan neoadjuvan KRT sonrası cerrahi uygulanan 224 hasta ile sadece cerrahi uygulanan 227 hasta sağkalım ve tedavi güvenliği açısından karşılaştırılmıştır. Neoadjuvan KRT alan grupta R0 rezeksiyonu oranı, genel sağkalım ve nükssüz sağkalımın yüksek olduğu görülmüştür. İki grup arasında postoperatif komplikasyon insidansının benzer olduğu görülmüştür. Bu çalışma YHK hastalarda neoadjuvan KRT'nin sağkalımı kabul edilebilir yan etkilerle iyileştirdiği sonucuna varılmıştır **(166)**.

Neoadjuvan kemoterapinin etkilerini araştırmak için yapılan OEO2 çalışması rezektabl 802 hastayı incelemiş ve neoadjuvan KT sonrası cerrahi ile sadece cerrahi yapılan iki grup arasındaki fark araştırılmıştır. Hem medyan sağkalım hem de 2 yıllık sağkalımda neoadjuvan KT alan hastaların anlamlı avantajlı olduğu görülmüştür. Uzun süreli izlemde 5 yıllık sağkalımda da neoadjuvan KT alan grupta anlamlı sağkalım avantajı olduğu görülmüştür. Aynı araştırmacıların yaptığı OEO5 çalışmasında neoadjuvan 2 kür flurourasil ve sisplatin verilen bir grup hasta ile neoadjuvan 4 kür epirubisin, oksalirlatin ve kapesitabin verilen bir grup hasta cerrahi sonrası değerlendirilmiştir. Özofagusun altında ya da bileşkede yer alan AK olan 897 hasta ile çalışılmıştır. 4 kür epirubisin, oksalirlatin ve kapesitabin verilen hastaların anlamlı olarak nükssüz sağkalım açısından iyi olduğu gözlenirken genel sağkalım açısından fark izlenmemiştir. Ancak toksik etkilerin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür **(167)**.

Çalışmamıza dahil olan 143 hastanın %71.1'i klinik evre olarak evre I-III idi. Bu hastalardan 42'sine neoadjuvan tedavi verildi. Neoadjuvan tedavi alan ve almayan hastalar genel sağkalım ve nükssüz sağkalım açısından analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Burmeister ve ark.'nın 2005 yılında yaptıkları çalışmada neoadjuvan KRT'nin genel sağkalım ve nükssüz sağkalım açısından sadece cerrahi yapılan hastalara üstünlüğü olmadığı görülmüştür **(168)**. Yine 2007 yılında uzun dönem sonuçları yayınlanan RTOG 8911 çalışmasında rezektabl 440 özofagus kanserli hasta incelendiğinde neoadjuvan tedavinin medyan sağkalım ve 5 yıllık genel sağkalım avantajı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır **(169)**. Ancak son yapılan çalışmalarda, teknolojik gelişmeler sayesinde radyoterapide görülen ilerlemeler ve medikal tedavi rejimlerindeki revizyonlar sayesinde

neoadjuvan tedavinin sağkalımı arttırdığı görülmüştür. Randomize olmayan çalışmalarda gözlemlenen etkiler veri analizinin kritik bir parçasıdır. Çünkü ortak değişkenlerin kafa karıştırıcı etkileri sonuçları etkileyebilir. Eğilim skoru eşleştirmesi (propensity score matching) yöntemleri, bu tür kafa karıştırıcı önyargılarla başa çıkmak için etkili bir yaklaşım sunar. Etkili eşleştirme yoluyla, ortak değişkenler üzerinde denge oluşturulur ve karıştırıcı etkiler en aza indirilebilir veya tamamen ortadan kaldırılabilir **(170)**. Bu nedenle çalışmamızda sağkalım sonuçlarını etkileyecek etkenler olarak yaş, cinsiyet, klinik evre (kE) ve hücre tipi açısından hastaları birebir eşleyerek 42 tane neoadjuvan tedavi alan ve almayan hastalarda sağkalım karşılaştırması yapıldı. Bu faktörlerin etkileri arındırıldığı zaman elde edilen sağkalım sonuçları hem nükssüz sağkalım açısından hem de genel sağkalım açısından anlamlı olarak neoadjuvan tedavinin avantaj sağladığı yönünde idi. 2019 yılında Po-Kuei Hsu ve ark.'nın 2503 hasta ile yaptığı çalışmada evre II ÖK'da eğilim skoru eşleştirmesi öncesi neoadjuvan KRT alan ve almayan grup açısından anlamlı sağkalım farkı izlenmemiş iken eşleştirme sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmasa da neoadjuvan KRT alan grubun 3 yıllık sağkalımlarının, KRT almayan hasta grubuna göre daha iyi olduğu görülmüştür **(171)**. 2016 yılında Bekkar ve ark.'nın yaptığı çok merkezli çalışmada eğilim skoru eşlemesi yapılan hastalarda neoadjuvan KRT'nin 5 yıllık genel sağkalım ve nükssüz sağkalıma anlamlı katkısı olduğu görülmüştür **(172)**.

Kliniğimize dış merkezde tanı almış ve onkolojik tedavisi dış merkezde verilmiş çok sayıda hasta refere edilmektedir. Bu nedenle onkolojik tedavi protokolü olarak hastalarımız homojen değildir. Benzer şekilde, hastaların çoğunun şehir dışında yaşaması ve taburculuk sonrası takiplerinin dış merkezlerde yapılıyor olması da hem bizim hasta takip bilgilerine ulaşmamızı zorlaştırmakta hem de adjuvan tedavi konusunda da belirli bir protokol geliştirmemiz konusunda bizi kısıtlamaktadır. Bu etkenler, çalışmada hasta bilgilerine eksiksiz ulaşmamızı engellediği gibi, hastaların standart bir protokol ile onkolojik tedavi almamalarının da çalışma sonuçlarımızı etkilediği söylenebilir. Bu nedenle çalışmamıza dahil olan 143 hastanın 49'unun (%34.2) adjuvan tedavi verilerine ulaşılamadı. Kalan 94 hastanın 54'ü (%57.4) adjuvan tedavi almadı; 15'i (%16) adjuvan KT, 5'i (%5.3) RT, 20'si (%21.3) KRT aldı. Neoadjuvan tedavi verilen 42 hastanın ise 6'sının

(%14.2) adjuvan tedavi verilerine ulaşılabildi. Neoadjuvan tedavi bilgilerine ulaşabildiğimiz hastalardan 17 hastanın kemoterapi rejimi olarak sisplatin ve 5-flurourasil aldığı izlendi. 13 hasta 3 kür KT aldı. Radyoterapi alan hastalardan 6'sı 28 gün tedavi aldı.

Çalışmamızda neoadjuvan tedavi alan hastalarda servikal anastomoz yapılan hastaların 5 yıllık nükssüz sağkalımlarının anlamlı olarak daha iyi olduğu izlendi. 2013 yılında Kato ve ark.'nın yayınladığı meta-analizde 3-alan lenf nodu diseksiyonunun sağkalıma katkısının olduğu söylenmiş olup, çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonucun çıkarılan lenf nodu sayısının fazla olmasına bağlı olabileceği düşünüldü **(173)**.

Çalışmamızda neoadjuvan tedavi alan hastalardan daha az sayıda lenf nodu çıkarıldığı görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi yapılan hastalarda onkolojik tedavinin neden olduğu fibrozis ve yapışıklıklar nedeniyle yaşanan diseksiyon zorluğu ve tedavi nedeniyle makroskopik lenf nodlarındaki küçülmenin de bu sonuca neden olduğu söylenebilir. 2012 yılında CROSS çalışma grubunun yaptığı çalışmada da neoadjuvan tedavi alan hastalarda bizim çalışmamızdaki ile benzer olarak daha az lenf nodu diseke edildiği görülmüştür **(162)**.

Çalışmamızda TRD grupları arasında anlamlı sağkalım farkı yoktur ancak literatürde TRD'nin nükssüz sağkalıma katkısının izlendiği bildirilmiştir **(174)**. Bununla beraber Tablo 5.1'de de görüldüğü gibi çalışmamızda literatürle karşılaştırdığında yüksek bir patolojik tam yanıt oranı izlendi. Yine çalışmamızda R0 oranı da literatürle karşılaştırıldığında yüksek orandadır.

Tablo 5.1 Literatürde neoadjuvan tedavinin yeri (AK:Adenokarsinom, YHK:Yassı Hücreli Karsinom)

Yayınlar	Hasta Sayısı (Neoadj/Cerrahi)	Yaş (Ort.)	Cinsiyet (Erkek %)	Histolojik Tip (AK/YHK %)	Neoadjuvan Tedavi	Tam Yanıt Oranı (%)	Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı	Genel/Nükssüz Sağkalım anlamlı fark var mı?	R0 oranı (%)
CROSS grubu (2012 ve 2015) **(162)**	178/188	60/60	75/81	75/ 75 23/23	KRT	29	15/ 18	Var	82/59
MAGIC (2006) **(175)**	250/253	62/62	82/75.5	100/100	KT		-	Var	68/66
Burmeister ve ark. (2005) **(168)**	128/128	61/62	83/78	63/61 35/39	KRT	22	-	Var (*)	80/59
CALGB 9781 (2008) **(176)**	30/26	60.9/61.9	93/88	77/73 23/27	KRT	40	-	Var	-
OEO2 (2009) **(167)**	400/402	63/63	76.5/74.4	77/66.7 23/30.8	KT	-	-	Var	-
AÜTF (2020)	42/42	60/59	59.5/69	23.8/28.6 76.2/71.4	KT±RT	50	8/13	Var	100/94

(*) YHK'da nükssüz sağkalım

6. SONUÇ

Özofagus kanseri geç tanı alan ve tanı konulduğunda da hastalarda beslenme bozuklukları, vitamin ve mineral eksiklikleri gibi hastalığın doğası gereği neden olduğu bir takım ek problemler gösteren bir hastalıktır. Daha çok ileri yaşta görülmektedir. Özofagusun anatomik olarak vücutta birçok hayati organ ile komşu olması ve servikal, torakal, abdominal yerleşimi nedeniyle cerrahisinin en az 2 bölgeyi ilgilendirmesi gibi faktörlere bağlı olarak tedavisi zor bir hastalıktır. Son yıllarda evrelemedeki gelişmeler, hasta seçimi, cerrahi sonrası bakım ve cerrahi deneyimindeki artış ile cerrahi mortalite ve morbiditede azalma izlenmekle birlikte prognozu kötü seyretmektedir. Bu nedenle öncelikli tedavi yöntemi cerrahi olsa da özellikle son yıllarda literatüre de bakıldığında cerrahi sonrası nüksleri azaltmak ve sağkalım avantajı sağlamak açısından neoadjuvan tedaviler (KT/KRT) konusunda çalışmaların arttığı görülmektedir. Çalışmamızda son 10 yılda kliniğimizde opere olan ÖK hastaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Neoadjuvan tedavi alan hastalar ve sadece cerrahi tedavi yapılan hastalar istatistiksel olarak eğilim skoru ile eşleştirildiğinde literatür ile uyumlu olarak neoadjuvan tedavinin sağkalım avantajı sağladığı izlendi. Ayrıca literatüre göre daha yüksek oranda patolojik tam yanıt elde edildiği ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bu durumun da yanıtı olmayan hastalara göre sağkalımı olumlu etkilediği görüldü.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak retrospektif olması, şehir dışından gelen hastaların periyodik takiplerine gelmemeleri, dış merkezde tanı konulan ve neoadjuvan tedavi verilen hastalarla ilgili veri sağlamada zorluklar sayılabilir.

Sonuç olarak, neoadjuvan tedavinin ÖK prognozunu olumlu etkilediğini ve hastaların multidisipliner olarak değerlendirilerek tedavi edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. İlerleyen yıllarda daha fazla sayıda hasta ile yapılacak prospektif çalışmalarda onkolojik tedavi protokolleri ve cerrahi tekniklerin sağkalıma etkileri incelenebilir.

ÖZET

Özofagus kanseri, hem tanısında hem tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım gerektiren klinik olarak zor bir hastalıktır. Kapsamlı tedavilere rağmen sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde önemli bir düşüşe neden olur ve günümüzde hala kötü prognozlu bir hastalıktır. Öncelikli tedavi tercihi cerrahidir. Evreleme tekniklerindeki gelişmeler, hasta seçimi, cerrahi sonrası bakım ve cerrahi tecrübe son yıllardaki cerrahi sonrası mortalite ve morbiditenin azalmasının nedenleri arasında sayılabilir. Bunlara ek olarak son yıllarda neoadjuvan tedavilerin sağkalımı artırıcı etkisi dikkat çekmektedir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Ocak 2010-Aralık 2019 tarihleri arasında özofagus kanseri nedeniyle opere olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi uygulanan hastalar ile sadece cerrahi uygulanan hastalar yaş, cinsiyet, histolojik tip, klinik evre kriterleri göz önünde bulundurularak istatistiksel yöntemler ile yüksek hassasiyette bire bir eşleştirildi. Böylece bu iki hasta grubu belirtilen kriterlerin etkisinden arındırılarak neoadjuvan tedavinin genel sağkalım (GS) ve nükssüz sağkalım (NS) üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı.

Eğilim skoru eşleştirmesi öncesi neoadjuvan tedavinin genel sağkalım (GS) ve nükssüz sağkalım (NS) üzerinde anlamlı etkisi gösterilememekle birlikte prognozu etkileyebilecek tedavi ile ilgili özellikler (yaş, cinsiyet, histolojik tip, klinik evre) göz önünde bulundurularak iki grup arasında yapılan birebir eşleştirme sonrası neoadjuvan tedavinin sağkalıma anlamlı katkısı olduğu görüldü.

Neoadjuvan tedavi özofagus kanserinin prognozunu olumlu etkilemekte olup hastalar multidisipliner olarak değerlendirilerek tedavi edilmelidir. İlerleyen yıllarda daha fazla sayıda hasta ile yapılacak prospektif çalışmalarda onkolojik tedavi protokolleri ve cerrahi tekniklerin sağkalıma etkileri incelenebilir.

Anahtar Sözcükler: Özofagus kanseri, Neoadjuvan KT, Neoadjuvan KRT

SUMMARY

Esophageal cancer is a clinically difficult disease that requires a multidisciplinary approach for both its diagnosis and treatment. It causes a significant decline in health-related quality of life despite extensive treatments and is still a disease with poor prognosis today. The primary treatment choice is surgical approach. Advances in staging techniques, patient selection, postoperative care and surgical experience are among the reasons for the decrease in postoperative mortality and morbidity in recent years. In addition, neoadjuvant therapies have a remarkable positive effect on survival in recent years.

Patients who were operated for esophageal cancer between January 2010 and December 2019 at Ankara University Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery were evaluated prospectively. Patients who underwent surgery after neoadjuvant therapy and patients who underwent surgery only were matched with high precision with statistical methods considering age, sex, histological type and clinical stage criteria. Thus, it was aimed to investigate the effect of neoadjuvant therapy on overall survival (OS) and recurrence-free survival (NS) by clearing these two patient groups from the effect of the specified criteria.

Although no significant effect of neoadjuvant therapy on overall survival (OS) and recurrence-free survival (NS) was shown before propensity score matching, after one-to-one correspondence was performed between the two patient groups considering the treatment-related characteristics (age, gender, histological type, clinical stage) that may affect the prognosis, neoadjuvant treatment was found to have a significant contribution to survival.

Neoadjuvant therapy positively affects the prognosis of esophageal cancer, and patients should be evaluated and treated in a multidisciplinary manner. In future, prospective studies to be held with more patients may evaluate the survival effects of oncological treatment protocols and surgical techniques.

Key words: Esophageal cancer, Neoadjuvant CT, Neoadjuvant CRT

KAYNAKÇA

1. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012;366:2074-2084.
2. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet 2019;393:1948-1957.
3. Long JD, Orlando RC. Anatomy, histology, embryology and developmental anomalies of the esophagus. In: Feldman M, Freidman LS, Brandt LJ, Sleisenger MH, eds. Sleisenger&Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. P.841-52.
4. Moore KLand Persaud TVN. The Digestive System. In: Moore KL (ed), The Developing Human (Clinically Oriented Embryology), Sixth Edition, WB Saunders Company. 1998; 271-302.
5. Maevsky V. Watson T.J: Anatomy of the esophagus. In: Thomas W.Shields, Joseps LoCicero, C.E Reed, R.H.Feins eds. General Thoracic Surgery 7 th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009: 1675-82.
6. Junqueria L.C., Carneiro J., Kelley R.O.: Özofagus, Temel histoloji, 8. Baskı, Barış Kitabevi, İstanbul 1998; 281-282.
7. Prof. Dr. Kaplan ARINCI, Prof. Dr. Alaittin ELHAN: Anatomi 1. Cilt, 3. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara 2001; 239-241.
8. J.Staubesand, K.Arıncı. Sobotta Anatomi Atlası, 5.Baskı. Beta Basım Yayım. 2001.
9. Krasna M, Ebright 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.
10. 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.

11. Drake R. L., Vogl W., Mitchell A.W.M.; Gray's Anatomi. Prof.Dr.Mehmet YILDIRIM, Güneş Tıp Kitabevleri, 2007, 192-194.

12. Yüksel M. Akgül A.G. Özofagus Embriyoloji-Damarlanma-Inervasyon-Anatomi. Yazarlar: Yüksel Mustafa, Basoglu Ahmet. Özafagus Hastalıklarının Tıbbi ve Cerrahi Tedavisi. Istanbul: Bilmedya Grup, 2002: 1-20.

13. Şakul U.: Toraks Anatomisi. Yazarlar: Ökten I., Güngör A. Gögüs Cerrrahisi Cilt- I. Ankara:Türk Gögüs Cerrahisi Dernegi, 2003: 3-76.

14. Amin MB, Edge SB, Greene FL. AJCC cancer staging manual (ed 8). New York, NY: Springer; 2017.

15. Postlethwait RW, Anatomy, In;Surgery of the esophagus, second edition, Appleton-Century-Crofts, Connecticut, 1986:563-588.

16. International Associationfor the Study of Lung Cancer, Staging Manual in Thoracic Oncology. Second Edition. Ramon Rami-Porta, M, Execut.ve Editor. 2016.

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

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

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

20. Ökten I. Özofagus Kanserleri. Yazarlar: Ökten I, Güngör A. Gögüs Cerrahisi Cilt- II. Ankara:Türk Gögüs Cerrahisi Dernegi, 2003: 1247-1308.

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

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

23. Azagra JS, Ceuterick M, Goergen M, Jacobs D, Gilbart E, Zaouk G, Carlier E, Lejeune P, Alle JL, Mathys M. Thoracoscopy in oesophagectomy for

oesophageal cancer. Br J Surg 1993; 80: 320-1.

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

25. Corley DA, Buffler PA. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database. Int J Epidemiol 2001;30:1415- 1425.

26. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends-an update. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2016;25:16-27.

27. Zhao JK, Wu M, Kim CH, et al. Jiangsu Four Cancers Study: a large case-control study of lung, liver, stomach, and esophageal cancers in Jiangsu Province, China. Eur J Cancer Prev 2017;26:357-364.

28. Pickens A, Orringer MB. Geographical distribution and racial disparity in esophageal cancer. Ann Thorac Surg 2003;76:S1367-1369.

29. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018: oesophagus cancer fact sheet. 2018.

30. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015;65:87-108.

31. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020;70:7-30.

32. Eser, S., Olcayto, E., Karakilinç, H., Karaoğlanoğlu, O., Yakut, C., Ozalan, S., Uçuncu, N., Anbarcioğlu, Z., Ergün, A., Akin, Ü., Yazici, M., Ozdemir, R., Ozgul, N., Tuncer, M., Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, Epidemiyoloji ve Koruma Şube Müdürlüğü, 2004- 2006 yılları Türkiye kanser insidansı.

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

34. Castro C, Bosetti C, Malvezzi M et al. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980–2011) and predictions to 2015. Ann Oncol 2014; 25: 283–290.

35. Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma. N Engl J Med 2014; 371: 2499–2509.

36. Huang J,Bashir M, Iannettoni MD.: Carcinoma of the Esophagus. Thomas W.Shields, Joseps LoCicero, C.E Reed, R.H.Feins. General Thoracic Surgery 7 th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins ,2009:1983-2010.

37. El-Serag HB, Hashmi A, Garcia J et al. Visceral abdominal obesity measured by CT scan is associated with an increased risk of Barrett's oesophagus: a case-control study. Gut 2014; 63: 220–229.

38. Das A, Thomas S, Zablotska LB, et al. Association of esophageal adenocarcinoma with other subsequent primary cancers. J Clin Gastroenterol 2006;40:405-411.

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

40. Prabhu A, Obi KO, Rubenstein JH. The synergistic e ects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2014; 109: 822–27.

41. Liu J, Wang J, Leng Y, Lv C. Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies. Int J Cancer 2013; 133: 473–85.

42. Qu X, Ben Q, Jiang Y. Consumption of red and processed meat and risk for esophageal squamous cell carcinoma based on a meta-analysis. Ann Epidemiol 2013; 23: 762–70.

43. Chen Y, Tong Y, Yang C, et al. Consumption of hot beverages and foods and the risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies. BMC Cancer 2015; 15: 449.

44. Wu C, Wang Z, Song X, et al. Joint analysis of three genome-wide association studies of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese populations. Nat Genet 2014; 46: 1001–0.

45. Bosetti C, Gallus S, Garavello W, La Vecchia C. Smoking cessation and the risk of oesophageal cancer: an overview of published studies. Oral Oncol 2006; 42: 957–64.

46. Basoglu A. Özofagus kanseri ve cerrahi tedavisi. In: Yüksel M, Basoglu A ed. Özofagus Hastalıklarının Tıbbi ve Cerrahi Tedavisi. Bilmedya Grup, Istanbul 2002: 229-53.

47. Kanamato A, Yamaguchi N, Naganishi Y, et al. Clinicopathological study of multiple superficial oesophageal carcinoma. Br J Surg. 2000; 87: 1712-15.

48. 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.

49. 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.

50. Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. N Engl J Med 2014; 371: 836–45.

51. Bakr O, Zhao W, Corley D. Gastroesophageal reflux frequency, severity, age of onset, family history and acid suppressive therapy predict Barrett esophagus in a large population. J Clin Gastroenterol 2018;52:873- 879.

52. Cameron AJ, Romero Y. Symptomatic gastro-oesophageal reflux as a risk factor for oesophageal adenocarcinoma. Gut 2000;46:754-755.

53. Gopal DV, Lieberman DA, Magaret N, et al. Risk factors for dysplasia in patients with Barrett's esophagus (BE): results from a multicenter consortium. Dig Dis Sci 2003;48:1537-1541.

54. Anandasabapathy S, Jhamb J, Davila M, et al. Clinical and endoscopic factors predict higher pathologic grades of Barrett dysplasia. Cancer 2007;109:668-674.

55. Prasad GA, Bansal A, Sharma P, Wang KK. Predictors of progression in Barrett's esophagus: current knowledge and future directions. Am J Gastroenterol 2010;105:1490-1502.

56. Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, et al. Factors associated with progression of Barrett's esophagus: a systematic review and meta- analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;7:1046-1055.

57. Hamade N, Vennelaganti S, Parasa S, et al. Lower annual rate of progression of short-segment vs long-segment Barrett's esophagus to esophageal

adenocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2018.

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

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

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

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

62. Lagergren J, Lagergren P. Recent developments in esophageal adenocarcinoma. CA Cancer J Clin 2013; 63: 232–48.

63. Buas MF, He Q, Johnson LG, et al. Germline variation in in ammation-related pathways and risk of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. Gut 2016; published online Aug 2. DOI:10.1136/gutjnl-2016-311622.

64. Ek WE, Lagergren K, Cook M, et al. Polymorphisms in genes in the androgen pathway and risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Int J Cancer 2016; 138: 1146–52.

65. Lagergren K, Ek WE, Levine D, et al. Polymorphisms in genes of relevance for oestrogen and oxytocin pathways and risk of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: a pooled analysis from the BEACON Consortium. PLoS One 2015; 10: e0138738.

66. Gharahkhani P, Fitzgerald RC, Vaughan TL, et al. Genome-wide association studies in oesophageal adenocarcinoma and Barrett's oesophagus: a large-scale meta-analysis. Lancet Oncol 2016; 17: 1363–73.

67. Maret-Ouda J, El-Serag HB, Lagergren J. Opportunities for preventing esophageal adenocarcinoma. Cancer Prev Res 2016; 9: 828–34.

68. Janusz A Z Jankowski, John de Caestecker, Sharon B Love, Gavin Reilly, Peter Watson, Scott Sanders, Yeng Ang, Danielle Morris, Pradeep Bhandari, Stephen Attwood, Krish Ragunath, Bashir Rameh, Grant Fullarton, Art Tucker, Ian Penman, Colin Rodgers, James Neale, Claire Brooks, Adelyn Wise, Stephen Jones, Nicholas Church, Michael Gibbons, David Johnston, Kishor Vaidya, Mark Anderson, Sherzad Balata, Gareth Davies, William Dickey, Andrew Goddard, Cathryn Edwards, Stephen Gore, Chris Haigh, Timothy Harding, Peter Isaacs, Lucina Jackson, Thomas Lee, Peik Loon Lim, Christopher Macdonald, Philip Mairs, James McLoughlin, David Monk, Andrew Murdock, Iain Murray, Sean Preston, Stirling Pugh, Howard Smart, Ashraf Soliman, John Todd, Graham Turner, Joy Worthingon, Rebecca Harrison, Hugh Barr, Paul Moayyedi. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. Lancet 2018; 392: 400–08.

69. 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.

70. Çelik MR. Özofagus Kanserinde Semptom ve Klinik Bulgular. Toraks Derneği, Toraks Cerrahi Bülteni Mart 2013 Özofagus Kanseri-1 Özel Sayısı 11-14.

71. Göğüs Cerrahisi 'Kırmızı Kitap'. Yüksel M, Balcı EA. Nobel Tıp Kitabevleri. 2. Baskı, İstanbul 2015; 941-948.

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

73. Örmeci N. Özofagus kanserlerinde tanı yöntemleri. Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi.2007; 3:29-36.

74. Beoker DH. Esophageal cancer, Early Disease: Diagnosis and Current Treatment. World Journal of Surgery 1994; 18:331-338.

75. Gore R, Yaghmai Y, Ghahremani G. Radiologic evaluation of the esophagus. Shields TW, Locicero IIIJ, Reed CE, Feins RH eds. General Thoracic Surgery. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia 2009, p.1719-34.

76. Jacobson F. Toraks görüntüleme yöntemleri. Sugarbaker DJ, Bueno R, Krasna MJ eds. Erişkin Göğüs Cerrahisi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2011: 5-18.

77. 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.

78. Levine MS, Rubesin SE. Diseases of the Esophagus: Diagnosis with Esophagography. Radiology 2005; 237: 414-427.

79. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. World J Gastroenterol 2008; 14:1479-1490.

80. Tüney, D.,2002. Tanısal işlemler: A] Özofagus radyolojisi. In Yüksel, M., Başoğlu, A., ed. Özofagus hastalıklarının tıbbi ve cerrahi tedavisi kitabı. S: 21-46.

81. Gore, R.M., Yaghmai, Y., Ghahremani, G.G., 2005. Radiologicevaluation of the esophagus. In Shields, T.W., LoCicero, J., Ponn, R.B., Rusch, V.W., ed. General thoracic surgery, vol 2, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 1939-1955.

82. Wu LF, Wang BZ, Feng JL, et al. Preoperative TN staging of esophageal cancer: comparison of miniprobe ultrasonography, spiral CT and MRI. World J Gastroenterol 2003;9:219-24.

83. Riedel, M., Stein, H.J., Mounyam, L., Busch, R., Siewert, J.R., 2000. Predictors of tracheobronchial invasion of suprabifurcal oesophageal cancer. Respiration. 67, 630-637.

84. Picus D, Balfe DM, Koehler RE, et al. Computed tomography in the staging of esophageal carcinoma. Radiology 1983;146:433-8.

85. Türkyılmaz A. Diagnostic techniques in esophageal Cancer. Journal of Experimental and Clinical Medicine 29 [2012] S209-S214.

86. Iyer RB. Silverman PM. Tamm EP. Dunnington JS. DuBrow RA. Diagnosis, Staging, and Follow-Up of Esophageal Cancer. AJR.2003;181:785-793.

87. Krasna M, Ebright 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.

88. Balzarini, L., Potepan, P., Musumeci, R.N., 1998. Diagnosis and staging of esophageal carcinoma by magnetic resonanceimaging. In Meyers MA, ed. Neoplasmsof the Digestive tract: Imaging, staging, and management. Philadelphia: Lippincott-Raven. 49-59.

89. Giovagnoni, A., Valeri, G., Ferrara, C., 2002. MRI of esophageal cancer. Abdom. Imaging. 27, 361-366.

90. Riddell AM, Hillier I, Brown G, et al. Potential of surface-coil MRI for staging of esophageal cancer. AJR Am J Roentgenol.2006;187:1280-7.

91. Kato H, Takita J, Miyazaki T, et al. Correlation of 18-F-flurodeoxyglucose [FDG] accumulation with glucose transporter [Glut-1] expression in esophageal squamous cell carcinoma. Anticancer Res 2003;23:3263-72.

92. Karaosmanoğlu AD, Blake MA. Applications of PET CT in patients with esophageal cancer. Diagn IntervRadiol. 2012; 18:171-182.

93. Kato H, Nakajima M, The Efficacy of FDG-PET fort he Management of Esophageal Cancer: Review Article. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2012; 18: 412-419.

94. Uzun Ç. Özofagus kanserinde radyoloji. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007; 29: 15-24.

95. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. World J Gastroenterol 2008; 14:1479-1490.

96. Rosch T. Endosonographic staging of esophageal cancer: A review of literatüre results. Gastrointest Endosc Clin N Am 11995;5:537-47.

97. Catalano MF, Alcocer E, Chak A, et al. Evaluation of metastatic celiac axis lymph nodes in patients with esophageal carcinoma: accuracy of EUS. Gastrointest Endosc 1999;50:352-6.

98. Bhutani MS, Hawes RH, Hoffman BJ. A comparison of the accuracy of echo features durind endoscopic ultrasound [EUS] and EUS-guided fineneedle

aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. Gastrointest Endosc 1997;45:474-9.

99. Cho JW. The Role of Endoscopic Ultrasonography in T Staging:Early Gastric Cancer and Esophageal Cancer. Clin Endosc 2013;46:239-242.

100. Hon-Chi Yip and Philip Wai-Yan Chiu. Endoscopic diagnosis and management of early squamous cell carcinoma of esophagus. J Thorac Dis. 2017 Jul; 9(Suppl 8): S689–S696.

101. Benjamin R. Alsop, MD, Prateek Sharma, MD. Esophageal Cancer. Gastroenterol Clin N Am 45 (2016) 399–412.

102. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. Ann Cardiothorac Surg 2017;6(2):119-130.

103. Rice TW, Apperson-Hansen C, DiPaola LM, et al. Worldwide Esophageal Cancer Collaboration: clinical staging data. Dis Esophagus 2016;29:707-714.

104. Rice TW, Gress DM, Patil DT, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017;67:304-317.

105. Kim TJ, Kim HY, Lee KW, Kim MS. Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. Radiographics 2009;29:403-421.

106. Tirumani H, Rosenthal MH, Tirumani SH, et al. Esophageal carcinoma: current concepts in the role of imaging in staging and management. Can Assoc Radiol J 2015;66:130-139.

107. Choi J, Kim SG, Kim JS, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography (EUS), positron emission tomography (PET), and computed tomography (CT) in the preoperative locoregional staging of resectable esophageal cancer. Surg Endosc 2010;24:1380-1386.

108. Kelly S, Harris KM, Berry E, et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. Gut 2001;49:534-9.

109. Rice TW, Ishwaran H, Hofstetter WL, et al. Esophageal Cancer: Associations With (pN+) Lymph Node Metastases. Ann Surg 2017;265:122-9.

110. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidlines in Oncology (NCCN Guidlines) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 4.2020-August 14, 2020.

111. Barbour AP, Rizk NP, Gerdes H, et al. Endoscopic ultrasound predicts outcomes for patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. J Am Coll Surg 2007;205:593-601.

112. Blackshaw G, Lewis WG, Hopper AN, et al. Prospective comparison of endosonography, computed tomography, and histopathological stage of junctional oesophagogastric cancer. Clin Radiol 2008;63:1092-1098.

113. Murata Y, Napoleon B, Odegaard S. High-frequency endoscopic ultrasonography in the evaluation of superficial esophageal cancer. Endoscopy 2003;35:429-435; discussion 436.

114. Kutup A, Link BC, Schurr PG, et al. Quality control of endoscopic ultrasound in preoperative staging of esophageal cancer. Endoscopy 2007;39:715-9.

115. van Overhagen H, Becker CD. Diagnosis and staging of carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction, and detection of postoperative recurrence, by computed tomography. In: Meyers M, editor. Neoplasms of the digestive tract. Imaging, staging and management. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:31-48.

116. van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, et al. 40. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta- analysis. Br J Cancer 2008;98:547-57.

117. Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Staging of esophageal cancer with 18F- uorodeoxyglucose positron emission tomography. AJR Am J Roentgenol 1997;168:417-24.

118. 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.

119. Rice TW, Kelsen DP, Blackstone EH, et al. Esophagus and esophagogastric junction. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. New York: Springer, 2017:185-202.

120. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, et al. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. Gastroenterology 1997;112:1087-95.

121. Natsugoe S, Yoshinaka H, Shimada M, et al. Number of lymph node metastases determined by presurgical ultrasound and endoscopic ultrasound is related to prognosis in patients with esophageal carcinoma. Ann Surg 2001;234:613-8.

122. Chen J, Xu R, Hunt GC, et al. Influence of the number of malignant regional lymph nodes detected by endoscopic ultrasonography on survival stratification in esophageal adenocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:573-9.

123. Twine CP, Roberts SA, Rawlinson CE, et al. Prognostic significance of the endoscopic ultrasound defined lymph node metastasis count in esophageal cancer. Dis Esophagus 2010;23:652-9.

124. Li Z, Rice TW. Diagnosis and staging of cancer of the esophagus and esophagogastric junction. Surg Clin North Am 2012;92:1105-26.

125. 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.

126. Chirieac LR, Swisher SG, Correa AM, et al. Signet- ring cell or mucinous histology after preoperative chemoradiation and survival in patients with esophageal or esophagogastric junction adenocarcinoma. Clin Cancer Res 2005;11:2229-36.

127. Siewert JR. Carcinoma of the cardia: carcinoma of the gastroesophageal junction classification, pathology, and extent of resection. Dis Esophagus 1996;9:173-182.

128. Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on

anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. Ann Surg 2000;232:353-361.

129. Ng T, Vezeridis MP. Advances in the surgical treatment of esophageal cancer. J Surg Oncol 2010;101:725-729.

130. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. N Engl J Med 2002;346:1128- 1137.

131. Visbal AL, Allen MS, Miller DL, et al. Ivor Lewis esophagogastrectomy for esophageal cancer. Ann Thorac Surg 2001;71:1803-1808.

132. McKeown KC. Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. Br J Surg 1976;63:259-262.

133. Orringer MB, Marshall B, Chang AC, et al. Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned. Ann Surg 2007;246:363-372.

134. Hulscher JBF, van Sandick JW, de Boer AGEM, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. N Engl J Med 2002;347:1662-1669.

135. Chang AC, Ji H, Birkmeyer NJ, et al. Outcomes after transhiatal and transthoracic esophagectomy for cancer. Ann Thorac Surg 2008;85:424- 429.

136. Kauppila JH, Johar A, Gossage JA, et al. Health-related quality of life after open transhiatal and transthoracic oesophagectomy for cancer. Br J Surg 2018;105:230-236.

137. Forshaw MJ, Gossage JA, Ockrim J, et al. Left thoracoabdominal esophagogastrectomy: still a valid operation for carcinoma of the distal esophagus and esophagogastric junction. Dis Esophagus 2006;19:340- 345.

138. Luketich JD, Pennathur A, Franchetti Y, et al. Minimally invasive esophagectomy: results of a prospective phase II multicenter trial-the eastern cooperative oncology group (E2202) study. Ann Surg 2015;261:702-707.

139. Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, et al. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. Ann Surg 2003;238:486-495.

140. Gottlieb-Vedi E, Kauppila JH, Malietzis G, et al. Long-term survival in esophageal cancer after minimally invasive compared to open

esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2019;270:1005-1017.

141. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, et al. Hybrid minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer. N Engl J Med 2019;380:152-162.

142. Perry Y, Fernando HC, Buenaventura PO, et al. Minimally invasive esophagectomy in the elderly. JSLS 2002;6:299-304.

143. Decker G, Coosemans W, De Leyn P, et al. Minimally invasive esophagectomy for cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2009;35:13-20.

144. Levy RM, Wizorek J, Shende M, Luketich JD. Laparoscopic and thoracoscopic esophagectomy. Adv Surg 2010;44:101-116.

145. Jin D, Yao L, Yu J, et al. Robotic-assisted minimally invasive esophagectomy versus the conventional minimally invasive one: a meta-analysis and systematic review. Int J Med Robot 2019;15:e1988.

146. van der Sluis PC, van der Horst S, May AM, et al. Robot-assisted minimally invasive thoracolaparoscopic esophagectomy versus open transthoracic esophagectomy for resectable esophageal cancer: a randomized controlled trial. Ann Surg 2019;269:621-630.

147. Walther B, Johansson J, Johnsson F, et al. Cervical or thoracic anastomosis after esophageal resection and gastric tube reconstruction: a prospective randomized trial comparing sutured neck anastomosis with stapled intrathoracic anastomosis. Ann Surg 2003;238:803-812.

148. Urschel JD, Blewett CJ, Bennett WF, et al. Handsewn or stapled esophagogastric anastomoses after esophagectomy for cancer: meta- analysis of randomized controlled trials. Dis Esophagus 2001;14:212-217.

149. Klink CD, Binnebosel M, Schneider M, et al. Operative outcome of colon interposition in the treatment of esophageal cancer: a 20-year experience. Surgery 2010;147:491-496.

150. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, et al. Predicting systemic disease in patients with esophageal cancer after esophagectomy: a multinational study on the significance of the number of involved lymph nodes. Ann Surg 2008;248:979-985.

151. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. Ann Surg 2010;251:46-50.

152. Coccolini F, Nardi M, Montori G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. Int J Surg 2018;51:120-127.

153. Al-Batran SE, Lorenzen S. Management of locally advanced gastroesophageal cancer: still a multidisciplinary global challenge? Hematol Oncol Clin North Am 2017;31:441-452.

154. Kleinberg L, Forastiere AA. Chemoradiation in the management of esophageal cancer. J Clin Oncol 2007;25:4110-4117.

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

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

157. Li QQ, Liu MZ, Hu YH, et al. Definitive concomitant chemoradiotherapy with docetaxel and cisplatin in squamous esophageal carcinoma. Dis Esophagus 2010;23:253-259.

158. Day FL, Leong T, Ngan S, et al. Phase I trial of docetaxel, cisplatin and concurrent radical radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer. Br J Cancer 2011;104:265-271.

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

160. Ökten İ. Özofagus Kanserleri. Göğüs Cerrahisi. Göğüs Cerrahisi Derneği, Ankara 2003:1247-308.

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

162. P. van Hagen, M.C.C.M. Hulshof, J.J.B. van Lanschot, E.W. Steyerberg, M.I. van Berge Henegouwen, B.P.L. Wijnhoven, D.J. Richel, G.A.P. Nieuwenhuijzen, G.A.P. Hospers, J.J. Bonenkamp, M.A. Cuesta, R.J.B. Blaisse, O.R.C. Busch, F.J.W. ten Kate, G.-J. Creemers, C.J.A. Punt, J.T.M. Plukker, H.M.W. Verheul, E.J. Spillenaar Bilgen, H. van Dekken, M.J.C. van der Sangen, T. Rozema, K. Biermann, J.C. Beukema, A.H.M. Piet, C.M. van Rij, J.G. Reinders, H.W. Tilanus, and A. van der Gaast, for the CROSS Group. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer . N Engl J Med 2012;366:2074-84.

163. Leichman LP, Goldman BH, Bohanes PO, et al. S0356: a phase II clinical and prospective molecular trial with oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy before surgery for patients with esophageal adenocarcinoma. J Clin Oncol 2011;29:4555-4560.

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

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

166. Yang H, Liu H, Chen Y, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus (NEOCRTEC5010): a phase III multicenter, randomized, open-label clinical trial. J Clin Oncol 2018;36:2796-2803.

167. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2002;359:1727- 1733.

168. Burmeister BH, Smithers BM , Gebski V et al. for the Trans-Tasman Radiation Oncology Group; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. Lancet Oncol. 2005; 6: 659-668.

169. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. J Clin Oncol 2007;25:3719-3725.

170. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika 1983;70:41–55.

171. Po-Kuei Hsu, MD, Hui-Shan Chen, PhD, Chia-Chuan Liu, MD, and Shiao-Chi Wu, PhD. Neoadjuvant Chemoradiation Versus Upfront Esophagectomy in Clinical Stage II and III Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Ann Surg Oncol (2019) 26:506–513.

172. S. Bekkar1, C. Gronnier1,2,3, F. Renaud4, A. Duhamel5,6, A. Pasquer7, J. Théreaux8, J. Gagnière9, B. Meunier10, D. Collet11 and C. Mariette1,2,3,6, on behalf of the French Eso-Gastric Tumors (FREGAT) working group, Fédération de Recherche EN CHirurgie (FRENCH) and Association Française de Chirurgie (AFC). Multicentre study of neoadjuvant chemotherapy for stage I and II oesophageal cancer. *BJS* 2016; 103: 855–862.

173. Hiroyuki Kato, Masanobu Nakajima. Treatments for esophageal cancer: a review. Gen Thorac Cardiovasc Surg (2013) 61:330–335.

174. Alfred K. Lam. Histopathological Assessment for Esophageal Adenocarcinoma. Esophageal Adenocarcinoma: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, vol. 1756.

175. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355:11-20.

176. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. J Clin Oncol 2008;26:1086-1092.

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARARI

Tarih: 13.02.2020

Sayın
Doç.Dr. Cabir YÜKSEL
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Sorumluluğunuzda yürütülmesi planlanan "**Özofagus Kanserli Hastalarda Neoadjuvan Tedavinin Prognoz ve Sağkalıma Etkisi**" başlıklı araştırmanız incelenerek, etik açıdan uygun bulunmuştur.

Karar no:İ1-60-20

Prof.Dr.Nuray YAZIHAN
(Başkan)

Doç.Dr.Başak Ceyda MEÇO
(Başkan Yardımcısı)

Doç.Dr.Beyza DOĞANAY ERDOĞAN
(Üye)