T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı

ÖZOFAGUS KANSERLİ HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ

Arş. Gör. Dr. Binnur CAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet BİLİCİ

ERZURUM 2020

ONAY

‘‘Özofagus Kanserli Hastaların Demografik Özelliklerinin Sağkalıma Etkisi’’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 22.11.2017 tarih ve 8 no’lu oturumun 4 no’lu kararında görüşülmüş, Prof. Dr. Mehmet Bilici’nin denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Binnur Can tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

‘‘Özofagus Kanserli Hastaların Demografik Özelliklerinin Sağkalıma Etkisi’’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimler Bölüm Kurulunun 04.05.2020 tarih ve 2 no’lu oturumunda görüşülmüş ve 14 no’lu kararı ile Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

‘‘Özofagus Kanserli Hastaların Demografik Özelliklerinin Sağkalıma Etkisi’’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 28.05.2020 tarih ve 6 no’lu oturumun 68 no’lu kararı ile etik kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
GRAFİKLER DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
TEŞEKKÜR ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Özofagusun Anatomisi 4
2.2. Özofagus Fizolojisi 10
2.3. Özofagus Kanseri 11
2.3.1. Özofagus Adenokarsinomu 11
2.3.2. Özofagus Skuamöz Hücreli Karsinomu 12
2.3.3. Özofagus Kanserlerinde Klinik 15
2.3.4. Özofagus Kanserlerinde Tanı 16
2.3.5. Özofagus Kanserlerinde Evreleme 17
2.3.6. Özofagus Kanserlerinde Laboratuar 22
2.3.7. Pozitron Emisyonu ve Bilgisayarlı Tomografi 23
2.3.8. Endoskopik Ultrasonografi 23
2.3.9. Özofagus Kanserlerinde Tedavi 23
2.5.7.1. Özofagus Kanserlerinde Lokalize Tümörlere Yaklaşım 24
2.5.7.2. Özofagus Kanserlerinde Bölgesel Tümörlere Yaklaşım 25
2.5.7.3. Özofagus Kanserlerinde Uzak Tümörlere Yaklaşım 25
2.5.7.4. Özofagus Kanserlerini Önleme ve Tarama 26
3. GEREÇ YÖNTEM **27**
3.1. Çalışma Dizaynı 27
3.1.1. ECOG Skoru 28
3.2. Çalışma Merkezi 28

3.3. Hasta Seçimi 28
3.4. Verilerin Analizi 29
4. BULGULAR 30
4.1. Tanımlayici Veriler 30
4.1.1. Demografik Özellikler 30
4.1.2. Başvuru Durumuna Göre Hastalar 31
4.3. Sağkalım 34
4.3.1. Yaşa Göre Sağkalım 36
4.3.2. Demografik Özelliklere Göre Sağkalım 37
4.3.3. Kanser Yerleşim ve Evrelendirilmesine Göre Sağkalım 42
4.3.4. ECOG Skorlaması 47
4.3.5. Tedavi ve Tedaviye Yanıta Göre Sağkalım 49
5. TARTIŞMA 53
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları 64
6. SONUÇ 65
KAYNAKLAR 66

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Özofagus kanserlerinin risk faktörleri 13
Tablo 2. Özofagus kanserinde TNM evrelemesi 18
Tablo 3. Özofagus kanserinde klinik evreleme (cTNM). 20
Tablo 4. Özofagus kanserinde patolojik evreleme (pTNM). 21
Tablo 5. Özofagus kanserinde neoadjuvant tedavi sonrası evreleme (yp TNM) 22
Tablo 6. Özofagus kanserlerinde evreye göre tedavi seçenekleri ve beş yıllık sağkalım oranları 24
Tablo 7. ECOG Skorlaması 28
Tablo 8. Hastaların yaş tablosu 30
Tablo 9. Demografik özelliklerine göre hastalar 31
Tablo 10. Başvuru anındaki şikayetine göre hastalar 32
Tablo 11. Başvuru anında evre, tutulum bölgesi ve histopatolojik tip 32
Tablo 12. Başvuru anında ECOG skoru 33
Tablo 13. Tedavi ve kontrol PET BT bulguları 33
Tablo 14. Yaş gruplarına göre sağkalım sayıları 36
Tablo 15. Demografik özellikler ile sağkalımın kıyaslanması 37
Tablo 16. Başvuru anındaki şikayetleri,kanser yerleşim yeri, evresi, tiplendirilmesinin sağkalıma etkisi 42
Tablo 17. ECOG skoruna göre hasta sağkalımının kıyaslaması 48
Tablo 18. Tedavi ve Tedaviye Yanıta Göre Sağkalım 49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Özofagusun Anatomik Görünümü 6
Şekil 2. Özofagus Duvar Yapısı 8
Şekil 3. Özofago-gastrik bileşke (EGJ) kanserlerinin Siewert sınıflandırması 9
Şekil 4. Özofagus Kanserlerinin İnvazyon Gösterimi 19
Şekil 5. Hastaların Ortalama Genel Sağkalımı. 34
Şekil 6. Cinsiyetin Genel Sağkalım İle İlişkisi 35
Şekil 7. Yaşın Genel Sağkalım İle İlişkisi 37
Şekil 8. Aile Öyküsü İle Genel Sağkalım Arasındaki İlişki 38
Şekil 9. İkamet İle Genel Sağkalım Arasındaki İlişki 39
Şekil 10. Komorbidite İle Genel Sağkalım Arasındaki İlişki 40
Şekil 11. Sigara İle Genel Sağkalım Arasındaki İlişki 41
Şekil 12. VKI ve GSK Arasındaki İlişki 42
Şekil 13. Başvuru Şikayeti İle Genel Sağkalım Arasındaki İlişki. 44
Şekil 14. Tutulum Bölgesi İle Genel Sağkalım Arasındaki İlişki 45
Şekil 15. Histalojik Tip İle Genel Sağkalım Arasındaki İlişki 46
Şekil 16. Hastalık Evresinin Gsk İle İlişkisi 47
Şekil 17. Ecog Skoru İle Gsk İlişkisi 48
Şekil 18. Lokal İleri Olup Verilen Tedavi İle Genel Sağkalım Arasındaki İlişki 50
Şekil 19. Metastatik Olup Verilen Kemoterapi İle Sağkalım Arasındaki İlişki 51
Şekil 20. Tedavi Sonrası Kontrol Pet Raporu GSK Arasındaki İlişki 52

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Hastaların cinsiyet dağılımları 30
Grafik 2. Yaşa göre ölüm oranları 36

KISALTMALAR DİZİNİ

Ark.	: Arkadaşları
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AÖS	: Alt Özofagial Sfinkter
AC	: Adenokarsinom
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BE	:Barret Özofagusu
BMI	: Body Mass İndeks
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EAC	: Özofagus Adenokarsinomu
ESCC	: Özofagus Squamöz Hücreli Karsinomu
EGJ	: Özofagogastrik Bileşke
GİS	: Gastrointestinal sistem
GÖR	: Gastroözofageal Reflü
GÖRH	: Gastroözofageal Reflü Hastalığı
GSK	: Genel Sağkalım
MERNİS	: Merkezî Nüfus İdare Sistemi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PPI	: Proton Pompa İnhibitörleri
SCC	: Skuamoz Hücreli Karsinom
tm	: Tümör
TNM	: Tümör-nod metastazı
ÜÖS	: Üst Özofagial Sfinkter
USG	: Ultrasonografi
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

TEŞEKKÜR

Tez yazımım sürecinde çalışmanın planlanması, uygulanması ve sonuçlandırılmasında destek veren anlayışını ve yol göstericiliğini hiçbir zaman eksik etmeyen tez danışmanım Medikal Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet BİLİCİ'ye ;

Bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğimiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fuat ERDEM 'e ve uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi hocalarıma;

Beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, yan dal uzmanı abi ve ablalarıma,

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

Tez istatistik çalışmalarım da desteğini esirgemeyen Dr.Öğr.Üyesi Kamber KAŞALİ ve aile dostumuz Dr.Mert VURAL'a;

Hayatım boyunca bugünlere gelmemde büyük emeği olan değerli insanlar annem Pakize SÜT, babam Vedat SÜT ile her daim iyi ki varlar dediğim ablalarım İlknur ve Nilgün'e ve sırdaşım, dert ortağım, müstakbel meslektaşım, kardeşim Raşit Can'a;

Asistanlık hayatım boyunca karşılaştığım tüm zorluklarda yanımda olan, en zor günlerimde kucak açan Hatice Annem ve Zeki Babam'a, kardeşlerim Elif ve Muhammet'e

Ve tabii ki asistanlık hayatım boyunca her daim yanımda olan , hayatı onunla paylaşmaktan gurur duyduğum, her türlü kahrımı çeken, en büyük destekçim yol arkadaşım Nazım Onur CAN'a,

Asistanlık hayatının zorlu koşullarından dolayı her zaman yanında olamadığım biricik kızım Ayşe Nazande'ye

Tıp fakültesinin bana kattığı dostlarım; Zeynep, Semanur, Ayşenur, Leman ve Nimet'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Saygılarımla Dr. Binnur CAN

AÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı ERZURUM

ÖZET

Özofagus Kanserli Hastaların Demografik Özelliklerinin Sağkalıma Etkisi

Amaç: Çalışmamızda , bölgemizde sık görülen özofagus kanserine yönelik çok sayıda demografik özelliğin ve bununla birlikte bazı epidemiyolojik ve klinik faktörlerin sağkalıma etkisini araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: 2013 ve 2020 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji kliniğine başvuran, ayaktan ya da klinikte yatırılarak takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.Hastalara ait yaş, vücut kitle indeksi (VKI), cinsiyet, aldığı kemoterapi rejimleri, kırsalda ya da şehirde ikamet özellikleri, histopatolojik tanısı, tanı anındaki evresi, başvuru şikayeti, tanı anında hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi komorbiditelerinin olup olmadığı, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru, kemoterapi protokolleri, kemoterapi sonrası değerlendirme görüntülemeleri, sigara ve alkol kullanım öyküsü, birinci derece yakınlarında (baba, anne ve kardeşleri dahil) özofagus kanseri, mide kanseri, karaciğer kanseri, pankreas kanseri ve kolorektum kanseri öyküsü gibi bilgiler incelendi.

Bulgular: Çalışmamıza 192 hasta dahil edildi.Çalışmaya alınan popülasyonun 110'u exitus, 82 si sağ durumdaydı. Hastalarımızın 106'sı (%55) kadın, 86'sı (%45) erkekti. Hastaların yaşı 30 ile 86 arasında değişmekteydi. Ortalama yaş 61'di. Ortalama hayatta kalma süresi 44±4 ay (min. 38, max. 49 ay) idi.1 yıllık genel sağ kalım süresü (GSK) %78, 5 yıllık %33 idi. 65 yaş üstü kişilerde GSK süresi 65 yaş altı olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısaydı (p=0,03).Ailede kanser öyküsü mevcut olan hastalarda GSK süresi, aile öyküsü olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısaydı (p=0,043). Komorbid hastalığa sahip kişilerde GSK süresi komorbiditesi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısaydı (p=0,03).Erken evrede teşhis edilen hastaların GSK süresi, ileri evrede teşhis edilenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzundu (p<0,001). Başvuru anında ECOG 3 ve üstü performansa sahip hastalarda, ECOG performans skoru 0,1,2 olan hastalara göre GSK süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede kısaydı (p=0,036). Neoadjuvan tedavi ile inoperable olup ve definitif veya palyatif

tedavi alan hastalar kıyaslandı. Neoadjuvan tedavi alanlarda GSK süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede uzundu (p=0,009). Herhangi bir tedavi almayan grup ile tedavi alan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,003). Tedavi sonrası kontrol pet raporunda tam yanıt raporlanan hastaların GSK süresi progresyon ve parsiyel yanıt olarak raporlananlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzundu (p<0,001).Aynı şekilde parsiyel yanıt olarak raporlanan hastaların GSK süresinde progresyon niks olarak raporlanan gruba göre güçlü derecede istatistiksel olarak uzunluk mevcuttu.

Sonuç: Özofagus kanseri genelde geç belirti veren, bu nedenle küratif tedavinin mümkün olmadığı, ileri evrelerde tanı konulan, tüm tedavi olanaklarına rağmen sağkalımın düşük olduğu, oldukça mortal seyreden kötü prognozlu bir malignitedir.

Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji polikliniklerinde ve/veya kliniklerinde 2013-2020 yılları arasında takip edilen ve hali hazırda özofagus kanseri tanısı mevcut olan 192 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlarımız analiz edildiğinde; özofagus kanserinde ortalama genel sağkalım süresi ile istatistiksel olarak ilişki olan parametrelerin yaş, hastalık evresi, ECOG skoru, aile öyküsü, komorbidite varlığı, PET raporunun progresyon lehine olması, neoadjuvan kemoradyoterapi öyküsü, palyatif amaçlı da olsa kemoterapi varlığı olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak ülkemizde de sık görülen ve yüksek mortaliteye sahip özofagus kanserlerinin erken tanısına yönelik ileriki zamanlarda ulusal tarama programları uygulanması düşünülebilir.Squamöz hücreli karsinom (SCC) ve adenokarsinom (AC) için her iki seride ortalama tanı konma yaşı 60 civarında olduğu düşünülürse 50 yaş sonrası tarama programları geliştirilebilir. Böylece özellikle Kuzeydoğu Anadolu Bölgesinde sık görülen kanser ölümleri önemli oranda azaltılabilir.

Anahtar Kelimeler: özofagus kanseri, demografik özellikler, sağkalım, kemoterapi, radyoterapi

ABSTRACT

The Effect of Demographic Features on Survival in Patients With Esophageal Cancer

Objective: In our study, we aimed to investigate the effects of many demographic features, as well as some epidemiological and clinical factors, on survival in esophageal cancer, which is common in our region.

Materials and methods: Patients who applied to Atatürk University Faculty of Medicine Medical Oncology clinic between 2013 and 2020 and were followed up as outpatient or inpatient there, were retrospectively evaluated. Factors such as age, sex, body mass indeks (BMI), place of residence (eg. rural areas or city), histopathological diagnosis, stage at the time of diagnosis, complaint at presentation, presence of comorbidities such as hypertension and diabetes mellitus at the time of diagnosis, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score, chemotherapy protocols, post-chemotherapy evaluation screenings, history of smoking or alcohol use, history of cancers such as esophageal cancer, stomach cancer, liver cancer, pancreatic cancer and colorectum cancer in first degree relatives (father, mother and siblings) were examined.

Results: 192 patients were included in our study. 110 of the population included in the study were died and 82 were in the right state. 106 of our patients (55%) were female and 86 (45%) were male. The age of the patients ranged from 30 to 86 years. Average age was 61 years. The survival time was 44 ± 4 months (min. 38, max. 49 months). Overall survival time (GSK) for 1 year was 78%, 5 years 33%. The duration of GSK in those over 65 years of age was significantly shorter, working compared to those under the age of 65 ($p = 0.03$). The duration of GSK with a family history of cancer was similarly significantly shorter than patients without a family history ($p = 0.043$). The duration of GSK was significantly shorter in patients with comorbid disease, compared to those without comorbidities ($p = 0.03$). The duration of GSK in patients diagnosed at early stage was significantly longer than those diagnosed at an advanced stage ($p < 0.001$). At presentation, the duration of GSK was statistically significantly shorter in patients with ECOG performance score of 3 and above, compared to patients with an ECOG performance score of 0.1.2 ($p = 0.036$).

Patients who were inoperable with neoadjuvant therapy and received definitive or palliative therapy were compared. The duration of GSK was statistically significantly longer in those receiving neoadjuvant therapy ($p = 0.009$). A statistically significant difference was found between the group that did not receive any treatment and the group that received treatment ($p = 0.003$). The GSK duration of patients who were reported as full response in the follow up PET Scans after the treatment was statistically significantly longer than those reported as partial response ($p < 0.001$). Likewise, there was a strong statistically significant length in the duration of GSK of the patients reported as partial response compared to the group reported as progression replase.

Conclusion: Esophageal cancer is a malignancy with a poor prognosis and a rather mortal course, which usually presents with late symptoms. Due to this latency it is usually diagnosed in advanced stages where curative treatment is not possible, and it has low survival rates despite all treatment options.

In this study, records of 192 patients who were followed up between 01.01.2013-10.01.2020 in the Medical Oncology outpatient clinics and / or inpatient services of Atatürk University Faculty of Medicine Research Hospital Internal Diseases Department and who were already diagnosed with esophageal cancer were evaluated retrospectively.

Upon the analysis of our results; It was determined that the parameters that were statistically correlated with the mean overall survival time in esophageal cancer were disease stage, age, ECOG score, family history, presence of comorbidity, PET report in favor of progression, history of neoadjuvant chemoradiotherapy, and presence of chemotherapy, albeit for palliative purposes.

In conclusion, national screening programs may be considered in the future for the early diagnosis of esophageal cancer, which is common in our country and have high mortality. Considering the average age of diagnosis is around 60 for SCC and AC, screening programs can be developed after the age of 50. Thus, common cancer deaths in the Northeastern Anatolia region can be significantly reduced.

Key Words: esophageal cancer, demographic features, survival, chemotherapy, radiotherapy

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Küresel olarak, özofagus kanseri (gastroözofageal bileşke tümörleri dahil) en yaygın kanserlerden biridir ve önemli morbidite ve mortaliteden sorumludur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Batı Avrupa'da nispeten nadir olmakla birlikte, Doğu Asya'da ve gelişmekte olan dünyanın bazı bölgelerinde endemiktir. Dünya çapında en yaygın histoloji, bu kanserin yaygın olduğu ülkelerde de baskın olan yassı hücreli karsinom (SCC) iken, adenokarsinomların (AC) Batı'da insidansı hızla artmaktadır (1).

ABD'de her yıl yaklaşık 18.440 özofagus kanseri vakası teşhis edilmekte ve 16.170 ölüm gerçekleşmektedir. Elde edilen verilere göre, dünya çapında her yıl yaklaşık 572.034 yeni özofagus kanseri vakası ve 508.585 ölüm olduğu tahmin edilmektedir. En yüksek riskli bölgede; Kuzey İran'dan Orta Asya Cumhuriyetlerinden Kuzey-Orta Çin'e (genellikle "özofagus kanseri kuşağı" olarak anılır) uzanan vakaların yüzde 90'ı SCC'dir (2).

Bu bölgelerdeki başlıca risk faktörleri iyi anlaşılmamıştır, ancak zayıf beslenme durumunu, meyve ve sebzelerin az tüketilmesi ve yüksek sıcaklıklarda içecekleri içerdiği düşünülmektedir. Buna karşılık, Amerika Birleşik Devletleri ve birçok batı ülkesi gibi düşük riskli bölgelerde, sigara ve aşırı alkol tüketimi toplam özofagus SCC vakalarının yaklaşık yüzde 90'ını oluşturmaktadır . Ülkeye özgü insidans ve mortalite oranları Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN veritabanında mevcuttur (3).

İnsidanstaki geçici eğilimler, iki ana histolojik özofagus kanseri türü için değişiklik gösterir. Özofagusun adenokarsinomu için insidans oranları, kısmen aşırı kilo ve obezite gibi bilinen risk faktörlerindeki artışlardan dolayı, bazı Batı ülkelerinde dramatik bir şekilde artmaktadır . Anatomik yere göre tabakalandığında, artan insidansın çoğu özofagogastrik bileşke (EGJ) ve gastrik kardiyadaki tümörleri içerir (3, 4).

Buna karşın, tütün kullanımı ve alkol tüketimindeki uzun vadeli düşüşler nedeniyle, aynı ülkelerde SCC oranları giderek azalmaktadır. Bununla birlikte, yemek borusunun SCC'si, muhtemelen tütün ve alkol tüketimindeki artışların bir sonucu olarak, Tayvan gibi bazı Asya ülkelerinde artmaktadır (5).

Çin gibi özofagus SCC insidansının yüksek olduğu bölgelerde özofagus kanserinin ailesel agregasyonu tanımlanmıştır . Barrett özofagusunun ailede toplanması da tarif edilmiştir. Bunun yaygın çevresel risk faktörlerini mi yoksa kalıtsal yatkınlığı mı temsil ettiği bilinmemektedir. Ailesel kümelenmeyle ilgili uyumsuz veriler İsveç ve ABD dahil diğer bölgelerdeki raporlarda yayınlanmıştır . Bu nedenle, özofagus kanseri patogenezinde kalıtsal faktörlerin ne ölçüde yer aldığı belirsizliğini korumaktadır (6).

Dünya genelinde SCC oranlarındaki farklılıklar, hastalıkla ilişkili risk faktörleri hakkında bilgi sağlamıştır. Spesifik risk faktörlerinin önemi farklı coğrafi bölgelere göre değişir.

- Yüksek insidanslı bölgelerde, hastalığın cinsiyete özgü bir özelliği yoktur. Buna karşılık, SCC düşük insidans bölgelerinde erkeklerde daha yaygındır.
- Amerika Birleşik Devletleri'nin kentsel alanlarında (kırsal alanlara kıyasla) görülme sıklığı daha yüksektir.
- Büyük bir toplum temelli çalışmada düşük sosyoekonomik durum özofagus SCC ile ilişkili bulunmuştur (7).

SCC sıklıkla orta özofagusta yer alır. Karaciğer, kemik ve akciğere uzak metastazlar hastaların yaklaşık yüzde 30'unda görülür. Ek olarak, malign hücreleri işaretlemek için monoklonal antikorlar kullanıldığında kemik iliği istilası yüzde 40 oranında tespit edilebilir (8, 9).

SCC’de de AC’de de komşu veya bölgesel lenf nodlarına metastazlar erken dönemlerde görülür. Çölyak ve perihepatik düğümlerin tutulumu, tümörün gastroözofageal bileşke yerleşimi nedeniyle AC’de daha sık görülür (10-12).

Birinci basamak tedavide olduğu gibi, metastatik özofagus ve mide kanseri için ikinci basamak tedavinin hedefleri semptomları hafifletmek ve sağkalımı arttırmaktır. İkinci sıra sitotoksik kemoterapi için sağkalım yararı en az beş randomize çalışmada gösterilmiştir (13).

Çalışmamızda, bölgemizde sık görülen özofagus kanserine yönelik olarak hastaların yaş,VKI, cinsiyet, kırsalda ya da şehirde ikamet özellikleri, histopatolojik tanısı, tanı anındaki evresi, başvuru şikayeti, tanı anında bilinen koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi komorbitelerinin olup olmadığı, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru, aldığı tedavi, tedavi sonrası değerlendirme görüntülemeleri, sigara ve alkol kullanım öyküsü, birinci derece yakınlarında özofagus kanseri öyküsü gibi faktörlerinin sağkalıma etkisini araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Özofagusun Anatomisi

Özofagus, yutaktan başlayarak mideye kadar uzanan içi boş bir tüptür. Tüm yemek borusunun uzunluğu erkeklerde 19 ila 25 cm (medyan 22 cm) ve kadınlarda 18 ila 22 cm (medyan 21 cm) arasında değişmektedir.

Özofagus, orta mediastenden geçerek anterior olarak vertebral kolona iner ve onuncu torasik vertebral gövde seviyesinde diyafragmatik hiatustan karına geçer.

Özofagus, servikal, torasik ve abdominal yemek borusu olarak üç bölümden oluşur.

Servikal özofagus, larinks ve trakeanın arkasında orta hattın hemen solunda yer alır. Yaklaşık 5 cm uzunluğundadır ve altıncı servikal vertebra seviyesinden arkadan birinci ve ikinci torasik omurlar arasındaki boşluk seviyesine, önden ise suprasternal çentiğe kadar uzanım gösterir.

Torasik yemek borusu yaklaşık 20 cm uzunluğundadır ve torasik girişten diyafragma boşluğuna kadar uzanır. Torasik özofagusun üst kısmı trakeal çatallanmanın (yani karina) ve sol ana bronşun arkasından geçer.

Özofagus abdominal boşluğa girdikten sonra abdominal özofagus ismini alır. Özofagusun abdominal kısmı, yemek borusu diyafram boşluğunu geçtikten sonra başlar ve midenin kardiasına birleştiğinde sona erer. Yemek borusunun karın içi uzunluğu tipik olarak 2 ila 6 cm civarındadır (14).Abdominal aort, omur gövdelerinin önünde ve yemek borusu boşluğunun hemen arkasında yer alır.Karın içinde karaciğerin sol yan kısmının arkasında yer alır.

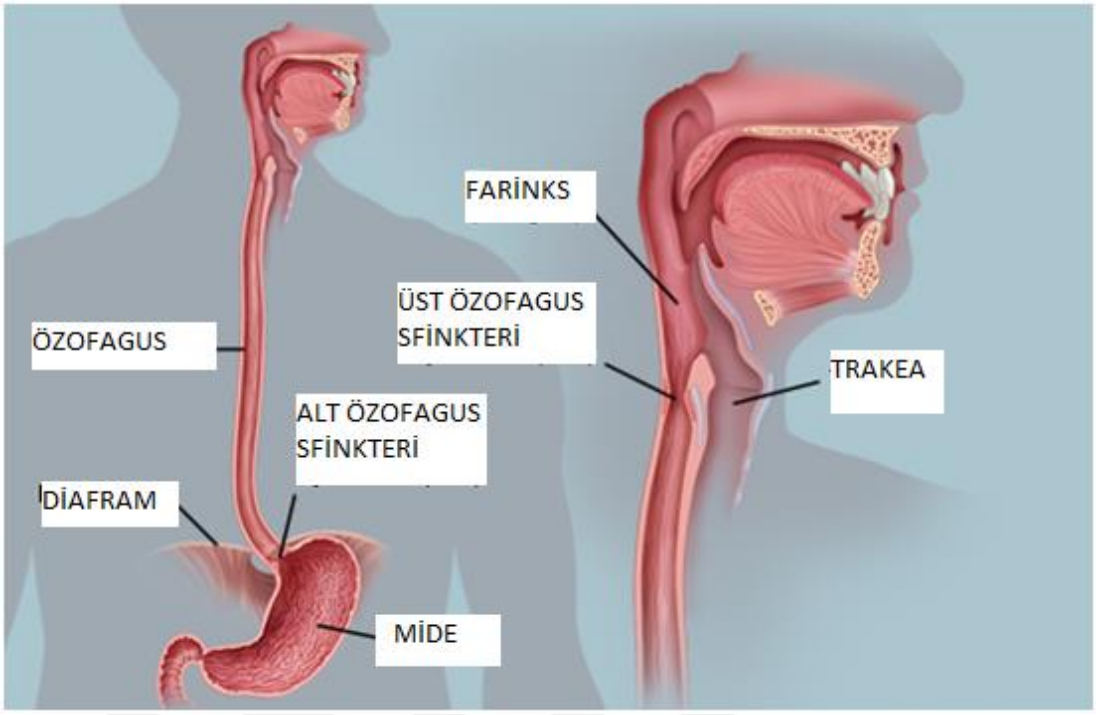
Gastroözofagial bileşke, yemek borusunun mideyle birleştiği yerdir. Görünüşte basit olmasına rağmen, günümüzde gastroözofageal bileşkenin kesin konumu hakkında tartışmalar devam etmektedir. Zorluk kısmen gastroözofagial bileşkeyi

tanımlamak için kullanılan yöntemle ilgilidir: endoskopik, cerrahi, histolojik veya patolojik yöntemler farklı şekillerde tanımlar.

Yemek borusunda normalde lümenin daraldığı 3 alan vardır:

- En üstteki normal anatomik daralma, yemek borusu girişinde yer alır ve krikofarengeus kasından kaynaklanır. Bu noktada ortalama lümen çapı 1.5 cm'dir ve yemek borusunun en dar noktasıdır.
- İkinci daralma, sol ana bronş ile aort kemerinin yemek borusu ile kesiştiği alandadır. Bu noktada ortalama lümen çapı 1,6 cm'dir. İlaçlara bağlı darlığın olduğu bölgedir.
- En alttaki daralma, yemek borusunun göğüsten çıkıp karına girdiği boşluktadır. Bu noktada lümen çapı 1,6 cm'dir. Bu üç anatomik daralma alanı, yutulan yabancı nesnelerin takılma eğiliminde olması nedeniyle önemlidir (18).

Yemek borusu, üst özofagial sfinkter (ÜÖS) ve alt özofagial sfinkter (AÖS) olarak adlandırılan iki içsel yüksek basınç bölgesine sahiptir. Bu yüksek basınç bölgeleri yemek borusunun diğer bölgelerine benzer ve yemek borusunun genel veya mikroskobik incelemesinde tanımlanamaz. Bunun yerine, bu alanlar yalnızca manometri kullanılarak ve yemek borusunun lümeni içindeki basınç ölçülerek tanımlanabilir.



Şekil 1. Özofagusun Anatomik Görünümü

ÜÖS , farenksi yemek borusundan ayıran yüksek basınçlı bir bölgedir. Uzunluk 2 ile 4 cm arasında değişmektedir. İnspirasyon sırasında sindirim sistemine hava girişini ve yemek borusu maksimum geriliminin lateralden ziyade ön-arka yöndeki reflüsünü engeller.

Üst özofagial sfinkter seviyesi en dar bölge olmanın dışında ayrıca divertikül (Zenker divertikülü) oluşma potansiyeli ve özofagoskopi sırasında perforasyon potansiyeli olan bir zayıflık alanıdır (15).

AÖS, gastroözofageal bileşke yakınındaki distal özofagusta yüksek basınçlı bir bölgedir. Mide suyunun yemek borusuna geri kaçışına ana engeldir. Manometri kullanıldığında, AÖS'in 2 ila 4 cm uzunluğunda ve dinlenme basıncı 15 ila 20 mm Hg olduğu görülür.

Yemek borusu duvarı 4 katmandan oluşur: mukoza, submukoza, muskularis propria ve adventisya.

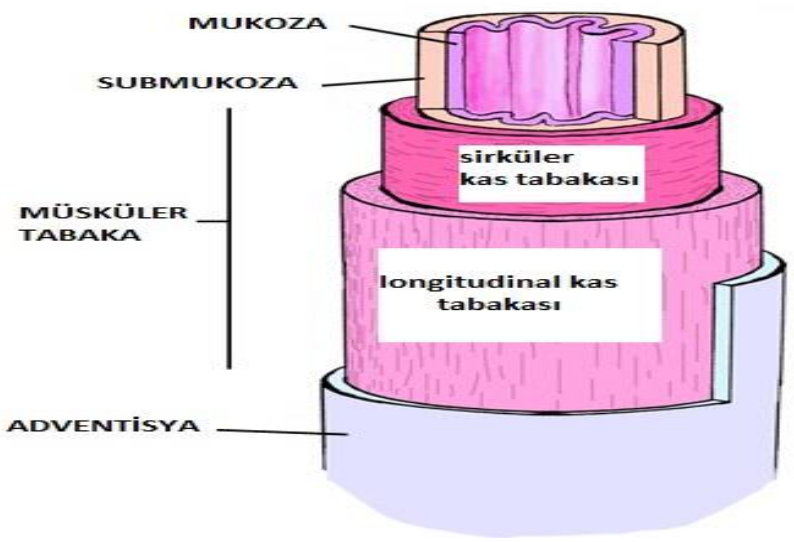
Özofagus duvarının en dış tabakası adventisyadır. Adventisya, yapıya güç veren kolajen ve elastik lifler içerir. Yemek borusunu kaplayan ve onu komşu yapılarla birleştiren lifli bir tabakadır.

Gastrointestinal sistemin geri kalanından farklı olarak, yemek borusunun adventisyasında bir dış seroz membran (yani periton veya plevra gibi bir seröz membran) yoktur. Serozanın bu eksikliği, kanser hücrelerinin hızlı yayılmasına ve ameliyat sonrası sızıntı potansiyelinin artmasına katkıda bulunabilir.

Muskularis propria, bir iç dairesel lif katmanından ve bir dış uzunlamasına lif katmanından oluşur. Özofagusun proksimal üçte birlik kısmında muskularis propria, çizgili kastır. Yaklaşık olarak aortik ark seviyesinde düz kasa geçiş yapar ve yemek borusunun distal üçte ikisinde muskularis propria sadece düz kastan oluşur. Dış uzunlamasına kas tabakası ile iç dairesel kas tabakası arasında miyenterik pleksus adı verilen bir nöronal ağ bulunur.

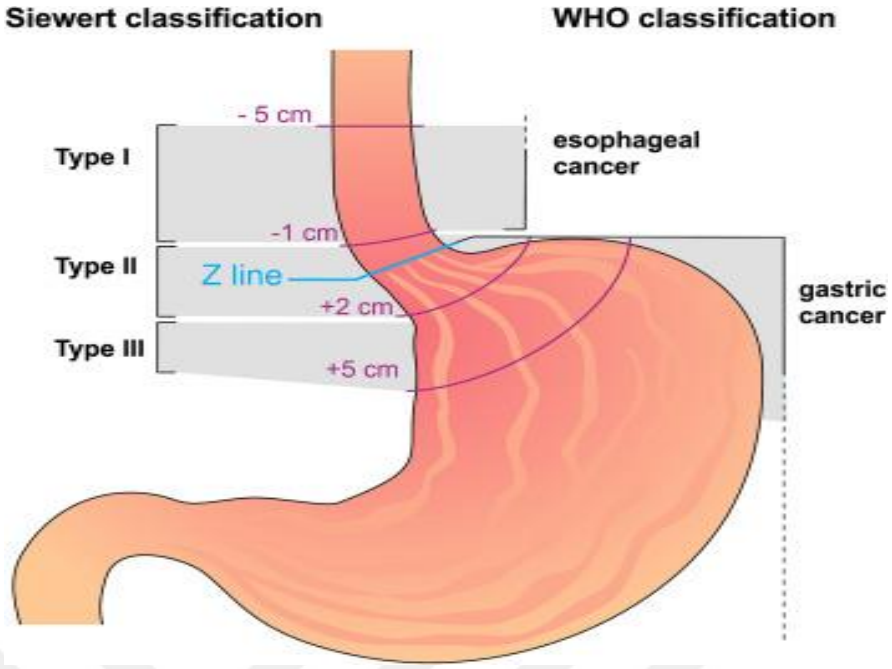
Ganglion hücrelerinin kaybı ve bu pleksusun nöronal dejenerasyonunun akalazinin bir nedeni olduğuna inanılmaktadır (16). Bu motilite bozukluğunda, özofagus peristaltizmi eksikliği ve AÖS'in yutkunma sırasında tamamen gevşememesi söz konusudur (17).

Özofagusun kas tabakalarının altında submukoza bulunur (Şekil 2). Mukus bezleri, kan damarları, Meissner pleksusu olarak bilinen sempatik ve parasempatik ağ ve geniş bir lenfatik ağ içerir. Submukozanın altında yemek borusunun iç yüzeyini oluşturan mukoza bulunur. Yemek borusu-mide bileşkesinde yer alan 1 cm ile 2 cm arası skuamöz epitelden oluşur. Z-çizgisi olarak bilinen bu bölgede, tabakalı epitel kolumnar epitele geçişe uğrar (15). Kolumnar epitel, midenin normal astarıdır. Bu distal bölge dışında yemek borusunda görülmesi anormal bir bulgudur.



Şekil 2. Özofagus Duvar Yapısı

Z-çizgisi olarak da bilinen skuamokolumnar birleşim (SCJ), skuamöz mukoza ile kolumnar mukozanın birleşimidir .Z-çizgisi EGJ kanserlerinin tanımlanmasında anatomik noktadır. EGJ adenokarsinomları sıklıkla, EGJ ile ilişkili olarak tümörün merkez üssünün makroskopik konumuna dayanan Siewert sınıflandırmasına göre sınıflandırılır . EGJ'nin 1-5 cm yukarısında meydana gelen kanserler Siewert tip I'i temsil eder, EGJ'nin 1 cm yukarısı ve 2 cm aşağısındaki kanserler tip II ve EGJ'nin 2-5 cm altındaki kanserler tip III kanserlerdir. Siewert tip I ve II EGJ kanserleri özofagus kanseri olarak , Siewert tip III kanserler mide kanseri olarak sınıflandırılır (18).



Şekil 3. Özofago-gastrik bileşke (EGJ) kanserlerinin Siewert sınıflandırması

Özofagus kan kaynağını dört kaynaktan alır . Servikal özofagus, alt tiroid arterlerinin dalları tarafından beslenir. Torasik özofagusun üst kısmının beslenmesi bronşiyal arterler tarafından sağlanırken, orta torasik alan torasik aortadan çıkan damarlar tarafından beslenir. Alt torasik özofagus, sol gastrik ve inferior frenik arterlerin dalları tarafından beslenir (14).

Submukozal venöz pleksus, peri-özofageal venlere bağlanır. Bunlar, boyunda alt tiroid venlerine dökülür. Toraksta hemiazygos ve azigos damarlarına akarlar. Vena cava ve portal venöz sistemler, submukozal pleksus yoluyla bağlanır.

Özofagus, geniş bir lenfatik drenaj sistemine sahiptir. Yemek borusunun üst üçte ikisinden gelen lenf yukarı doğru hareket etme eğilimindedir ve distal yemek borusununki aşağı akar. Bu lenf drenaj modeli nedeniyle, özofagus karsinomu internal juguler, paratrakeal, subkarinal, alt mediastinal ve sol gastrik arter lenf düğümlerine ve pulmoner ligamanlara metastaz yapabilir.

Auerbach ve Meissner pleksusunun sağladığı nervasyona ek olarak, yemek borusu vagus sinirinin birçok dalı tarafından da beslenir. Yemek borusunun innervasyonu, sempatik sinir sisteminden dallar tarafından da sağlanır.

2.2. Özofagus Fizolojisi

Yemek borusunun birincil işlevi yutulan materyali farinksten mideye kadar taşımaktır. Yutma eyleminde dört aşama vardır: erken oral, geç oral, faringeal ve özofagus.

Yutmanın faringeal fazı sırasında, ÜÖS'i gevşeten ve besin bolusunu bunun içinden geçirmeye zorlayan peristaltik bir dalga oluşturulur. ÜÖS, yutma haricinde dar bir haldedir. Bu daraltılmış durumda, gastroözofageal reflü, farinkse giremez (19). "Peristaltik dalga yemek borusundan yaklaşık 3 cm ila 5 cm/sn hızla hareket eder ve mideye 5-10 saniye içinde ulaşır. Birincil peristaltik dalga, yiyeceği mideye ulaştırmada başarısız olursa, şişmiş yemek borusu ikincil peristalsis olarak bilinen başka bir dalgayı başlatır. Yerçekimi ve dik bir duruş özofagus içeriğinin yutulmasını kolaylaştırır, ancak peristalsis kişinin başının üstünde dururken bile (alışılmadık olsa da) yemek ve içmeyi mümkün kılar. Tersiyer peristalsis dalgaları bazen yaşlılarda ve motilite bozukluğu olanlarda görülür (14). İtici değildirler ve fizyolojik işlevleri yoktur. Düz kasın koordine edilmemiş kasılmalarını temsil eder ve baryumlu grafide "tirbuşon" görünümünden sorumludur.

AÖS, yiyeceklerin mideye girmesine izin verir ve mide içeriğinin yemek borusuna geri dönmesini önler. İnsanlarda veya diğer primatlarda anatomik dairesel sfinkter kası bulunmaz. İnsanlarda bu belirgin sfinkter eksikliğine rağmen, manometri ile yapılan ölçümler yemek borusunun distal 3 cm ila 5 cm bölgesinde reflüden koruyan yüksek bir basınç olduğunu açıkça göstermiştir. Bu alan genellikle yüksek basınç bölgesi olarak adlandırılır ve 10 mm ila 20 mm Hg dinlenme basıncına sahiptir (14).

2.3. Özofagus Kanseri

Özofagus kanseri, yüksek mortalite oranı, tanı anında kötü prognozu ve coğrafi bölgeye göre insidans, mortalite ve histopatolojide önemli farklılıklar ile karakterize bir malignite türüdür. Kötü prognoz ve yüksek mortaliteye, metastaz yapma eğilimlerinin yüksek olması ve çoğu vakaya metastatik evrede tanı konulması sebep olmaktadır. Özofagus kanseri, dünyada en yaygın sekizinci kanser ve kansere bağlı ölümlerin altıncı önde gelen nedenidir (20).

Yaklaşık beş vakadan dördü Asya ve Afrika gibi sanayileşmemiş ülkelerde görülmektedir (21, 22). Teşhis ve tedavideki ilerlemelere rağmen, özofagus kanseri olan kişiler için genel beş yıllık sağkalım oranı Dünya çapında % 15 ila % 20'dir (23). Özofagus kanserleri Dünyada olduğu gibi ülkemizde de ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde 2014 yılına ait nüfus tabanlı kanser kayıt verileri incelendiğinde gastrointestinal sistem tümörleri içinde özofagus kanserleri erkeklerde 6. kadınlarda ise 7. sırada yer almaktadır (24).

Özofagus kanserinin iki ana alt tipi skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve adenokarsinomdur (AC). Bu alt tipler, kötü huylu özofagus tümörlerinin % 95'inden fazlasını oluşturur. Daha nadir görülen özofagus kanseri alt tipleri arasında lenfomalar, melanomlar, karsinoid tümörler ve sarkomlar bulunur (25).Dünya çapında baskın histolojik tip SCC'dir. Türkiye, İran, Kazakistan ve Kuzey ve Orta Çin gibi bölgeleri kapsayan "Asya Özofagus Kanseri Kuşağı"nda , 100'den fazla vaka / 100.000 kişi-yılı özofagus skuamöz karsinomu tahmin edilmektedir (26). Buna karşılık bazı Batı ülkelerinde yüksek VKI gibi bilinen risk faktörlerindeki artışlara bağlı olarak AC insidansı dramatik şekilde artmaktadır (27).

2.3.1. Özofagus Adenokarsinomu

Özofagus adenokarsinomu, Kuzey Amerika ve Avrupa'da insidansı hızla artan özofagus kanseri türüdür (28).20. yy da baskın histolojik tip SCC iken son otuz yıldır Batı ülkelerinde ve bazı Doğu ülkelerinde AC sıklığı dramatik şekilde artmıştır. Çoğu vaka 50 yaşın üzerindeki yetişkinlerde görülür ve 65 yaş ve üstü kişilerde görülme

sıklığı 100.000 kişi-yılı başına 11,8 ila 16,3'tür; erkeklerde kadınlara kıyasla sekiz kat daha yüksek risk ve beyazlarda siyahlara kıyasla beş kat daha fazla risk mevcuttur (29). En sık özofagus alt 1/3'ünde yerleşim gösterir. Adenokarsinom Barrett özofaguslu hastaların sürveyansı sırasında erken kanserin tanınması nedeniyle özofagusun adenokarsinomunun erken patolojisi hakkında çok daha fazla şey bilinmektedir.

Olguların çoğu gastroözofageal bileşke yakınında bulunur ve Barrett özofagusunun endoskopik bulgularıyla ilişkilidir. Barrett özofagusunda ortaya çıkan adenokarsinom ülser, nodül, değişmiş mukozal patern gösterebilir veya görünür endoskopik anormallik göstermeyebilir. Barrett özofagusu ile ilişkili olmayan erken adenokarsinom, gastroözofageal bileşke yakınındaki bir ülser, plak veya nodülden kaynaklanır.

Özofagus adenokarsinomu için başlıca risk faktörleri, gastroözofageal reflü hastalığı, obezite ve sigara içiciliğidir. Barrett özofagusu, düşük bir dönüşüm oranıyla özofagus adenokarsinomunun bilinen bir öncü hastalığıdır (30-32) (Tablo 2).

Bir meta-analizde Helicobacter pylori enfeksiyonu olan kişilerde özofagus adenokarsinomunda önemli ölçüde azalma gösterilmiştir (33). H. pylori'nin neden olduğu mide mukozası atrofisinin bir sonucu olarak reflü hastalığına ve Barrett özofagusuna katkıda bulunan mide asidi sekresyonlarının azaldığına inanılmaktadır (34).

2.3.2. Özofagus Skuamöz Hücreli Karsinomu

Skuamöz hücreli karsinom, Dünya çapında vakaların % 90'ını oluşturan, Amerika Birleşik Devletleri dışında en yaygın özofagus kanseri alt tipidir (28). En yüksek oranlar Çin, Orta Asya, Doğu ve Güney Afrika'da görülmektedir (22). Amerika Birleşik Devletleri'nde skuamöz hücreli karsinom insidansı yaklaşık 100.000 kişide yılda üçtür (35). Buna karşılık Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya, Birleşik Krallık ve Batı Avrupa (Finlandiya, Fransa, Norveç) gibi ülkelerde, adenokarsinom alt tipinin üstünlüğü ile skuamöz karsinom ikinci sıraya taşınmış ve epidemiyolojide

değişiklikler olmuştur (23). Görülme sıklığı cinsiyetler arasında tutarlıdır, siyahlar arasında daha yüksektir ve 60 ila 70 yaşları arasında pik yapar (36). En sık orta 1/3 özofagus (%50-60), daha az sıklıkta alt (%30) ve üst 1/3 özofagusta (%10-20) görülür. SCC küçük polipoid çıkıntısı, çürümüş epitel veya plaklardan kaynaklanır. Daha gelişmiş lezyonlar, çevresel olabilen infiltrasyon ve ülsere kitleler ile karakterizedir. SCC submukozayı erken bir aşamada istila eder ve yemek borusu duvarı boyunca genellikle sefalad yönünde uzanır. Lokal lenf nodu invazyonu erken ve hızlı bir şekilde gerçekleşir, çünkü yemek borusundaki lenfatikler, muscularis mukozasının altında bulundukları gastrointestinal sistemin geri kalanının aksine lamina propriada bulunur. Tümör yemek borusu, çölyak bölgesi boyunca ve aorta komşu bölgesel lenf düğümlerine yayılır. Lokal yapıların istilası fistül oluşumuna neden olabilir (trakea gibi). Aort içine erozyon, büyük üst gastrointestinal kanama ile ilişkili olabilir.Özofagus skuamöz hücreli karsinom için önemli risk faktörleri sigara, alkol kullanımı, sıcak yiyecek ve içecekler, nitrozaminleri içeren küflenmiş ve salamura yiyecekler, vitamin A ve C eksikliği, çinkodan fakir diyet, striktürlere neden olan radyasyon maruziyeti ve akalazia, Plummer Winson Sendromu, tylosis, çölyak hastalığını içerir (37, 38) (Tablo 3).

Tablo 1. Özofagus kanserlerinin risk faktörleri

Skuamoz hücreli karsinom	Adenokarsinom
• 60 ila 70 arası yaş • Akalazya (10 kat risk) • Sigara içmek (dokuz kat risk) • Alkol kullanımı (günde ≥ üç içki ile üç ila beş kat risk) • Siyah ırk (üç kat risk) • Meyve ve sebze içermeyen yüksek nişastalı diyet	• 50 ila 60 arası yaş • Erkek cinsiyet (sekiz kat risk) • Beyaz ırk (beş kat risk) • Gastroözofageal reflü hastalığı (semptomların sıklığına bağlı olarak beş ila yedi kat risk) • Obezite (vücut kitle indeksi> 30 kg / m2 ile 2.4 kat risk) • Sigara içmek (iki kat risk) • Barrett özofagusu

Demografik özellikler:Yüksek insidans bölgelerinde cinsiyet arasında özofagus kanseri riski açısından fark olmamakla birlikte ,düşük insidans bölgelerinde

SCC erkeklerde daha fazla görülmektedir.Siyahlarda Kafkaslara göre 2 kat daha fazla risk vardır. Düşük sosyoeknomik düzey SCC ile ilişkilidir.

Gastro Özofagial Reflü Hastalığı:Gastro özofagial reflü hastalığı teşhisi konan hastaların yaklaşık %10'unda Barrett's özofagusu gelişmektedir. AC'lerin azımsanmayacak kadar büyük bir çoğunluğu gastroözofageal reflü hastalığına (GERD) bağlı Barrett's metaplazisinin bir bölgesinden kaynaklanır. Gastro özofagial reflü semptomları şiddetli ve uzun süredir devam eden (>20 yıl) hastalarda risk 5 kat daha fazladır (30). Yüksek dereceli displazi varlığında risk Barrett's metaplazili hastalara göre daha yüksektir (39).

Sigara: Sigara içmek, yemek borusu ve özofagogastrik bileşke adenokarsinomlarının artmış riskiyle ilişkilidir. Sigarayı bırakanlara göre mevcut sigara içenlerde risk daha fazladır.Yapılan çalışmalarda sigara içmeyenler düzeyinde olmasa da, sigarayı bırakanlarda AC risk göreceli azalmıştır (40).

Obezite:Özofagus adenokarsinomunun gelişmesinde önemli bir faktörü de obezitedir. Hem artmış VKI hem de artan abdominal obezite de kanser riski ile ilişkilidir (41). Obezite artmış intragastrik basınç, bozulmuş özofagus sfinkter fonksiyonu ve artmış hiatal herni riski gibi "mekanik" bir mekanizma ile GERD riskini artırmakta ve dolaylı olarak hem özofagus AC hem de barret özofagus için risk faktörü olmaktadır (42).

Diyet faktörleri:Yüksek sıcaklıktaki yiyecek içeceklerin tüketilmesi özofagusta mukozal termal hasara neden olarak özofagus kanser riskini artırır. Aynı zamanda nitrozamin içeren tütsülenmiş yiyeceklerin aşırı tüketilmesi, küf ve mantarlarla kontamine olmuş yiyeceklerin tüketilmesi, beta-karoten, A, B, C, D, E vitaminleri, folik asit, magnezyum, selenyum, molibden ve çinko gibi metallerin diyetsel eksiklikleri EC için risk faktörüdür. Ayrıca buğday, mısır, pirinçten zengin, taze meyve ve sebzeden fakir diyet de önemli risk oluşturmaktadır (43).

Kalıtsal Faktörler:Çin gibi yüksek insidans bölgelerinde özofagus kanserinin ailesel geçisi mevcuttur. Bunun ortak çevresel risk faktörlerini mi yoksa kalıtsal

yatkınlığı mı temsil ettiği bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda birinci derece akrabalarda iki ila üç kat artmış risk bulunmuştur (43). Epidermal büyüme faktörü geninin belirli polimorfizmleri , Peutz- Jeghers Sendromu , PTEN supresör genindeki germ hattı mutasyonları ve SMAD7 mutasyonları da özofagus kanseri gelişiminde rol oynamaktadır (44).

Atrofik gastrit, kısmi gastrektomi öyküsü, HPV enfeksiyonu, kötü ağız hijyeni de özofagus kanseri ile ilişkili risk faktörleridir.

2.3.3. Özofagus Kanserlerinde Klinik

Özofagus kanseri erken evrelerde genellikle asemptomatiktir. İlerlemiş hastalığı olan hastalarda ilerleyici disfaji (önce katılar, ardından hastalık ilerledikçe sıvılar), kilo kaybı (önceki üç ila altı ay içinde % 10 veya daha fazla), odinofaji (ağrılı yutma, genellikle başlangıçta kuru yiyeceklerle fark edilir), yeni başlayan dispepsi, ilaca yanıt vermeyen mide ekşimesi, göğüs ağrısı veya kan kaybı belirtileri görülmektedir. Lokal olarak ilerlemiş özofagus kanseri olan hastalar arasında, yemek borusunun tümör tarafından tıkanması, sıklıkla kilo kaybının eşlik ettiği ilerleyici disfajiye neden olur. Disfaji genellikle özofagus lümen çapı 13 mm'den az olduğunda ortaya çıkar (lümen çapının yaklaşık yüzde 70'i kadar azalma), bu da minimum lokal olarak ilerlemiş hastalığı gösterir. Kilo kaybına tümöre bağlı iştahsızlık neden olabileceği gibi disfajiye uyum sağlamak için diyetteki değişikliklerde katkıda bulunabilir. Hastaların yaklaşık yüzde 20'si odinofaji yaşar.

Özofagus kanserinin erken evrelerde semptomları hafiftir ve spesifik olmayabilir. Dikkatli çiğneme ve daha yavaş yemeyle kolayca üstesinden gelinebilecek katı yiyeceklerin geçici "yapışması", açık disfajiden önce gelebilir. Disfaji yavaş yavaş katılardan sıvıya doğru ilerler. Hastalar ayrıca retrosternal rahatsızlık veya yanma hissi de fark edebilir.

Bu semptomlardan, disfaji tek başına veya kilo kaybı ile birlikte özofagus kanseri olan hastalarda en sık görülen semptomdur. Malign tümöral ülserasyonlardan, özofageal spazmlardan, tümörün direkt invazyonlarından kaynaklanan retrosternal,

boyun, sırt ve epigastriuma yayılan ağrı gelişebilmektedir.Yaygın olmayan bulgular arasında servikal adenopati, özofagotrakeal fistül ile birlikte ya da değil aspirasyon pnömonisi, hematemez, hemoptizi, regürjitasyon ve kusma veya tanı anında hastaların % 10'undan daha azında görülen tekrarlayan sinir tutulumundan kaynaklanan ses kısıklığı yer alır (45).

2.3.4. Özofagus Kanserlerinde Tanı

Özofagus kanseri tanısında anamnez ve fizik muayeneyi endoskopi ve radyolojik yöntemler izlemektedir.

İlk başlarda asemptomatik olmasına rağmen semptom vermeye başladığında disfaji hastaların yarısından fazlasında görülmektedir. Katı gıdalar ile başlayıp sıvı gıdalarda da oluşan disfaji şikayeti aksi ispat edilene kadar özofagus kanseri lehine yorumlanmalıdır. Nöromotor bozukluklarda hasta gıdanın takıldığı noktayı lokalize edemezken özofagus kanserinde lokalize edebilir. Fizik muayenede aksiller ve supraklavikular lenf bezleri, kaşeksi, oskültasyonla trakeaözofagial fistül tespit edilebilir.

Akciğer grafileri ile mediastende genişleme, trakea deviasyonu, distal obstrüksiyona bağlı hava-sıvı seviyesi, yumuşak doku kitlesi, aspirasyon pnömonisi ve akciğer metastazları görülebilir.

Özofagus kanserleri tanısında çift kontrast baryumlu özofagus grafisi kullanılabilir. Bu tetkikle lümende düzensizlik, darlık, polipoid lezyon görülmesi özofagus kanseri için anlamlıdır ve endoskopi ve biyopsi ile değerlendirilmelidir.

Amerikan Göğüs Cerrahları Derneği, tarif edilen klinik bulguları olan hastaların özofagus kanserini dışlamak için ilk tanısal değerlendirme olarak üst endoskopiye girmesini önermektedir (46-49). Endoskopiyi gerektiren diğer endikasyonlar arasında medikal tedaviye rağmen inatçı üst abdominal semptomlar ve 45 yaşın üzerindeki hastalarda üst abdominal semptomların varlığı yer alır (50).

Erken özofagus kanserleri endoskopik olarak yüzeysel plaklar, nodüller veya ülserler şeklinde görünüme sahipken, ileri lezyonlar darlık, ülsere kitleler veya büyük ülserler şeklinde görülür. Endoskopide büyük bir mukozal kitlenin varlığı özofagus kanserinde neredeyse patognomonik olmasına rağmen, tanıyı doğrulamak için biyopsi yapılmalıdır.

Özofagus kanseri teşhisi, tümör dokusunun üst endoskopi ile veya metastaz mevcutsa, bir metastatik bölgenin görüntü kılavuzluğunda biyopsisi ile histolojik incelemesi ile elde edilebilir.

Kromoendoskopi (farklı mukozal dokuların görselleştirilmesini iyileştirmek için lekelerin topikal uygulaması) ve dar bant görüntüleme (kan damarlarının ve diğer mukozal özelliklerin görselleştirilmesini iyileştirmek için mavi ve yeşil ışığın kullanılması), şüpheli lezyonların tanımlanmasını iyileştirmek için genellikle endoskopi sırasında kullanılır. Şüpheli lezyonlardan biyopsiler yapılmalıdır, ancak özofagus darlığı biyopsi işlemini engelliyorsa fırça sitolojisi de kullanılabilir (51). Baryum çalışmaları, üst endoskopi yapılamayan hastalar için idealdir (52).

2.3.5. Özofagus Kanserlerinde Evreleme

Özofagus kanseri için kombine Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) / Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği'nin (UICC) tümör invazyon derinliği (T), lenf nodu (N) ve sistemik metastaz durumuna (M) göre yapılan (TNM) evreleme sistemi evrensel olarak kullanılmaktadır.

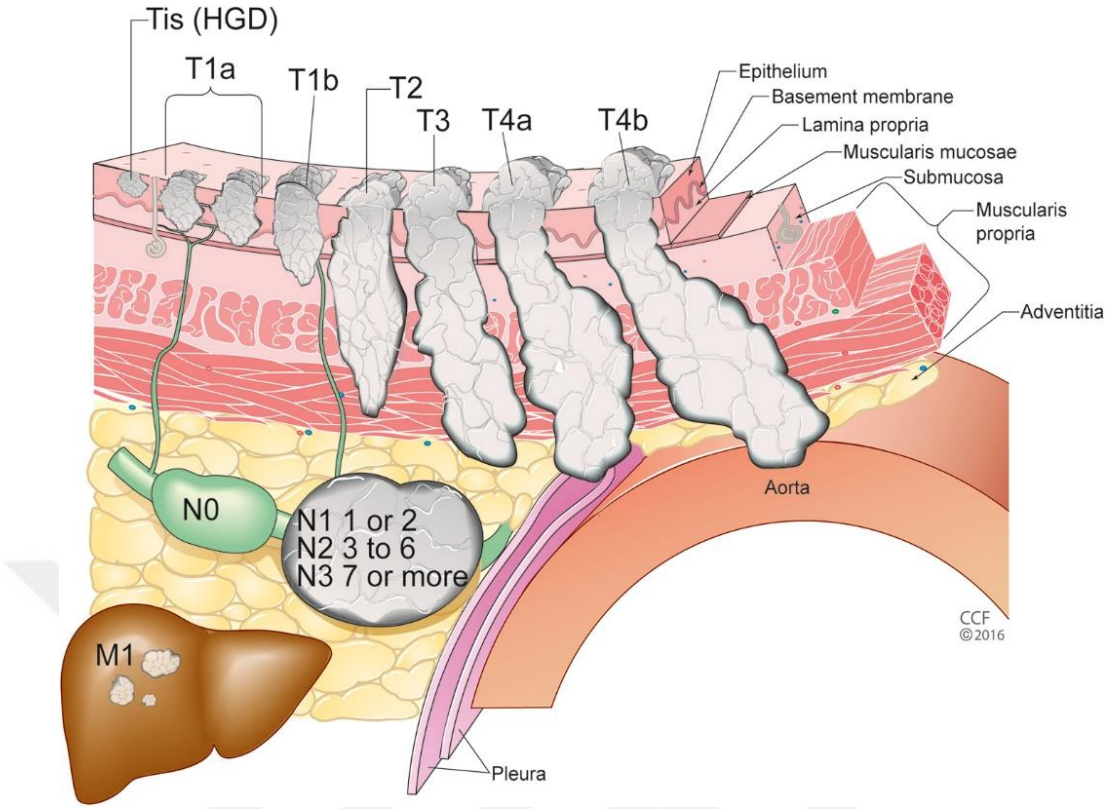
T (Tümörün İnvazyon Derinliği): Özofagusun katmanları mukoza, submukoza, müskülaris propria ve adventisyadır.Tümörün bu tabakalara invazyonuna göre yapılan evrelemedir. Tümörün rezektabilitesi komşu yapılara invazyon derecesine bağlıdır (53).

N (Lenf Nodu Tutulumu): Bölgesel lenf nodları tümörün primer olarak bulunduğu noktayı drene eden lenf nodlarıdır. NCCN yeni evreleme sisteminde N kategorisinde bölgeden ziyade metastatik lenf nodu sayısı önemlidir (53).

M (Uzak Metastaz): Komşuluk ve bölgesel olmayan lenf nodlarına yayılım uzak metastaz olarak kabul edilir ve özofagus kanserinde en sık karaciğer metastazları görülür (53).

Tablo 2. Özofagus kanserinde TNM evrelemesi

Kategori	Kriterler
T kategorisi	**Squamoz Hücreli Karsinom ve Adenokarsinom**
TX	Tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Yüksek dereceli displazi
T1	Tümör lamina propria , muskularis mukoza veya submukozaya invazyonu
T1a	Tümör lamina propriaya veya muskularis mukozaya invaze
T1b	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör adventisyaya invaze
T4	Tümör komşu yapılara invaze
T4a	Tümör, plevra, perikardiyum, azigos ven, diyafram veya peritona invaze
T4b	Tümör, aort, vertebral gövde veya trakea gibi diğer komşu yapılara invaze
N kategorisi	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-2 bölgesel lenf düğümlerinde metastaz
N2	3-6 bölgesel lenf düğümünde metastaz
N3	≥7 bölgesel lenf düğümlerinde metastaz
M kategorisi	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz
G kategorisi	
GX	Farklılaşma değerlendirilemez
G1	İyi diferansiye
G2	Orta derecede diferansiye
G3	Kötü diferansiye
Skuamöz hücreli karsinom L kategorisi	
LX	Konum bilinmiyor
Üst	Azigos damarının alt sınırına servikal özofagus
Orta	Azigos venin alt sınırı, alt pulmoner venin alt sınırına
Daha düşük	Özofagogastrik bağlantı dahil olmak üzere alt pulmoner venin mideye olan alt sınırı



Şekil 4. Özofagus Kanserlerinin İnvazyon Gösterimi

Klinik Evreleme (c TNM): Klinik evre görüntüleme yöntemleri kullanılarak yapılan histopatolojik verilerin kullanılmadığı evrelemedir. Özofagus kanserinde tedavi kararını vermede en önemli kriter klinik evredir (53).

Tablo 3. Özofagus kanserinde klinik evreleme (cTNM).

	cT	cN	cM
Skuamöz hücre karsinoması			
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
Adenokarsinom			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0
	T3–4a	N0–1	M0
IVA	T1–4a	N2	M0
	T4b	N0–2	M0
	T1–4	N3	M0
IVB	T1–4	N0–3	M1

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

Tablo 4. Özofagus kanserinde patolojik evreleme (pTNM).

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

X:Tanımlanmadı

Neoadjuvant Tedavi Sonrası Evreleme (yp TNM): Lokal ileri evre özofagus tümörlerinde neoadjuvan kemoterapi/kemoradyoterapi (KT/KRT) sonrasında yapılan cerrahi rezeksiyonlarda sağkalım oranlarının artması 8. evrelemede ayrı gruplandırılmasına neden olmuş ve 7. TNM'den en önemli farklarından birini oluşturmuştur. Bu evrelemede tüm grupların patolojik evrelemede karşılığı bulunmamaktadır. Burada grade evrelemeye dahil edilmemiş, gruplara her iki histolojik tip için de benzer oluşturulmuştur. Bu evreleme grupları ile 8. TNM'de neoadjuvant tedavi alabilecek olgu sayısının en aza indirilmesi ve cerrahi tedavi uygulanacak olguların atlanılmaması amaçlanmıştır (54).

Tablo 5. Özofagus kanserinde neoadjuvant tedavi sonrası evreleme (yp TNM)

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

X:Tanımlanmadı

2.3.6. Özofagus Kanserlerinde Laboratuar

Tanı endoskopik biyopsilerle doğrulandıktan sonra, tümör evresinin değerlendirilmesinde ek laboratuvar çalışmaları yardımcı olabilir. Tam kan sayımı ile aneminin değerlendirilmesi hasta kemoterapiye ihtiyaç duyarsa tedaviyi etkileyecektir. Ayrıca, sırasıyla karaciğer veya kemik metastazlarını düşündüren yüksek hepatik transaminaz veya alkalin fosfataz seviyelerinin kontrol edilmesi gerekir (47).

Metastatik özofagus bileşke kanseri olduğu belgelenmiş veya şüphelenilen hastalar trastuzumab (Herceptin) tedavisi için aday olabilir ve HER2 / neu aşırı ekspresyonu açısından değerlendirilmelidir.

2.3.7. Pozitron Emisyonu ve Bilgisayarlı Tomografi

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve bilgisayarlı tomografi (BT), evreleme bilgisi sağlamada belirli rollere sahiptir. BT, lokal-bölgesel lezyonları değerlendirmek için PET'ten daha hassastır. Mediastinal tutulumu, akciğer parankimini ve karaciğer metastazını değerlendirmek için ilk testler olarak intravenöz ve oral kontrastlı göğüs ve abdominal BT istenmelidir. Ancak PET, uzak metastatik bölgeleri tespit etmek için BT'den daha üstündür (55). Her iki çalışma birlikte (entegre PET / BT) tüm metastazları tespit etmek için % 69 ila % 78 duyarlılığa ve % 82 ila % 88 özgüllüğe sahiptir (56).

2.3.8. Endoskopik Ultrasonografi

Uzak metastaz yoksa, hem prognostik bilgi sağlamada hem de tedavi seçeneklerine rehberlik etmede yararlı olan tümör invazyon derinliğini ve nodal tutulumu belirlemek için endoskopik ultrasonografi yapılmalıdır (57). İnvazyonu belirlemek için endoskopik ultrasonografinin duyarlılığı ve özgüllüğü, standart endoskopi için % 73 ile % 78 ve % 82 ile % 87 arasında değişmektedir (58). Lokorejyonel evreleme için tercih edilen yöntem endoskopik ultrason (EUS) 'dir. Karinada veya üzerinde torasik özofagus tümörü olan hastalar için bronkoskopi de endikedir. Servikal skuamöz hücreli karsinomlar (SCC'ler) için, lokal hastalık yayılımını değerlendirmek ve baş ve boynun senkronize bir malignitesini dışlamak için esnek laringoskopi genellikle önerilir.

2.3.9. Özofagus Kanserlerinde Tedavi

Özofagusun skuamöz hücreli karsinomu ve adenokarsinomu için tanı aşamasına bağlı olarak birçok tedavi seçeneği vardır. Tedavi seçimini en önemlisi hastalığın evresi olmak üzere hastanın yaşı, ECOG performans skoru, metastaz olup

olmadığı gibi faktörler etkilemektedir. Küratif cerrahi tedavi, kemoterapi ve kemoradyoterapinin hepsinin sağkalımı artırdığı ve hastalar için sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Özofagus kanserlerinde evreye göre tedavi seçenekleri ve beş yıllık sağkalım oranları

Yerleşim-yayılım	Evre	Tedavi	Beş yıllık sağkalım
Lokal tm	Evre I'den (T1, N0, M0) Evre IIB'ye kadar olanlar (T3, N0, M0)	Endoskopik mukozal rezeksiyon Lenf nodu tutulumu olmaksızın submukozanın ötesine invazyon olması durumunda özofajektomi	41%
Bölgesel tm	Evre IIB'den (T1-2, N1, M0) Evre IIIC'ye kadar olanlar (herhangi bir T sınıflandırması, N3, M0)	Lenfadenektomi ile özofajektomi Neoadjuvan / adjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi	23%
Uzak tm	Evre IV	Brakiterapi Yemek borusu baypas ameliyatı Jejunostomi veya gastrostomi tüpleri Palyatif kemoterapi Kendi kendine genişleyen mukozal stentler Trastuzumab (Herceptin) tedavisi	5%

2.5.7.1. Özofagus Kanserlerinde Lokalize Tümörlere Yaklaşım

Mukozal bazlı tümörler, mukoza ile sınırlıdır (evre 0) veya lenf nodu veya uzak tutulum olmaksızın (evre I) lamina propriayı istila edebilir. Bu tümörlerde lenfatik yayılma riski % 2'den azdır ve endoskopik mukozal rezeksiyon, özellikle çapı 2 cm'den küçük olan sirkumferansiyel olmayan tümörler için tercih edilen tedavi yöntemidir (48, 59). Endoskopik mukozal rezeksiyon, T1a kanserlerinin % 91 ila % 98'ini başarıyla ortadan kaldırır (60). Endoskopik eradikasyon tedavisi, neoplaziyi barındıran alanın endoskopik rezeksiyonunu ve ardından metakron kanser riskini azaltmak için kalan Barrett segmentinin ablasyonunu içerir (61).

2.5.7.2. Özofagus Kanserlerinde Bölgesel Tümörlere Yaklaşım

Potansiyel olarak tedavi edilebilir tümörleri (evre IIA / IIB) olan hastalar için, özofajektomi yoluyla cerrahi rezeksiyon birincil tedavidir. Tüm yaklaşımlar ve teknikler için ciddi postoperatif komplikasyon riski % 30 ila % 50 arasında ve hastane içi mortalite yaklaşık % 5'tir. Olası komplikasyonlar arasında pulmoner morbiditelere neden olan anastomotik darlıklar ve sızıntılar, tekrarlayan laringeal sinir yaralanması, mide çıkış tıkanıklığı (gastrik rekonstrüksiyon ile özofajektomi) ve şilotoraks bulunur (62). Sonuçlar, cerrahın ve sağlık bakım tesisinin deneyimine bağlı olarak değişmektedir (63).

İleri bölgesel hastalık (evre III) genellikle perioperatif kemoterapi ile daha agresif bir yaklaşım gerektirir. Neoadjuvan (ameliyattan önce) kemoterapi veya kemoradyoterapi, tek başına özofajektomi ile karşılaştırıldığında, neoadjuvan kemoterapi ile % 5,1 (tedavi edilmesi gereken sayı = 19) ve kemoradyoterapi ile% 8,7 (tedavi edilmesi gereken sayı = 11) ile iki yıllık sağkalım yararı göstermiştir (64). Neoadjuvan kemoterapi ve kemoradyoterapi özellikle adenokarsinomda faydalıdır (48). Adjuvan (ameliyat sonrası) kemoterapi, skuamöz hücreli karsinomlu hastalar için faydalı olabilir.

Tam rezeksiyondan sonra rezidüel veya rekürren hastalık yaşayan hastalar için, kemoterapi veya kemoradyoterapi kullanımı lehinde veya aleyhinde iyi bir kanıt yoktur. Rezeke edilebilir hastalığı olan ancak cerrahi olasılığı kötü olan hastalarda kemoterapi veya kemoradyoterapi bazen ameliyatsız olarak kullanılmaktadır (57). Rejyonel hastalık için beş yıllık sağkalım oranı % 23'tür (29).

2.5.7.3. Özofagus Kanserlerinde Uzak Tümörlere Yaklaşım

Özofagus adenokarsinomlarının % 75'ine kadar olan kısmı, tanı anında küratif tedavi için çok ilerlemiştir (63). Genel olarak, uzak metastazı olan hastalar için beş yıllık sağkalım oranı sadece % 5'tir (29).

Evre IV özofagus kanseri olanlar veya hastalığı rezeke edilemeyenler için palyatif stratejiler arasında kemoterapi, özofagus stentleri, brakiterapi (lokal radyoterapi), jejunostomi veya gastrostomi tüplerinin cerrahi yerleştirilmesi ve özofagus baypas ameliyatı yer alır.

Disfaji için çeşitli palyasyon seçeneklerini değerlendiren 53 çalışmanın Cochrane incelemesi, kendiliğinden genişleyen metal stentlerin güvenli, etkili olduğunu ve brakiterapi, radyoterapi, özofagus baypas cerrahisi ve kemoterapiden daha hızlı rahatlama sağladığını göstermiştir (65). Kendiliğinden genişleyen metal stentler, diğer yöntemlere göre tavsiye edilir ve genellikle yeniden müdahale riskini azaltmak için brakiterapi ve radyoterapi ile birlikte kullanılır.

Kemoterapi, skuamöz hücreli karsinomda adenokarsinomdan daha fazla fayda sağlıyor gibi görünmektedir; ancak ömrü sadece birkaç ay uzatabilir (48).

Diğer kemoterapilerle (antrasiklinler hariç) kombinasyon halinde trastuzumabın HER2 / neu geni aşırı ekspresyonu olan hastalarda sağkalımı birkaç ay uzattığı da gösterilmiştir (66).

2.5.7.4. Özofagus Kanserlerini Önleme ve Tarama

Bazı çalışmalar, proton pompası inhibitörleri, aspirin veya nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve statin kullanımıyla özofagus kanseri riskinin azaldığını göstermiştir (67-69). Bu ilaçların yalnızca kanserden korunma amacıyla kullanılmasını destekleyen hiçbir öneri bulunmamaktadır. Antireflü ameliyatının özofagus kanserini önlemede de minimum fayda sağladığı ifade edilmektedir (70). Antioksidanlar ve mineral takviyelerinin, yemek borusu kanserleri de dahil olmak üzere gastrointestinal kanser riskini azalttığı gösterilmemiştir (48, 71).

Bununla birlikte, birinci basamak hekimleri, genel sağlığı geliştirme temelinde yaşam tarzı önerileri yapmalıdır. Genel popülasyonda özofagus kanseri taraması için herhangi bir öneri yoktur. Barrett özofagusu olduğu bilinen hastalar için kanser sürveyans kılavuzları mevcuttur (49).

3. GEREÇ YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Çalışmamız retrospektif türde bir araştırmadır**.** Bu çalışmada, 2013 ve 2020 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji kliniğine başvuran, ayaktan ya da klinikte yatırılarak takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara ait yaş, VKI, cinsiyet, kırsalda ya da şehirde ikamet özellikleri, histopatolojik tanısı, tanı anındaki evresi, başvuru şikayeti, tanı anında hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi komorbitelerinin olup olmadığı, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru, kemoterapi sonrası değerlendirme görüntülemeleri, sigara ve alkol kullanım öyküsü, aldığı tedaviler, birinci derece yakınlarında (baba, anne ve kardeşleri dahil) özofagus kanseri, mide kanseri, karaciğer kanseri, pankreas kanseri ve kolorektum kanseri öyküsü gibi bilgiler hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden elde edildi.

Çalışmaya SCC ve AC dışındaki histolojik alt tipler, 18 yaş ve altındaki hastalar, birden fazla malignitesi olan hastalar ve verilerine ulaşılamayan hastalar alınmadı. Çalışmaya verilerine eksiksiz ulaşılabilen uygun 192 hasta alındı.

Hastaların exitus tarihlerine ise Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi'nden kimlik numarası ile MERNİS üzerinden sorgulanarak veya telefonla hasta yakınlarından öğrenilerek veya il sağlık müdürlüğü ve nüfus müdürlüğü kayıtlarından yararlanılarak ulaşıldı. GSK, tanı anından ölüm tarihi veya son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı.

Hastaların evrelendirmesinde Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evrelendirmesi kullanıldı. İstatiksel anlamlılık için p değerinin 0.05 den küçük olması kabul edildi.

3.1.1. ECOG Skoru

ECOG skoru kanser hastalarında kullanılan ve hastanın genel performansını değerlendiren bir skorlamadır. Bu skorlamada bakılan parametreler hastalığın seyri ve uygulanması gereken tedaviler hakkında bilgi vermektedir (Tablo 6).

Tablo 7. ECOG Skorlaması

Evre	Performans
0	Tamamen aktif, hastalık öncesi tüm performansı kısıtlama olmaksızın sürdürebilir
1	Fiziksel olarak yorucu faaliyetlerle sınırlıdır, ancak ayakta durabilir ve hafif veya hareketsiz yapıdaki işleri yürütebilir, örneğin hafif ev işi, ofis işi
2	Gezici ve kendi kendine bakabilen ancak herhangi bir iş faaliyetinde bulunamayan; uyanma saatlerinin yaklaşık% 50'sinden fazlası
3	Yalnızca sınırlı kişisel bakım yeteneğine sahip; uyanma saatlerinin% 50'sinden fazlası yatak veya sandalyeyle sınırlı
4	Tamamen devre dışı bırakıldı; herhangi bir kişisel bakım yapamaz; tamamen yatak veya sandalyeyle sınırlı
5	Ölü

3.2. Çalışma Merkezi

Çalışmamız her yıl binlerce başvurunun olduğu, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinin yüzlerce hastanın tedavisini gerçekleştiren Medikal Onkoloji kliniğinde gerçekleştirilmiştir.

3.3. Hasta Seçimi

Çalışmamıza 2013 ve 2020 yılları arasında Medikal Onkoloji kliniğine başvuran, ayaktan ya da klinikte yatırılarak takip edilen hastaların bütününü kapsamaktadır.

3.4. Verilerin Analizi

Verilerin analizi IBM SPSS isimli istatistik programı ile gerçekleştirilmiştir.

Bağımsız grupların karşılaştırılmasında normal dağılım varsa, İndependent Samples t testi, yoksa Mann Whitney U testi kullanıldı.

Bağımsız grupların sayısı ikiden fazla ise sürekli değişkenler kıyaslandığında, normal dağılım sağlanmıyorsa Kruskal Wallis, normal dağılıma uyuyorsa ANOVA testi uygulandı.

Kategorik değişkenler, 2x2 olarak karşılaştırıldığında, üçten küçük ise Fisher's Exact testi kullanırken, üç ila beş arasında ise ki-kare yates ve beşin üstünde ise Pearson Ki-kare testi bakılmıştır.

Normal dağılım varsa, sürekli değişkenlerde örneklem büyüklüğüne bakıldı. 50'den büyük örneklemler Kolmogorov Simirnov testiyle, 50'den küçük örneklemler ise Shapiro Wilk-W testiyle Değerlendirmeye alındı.

Grupların sağkalım üzerine etkileri Survival analizi kullanılarak yapıldı. Hastaların sağkalımlar'ı sağkalım analizinde kaplan meier yöntemi ile yapılmıştır. Sağkalım eğrilerinin karşılaştırmasında Log-Rank testi kullanıldı. Sağkalım eğrileri "Survival Function" kullanılarak çizilmiştir.

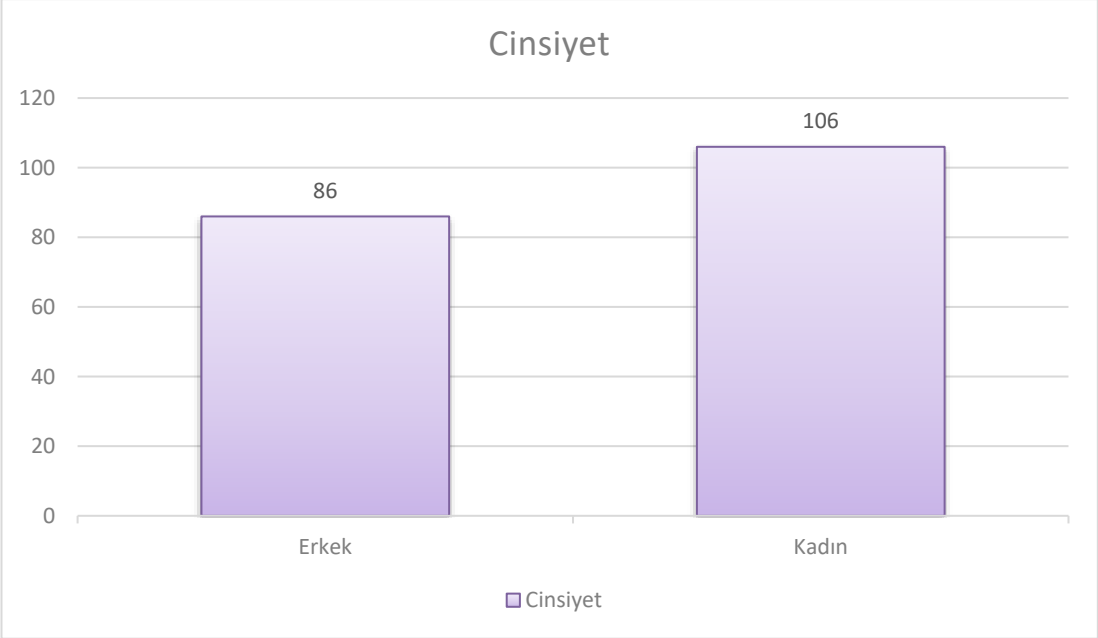
İstatiksel anlamlılık için p değerinin 0,05ten küçük olma şartı arandı.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayici Veriler

4.1.1. Demografik Özellikler

Çalışmamıza 192 hasta dahil edildi ve tek merkezli, retrospektif çalışma yapıldı. Çalışmaya alınan popülasyonun 110'u (%57) exitus ve 82'si (%43) sağ durumdaydı. Hastalarımızın 106'sı (%55) kadın, 86'sı (%45) erkekti (Grafik 1). Hastaların yaşı 30 ila 86 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş cinsiyetten bağımsız 61 olarak bulundu (Tablo 8). 76 hastamızın VKI'ne ulaşabildik.Bunlardan 37'sinde (%49) VKI 17-24 arasında , 27'sinde (%35) 25-29 , 12'sinde (%16) 30-34 arasındaydı (Tablo 9).



Grafik 1. Hastaların cinsiyet dağılımları

Tablo 8. Hastaların yaş tablosu

	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
Yaş	61	12	61	30	86

Hastalarımızın %48'si (n=92) şehirde ikamet etmekteyken, %52'si kırsalda yaşamaktaydı. 112 hastanın mevcut tanısına ek olarak başka komorbiditesi bulunmuyordu. Sigara ve alkol kullanımı sorgulandığında 73 hastanın sigara kullandığı, alkolü ise sadece iki hastanın kullandığını tespit ettik. Anamnez derinleştirildiğinde ve aldığımız cevaplar ele alındığında aile öyküsü olarak 25 kişinin birinci derece yakınlarında özofagus, mide, kolon kanseri gibi kanser öyküsü olduğu bilgisine ulaşıldı (Tablo 9).

Tablo 9. Demografik özelliklerine göre hastalar

Demografik özellik		Sayı (n)	Yüzde (N)
İkamet	Kentsel	92	0,48
	Kırsal	100	0,52
Komorbitide	Yok	112	0,58
	Var	80	0,42
Sigara	Yok	119	0,62
	Var	73	0,38
Alkol	Yok	190	0,99
	Var	2	0,01
Cinsiyet	Kadın	106	0,55
	Erkek	86	0,5
Aile Öyküsü	Var	25	0,13
	Yok	167	0,87
Yaş	<65	119	0,62
	>65	73	0,38
VKI	17-24	37	0,49
	25-29	27	0,35
	30-34	12	0,16

4.1.2. Başvuru Durumuna Göre Hastalar

Hastalar özofagus kanserindeki en sık semptomlara göre (yutma güçlüğü ve kilo kaybı) sınıflandırıldığında tablo 10'deki verilere ulaşıldı.104 hastamızda sadece

yutma güçlüğü, 69'unda yutma güçlüğüne ek olarak kilo kaybı veya kusma, 19'unda ise nadir görülen sırt ağrısı, dispepsi, ses kısıklığı gibi nonspesifik semptomlar vardı (Tablo 10).

Tablo 10. Başvuru anındaki şikayetine göre hastalar

Başvuru Şikayeti	Sayı (n)	Yüzde (N)
Yutma Güçlüğü	104	0,54
Yutma Güçlüğü + Kusma /Kilo Kaybı	69	0,36
Diğer	19	0,10

Hastalar tanı aldıklarındaki hastalık evresi ve tutulum bölgesine göre de değerlendirildi. Tanı anında hastaların en çok Evre III olduğu ve özofagusun en sık distal kısmının tutulduğu görüldü. Hastalar tanı derinleştirilince histopatolojik tip olarak çoğunda (n=165) SCC olduğu tespit edildi (Tablo 11).

Tablo 11. Başvuru anında evre, tutulum bölgesi ve histopatolojik tip

		Sayı (n)	Yüzde (N)
Evre	1	19	0,10
	2	45	0,23
	3	78	0,41
	4	50	0,26
Tutulum Bölgesi	Servikal	9	0,05
	Orta Kesim	37	0,19
	Distal Kesim	146	0,76
Histopatolojik Tip	SCC	165	0,86
	AC	27	0,14

Başvuruda hastaların ECOG skoru değerlendirildi Başvuru anında hastaların 27'sinde ECOG 0, 93'ünde ECOG 1, 56'sında ECOG 2, 14'ünde ECOG 3 ve 2 hastada ECOG 4 idi (Tablo 12).

Tablo 12. Başvuru anında ECOG skoru

ECOG skoru	Sayı (n)	Yüzde (N)
0	27	0,14
1	93	0,48
2	56	0,29
3	14	0,07
4	2	0,01

Hastaların bir kısmı tedavi alırken bir kısmı kendi isteği ile veya performans durumu nedeni ile hiç tedavi almadı. 22 hasta yalnızca opere olmuş, 21 hasta neoadjuvan kemoterapi/kemoradyoterapi sonrası opere olmuş, inoperable olan 142 hastadan 42 si metastatik evrede olup definitif tedavi almıştır, 100'ü ise lokal ileri olup definitif tedavi almıştır. Hastanemizde definitif tedavide lokal ileri olup en sık uygulanan kemoterapi rejimi cisplatin-5FU kombinasyonu iken ,metastatik olanlarda en sık dosetaksel-cisplatin-5FU kombinasyonu verilmiştir. Tedavi sonrasında çekilen PET BT ile remisyon kontrol edildi. Elde edilen veriler Tablo 13'de belirtildi.

Tablo 13. Tedavi ve kontrol PET BT bulguları

			Sayı (n)	**Yüzde (N)**
Tedavi	Tedavi Almayan		7	0,04
	Opere		22	0,11
	Neoadjuvan+opere		21	0,11
	Definitif –lokal ileri		100	0,52
	Definitif-metastatik		42	0,22
Uygulanan protokol	Lokal ileri	Cis-5FU	46	0,50
		Paklitaksel-Carboplatin	27	0,29
		Cis-Kapesitabin	12	0,13
		Diğer	7	0,08
	Metastaik	Cis-5FU	10	0,24
		Folfox	11	0,26
		Dosetaksel-Cis-5FU	12	0,29
		Diğer	9	0,21

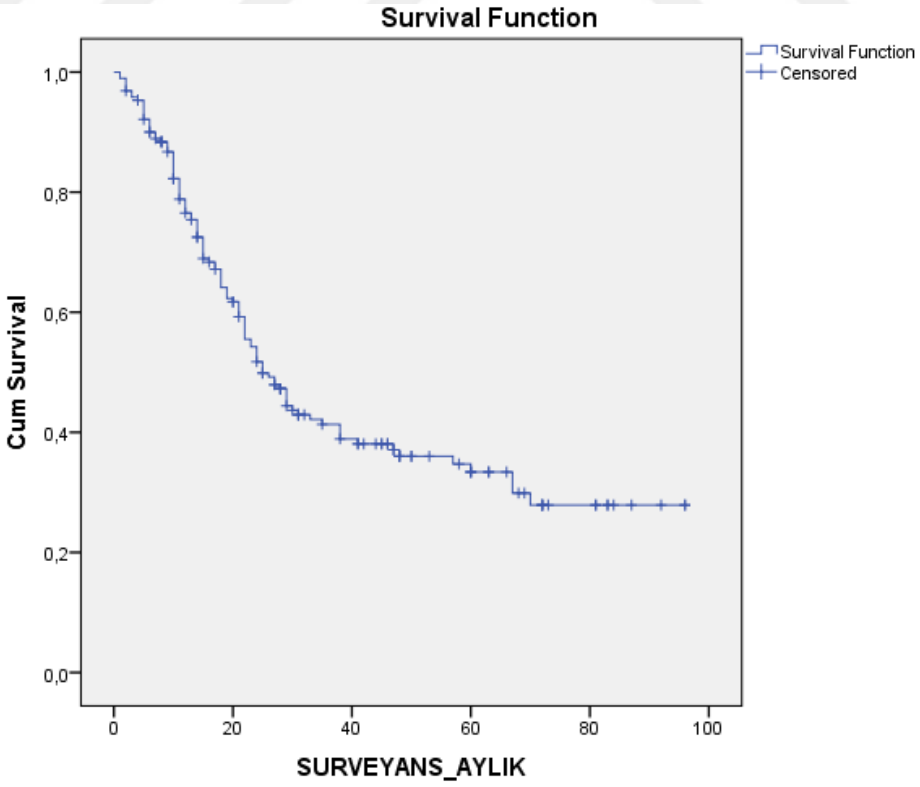
Tablo 13. (Devamı)

PET sonucu	Yok (Tedavi Almamış/Pet raporu ulaşılamadı)		68	0,35
	Parsiyel Yanıt		68	0,35
	Tam Yanıt		21	0,11
	Progresyon		35	0,18

PET sonuçlarına bakıldığı zaman 68 hastada parsiyel yanıt, 21 hastada tam yanıt 35 hastada ise progresyon/nüks geliştiği görüldü.

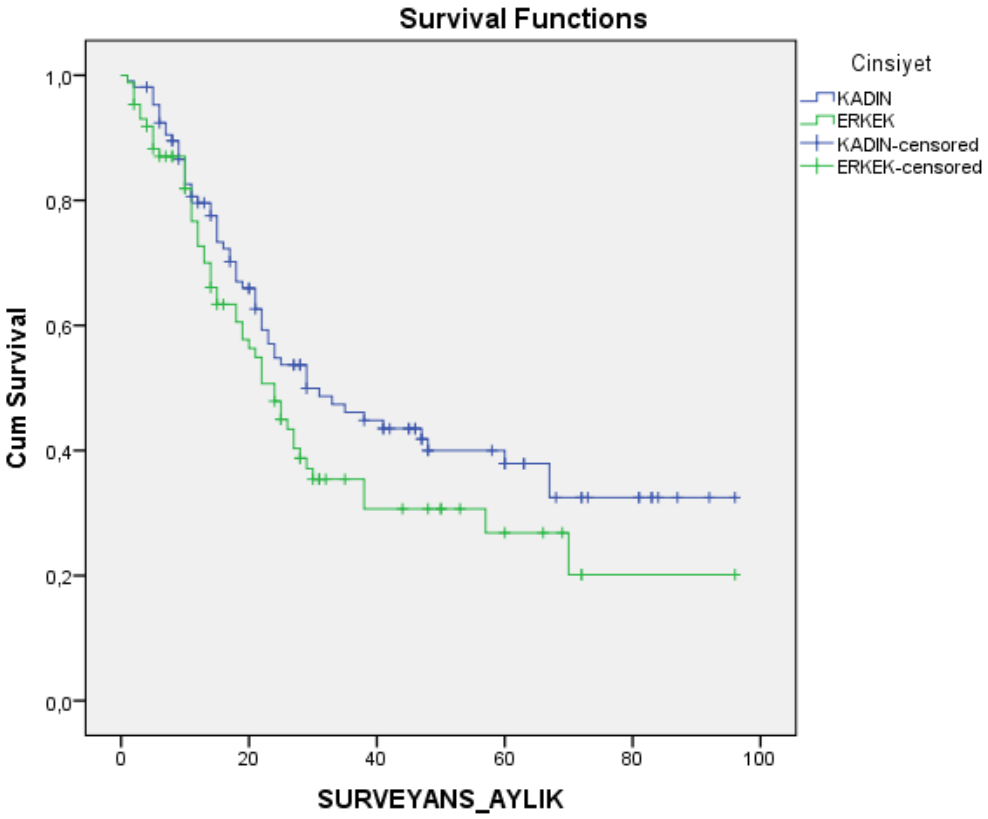
4.3. Sağkalım

Hastaların genel olarak sağkalım süreleri hesaplandığında, hastalarımızın ortalama hayatta kalma süresi 44±4 ay (min 38, max 49 ay) idi. 1 yıllık sağkalımın yaklaşık % 78, üç yıllık sağkalımın yaklaşık % 41, beş yıllık sağkalımın yaklaşık %33 oranında olduğunu tespit ettik.



Şekil 5. Hastaların Ortalama Genel Sağkalımı.

Hastaların çalışma süresince sağkalım değerlerine baktığımızda kadınların yaklaşık 48 ± 4 ay , erkeklerin yaklaşık 38±5 aya sahip oldukları sonucuna vardık. Cinsiyetten bağımsız olarak yaklaşık 44 ± 3 ay sağkalım durumu sözkonusu idi. 5 yıllık GSK kadınlarda %37 iken erkeklerde %26 olarak bulundu. Kadınlarda GSK daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0,42).



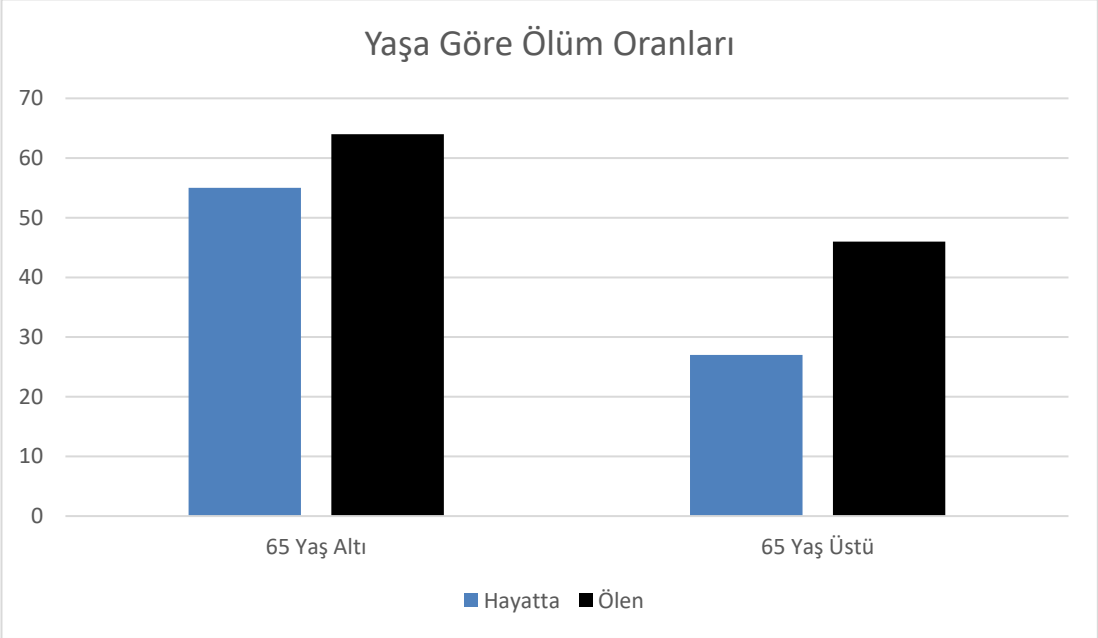
Şekil 6. Cinsiyetin Genel Sağkalım İle İlişkisi

4.3.1. Yaşa Göre Sağkalım

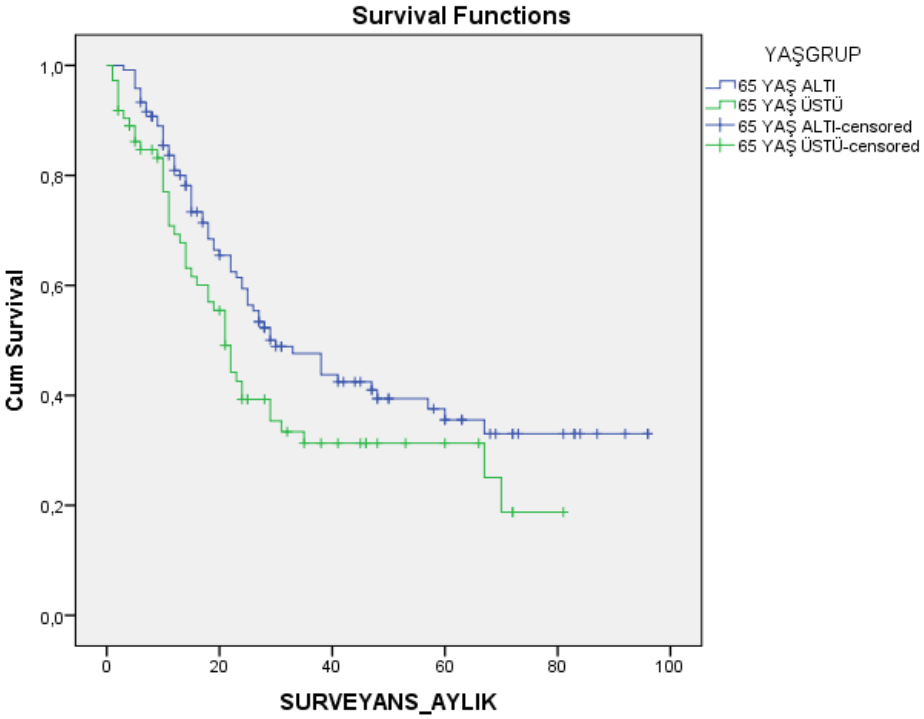
Tablo 14. Yaş gruplarına göre sağkalım sayıları

Hasta Yaş Gruplaması	Toplam Sayı	Ölen Hasta Sayısı	Yaşayan Hasta Sayısı	p
65 Yaş Altı	119	64	55	0,03
65 Yaş Üstü	73	46	27	
Tüm Yaş Grupları	192	110	82	

Hastaların (n=192) 119'unun 65 yaşının altında, 73'ünün ise 65 yaşının üstünde tanı aldığını tespit ettik. 65 yaşının üstünde 46 hasta 65 yaşının altında 64 hasta çalışmaya konu olan süreçte yaşamını yitirmişti (Tablo 14) (Grafik 2). ≤ 65 hastaların ortalama GSK süresi 48±4 ay, > 65 yaş hastaların ortalama GSK süresi 34±4 ay olarak hesaplandı. Çalışmamızda yaş ile ortalama GSK süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. (p=0.03)



Grafik 2. Yaşa göre ölüm oranları



Şekil 7. Yaşın Genel Sağkalım İle İlişkisi

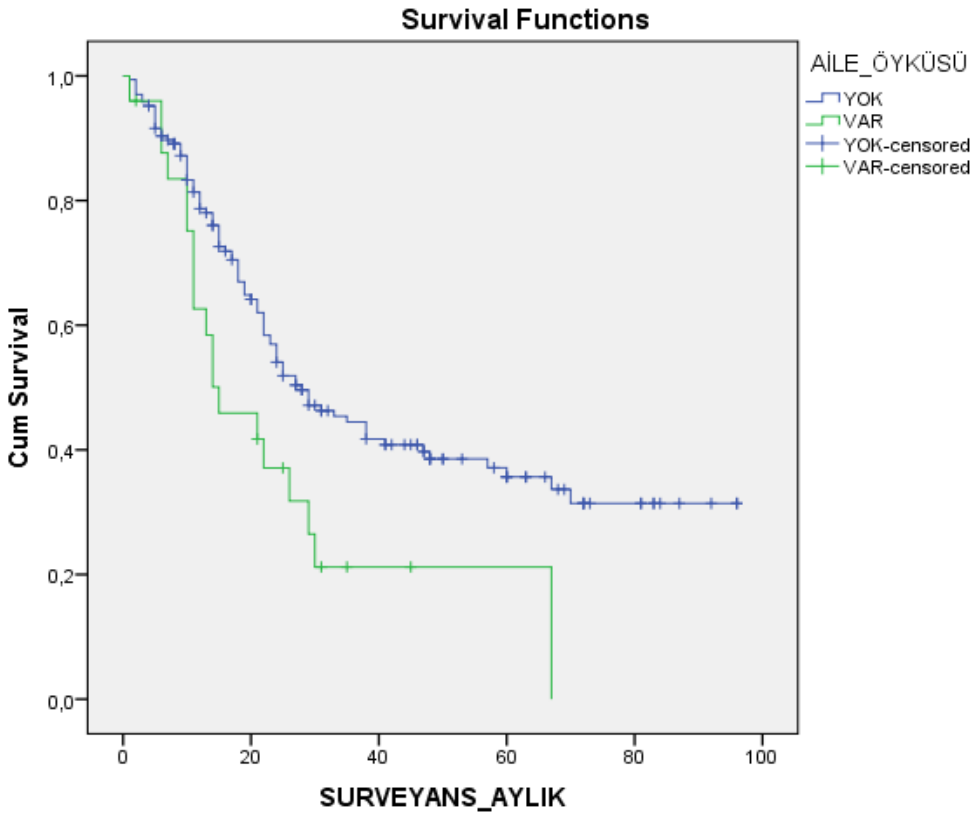
4.3.2. Demografik Özelliklere Göre Sağkalım

Tablo 15. Demografik özellikler ile sağkalımın kıyaslanması

		Sağkalım				
		Ölen		Hayatta		
		Sayı (n)	Yüzde (N)	Sayı (n)	Yüzde (N)	p
Cinsiyet	Kadın	58	0,55	48	0,45	
	Erkek	52	0,60	34	0,40	0,423
İkamet	Kentsel	52	0,57	40	0,43	
	Kırsal	58	0,58	42	0,42	0,836
Komorbitide	Yok	59	0,53	53	0,47	
	Var	51	0,64	29	0,36	0,03
Sigara	Yok	68	0,57	51	0,43	
	Var	42	0,58	31	0,42	0,958
Alkol	Yok	110	0,58	80	0,42	
	Var	0	0,00	2	1,00	0,181
Aile Öyküsü	Yok	91	0,54	76	0,46	
	Var	19	0,76	6	0,24	0,043
VKI	17-24	16	0,43	21	0,57	
	25-29	13	0,48	14	0,52	0,92
	30-34	4	0,33	8	0,67	

Çalışma süresince hastaların demografik özelliklerine göre sağkalımını karşılaştırdık (Tablo 15). Tablo 15'e göre istatistiksel olarak kadın erkek cinsiyet, kentsel ya da kırsal yaşam, sigara yada alkol kullanımının olup olmamasının, VKI'nin hasta surveyinde istatistiksel olarak anlamlı değişikliğe sebep olmadığını gördük (p> 0,05).

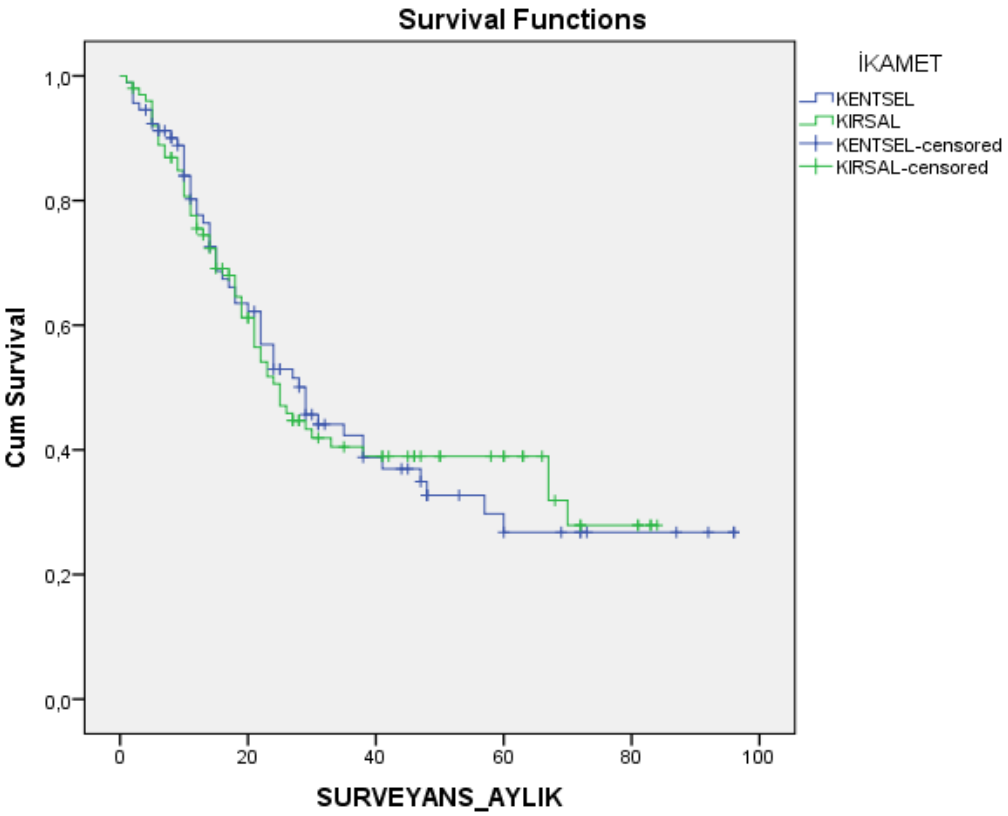
Aile öyküsü bulunan 25 hastadan %76'sının (n=19) yaşamını yitirdiği, aile öyküsü bulunmayan 167 hastadan ise %54'ünün (n=6) yaşamını yitirdiğini gördük. Aile öyküsü mevcut olan hastalarda GSK süresi 26±5 ay iken, aile öyküsü olmayan hastalarda GSK süresi 46±3 ay bulunmuştur. İstatistiksel olarak bu oranları karşılaştırdığımızda aile öyküsü bulunan ve bulunmayan bireyler arasında anlamlı bir fark olduğunu tespit ettik (p = 0,043).



Şekil 8. Aile Öyküsü İle Genel Sağkalım Arasındaki İlişki

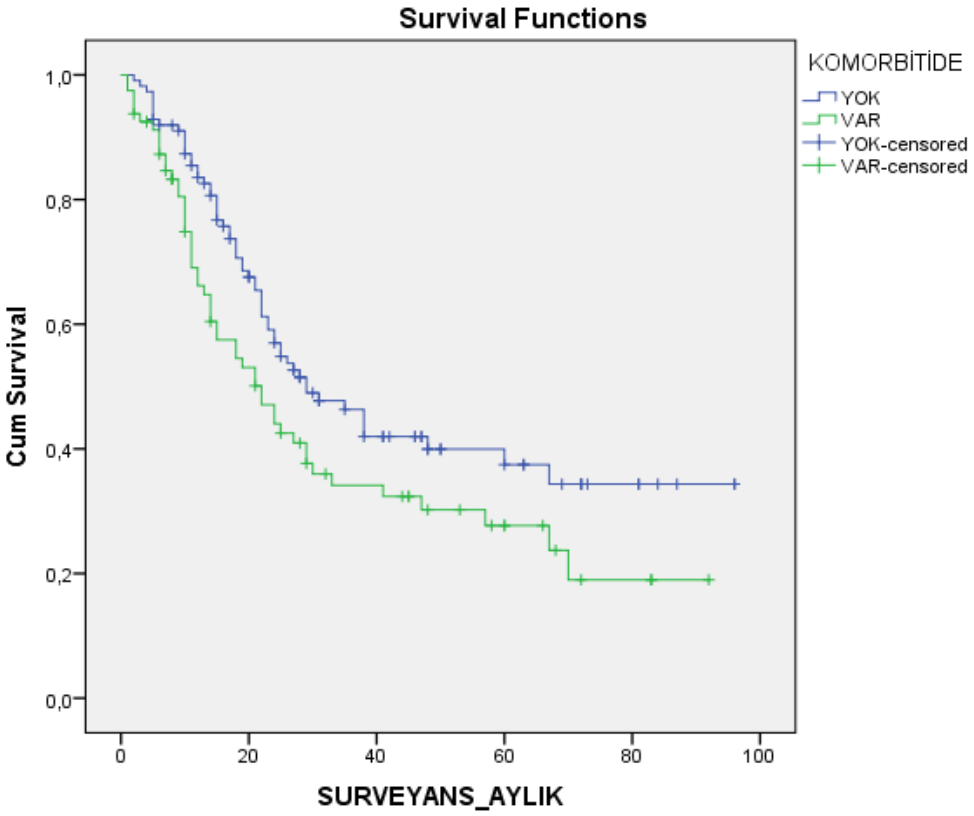
Hastalarımızın ikamet özelliklerini incelediğimizde, 92 si (%48) kentte ikamet etmekte, 100 ü(%52) kırsal kesimde ikamet etmekteydi. Kentte ikamet eden

hastalarımızın 43±4 ay, kırsalda yaşayan hastalarımızın ise 41±3 ay yaşam süresine sahip olduklarını tespit ettik.Kentte yaşayan hastaların 5 yıllık GSK %50 iken,kırsal kesimde yaşayan hastaların 5 yıllık genel sağ kalımı %47 idi. İstatistiksel olarak bu oranları karşılaştırdığımızda kentte ve kırsal kesimde yaşayan bireyler arasında GSK açısından anlamlı bir fark olmadığını tespit ettik (p = 0,83).



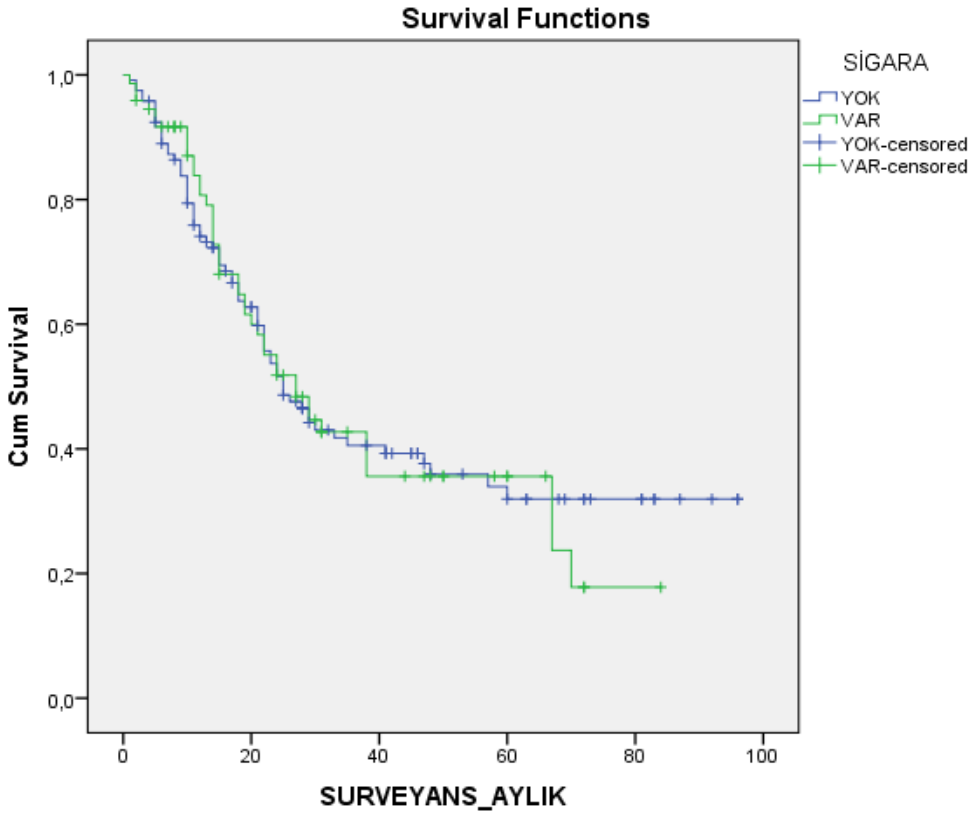
Şekil 9. İkamet İle Genel Sağkalım Arasındaki İlişki

Komorbiditesi olan hastaların ortalama yaşam süresi 36±4 ay iken, herhangi bir hastalık öyküsü olmayan hastaların yaşam süresi 48 ± 4 ay idi. 5 yıllık GSK herhangi bir komorbid hastalığa sahip bireylerde %27 iken, komorbid hastalığı olmayan bireylerde %37 idi. Çalışmamızda komorbidite ile GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde ettik (p:0,03).



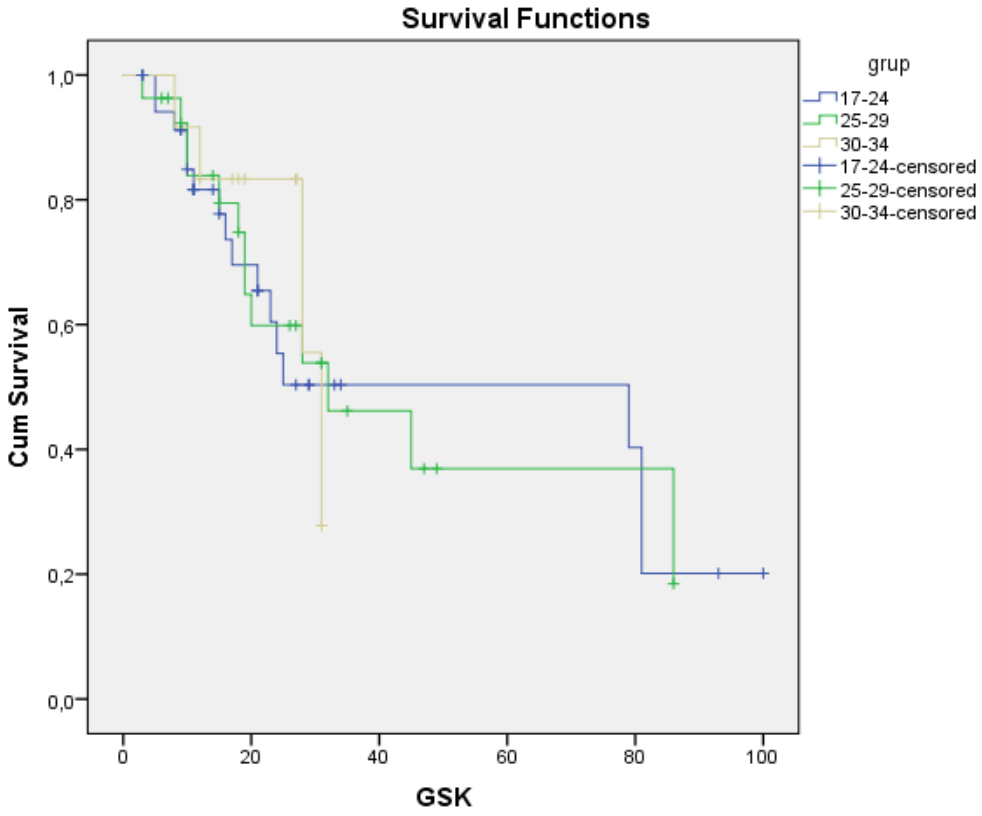
Şekil 10. Komorbidite İle Genel Sağkalım Arasındaki İlişki

Sigara alışkanlığı yönüyle incelendiğinde, hastaların 119'nun (%62) sigara bağımlılığı olmadığı, 73'ünün (%38) ise sigara alışkanlığı olduğu görüldü. Sigara kullanmayan hastaların ortalama GSK süresi 45±4 ay, sigara kullanan hastaların ise 39±4 ay olarak tespit edilmiştir. Sigara içimi ile ortalama GSK süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.88).



Şekil 11. Sigara İle Genel Sağkalım Arasındaki İlişki

Çalışmamızda hastaları VKI 17-24 olanlar, 25-29 olanlar ve 30-34 olanlar olarak gruplandırdık. VKI 17-24 arasında olan gruptaki hastaların GSK süresi 52±8 ay, VKI 25-29 olanlarda 46±8 ay ve VKI 30-34 olanlarda 27±3 ay idi.. Ancak sağkalım açısından VKI kıyaslandığında istatistiksel farklılık görülmemiştir ($p<0.05$)(Tablo 15).



Şekil 12. VKI ve GSK Arasındaki İlişki

4.3.3. Kanser Yerleşim ve Evrelendirilmesine Göre Sağkalım

Tablo 16. Başvuru anındaki şikayetleri,kanser yerleşim yeri, evresi, tiplendirilmesinin sağkalıma etkisi

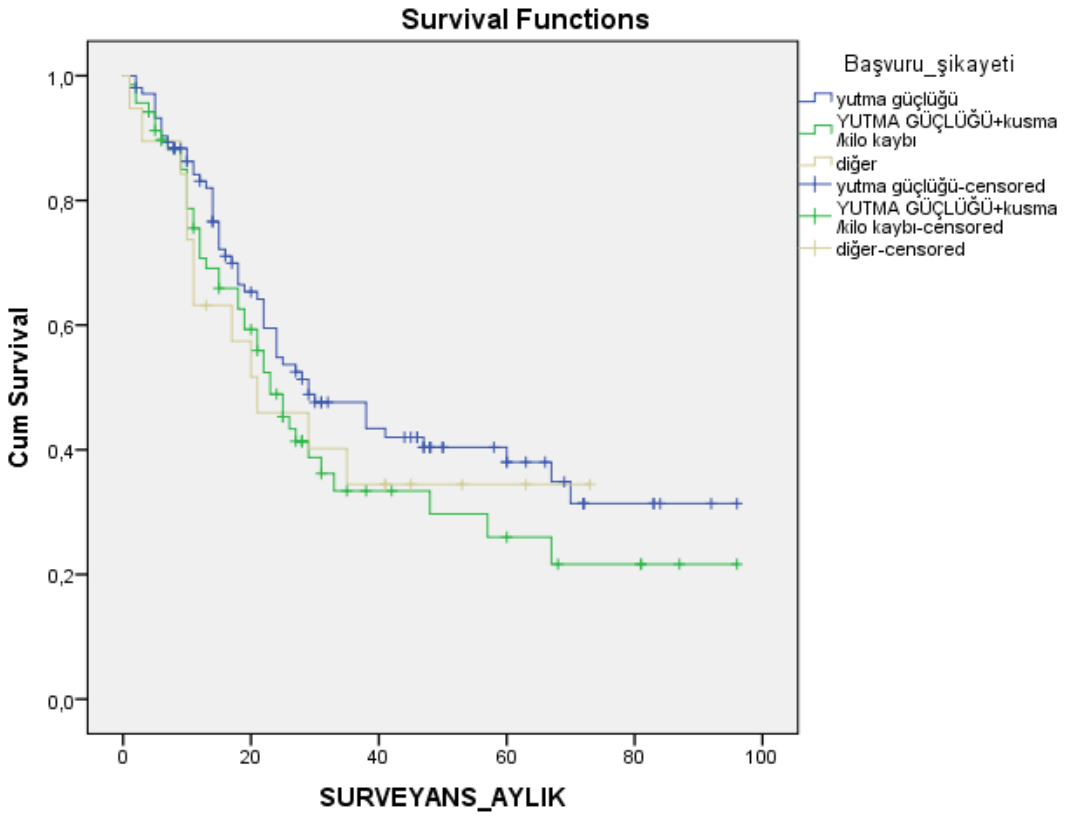
		Sağkalım					
		Ölen		**Hayatta**			
		Sayı (n)	**Yüzde (N)**	**Sayı (n)**	**Yüzde (N)**	**ki-kare**	**p**
Başvuru şikayeti	Yutma Güçlüğü	56	0,54	48	0,46	1,133	0,568
	Yutma Güçlüğü + Kusma /Kilo Kaybı	42	0,61	27	0,39		
	Diğer	12	0,63	7	0,37		
Tutulum bölgesi	Servikal	4	0,44	5	0,56	1,017	0,596
	Orta Kesim	23	0,62	14	0,38		
	Distal Kesim	83	0,57	63	0,43		

Tablo 16. (Devamı)

		Sağkalım					
		Ölen		Hayatta			
		Sayı (n)	Yüzde (N)	Sayı (n)	Yüzde (N)	Ki-kare	p
Histolojik tip	SCC	93	0,56	72	0,44	0,413	0,52
	Adenokanser	17	0,63	10	0,37		
Evre	1	5	0,26	14	0,74	21,603	<0,001
	2	22	0,49	23	0,51		
	3	42	0,54	36	0,46		
	4	41	0,82	9	0,18		

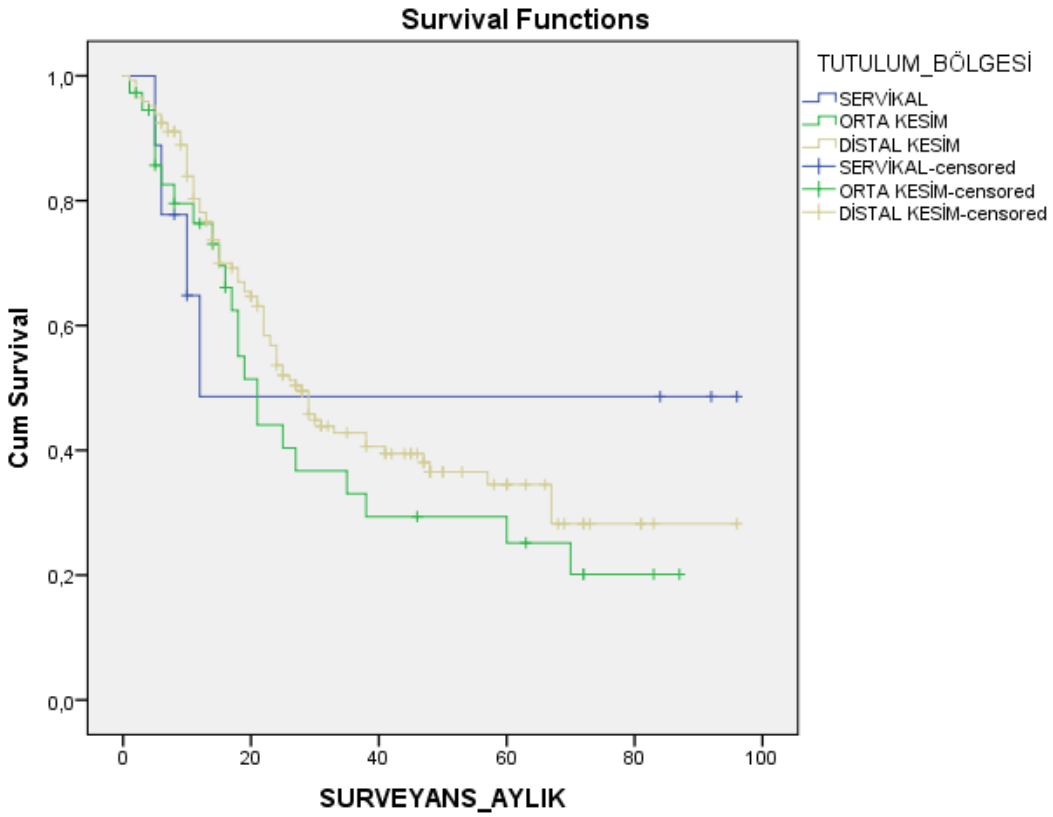
Başvuru şikayeti, tutulum bölgesi yada kanser in histolojik tipine göre hastaların sağkalımları arasında anlamlı istatistiksel bir fark bulunmuyordu (p>0,05). Ancak evre 4 tanısı olan hastaların %82'sinin tarama yapılan süreçte yaşamını yitirdiği görüldü. Evre sınıflandırılmasına bakıldığında erken evre kanser hastalığına yakalananların sağkalımları anlamlı şekilde farklılık gösteriyordu (p<0,001) (Tablo 16).

Şikayete göre sağkalımları ayrı ayrı incelediğimizde çeşitli sonuçlara ulaştık. Hastalarımızın 104'ünde (%54) sadece yutma güçlüğü şikayeti varken, 69'unda (%36) yutma güçlüğüne ilave olarak kilo kaybı veya kusma şikayetleri mevcuttu.19 hastada (%10) ise ses kısıklığı,dispepsi, göğüs ağrısı, sırt ağrısı gibi diğer semptomlarla başvurmuştu. Yalnız yutma güçlüğü olanlarda 47±4 ay olan GSK süresi, yutma güçlüğüne ek olarak başka şikayeti bulunan hastalarda (kusma, kilo kaybı gibi) 39±5 ay idi. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu. (p=0.56)



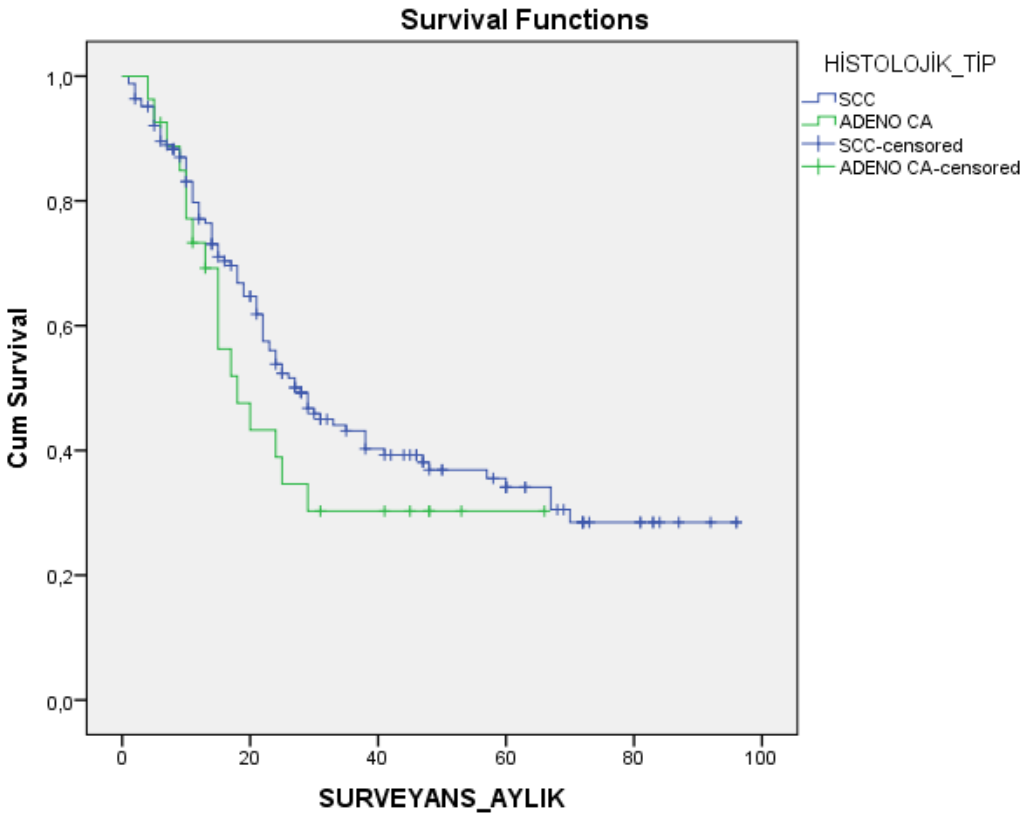
Şekil 13. Başvuru Şikayeti İle Genel Sağkalım Arasındaki İlişki.

Tutulum bölgelerine göre 9 hastada (%5) lezyon servikal bölgede, 37 hastada (%19) orta kesimde ve 146 hastada (%76) ise distal kesimdeydi. GSK süreleri ise şöyle idi; servikal tutulumlarda 51±16 ay, orta kesim tutulumlarında 35±6 ay, distal kesim tutulumlarında ise 45±3 ay. Lezyon yerine göre GSK sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,59).



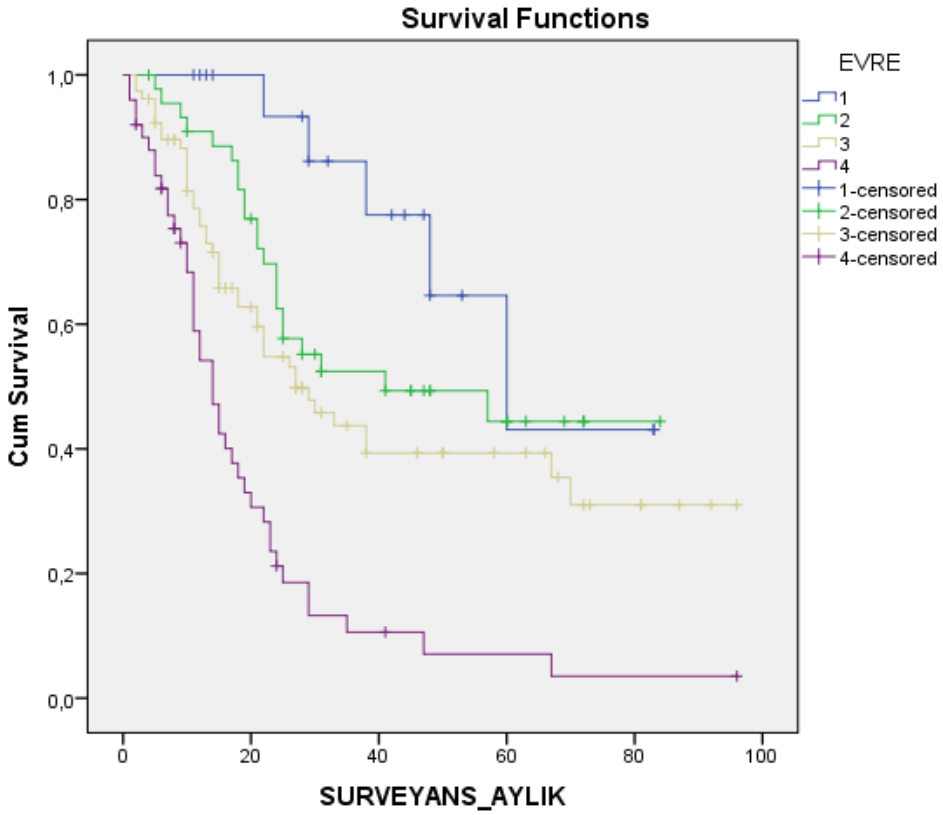
Şekil 14. Tutulum Bölgesi İle Genel Sağkalım Arasındaki İlişki

Çalışmamızda 165 (%86) hasta SCC, 27 hasta (%14) adenokanser idi. Tümör tipine göre SCC olan hastalarda GSK süresi 45±3 ay iken adenokanser olan hastalarımızda 30±5 ay idi. İstatistiksel açıdan histolojik tip ile GSK arasında anlamlı fark yoktu (p=0,52).



Şekil 15. Histalojik Tip İle Genel Sağkalım Arasındaki İlişki

Başvuru anındaki hastalık evresini incelediğimizde, 19 hasta (%10) evre 1, 45 hasta (%43) evre 2, 78 hasta (%41) evre 3 ve 50 hasta (%26) evre 4 idi. Yaşam süreleri hastalığın evresi ilerledikçe azalan şekilde idi. Evre 1 hastalar için GSK süresi 62±7 ay, evre 2 hastalar için 51±5 ay, evre 3 hastalar için 46±5 ay, evre 4 hastalar için 20±3 ay olarak tespit edildi. Hastalık evresi ile GSK süresi arasında istatistiksel açıdan önemli derecede anlamlı fark bulmuş olduk ($p<0,001$).



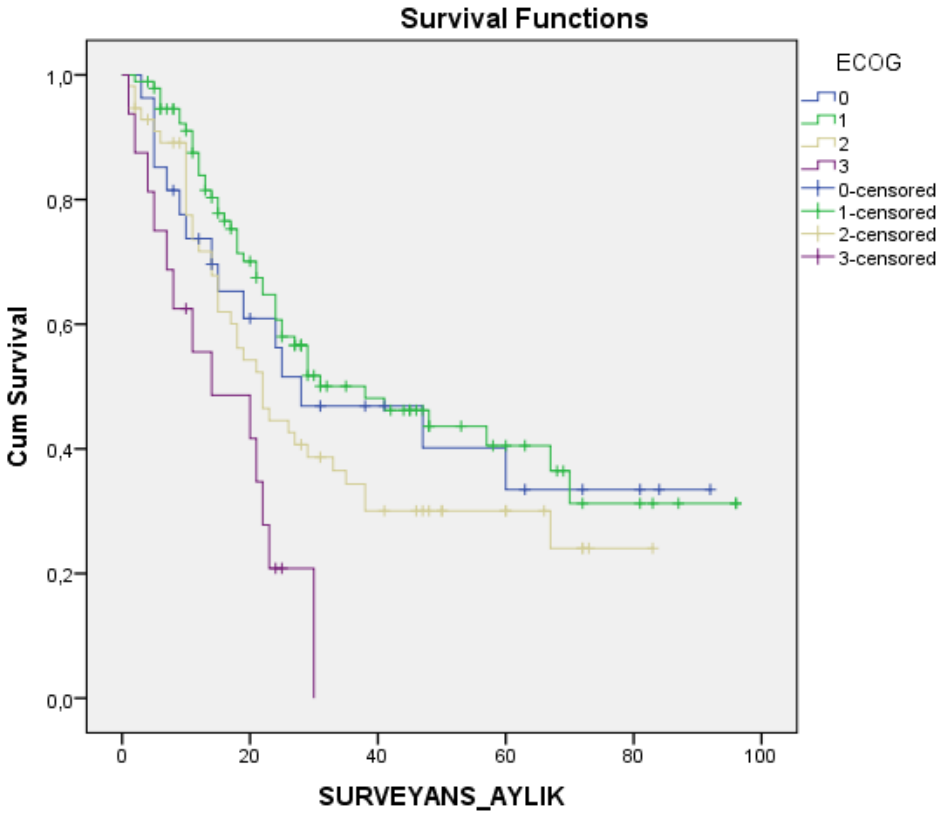
Şekil 16. Hastalık Evresinin Gsk İle İlişkisi

4.3.4. ECOG Skorlaması

Hastalarımızı başvuru anındaki ECOG performans skorunu inceledik. Hastalarımızın 27'sinde (%14) başvuru anında ECOG 0, 93'ünde (%48) ECOG 1, 56'sında (%29) ECOG 2, 14'ünde (%7) ECOG 3 ve 2'sinde (%1) ECOG 4 idi. ECOG skoru arttıkça hastaların ölüm oranında artış olduğu görüldü (Tablo 17). En uzun GSK süresi 50±4 ay ile ECOG 1 hastalarındaydı. En kısa GSK süresi de 16±3 ay ile ECOG 3 olan hastalardaydı. Skorlar arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi (p=0,036).

Tablo 17. ECOG skoruna göre hasta sağkalımının kıyaslaması

		Sağkalım				
		Ölen		Hayatta		
		Sayı (n)	Yüzde (N)	Sayı (n)	Yüzde (N)	p
ECOG skoru	0	15	0,56	12	0,44	0,036
	1	45	0,48	48	0,52	
	2	37	0,66	19	0,34	
	3	13	0,81	3	0,19	



Şekil 17. Ecog Skoru İle Gsk İlişkisi

4.3.5. Tedavi ve Tedaviye Yanıta Göre Sağkalım

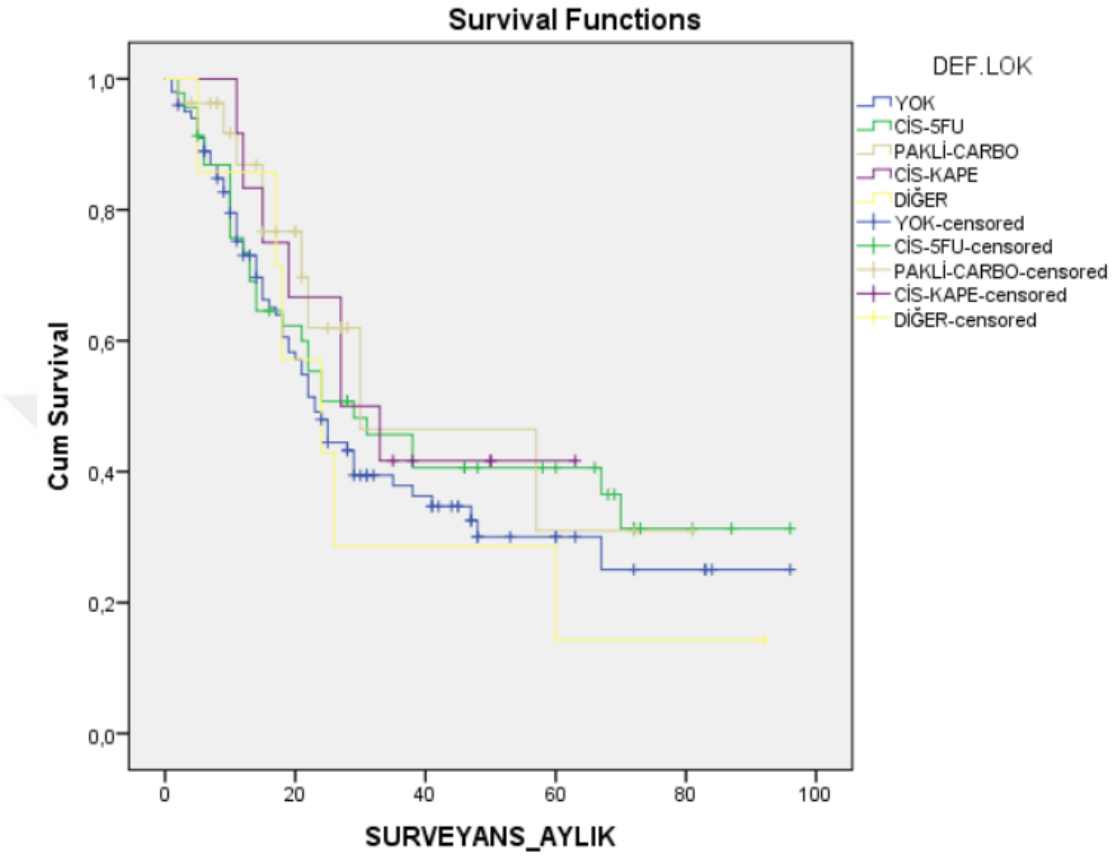
Tablo 18. Tedavi ve Tedaviye Yanıta Göre Sağkalım

		Sağkalım				
		Ölen		Hayatta		
		Sayı (n)	Yüzde (N)	Sayı (n)	Yüzde (N)	p
Alınan Tedavi	Tedavi almayan	7	1	0	0	0,003
	Yalnızca opere	9	0,41	13	0,59	
	Neoadj.+op	7	0,33	14	0,67	
	Diğer	87	0,61	55	0,39	
Tedavi Sonrası Pet Yanıtı	Tedavi almamış/ulaşılamamış	41	0,60	27	0,40	<0,001
	Parsiyel Yanıt	32	0,47	36	0,53	
	Tam Yanıt	5	0,24	16	0,76	
	Progresyon	32	0,91	3	0,09	

Hastalarımızı kendi isteği ile veya performans durumu nedeni ile hiç tedavi almayan, sadece opere olan, neoadjuvan kemoterapi/kemoradyoterapi ile birlikte opere olan ve inoperable lokal ileri olup definitif kemoterapi/kemoradyoterapi tedavisi alanlar ile inoperable metatstaik palyatif tedavi alan birlikte olacak şekilde (diğer grubu adı altında) sınıflandırdık. Tedavi almayan ve tedavi alan grup olarak karşılaştırıldığında herhangi bir tedaviyi alan ile almayan grup arasında survey açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut idi ($p<0,05$). Tedavi almayan hastalarda GSK 4±2 ay iken neoadjuvan tedavi alanlarda 60±7 ay, definitif/palyatif tedavi alanlarda 40±3 ay, yalnızca opere edilenlerde ise 52±8 ay idi. Neoadjuvan tedavi ile definitif/palyatif tedavi alanları kıyasladığımızda GSK açısından istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p=0,009$).Neoadjuvan tedavi alanlarda GSK süresi anlamlı uzundu.

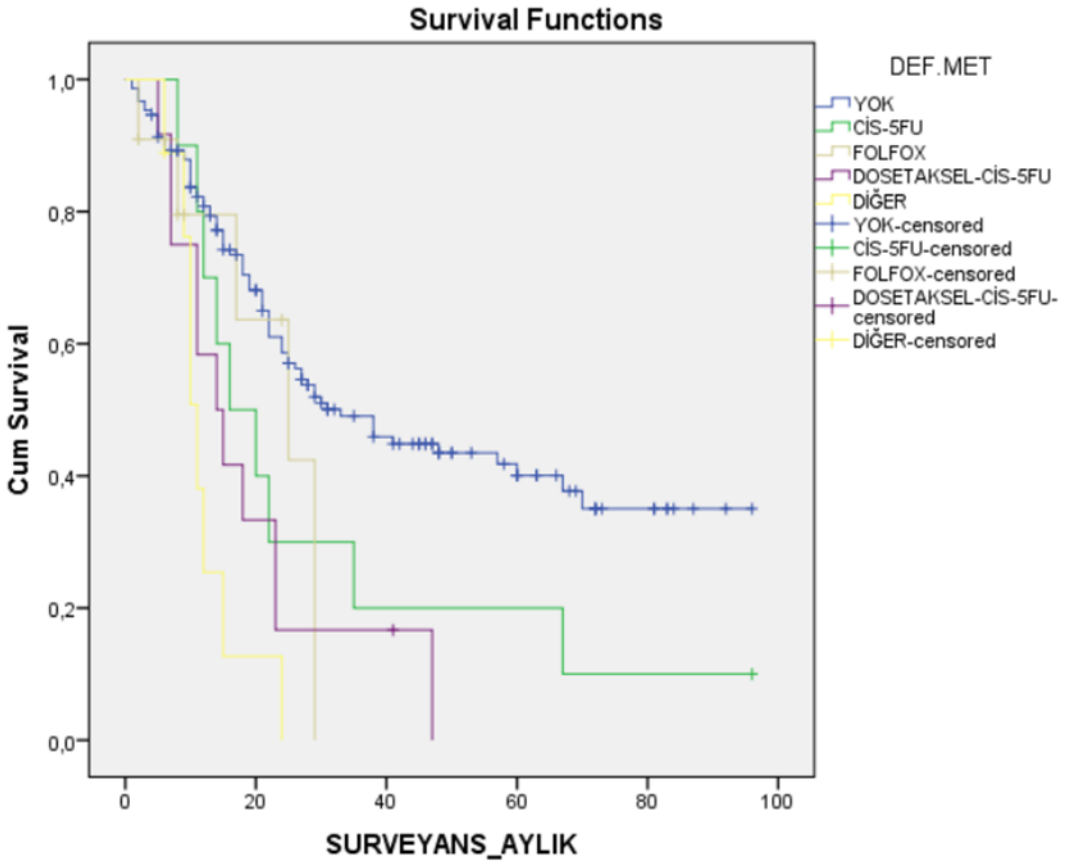
Definitif tedavide verilen kemoterapi rejimlerinden lokal ileri evrede olup cis-5FU rejimi uygulananlarda GSK 46±6 ay, paklitaksel-carboplatin uygulananlarda

44±9 ay, cisplatin kapesitabin uygulananlarda 38±6 ay idi. Uygulanan kemoterapi rejimleri ile GSK arasında istatistiksel anlamlılık yoktu (p=0,59). (Şekil 18)



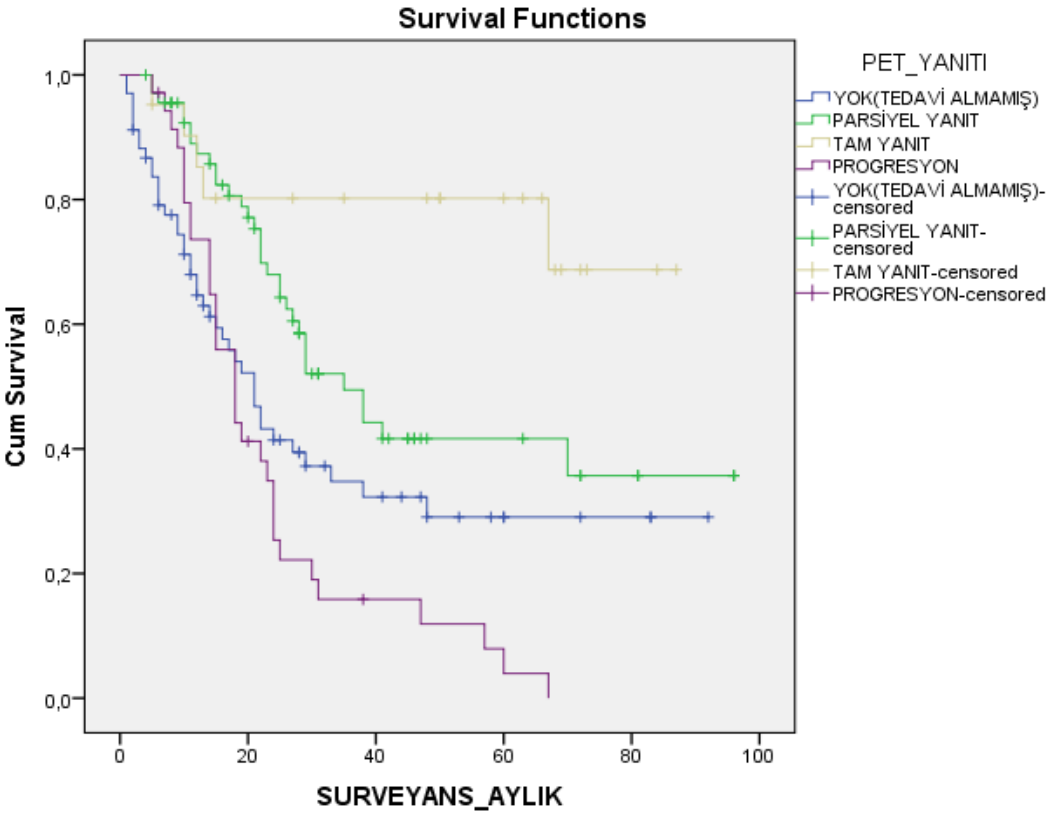
Şekil 18. Lokal İleri Olup Verilen Tedavi İle Genel Sağkalım Arasındaki İlişki

Metastatik olup definitif tedavi verilenlerden; cis-5FU alanlarda GSK 30±9 ay , FOLFOX alanlarda 21±3 ay, dosetaksel-cis-5FU alanlarda 19±4 ay idi. GSK açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p>0,005). (Şekil 19)



Şekil 19. Metastatik Olup Verilen Kemoterapi İle Sağkalım Arasındaki İlişki

Çalışmamızda 68 (%35) hasta tedavi almamıştı veya kontrol PET sonucuna ulaşılamadı. 68 inin (%35) kontrol PET raporunda parsiyel yanıt, 21'inde (%11) tam yanıt, 35'inde (%18) progresyon/nüks mevcuttu. PET raporunda progresyon/nüks raporlanmış olan hastaların ortalama GSK süresi 23±3 ay iken, tam yanıt raporlanmış olan hastaların ise GSK süresi 69±7 ay ve parsiyel raporlanmış olanda 52± 5 ay olarak saptandı. Kontrol PET raporunda tam yanıt raporlanan hastaların GSK süresi progresyon ve parsiyel yanıt olarak raporlanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı uzundu. Aynı şekilde parsiyel yanıt olarak raporlanan hastaların da progresyon/nüks olarak raporlanan hastalara göre GSK süresinde güçlü derecede anlamlı istatistiksel farkı mevcuttu ($p<0,05$)(Şekil 20).



Şekil 20. Tedavi Sonrası Kontrol Pet Raporu GSK Arasındaki İlişki

5. TARTIŞMA

Çalışmamız ile ilgili dünya çapında yaygın çalışmalara ulaştık her ülkede ve bölgede epidemiyolojik ve sağkalım olarak farklı oran ve ortalamalar olduğunu tespit ettik.

Özofagus kanserinin dünya genelinde insidansı hızla artmaktadır ve 5 yıllık sağkalım oranları %20'nin altındadır. Miao-Fen Chen ve ark. 12.482 hastanın retrospektif çalışmasında; tanıdan sonra genel 1, 2, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla% 40,3, 22,9, 12,8 ve 7,6 idi (61). Dongrong Situ ve ark. 1990-2005 yılları arasında özofajektomi uygulanan postoperatif patolojik evre T3N0M0 olan 302 hastayı retrospektif olarak inceledi. 5 yıllık GSK oranı % 46 idi (72). Yuxiang Wang ve ark. 249 ESCC hastası ile yaptığı çalışmada 5 yıllık GSK % 55.2 idi (73). Dongrong Situ ve ark ESCC'li 317 hasta da yapılan bir çalışmada 5 yıllık GSK % 57 idi (74). Mehmet Bilici ve ark. yaptığı lokal olarak ilerlemiş yemek borusu kanserli toplam 135 hastanın retrospektif analizinde genel sağkalım 20 ay, medyan sağkalım süresi 13 aydı. 1, 3 ve 5 yılda sağkalım oranları sırasıyla % 51.3,% 20.1 ve % 13.4 idi (75).

Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde genel sağkalım 43 ay , medyan sağkalım 25 aydı. 1,3,5 yıllık genel sağkalım sırası ile %78 ,%41 ,%33 idi.

Cinsiyetin özofagus kanserinde prognozu belirlemedeki önemi henüz net değildir ancak artan veriler hormonal etkilerin erkekler ve kadınlar arasındaki insidans farklılıklarından sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Pierre Bohanes ve ark. hormonların özofagus kanseri olan hastaların prognozunu etkileyebileceği hipotezinden hareketle, cinsiyetin survey üzerine etkisine dair yaptıkları çalışmada cinsiyetin lokorejyonel özofagus kanseri veya metastatik özofagus kanseri olan hastalar için bağımsız bir prognostik belirteç olduğunu gösterdiler (76).

He-San Luo ve ark. 683 ESCC hastasında yaptığı çalışmasında 497 erkek ve 186 kadın hasta vardı. Kadın hastalarda genel sağkalım 20.8 ay iken erkeklerde genel sağkalım 15.9 ay ile Çinli hastalarda cinsiyetin bağımsız bir prognostik faktör olduğunu ve kadınlarda erkeklerden daha iyi sağkalım sonuçlarını gösterdi (77).

Miao-Fen Chen ve ark 12.482 hastalık yaptıkları retrospektif çalışmada 11.490 (% 92.1) erkek ve 992 (% 7.9) kadın vardı. Erkek cinsiyet daha kısa sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkiliydi (78).

Ya - Fu Cheng ve ark. yaptığı çalışmada erkek / kadın özofagus kanseri oranı 16.2 idi. Dahası, erkeklerin 5 yıllık sağkalım oranları ve medyan hayatta kalma süreleri kadınlardan önemli ölçüde daha düşüktü. Bu nedenle, seks güçlü ve bağımsız bir prognostik faktördü (79).

Simon Law ve ark. yaptıkları çalışmada kadın cinsiyet hayatta kalma için bir avantajdı. Kadın hastalarda daha fazla R0 rezeksiyonu yapıldı (% 73'e karşı% 69) ve evre III / IV hastalık daha az bulundu (% 46,3'e karşı% 54,8) (80).

Bizim çalışmamızda ise 192 hastanın; 106'sı (%55) kadın, 86'sı (%45) erkekti.Kadınlarda GSK 48±4 ay, erkeklerde GSK 40±4 ay idi. Kadınlarda GSK daha iyi olmasına rağmen örneklem küçüklüğü nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Düşük sosyoekonomik gruplardaki hastaların tıbbi yardım almak için daha uzun süre beklemeleri, tıbbi bakıma daha az erişimleri olması ve bu nedenle kötü prognoza sahip olan ilerlemiş bir hastalıkla başvurmaları olasıdır. Düşük sosyoekonomik durum, daha kısa sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkilidir (78).

Timur Koca ve ark. yaptığı çalışmada 208 ESCC hastasının ortalama yaşı 56,2 idi. Kırsal alanlarda ikamet, sigara içmek ESCC ile önemli ölçüde ilişkilendirildi (81).

Chen ve ark. 2015 yılında yapmış olduğu bir araştırmaya göre, 2015 yılında Çin'de tahmin edilen 245.651 yeni özofagus kanseri vakası olduğu ve kaba insidans oranının 17.87 / 100.000 olduğu ifade edilmiş. 2015 yılında Çin'de tahmini özofagus kanseri ölüm sayısı 18.044 iken kaba ölüm oranı 13.68 / 100.000 olarak tespit edilmiş. Özofagus kanseri insidansı ve mortalitesi erkeklerde kadınlara göre daha yüksek ve kırsal alanlarda kentsel alanlardakilerden daha fazla olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak Çin'de yemek borusu kanseri insidansı ve ölüm oranı küresel ortalamanın üzerinde olduğu ifade edilmiştir. Özofagus kanseri insidansı ve mortalite oranlarındaki

eşitsizlik çalışmamızdaki gibi cinsiyete ve bölgelere göre farklılık gösterdiği söylenmiştir. Nitekim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak erkeklerde ve kırsalda yaşayanlarda ölüm oranı yüksekti (82).

Gina D Tran ve ark. dünyada yemek borusu kanseri insidansı ve ölüm oranları en yüksek yerleşim yerlerinden biri olan Çin Linxian'da bir çalışma gerçekleştirmiştir. Linxian General Population Trial'e katılan 29.584 yetişkinin katıldığı popülasyona dayalı ileriye dönük bir çalışmada özofagus skuamöz hücreli karsinom ve mide kanseri için risk faktörleri incelenmiştir. Artan yaş ve ailede özofagus kanseri pozitif öyküsü, kanser bölgesinin hepsinde risk ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir. ESCC için ek risk faktörleri arasında Linxian'da doğma, sigara ve pipo içimi; koruyucu faktörler arasında örgün eğitim, artan et, yumurta ve taze meyve tüketimi sayılmaktadır (83).

Ya - Fu Cheng ve ark nin yaptığı çalışmada hastaların çoğunun 45-64 yaşlarında tanı aldığını ve 45-64 yaş grubundaki 5 yıllık genel sağkalım oranı (% 17.9) 65 ve üzeri gruba (% 14.1) göre anlamlı derecede daha iyiydi (79).

Atilla Türkyılmaz ve ark. Türkiye'nin Doğu Anadolu Bölgesi'nde yaptığı çalışmada özofagus kanserine yakalananan hastaları 40 yaş altı ve üstü olarak gruplandırdılar. Yapılan retrospektif çalışmada 40 yaş altındaki hastaların sağ kalımı (%16.9) 40 yaş üstü (%11.4) ile benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (84).

Milena İliç ve ark. yaptığı bir çalışmada Sırbistan'da 1995 ve 2015 yıllarında özofagus kanserleri ölüm oranları ele alınmış ve özellikle 50-55 yaş arasında ve erkeklerde özofagus kanserlerine bağlı ölümlerin arttığı tespit edilmiştir. Kadın cinsiyet ve diğer yaş gruplarında ise anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür (85).

LB Koppert ve ark 1995 ve 2009 yılları arasında özofagus veya mide kanseri olan toplam 6223 hasta (skuamöz hücreli karsinom 923, distal özofagus 1181 adenokarsinomu, mide kardia adenokarsinomu 942, subkardiya karsinomu 3177) ile yaptığı çalışmada 70 ve üstü yaş, iki veya daha fazla komorbid durumun varlığı daha kötü sağkalım ile bağımsız olarak ilişkiliydi (86).

Nitekim bizim çalışmamızda da literatürle paralellik gösterir şekilde ileri yaş daha kötü sağkalım ile ilişkiliydi ve yaş ile ortalama GSK süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı.

TNM evreleme sistemi, dünya çapında klinik onkolojide tedavi planlamasında ve prognoz tahmininde önemli bir referans olarak kabul edilmektedir. Mukoza ve submukozada sınırlı tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranları %80-100 iken muskularis propria veya daha derine invazyon gösteren olgularda bu oran %10-20'ye düşmektedir. Literatürde evre ile sağkalım ilişkisini değerlendiren çok sayıda çalışma vardır.William A. Killinger Jr. ve ark. yaptıkları retrospektif analizde, pT2N0M0 hastalığı olan hastaların sağkalımı, pT1N0M0 hastalarınınkine eşitti ancak pT3N0M0 hastalığı olan hastalara göre daha iyi sağkalıma sahiptiler (87).

Bir başka çalışmada MM Javle ve ark. EC'li 172 hastanın retrospektif analizinde evrenin sağkalımı etkileyen bağımsız faktör olduğunu buldular (88).

Winnie Tatiana Bekolo Nga ve ark. Kamerun'da yapmış oldukları bir çalışmada özofagus kanserinin prognozu ve sağkalım araştırılmıştır. 49 kayıttan veri toplanmıştır. Hastaların ortalama yaşı 57.83 olduğu ve cinsiyette erkek hastaların çoğunlukta olduğu (% 71.4; n = 35) ifade edilmiştir. Ortalama hayatta kalma süresi 7.99 ay olarak bulunmuştur. En önemli prognostik faktörün tümör evresi olduğu ifade edilmiştir (89). Nitekim çalışmamızda da benzer şekilde tümör evresinin ilerledikçe ölümle ilişkili olduğunu gördük. Genel sağkalımın ise hastalarımızda daha uzun süre (ortalama 43 ay) olduğunu farkettik.

Sigara, özofagus kanseri gelişiminde iyi bilinen önemli risk faktörüdür, ancak çok az çalışma bu hastaların sigara durumu ve prognozu arasındaki ilişkiyi bildirmiş.

Yunhua Fan ve ark. yemek borusu kanseri risk faktörlerini belirlemek için Şangay'daki 18.244 orta yaşlı ve yaşlı erkek popülasyonundan oluşan bir kohort çalışmasının verilerini analiz etmiştir. Alkollü içecek içmeyenlere karşı düzenli içicilerde özofagus kanseri gelişme riskinin iki katına çıktığı görülmüştür. Yine uzun süreli sigara içenler (40+ yıl) ile sigara içmeyenler arasında özofagus kanseri gelişme

riski iki kat arttığı bulunmuştur. Artan meyve (portakal / mandalina dahil), deniz ürünleri ve süt tüketiminin yemek borusu kanseri gelişimine karşı koruyucu olduğu bulunmuş; sigara içen, alkol alan hastalarda dahi risk oranını %40 ila %60 arasında azalttığı görülmüştür (90).

Guo-Rong Zou ve ark. nın yaptığı çalışmada güney Çin'den ESCC'li 479 hasta, sigara içme geçmişine (hiç, önceki veya güncel) göre kategorize edilmiştir. Sigara içmenin kümülatif etkisini göz önünde bulundurarak, paket yıl (PYs) sayısı temsili bir değişken olarak kullanılmıştır. Sigara öyküsü olmayan hastalar, eski sigara içenler ve mevcut sigara içenler için 5 yıllık genel sağkalım sırasıyla %50,9 , % 27,0 ve %34,3 idi . Sonuç olarak sigara içmek ESCC olan hastalar için bağımsız ve kötü prognostik bir faktör olduğu kanısına varıldı (91).

Yapılan bir meta analizde sigara ESCC'de kötü sağkalım ile ilişkili idi. ESCC hastaları arasında, mevcut ve eski sigara içenler, hiç sigara içmemiş olanlara göre, daha kötü bir prognoz sergilemekteydi (92).

Bilici ve ark. özofagus kanserinde sağkalımı etkileyen faktörler üzerine yaptıkları çalışmada sigara içme durumu sağkalım üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir (75). Bizim çalışmamızda da sigara içimi ile ortalama GSK süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı .

Batıda artan özofagus adenokarsinomu (EAC) insidansına rağmen, özofagus skuamöz hücreli karsinom (ESCC), her yıl tüm özofagus kanserlerinin % 90'ını oluşturan, dünya çapında en yaygın özofagus kanseri türü olmaya devam etmektedir (93).

Özofagus kanserinin hayatta kalma oranlarını türe göre analiz ederken, EAC, ESCC ile karşılaştırıldığında daha iyi bir prognoza sahiptir. 2003 yılında yayınlanan bir çalışma, 1970'lerin ortalarından 1990'ların sonuna kadar EAC ve ESCC'nin hayatta kalma eğilimlerini analiz etti. Çalışma, EAC'nin göreceli 5 yıllık nispi hayatta kalma oranının daha yüksek olduğunu buldu (94).

J. Ruediger Siewert ve ark. yaptığı çalışmada klasik histopatolojik parametrelerden (yani T, N ve R kategorileri) bağımsız olarak özofagus adenokarsinomunun cerrahi rezeksiyon sonrası skuamöz hücreli özofagus kanserine göre genel 5 yıllık sağkalım oranlarının sırasıyla % 42,3 ve % 30,3 olduğunu göstermiştir (95).

Liu ve ark. 2003 ve 2012 yılları arasında yapmış oldukları bir çalışmada farklı histolojik tiplere sahip özofagus kanserlerinin prognozları açısından farklılıkları araştırmıştır. Çalışmaya göre; Linzhou'da 2003-2012 yılları arasında 8.229 özofagus kanseri vakası tespit edilmiştir.Tüm özofagus kanseri vakalarından 7019'una (% 85,3) ESCC tanısı konmuştur. Özofagus kanserinin 5 yıllık sağkalım oranı % 34,6 olarak bulunmuş ve ana histolojik tipin SCC olduğu vurgulanmıştır (96).Bizim çalışmamızda da en sık karşılaşılan histolojik tip SCC idi fakat istatistiksel açıdan histolojik tip ile GSK arasında örneklem küçüklüğü nedeni ile anlamlı fark yoktu.

Kanserin kendisinin bir özelliği olmamasına rağmen, komorbidite kanserli hastanın önemli bir özelliğidir. Komorbidite, hastaların bakımı, ilk tedavinin seçimi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi üzerinde doğrudan etkiye sahiptir.

Jay F Piccirillo ve ark. 19,268 hasta ile yaptıkları kohort çalışmasında komorbiditenin kanserin evresinden bağımsız olarak sağkalımı güçlü bir şekilde etkilediğini, herhangi bir zamanda daha şiddetli komorbidite düzeylerine sahip hastaların daha kötü sağkalıma sahip olduğunu ortaya çıkardı (97).

Yvette RBM van Gestel ve ark. komorbiditenin gastrointestinal tümör rezeksiyonu sonrası postoperatif sonuca etkisini araştırdıkları çalışmada; komorbidite gastrointestinal sistem kanserinin yani özofagus, mide, periampuller, kolon ve rektum kanserinin rezeksiyonundan sonra erken postoperatif mortalite için önemli risk faktörü olduğu gözlendi. En yüksek 30 günlük mortalite oranları, özofagus veya mide kanseri nedeniyle rezeksiyon uygulanan komorbidite hastalarındaydı (98). Kanser teşhisi sırasındaki hastalık evresi sağkalım üzerinde önemli bir faktör olmasına rağmen , komorbidite kanser tedavisinin karmaşıklığını arttırır ve sağkalım süresini etkiler (99).

Jie Liang ve ark özofajektomi yapılan özofagus skuamöz hücreli kanser (ESCC) hastalarının preoperatif hipertansiyonu ile prognozu arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere yaptıkları çalışmada normal kan basıncı olan hastalarla karşılaştırıldığında hipertansiyonu olan tüm hastalarda ESCC'ye özgü sağkalım sonucunun daha kötü olduğu gözlendi (100).

Çalışmamızda 80 hastada diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı,renal yetmezlik vb. komorbiditelerden en az biri mevcutken, 112 hastada herhangi bir komorbidite eşlik etmiyordu. Komorbiditesi olmayanların genel sağ kalımı 48 ay iken komorbiditesi olanların 36 aydı. 5 yıllık genel sağ kalım sırası ile %57 ye %36 idi. Çalışmamızda komorbiditenin mevcudiyeti sağkalımı istatistiksel olarak olumsuz etkilemesi ile literatür ile uyumlu idi.

Performans durumu, onkoloji araştırma ve uygulamasında yaygın olarak kullanılan, klinisyen tarafından tespit edilen bir puandır. ECOG skoru genellikle hastanemizde kullanılmaktadır. Performans durumunun kanser tedavisi sonrası sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Collet Dandara ve ark. yaptığı 1977 ile 2007 yılları arasında özofagus karsinomalı 1868 hastada yapılan kohort çalışmasında hastaların % 60'ından fazlası ECOG 1 veya daha yüksekti. ECOG ≤2 ile başvuran hastalar, ECOG 3–4 olanlara göre istatistiksel olarak iyileşmiş sağkalıma sahipti (101).

Abdullah Sakin ve ark. 2008-2016 yılları arasında onkoloji kliniğinde takip edilen 107 metastatik hastalığı olan hastaların retrospektik incelenmesinde, ECOG PS 3–4 sağkalımı olumsuz etkiledi (102).

Bizim çalışmamızda başvuru anında performans durumları ECOG 0, ECOG 1, ECOG 2 ve ECOG 3 olan hastaların genel sağ kalımları sırası ile 45,49,35 ve 19 ay idi. ECOG 3 performansa sahip hastalarda sağkalım diğer ECOG skorlarındaki hastaların sağkalımına göre literatür ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa idi .

PlumX Metrics Martin Sundelöf ve ark. nin yaptığı 570 hastalık bir vaka kontrol çalışmasında 5 yıllık genel sağkalım oranı % 12 idi. Özofagus skuamöz hücreli karsinomu olan hastalar arasında, zayıf hastalar daha iyi prognoza sahipti. Sigara öyküsü bulunan ve düşük sosyoekonomik düzeyli hastaların sağkalım oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür (103).

Nurul Syuhada İshak ve ark 2010 ile Aralık 2018 tarihleri arasında Brunei'deki özofagogastrik kanser hastaları üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada obezite ($p = 0.007$) ve evre 4 (ileri evre) kanser önemli ölçüde daha yüksek mortalite riskine sahiptir (104).

Bizim çalışmamızda da normal kilolu ve zayıf hastalarda GSK süresi 52±8 ay, obezlerde GSK süresi 27±3 ay idi.GSK literatüre benzer şekilde obezlerde daha kısa olmasına rağmen sağkalım açısından istatistiksel farklılık görülmemiştir .

Özofageal kanserlerin yaklaşık %5'i servikal özofagusta, %20'si orta üçte birlik kısımda ve %75'i alt üçte birlik kısımda ortaya çıkar (105).

Yuxiang Wang ve ark. yaptıkları çalışmada tek değişkenli analizde , lezyonun yeri genel sağkalım için prognostik faktörlerdi ; çok değişkenli analiz, ameliyat öncesi bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüsünde lezyonun yeri genel sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olduğunu gösterdi. Üst, orta ve alt torasik ESCC için 5 yıllık OS sırasıyla % 35.7 ve % 35.9, % 56.1 (73).

H Kato ve ark.yaptığı çalışmada karinanın üzerindeki torakal özofagus karsinomu olan hastaların genel sağkalımı trakeobronşiyal ağaç ile yakın anatomik ilişki nedeniyle karina altındakilere göre anlamlı şekilde daha kötüydü (106).

Ya - Fu Cheng yemek borusunun üst üçte birlik kısmında yer alan tümörlerin orta üçte bir ve alt üçte birlik kısımda yer alan tümörlere göre daha kötü sonuçları öngördüğünü göstermektedir (79).

Collet Dandara ve arkadaşlarının yaptığı 1868 hasta sayısı ile yaptıkları kohort çalışmasında yemek borusunun üst üçte birlik kısmında tümörü olan hastalar, özofagus-mide bileşkesine göre önemli ölçüde daha kısa süre boyunca hayatta kaldı (101). Simon Law ve ark .yaptığı çalışmada trakeal bifurkasyonun yukarısında yerleşik tümörlü hastalar daha kötü prognoza sahipti . Bizim çalışmamızda en sık distal kesimde lezyon gözlenmekteydi, fakat lezyon yerine göre GSK sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Dhillon ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada ABD'de mide ve özofagus kanseri ile aile öyküsü karşılaştırılmıştır. Ailede sindirim sistemi veya diğer kanserlerin artmış özofagus adenokarsinom riski ile ilişkili olup olmadığını değerlendirilmiştir. Hastalar; özofagus adenokarsinomu (n = 293), özofagus skuamöz hücreli karsinom (n = 221), gastrik kardia adenokarsinom (n = 261) veya kardia olmayan mide adenokarsinomu (n = 368) olarak dört grupta ele alınmıştır. Ailede sindirim kanseri öyküsü bildiren bireyler, her iki tür özofagus kanseri riskinde artış yaşamadıkları, ancak mide kardia adenokarsinomalarına yatkın oldukları tespit edilmiştir. Ailevi eğilim kardia olmayan mide kanserlerinde daha belirgin olarak tespit edilmiştir. Ek olarak, ailede meme kanseri öyküsü, özofagus adenokarsinomu ve kardi olmayan mide adenokarsinomu risklerinde artış ile ilişkilendirilmiştir (107).

Zhen Su ve ark. Güney Çin'deki bir kurumdan retrospektif olarak yaptıkları, ailede kanser öyküsü bulunan 479 ESCC hastasının genel sağkalım analizinde; aile öyküsünün düşük sağkalım ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (108).

Tiantian Chen ve ark. ailede özofagus kanseri öyküsünün ESCC riskini önemli ölçüde artırdığını göstermektedir (109).

Bizim çalışmamızda da aile öyküsü mevcut olan hastalarda GSK süresi 26±5 ay iken, aile öyküsü olmayan hastalarda GSK süresi 46±3 ay bulunmuştur. Birinci derece akrabasında kanser öyküsü olanlarda genel sağkalım literatür ile uyumlu olarak anlamlı derecede daha kötü bulunmuştur.

Collet Dandara ve ark. yaptığı kohort çalışmasında disfaji derecesine göre hayatta kalmada önemli farklılıklar vardı. Disfaji olmadan başvuran hastaların medyan sağkalımı 211 gün iken, tam obstrüksiyonu olanların medyan hayatta kalma süresi 75 gündür (101).

Çalışmamızda yalnız yutma güçlüğü olanlarda 47±4 ay olan GSK süresi, yutma güçlüğüne ek olarak başka şikayeti bulunan hastalarda (kusma, kilo kaybı gibi) 39±5 ay idi. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu.

Kenneth L Meredith ve ark.nin yaptığı çalışmada tedavi sonrası tam yanıta ulaşan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) sırasıyla % 52 ve % 52 iken, kısmi yanıttada % 36 ve% 38 ve yanıtsızda % 22 ve % 19 ile istatistiki anlamlılık mevcuttu (110).

Adam C Berger ve ark.nin yaptığı çalışmada neoadjuvan kemoterapi sonrası alınan tam yanıt ile sağkalımda anlamlı iyileşme elde edilmiştir (111). Nitekim çalışmamızda da kontrol PET raporunda progresyon/nüks olan hastaların GSK süresi tam yanıt ve parsiyel yanıt olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa idi.

Hastaların yalnızca yüzde 30 ila 40'ında potansiyel olarak rezektabl hastalığı olmasına rağmen, erken evre torasik özofagus kanseri için standart tedavi cerrahi olmuştur. Özofagus kanserli 4627 hastanın, adjuvan veya neoadjuvan tedavi olmaksızın tek başına ameliyatla tedavi edildiği bir analizde, beş yıllık sağkalım oranları yüzde 42 idi (54).

Pek çok çalışma ve meta-analiz , tek başına lokal tedaviye kıyasla preoperatif eşzamanlı kemoradyasyonla daha iyi sağkalım göstermiştir. Kelvin K W Chan ve ark. yaptıkları meta-analizde neoadjuvan kemoradyoterapinin sağkalımı tek başına cerrahi, neoadjuvan kemoterapi ve neoadjuvan radyoterapi dahil olmak üzere diğer tüm tedavilere göre daha iyiydi (112).

J F Bosset ve ark. nın yaptığı bir başka çalışmada 282 ESCC hastasında tek başına cerrahi ve neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi karşılaştırıldı.

Neoadjuvan kemoradyoterapi ile tedavi edilen grupta hastalıksız sağkalımı daha uzunken , genel sağkalımda anlamlı fark yoktu. Preoperatif kemoradyoterapi ile tedavi edilen grupta daha fazla postoperatif ölüm vardı (113).

K Nygaard ve ark. 186 ESCC hastasında yaptıkları çalışmada preoperatif radyoterapinin , tek başına cerrahi ve preoperatif kemoterapiye göre 3 yıllık sağkalımının anlamlı derecede yüksek olduğu gösterildi (114).

Ya - Fu Cheng ve ark tek başına cerrahi uygulanan hastaların neoadjuvan CRT artı cerrahi veya cerrahi artı adjuvan KRT uygulanan hastalara göre daha iyi sonuçlara sahip olduğunu gösterdi (79).

Modern kemoterapi ve kemoradyoterapi çağından önce, yemek borusu kanserinin lokal kontrolü için tek başına radyasyon tedavisi (RT) sıklıkla kullanılıyordu. Modern radyasyon teknikleri (örneğin, üç boyutlu konformal radyasyon terapisi [3D-CRT], yoğunluk modülasyonlu radyasyon terapisi [IMRT]), önceki yıllarda kullanılan daha düşük enerji birimleriyle ilişkili olanlardan daha uygun toksisite profilleri ile ilişkilidir. Gelişmiş radyasyon teknolojisinin başarısı, özofagus skuamöz hücreli karsinomlu (SCC) 269 hastada cerrahinin tek başına RT ile karşılaştırıldığı bir Çin denemesi ile gösterilmiştir (115).

Tek başına cerrahiye göre ameliyat öncesi kemoradyoterapinin sağkalım yararı, bir ağ meta-analizinde doğrulanmıştır (kemoradyoterapi için ölüm için tehlike oranı [HR], tek başına cerrahiye göre 0.75,% 95 CI 0.67-0.85) (116).

Preoperatif kemoterapi veya kemoradyoterapi almayan özofagus kanserli hastalar için tek başına postoperatif kemoterapi faydalı olabilir, ancak tek başına cerrahi kontrol grubu ile yapılan randomize çalışmalardan sağkalım yararının kanıtı yetersizdir (117-119).

Randomize çalışmalarda ve bir meta-analizde, RT'ye sisplatin bazlı kemoterapinin eklenmesi, tek başına RT'ye göre sağkalımı anlamlı şekilde iyileştirir (120, 121).

IMRT gibi daha yeni radyasyon teknikleri, daha uygun toksisite profilleri ile ilişkilidir. Birkaç çalışma yapılmış olmasına rağmen, özofagus kanserinin tedavisi için eşzamanlı kemoterapi ile IMRT araştırılmaya başlanmıştır . Yerel olarak ilerlemiş özofagus kanseri olan 170 hastayı içeren en az bir Çin denemesi, IMRT artı eşzamanlı sisplatin artı dosetaksel kombinasyonunun kullanıldığı kesin kemoradyoterapinin lokal kontrolü iyileştirdiğini ve tek başına IMRT'ye göre sağkalımı uzattığını göstermiştir (122).

Bizim çalışmamızda ise sadece opere olanların GSK süresi 52±8 ay, neoadjuvanla birlikte opere olanların GSK süresi 60±7 ay idi.İstatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu .Fakat neoadjuvan tedavi ile birlikte opere olanların genel sağkalımı 60±7 ay iken ,inoperable olup definitif veya palyatif tedavi alanlarda 40±3 ay olup istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmaktaydı .

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Tek merkezli olması ve küçük örneklem büyüklüğü çalışmamızın kısıtlılıklarıydı. Çalışmamız retrospektif bir çalışma yerine bir kohort çalışma olarak dizayn edilip uzun süreli gözlemsel olarak yapılabilir..

Çalışmamızda hastalarımıza sigara alkol kullanımı ve kentte yada kırsalda yaşayıp yaşamadıkları soruldu. Bunlara ek olarak beslenme alışkanlıkları,tandır dumanına maruziyet da sorgulanabilir.

Ayrıca üniversitemiz ülkemizin doğusunda yer alan bir şehirde bulunmakta ve Türkiye'nin doğusunda sıcak yemek ve içecek tüketimi (özellikle sıcak çay) olmaktadır. Literatürde özellikle İran çalışmalarında sıcak çay tüketimi hastalara sıkça sorulmakta olduğu görüldü. O nedenle sıcak çay tüketimi de başka çalışmalara konu olabilir.

6. SONUÇ

Özofagus kanseri genelde geç belirti veren bu nedenle küratif tedavinin mümkün olmadığı ileri evrelerde tanı konulan, tüm tedavi olanaklarına rağmen sağkalımın düşük olduğu, oldukça mortal seyreden kötü prognozlu bir malignitedir.

Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji polikliniklerinde ve/veya kliniklerinde 01.01.2013-10.01.2020 yılları arasında takip edilen ve hali hazırda özofagus kanseri tanısı mevcut olan 192 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlarımız analiz edildiğinde; özofagus kanserinde ortalama genel sağkalım süresi ile istatistiksel olarak ilişki olan parametrelerin, yaş, hastalık evresi, ECOG skoru, aile öyküsü, komorbidite varlığı, PET raporunun progresyon lehine olması, definitif/palyatif kemoradyoterapi öyküsü varlığı olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak ülkemizde de sık görülen ve yüksek mortaliteye sahip özofagus kanserlerinin erken tanısına yönelik ileriki zamanlarda ulusal tarama programları uygulanması düşünülebilir. SCC ve AC için her iki seride ortalama tanı konma yaşı 60 civarında olduğu düşünülürse 50 yaş sonrası tarama programları geliştirilebilir. Böylece özellikle Kuzeydoğu Anadolu Bölgesinde sık görülen kanser ölümlerini önemli oranda azaltılabilir.

KAYNAKLAR

1. Ku GY, Ilson DH. Preface on Esophagus Cancer. CCO 2017;6(5):44.
2. Gholipour C, Shalchi R, Abbasi M. A histopathological study of esophageal cancer on the western side of the Caspian littoral from 1994 to 2003. Diseases of the Esophagus 2008;21(4):322-7.
3. Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers.JNCI 2003;95(18):1404-13.
4. Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers 2010;19(6):1468-70.
5. Lu C-L, Lang H-C, Luo J-C, et al. Increasing trend of the incidence of esophageal squamous cell carcinoma, but not adenocarcinoma, in Taiwan. CCC 2010;21(2):269-74.
6. Hemminki K, Jiang Y. Familial and second esophageal cancers: A nation-wide epidemiologic study from Sweden. IJC 2002;98(1):106-9.
7. Pottern LM, Morris LE, Blot WJ, et al. Esophageal cancer among black men in Washington, DCI Alcohol, tobacco, and other risk factors. JNCI 1981;67(4):777-83.
8. Meltzer S. The molecular biology of esophageal carcinoma. New Perspectives in Molecular and Clinical Management of Gastrointestinal Tumors: Springer; 1996. p. 1-8.
9. Thorban S, Roder JD, Nekarda H, et al.Immunocytochemical detection of disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with esophageal carcinoma. JNCI 1996;88(17):1222-7.
10. Paraf F, Fléjou J-F, Pignon J-P, et al. Surgical Pathology of Adenocarcinoma Arising in Barrett's Esophagus Analysis of 67 Cases. AJSP 1995;19(2):183-91.
11. Johansson J, Johnsson F, Walther B, et al. Adenocarcinoma in the distal esophagus with and without Barrett esophagus: differences in symptoms and survival rates. Archives of Surgery 1996;131(7):708-13.
12. Lieberman MD, Shriver CD, Bleckner S, Burt M. Carcinoma of the esophagus: prognostic significance of histologic type. JTCVS 1995;109(1):130-9.

13. Kang JH, Lee SI, Lim D, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. JCO 2012;30(13):1513-8.
14. Patti MG, Gantert W, Way LW. Surgery of the esophagus: anatomy and physiology. Surgical Clinics. 1997;77(5):959-70.
15. Gavaghan M. Anatomy and physiology of the esophagus. Aorn Journal 1999;69(2):370-86.
16. Price SA, Wilson LM. Pathophysiology: clinical concepts of disease processes: Mosby Incorporated; 2003.
17. Koshy SS, Nostrant TT. Pathophysiology and endoscopic/balloon treatment of esophageal motility disorders. SURG CLIN N AM 1997;77(5):971-92.
18. Kauppila JH, Lagergren J. The surgical management of esophago-gastric junctional cancer. SO 2016;25(4):394-400.
19. Sabiston DC, Townsend CM, Beauchamp R, et al. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice: WB Saunders; 2001.
20. Then EO, Michell Lopez SS, Gayam V, et al. Esophageal Cancer: An Updated Surveillance Epidemiology and End Results Database Analysis. World Journal of Oncology 2020;11(2):55.
21. Short MW, Burgers K, Fry V. Esophageal cancer. AFP 2017;95(1):22-8.
22. Torre L, Siegel R, Jemal A. Global cancer facts & figures. Atlanta: ACS 2015;2.
23. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. The Lancet 2013;381(9864):400-12.
24. Kurumu TSBHS. Türkiye Kanser İstatistikleri 2016. Erişim. 2016;29:2016.
25. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. NEJM 2003;349(23):2241-52.
26. Arnal MJD, Arenas ÁF, Arbeloa ÁL. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. WJG 2015;21(26):7933.
27. Thrift AP. The epidemic of oesophageal carcinoma: where are we now? Cancer epidemiolog 2016;41:88-95.
28. Lepage C, Rachet B, Jooste V, et al. Continuing rapid increase in esophageal adenocarcinoma in England and Wales. AJG 2008;103(11):2694-9.

29. Howlader N. Noone AM, editor;, Krapcho M, editor., et al. eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2016.
30. Rubenstein J, Taylor J. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. AP&T 2010;32(10):1222-7.
31. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. ESMO 2013;24(3):609-17.
32. Tramacere I, Pelucchi C, Bagnardi V, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. ESMO 2012;23(2):287-97.
33. Xie F-J, Zhang Y-P, Zheng Q-Q, et al. Helicobacter pylori infection and esophageal cancer risk: an updated meta-analysis. WJG 2013;19(36):6098.
34. Rubenstein JH, Inadomi JM, Scheiman J , et al. Association between Helicobacter pylori and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. CGH 2014;12(2):239-45.
35. Cook M, Chow W-H, Devesa S. Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977–2005. BJC 2009;101(5):855-9.
36. Ashktorab H, Nouri Z, Nouraie M, et al. Esophageal carcinoma in African Americans: a five-decade experience. DDS 2011;56(12):3577-82.
37. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. AJE 2007;165(12):1424-33.
38. Zendehdel K, Nyrén O, Edberg A, Ye W. Risk of esophageal adenocarcinoma in achalasia patients, a retrospective cohort study in Sweden. AJG 2011;106(1):57-61.
39. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. NEJM 2011;365(15):1375-83.
40. Cook MB, Kamangar F, Whiteman DC, et al. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. JNCI 2010;102(17):1344-53.

41. Huang F-L, Yu S-J. Esophageal cancer: risk factors, genetic association, and treatment. Asian Journal of Surgery 2018;41(3):210-5.
42. Cook MB, Greenwood DC, Hardie LJ, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Riskof Increasing Adiposity on Barrett's Esophagus. AJG 2008;103(2):292-300.
43. Chang-Claude J, Becher H, Blettner M, Qiu S, Yang G, Wahrendorf J. Familial aggregation of oesophageal cancer in a high incidence area in China. IJE 1997;26(6):1159-65.
44. Sherman SK, Maxwell JE, Qian Q, et al. Esophageal cancer in a family with hamartomatous tumors and germline PTEN frameshift and SMAD7 missense mutations. CGC 2015;208(1-2):41-6.
45. Daly JM, Fry WA, Little AG, et al. Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons patient care evaluation study. JACS 2000;190(5):562-72.
46. Varghese TK, Hofstetter WL, Rizk NP, et al. The society of thoracic surgeons guidelines on the diagnosis and staging of patients with esophageal cancer. The Annals of Thoracic Surgery 2013;96(1):346-56.
47. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 1.2015. JNCCN 2015;13(2):194-227.
48. Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma. NEJM 2014;371(26):2499-509.
49. Zimmerman TG. Common questions about Barrett esophagus. AFP 2014;89(2):92-8.
50. Early DS, Ben-Menachem T, Decker GA, et al. Appropriate use of GI endoscopy. GIE 2012;75(6):1127-31.
51. Jacobson BC, Hirota W, Baron TH, et al. The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer. GIE 2003;57(7):817-22.
52. Layke JC, Lopez PP. Esophageal cancer: a review and update. AFP 2006;73(12):2187-94.
53. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. ACS 2017;6(2):119.

54. Rice TW, Rusch VW, Apperson-Hansen C, Allen MS, Chen L-Q, Hunter JG, et al. Worldwide esophageal cancer collaboration. Diseases of the Esophagus 2009;22(1):1-8.
55. Meltzer CC, Luketich JD, Friedman D, et al. Whole-body FDG positron emission tomographic imaging for staging esophageal cancer: comparison with computed tomography. CNM 2000;25(11):882-7.
56. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut 2011;60(11):1449-72.
57. Hofstetter W, Swisher SG, Correa AM, et al. Treatment outcomes of resected esophageal cancer. Annals of Surgery 2002;236(3):376.
58. Lee MW, Kim GH, I H, et al. Predicting the invasion depth of esophageal squamous cell carcinoma: comparison of endoscopic ultrasonography and magnifying endoscopy. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2014;49(7):853-61.
59. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. Gut 2014;63(1):7-42.
60. Pech O, Behrens A, May A, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett’s oesophagus. Gut 2008;57(9):1200-6.
61. Wani S, Drahos J, Cook MB, et al. Comparison of endoscopic therapies and surgical resection in patients with early esophageal cancer: a population-based study. GIE 2014;79(2):224-32. e1.
62. Lagarde SM, Vrouenraets BC, Stassen LP, van Lanschot JJB. Evidence-based surgical treatment of esophageal cancer: overview of high-quality studies. The Annals of Thoracic Surgery 2010;89(4):1319-26.
63. Lagergren J, Lagergren P. Recent developments in esophageal adenocarcinoma. CA 2013;63(4):232-48.
64. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. The Lancet Oncology 2011;12(7):681-92.

65. Dai Y, Li C, Xie Y, et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. CDSR 2014(10).
66. Van Cutsem E, Bang Y-J, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. Gastric Cancer 2015;18(3):476-84.
67. Kastelein F, Spaander MC, Steyerberg EW, et al. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. CGH 2013;11(4):382-8.
68. Liao LM, Vaughan TL, Corley DA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use reduces risk of adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction in a pooled analysis. Gastroenterology 2012;142(3):442-52. e5.
69. Singh S, Singh AG, Singh PP, et al. Statins are associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. CGH 2013;11(6):620-9.
70. Maret-Ouda J, Konings P, Lagergren J, Brusselaers N. Antireflux surgery and risk of esophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. Annals of Surgery 2016;263(2):251-7.
71. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. The Lancet 2004;364(9441):1219-28.
72. Situ D, Wei W, Lin P, et al. Do tumor grade and location affect survival in esophageal squamous cell carcinoma? Survival analysis of 302 cases of pT3N0M0 esophageal squamous cell carcinoma. ASO 2013;20(2):580-5.
73. Wang Y, Wang L, Yang Q, et al. Factors on prognosis in patients of stage pT3N0M0 thoracic esophageal squamous cell carcinoma after two-field esophagectomy.JCRT 2015;11(5):16.
74. Situ D, Wang J, Lin P, et al. Do tumor location and grade affect survival in pT2N0M0 esophageal squamous cell carcinoma? JTCVS 2013;146(1):45-51.
75. Kandaz M, Ertekin MV, Bilici M. Retrospective analysis of patients with esophageal cancer treated with radiotherapy and/or chemoradiotherapy. TJ 2012;98(4):445-50.

76. Bohanes P, Yang D, Chhibar RS, et al. Influence of sex on the survival of patients with esophageal cancer.JCO 2012;30(18):2265.
77. Luo H-S, Xu H-Y, Du Z-S, et al. Impact of sex on the prognosis of patients with esophageal squamous cell cancer underwent definitive radiotherapy: a propensity score-matched analysis. Radiation Oncology 2019;14(1):74.
78. Chen M-F, Yang Y-H, Lai C-H, et al. Outcome of patients with esophageal cancer: a nationwide analysis. ASO 2013;20(9):3023-30.
79. Cheng YF, Chen HS, Wu SC, et al. Esophageal squamous cell carcinoma and prognosis in Taiwan. Cancer Medicine 2018;7(9):4193-201.
80. Law S, Kwong DL, Kwok K-F, et al. Improvement in treatment results and long-term survival of patients with esophageal cancer: impact of chemoradiation and change in treatment strategy. Annals of Surgery 2003;238(3):339.
81. Koca T, Arslan D, Basaran H, et al. Dietary and demographical risk factors for oesophageal squamous cell carcinoma in the Eastern Anatolian region of Turkey where upper gastrointestinal cancers are endemic. APJCP 2015;16(5):1913-7.
82. Chen R, Zheng R, Zhang S, et al. Analysis of incidence and mortality of esophageal cancer in China, 2015.CJPM 2019;53(11):1094-7.
83. Tran GD, Sun XD, Abnet CC, et al. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China. IJC 2005;113(3):456-63.
84. Turkyilmaz A, Eroglu A, Subasi M, Karaoglanoglu N. Clinicopathological features and prognosis of esophageal cancer in young patients. Is there a difference in outcome? Diseases of the Esophagus 2009;22(3):211-5.
85. Ilic M, Kocic S, Radovanovic D, et al. Trend in esophageal cancer mortality in Serbia, 1991-2015 (a population-based study): An age-period-cohort analysis and a joinpoint regression analysis. JBUON 2019.
86. Koppert L, Lemmens V, Coebergh J, et al. Impact of age and co-morbidity on surgical resection rate and survival in patients with oesophageal and gastric cancer. BJS 2012;99(12):1693-700.
87. Killinger Jr WA, Rice TW, Adelstein DJ, et al. Stage II esophageal carcinoma: the significance of T and N. JTCVS 1996;111(5):935-40.

88. Javle MM, Nwogu C, Donohue K, et al. Management of locoregional stage esophageal cancer: a single center experience. Diseases of the Esophagus 2006;19(2):78-83.
89. Nga WTB, Eloumou SAFB, Engbang JPN, et al. Prognosis and survival of esophageal cancer in Cameroon: a prognostic study. PAMJ 2019;33:73.
90. Fan Y, Yuan J-M, Wang R, et al. Alcohol, tobacco, and diet in relation to esophageal cancer: the Shanghai Cohort Study. Nutrition and Cancer 2008;60(3):354-63.
91. Zou GR, Su Z, Li JY, et al. Prognostic impact of cigarette smoking on the survival of patients with established esophageal squamous cell carcinoma receiving radiotherapy: A retrospective study from southern China. Experimental and Therapeutic Medicine 2019;17(5):3671-81.
92. Kuang J-j, Jiang Z-m, Chen Y-x, et al. Smoking exposure and survival of patients with esophagus cancer: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology Research and Practice 2016;2016.
93. Abnet CC, Arnold M, Wei W-Q. Epidemiology of esophageal squamous cell carcinoma. Gastroenterology 2018;154(2):360-73.
94. Polednak AP. Trends in survival for both histologic types of esophageal cancer in US surveillance, epidemiology and end results areas.IJC 2003;105(1):98-100.
95. Siewert JR, Stein HJ, Feith M, et al. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. Annals of Surgery 2001;234(3):360.
96. Liu S, Yu L, Chen Q, et al. Incidence and survival of esophageal cancer with different histological types in Linzhou between 2003 and 2012. CJPM 2017;51(5):393-7.
97. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, et al. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. Jama 2004;291(20):2441-7.
98. van Gestel YR, Lemmens VE, de Hingh IH, et al. Influence of comorbidity and age on 1-, 2-, and 3-month postoperative mortality rates in gastrointestinal cancer patients. ASO 2013;20(2):371-80.

99. Yancik R, Wesley MN, Ries LA, et al. Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients: a population-based study. Cancer 1998;82(11):2123-34.
100. Liang J, Li G, Xu J, et al. Hypertension predicts a poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. Oncotarget 2018;9(18):14068.
101. Dandara C, Robertson B, Dzobo K, et al. Patient and tumour characteristics as prognostic markers for oesophageal cancer: a retrospective analysis of a cohort of patients at Groote Schuur Hospital. EJCTS 2016;49(2):629-34.
102. Sakin A, Urun YY, Sahin S, et al. Factors affecting survival in esophageal squamous cell carcinoma: Single-center experience. NCI 2020;7(3):267.
103. Sundelöf M, Lagergren J, Ye W. Patient demographics and lifestyle factors influencing long-term survival of oesophageal cancer and gastric cardia cancer in a nationwide study in Sweden. EJC 2008;44(11):1566-71.
104. Ishak NS, Rahman HA, Lee SH, et al. Incidence, Survival and Prognostic Factors of Oesophagogastric Cancer. Journal of Gastrointestinal Cancer 2020;28:1-14.
105. RJ. M. Upper Gastrointestinal Tract Cancers. Harrison's Principles of Internal Medicine. 2015(19th ed: McGraw-Hill Education): p532-7.
106. Kato H, Tachimori Y, Watanabe H, et al. Thoracic esophageal carcinoma above the carina: a more formidable adversary? Journal of Surgical Oncology 1997;65(1):28-33.
107. Dhillon PK, Farrow DC, Vaughan TL, et al. Family history of cancer and risk of esophageal and gastric cancers in the United States.IJC 2001;93(1):148-52.
108. Su Z, Zou G-R, Mao Y-P, et al. Prognostic impact of family history of cancer in Southern Chinese patients with esophageal squamous cell cancer. Journal of Cancer 2019;10(6):1349.
109. Chen T, Cheng H, Chen X, et al. Family history of esophageal cancer increases the risk of esophageal squamous cell carcinoma. Scientific reports 2015;5:16038.
110. Meredith KL, Weber JM, Turaga KK, et al. Pathologic response after neoadjuvant therapy is the major determinant of survival in patients with esophageal cancer. ASO 2010;17(4):1159-67.

111. Berger AC, Farma J, Scott WJ, et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. JCO 2005;23(19):4330-7.
112. Chan KK, Saluja R, Delos Santos K, et al. Neoadjuvant treatments for locally advanced, resectable esophageal cancer: A network meta-analysis. IJC 2018;143(2):430-7.
113. Bosset J-F, Gignoux M, Triboulet J-P, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. NEJM 1997;337(3):161-7.
114. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, et al. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. World Journal of Surgery 1992;16(6):1104-9.
115. Sun X-D, Yu J-M, Fan X-L, et al. Randomized clinical study of surgery versus radiotherapy alone in the treatment of resectable esophageal cancer in the chest. CJO 2006;28(10):784-7.
116. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. NEJM 1996;335(7):462-7.
117. Tachibana M, Yoshimura H, Kinugasa S, et al. Postoperative chemotherapy vs. chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer: a prospective randomized clinical trial. EJSO 2003;29(7):580-7.
118. Speicher PJ, Englum BR, Ganapathi AM, et al. Adjuvant chemotherapy is associated with improved survival after esophagectomy without induction therapy for node-positive adenocarcinoma. JTO 2015;10(1):181-8.
119. Armanios M, Xu R, Forastiere AA, et al. Adjuvant chemotherapy for resected adenocarcinoma of the esophagus, gastro-esophageal junction, and cardia: phase II trial (E8296) of the Eastern Cooperative Oncology Group. JCO 2004;22(22):4495-9.
120. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. NEJM 1992;326(24):1593-8.

121. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Jama 1999;281(17):1623-7.
122. Ji F-Z, Zhu W-G, Yu C-H, et al. A randomized controlled trial of intensity-modulated radiation therapy plus docetaxel and cisplatin versus simple intensity-modulated radiation therapy in II-III stage esophageal carcinoma. Zhonghua wei chang wai ke za zhi= Chinese journal of gastrointestinal surgery 2013;16(9):842-5.