TC
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

İNOPERABL MALİGN ÖZOFAGUS DARLIKLARININ VE ÖZOFAGOTRAKEAL FİSTÜLLERİN TEDAVİSİNDE METALİK STENTLERİN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. MAHMUT SUBAŞI

TEZ YÖNETİCİSİ
DOÇ. DR. ATİLLA EROĞLU

Uzmanlık Tezi

Erzurum 2008

İÇİNDEKİLER

- GİRİŞ VE AMAÇ.....1
- GENEL BİLGİLER.....2
  - Özofagus Kanseri.....2
  - Özofagus Kanserinin Tedavisi.....13
  - Özofagus Kanserinin Palyasyonu.....14
- GEREÇ VE YÖNTEM 32
- BULGULAR ve OLGULAR.....34
- TARTIŞMA.....43
- SONUÇ.....55
- KAYNAKLAR.....57

ONAY

"İnoperabl malign özofagus darlıklarının ve özofagotrakeal fistüllerin tedavisinde metalik stentlerin etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi" isimli çalışma Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından Araştırma Görevlisi Dr. Mahmut SUBAŞI'ya uzmanlık tezi olarak verilmiş olup, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'na müracaat edilmiştir.

Etik Kurul Başkanlığı'nın 16.05.2007 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/50 sayılı yazısı ile söz konusu çalışmanın etik kurallara uygun olduğu Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'na bildirilmiştir.

Cerrahi Tıp Bilimleri Başkanlığı'nın 05.06.2007 tarih ve 4 numaralı yazısı ile tez konusunun kabulüne ve tez yöneticiliğini Doç. Dr. Atilla EROĞLU'nun yapmasına karar verildiği Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'na bildirilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yakın ilgi ve deneyimleri ile beni destekleyen hocam Sn. Doç. Dr. Nurettin Karaoğlanoğlu'na, Anabilim Dalı Başkanı ve tez hocam Sn. Doç. Dr. Atilla EROĞLU'na ve kıymetli hocam Sn. Yrd. Doç. Dr. Atila Türkyılmaz'a,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum kıdemlilerim Dr. Erdal YEKELER, Dr. A. Ata ÖZTÜRK ve Dr. Ziya K. YURT'a, asistan arkadaşlarım Dr. Yener AYDIN, Dr. Aysel KURT, Dr. Murat ERMANCIK ve Dr. Özkan ÇİNİCİ'ye, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda görev yapan hemşire, sekreter ve klinik personeline,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mahmut SUBAŞI

ERZURUM 2008

ÖZET

Özofagus kanserli hastaların çoğunluğu ileri evrede başvurmakta ve disfaji veya aspirasyon nedeniyle ölmektedir. Radikal tedavilerin hastaların çoğunda uygun olmaması ve beklenen yaşam süreleri aylarla ölçülmesi nedeni ile minimum morbidite ve mortalite ile iyi bir palyasyon asıl amaçtır. Palyatif tedavi modaliteleri arasında cerrahi, eksternal ışın veya brakiterapi şeklinde radyoterapi, malign striktürün dilatasyonu, lazer tedavisi, fotodinamik tedavi, BICAP ve kimyasal ablasyon bulunmaktadır. Kendiliğinden açılabilen metalik stentlerin yerleştirilmesi bu hastalarda disfajinin iyileştirilmesinde kullanılan diğer bir yöntemdir. Çalışmamızda inoperabl malign özofagus darlığı ve özofagotrakeal fistül nedeniyle konan metalik stentlerin etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi hedeflendi.

Ocak 2000–Aralık 2007 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda inoperabl malign özofagus darlığı ve özofagotrakeal fistül nedeniyle 144 hastaya konan toplam 172 stent ile ilgili sonuçlar değerlendirildi. Epidemiyolojik ve klinik verilerin yanı sıra disfajideki düzelme ve yaşam kalitesi ile ilgili bilgiler gözden geçirildi.

Stent uygulanan 144 hastanın yaş aralığı 28–91 (ortalama yaş 63,7±11,4) idi. Hastaların 82'si erkek ve 62'si kadındı. Bu grupta stent endikasyonlarını metastaz yapmış ileri evre tümörler (70 olgu, %48,6), anrezektabl tümör (44 olgu, %30,5), cerrahi veya kemoradyoterapiyi tolere edemeyen hastalar (16 olgu, %11,1), primer tedavi sonrası lokal nüks (1 olgu, %0,7), tümöre veya tedaviye bağlı trakeoözofageal fistül (9 olgu, %6,3), operasyonu kabul etmeme (4 olgu, %2,8) oluştumaktaydı. Çalışmamızda gözlenen işlem içi komplikasyonlar; sedasyon (%2), aspirasyon (%4), stent yerleştirilememesi (%1,3) ve perforasyon (%1,3), işlem sonrası komplikasyonlar; göğüs ağrısı (%95,1), kanama (%6,2) ve trakeal kompresyon (%1,3), geç komplikasyonlar; restenoz (%18), stent migrasyonu (10,3) ve trakeoözofageal fistül (%0,7) olarak tespit edildi. Modifiye Takita disfaji gradeleme sistemi ile değerlendirilen disfaji derecesi işlem öncesi saptanan 3,6 ortalamadan 2,4'e ilerledi. Hastalarımız için ortalama sağkalım 177,7±59,3 gündü (2–993 gün). Yaşam kalitesi skoru stentleme öncesi ortalama 73±10,3'ten (57–85) 112±12,6'ya (90–125) ilerledi.

Malign özofageal obstrüksiyonun tedavisinde metalik stent uygulaması disfajide ciddi düzelme sağlayan, daha az tekrar girişim gerektiren, düşük komplikasyon oranı olan, trakeoözofageal fistüllü olgularda %100'e yakın başarı sağlayan ve yaşam kalitesini ciddi derecede arttıran bir işlemdir.

Anahtar Kelimeler: Özofagus kanseri, fistül, palyasyon, stent

RETROSPECTIVE EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF METALLIC STENTS FOR TREATMENT OF INOPERABLE MALIGNANT ESOPHAGEAL STENOSIS AND ESOPHAGOTRACHEAL FISTULAS

Most patients with esophageal carcinoma present with advanced stage and die from dysphagia or aspiration. Because radical regiments are not appropriate for the majority of patients and their expected survivals are as short as measured by months, the main aim of the therapy is the palliation with minimum morbidity and mortality. Among the palliative modalities there are surgery, external radiotherapy or brachitherapy, dilatation, laser, photodynamic therapy, BICAP and chemical ablation. Deployment of self expandable metallic stents is another method to improve dysphagia for these patients. In this study it was aimed that to evaluate retrospectively effectiveness of metallic stents used because of inoperable malignant esophageal stenosis and esophagotracheal fistulas.

For this goal results of 144 patients with 172 stents those were administered because of inoperable malignant esophageal stenosis and esophagotracheal fistulas between January 2000 and December 2007, at Ataturk University Thoracic Surgery Department were investigated. Despite epidemiological and clinical data information about relief of dysphagia and quality of life were also examined.

One hundred forty four patients with stents were between 28 and 91 (mean age 63,7±11,4 years) years old. Eighty two were male and 62 female. Stent indications were advanced tumors with distant metastasis (70 cases, 48.6%), unresectable tumors (44 cases, 30.5%), patients cannot tolerate surgery or chemo-radiotherapy (16 cases, 11.1%), local recurrence after primary therapy (1 case, 0.7%), esophagotracheal fistulas from tumor or therapy (9 cases, 6.3%), to reject surgery (4 cases, 2.8%). In our group complications occurred during procedure were sedation (2%), aspiration (4%), undeployment (1.3%) and perforation (1.3%). Post-procedural complications were chest pain (95.1%), hemorrhage (6.2%) and tracheal compression (1.3%). Delayed complications were re-stenosis (18%), migration (10.3%) and esophagotracheal fistula (0.7%). Dysphagia scores evaluated by modified Takita grading system were improved from 3.4 before the procedure to 2.6 after it. Mean survival was 177.7±59.3 days (2–993 days). In our study it was observed that quality of life scores were improved from 73±10.3 (57–85) to 112±12.6 (90–125).

For the malignant esophageal obstruction therapy metallic stents provide a serious improvement in dysphagia, need less frequent re-intervention, show lower complication rate, relieve esophagotracheal fistulas nearly totally and improve quality of life with an important degree

Keywords: Esophageal carcinoma, fistula, palliation, stent.

GİRİŞ VE AMAÇ

Özofagus kanserli hastaların çoğunluğu ileri evrede başvurmakta ve disfaji veya aspirasyon nedeniyle ölmektedir (1). Tanısal metotlar, cerrahi teknikler, radyoterapi ve kemoterapideki gelişmelere rağmen bu hastalıkla ilgili sağkalım süreleri son 40 yılda çok fazla değişmemiştir (2,3). Bu nedenle günümüzde bu hastalarla ilgili yönetim, disfajinin palyasyonu ve bu kısıtlı sağkalım süresince makul bir yaşam kalitesinin sağlanmasına doğru yönlenmektedir.

Palyatif tedavi modaliteleri arasında cerrahi, eşlik eden morbidite ve mortalite oranları nedeniyle tercih edilmez (4). Eksternal ışın veya brakiterapi şeklinde radyoterapi ise küratif tedaviye uygun olmayan hastalarda tercih edilen işlem olmaya devam etmektedir (5,6). Disfajinin palyasyonunda kullanılan diğer yöntemler ise malign striktürün dilatasyonu, lazer tedavisi, fotodinamik tedavi, BICAP ve kimyasal ablasyondur. Ancak bütün bunlarda tekrarlayan uygulamalar gerekir (7–10).

Genellikle nitinol veya paslanmaz çelik olmak üzere bir alaşımdan yapılmış olan kendiliğinden açılabilen metalik stentlerin (self ekspandıbl metalik stent) yerleştirilmesi ve endoskopik veya floroskopik yöntemlerle açılması, bu hastalarda disfajinin iyileştirilmesinde kullanılan yeni bir yöntemdir (11).

Bu çalışmada Ocak 2000–Aralık 2007 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda inoperabl malign özofagus darlığı ve özofagotrakeal fistül nedeniyle konan metalik stentlerin etkinliğini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Özofagus Kanseri

Özofagus kanserleri tüm kanserlerin yaklaşık %5'ini oluşturur. Sindirim sistemi kanserleri arasında ise dördüncü sırada yer almaktadır. Özofagus kanseri (baskın olarak skuamoz hücreli karsinom) dünyada en sık görülen 10 kanser arasındadır (>300.000 yeni vaka/yıl). En sık gelişmekte olan ülkelerde gözlenir ve insidans ve mortalite açısından belirgin bölgesel farklar söz konusudur (12). Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da bütün malignitelerin %2'sini oluşturmaktadır. Ülkemizde kesin bir rakam olmamakla birlikte en çok Doğu Anadolu ve Doğu Karadeniz Bölge'sinde görülmektedir. Doğu Anadolu Bölgesi'ndeki insidans %16 olarak bildirilmiştir (13). Skuamoz hücreli karsinom dünyada 3 bölgede oldukça yaygındır: Asya kuşağı (Türkiye'nin doğusundan başlar, eski Sovyetler Birliği'nin güney devletlerine ve İran ve Irak'tan Kuzey Çin'e uzanır), Güney ve Doğu Afrika bölgeleri ve Kuzeybatı Fransa.

Özofagus kanserleri en sık 6.–7. dekatlarda görülmektedir. Yaygın görüldüğü bölgeler dışında erkeklerde kadınlara göre, siyah ırkta beyaz ırka göre daha sık görülür.

Özofageal karsinomların %60'ı skuamoz hücreli tiptir. Özofagusta herhangi bir yerde olabilir. Sigara ve alkol risk faktörleridir ve skuamoz hücreli karsinom gelişiminde sinerjistik rol oynar; etkileri yalnızca özofagusta değil larinks, farinks ve ağızda olur. Değişik diyet kontaminantları Çin, Güney Afrika ve Orta Doğu'daki yüksek prevalanstan sorumlu tutulmaktadır. Çin ve Güney Afrika'da human papilloma virüs katkıda bulunan bir unsur olabilir. Yiyecek stazının sonucu olarak gelişen kronik mukozal hasar, akalazyadaki risk artışı ile ilişkili olabilir. Akalazyada kanser tanıdan 20 yıllık bir latent periyottan sonra gelişir. Uzun latent intervallerle birlikte olan diğer predispozan faktörler, kronik kostik striktürleri, çöliak hastalığı (glutensiz diyete bağlılık dışında), kronik radyasyon hasarı ve asbest maruziyetidir. Sigara kullanımı ve alkol tüketimi nedeni ile risk altındaki özofagusta skuamoz hücreli karsinom ile başvuran hastalar farinks, larinks veya oral kavitede eş zamanlı skuamoz tümörlere

sahip olabilir. Plummer-Winson Sendromu'ndaki mukozal değişiklikler postkrikoid özofageal ve faringeal karsinomaya eğilimi arttırır. Bu durumlardaki risk artışının periodik endoskopik takip gerektirmediği şüphelidir. Fakat "*tylosis palmaris et palantaris*" te risk o kadar yüksektir ki endoskopik takip kesinlikle gerekir. Bu herediter, otozomal dominant hastalıkta özofagustaki hiperkeratotik plaklarla birlikte el ayalarında ve ayak tabanlarında hiperkeratoz vardır. Özofagustaki plaklarda displazi odakları ve sonuçta karsinoma gelişir. Eğer yeterince uzun yaşarlarsa hastaların çoğunda karsinom gelişir, dolayısıyla bu olgularda profilaktik özofajektomi önerilir. Özofageal karsinomların %40'ı adenokarsinomalardır. Alt özofagustan kaynaklanırlar. Bu bölgedeki uzun süren reflü özofajitinin sonucunda gelişen metaplastik kolumnar epitelin dispalizisine (Barret özofagus) bağlıdır. Sklerodermada adenokarsinom riski artar; çünkü bu hastalık reflü ve Barret özofagus açısından predispozisyon oluştrur.

Klinik

Klinik semptomlar tümörün oluşturduğu özofageal bozukluklara, tümörün lokal yayılımına veya uzak metastazlarına bağlı olabilir. Semptomlar sıklık sırasına göre; disfaji (%87), kilo kaybı (%70), substernal ve epigastrik ağrı (%46), regürjitasyon veya kusma (%14), aspirasyon pnömonisi (%14), iştahsızlık (%7), ses kısıklığı (%7), hemoptizi (%4), öksürük (%3) ve hematemez şeklindedir.

Tümörün lümenin 2/3'ünü doldurduktan sonra semptom vermesi hastalığın tanısını geciktirmektedir. İlerleyici disfaji en önemli semptomdur ve %90 oranında görülmektedir. Disfaji; normal gıda alımı sırasında takılma hissi olarak adlandırılan en hafif şekilden, tükrüğün dahi yutulamadığı döneme kadar değişik şiddetlerde olabilir. Başlangıçta katı gıdalara karşı, ileri dönemlerde sıvı gıdalara karşı disfaji gelişir. Disfaji kronik ve progressiftir. Özofagus kanserli hastaların %80–90 kadarı değişik derecelerde yutma güçlüğü tarifler. Nadir de olsa ülsere-vejetan tümörlü bazı vakalarda tümörün nekroze olup lümene düşmesi sonucu pasaj geçici olarak açılabilir.

İkinci en önemli şikâyet kilo kaybıdır. Özofagus kanserli hastalardaki kilo kaybı diğer malign hastalara göre daha ileri düzeydedir. Bu durumun nedeni, tümörün katabolik etkisi yanında gıda alımını engelleyen obstrüksiyondur. Geç dönem başvuran hastalarda kaşeksi ile karşılaşılır.

Retrosternal ve epigastrik ağrı sık olarak karşılaşılan bir şikâyet olup obstrüksiyonun proksimalindeki spazm, ülserli tümör dokusunun irritasyonu, kitlenin mediastinal organlara bası etkisi ve komşu organlara invazyonu ile ilgilidir.

Regürjitasyon ve kusma; obstrüksiyona bağlı sık karşılaşılan semptomlardır. Özofagus üst uç ve hipofarinks tümörlerinde kusma veya trakeo-özofageal fistüle bağlı aspirasyon pnömonisi görülebilir.

Patoloji

Özofagus kanserlerinin en sık görülen tipi yassı epitel hücreli kanser olup bunu adenokanser izlemektedir. Özofagus kanserinin histopatolojik tipleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Yassı epitel hücreli karsinom: Yassı hücreli karsinom oluşmasında öncü lezyonlar vardır. Kronik özofajit pek çok farklı etkilelerle ortaya çıkabilen ve özofagus mukozasında sürekli irritasyona yol açan en önemli lezyonlardandır. Yassı epitelde displazi değişik derecelerde bulunabilen ve dereceleri ilerledikçe karsinom gelişimi riski yükselen bir öncü lezyondur. Displazinin daha ileri safhası in-situ karsinomdur, bu yassı epitel bazal membranı üzerinde bulunan, epitelde sınırlı non-invaziv karsinom olarak tanımlanabilir.

Adenokarsinom: Özofagus yerleşimli adenokanserler distal özofagusta gelişen Barret metaplazisi veya proksimalde gelişen mukus bezleri kaynaklı olabilirler. Bunlar arasında distal yerleşimliler daha fazla gözlenir.

Tablo 1. Özofagus kanserinin patolojik tipleri.

Karsinomlar

1- Yassı hücreli karsinomlar
   - Sarkomatoid karsinom
   - Verrüköz karsinom
   - Bazaloid karsinom
   - Lenfoid stromalı karsinom
   - Adenoskuamöz karsinom
   - Adenoakantoma
   - Andiferensiye karsinom

2- Adenokarsinom
   - Barret mukozası yerleşimli adenokarsinom
   - Submukozal bezlerden kaynaklanan adenokarsinom
   - Paget hastalığı
   - Küçük hücreli karsinom

Özofagusun Diğer Malign Tümörleri
   - Leiomyosarkom
   - Rabdomyosarkom
   - Karsinosarkom
   - Fibrosarkom
   - Pseudosarkom
   - Melanom
   - Nadir tümörler

Özofagusun Metastatik Malign Tümörleri

Barret metaplazisi özogagusta uzun süren gastroözofageal reflü ile gelişen mukozanın bir adaptasyon yanıtıdır. Yassı epitel yerini kolumnar epitel almıştır ve buna eşlik eden özofajit bulunmaktadır. Barret metaplazisi bulunanların %10'unda adenokarsinom gelişimi bildirilmiştir. Distal özofagusta gelişen adenokarsinomlar çok farklı alanlardaki lenfatik zincirlere yayılım gösterirler. Bu nedenle prognoz daha kötüdür.

Submukozal bezlerden gelişen adenokarsinom en sık iki tipte görülür. Bunlar adenoid kistik karsinom ve mukoepidermoid karsinomdur.

Adenoskuamöz Karsinom: Bu tümörlerde adenokarsinom ve yassı hücreli karsinom alanları birbiri içine girmiş şekildedir. Mukoepidermoid karsinomlarla karışır, fakat prognozları mukoepidermoid karsinomlardan daha kötüdür.

Taşlı Yüzük Hücreli Kanser: Nadir görülür. Midenin linitis plastikası ile ilişkilidir. Makroskopik büyük bir kitle oluşturmaksızın malign taşlı yüzük hücrleri tüm özofagus duvarını infiltre eder.

Küçük Hücreli Karsinom: Çok seyrektir. Multipotent stem hücre ve endokrin kaynaklı hücrelerden köken alırlar. Histopatolojik özellikleri ve prognozları akciğerin küçük hücreli karsinomlarıyla aynıdır. Genellikle çok hızlı ve yaygın metastaz yaparlar.

Primer Malign Melanom: Genellikle epiteloid ve spindıl şekilli hücrelerden oluşan polipoid tümörlerdir. Prognozu çok kötüdür.

Özofagusun metastatik malign tümörleri; mide, özofagus ve mediastinal malignitelerin invazyonu, lösemi ve lenfoma infiltrasyonu, akciğer kanserinin metastatik lenf bezlerinin özofagus invazyon ve obstrüksiyonu, meme kanseri metastazı ve melanom metastazı şeklindedir.

Özofagus kanserinde tanı yöntemleri

Hikâye ve fizik muayene: Özofagus kanseri erken evrede sessiz bir tümördür. Hastaların çoğunda başlıca semptom yutma güçlüğü olduğundan, erişkin bir kimsede yutma güçlüğü ciddiye alınmalı, özellikle 50 yaş ve üzerindeki kişilerde karsinom varlığını ekarte etmek için hem baryumlu grafi çekilmeli hem de endoksopik muayene yapılmalıdır. Uzun süreli reflu semptomları olup, semptomları ilaçla iyi kontrol edilen hastalarda daha sonra retrosternal rahatsızlıkta artma olduğunda, olay özofajite bağlanmamalı, hastalar radyolojik ve endoskopik değerlendirmeye alınmalıdır.

Erken evrede fizik muayene yardımcı olmaz. Mevcut olduğu zaman kilo kaybı, lenfadenopati ve hepatomegali genellikle ilerlemiş hastalığın ve kötü prognozun habercisidir. Lenfadenopati eğer mevcutsa servikal ve supraklavikular bölgelerde daha az da aksiller lenf gruplarında görülebilir. Oskültasyon ve perküsyon trakeo-özofageal fistül, pnömoni, plevral efüzyonlar ve kaviter akciğer absesi bulguları gösterebilir. Laringoskopi rekürren laringeal sinir tutulumu olduğu zaman vokal kord paralizisi bulguları gösterir. Karaciğer matastazları kronik akciğer hastalığı mevcut olduğu zaman karaciğerin kosta altına itilmesi ile anlaşılır.

Endoskopik değerlendirme

Özofagoskopi: Özofagus kanseri şüphesi olan tüm hastalarda endoskopik incelemeye gerek vardır. Özofagoskopi hem tanı koymada hem de cerraha lezyonun üst sınırını belirleme ve tümörün fiksasyonu hakkında bilgi edinme imkanını sağlar.

Fleksıbl ve rijid özofagoksopi ile biyopsi elde edilebilir. Özofagoskopinin alt ucuyla biyopsi forcepsi ile hafifçe bastırıldığında özofagus duvarının rijiditesi ve fiksasyonu tesbit edilebilir. Endoskopik tanıda en büyük zorluk kardiyada lokalize kanserlerdir. Eğer konstriksiyon nedeniyle biyopsi yapılamazsa büyük bir buji ile pasajın sağlanması faydalı olabilir.

Kromoskopi (%1-2'lik lugol, %1-2'lik toluidin mavisi veya metilen mavisi) kanseröz lezyonları ve lezyonların yaygınlığının tespitini kolaylaştırır. Normal mukozada zengin glikojen depoları nedeniyle iyot tutulur ve mukoza siyah gri renge dönüşür. Patolojik mukoza doğal rengini muhafaza eder. Erken özofagus kanserinde negatif boyanma örneği gösterir. Bu nedenle erken özofagus kanserinde konvansiyonel endoskopik tetkiklerle yakalanma şansı %80 iken lugol solüsyonu kullanıldığında bu oran %100'e çıkabilmektedir.

Endoskopik ultrasonografi: Endoskopik ultrasonografi ile özofagusun benign ve malign lezyonları, varisler, akalazya ve periözofageal yapılar incelenebilmektedir. Özofagusun incelenmesine kardiyadan başlanır ve probun yavaşça yukarı çekilmesiyle incelemeye devam edilir. Terapötik yaklaşımda en önemli nokta tümörün adventisyaya yayılıp yayılmadığıdır. Adventisya tabakası intakt ise komşu organlara yayılım yoktur. Endoskopik ultrasonografi ile submukozal tümörlerin lokalizasyonu ve boyutları kesin olarak tesbit edilmektedir ve yüksek rezolüsyon gücü sayesinde malign lezyonların penetrasyon derecesi, komşu organ ve yapılara infiltrasyonu, lenf nodlarına metastazı tesbit edilebilmektedir. Neoplastik invazyonun gerçek derinliğinin saptanmasının doğruluk oranı %87'dir. En önemli dezavantajı, ileri derecedeki obstrüksiyonlarda tümörün distaline geçilememesidir

Eksfoliativ sitoloji: Özofagus tümörleri için endoskopik 4-6 biyopsi alındığı zaman tanı oranı %85'e, biyopsiye ilave olarak sitolojik muayene yapıldığı zaman tanı oranı %100'e çıkabilir. Yeterli biyopsi alınamayan anüler tümörlerde fırçalama yöntemi faydalıdır.

Radyolojik yöntemler: Radyolojik teknikler içinde, konvansiyonel boyun ve göğüs grafisi, özofagusun full kontrast pasaj grafisi, hava kontrastlı özofagografi, hareket kaydedici teknikler, suda çözünen kontrastlarla inceleme, USG, CT, MR ve radyonükleid görüntüleme teknikleri vardır.

Özofagografiler, özofagus kanserinin tanısında endoskopiden sonra ikinci derecede önem taşır. Tümörlerin tanısında en çok güçlük çekilen bölge servikal özofagustur. Yine kardiya civarındaki kanserler, diğer lezyonlarla karıştırılabilmektedir. Karakteristik radyolojik bulguları; duvarda rijidite, lümende darlık ve düzensizliktir.

Bilgisayarlı tomografinin özofagus incelemesinde temel kullanımı karsinomların tedavi öncesi değerlendirilmesinde kullanılmasıdır. Tarama kesitleri göbek düzeyinde, karaciğer ile çöliak lenf nodlarını da kapsamalıdır. Özofagus malignitelerinin intraluminal

ve ekstraluminal yayılımı hakkında fikir edinmek, varsa invazyonu tesbit etmek ve evrelemek için vazgeçilmez bir görüntüleme yöntemidir.

Manyetik rezonans görüntüleme özofagusun incelenmesinde bir diğer non-iznaziv görüntüleme tekniğidir. Özofagusun trakea, perikardiyum, atrium ve aorta ile ilişkisi oldukça iyi değerlendirilmektedir.

Pozitron emisyon tomografisinin tanıdaki kullanımı evreleme ve uzak organ metastazlarının tesbitinde daha yararlıdır.

Hasta değerlendirilmesi ve tedavi öncesi evreleme

Mide kanserinin dünya çapında azalan insidansına karşılık özofagus kanserinin insidans ve prevalansı artmaktadır. Bu artış asıl olarak distal özofagusun adenokarsinomasındaki artışa bağlıdır (14,15). Özofagusun skuamoz hücreli kanseri ve adenokarsinomunun cerrahi tedavisindeki önemli gelişmelere rağmen bu hastaların genel prognozunda son yıllarda belirgin iyileşme olmamıştır. Bunun sebebi hastaların çoğunun ileri evrede teşhis edilmesidir. Ayrıca, tam bir tümör rezeksiyonu, yaygın lenfadenektomi veya multidisipliner yaklaşımlar sonrasında bile sistemik veya lokal nüksler sıktır (16,17). Gelecekte özofagus kanserli olguların genel sağkalımındaki iyileşme, ancak histolojik tümör tipi, tümör yerleşimi, tanı konduğunda tümörün evresi, tanımlanmış prognostik faktörlerin durumu ve tanı zamanında hastanın genel durumuna göre kurgulanmış tedavi stratejileri ile sağlanabilir (16,17). Sonuç olarak hastanın değerlendirilmesi ve tümörün evrelenmesi, her bir hasta için uygun tedavi stratejisinin belirlenmesi için çok önemlidir.

Evreleme ve hastanın değerlendirilmesi: Preoperatif değerlendirmenin amacı asıl olarak klasik T, N ve M kategorilerini belirlemekten çok tam bir makroskopik ve mikroskopik tümör rezeksiyonunun sağlanıp sağlanamayacağına (evreleme) ve

hastanın geniş bir cerrahi işlemi kaldırıp kaldıramayacağına (risk analizi) karar vermektir (18,19). Bunun için özofagus kanserli olgularda şu bilgiler elde edilmelidir:

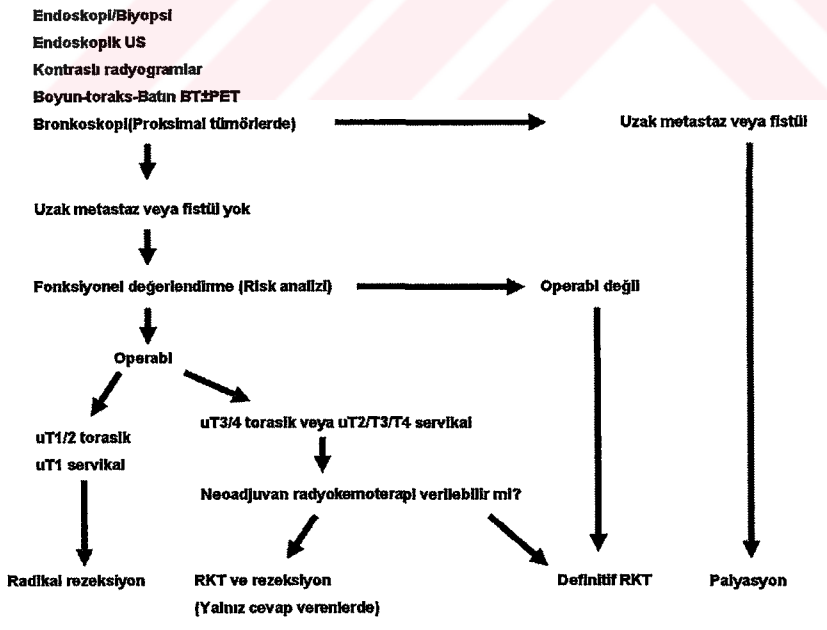
- Histolojik tümör tipi
- Uzak solid organ metastazlarının olup olmaması
- Trakeobronşial ağaca göre primer tümörün yerleşimi
- T kategorisi ve primer tümörü çevreleyen yapılar
- Hastanın fizyolojik durumu

Lenf nodlarının durumu primer rezeksiyonun yapılıp yapılmaması konusunda az bir öneme sahiptir, çünkü standart görüntüleme yöntemleriyle yeterli doğrulukla tahmin edilemez. Ayrıca enblok bir özofajektomide bölgesel lenf nodları rutin olarak çıkarılmaktadır. Günümüzde pozitron emisyon tomografi (PET) uzak lenf nodu metastazlarının belirlenmesinde yardımcı olabilmekte ve böylece tedavi stratejilerini değiştirebilmektedir (20,21).

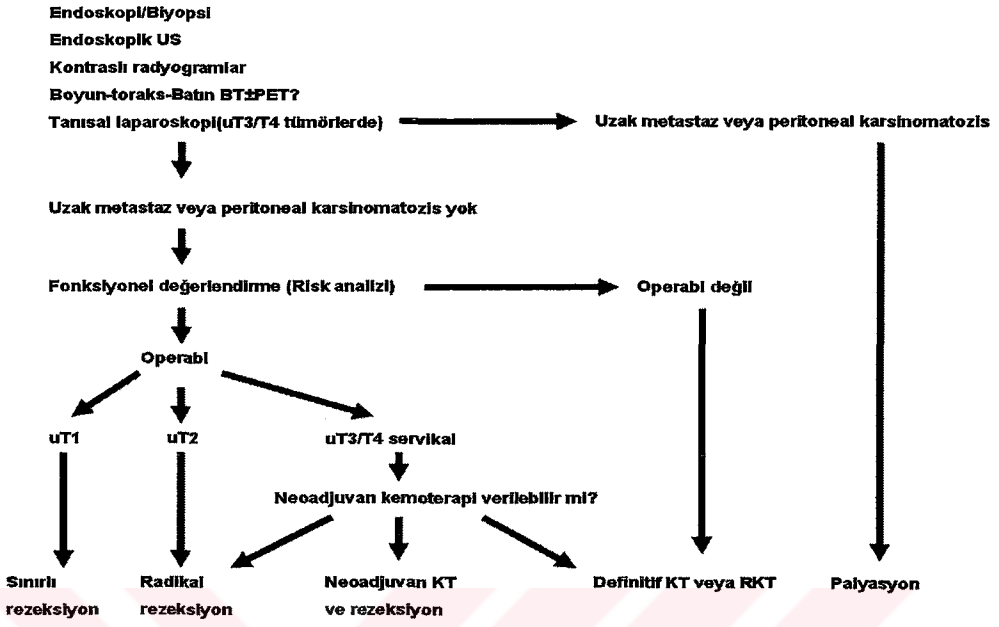
Sonuç olarak terapötik tedavilerin seçimi primer tümörün rezektabilitesi ve hastanın genel durumuna bağlıdır. Tedavi öncesi evrelemeye dayanarak tam bir tümör rezeksiyonu kuvvetle muhtemel ise ve hastanın geniş bir cerrahi işlemi tolere edebileceği öngörülüyorsa primer cerrahi rezeksiyon tedavi seçeneği olarak kabul edilir. T3/T4 tümörü bulunan hastaların R0-Rezeksiyon oranı ve uzun dönem seyri primer rezeksiyonla kötü olduğundan preoperatif kemoterapi veya kombine radyokemoterapi şeklindeki multimodal tedavi yaklaşımları bu hastalarda kullanılmaktadır. Genel durumu özofajektomiye izin vermeyen hastalarda primer radyokemoterapi uygulanır. Sistemik metastazları veya malign özofagotrakeal veya bronşial fistülü bulunan hastalarda palyatif yöntemler (stentler, lazer ablasyon ve/veya kemoterapi veya radyoterapi) uygulanır.

Tablo 2. TNM klasifikasyon yöntemi

Tümör (T)	
	T_{is}; İn situ karsinom
	T1: Tümör mukoza ve submukozada
	T2: Tümör muskularis eksternada
	T3: Tümör adventisiyaya ulaşmış
	T4: Çevre dokulara uzanım
Lenf nodu (N)	
	N0: Lenf nodu tutulumu yok
	N1: Bölgesel lenf nodu tutulumu var
Metastaz (M)	
	M0: Uzak metastaz yok
	M1: Uzak metastaz var
Bu verilere göre;	
	Evre 0: T_{is} N0 M0
	Evre 1: T1 N0 M0 veya T2 N0 M0
	Evre 2A: T3 N0 M0 veya T1 N1 M0
	Evre 2B: T2 N1 M0 veya T3 N1 M0
	Evre 3: T4 N0 veya N1 M0
	Evre 4: TNM1



Resim 1. Özofagus skuamoz hücreli karsinomunda tedavi yaklaşımı



Resim 2. Özofagus adenokarsinomunda tedavi yaklaşımı

Birkaç yeni çalışma, hasta değerlendirmesi, tedavi modalitesinin seçimi, cerrahi tedavi ve multimodal protokollerin özofagus kanser yönetiminde yeterli deneyime sahip merkezlerde yapılması gerektiğini göstermektedir (22,23).

Tablo 3. Özofajektomiden sonra postoperatif mortalite riskinin tahmininde birleşik skorlama sistemi (24).

Parametre	Preoperatif değerlendirme	Ağırlık faktörü	Minimum	Maksimum
Genel durum	1–2–3	4	4	12
Kardiyak fonksiyon	1–2–3	3	3	9
Karaciğer fonksiyonu	1–2–3	2	2	6
Solunum fonksiyonu	1–2–3	2	2	6
Birleşik skor			11	33

Preoperatif değerlendirme: 1= normal, 2= sınırlı, 3= çok azalmış

Ağırlık faktörü: Her bir organ fonksiyonu için hesaplanmış nispi riske dayanır (sonraki tam sayı)

Tablo 4. Tedavi öncesi belirlenen tümör R0 rezektabilitesi ve risk analizine göre tedavi seçimi (24)

Parametre	R0 rezeksiyon muhtemel (lokal bölgesel tümör)	R0 rezeksiyon şüpheli (lokal ileri evre tümör)	Trakeobronşial fistül, uzak metastaz, peritonael karsinomatozis
Düşük risk skoru (11-17)	Primer rezeksiyon	Multimodal tedavi	Palyasyon
Orta risk skoru (18-21)	Primer rezeksiyon	Multimodal tedavi veya definitif radyokemoterapi	Palyasyon
Yüksek risk skoru (>21)	Definitif radyokemoterapi, lokal tedavi (stent, lazer)	Definitif radyokemoterapi, lokal tedavi (stent, lazer)	Palyasyon

Özofagus Kanserinin Tedavisi

Özofagus ve kardiya kanserlerinin küratif tedavisi için tümörlü dokuların tam olarak rezeksiyonu gerekir. Özofajektomi, çevre dokulara fazla yayılımı olmayan özofagus tümörlü hastaların tedavisi için en iyi tercih olup ilerlemiş vakalarda bile önemli bir palyasyon sağlar.

Ivor-Lewis yönteminde üst orta hat abdominal kesi ve sağ lateral torakotomi yapılır. Üst orta hat abdominal kesi ile yaygın tümör varlığı araştırılır ve eğer varsa bu girişimden vazgeçilir. Omentum ve mide serbestleştirilir, duodenum geniş olarak koherize edilir. Hiatus elle gerilerek veya koterle bazı lifleri kesilerek genişletilir. Distal özofagus batından künt diseke edilir. Sağ lateral torakotomi ile özofagus boyunca bütün mediastinal plevra açılır. Özofagus serbestleştirilir ve mide toraksa çekilir. Özofajektomi ve proksimal subtotal gastrektomiden sonra özofagogostrostomi ile işleme son verilir.

Toraks ve batından iki ayrı insizyonla yapılan ve ameliyat sırasında pozisyon değişikliğine ihtiyaç gösteren özofajektomi yerine sol torakoabdominal kesi ile tek bir keside rezeksiyon yapılması gündeme gelmiştir. Bu yaklaşımda da özofagus serbestleştirilir ve mide toraksa çekilir.

Orringer yöntemi (transhiatal özofajektomi) özofagusun herhangi bir yerinde tümörü olan ve aorta veya trakea invazyonu bulunmayan hastalarda tercih edilir. Hasta

sırtüstü pozisyondayken boyun, toraks ve batın hazırlanır. Batından mide ve distal özofagus serbestleştirilir. Boyunda sternokleidomastoid kasının ön kenarı boyunca kesi yapılır. Servikal özofagus görülerek diseke edilir. Üst ve alttan yapılan künt diseksiyonlarla özofagus tamamen serbestleştirilir. Mediastinal diseksiyon sırasında tansiyon düşüklüklerinin takibi için arteriyel kateterizasyon gereklidir. Mide hazırlandıktan sonra penros dren yardımıyla boyna çekilir. Anastomoz yapıldıktan sonra boyuna dren yerleştirilerek işleme son verilir.

Kolon interpozisyonu ile yapılan özofageal rezeksiyonda genellikle sol kolonun izoperistaltik segmenti tercih edilir. Mide kullanılamadığında yapılabilir. Ancak ameliyat süresi uzundur ve anastomoz sayısı fazladır. Avantajları ise reflü gastritinin olmaması ve mide drenajının bozulmamasıdır.

Radikal özofajektomide komşu dokuların daha geniş çıkarılması ve daha fazla radikal lenf nodu diseksiyonu amaçlanır. Özofajektomi yanında azigos veni, torasik duktusu, plevra ve bazı hastalarda posterior perikardın çıkarımaını içerir.

Özofagus Kanserinin Palyasyonu

Özofagus kanserli hastalar, genel 5 yıllık sağkalım oranlarının %10'dan az olması ile sağlık bakım profesyonelleri için önemli bir grubu oluşturmaktadır. Tedavi edilebilir hastalıkta çok modaliteli tedavinin gelişimi, 5 yıllık sağkalımda %35 bariyerine takılmıştır (25). Bu nedenle bu seçilmiş populasyonda bile çoğu hasta için tedavi yalnızca palyatiftir. Yaş, genel durum bozukluğu veya ilerlemiş hastalık gibi nedenlerle radikal tedaviler hastaların çoğunda uygun olmayabilir. Ayrıca beklenen yaşam süreleri aylarla ölçüldüğünden minimum morbidite ve mortalite ile iyi bir palyasyon asıl amaçtır (26). Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi, herhangi bir palyatif tedavinin bütünleyici bir parçası olmalıdır (27).

Cerrahiden sonra kür ihtimali zayıf görünse de cerrahi hala erken dönem hastalığı bulunan uygun hastalar için en iyi uzun dönem palyasyona sahiptir (28). Burada önemli olan hastalığın düzgün bir preoperatif evrelemesinin yapılması ve hastanın operasyona uygun olup olmadığının değerlendirilmesidir (29,30). Ayrıca cerrahiden fayda sağlanabilmesi için 12–18 ayı aşan bir gerçek sağkalım beklentisi olmalıdır. Genel olarak hastalığın makroskopik temizlenmesinin başarılamadığı veya tümörün bypas edildiği durumlarda palyatif rezeksiyonun rolünün olmadığı kabul edilir (31).

Özofagus kanserinde palyatif tedavinin asıl amacı, çoğu hasta 6 aydan daha kısa sağkalıma sahip olduğundan, disfajinin hastanede kalmadan, hızlıca düzeltilmesi ve böylece kalan ömürleri boyunca yutma fonksiyonunun sağlanması ve ciddi komplikasyonların önlenmesidir. Kür şansı olmayan özofagus kanseri vakalarının tedavisinin bireyselleştirilmesi ve tümör evresi, hastanın medikal durumu ve performansı ile hastanın beklentilerine göre ayarlanması önemlidir. Ayrıca eldeki teçhizat ve mevcut tecrübe ile prospektif, randomize çalışmaların sonuçları da göz önünde bulundurulmalıdır.

İnoperabl özofagus kanserinin yol açtığı disfajinin palyatif tedavisinde çok sayıda modalite mevcuttur. En yaygın kullanılanlar stent, lazer tedavisi (fotodinamik tedavi ve Nd: YAG lazer) ve brakiterapidir. Eksternal ışınla yapılan radyoterapi günümüzde en sık indüksiyon tedavisi veya definitif tedavi amaçlı kemoterapi ile kombine verilmektedir (32,33). Uzak metastazı bulunan veya tıbbi durumu kötü olan hastalarda bu tedavi sıklıkla çok yoğundur (5–6 haftada 25 kür). Dilatasyon disfajiyi birkaç gün ila 2 hafta arasında bir süre için geçici olarak düzeltebilir. Ancak dilatasyon genellikle stent veya lazer öncesi veya terminal dönem hastalarda kullanılır. Dilatasyon basit ve ucuzdur ancak perforasyon ve kanama gibi komplikasyonları nadir değildir (34–36). Kimyasal enjeksiyonda etanol veya polidokanol kullanılır. Tedaviden birkaç gün sonra tümör nekrozu sağlarlar. Kimyasal enjeksiyonu ile ilgili çalışmalar sınırlıdır ve tedavinin 4–5 haftalık aralıklarla tekrarı gerekir (37–39). Palyatif tedavi başarısız olursa veya diğer palyatif tedaviler teknik olarak mümkün değilse yeterli kalori alımını

sağlamak üzere nazoenterik bir tüple veya perkütan endoskopik gastrostomi ile besin desteği göz önünde bulundurulmalıdır.

Palyatif amaçlı tedaviler 4 alt grupta toplanabilir;

1- Dilatasyon, endoskopik intübasyon gibi yeniden lümen oluşturma metodları
2- Cerrahi tedavi
    - Gastrostomi ve özofagogastrostomi
    - Rezeksiyon
    - Bypass
3- Radyoterapi
4- Kemoterapi

Lümenin yeniden oluşturulması metodları

- Ekstrakorporeal intübasyon
- Dilatasyon
- Elektrokoagülasyon (BICAP) tümör mili
- Hipertermi
- Lazer tedavisi
- Fotodinamik tedavi
- Endoprotez yerleştirilmesi

Ekstrakorporeal intübasyon: Ekstrakorporeal yolla geniş lümenli bir tüpün özofagus darlığını bypass ederek pasajı sağlaması esasına dayanan bir yöntemdir. Yeni yöntemlerin gelişmesi ile nadiren kullanılır.

Dilatasyon: Diğer palyasyon sağlayıcı yöntemler olmadığı durumlarda disfajinin geçici olarak ortadan kaldırılması amacı ile uygulanır. Lümen

rekanlizasyonundan önce potansiyel komplikasyonların tedavisi gerekir. Dilatasyon obstrüktif bir acil olayı elektif tedavi koşullarına dönüştürmede önemli bir yöntemdir. İlk dilatasyon kılavuz sonda kullanılarak uygulanmalıdır. 11 mm'den (32 Fr) küçük civa dolu bujiler malign striktürleri dilate etmek için kafi gelmeyebilir. Bu durumda kılavuz sonda yerindeyken dilatasyon Eder-Puestow oliv tip dilatör, polyvinyl dilatör ve hidrostatik balonla uygulanır. Civa dolu bujiler son dilatasyon basamaklarında kullanılır.

Dilatasyon semptomlar geçene kadar günlük yapılmalıdır. İlk rezistans sırasında 3 Frencten daha büyük dilatör itilmeye çalışılmamalıdır. Az miktarda kanama sıklıkla gözlenir fakat masif kanama pek sık değildir. Kılavuz sonda yerleştirilmesi ve dilatasyonun en büyük komplikasyonu 1/400-1000 oranında görülen perforasyondur.

Radyoterapi ve kemoterapi aynı anda başlamışsa tekrarlayan dilatasyonlar sadece birkaç hafta için gerekir. Vakaların birçoğunda birkaç ay içinde tümörün yeniden büyümesine bağlı başarısızlık söz konusudur.

Elektrokoagülasyon-Bipolar (BICAP) tümör mili: Özofagus kanser araştırmalarına en son eklenen tedavi araçlarından biridir. Zeytin şeklindeki mil, bir elektriksel bağlantı dairesini destekler ve 6 mm'den 15 mm'ye kadar değişen yarı çaptadır. Elektrik bağlantıları zeytinin yüzeyini 360 dereceden 270 dereceye kadar kaplayabilir ve 50 wattlık bir BICAP jeneratörüne bağlıdır. Tümör mili yerleştirildikten sonra çalıştırıldığı zaman dokuda lokalize bir ısı oluşturan elektrik akımına neden olarak tümörün lüminal yüzeyini koagüle eder. Yaranın derinliği sınırlıdır sadece dokunun mile değdiği yerler koagüle olmaktadır.

Bipolar tümör mili özellikle servikal tümörlerde veya lazer ve stent yerleştirilmesinin daha az etkili olduğu, düzgün ve incelen lüminal yüzeye sahip tümörlere uygundur. Bipolar tümör milinin kullanılması için lümen milin geçişine izin verecek kadar dilate olmalıdr. Ayrıca perforasyon oluşmaması için de tümör

kalınlığının 5 mm'den kalın olması gerekir. Lokalizasyon iyi yapılmazsa, ufak bir kayma normal özofagusun ciddi koterizasyonuna yol açabilir. Eğer gerekirse tedavi 2-3 gün içinde tekrar edilebilir ve önceki nekrotik yüzey kaldırılarak daha iyi bir doku etkisi oluşmasına yardımcı olunur. Bu metodda teknik başarı %80–90, fonksiyonel başarı %70'lerdedir.

Tablo 5. BICAP komplikasyonları.

İşlemin komplikasyonları		
Teknik yetersizlik		%10–20
Fonksiyonel yetersizlik		%30
Minör komplikasyonlar		%30
	Göğüs ağrısı	
	Geçici ateş	
	Lökositoz	
Major komplikasyonlar		
	Perforasyon	%5
	Fistülizasyon	%5
	Striktür	%5

Hipertermi: Tümör hücrelerinin ısı enerjisine çok hassas olması esasına dayalı, ısı enerjisinin tümöre tatbikidir. Birkaç çalışmada radyoterapi ve kemoterapiyle kombine olarak kullanıldığı bildirilmişitir. Özofagusa yerleştirilen ve radyo dalgaları ile ısı veren bir prob yardımı ile yapılmaktadır. Hastalarda yaşam süresini arttırdığı bildirilmektedir.

Lazer tedavisi: Neodymium ytrium aluminum garret lazeri (Nd: YAG) intralüminal tümörü ortadan kaldırmada kullanılmıştır. Isı enerjisi endoskopik olarak tümör yüzeyine yönlendirilerek doku vaporizasyonu ve tümör koagülasyonu sağlanır. Koagülasyon temizlendikten sonra geniş bir lümen oluşur. Distal tümörlerde de

kullanılabilir ve radyoterapiden etkilenmez. Lümen restorasyonuna ilaveten lazer, geniş kanayan tümör yüzeyinde hemostazı başarabilir.

Düşük komplikasyon oranı ve ekzofitik tümörlerde tercih edilebilmesi avantajlarıdır. Ancak teknik olarak zorluğu, perforasyon riski mevcudiyeti ve her 4–6 haftada bir tekrar gerektirmesi dezavantajlarıdır.

Obstrüksiyon oluşturan özofagus kanserinin palyasyonunda kullanılan yüksek güçlü neodymium yttrium-aluminum-garnet (Nd: YAG) lazer başka bir nispeten emniyetli yöntemdir. Ancak sıklıkla disfajide geçici bir düzelme sağlar. Nispeten kısa (<6 cm), ekzofitik ve orta özofagus yerleşimli tümörler lazer ablasyon için en uygun olanlarıdır. Lazer tedavisi ekstrinsik kompresyona yol açan ve kıvrımlı submukozal tümörler için güvenli değildir. Disfajideki iyileşme belirgin olup, hastaların %35-80'i işlemden birkaç gün sonra katı gıdaları yiyebilecek duruma gelir (40,41). Fakat çok sayıda hasta (%70–95) çok sayıda tedavi seansı gerektirebilir. Bu nedenle hastalar 4–6 haftalık aralarla tekrar değerlendirilir. Semptomların hafiflemesiyle birlikte fonksiyonel başarı ve regüler diyetin restorasyonu hastaların %70–80'inde rapor edilmiştir.

Tablo 6. Nd YAG lazerin komplikasyonları.

İşlemin komplikasyonları	
Minor komplikasyonlar	
	Bakteriyemi
	Orta derecede göğüs ağrısı
	Orta derecede ateş (>38,5 C)
	Orta derecede lökositoz<12.500
	Disfajinin artması
	Orta derecede kanama
Major komplikasyonlar	
	Perforasyon (%2,1)
	Fistül (%0,8)
	Ciddi kanama (%0,7)
	Sepsis (%0,6)
	Mortalite (%1,0)

Fotodinamik tedavi: Avantajları teknik olarak kolay ve Nd YAG lazere oranla daha az operatör bağımlı olmasıdır. Dezavantajları pahalı olması, uzun dönemde ciltte fotosensitiviteye yol açabilmesi ve 8 haftadan sonra tekrarının gerekmesidir.

Fotodinamik tedavide malign dokuda biriken bir ışığa duyarlılaştırıcı uygulandıktan sonra bunu etkinleştiren özgül bir dalga boyundaki ışığın uygulanması ile tümör dokusu yerel olarak hasarlanır. Malign disfajinin palyasyonunda en sık kullanılan ışığa duyarlılaştırıcı porfimer sodyum (Photofrin) gibi porfirin bileşikleridir. Fotodinamik tedavi kullanarak malign disfajinin palyasyonu ile ilgili klinik deneyim ABD ve Kanada'daki birkaç merkez ile sınırlıdır (42–44). Yeterli bir tümör cevabı için genellikle bir veya iki kür gerekir. En sık komplikasyonu ciltte uzamış fotosensitivitedir. Hastalar tedaviden sonra 4-6 haftalık bir süre için direk güneş ışığından kaçınmalıdır. Perforasyon, fistül formasyonu ve darlık gibi major komplikasyonlar hastaların %30'una kadar bildirilmiştir. Diğer yan etkiler ateş, göğüs ağrısı ve muhtemelen geçici lokal bir inflamasyona bağlı olan plevral efüzyondur. Ancak bu etkiler genellikle hafiftir. Fotodinamik tedavi, özel bir lazer ünitesinin masrafları ve photofrinin pahalı olması nedeniyle ekonomik değildir.

Fotodinamik tedavi ve Nd YAG lazer iki randomize çalışma ile karşılaştırıldı (45,46). Lightdale ve arkadaşları disfaji skorundaki iyileşmeyi ve komplikasyon oranını eşit buldu. Fakat fotosensitivite, kusma ve geçici ateş gibi yan etkilerin fotodinamik tedaviden sonra daha fazla olduğunu bildirdi (45). Heier ve arkadaşları lazer tedavisine göre fotodinamik tedaviden sonra performans durumunun daha iyi ve etki süresinin daha uzun olduğunu bildirmiştir (46). Bu çalışmada fonksiyonel sonuçlar ve komplikasyon oranları benzerdi.

Tedavi masraflarının yüksekliği, yan etkiler ve her 8 haftada bir tekrar gerektirmesi fotodinamik tedaviyi tek başına disfajinin palyasyonunda kullanılan bir yöntem olmaktan uzaklaştırmaktadır.

Endoprotez yerleştirilmesi: Palyasyondan bahsedildiğinde en çok kastedilen entübasyondur. Rijit plastik tüpler veya kendiliğinden açılan metal stentlerle yapılabilir. 1990'lardan önce entübasyon amaçlı en fazla rijit plastik tüpler kullanılmaktaydı (1). En sık kullanılan tipleri Key Med Atkinson tüp, Wilson-Cook protezi ve Medec-Selestin tüpüdür. Bunlar sedasyon veya genel anestezi eşliğinde floroskopi ile kontrol edilerek yerleştirilir. Vakaların %90'ında yerleştirilebilir fakat %15 düzeyine kadar işleme bağlı mortalite söz konusudur (1,47). Bu, sıklıkla tüp yerleştirilmeden önceki özofageal dilatasyona bağlıdır. Sonuçta hastaların az bir kısmı normal yutar; kalan çoğunluk ancak sıvı veya ezilerek sıvılaştırılmış besinleri yutar. Geç komplikasyonları tüp migrasyonu, tümörün taşması ve aspirasyon pnömonisidir.

Kendiliğinden açılabilen metalik stentlerin geliştirilmesi ile bu rijit tüplerin kullanımı azalmıştır. Bunun nedeni yerleştirme cihazının dar olması, önceden dilatasyon yapılmasına gerek olmaması ve hafif sedasyonla endoskopi veya floroskopi rehberliğinde yerleştirilebilmesidir (48). Yüzde 1,5'ten daha az bir mortalite oranı ile vakaların %95'inde başarılı şekilde yerleştirilebilir. Vakaların çoğunda solid diyet alabilecek bir biçimde disfajide iyileşme sağlanır.

Bu stentler kaplı veya kapsız; çelik veya nitinol olabilir. Açıldıklarında içten içe çapları 2,5 cm'dir. En sık tipleri nitinol ultraflex stent, Wallstent ve Gianturco Z stenttir (49–51). Erken dönem sonuçları iyi olsa da uzun dönem takiplerinde vakaların %40'ına kadarında problemler izlenebilir. Bunlar; kapsız stentlerde tümörün içe doğru büyümesi, tümörün taşması, lokmaların obstrüksiyonu, migrasyon (özellikle gastroözofageal bileşkeye konan kaplı stentlerde), hemoraji, özofagus duvarında stentin yol açtığı erozyona bağlı perforasyon ve nadir dayanılmaz ağrılardır. Gastroözofageal bileşkedeki stent migrasyonu problemi özel bir durumdur; çünkü burası malign striktürlerin %75'inin olduğu bölgedir. Kaplı flamingo konik stentler çözüm olabilir.

Kaplı stentler günümüzde, perfore malign darlıkların ve malign trakeoözofageal fistüllerin tedavi seçeneğidir. Yüksek fistüllere özen gösterilmelidir. Çünkü

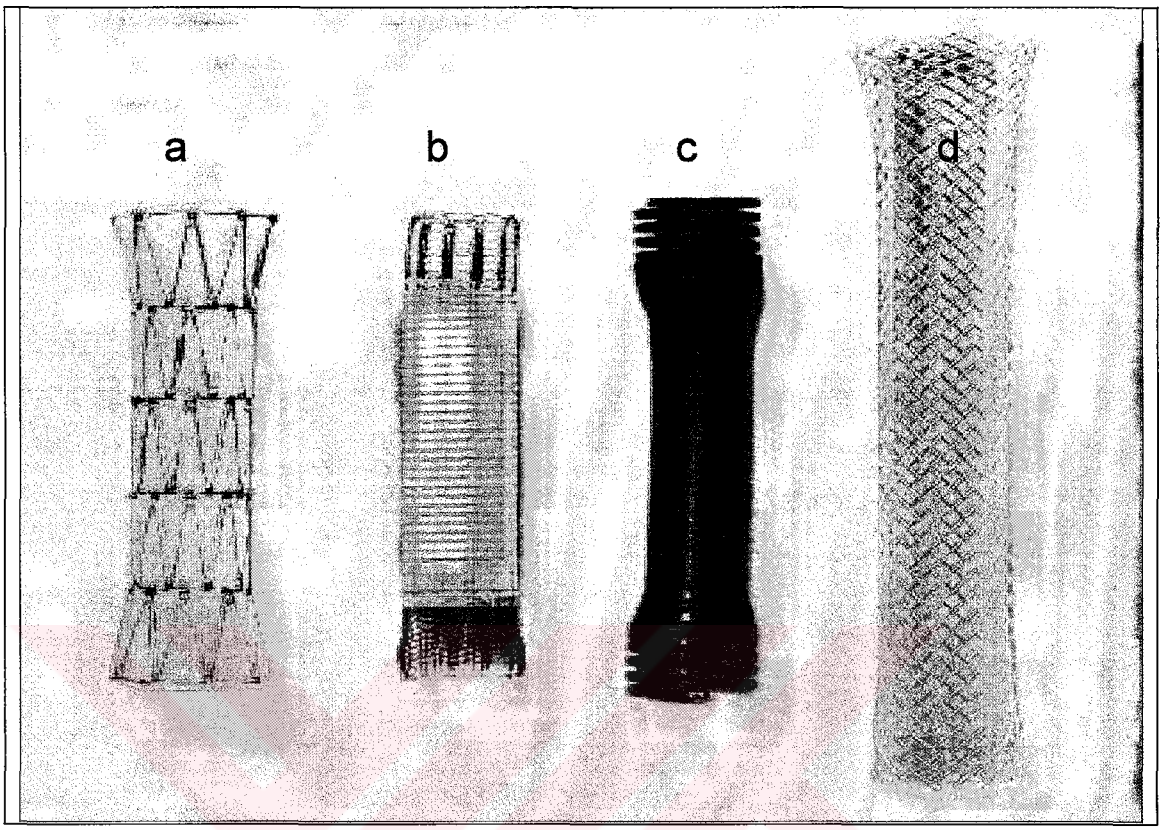
krikofaringeusa yakın stentlerde ağrı söz konusudur. Bu vakalarda trakea ve özofagusta paralel stentler çözüm olabilir.

Stentler üretici firmaya ve yerleştirilecekleri organa göre değişik şekil ve boyuttaki metallerden oluşmuştur. Birçok self ekspandıbl metalik stent bulunmaktadır, ayrıca yeni araçlar ve eldeki stentlerde iyileştirmeler de ortaya çıkmaya devam etmektedir.

Stentler arasında Z stent ve Alimax stent tamamen kaplıyken Ultraflex ve özofageal Walstent ise kısmen kaplıdır (Tablo 7). Kaplı stentlerin avantajı tümörün içe doğru büyümesine direnmeleridir; fakat bunlar daha az stabil olma eğilimindedir. Kaplanmamış stentlerin migrasyon eğilimi daha azdır ancak tümörün içe doğru büyümesi ve sonuçta obstrüksiyon riski vardır. Günümüzde mevcut stentlerin hiçbirisi endoskopun geçemeyeceği kadar küçük değildir.

Tablo 7. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki stentler.

Walstent II	
Z stent	
	Dua anti-reflüx variant
	Song variant
Ultraflex stent	
	Kaplı/kapsız
Alimax stent	
	Kaplı



Resim 3. Self ekspandable metalik stent tipleri (a: Z stent, b: Alimax, c: Wallstent, d: Ultraflex stent).

Walstent II: Paslanmaz çelikten oluşur. Floroskopi rehberliğinde ilerletilen fleksibl bir kateter kullanılarak açılır. Açılma işlemini görüntülemek için stentin yanında endoskop ilerletilebilir. Yeni modeli tekrar yerleştirmeye imkân tanıyacak şekilde %50 açılıncaya kadar zorlanabilir. MR ile uyumludur. Wallstentler günümüzde daima poliüretan kaplıdır. Açıldıktan sonra çıkartılacak şekilde tasarlanmıştır.

Z Stent: Özofageal Z stentler birbirleriyle birleşen çelik tel sıralarından oluşmuştur. 2 cm uzunluğunda kaplı silindirler z şeklindedir. Silindirler arzu edilen uzunluğu sağlamak üzere birleştirilir. Polietilen filmle kaplamıştır; böylece tümörün içe doğru büyümesi belirgin şekilde azalır ve ayrıca gerekirse çıkarılması kolaylaşır. Uçtaki silindirler parlaktır ve merkezde olası migrasyonu engelleyecek küçük kancaları vardır (veya her bir uçta kaplanmış halkalar vardır). Kateteri oldukça rijittir ve rehber kablo üzerine oturtulmadan önce nispeten komplike bir yükleme işlemi gerektirir.

Gastrik içeriğin reflüsünü önlemek amacı ile gastroözofageal bileşkeyi kateden lezyonların palyasyonunda kullanılmak üzere Dua anti-reflü kapaklı bir Z stent geliştirilmiştir. Bu stent kaplı bir Z stenttir ve distal ucunda 7 cm'lik kompresibl kapağı vardır. Bu stentle olan deneyimler kısıtlıdır. Benzer stente sahip 30 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada gastroözefageal reflünün engellenmesinde başarısız bulunmakla birlikte Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunmayan bir stent (Fe X-Ella). bu konuda yararlı bulunmuştur (52,53). Yeni antireflü stentlerin geliştirilmesi muhtemeldir.

Ultraflex Stent: Tek tabaka halindeki örgü şekilli nitinolden (nikel–titanyum alaşımı) yapılmıştır. İnce bir tıkaç maddesi ile kaplıdır. Sıkıştırılmış durumdan açık duruma getirilmesi stenti sağlamlaştıran bir sütürün kademeli olarak çıkarılması ile olur.

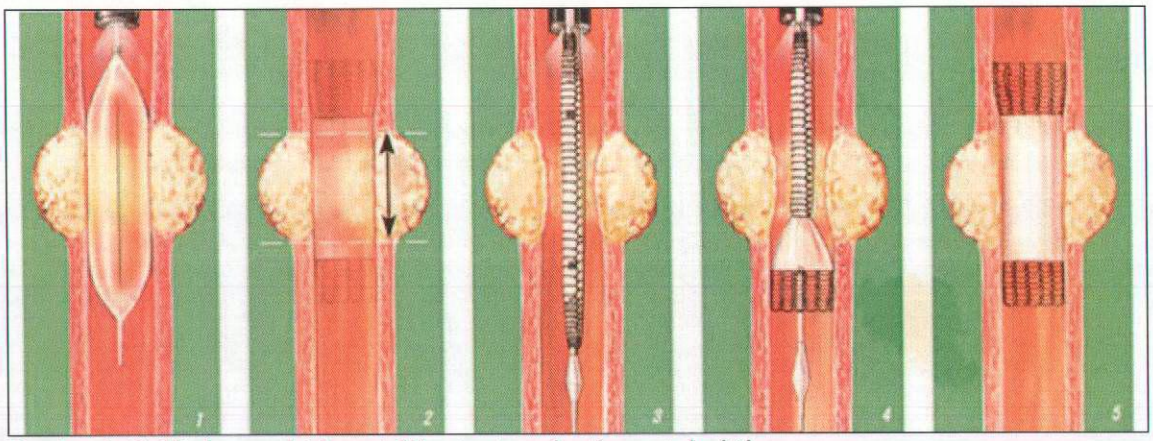
Bu stentler Walstentlerden daha az ışınsal kuvvet sergilerler; bu nedenle disfaji durumunda daha az gelişme sağlayabilirler. Wallstentle karşılaştırıldığında çıplak metal uçları yoktur; dolayısıyla mukozaya daha az travmatiktirler ve teorik olarak çıkartılabilirler. Fleksibl olmaları nedeniyle, ultraflex stentler, proksimal lezyonların stentlenmesinde iyi bir seçenek oluşturur.

Ultraflex stentlerin kaplı ve kaplanmamış formları mevcuttur; ancak kaplanmamış stentler içe doğru doku büyümesine eğilimlidir. Örneğin 59 hastalık bir çalışmada balon dilatasyonundan sonra ve ek stent yerleştirilmesinden sonra bile %36 düzeyinde içe doğru ve taşma şeklinde büyüme izlenmiştir, yarısında tekrar girişim gerekli olmuştur (54).

Yukarıda sözü edilen stentlerin hepsi bir metal alaşımdan yapılmıştır. Polyflex (Microvasine, Boston Scientific, Inc, Natiek, MA) olarak adlandırılan self ekspandıbl plastik stent de geliştirilmiştir (55–58). Polyflex stent, çevre dokulara daha az travmatik olmasından dolayı metal stentlere göre potansiyel olarak avantajlıdır (böylece doku

hiperplazisi ve/veya fistül gelişimi azalabilir), çıkartılabilir ve benign oluşumlar için uygun bulunur. Bu stentle olan deneyim artmaktadır.

Gastrointestinal self ekspandıbl metalik stent floroskopi yardımı ile veya olmaksızın endoskopi rehberliğinde yerleştirilebilir. Üreticiler stentin açılmasına izin verecek 6–10 mm'lik minimal lümen çapını sağlamak üzere işlemden önce striktür dilatasyonu önermektedir. Stenozun uzunluğu doğru ölçülmelidir; böylece stent neoplazm veya striktürden 3–4 cm uzun olur. Proksimal özofageal lezyonlar için ekspandıbl stent yerleştirilmesi teknik olarak güç olabilir; ancak bu stentler servikal özofagus obstrüksiyonlu hastalarda başarılı şekilde yerleştirilmektedir (59). Bu, endoskopik olarak kesici dişlerden itibaren ölçülen uzunlukların gösterilmesi ve kaydedilmesi ve endoskopi görüntüleri eşliğinde stentin yerleştirilmesi ile başarılabilir. Daha sık olarak tümörün kenarlarına yerleştirilmiş eksternal markerları belirlemek için eş zamanlı floroskopi kullanılır. Endoskopik hemostaz için kullanılan metal klipler, stent açılmadan önce tümörün proksimal ve distal sınırını belirlemek amacı ile kullanılmaktadır. Daha sonra endoskopi rehberliğinde stent yerleştirme işlemine geçilir.



Resim 4. Self ekspandıbl metalik stent yerleştirme tekniği.

Stent yerleştirilmenin sonuçları sadece elde edilen disfaji skoru ile değil, aynı zamanda uzun süreli takipte izlenen komplikasyonlar temelinde de değerlendirilmelidir. Öncesinde radyoterapi ve/veya kemoterapi tedavisi gören

hastalarda stent ilişkili komplikasyon sıklığı artmaktadır. Bunun aksine Raijman ve arkadaşları çalışmalarında kemoterapinin komplikasyon riskini arttırmadığını savunmuşlardır (60). Bununla beraber radyoterapi ile kombine edilen endoskopik metalik stentlemenin izole metalik prosedürüne sağkalım süresi ve yaşam kalitesi bakımından üstün olduğu gösterilmiştir (61).

Komplikasyonlar, işlem içi, işlem sonrası ve geç komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir (62,63). İşlem içi komplikasyonlar, sedasyon, aspirasyon, malpozisyon ve özofageal perforasyon ile ilişkili olanlardır. İşlem sonrası komplikasyonlar göğüs ağrısı, kanama, trakeal kompresyon ve solunum arrestidir.

Erken komplikasyonlardan göğüs ağrısı tüm hastalarda gözlenen bir problemdir. Göğüs ağrısı üst-orta özofagus lezyonlarında ve geniş çaplı stent kullanımıyla yakın ilişkilidir. Gastroözofageal reflü de önlenebilir sık bir problemdir. Nadiren de olsa uzayabilir. Kanama, perforasyon, aspirasyon ve fistül gibi major komplikasyon sıklığı %0–20 arasındadır (54,64). Prosedüre bağlı hemoraji ve aspirasyon kökenli mortalite %7 dolayındadır. Stent migrasyonu da önemli bir sorun olup kaplamalı stent tercihinde ve kardiya tümörlerinde risk yüksektir. Özofageal rüptür de erken nadir komplikasyonlar arasında yer alır.

Geç komplikasyonlar nedeniyle, stent yerleştirildikten sonra yeni müdahale, sık bir ihtiyaçtır. Bu, sıklıkla kaplamasız stentlerdeki tümör büyümesine bağlıdır. Bu komplikasyonun sıklığı %7–36 arasında değişmektedir (54,65). Büyüme ise her zaman tümör yayılımına bağlı olmayıp, hastaların yarısında benign epitelyal hiperplazi, granulasyon dokusu ve fibrozise bağlı gelişebilir (66). Uzun süreli takiplerde tekrarlayan disfaji sıktır. Stent migrasyonu da bu aşamada major komplikasyonlardandır. Bunu önlemede bazı stent fiksasyon metodları öne sürülmektedir. Mideye tümüyle düşen bir stent endoskopik olarak geri çekilebilir. Rekürrent stenozlar lazer tedavisi, fotodinamik tedavi, argon ışın tedavisi, alkol enjeksiyonu veya yeniden stentleme ile tedavi edilebilir. Diğer geç komplikasyonlar

arasında kanama, ülserasyon, perforasyon veya fistül, stent torsiyonu, stent migrasyonu ve stent fraktürü yer alabilir (67).

Self ekspandıbl metalik stent bir kez açıldıktan sonra stenoza ve çevre dokulara karşı genişler. Bu durum, stenti sabitler ve stent migrasyonunun engellenmesine yardım eder. Çok distaldeki özofagus lezyonları nedeniyle stent yerleştirildiğinde midede çok uzun stent parçasının kalmasına izin verilmez; çünkü bu karşı gastrik duvarla temas ederek ülserasyona yol açabilir. Stent yerleştirilmesinden sonra brokoli ve büyük et parçaları gibi yoğun ve lifli yiyeceklerin alınması önlenmelidir ve yiyecek takılmasını önlemek için sıvı/yumuşak bir mekanik diyet alması önerilmektedir (68). Özofageal stent yerleştirilmesinden sonra yiyecek takılma oranı %2–10 olarak bildirilmektedir (69–71). Hastalar ve yakınları bu ihtimal açısından mutlak uyarılmalı ve hastaların genellikle yumuşak ve ince doğranmış besin almaları önerilmelidir. Bununla birlikte obstrüksiyona büyük tabletler de yol açabilir. Dolayısıyla hastalar büyük tabletleri ezerek almaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Stentlerde izlenen tümörün içe doğru büyümesi veya taşması gibi problemlerin tedavisinde lazer veya argon ışınlı fotokoagülasyon iyi tekniklerdir. Etanol enjeksiyonu ise ucuz olması ve özel deneyim gerektirmemesi yönleri ile bu iki yöntemden üstündür. Vakarlın %80'inde disfajide iyileşme sağlaması ile lazere benzer sonuçlar vermektedir (72,73). Komplikasyonları perforasyon ve fistüldür.

Palyatif cerrahi tedavi

Gastrostomi ve özofagogastrostomi: Gastrostominin palyatif tedavideki yerini tanımlamak zordur. Gastrostominin palyasyon için önerilebilecek çok az yanı vardır. Ancak seçilmiş bazı vakalarda uygulanabilir ve yararlı olabilir. Son yıllarda laparotomisiz, USG eşliğinde feeding tüplerle yapılan gastrostomiler mortalite ve morbiditenin çok düşük olması nedeniyle tekrar değerlendirilebilecek bir konuma gelmiştir.

Rezeksiyon: Palyatif rezeksiyonun özofagus kanserinin tedavisinde ve gastrointestinal devamlılığın temininde çok önemli bir yeri vardır. Bu hastalarda lokal yayılım ve metastazlar hastanın hayatını tehlikeye sokmayacaksa mantıklı bir süre için rezeksiyona devam edilebilir. Hasta yeniden yutma fonksiyonuna kavuşur, normal beslenmesine başlar ve yaşam komforu artar. Fakat operatif mortalite ve morbiditeyi gözardı etmemek gerekir.

Bypass: Bypass işlemi en az palyatif rezeksiyon kadar etkilidir. Mide, büyük kurvaturdan yapılan tüp, jejunum ve kolon kullanılarak uygulanabilir.

Özofagus kanserinin tedavisinde radyoterapi:

Tek başına veya 5-florourasil ile kombine eksternal ışın radyoterapi hastaların üçte ikisinden daha fazlasında disfajide iyileşme sağlayabilmesine rağmen rekürren kanser veya fibrotik darlıklara bağlı rekürren semptomlar çoğu vakada gözlenir (2). Lazer tedavisi ile birlikte eksternal ışın radyoterapi lazer tekrarlarının azaltılmasını sağlar (74).

İntrakaviter radyoterapi (brakiterapi) disfajide hızlı bir iyileşme sağlar. Tek doz brakiterapinin avantajları uzun vadeli etkinliği ve düşük komplikasyon oranıdır. Ancak %15 düzeyinde tedaviden sonra devam eden disfaji söz konusudur. En sık kullanılan brakiterapi (intraluminal radyoterapi) kaynağı iridyumdur (^{192}Ir). Brakiterapi farklı doz oranları ile uygulanabilir. Bunlar düşük doz oranı (0,4-2 Gy/saat), orta doz oranı (>2-12 Gy/saat) ve en son geliştirilmiş olan yüksek doz oranıdır (>12 Gy/saat). Yüksek doz oranında tedavi süresi oldukça kısadır (20–30 dk). Böylece ayaktan tedavi yapılabilir (75).

Brakiterapi, inoperabl özofagus kanserine bağlı disfajinin palyasyonunda tek tedavi olarak birçok çalışmada kullanılmıştır. Homs ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi şeması 1–3 fraksiyon halinde 7,5–20 Gy şeklindeydi (76). Tek doz

brakiterapiden sonraki komplikasyon oranı düşüktür ve başlıca fistül formasyonu, hafif retrosternal ağrı ve radyasyon özofajitidir. Tek doz brakiterapiden sonra rekürren disfaji en sık tümörün sebat etmesi, rekürrensi veya benign striktür formasyonuna bağlıdır. Tek doz brakiterapi özofagus kanserinin yol açtığı disfajinin palyasyonunda etkin ve emniyetli bir tedavi yöntemidir. Etkin tedavi stratejileri muntemelen tek fraksiyon 12 Gy veya 2 fraksiyon halinde 16 Gy doz oranı olan tedavilerdir.

Palyatif kemoterapi

Metastaza bağlı inoperabl hastalığı bulunan anacak genel durumu iyi (DSÖ performans skoru 0–2) hastalar palyatif kemoterapi adayıdır. Özofagus skuamöz hücreli karsinomu nispeten kemosensitif kabul edilir. Son çalışmalar adenokanserin de benzer şekilde kemosensitif olduğunu göstermiştir (77). Kemoterapi rejimleri genellikle paclitaxol, 5-FU veya etoposidden biri ile cisplatin kombinasyonundan oluşur. Cevap oranları %35–50 olarak bildirilmiştir (77,78).

Bir çok faz 3 çalışmada farklı kemoterapi rejimleri karşılaştırılmıştır (79–81). Epirubicin, cisplatin ve 5-FU (ECF) rejiminin, 5-FU, doxorubocin ve methotrexate (FAMTX) ile karşılaştıtıldığı ileri evre özofagus veya mide kanserli 274 hastalık çalışmada (80) genel cevap oranı ECF ile %45 ve FAMTX ile %21 olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Ortalama sağkalım ECF ile 8,9 ay ve FAMTX ile 5,7 ay ($p<0,001$) olarak bildirilmiştir. ECF ayrıca mitomycin, cisplatin ve 5 FU (MCF) ile karşılaştırılmış (81) ve cevap oranları ECF ile %42 ve MCF ile %44 olarak bulunmuştur ($p>0,20$). Ortalama sağkalım ECF ile 9,4 ay ve MCF ile 8,7 ay olarak saptanmıştır ($p>0,20$). Toksisiteleri tolere edilebilmiştir. Tedaviden sonra yaşam kalitesi ile ilgili sonuçlar nedeniyle ileri evre özofagus ve mide kanserinde ECF standart tedavi olarak önerilmektedir. Toksisiteyi azaltmak ve cevap oranlarını arttırmak amacı ile birkaç yeni ajan ve kombinasyonlar araştırılmaktadır.

Kemoterapinin lazer ve stentlerle birlikte kullanılması çelişkilidir. Kemoterapi alması planlanan hastalarda lazerle rekanalizasyon sağlanması önerilmektedir.

Değişik Tedavi Modalitelerinin Karşılaştırılması

1. Lazer-stentler: Lazere göre stentlerle disfajide daha iyi bir düzelme sağlanır. Özellikle gastroözofageal bileşkedeki kaplı stentlerde migrasyon sorunu söz konusu olabilir (51). Birkaç randomize olmayan çalışma (64,82) ve 2 randomize çalışmada lazer ve stentler karşılaştırılmıştır (41,51). Randomize olmayan iki çalışmanın sonucunda lazer tedavisi stent yerleştirilmesinden daha güvenli bulunmuş ve etkinliklerinin benzer olduğu saptanmıştır. Dallal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (41) lazer tedavisi (çoğunlukla Nd: YAG lazer) özofagus kanserli 65 hastada metal stentlerle randomize olarak karşılaştırılmıştır. Lazer grubunda median sağkalım daha uzun iken disfajideki iyileşme, benzer komplikasyonları ve maliyet ile birlikte umut kırıcı bulunmuştur. Adem ve arkadaşları (51) randomize bir şekilde 60 hastaya lazer tedavisi, kapsız ve kaplı stent uygulamışlar ve malign disfajinin palyasyonunda stent yerleştirilmesinin daha etkin olduğu sonucuna varmışlardır. Başka bir randomize kontrollü çalışmada, özofageal YAG lazer rakanalizasyona göre ekspandıbl metalik stentlerin anlamlı şekilde daha iyi semptomatik düzelme ve daha düşük tekrar girişim oranları sağlandığı gösterilmiştir (83). Diğer taraftan başka çalışmalarda inoperabl kanser vakalarında metal stentlere göre tek doz brakiterapinin disfajide uzun süreli iyileşme sağladığı ve daha az komplikasyona neden olduğu gösterilmiştir (84). Bir grup, stentin brakiterapiye tercih edilebileceği kötü seyirli hastaların tespiti için basit bir prognostik skor tasarlamışlardır (51). Bunun geçerliliğini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2. Brakiterapi-stent: Randomize bir çalışmada özofagus kanserine bağlı disfajinin palyasyonunda brakiterapi ve stentler karşılaştırılmıştır (85). Toplam 20 hastaya tek doz (12 Gy) brakiterapi veya stent (ultraflex stent) uygulanmıştır. Disfajideki düzelmenin stentten sonra daha kısa sürede geliştiği gözlenmiştir. Fakat daha uzun süreli bir düzelme brakiterapi ile elde edilmiştir. Bu çalışmada komplikasyon oranının brakiterapiden sonra daha düşük olduğu bildirilmiştir (%33'e karşılık %21). Tedavi grupları arasında persistan veya rekürren disfaji açısından fark

yoktu. Bu çalışma ile inoperabl özofagus kanserine bağlı disfajileri olan hastalarda tek doz brakiterapinin başlangıç tedavisi olarak stente tercih edilebileceği sonucuna varmıştır. Stent yerleştirilmesi, kısa bir sağklaım beklentisi olan şiddetli disfajisi bulunan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

3. Lazer–brakiterapi: Bu iki modaliteyi karşılaştıran bir çalışma yoktur; ancak ikisini birlikte kullananlar olmuşur. Lazer ile brakiterapi 39 ve 22 hastalık iki ayrı prospektif randomize çalışmada tek başına lazer tedavisi ile karşılaştırılmıştır (86,87). Bu iki çalışmada kombine tedavi ile daha uzun bir disfajisiz dönem sağlandığı fakat iki grubun sağklalımları arasında fark olmadığı bildirilmiştir.

4. Lazer-plastik tüpler: Disfajideki düzelme ve morbidite açısından fark bulunmamıştır (88).

5. Lazer ve etanol enjeksiyonu: Disfajieki düzelme ve tedavi sıklığı açısından fark yoktur (73).

6. Lazer ve fotodinamik tedavi: Disfajideki düzelme eşit etkinlik söz konusudur. Fotodinamik tedavi yüksek ve aşağı yerleşimli darlıklarda daha üstün olabilir (45).

7. Stentler ve plastik tüpler: İkisi de disfajiyi düzeltir; stentlerde morbidite daha azdır (84).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar ve Yöntem:

Ocak 2000 ve Aralık 2007 tarihleri arasında disfaji palyasyonu için kendiliğinden açılabilen metalik stent yerleştirilen 144 hastaya ait kayıtlar retrospektif olarak gözden geçirildi. Hastalara ait yaş, cinsiyet gibi epidemiyolojik özellikleri, stent endikasyonları, lezyon yerleşim yeri, lezyonun patolojik tipi, stent yerleştirilirken kullanılan teknik, konulan stentlerin uzunluğu, işlem sonrası komplikasyonlar, işleme bağlı mortalite ve sağkalım bilgileri değerlendirildi.

Hastalar self ekspandıbl metalik stent yerleştirilmesinden 7 gün sonra kontrole gelmişlerdi. İlk ayda kaydedilen komplikasyonlar erken, daha sonraki dönemdekiler ise geç komplikasyonlar olarak sınıflandırıldı.

Hasta dosyalarındaki kayıtlara göre disfajinin derecesi ile ilgili stent konmadan önce ve konduktan sonraki bilgiler gözden geçirildi. Disfaji işlemden 1 gün önce ve 2 gün sonra sorgulandı. Disfajinin şiddeti modifiye Takita disfaji gradeleme sistemi ile değerlendirildi. Buna göre;

Grade 1: Normal yiyebilir
Grade 2:Öğünlerde sıvı ihtiyacı oluyor
Grade 3: Yalnız semisolid (yarı katı) yiyecekleri yiyebiliyor
Grade 4: Yalnız sıvıları içebiliyor
Grade 5: Tükrüğünü yutabiliyor ancak sıvıları yutamıyor
Grade 6: Tam disfaji

Yaşam kalitesi Avrupa Kanser Araştırmaları ve Tedavisi Organizasyonu'nun anketi ile değerlendirildi (89). Bu ankette fizik belirtiler, duygusal etkileşimler, entelektüel aktivite, ekonomik bağımsızlık ve iyileşmenin kişisel olarak algılanması ile

ilgili 30 soru bulunmaktadır. Her bir soruda çok kötü (1 puan) ve çok iyi (5 puan) arasında 5 seçenek söz konusudur. Yaşam kalitesi işlemden önce ve 1 ay sonra sorgulandı.

BULGULAR VE OLGULAR

Ocak 2000 ve Aralık 2007 tarihleri arasında 318 hasta (169 erkek, %53,1 ve 149 kadın, %46,9) bölümümüzde özofagus kanseri tanısı ile takip edildi. Hastaların yaş ortalaması 59,7±11,8 yıl olarak belirlendi (Tablo 8).

En sık gözlenen histolojik morfoloji skuamoz hücreli karsinom idi (237 olgu, %74,5). Adenokarsinoma ikinci en sık histolojik morfolojiydi (62 olgu, %19,5). Diğer nadir görülen morfolojik tipler %6 (19 olgu) oranında idi (Tablo 8).

Tümöral lezyonlar en sık alt 1/3 özofagusta idi (205 olgu, %64,5). Bunu 97 olgu (%30,5) ile orta 1/3 ve 16 olgu (%5) ile üst 1/3 özofagus takip etmekteydi (Tablo 8).

Hastalar arasında evre 1 tömür yoktu. Yetmiş sekiz olguda (%24,5) evre IIA, 22 olguda (%7) evre IIB, 148 olguda (%46,5) evre III ve 70 olguda (%22) evre IV hastalık saptandı (Tablo 8).

Tedavi seçeneği olarak 153 hastada cerrahi, 144 hastada stent, 18 hastada yalnızca kemoradyoterapi ve 3 hastada palyatif operasyon (gastrostomi) uygulandı (Tablo 8).

Stent uygulanan 144 hastanın yaş aralığı 28–91 (ortalama yaş 63,7±11,4) idi. Hastaların 82'si erkek ve 62'si kadındı. Bu grupta stent endikasyonlarını metastaz yapmış ileri evre tümörler (70 olgu, %48,6), anrezektabl tümör (44 olgu, %30,5), cerrahi veya kemoradyoterapiyi tolere edemeyen hastalar (16 olgu, %11,1), primer tedavi sonrası lokal nüks (1 olgu, %0,7), tümöre veya tedaviye bağlı trakeoözofageal fistül (9 olgu, %6,3), operasyonu kabul etmeme (4 olgu, %2,8) oluştumaktaydı (Tablo 9).

Tablo 8: İncelenen grupta cinsiyet, histolojik morfoloji, lezyon yerleşimi, evre ve uygulanan tedavi ile ilgili özellikler.

Özellik		Sayı (Yüzde)
Cinsiyet	Erkek	169 (%53,1)
	Kadın	149 (%46,9)
	Toplam	318 (100%)
Morfoloji	Skuamoz	237 (%74,5)
	Adenokarsinom	62 (%19,5)
	Diğer	19 (%6)
	Toplam	318 (100%)
Yerleşim	Üst 1/3 parça	16 (%5)
	Orta 1/3 parça	97 (%30,5)
	Alt 1/3 parça	205 (%64,5).
	Toplam	318 (100%)
Evre	Evre I	0
	Evre IIa	78 (%24,5)
	Evre IIb	22 (%7)
	Evre III	148 (%46,5)
	Evre IV	70 (%22)
	Toplam	318 (100%)
Tedavi	Cerrahi	153 (%48,1)
	Stent yerleştirilmesi	144 (%45,3)
	Kemoradyoterapi	18 (%5,7)
	Palyatif operasyon	3 (%0,9)
	Toplam	318 (100%)

Stent uygulanan 144 hastalık grupta; 79 olguda (%54,9) skuamoz hücreli karsinom, 54 olguda (%37,5) adenokarsinom ve kalan 11 olguda (%7,6) ise diğer patolojik tipler saptandı (Tablo 9). Stent uygulanan grupta lezyonların 5'i (%3,5) 1/3 proksimal özofagus, 38'i (%26,4) 1/3 orta özofagus ve 101'i de (%70,1) 1/3 distal

özofagus ve kardiya yerleşimliydi. Yüz kırk dört olguya toplam 172 stent uygulandı. Bunların 158'i rijit özofagoskopi, 14'ü fleksibl özofagoskopiyle skopi eşliğinde konuldu. İki olguya stent tatbik edilemedi. Olguların 7'sinde 8 cm, 33'ünde 10 cm, 92'sinde 12 cm, 19'unda 14 cm, 16'sında 15 cm ve 5'inde 16 cm uzunluğunda stentler kullanıldı (Tablo 9).

Tablo 9: Stent uygulanan grupta epidemiyolojik ve klinik özellikler.

Özellik		Sayı (Yüzde)
Cinsiyet	Erkek	82 (%56,9)
	Kadın	62 (%43,1)
	Toplam	144 (100%)
Stent endikasyonları	Metastaz yapmış ileri evre tümör	70 (%48,6),
	Anrezektabl tümör	44 (%30,5),
	Cerrahi veya kemoradyoterapiyi tolere edemeyen hastalar	16 (%11,1),
	Primer tedavi sonrası lokal nüks	1 (%0,7),
	Tümöre veya tedaviye bağlı trakeoözofageal fistül	9 (%6,3),
	Operasyonu kabul etmeme	4 (%2,8)
Morfoloji	Skuamoz	79 (%54,9)
	Adenokarsinom	54 (%37,5)
	Diğer	11 (%7,6)
	Toplam	144 (100%)
Yerleşim	Üst 1/3 parça	5 (%3,5)
	Orta 1/3 parça	38 (%26,4)
	Alt 1/3 parça	101 (%70,1)
	Toplam	144 (100%)
Yöntem	Rijid özofagoskopi yardımı ile	158 (%91,9)
	Fleksibl özofagoskopi yardımı ile	14 (%8,1)
	Toplam uygulanan stent	172 (100%)
Stent uzunluğu	8 cm	7 (%4,1)
	10 cm	33 (%19,2)
	12 cm	92 (%53,5)
	14 cm	19 (%11)
	15 cm	16 (%9,3)
	16 cm	5 (%2,9)
	Toplam uygulanan stent	172 (100%)

Hastalarımızın tamamında ultrafleks kaplı metalik stent kullanıldı. İleri derecede obstrüksiyon olan olgularda stent açılmasını kolaylaştırmak için önce endoskopik balon dilatasyonu uygulandı.

Stent uygulanan hastaların hepsinde işlemden hemen sonra ve 24 saat sonra direk grafi çekildi. Stentin yerinde olduğu gözlendikten ve komplikasyon gelişmediğine emin olunduktan sonra oral sulu diyet alımına izin verildi. Oral beslenmeye başlandıktan 24 saat sonra görüntüleme yöntemi tekrarlandı. Komplikasyon gelişmeyen hastalar işelemden sonra 2. gün taburcu edildi. Hastanede kalış süresi, stent uygulamasından sonra 2–18 gün (ortalama 5,1 ±1,2 gün) idi.

Stent yerleştirilmesine bağlı komplikasyonlar işlem içi, işlem sonrası ve geç komplikasyonlar olmak üzere 3 grupta incelendi. İşlem içi komplikasyonlar; sedasyon, aspirasyon, malpozisyon, stent yerleştirilememesi ve özofageal perforasyon iken işlem sonrası komplikasyonlar; göğüs ağrısı, kanama, trakeal kompresyon ve solunum arrestiydi. Geç dönem komplikasyonlar ise; restenoz, kanama, ülserasyon, perforasyon veya fistül, stent torsiyonu, stent migrasyonu şeklindeydi.

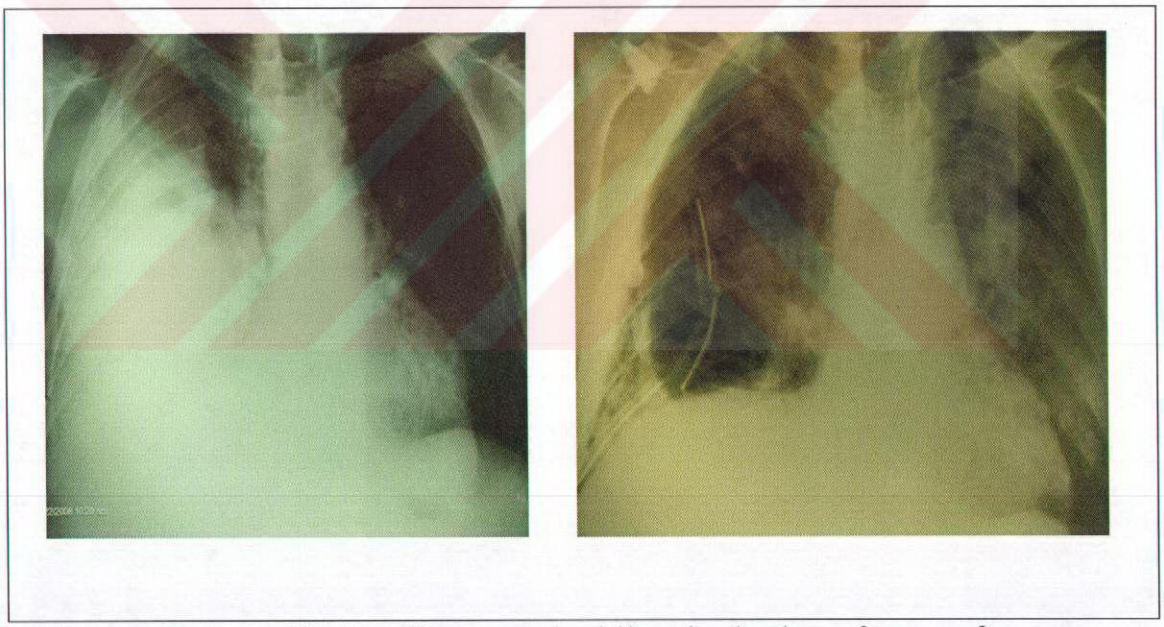
Self ekspandıbl metalik stent yerleştirilmesine bağlı 2 olgumuzda (%1,4) özofagus perforasyonu gelişti (Resim 5). Olgulardan biri, perforasyon bölgesine ikinci bir self ekspandıbl metalik stent konarak başarı ile tedavi edildi. Ancak uzun segmet perforasyon gelişen diğer hasta kaybedildi (Tablo 10).

Self ekspandibl metalik stent yerleştirilmesine bağlı 2 olgumuzda (%1,4) trakeal bası gelişti (Resim 6). Olgulardan birinde stent çıkarılması sonrası düzelme sağlanırken diğer olgu stent çıkarılmasına rağmen kaybedildi (Tablo 10).

Tablo 10. 144 olguda self ekspandıbl metalik stentlerle ilgili izlenen komplikasyonlar

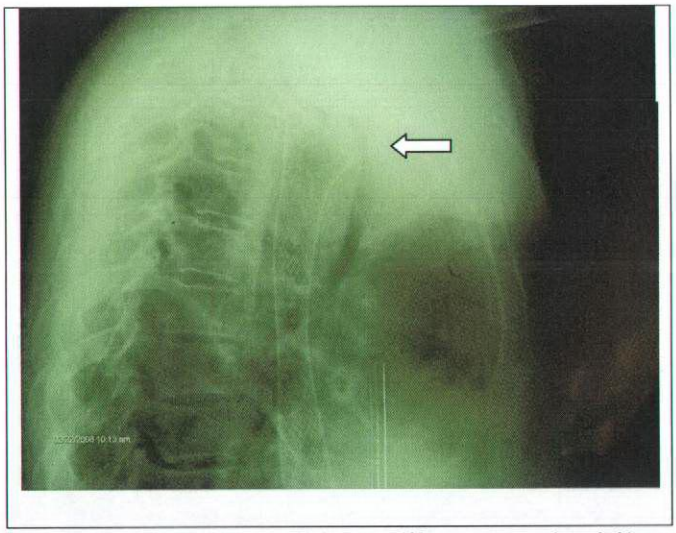
Komplikasyonlar		
İşlem içi		Olgu
	Sedasyon	3 (%2)
	Aspirasyon	4 (%2,7)
	Stent yerleştirilememesi	2 (%1,3)
	Perforasyon	2 (%1,3)
İşem sonrası		
	Göğüs ağrısı	137 (%95,1)
	Kanama	9 (%6,2)
	Trakeal kompresyon	2 (%1,3)
Geç		
	Restenoz	26 (%18)
	Stent migrasyonu	15 (%10,3)
	Trakeoözofageal fistül	1 (%0,7)

.

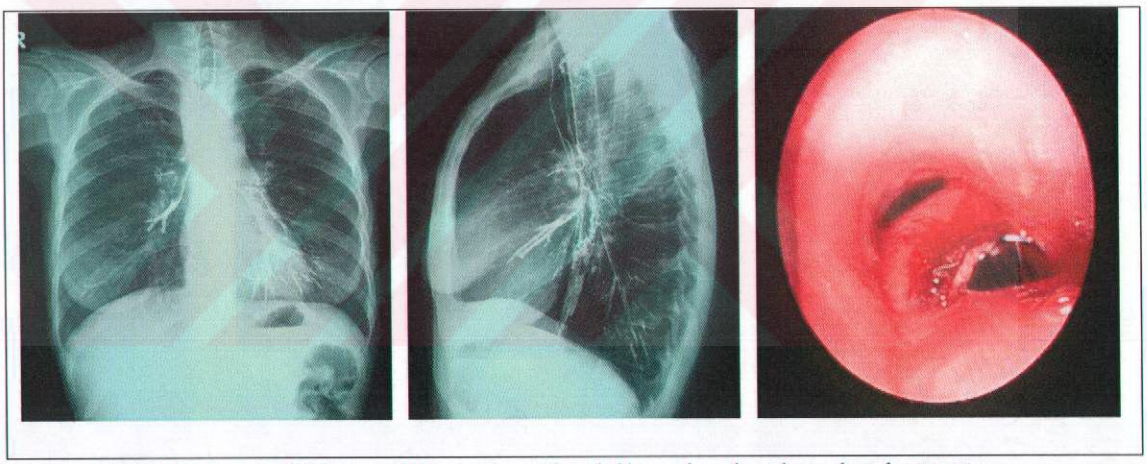


Resim 5. Self ekspandibl metalik stent yerleştirilmesine bağlı özofagus perforasyonu

Trakea distalinde rüptür ve buna bağlı trakeoözofageal fistül gelişen 1 olguda stent çıkarılamadı ve palyasyon amaçlı gastrostomi açıldı (Resim 7).

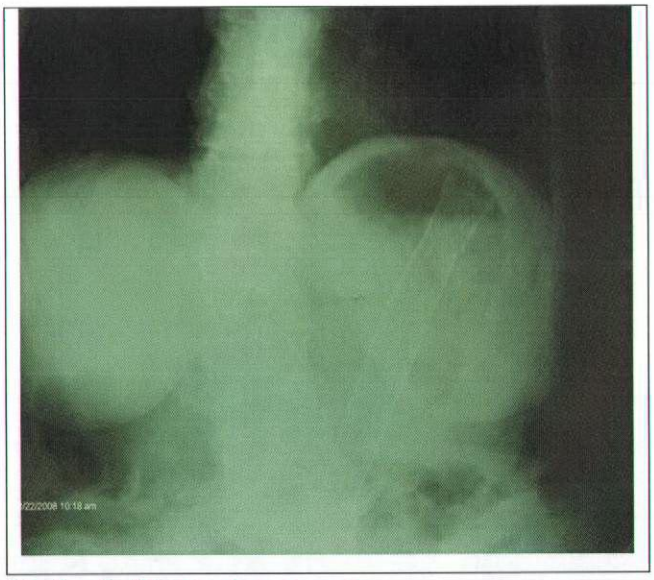


Resim 6. Self ekspandibl metalik stent yerleştirilmesine bağlı trakeal bası.



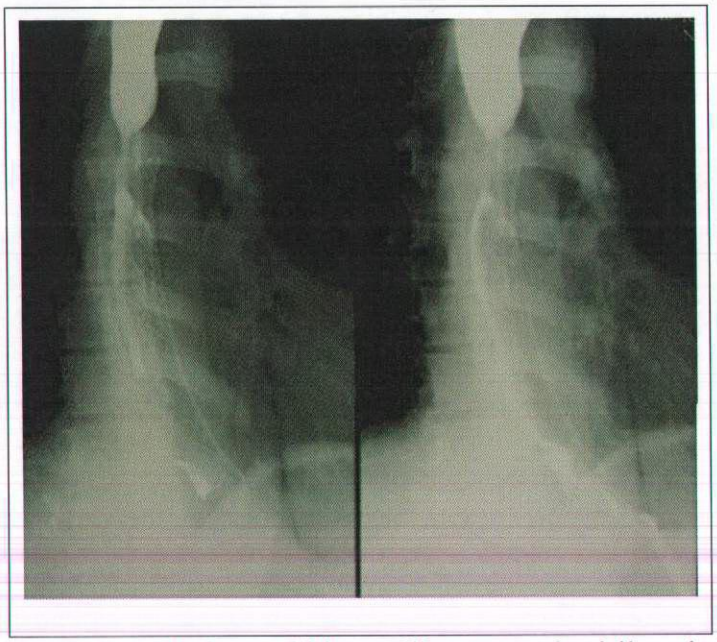
Resim 7. Self ekspandibl metalik stent yerleştirilmesine bağlı trakeal rüptür.

On beş olguda (%10,3) stent migrasyonu izlendi. Stent migrasyonu distale kayma (n=7) ve mideye düşme (n=8) şeklinde iki ayrı kategoride sınıflandırıldı (Resim 8). Distale kayma olan olgularda stent özofagoskopiyle geri çekilirken mideye düşen stentler laparatomiyle çıkarıldı (Tablo 10).

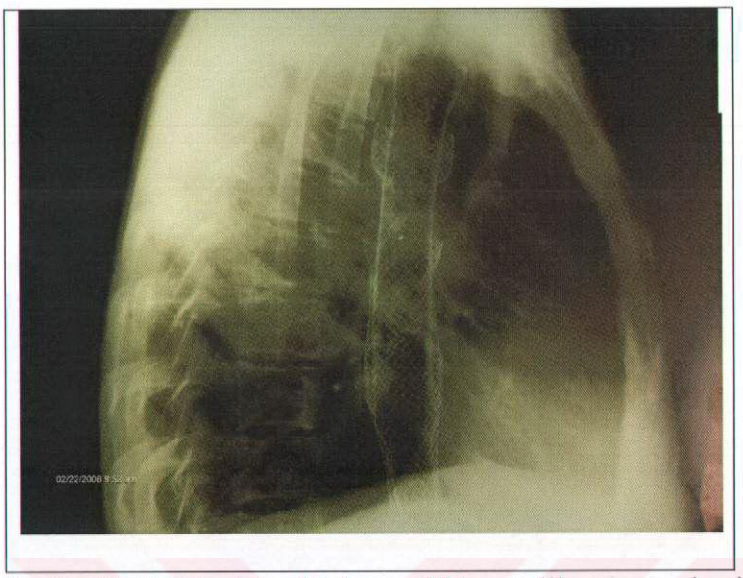


Resim 8. Stent migrasyonu.

Self ekspandıbl metalik stent yerleştirildikten sonra 27 olgumuzda (%19) restenoz gelişti (Resim 9). Bu olgulara ikinci bir self ekspandıbl metalik stent yerleştirildi. Olguların 1'ine 8 cm, 7'sine 10 cm, 16'sına 12 cm ve 3'üne 14 cm uzunluğa sahip ikinci stent yerleştirildi. Bir olguya restenoz nedeniyle 4 kez self ekspandıbl metalik stent yerleştirilmesi gerekti (Resim 10). Bu olgunun stent uygulamasından sonraki yaşam süresi 332 gündü.



Resim 9. Self ekspandibl metalik stent yerleştirilmesinden sonra gelişen restenoz.



Resim 10. Dört adet self ekspandibl metalik stent yerleştirilmesi gereken olgu.

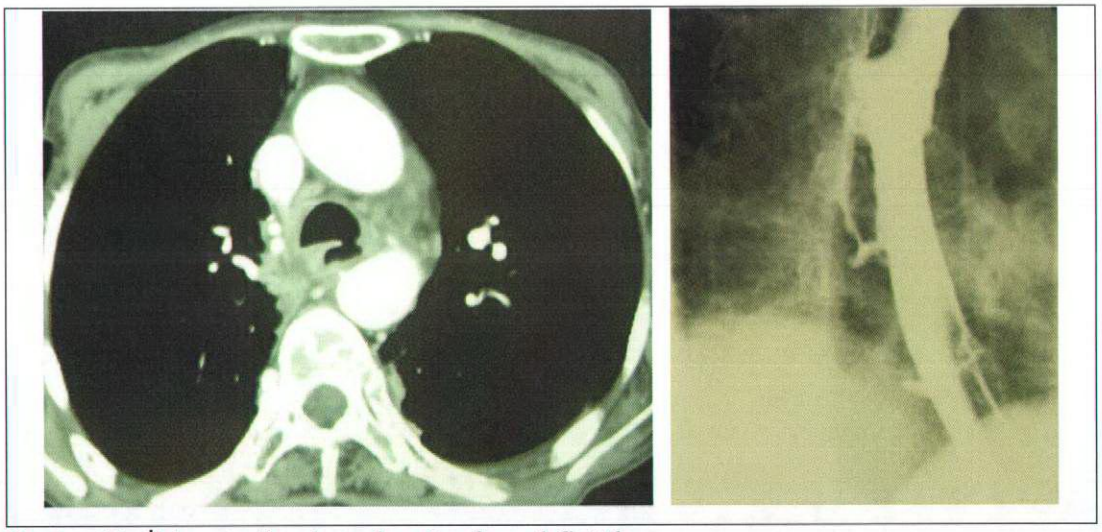
Modifiye Takita disfaji gradeleme sistemi ile tüm hastalarda disfaji işlemden 1 gün önce ve 48 saat sonra değerlendirildi. Disfaji derecesi işlem öncesi saptanan 3,6 ortalamadan 2,4'e ilerledi.

Hastalarımız için ortalama sağkalım 177,7±59,3 gündü (2–993 gün) (Tablo 11).

Tablo 11. Self ekspandibl metalik stent yerleştirilen hastaların sağkalım oranları.

1 ay	%79,8
2 ay	%73,5
3 ay	%63,9
6 ay	%28,8
12 ay	%11,8
24 ay	%3,2
36 ay	%0

Dokuz hastaya trakeoözofageal fistül nedeniyle stent uygulanmıştı (Resim 11). Bu hastalardaki başarı oranı %100'dü. Bu gruptaki sağkalım ise ortalama 43±12,6 gün (2–120 gün) idi.



Resim 11. İki ayrı olguda trakeoözofageal fistül.

Yaşam kalitesi skoru stentleme öncesi ortalama 73±10,3'ten (57–85) 112±12,6'ya (90–125) ilerledi.

TARTIŞMA

Özofagus kanserleri tüm kanserlerin yaklaşık %5'ini oluşturur. Sindirim sistemi kanserleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır. Hastalık dünyada en sık görülen 10 kanser arasındadır (>300.000 yeni vaka/yıl).

Özofagus kanseri 30 yaş altında nadir görülmektedir. Hastalık en sık 6–7. dekatlarda görülür. Ancak son yıllarda özofagus kanseri görülme yaşı, genç populasyona doğru kayma eğilimindedir. Çalışmamızda hastalarda ortalama yaş 63,7±11,4 olarak bulunmuştur. 40 yaş altında 15 hasta bulunmaktaydı. Hastalarımız en küçük 28, en büyük 91 yaşında idi. Yaş grafiğinde 55 ila 70 yaş arasında yığılma olduğu görüldü.

Özofagus kanserinin yaygın olduğu bölgeler dışında erkeklerde kadınlara göre, siyah ırkta beyaz ırka göre daha sık olduğu görülmüştür. Özofagus kanserinin düşük riskli olduğu bölgelerde erkek/kadın oranı 2-4/1 iken, yüksek riskli olduğu bölgelerde ise 1,5/1 arasında değişen oranlar bildirilmiştir. Çalışmamızda bu oran 1,3/1 olarak bulunmuştur.

Hastalığın lokalizasyonu; üst 1/3 özofagusta %14,7, orta 1/3 özofagusta %52,3 ve alt 1/3 özofagusta %33 olarak tespit edilmiştir. Bu oran klasik olarak 15:50:35 şeklinde formülize edilmiştir. Bizim çalışmamızda bu oranlar 1/3 üst uç %5, 1/3 orta %30,5 ve 1/3 alt uç yerleşimi %64,5 olarak bulunmuştur. Kardiyadan kaynaklanan ve özofagus alt ucunu tutan tümörlerin de 1/3 alt özofagus kanseri grubuna sokulması çalışmamızdaki distal özofagus kanseri oranının fazla olmasını açıklayabilir.

Özofageal karsinomların %60'ını skuamöz hücreli tip oluştururken %40'ını ise adenokarsinomlar oluşturur. Bizim çalışmamızda en sık gözlenen morfoljik tip skuamöz hücreli karsinom olup (%54,9) bunu adenokarsinom (%37,5) izlemekteydi.

Özofagus kanseri sıklıkla ileri bir evrede tespit edilmektedir ve stentler, lokal olarak anrezektabl veya ileri evre metastatik özofagus kanseri bulunan ancak cerrahiyi veya kemoradyoterapiyi kaldıramayacak şekilde genel durumu bozuk veya primer tedavi sonrası lokal rekürren hastalığı bulunanlarda semptom palyasyonunda yararlı olabilir. Bu hastalarda özofagus obstrüksiyonuna bağlı genellikle disfaji ve kilo kaybı vardır. Ayrıca tümöre veya tedavisinin bir komplikasyonu olarak gelişen trakeoözofageal fistüle bağlı, öksürük ve/veya aspirasyon izlenebilir.

Terapötik tedavilerin seçimi primer tümörün rezektabilitesi ve hastanın genel durumuna bağlıdır. Tam bir tümör rezeksiyonu ve hastanın geniş bir cerrahi işlemi tolere edebileceği öngörülüyorsa primer cerrahi rezeksiyon yapılır. T3/T4 tümörü bulunan hastalarda preoperatif kemoterapi veya kombine radyokemoterapi kullanılmaktadır. Genel durumu özofajektomiye izin vermeyen hastalarda primer radyokemoterapi uygulanır. Sistemik metastazları veya malign özofagotrakeal veya bronşial fistülü bulunan hastalarda palyatif yöntemler (stentler, lazer ablasyon ve/veya KT veya RT) uygulanır.

İdeal palyatif tedavi güvenli ve etkin olmalı, hızlı ve kalıcı semptomatik düzelme sağlamalı, nispeten ucuz olmalı ve kolay uygulanabilmelidir. Stentler tek başına dilatasyon, tümöral ablasyon, fotodinamik tedavi, operatif rezeksiyon, kemoterapi ve radyoterapi ile karşılaştırıldığında bu şartların çoğunu karşılamaktadır.

Ekspandibl metalik stentler, özellikle özofagus kanseri olmak üzere lüminal gastrointestinal neoplazmların palyasyonunda cerrahi dışı bir alternatif olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bunun nedeni kendiliğinden açılabilen metal stentlerin diğer modalitelere üstün yönlerinin bulunmasıdır. Şiddetli akut komplikasyonları düşük oranda olup hızlı ve uzun süreli bir semptom iyileşmesi sağlar. Fakat stent migrasyonu, tümörün içe doğru büyümesi ve taşması gibi geç komplikasyonlara bağlı rekürren disfaji ve fistül gelişimi sık karşılaşılan sorunlardır.

Gastrointestinal self ekspandıbl metalik stent floroskopi yardımı ile veya olmaksızın endoskopi rehberliğinde yerleştirilebilir. Üreticiler stentin açılmasına izin verecek 6–10 mm'lik minimal lümen çapını sağlamak üzere işlemden önce striktür dilatasyonu önermektedir. Stenozun uzunluğu doğru ölçülmelidir; böylece stent neoplazm veya striktürden 3–4 cm uzun olur. Proksimal özofageal lezyonlar için ekspandıbl stent yerleştirilmesi teknik olarak güç olabilir; ancak bu stentler servikal özofagus obstrüksiyonlu hastalarda başarılı şekilde yerleştirilmektedir (59). Bu, endoskopik olarak kesici dişlerden itibaren ölçülen uzunlukların gösterilmesi ve kaydedilmesi ve endoskopi görüntüleri eşliğinde stentin yerleştirilmesi ile başarılabilir. Daha sık olarak tümörün kenarlarına yerleştirilmiş eksternal markerları belirlemek için eş zamanlı floroskopi kullanılır. Endoskopik hemostaz için kullanılan metal klipler, stent açılmadan önce tümörün proksimal ve distal sınırını belirlemek amacı ile kullanılmaktadır. Daha sonra endoskopi rehberliğinde stent yerleştirme işlemine geçilir. Bizim çalışmamızda 144 hastaya toplam 172 stent uygulandı. Uygulamaların hepsinde skopi kullanıldı. Stentlemelerin 32'sinde (%22,2) işlemden önce endoskopik balon dilatasyonu yapıldı. Trakeoözofageal fistüllü hastaların tamamında olmak üzere 158 işlem rijit özofagoskopi eşliğinde yapılırken 14 işlem fleksibl özofagoskopi eşliğinde yapıldı. Rijit özofagoskopiyle birlikte rijit bronkoskopi de aynı seansda yapılabildiğinden özellikle trakeoözofageal fistüllü hastalarda ve trakeobronşial invazyonu olan hastalarda daha avantajlı bir yöntemdir. Bu sayede fistül ağzı, lokalizasyonu ve stent tatbiki sonrası etkinliğinin değerlendirilmesi mümkündür. Yine bronş invazyonu olan hastalarda endobronşial tedavinin de uygulanmasına olanak sağlar. Bir başka avantajı da önemli morbidite ve mortalite nedeni olan aspirasyonlu hastalarda trakeobronşial temizliğin yapılabilmesidir. Bizim kanaatimize göre trakeoözofageal fistülü ve trakeobronşial invazyonu olan hastalarda rijit özofagoskopi eşliğinde stent uygulaması daha avantajlı görünmektedir. Bu kriteri taşımayan hastalarda fleksibl özofagoskopi kullanılması daha uygundur.

Ekspandıbl metalik stentler distal özofageal obstrüksiyonun tedavisinde daha az etkin olmakla birlikte proksimal ve servikal malign striktürü olan çoğu hastanın semptomlarında düzelmeye yol açarlar ve başarılı şekilde yerleştirilebilirler (59). Bizim

çalışmamızda inoperabl malign özofagus darlığı ve özofagotrakeal fistül nedeniyle metalik stent konan 144 hastanın disfaji derecesi stent yerleştirilmesinden 1 gün önce ve yerleştirildikten 48 saat sonra değerlendirildi. İşlem öncesi disfaji derecesi 3,4'den işlem sonrası 2,6'ya ilerledi.

Self ekspandıbl metalik stentlerin kullanılması ile disfajideki iyileşme neredeyse işlemden hemen sonra izlenmektedir (90). Disfajide uzun soluklu ve mükemmel bir iyileşme sağlanmaktadır (90). Genel yaşam kalitesini yükseltmede self ekspandıbl metalik stentlerin plastik stentlere üstünlüğü kontrollü randomize çalışmalarda daha önce gösterilmiştir (84).

Radyoterapi, kemoterapi veya kombine radyokemoterapi özofagus kanserinin tedavisinde kullanılabilen diğer palyatif yöntemlerdir ve sağkalımı uzatabilirler. Disfaji düzelme oranları stent ile %81, kemoterapiden sonra %63 ve radyoterapiden sonra %56 düzeyinde olduğundan kombine tedaviler zorunlu görünmektedir (76). Ancak bir çok yazar stentle ilişkili komplikasyonlar ile daha önce uygulanmış radyoterapi, kemoterapi veya kombine radyokemoterapi arasındaki ilişkiden söz etmektedir. Eş zamanlı radyoterapi ve kemoterapi minor komplikasyon ve fistül oranını arttırabilir (77). Major hemoraji ve fatal perforasyon gibi hayatı tehdit eden olaylar nadir olarak izlenmektedir. Dolayısıyla bütün tedavi modaliteleri etkinlik ve çekincelerine göre değerlendirilmelidir.

Özofagus kanserli hastaların sağkalımı tümör evresi, tedavi, tedaviye verdiği cevap, tedavi ile ilişkili mortalite, yaş, cinsiyet, kombine sigara ve alkol bağımlılığı ve eşlik eden başka hastalıklar gibi birçok unsurdan etkilenir. Performans durumu, kilo kaybı ve beslenme bozukluğu sağkalımı belirgin şekilde etkileyen diğer faktörlerdir. Beslenme bozukluğu, kilo kaybı ve performans durumunda düşme gibi sonuçlarla birlikte bütün malignensilerde kısa sağkalımın önemli nedenidir. Yeterli besin alımı çoğu vakada beslenme tüpü, lazer tedavi veya stent yerleştirilmesi ile sağlanabilir. Sistemik metastazı olmayan hastalarda ise tam bir makroskopik ve mikroskopik tümör rezeksiyonu, en güçlü bağımsız prognostik faktördür (91). Bu hastalarda primer cerrahi

ile tam bir tümör rezeksiyonunun sağlanma şansı açıkca pT kategorisine bağlıdır. Özofagus kanserli hastaların kemik iliğinde immünohistokimyasal tekniklerle tespit edilen epitelyal hücrelerin klinik önemi hala tartışmalıdır. En azından bazı bildirilerde bu gözlem, erken nüks ve genel olarak kötü prognozun güçlü bir göstergesi olarak belirlenmiştir (92).

Son yıllarda normal epitelyal hücrenin malign bir hücreye dönüşümünün çok basamaklı olarak multipl genetik anormalliklerin birikmesi ile olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tümör invazyonu ve metastaz süreçlerinin altında yatan moleküler mekanizmalar ilgi çekmeye başlamıştır. Bu biyolojik ve moleküler faktörlerin bazıları hastanın prognozu ile de ilişkilidir. Özofagus kanseri için bunlar onkojen ve tümör baskılayıcı genlerdeki (örneğin p53) mutasyonlar, ploidi ve proliferasyon markerları, büyüme faktörleri (örneğin EGF), tümör ile ilişkili proteazların ve proteaz inhibitörlerinin ekspresyonu (ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü ve plazminojen aktivatör inhibitörleri) ve adezyon molekülüdür. Fakat bu verilerin çoğu hala tartışmalıdır.

Tedavi ile ilişkili faktörlerden rezeksiyonu yapacak olan merkezin ve cerrahın deneyimi, özofagus kanserli hastalarda postoperatif mortalite ve uzun dönem sağkalım açısından bağımsız prognostik faktördür (22,23). Perioperatif dönemde gerekli olan kan transfüzyon miktarı ve postoperatif morbidite, uzun dönem sağkalımı etkileyen diğer prognostik faktörlerdir (93).

Bu bağlamda uzak hematojen metastazların varlığı, özofagus skuamoz hücreli karsinomlu ve adenokarsinomlu hastalarda tek en önemli prognostik faktördür. Böyle hastaların ortalama sağkalımı, primer tümörün histolojik alt tipine ve yerleşimine bakmaksızın 6–12 aydır ve günümüzdeki mevcut tedavi modalitelerinin hiçbirisi bu süreyi anlamlı şekilde uzatamamaktadır. Bizim çalışmamızda ise hastaların ortalama sağkalım 177,7±59,3 gündü (2–993 gün). Sağkalım sürelerinin literatürdekine benzer şekilde 5–7 ay civarında yoğunlaştığı görüldü (94).

Özofageal stentler, özofagusa ekstrensek bası yapan ekstraözofageal malignensilerin neden olduğu disfajide de palyasyon sağlar. Fakat intrensek özofageal lezyonu olan hastalara göre bu durumda semptomlardaki düzelmenin anlamlı şekilde daha az olduğu bildirilmiştir (94). Bizim çalışmamızda akciğer kanseri tanısı almış ve özofagus invazyonu nedeniyle disfaji şikayeti olan iki hasta metalik stent kullanılarak başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

Malign özofageal obstrüksiyon nedeniyle stent yerleştirilen hastaların çoğu, en azından sıvıları tolere edecek kadar gelişme göstermektedir (54, 94–96). Malign disfajili hastalarda, özofagotrakeal fistül varlığında fistül kapanmasında %70–100 başarı sağlanır (97,98). Bizim çalışmamızda da trakeoözofageal fistül bulunan 9 hastada stent, fistülü başarılı bir şekilde kapattı. Bu hastalardaki sağkalım süresi ortalama 43±12,6 gün (2–120 gün) idi.

Maliyet, etkinlik ve güvenlik açısından bütün stent modellerinin karşılaştırıldığı tek bir çalışma yoktur. Fakat semptom palyasyonu ve komplikasyon açısından stentlerin benzer olduğunu destekleyen birkaç karşılaştırma mevcuttur (85,96,99). Kontrollü olmayan bir çalışmada 82 hastada 3 yıldan uzun bir sürede Ultraflex ve kaplanmamış Wallstentin sonuçları karşılaştırılmıştır (85). Her iki stent de disfajiyi belirgin şekilde azaltılmış ve nispeten kolay yerleştirilmiştir. Wallstentler için daha yüksek bir işlemle ilgili mortalite (%0'a karşılık %16) ve perforasyon, hemoraji, aspirasyon, pnömoni ve ağrı gibi daha erken ciddi komplikasyon (%8'e karşılık %32) söz konusu olmuştur. Fakat stent disfonksiyonu (%7'ye karşılık %32), tekrar girişim oranı (%9'a karşılık %34) ve maliyet ultraflex stentte daha yüksektir.

Bir başka çalışmada total olarak 87 hastada ve 96 implantasyonda 3 stent tipinin (Wallstent, Ultraflex ve Gianturco Z) sonuçları karşılaştırıldı (100). Bütün implantasyonlar başarılıydı. Stent migrasyonu şeklindeki ciddi erken komplikasyon yalnızca %3 oranında gerçekleşti ve her 3 grupta da disfajinin düzelme derecesi aynıydı. Takip döneminde major ve minor problemler nedeniyle tekrar girişim oranı Wallstentte %43, Ultraflexte %35 ve Gianturco Z stentte %21 idi.

Randomize bir çalışmada Ultraflex stent, Flamingo Wallstent veya Gianturco-Z stent yerleştirilmiş 100 hasta incelenmiş ve 4 haftada her üç grupta disfajide benzer düzeyde düzelme gözlenmiştir (98). Ultraflex ve Wallstente oranla Z stent konmuş hastalarda major komplikasyonlar daha sıklıkla izlenmiştir (sırasıyla %24 ve %18'e karşılık %36); bununla birlikte farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Rekürren disfaji (başlıca tümörün içe doğru büyümesine bağlı) ve stent migrasyonu 3 grupta benzer bulunmuş olup rekürren disfaji ve stent migrasyonu için median süre sırasıyla 18 ve 17 hafta olarak belirlenmiştir.

Gözlemsel bir çalışmada asıl olarak malign disfaji nedeniyle stent konmuş (küçük veya büyük çaplı Ultraflex, Gianturco-Z stent veya Walstent) 338 hastanın seyri incelenmiştir. Daha geniş çaplı stentlerde stent migrasyonu, doku taşması veya yiyecek obstrüksiyonuna bağlı rekürren disfaji riski daha düşük olarak izlenmiştir (99). Fakat özofagusta izlenen stentle ilişkili komplikasyonlarda risk artışı ile ilişkili bulunmuştur.

Genel bir kural olarak stentin ilk yerleştirilmesinden sonra ciddi komplikasyon oranı düşüktür; ancak önemli komplikasyonlar olabilir. Doğrudan stentin yerleştirilmesine bağlı olarak yaklaşık %0,5–2 hasta sedasyon, aspirasyon, stent malpozisyonu veya özofageal perforasyon gibi çeşitli komplikasyonlardan dolayı ölür. Her bir stent tipinde; stentin açılması, migrasyon, obstrüksiyon veya ülserasyon ile ilgili değişik derecelerde problemler olabilir.

Dört yüz otuz dört self ekspandıbl metalik stent yerleştirmiş 212 endoskopistin incelediği bir çalışmada genel işlem içi ve sonrası teknik komplikasyon oranı %5,4 idi (101). Bunlar yanlış yere yerleştirmek (%0,3), stentin açılamaması (%3,9), stentin yerleştirilememesi (%0,8) ve migrasyondur (%0,3). Genel işlem içi ve sonrası hasta komplikasyonlarının oranı %14,7 idi: Bunlar göğüs ağrısı (%12,2), perforasyon (%0,6), kanama (%0,6) olup mortalite oranı %1,4 idi. Geç teknik komplikasyonların oranı %18 idi; bunlar taşma veya içe doğru büyüme (%11,3) ve migrasyondu (%6,8). Geç hasta

komplikasyonları %26,9 oranında gerçekleşti: Gastroözofageal reflü hastalığı (%3,7), rekürren disfaji (%8,2), trakeoözogafeal fistül (%2,8), kanama (%3,9), perforasyon (%0,8) ve erken dönem stent yerleştirilmesi ile ilişkili olanlar dışındaki ve 30 gün içinde meydana gelen ölümlerdir (%7,4).

Rekürren disfaji stent disfonksiyonunun en önemli semptomu olarak 4–10 haftalık takip sırasında hastaların %50'ye yakınında gözlenmektedir. Lazer tedavisi, ek stent yerleştirilmesi, sistemik kemoterapi ve radyoterapi gibi rekanalizasyon prosedürleri stentin lümen açıklığını sağlamada büyük öneme sahiptir. Başlangıçtaki başarıya rağmen, stent dislokasyonu veya yiyecek obstrüksiyonu nedeniyle takip döneminde tekrar girişim, kullanılan stentin tipine bağlı olarak stent konmuş hastaların %10–40'ında gerekli olmaktadır (100,102). Ek stent konması veya lazer ablasyon rekürren obstrüksiyonun tedavisi için sıklıkla gerekmektedir. Primer stent oklüzyonunun tedavisi olarak ilk stent boyunca ikinci bir stent yerleştirilmesi ile iyi sonuçlar elde edilebilir (103). Tümörün içe doğru büyümesi %22–36 ve taşması %4–18 düzeyinde bildirilmektedir. Tümörün taşması daha çok stentin kısa, sağkalımın ise uzun olduğu hastalarda izlenir. Bu gerçek ise bunun işleme bağlı bir komplikasyon olmaktan çok malignensinin progresyonuna bağlı geliştiği düşünülür. Bizim hasta grubumuzda 28 hastaya (%19,4) tümör taşması nedeniyle tekrar stent konması gerekti. Bu olgulardan birine 4 stent uygulanı. Bu hastalardaki surveyin tek stent uygulanan hastalara göre daha uzun olduğu görüldü. Tümör taşmasına bağlı restenozun daha çok lokal ilerleyen ve uzun surveye sahip olan hastalıkla ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Rekürren disfaji durumunda dilatasyon ve lazer ile debridman geçici olarak etkindir. Fakat ek definitif tedavi ile birlikte daha uzun bir stent veya beslenme tüpünün yerleştirilmesi uzun süre yeterli enteral beslenme sağlayabilir.

Stent migrasyonu, gastroözofageal bileşkeye konmuş kaplı Wallstentlerle %50 düzeyinde bildirilmektedir. Migrasyon gösteren bir stentin çıkarılması her zaman başarılı olmayabilir ve hatta tehlikeli olabilir. Bu nedenle bazı otörler bekle ve gör

stratejisini önermektedir. Yeni tasarlanan ipek iplikle sabitlenebilen veya içlerinde silikon manşon bulunan daha uzun stentler taşma ve migrasyon oranını azaltabilir.

Alt özofageal sfinkteri kat edecek şekilde yerleştirilen stentler, sonuçta ciddi regürjitasyon ve aspirasyonla sonuçlanabilecek serbest gastrik içerik reflüsü için bir iletici rol alabilir (101). Bu hastalar, yüksek doz proton pompa inhibitörü kullanmalı (asidik reflüden kaynaklanacak ülserasyonu önlemek için) ve olası aspirasyon komplikasyonları ile ilgili eğitilmelidir. Sürekli bir ayakta veya yarı ayakta pozisyon sağlanmalı ve yatağın başı 30 derece kaldırılmalıdır. Bu amaçla kapaklı stentler de kullanılabilir ancak bunların standart özofageal stentlere üstünlüğü kesin olarak gösterilememiştir (104). Tanımlanmış birkaç başka komplikasyon ise göğüs ağrısı, yabancı cisim hissi (özellikle proksimal özofagusa yerleştirilen stentlerde), kanama, hava yolunu kısıtlayacak şekilde trakeal kompresyon veya solunum arrestidir. Geç komplikasyonlar stent migrasyonu, trakeo veya bronkoözofageal fistül oluşumu, kanama, perforasyon ve stent oklüzyonudur (62,105).

Bu hastalarda özofagorespiratuar fistüller progresif tümör büyümesi, radyoterapi ve stent konması veya dilatasyona bağlı iskemik nekroz sonucu gelişebilir. En iyi kaplı stentlerle yüksek başarı oranları sağlanarak tedavi edilirler (%67–100).

Daha önce radyoterapi, kemoterapi veya her ikisi ile tedavi edilmiş veya daha sonra radyoterapi alacak hastalarda belkide ileri tümör evresi ile ilişkili olarak geç komplikasyonlar daha sıktır (106–110). Retrosternal ağrı daha önce radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanmış hastalarda daha sık gözlenmektedir. Aorta invazyonu bulunan hastalar özellikle riskli olabilir. Bir bildiride kemoradyoterapi sonrası progresif veya rekürren kanser nedeniyle stent konmuş 22 hastanın 8'inde aorta invazyonu gösteren T4 hastalık mevcuttu (108). Bunların 6'sı ortalama 31 gün sonra masif hemoraji nedeniyle hayatını kaybetti. Diğer taraftan ise ekspandıbl metal stent yerleştirildikten sonra kemoradyoterapi alan hastalar, yalnız stent konan hastalara göre anlamlı derecede daha uzun bir sağkalım gösterebilirler (111). Fakat kemoradyoterapiye bağlı tümörün incelmesi ile stent migrasyonu riski artabilir (62).

Siersema ve arkadaşları stent yerleştirilmesinden sonra major komplikasyonları %23 ve minor komplikasyonları %33 olarak bildirmektedir. Bu çalışmada komplikasyonlar işlem ile ilişkili ve stentle ilişkili olarak ayrılmıştır. Stentle ilişkili komplikasyon gelişen hastaların %60'ı daha önce radyoterapi, kemoterapi ve radyokemoterapi almıştır. Önceden uygulanan radyoterapi ve/veya kemoterapinin stent yerleştirilmesinden sonraki komplikasyon riskini arttırıp arttıramadığı belirsizdir (112).

Bizim çalışmamızda gözlenen işlem içi komplikasyonlar; sedasyon (%2), aspirasyon (%4), stent yerleştirilememesi (%1,3) ve perforasyon (%1,3), işlem sonrası komplikasyonlar; göğüs ağrısı (%95,1), kanama (%6,2) ve trakeal kompresyon (%1,3), geç komplikasyonlar; restenoz (%18), stent migrasyonu (10,3) ve trakeoözofageal fistül (%0,7) olarak tespit edildi. İşleme bağlı mortalite oranı %2 (3 hasta)'ydi. Literatürde özellikle gastroözofageal bileşkeye konulan stentlerde %50'ye varan migrasyon oranları bildirilmiştir. Çalışma grubumuzdaki hastalarda bu oran %10,3 (15 hasta) olarak bulunmuşur. 7 hastada migrasyon sadece distale kayma şeklinde gerçekleşti ve tedavide stent endoskopik olarak geri çekildi. 8 hastada ise stent mideye düşmüştü ve gastrostomiyle çıkarıldı.

Thomas ve arkadaşlarının çalışmasında doğrudan stent yerleştirilmesine bağlı mortalite oranı %0,5-2 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda mortalite oranımız %2 olarak bulundu. Kaybettiğimiz 3 hastadaki mortalite nedenleri, trakeal kompresyon, perforasyon ve aspirasyondu.

Malign özofageal obstrüksiyonda yaşam kalitesindeki azalmanın en sık sebebi disfajidir. Bu nedenle bu hasta grubunda palyasyonun amacı disfajinin düzeltilmesi ve minimal komplikasyonları olan girişimlerle yaşam kalitesinin en uygun hale getirilmesidir. Anrezektabl malign özofageal obstrüksiyonlu hastalarda, endoskopik olarak self expandıbl metalik stent yerleştirilmesi kabul edilebilir bir tedavidir. Stentler diğer palyatif tedavi yöntemleri ile kombine edilebilir. Fakat palyatif kemoterapi,

radyoterapi veya kemoradyoterapi ile tedavinin önemli yan etkileri bulunmaktadır. Ciddi komplikasyonlar %44, hayatı tehdit eden komplikasyonlar ise %20 oranında bildirilmektedir.

Sundelöf ve arkadaşlarının malign disfajinin tedavisinde self ekspandıbl metalik stentlerle olan 12 yıllık deneyimlerini sundukları makalelerinde hastaların çoğunda özofageal stent yerleştirilmesi ile malign disfajinin iyi bir palyasyonunun başarılabildiği göstermiştir. İşlemle ilişkili komplikasyonlar çok nadir olarak bildirilmiştir. Yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi ve uzunluğu, histolojisi ve stent konmadan hemen önceki dilatasyonun, komplikasyon oranı ve disfajideki iyileşme bakımından seyri etkilemediği bildirilmiştir. Tekrar girişim oranı bu çalışmada %17'idi. Trakeoözofageal fistül tedavisi uygulanan hastalarda semptom iyileşmesi dramatikti. Maraju ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada malign özofageal striktürlü 42 hastaya ultraflex nitinol self ekspandıbl metalik stent endoskopi rehberliğinde yerleştirildi. Disfaji, ağrı ve yaşam kalitesi self ekspandıbl metalik stent yerleştirilmesinden önce ve sonra değerlendirildi. Otuz hastada yaşam kalitesi skoru 62-94'den 80-133'e çıktı. Disfaji derecesinde iyileşme gözlendi. Takipte ağrı, en sık yakınmaydı. İşlemle ilişkili major morbidite veya mortalite saptanmadı (113). Bizim çalışmamızda yaşam kalite skoru ortalama 73±10,3'ten (57–85) 112±12,6'ya (90–125) çıktı. Takipte hastalarımızın tamamına yakınında göğüs ağrısı mevcuttu (%95,1).

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin korunması palyatif tedavinin en önemli amacıdır. Bu nedenle sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, özofagus kanserinin palyatif tedavisinde kullanılan yöntemlerin klinik araştırmalarında bir seyir ölçütü olmalıdır fakat genellikle disfajideki iyileşme sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin ölçülen tek yönüdür (114). Genel sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve hastalıkla ilişkili yaşam kalitesini ölçen birçok yöntem vardır. Günümüzde en sık kullanılanlar Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Cemiyeti'nin QLQ-C30 ölçeği (115), kısa form SF–36 (116), EORTC OES–24 (89) ve EQ-5D (117)'dir. EORTC, QLQ-C30 özel olarak kanser tanısı almış hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Hastanın işlevsel durumunu ve özel belirtilerini (yorgunluk, ağrı ve

kusma) değerlendirmeye yönelik 30 soru içerir (fiziksel işlev ve duygu durumu gibi). Aslında bu ölçek SF-36'dan türetilmiştir. EORTC QES–24 ise özofagus kanserli hastalar için geliştirilmiştir ve bu hastalara yönelik disfaji, göğüs ağrısı ve reflü semptomları ile ilgili daha özgül sonuçlar içermektedir (89). Bu anket son olarak EORTC QES–18 (118) olarak revize edilmiştir. EQ-5D ölçeği genel sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini ölçer ve hareketlilik, kendine bakım, genel faaliyetler, ağrı/rahatsızlık ve anksiyete/depresyonu değerlendirir. Ayrıca hastanın sağlığını kendisinin oranladığı bir görsel analog içerir (117). EQ-5D ile tek bir endeks değeri elde edilerek kaliteye göre yaşam kalitesinin ve maliyet fayda oranlarının hesaplanmasında kullanılabilir (119).

Özofagus kanserinin palyatif tedavisinde sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirildiği birkaç çalışma mevcuttur (41, 80, 81, 120–124). Bu çalışmalarla bu tedavilerin çoğundan sonra disfaji skorlarının iyileştiği sonucu çıkarılabilir. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin diğer yönleri başlangıçta aynı kalırken uzun dönem takipte çoğu kötüleşmiştir.

Henüz özofagus kanserinin palyasyonunda optimal bir tedavi yoktur. Rekürren disfaji ve tekrarlayan tedavi seansları çoğu yöntemin önemli dezavantajlarıdır. Gelecekte muhtemelen çok modaliteli bir tedavi yaklaşımı gerekecektir. Stent veya brakiterapinin kemoterapi ile kombinasyonu yeterli bir disfaji düzelmesi ve olasılıkla daha uzun bir sağkalım sağlayabilir. Yeni stent tasarımları, optimal brakiterapi rejimleri ve yeni kemoterapotik ajanlar uzun vadeli etkinlik ve güvenlik açısından araştırmaya ihtiyaç ihtiyaç göstermektedir.

SONUÇ

Ocak 2000–Aralık 2007 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda inoperabl malign özofagus darlığı ve trakeoözofageal fistül nedeniyle konan metalik stentlerin etkinliğini retrospektif olarak değerlendirildiği bu çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir

- 144 hastaya toplam 172 stent uygulandı. Uygulamaların hepsinde skopi kullanıldı. Stentlemelerin 32'sinde (%22,2) işlemden önce endoskopik balon dilatasyonu yapıldı. Trakeoözofageal fistüllü hastaların tamamında olmak üzere 158 işlem rijit özofagoskopi eşliğinde yapılırken 14 işlem fleksibl özofagoskopi eşliğinde ve skopi altında yapıldı.

- Stent endikasyonlarını metastaz yapmış ileri evre tümörler (70 olgu, %48,6), anrezektabl tümör (44 olgu, %30,5), cerrahi veya kemoradyoterapiyi tolere edemeyen hastalar (16 olgu, %11,1), primer tedavi sonrası lokal nüks (1 olgu, %0,7), tümöre veya tedaviye bağlı trakeoözofageal fistül (9 olgu, %6,3), operasyonu kabul etmeme (4 olgu, %2,8) oluştumaktaydı.

- Çalışmamızda gözlenen işlem içi komplikasyonlar; sedasyon (%2), aspirasyon (%4), stent yerleştirilememesi (%1,3) ve perforasyon (%1,3), işlem sonrası komplikasyonlar; göğüs ağrısı (%95,1), kanama (%6,2) ve trakeal kompresyon (%1,3), geç komplikasyonlar; restenoz (%18), stent migrasyonu (10,3) ve trakeoözofageal fistül (%0,7) olarak tespit edildi.

- İnoperabl malign özofagus darlığı ve trakeoözofageal fistül nedeniyle metalik stent konan 144 hastanın disfaji derecesi stent yerleştirilmesinden 1 gün önce ve yerleştirildikten 48 saat sonra değerlendirildi. İşlem öncesi disfaji derecesi 3,4'den işlem sonrası 2,6'ya ilerledi.

- Çalışmamızda yaşam kalite skoru ortalama 73±10,3'ten (57–85) 112±12,6'ya (90–125) çıktı. Takipte hastalarımızın tamamına yakınında göğüs ağrısı mevcuttu (%95,1).

- Hastane mortalite oranımız %2 olarak bulundu. Kaybettiğimiz 3 hastadaki mortalite nedenleri, trakeal kompresyon, perforasyon ve aspirasyondu.

- Malign disfajili hastalarda, trakeoözofageal fistül varlığında fistül kapanmasında hastaların %70–100'ünde başarı sağlanır. Bizim çalışmamızda da trakeoözofageal fistül bulunan 9 hastada stent, fistülü başarılı bir şekilde kapattı (%100).

- Çalışmamızda hastaların ortalama sağkalımı 177,7±59,3 gündü (2–993 gün). Sağkalım süreleri literatürdekine benzer şekilde 5–7 ay civarında yoğunlaşmaktaydı.

Sonuç olarak ileri evre özofagus kanseri tedavisinde palyasyon çok önemlidir ve henüz optimal bir palyatif tedavi yöntemi yoktur. Rekürren disfaji ve tekrarlayan tedavi seansları çoğu yöntemin önemli dezavantajlarıdır. Gelecekte muhtemelen çok modaliteli bir tedavi yaklaşımı gerekecektir. Stent veya brakiterapinin kemoterapi ile kombinasyonu yeterli bir disfaji düzelmesi ve olasılıkla daha uzun bir sağkalım sağlayabilir.

Özetle, malign özofageal obstrüksiyonun tedavisinde metalik stent uygulaması disfajide ciddi düzelme sağlayan, daha az tekrar girişim gerektiren, düşük komplikasyon oranı olan, trakeoözofageal fistüllü olgularda %100'e yakın başarı sağlayan ve yaşam kalitesini ciddi derecede arttıran bir işlemdir.

KAYNAKLAR

1. Ogilvie AL, Dronfield MW, Ferguson R, Atkinson M. Palliative intubation of oesophagogastric neoplasms at fibreoptic endoscopy. Gut 1982;23:1060–1067.
2. Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma: I. A critical review of surgery. Br J Surg 1980;67:381–390.
3. Muller JM, Erasmi H, Stelzner M, Zieren U, Pichlmaier H. Surgical therapy of oesophageal carcinoma. Br J Surg 1990;77:845–857.
4. Mannell A, Becker PJ, Nissenbaum M. Bypass surgery for unresectable oesophageal cancer: early and late results in 124 cases. Br J Surg 1988;75:283-286 .
5. Coia LR, Paul AR, Engstrom PF. Combined radiation and chemotherapy as primary management of adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. Cancer 1988;61:643-649.
6. Coia LR, Engstrom PF, Paul A. Nonsurgical management of esophageal cancer: report of a study of combined radiotherapy and chemotherapy. J Clin Oncol 1987;5:1783-1790.
7. Fleischer D, Kessler F. Endoscopic Nd:Yag Laser therapy for carcinoma of the esophagus: a new form of palliative treatment. Gastroenterology 1983;85:600-606.
8. Lightdale CJ, Zimbalist E, Winawer SJ. Outpatient management of esophageal cancer with endoscopic Nd:YAG Laser. Am J Gastroenterol 1987;82:46-50.
9. Bown SG. Palliation of malignant dysphagia: surgery, radiotherapy, Laser, intubation alone or in combination? Gut 1991;32:841-844.
10. Fleischer D. A comparison of endoscopic Laser therapy and BICAP tumor probe therapy for esophageal cancer. Am J Gastroenterol 1987;82:608-612.
11. O'Donnel CA, Fullarton GM, Watt E, Lennon K, Murray GD, Moss JG. Randomised clinical trial comparing self-expanding metallic stents with plastic endoprosthesis in the palliation of oesophageal cancer. Br J Surg 2002;89:985-992.

12. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. International Journal of Cancer 1993;54:1–13.
13. Ökten İ. Özofagus kanserleri. Güncel Gastroenteroloji 1999;3:94-104.
14. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni Jr.JF.Changing patterns in the incidence of esophageal, gastric carcinoma in the United States. Cancer 1998;83:2049–2053.
15. Daly JD, Fry WA, Little AG, Winchester DP, McKee RF, Stewart AK, Fremgen AM.Esophagea l cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. J Am Coll Surg 2000;190:562–573.
16. Stein HJ, Sendler A, Fink U, Siewert JR.Mul tidisciplinary approach to esophageal and gastric cancer.Surg Clin North Am 2000;80:659–682.
17. Siewert JR, Stein HJ.Lymphadene ctomy for esophageal cancer. Langenbecks Arch Surg 1999;384:141–148.
18. Siewert JR, Dittler HJ.Esopha geal carcinoma: impact of staging on treatment.Endoscopy 1993;25:28–32.
19. Siewert JR, Sendler A, Dittler HJ, Fink U, H.ofler H.Staging gastrointestinal cancer as a precondition for multimodal treatment. World J Surg 1995;19:168–177.
20. Kim K, Park SJ, Kim BT, Lee KS, Shim YM.Evaluation of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the esophagus with positron emission tomography.Ann Thorac Surg 2001;71:290–294.
21. Lerut T, Flamen P, Ectors N, Van Cutsem E, Peeters M, Hiele M, De Wever W, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Deneffe G, Van Raemdonck D, Mortelmans L.Histopatho- logic validation of lymph node staging with FDG-PET scan in cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: a prospective study based on primary surgery with extensive lymphadenectomy.Ann Surg 2000;232:743–752.
22. Dudley RA, Johansen KL, Brand R, Rennie DJ, Milstein A. Selective referral to high-volume hospitals: estimating potentially avoidable deaths. JAMA 2000;283:1159–1166.
23. Swisher SG, Deford L, Merriman KW, Walsh GL, Smythe R, Vaporicyan A, Ajani JA, Brown T, Komaki R, Roth JA, Putnam JB.Effect of operative volume

on morbidity, mortality, and hospital use after esophagectomy for cancer.J Thorac Cardiovasc Surg 2000;119:1126–1132.

24. Stein HJ, Brücher BLDM, Sendler A, Siewert JR. Esophageal cancer: patient evaluation and pre-treatment staging. Surgical Oncology 2001;10:103–111.
25. Lehnert T. Multimodal therapy for squamous carcinoma of the oesophagus. Br J Surg 1999;86:727–739.
26. Mason RC. Palliation of malignant dysphagia: an alternative to surgery. Ann R Coll Surg Engl 1996;78:457–462.
27. Blazeby JM, Williams MH, Brookes ST, Alderson D, Farndon JR. Quality of life measurement in patients with oesophageal cancer. Gut 1995;37:503–508.
28. Dresner SM, Griffin SM. Pattern of recurrence following radical oesophagectomy with two-field lymphadenectomy. Br J Surg 2000;87:1426–1433.
29. Rankin SC. Oesophageal cancer: staging. In: Adam A, Mason RC, Owen WJ, editors. Practical management of oesophageal disease. Oxford: Isis Medical Media, 2000. p. 101–114.
30. Bartels H, Stein HJ, Siewert JR. Preoperative risk analysis and postoperative mortality of oesophagectomy for resectable oesophageal cancer. Br J Surg 1998;85:840–844.
31. Orringer MB. Substernal bypass of the excluded oesophagusFresults of an illadvised operation. Surgery 1984;96:467–471.
32. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al.: Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol 2005;23:2310–2317.
33. Geh JI: The use of chemoradiotherapy in oesophageal cancer. Eur J Cancer 2002;38:300–313.
34. Parker CH, Peura DA: Palliative treatment of esophageal carcinoma using esophageal dilation and prosthesis. Gastroenterol Clin North Am 1991;20:717–729.
35. Moses FM, Peura DA, Wong RK, et al.: Palliative dilation of esophageal carcinoma. Gastrointest Endosc 1985;31:61–63.

36. Lundell L, Leth R, Lind T, et al.: Palliative endoscopic dilatation in carcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. Acta Chir Scand 1989;155:179–184.

37. Angelini G, Pasini AF, Ederle A, et al.: Nd:YAG laser versus polidocanol injection for palliation of esophageal malignancy: A prospective, randomized study. Gastrointest Endosc 1991;37:607–610.

38. Chung SC, Leong HT, Choi CY, et al.: Palliation of malignant oesophageal obstruction by endoscopic alcohol injection. Endoscopy 1994;26:275–277.

39. Nwokolo CU, Payne-James JJ, Silk DB, et al.: Palliation of malignant dysphagia by ethanol induced tumour necrosis. Gut 1994;35:299–303.

40. Carazzone A, Bonavina L, Segalin A, et al.: Endoscopic palliation of oesophageal cancer: Results of a prospective comparison of Nd:YAG laser and ethanol injection. Eur J Surg 1999;165:351–356.

41. Dallal HJ, Smith GD, Grieve DC, et al.: A randomized trial of thermal ablative therapy versus expandable metal stents in the palliative treatment of patients with esophageal carcinoma. Gastrointest Endosc 2001;54:549–557.

42. Luketich JD, Christie NA, Buenaventura PO, et al.: Endoscopic photodynamic therapy for obstructing esophageal cancer: 77 cases over a 2-year period. Surg Endosc 2000;14:653–657.

43. Litle VR, Luketich JD, Christie NA, et al.: Photodynamic therapy as palliation for esophageal cancer: Experience in 215 patients. Ann Thorac Surg 2003;76:1687–1692; discussion 1692–1693.

44. Moghissi K, Dixon K, Thorpe JA, et al.: The role of photodynamic therapy (PDT) in inoperable oesophageal cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2000;17:95–100.

45. Lightdale CJ, Heier SK, Marcon NE, et al.: Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd:YAG laser for palliation of esophageal cancer: A multicenter randomized trial. Gastrointest Endosc 1995;42:507–512.

46. Heier SK, Rothman KA, Heier LM, et al.: Photodynamic therapy for obstructing esophageal cancer: light dosimetry and randomized comparison with Nd:YAG laser therapy. Gastroenterology 1995;109:63–72.

47. Watson AA. A study of the quality and duration of survival following resection, endoscopic intubation and surgical intubation in oesophageal carcinoma. Br J Surg 1982;69:585–588.

48. Tan BS, Mason RC, Adam A. Minimally invasive therapy for advanced oesophageal malignancy. Clin Radiol 1996;51:828–836.

49. Watkinson A, Ellul J, Entwisle K, Mason R, Adam A. Oesophageal carcinoma: initial results with covered self expanding endoprostheses. Radiology 1995;195:821–7.

50. Song HY, Choi KC, Cho BH, Ahn DS, Kim KS. Oesophagogastric neoplasm: palliation with a modified gianturco stent. Radiology 1991;180:349–354.

51. Adam A, Ellul J, Watkinson AF, Tan BS, Morgan RA, Saunders MP, Mason RC. Palliation of inoperable oesophageal carcinoma: a prospective randomised trial of Laser therapy and stent placement. Radiology 1997;202:344–348.

52. Homs, MY, Wahab, PJ, Kuipers, EJ, et al. Esophageal stents with antireflux valve for tumors of the distal esophagus and gastric cardia: A randomized trial. Gastrointest Endosc 2004; 60:695.

53. Shim, CS, Jung, IS, Cheon, YK, et al. Management of malignant stricture of the esophagogastric junction with a newly designed self-expanding metal stent with an antireflux mechanism. Endoscopy 2005; 37:335.

54. Acunas, B, Rozanes, I, Akpinar, S, et al. Palliation of malignant esophageal strictures with self-expanding nitinol stents: Drawbacks and complications. Radiology 1996; 199:648.

55. Dormann, AJ, Eisendrath, P, Wigginghaus, B, Huchzermeyer, H. Palliation of esophageal carcinoma with a new self-expanding plastic stent. Endoscopy 2003; 35:207.

56. Decker, P, Lippler, J, Decker, D, Hirner, A. Use of the Polyflex stent in the palliative therapy of esophageal carcinoma: results in 14 cases and review of the literature. Surg Endosc 2001; 15:1444.

57. Bethge, N, Vakil, N. A prospective trial of a new self-expanding plastic stent for malignant esophageal obstruction. Am J Gastroenterol 2001; 96:1350.

58. Costamagna, G, Shah, SK, Tringali, A, et al. Prospective evaluation of a new self expanding plastic stent for inoperable esophageal strictures. Surg Endosc 2003; 17:891.

59. Bethge, N, Sommer, A, Vakil, N. A prospective trial of self-expanding metal stents in the palliation of malignant esophageal strictures near the upper esophageal sphincter. Gastrointest Endosc 1997; 45:300.

60. Raijman I, Siddique I, Lynch P. Does chemoradiation therapy increase the incidence of complications with self-expanding coated stents in the management of malignant esophageal strictures? Am J Gastroenterol. 1997; 92: 2192–2196.

61. Zhong J, Wu Y, Xu Z, Let al. Treatment of medium and late stage esophageal carcinoma with combined endoscopic metal stenting and radiotherapy. Chin Med J. 2003;116: 24-8.

62. Hunerbein, M, Stroszczynski, C, Moesta, KT, Schlag, PM. Treatment of thoracic anastomotic leaks after esophagectomy with self-expanding plastic stents. Ann Surg 2004; 240:801.

63. Gelbmann, CM, Ratiu, NL, Rath, HC, et al. Use of self-expandable plastic stents for the treatment of esophageal perforations and symptomatic anastomotic leaks. Endoscopy 2004; 36:695.

64. Gevers AM, Macken E, Hiele M, et al. A comparison of laser therapy, plastic stents, and expandable metal stents for palliation of malignant dysphagia in patients without a fistula. Gastrointest Endosc. 1998; 48(4): 383–388.

65. Morgan RA, Denton ER, Watkinson AF: Metal stenting of malign esophageal strictures. Cardiovasc Intervent Radiol 1996; 19: 69.

66. Mayoral W, Fleischer D, Salcedo J, et al. Nonmalignant obstruction is a common problem with metal stents in the treatment of esophageal cancer. Gastrointest Endosc. 2000; 51: 556-9.

67. Yılmaz Ş, Dursun M, Canoruç F. Özofagus Striktürleri Palyasyonunda Stentleme Yönteminin Yeri. Güncel Gastroenteroloji 2005;9:113-119.

68. Conio, M, Repici, A, Battaglia, G, et al. A randomized prospective comparison of self-expandable plastic stents and partially covered self-expandable metal

stents in the palliation of malignant esophageal Dysphagia. Am J Gastroenterol 2007; 102:2667.

69. Tan R, Young A. Palliative care: the role of chemoradiotherapy in maintaining quality of life for advanced esophageal cancer. Am J Hosp Palliative Care 1998;15:29–31.

70. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med 1996;35:462–7.

71. Roth JA, Putnam JB Jr. Surgery for cancer of the esophagus. Semin Oncol 1994;21:453–61.

72. Spiller RC, Misiewicz JJ. Ethanol induced tumour necrosis for palliation of malignant dysphagia. Lancet 1987;2:792.

73. Currazoni A, Bonavina C, Segalin A, Ceriani C, Peracchia A.Endoscopic palliation of oesophageal cancer: results of a prospective comparison of Nd:YAG Lazer and ethanol injection. Eur J Surg 1999;165:351–356.

74. Sargeant IR, Tobias JS, Blackman G, Thorpe S, Glover JR, Bown SG. Radiotherapy enhances Lazer palliation of malignant dysphagia: a randomised study. Gut 1997;40:362–369.

75. Nickers P, Kunkler I, Scalliet P: Modern brachytherapy: Current state and future prospects. Eur J Cancer 1997;33:1747–1751.

76. Homs MY, Eijkenboom WM, Coen VL, et al.: High dose rate brachytherapy for the palliation of malignant dysphagia. Radiother Oncol 2003;66:327–332.

77. Enzinger PC, Ilson DH, Kelsen DP: Chemotherapy in esophageal cancer. Semin Oncol 1999;26:12–20.

78. Petrasch S, Welt A, Reinacher A, et al.: Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. Br J Cancer 1998;78:511–514.

79. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, et al.: Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. Eur J Cancer 1997;33:1216–1220.

80. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al.: Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and

methotrexate in advanced esophagogastric cancer. J Clin Oncol 1997;15:261–267.

81. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al.: Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. J Clin Oncol 2002;20:1996–2004.

82. Sihvo EI, Pentikainen T, Luostarinen ME, et al.: Inoperable adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: A comparative clinical study of laser coagulation versus self-expanding metallic stents with special reference to cost analysis. Eur J Surg Oncol 2002;28:711–715.

83. Verschuur, EM, Kuipers, EJ, Siersema, PD. Esophageal stents for malignant strictures close to the upper esophagealsphincter. Gastrointest Endosc 2007; 66:1082.

84. Knyrim K, Wagner, HJ, Bethge, N, et al. A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. N Engl J Med 1993; 329:1302.

85. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, et al.: Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: Multicentre randomised trial. Lancet 2004;364:1497–1504.

86. Sander R, Hagenmueller F, Sander C, et al.: Laser versus laser plus afterloading with iridium-192 in the palliative treatment of malignant stenosis of the esophagus: A prospective, randomized, and controlled study. Gastrointest Endosc 1991;37:433–440.

87. Spencer GM, Thorpe SM, Blackman GM, et al.: Laser augmented by brachytherapy versus laser alone in the palliation of adenocarcinoma of the oesophagus and cardia: A randomised study. Gut 2002;50:224–227.

88. Alderson D, Wright PD. Lazer recannalisation verses endoscopic intubation in the palliation of malignant dysphagia. Br J Surg 1990;77:1151–1153.

89. Blazeby JM, Alderson D, Winstone K, Steyn R, Hammerlid E, Arraras J, et al . Development of an EORTC questionnaire module to be used in quality of life assessment for patients with oesophageal cancer. The EORTC Quality of Life Study Group. Eur J Cancer 1996;32A:1912-1917

90. Yang HS, Zhang LB, Wang TW, Zhao YS, Liu L. Clinical application of metallic stents in treatment of esophageal carcinoma. World J Gastroenterol 2005;11:451-3.

91. UICC: TNM classification of malignant tumors. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1997.

92. Thorban S, Rosenberg R, Busch R, Roder RJ.Epithelial cells in bone marrow of oesophageal cancer patients: a significant prognostic factor in multivariate analysis.Br J Cancer 2000;83:35–39.

93. Stein HJ, Feith M. Cancer of the esophagus. In: Gospodarowicz M, editor. Prognostic Factors in Cancer. New York: Wiley-Liss Inc., 2001. p. 211–221.

94. Bethge, N, Sommer, A, Vakil, N. Palliation of malignant esophageal obstruction due to intrinsic and extrinsic lesions with expandable metal stents. Am J Gastroenterol 1998; 93:1829.

95. Jacobson, BC, Hirota, W, Baron, TH, et al. The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer. Gastrointest Endosc 2003; 57:817.

96. Rozanes, I, Poyanli, A, Acunas, B. Palliative treatment of inoperable malignant esophageal strictures with metal stents: one center's experience with four different stents. Eur J Radiol 2002; 43:196.

97. Siersema, PD, Hop, WC, van Blankenstein, M, et al. A comparison of 3 types of covered metal stents for the palliation of patients with dysphagia caused by esophagogastric carcinoma: a prospective, randomized study. Gastrointest Endosc 2001; 54:145.

98. Raijman, I, Siddique, I, Ajani, J, Lynch, P. Palliation of malignant dysphagia and fistulae with coated expandable metal stents: experience with 101 patients. Gastrointest Endosc 1998; 48:172.

99. May, A, Hahn, EG. Self-expanding metal stents for palliation of malignant obstruction in the upper gastrointestinal tract. Comparative assessment of three stent types. J clin Gastroenterol 1996; 22:261.

100. Steyerberg, EW, Homs, MY, Stokvis, A, et al. Stent placement or brachytherapy for palliation of dysphagia from esophageal cancer: a prognostic model to guide treatment selection. Gastrointest Endosc 2005; 62:333.

101. Baron, Y. Expandable metal stents for the treatment of cancerous obstruction of the Gastrointestinal tract. N Engl J Med 2001; 344:1681.

102. Baron, TH. Minimizing endoscopic complications: endoluminal stents. Gastrointest Endosc Clin N Am 2007; 17:83.

103. Ramirez, FC, Dennert, B. Esophageal self-expandable metallic stents- results of a national survey. Gastrointest Endosc 1997; 45:360.

104. Lagattolla, NR, Rowe, PH, Anderson, H, Dunk, AA. Restenting malignant oesophageal strictures. Br J Surg 1998; 85:261.

105. Wishingrad, M, Kim, M, Triadafilopoulos, G. Early dysphagia after placement of a self-expanding esophageal stent: severe esophagitis mimicking luminal occlusion. Am J Gastroenterol 1995; 90:1525.

106. Hendra, KP, Saukkonen, JJ. Erosion of the right mainstem bronchus by an esophageal stent. Chest 1996; 110:857.

107. Kinsman, KJ, DeGregorio, BT, Katon, RM, Morrison, K. Prior radiation and chemotherapy increase the risk of life-threatening complications after insertion of metallic stents for esophagogastric malignancy. Gastrointest Endosc 1996; 43:196.

108. Siersema, PD, Hop, WC, Dees, J, Tilanus, HW. Coated self-expanding metal stents versus latex prostheses for esophagogastric cancer with special reference to prior radiation and chemotherapy: a controlled, prospective study. Gastrointest Endosc 1998; 47:113.

109. Sumiyoshi, T, Gotoda, T, Muro, K, Rembacken, B. Morbidity and mortality after self-expandable metallic stent placement in patients with progressive or recurrent esophageal cancer after chemoradiotherapy. Gastrointest Endosc 2003; 57:882.

110. Nishimura, Y, Nagata, K, Katano, S, et al. Severe complications in advanced esophageal cancer treated with radiotherapy after intubation of esophageal stents: a questionnaire survey of the Japanese society for esophageal diseases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56:1327.

111. Lecleire, S, DiFiore, F, BenSoussan, E, et al. Prior chemoradiotehrapy is associated with ahigher life-threatening complication rate after palliative

insertion of metal stents in patients with oesophageal cancer. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23:1693.

112. Siersema PD, Hop WC, van Blankenstein M, et al. A comparison of 3 types of covered metal stents for the palliation of patients with dysphagia caused by esophagogastric carcinoma: a prospective, randomized study. Gastrointest Endosc 2001; 54:145–153.

113. Maroju NK, Anbalagan P, Kate V, Ananthakrishnan N. Improvement in dysphagia and quality of life with self-expanding metallic stents in malignant esophageal strictures. Indian J Gastroenterol 2006;25:62–65.

114. Blazeby JM: Measurement of outcome. Surg Oncol 2001;10:127–133.

115. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al.: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993;85:365–376.

116. Aaronson NK, Muller M, Cohen PD, et al.: Translation, validation, and norming of the Dutch language version of the SF-36 Health Survey in community and chronic disease populations. J Clin Epidemiol 1998;51:1055–1068.

117. Brooks R: EuroQol: The current state of play. Health Policy 1996;37:53–72.

118. Blazeby JM, Conroy T, Hammerlid E, et al.: Clinical and psychometric validation of an EORTC questionnaire module, the EORTC QLQ-OES18, to assess quality of life in patients with oesophageal cancer. Eur J Cancer 2003;39:1384–1394.

119. Wildi SM, Cox MH, Clark LL, et al.: Assessment of health state utilities and quality of life in patients with malignant esophageal Dysphagia. Am J Gastroenterol 2004;99:1044–1049.

120. Homs MY, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, et al.: Quality of life after palliative treatment for oesophageal carcinoma—A prospective comparison between stent placement and single dose brachytherapy. Eur J Cancer 2004;40:1862–1871.

121. O'Hanlon DM, Harkin M, Karat D, et al.: Quality-of-life assessment in patients undergoing treatment for oesophageal carcinoma. Br J Surg 1995;82:1682–1685.

122. Blazeby JM, Farndon JR, Donovan J, et al.: A prospective longitudinal study examining the quality of life of patients with esophageal carcinoma. Cancer 2000;88:1781–1787.

123. Barr H, Krasner N: Prospective quality-of-life analysis after palliative photoablation for the treatment of malignant dysphagia. Cancer 1991;68:1660–1664.

124. Loizou LA, Rampton D, Atkinson M, et al.: A prospective assessment of quality of life after endoscopic intubation and laser therapy for malignant dysphagia. Cancer 1992;70:386–391.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

"İNOPERABL MALİGN ÖZOFAGUS DARLIKLARININ VE ÖZOFAGOTRAKEAL FİSTÜLLERİNİN TEDAVİSİNDE METALİK STENTLERİN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ"

Dr. Mahmut SUBAŞI

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi: 18.08.2003

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi: 15.10.2008

Uzmanlık Sınavı Tarihi: 15.10.2008

Tez Danışmanı	: Doç. Dr. Atilla EROĞLU
Jüri Üyesi	: Doç. Dr. Atilla EROĞLU
Jüri Üyesi	: Prof. Dr. Münacettin CEVİZ
Jüri Üyesi	: Prof. Dr. Mahmut BAŞOĞLU
Jüri Üyesi	: Doç. Dr. Hasan KAYNAR
Jüri Üyesi	: Yrd. Doç. Dr. Atila TÜRKYILMAZ
Anabilim Dalı Başkanı	: Doç. Dr. Atilla EROĞLU

EKİM 2008
ERZURUM