T.C.
Atatürk Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

ÖZOFAGUS HASTALIKLARINDA STENT UYGULAMALARI

Dr. Emre KURAN

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Yener AYDIN

UZMANLIK TEZİ

ERZURUM-2022

ONAY

Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Emre KURAN'a ait **"Özofagus Hastalıklarında Stent Uygulamaları"** isimli bilimsel tez çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.03.2021 tarihi, 2 nolu toplantı ve 37 nolu kararı ile onaylanmıştır.

İÇİNDEKİLER

ONAY i
İÇİNDEKİLER ii
TABLOLARIN DİZİNİ iii
ŞEKİLLERİN DİZİNİ iv
KISALTMALARIN DİZİNİ v
TEŞEKKÜR vii
ÖZET viii
ABSTRACT iix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Özofagus Yapısının Özellikleri 2
2.2. Özofagusun Hastalıkları 5
2.2.1. Özofagus kanseri 6
2.2.2.1 Klinik Bulgular 9
2.2.2.2 Histopatolojik Alttipleri 9
2.2.2.3 Özofagus Bölümleri ve Yayılım Yolları 10
2.2.2.4 Tanı Yöntemleri ve Evreleme 12
2.2.2.5 Tedavi Yaklaşımı 17
2.2.2.6 Palyatif Tedavi Yöntemleri 20
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER 34
4. BULGULAR 36
5. TARTIŞMA 49
6. SONUÇ 58
7. KAYNAKLAR 60

TABLOLARIN DİZİNİ

Tablo 2.1 TNM klasifikasyonu 15
Tablo 2.2 AJCC yedinci kılavuz skuamöz hücreli karsinom TNM evrelemesi 16
Tablo 2.3 AJCC yedinci baskı adenokarsinom evrelemesi 17
Tablo 2.4 Self-ekspandable metalik stentler 26
Tablo 2.5 Stent tiplerinin arasındaki farklar.....30
Tablo 4.1 Stent uygulanan hastaların operasyon öyküleri.....36
Tablo 4.2 Stent takılma endikasyonları.....37
Tablo 4.3 Hastaların demografik özellikleri.....37
Tablo 4.4 Özofagus kanser tanılı hastaların histopatolojik alttipine göre sınıflaması.....38
Tablo 4.5 Hastaların hastaneye başvuru şikayetleri 39
Tablo 4.6 Takita disfaji gradeleme sistemi üzerinden hastaların dağılımı 39
Tablo 4.7 Takılan stentin lokalizasyonu, sayısı ve uygulanan işlem sayısı 40
Tablo 4.8 Stent uygulamasına bağlı komplikasyonlar 41
Tablo 4.9 Hastaların cinsiyet ve yaşa göre sağkalım sonuçları.....43
Tablo 4.10 Cinsiyete göre hayatına devam eden hastaların dağılımı 43
Tablo 4.11 Malignite türü ve sağkalım arasındaki ilişki 44
Tablo 4.12 Malignite türüne göre hayatına devam eden hastaların dağılımı 45
Tablo 4.13 Disfaji şiddetinin sağkalım üzerine etkisi 46
Tablo 4.14 Stentin lokalizasyonunun sağkalım üzerine etkisi 47
Tablo 4.15 Tümör lokalizasyonuna göre hayatına devam eden hastaların dağılımı 47
Tablo 4.16 Stent sayısının sağkalımla ilişkisi 48

ŞEKİLLERİN DİZİNİ

Şekil 2.1 Özofagusun Anatomik Bölümleri.....2
Şekil 2.2 Trakea ve özofagus transkripsiyon faktörleri 3
Şekil 2.3 Özofagusun embriyolojik gelişimi 4
Şekil 2.4 2018 GLOBOCAN kanser insidansı ve mortalitesi.....6
Şekil 2.5 AJCC'ye göre özofagusun anatomik ve kliniksel bölümleri.....11
Şekil 2.6 TNM klasifikasyonu 16
Şekil 2.7 Self-ekspanding metalik stent yapısı 25
Şekil 2.8 Özofajiyal stent çeşitleri 26
Şekil 2.9 Nitri-S DL yapısı 28

KISALTMALARIN DİZİNİ

AC: Adenokarsinom

AJCC: Amerikan Ortak Kanser Komitesi

APC: Argon plazma pıhtılaşması

ASGE: Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği

BT: Bilgisayarlı tomografi

KRT: Kemoradyoterapi

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

EA: Özofagus atrezisi

EGFR: Endotelyal büyüme faktörü reseptörü

EMR: Endoskopik mukozal rezeksiyon

ER: Endoskopik rezeksiyon

ESD: Endoskopik submukozal diseksiyon

HGD: Yüksek grade displazi

HR: Hazard ratio

GİS: Gastrointestinal sistem

GÖB: Gastroözofajiyal bileşke

GÖRH: Gastroözofajiyal reflü hastalığı

MM: Muskularis mukoza

Nd:YAG: Neodimiyum-itriyum-alimünyon-garnet

NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar

PET: Pozitron emisyon tomografisi

RT: Radyoterapi

SCC: Skuamöz hücreli kanser

SEMS: Self-ekspandable metalik stent

SEPS: Self-ekspandable plastic stentler

TÖF: Trakeoözofajiyal fistül

TNM: Tümör, Nodül, Metastaz

TRK: Tirozin kinaz

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VKİ: Vücut kitle indeksi

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini paylaşarak mesleğimi bana sevdiren, her zaman desteğini ve yardımını gördüğüm hocalarım sayın Prof. Dr. Atila EROĞLU'na, sayın Prof. Dr. Yener AYDIN'a, Dr. Öğr. Üyesi Ali Bilal ULAŞ'a ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum Dr. Hilmi KESKİN'e, Dr. Sevdenur KIRIMLI'ya, Dr. Ali Murat ADIGÜZEL'e, Dr. Kadir ÇİNAN'a, Dr. Ahmet AKTOĞAN'a, asistanlığım süresince birlikte çalıştığım hemşire, sekreter ve tüm personel arkadaşlarıma, büyük fedakarlıklarla yetişmemi sağlayan KURAN ailesine, yoğun asistanlık eğitimim süresince desteğini benden esirgemeyen eşime ve çocuklarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Özofagus Hastalıklarında Stent Uygulamaları

Amaç: Bu çalışmada Ocak 2000- Aralık 2020 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda uygulanan özofajiyal stentlerin etkinliğinin restrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Cerrahi etik kurul onayı alındıktan sonra Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2000-2020 yılları arasında göğüs cerrahisi kliniğine başvuran ve özofajiyal stent yerleştirilen hastalar hastane otomasyonu ve hasta dosyaları üzerinden belirlendi. Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Hastaların stent yerleştirilme endikasyonları, özofagusta striktür gelişip gelişmediği, fistül olup olmadığı, malign hastada tümörlerin lokalizasyonları, stentin komplikasyonları sağkalıma etkisi ve tedavide etkinliği değerlendirildi.

Bulgular: Toplamda 288 hastaya 352 stent yerleştirildi ve 402 komplikasyon görüldü. Hastaların 33'ü benign, 255'i ise malign sebeplerden dolayı stent yerleştirildi. 158 hasta sayısı ile erkek cinsiyet fazlaydı. Tüm hastaların ortalama yaşları 63±9 (54-72) idi. Sağkalım süresi 143±70 gündü. Bir hastada meme kanserinin metastatik LAP nedeniyle eksternal bası sonucu ve 2 hastada benign özofagus hastalıkları nedeniyle darlık görüldü. Endikasyonlar; inoperabl özofagus kanseri (237 hasta, % 82.6), meme kanseri metastatik mediastinal LAP (1 hasta, % 0.34), malign özofagorespiratuvar fistül (17 hasta, % 5.9), opere özofagus kanseri anastomoz kaçağı (14 hasta, % 4.8), özofagus perforasyonları (17 hasta, % 5.9) ve benign özofagus darlığı geliştiren sebepler (2 hasta, %0.69) oldu. 31 hastanın 29'unda perforasyon veya fistülün, stent yerleştirilmesiyle kapandığı bulundu. Yaş ilerlemesi ile mortalite riskinde artış olduğu görüldü ($p < 0.001$). Proksimal yerleşimli stentlerin daha kötü prognozlu olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$). Özofagus 1/3 orta yerleşimli stentlerin sağkalımın diğer yerleşim yerlerine göre daha iyi olduğu görüldü. Hastaya uygulanan stent sayısının artması ile mortalite riskinin arttığı görüldü.

Sonuç: Özofagusun benign ve malign hastalıklarında kendiliğinden genişleyebilen metalik stentlerin uygulanması etkili, güvenilir ve hızlı bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Özofagus hastalıkları, stent, endikasyon, komplikasyon, palyasyon.

ABSTRACT

Stent Applications in Esophagus Diseases

Purose: In this study, it was aimed to retrospectively evaluate the efficacy of esophageal stents applied in Atatürk University Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery between January 2000 and December 2020.

Material and Methods: After obtaining the approval of the surgical ethics committee, patients who applied to the thoracic surgery clinic in Erzurum Atatürk University Medical Faculty Hospital between 2000 and 2020 and were accommodated with esophageal stents were determined through hospital automation and patient hospital files. Our study is a retrospective study. The indications for stent placement, the development of esophageal strictures, fistula, localization of tumors in the malignant patients, the effects of stent complications on survival and efficacy in treatment were evaluated.

Results: In total, 352 stents were placed in 288 patients and 402 complications were observed. Stents were placed in 33 of the patients due to benign and 255 of them for malignant reasons. With 158 patients, male gender was more than female gender. The mean age of all patients was 63±9 (54-72). Survival was 143±70 days. Stenosis was observed in one patient as a result of external compression due to metastatic LAP from breast cancer and in 2 patients due to benign esophageal diseases. Indications; inoperable esophageal cancer (237 patients, 82.6%), breast cancer metastatic mediastinal LAP (1 patient, 0.34%), malignant esophagorespiratory fistula (17 patients, 5.9%), operated esophageal cancer anastomotic leak (14 patients, 4.8%), esophageal perforations (17 patients, 5.9%) and the causes that developed esophageal stricture to begin (2 patients, 0.69%). The perforation or fistula was found to be closed with stent placement in 29 of 31 patients. Mortality with advancing age at risk increase is observed ($p < 0.001$). It was observed that proximal stents had a worse prognosis, but it was not statistically significant ($p>0.05$). It was found that the progression and survival of medial located stents were better than other localized stents. It was observed that the mortality risk increased with the increase in the number of stents applied to a single patient.

Conclusion: The application of self-expandable metallic stents is an effective, safe and rapid treatment method in benign and malignant diseases of the esophagus.

Keywords: Esophageal diseases, stent, indication, complication, palliation.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Özofagus kanseri dünyada kanser ilişkili ölümlerin en sık altıncı sebebidir. Son 30 yılda GÖRH ve obezite epidemisine bağlı olarak özofagus kanserinde sürekli artış olmuştur (1). Özofagus kanseri erken dönemde lenfovasküler kanalları infiltre etme ve lümen içine büyüme eğilimindedir ve bu durum erken tanıyı zorlaştırır. Aslında şikayeti olan hastaların %50 kadarında hastalığın derecesi cerrahi müdahale sınırlarını aşmıştır. Dahası hastalar genellikle bir dereceye kadar lümen darlığı ve dolayısıyla yutma güçlüğü çektiklerinde tıbbi yardım ararlar (2).

Özofagus kanseri obstrüksiyonuna bağlı disfajinin hafifletilmesi ihtiyacı özofagus stentlerinin geliştirilmesine sebep olmuştur. Stentler obstüksiyona sebep olan anrezektabl özofagus kanserleri için en iyi palyasyon olarak kabul edilir. Malign özofagus striktürleri tedavi etmek için lümen içi protezin ilk tanımlanması 120 yıl öncesine dayansa da laparotomi esnasında malign bir striktürün tedavisi için plastik bir tüpün kullanılması 1959'da tanımlanmıştır (3).

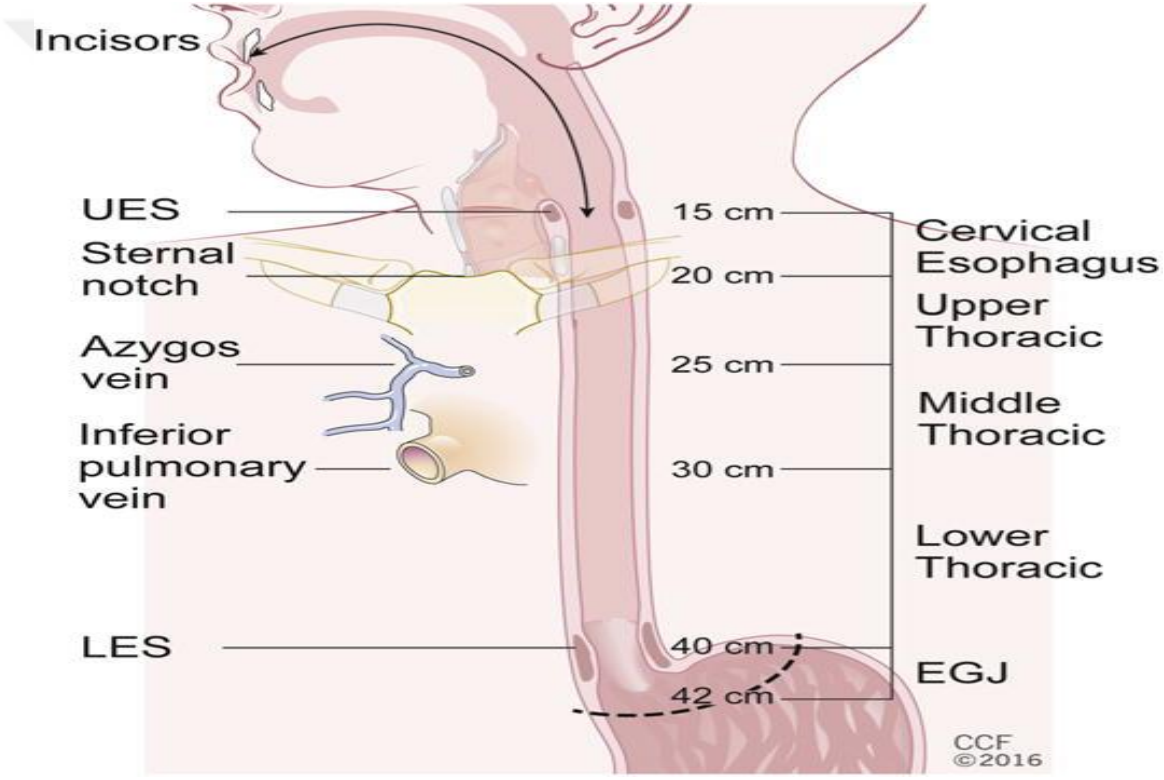
20. Yüzyılın ikinci yarısında teknoloji ve endoskopideki gelişmeler hekimlere endolüminal hastalığı daha iyi teşhis ve tedavi imkanı tanımıştır. Endolüminal stentler gastrointestinal ve hepatobilier sistemin her bir parçası için tanıtılmıştır. Teknoloji geliştikçe yeni ve daha çeşitli stentler pazara sunulmuştur. Özofajiyal stentler daha kolay yerleştirildikçe ve popüler oldukça stent uygulama endikasyonları da belirgin şekilde artmıştır(4).

Yaptığımız bu çalışma ile retrospektif olarak hastaların stent yerleştirme endikasyonları, özofagusta striktür gelişip gelişmediği, fistül olup olmadığı, malign hastada tümörün lokalizasyonu, stentin komplikasyonları, sağkalıma etkisi ve tedavide etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Özofagus Yapısının Özellikleri

Özofagus, eski yunancada taşımak anlamına gelen “oisein” ve yemek anlamına gelen “phagein” kelimelerinin birleşmesinden türetilmiştir. Özofagus, krikoid kıkırdaktan başlayıp, posterior mediastende toraks içinden geçen ve diyafragmanın birkaç cm altında mide ile birleşim noktası olan gastroözofajiyal bileşkeye (GÖB) kadar uzanan, yakaşık 23-25 cm’lik membranöz kas tüptür (5).

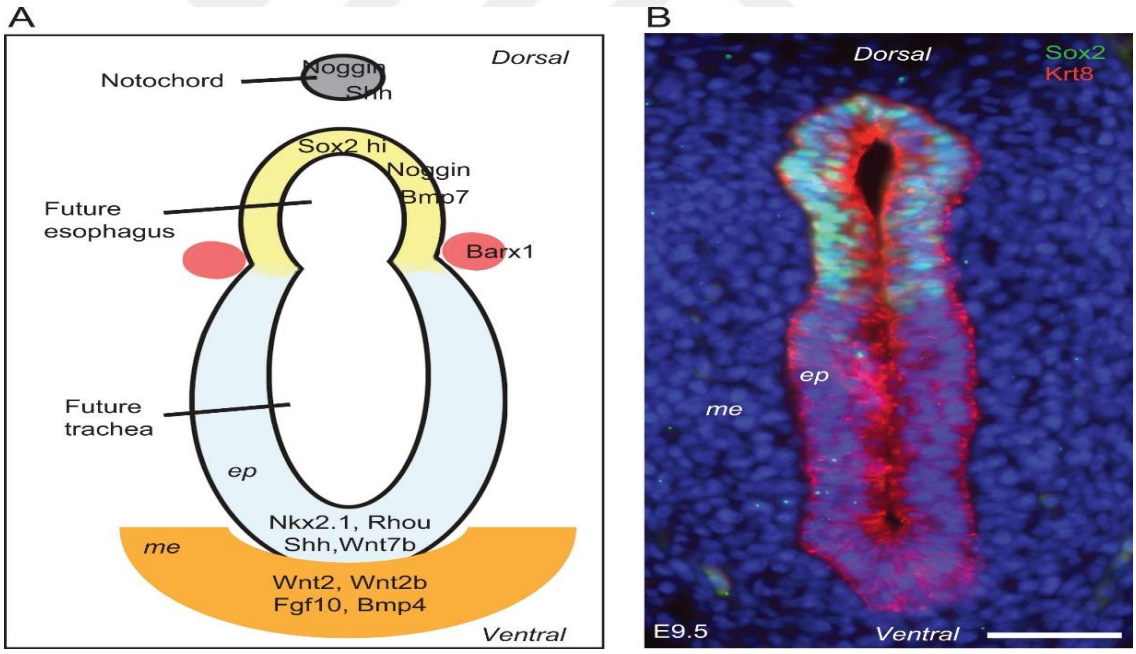


Şekil 2.1 Özofagusun Anatomik Bölümleri

Memeli emriyosunda, ön bağırsağın gelişimi sürecinde hem epitelyal endodermal tabakadaki hem de mezodermal tabakadaki değişiklikler sonucu trakea, akciğer ve özofagus yapıları ortak kökenden oluşmaktadır. Bu morfogenetik süreç içersinde sırasıyla endoderm tabakasından orta hat notokord hücrelerinin ekstrüzyonu, endoderm tabakasının ön bağırsak tüpüne katlandığı ve bunları takiben bu katlanma sonucu ön bağırsak tüpünden trakea, akciğer ve özofagus yapılarının ortaya çıktığı görülmüştür.

Memeli embriyosunda, özofagusun diğer yapılardan ayrılması, yaklaşık olarak 4-6. haftalarda gerçekleştiği tespit edilmiştir. Özofagusun epitel yapısı, ayrılma gerçekleşmeden önce kolumnar epitel iken; ayrılma gerçekleştikten sonra çok katlı skuamöz epitel olarak dönüşmüştür. Hem epitel yapısının değişmesi hem de trakea yapısından ayrılması özofagusun gelişim sürecindeki ana iki temel olay olduğu görülmüştür (5).

Özofagus ve trakea gebeliğin dördüncü haftasından önce, ön bağırsağın anterior yüzeyinde ortak bir tüp halinde gelişmeye devam ettiği bilinmektedir. Bu tüp içerisinde gelişen lateral çıkıntılar, proksimalde birleşerek trakeaözofajiyal septum oluşturmaktadır. Septum sayesinde trakea ve özofagus yapıları birbirinden ayrılarak ventralde trakeayı, dorsalde ise özofagusun gelişmesine neden olmaktadır. Bu ayrılma, olması gerektiği gibi gerçekleşmemesi durumunda trakeoözofajiyal fistül, özofagus atrezisi gibi hastalıklar ortaya çıkmaktadır (6).



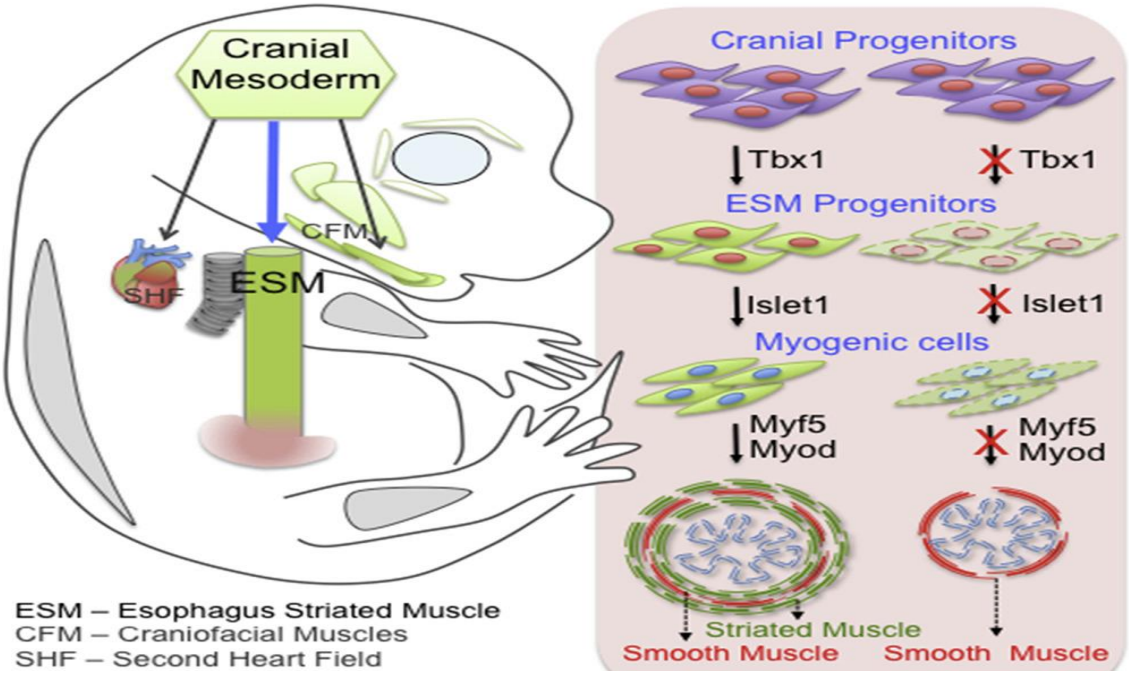
Şekil 2.2 Trakea ve özofagus transkripsiyon faktörleri

Trakeanın özofagustan ayrılma aşamasında bazı transkripsiyonel faktörler ve sinyal yollarının etkisinin olduğu görülmüştür. Özellikle Sox2 ekspresyonundan sorumlu olan dorsal ön bağırsak endodermi, özofagus oluşumunda etkili iken, Nkx2.1 ekspresyonunu sağlayan ventral ön bağırsal endodermi trakea oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir. Nkx2.1 eksikliğinde trakeal agenezisi, Sox2 eksikliğinde özofajiyal atrezi (EA) ya da

trakeaözofajiyal fistül (TÖF) gibi hastalıkların ortaya çıktığı yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (7).

Gebeliğin 4-6. haftasına kadar özofagus epiteli, yalancı çok katlı kolumnar epitel olarak görülse de 8. haftadan itibaren değişime uğramaya başlar. Gebeliğin dördüncü ayında ise epiteli non-keratinize çok katlı skuamöz epitel olarak değişime uğramıştır. Geride kalan kolumnar epitelin parçacıkları submukozal bezleri oluşturmak için büyümeye devam eder. Farklılaşan mezenkimal hücreleri; kan damarları ve sinir lifleri boyunca uzanan muskularis mukozaya (MM) dönüştüğü bulunmuştur (8).

Özofagusun metabolik, endokrin veya sindirim fonksiyonu olmamakla birlikte tek görevi mideye katı veya sıvı gıdaların taşınması olarak bilinmektedir. Bu fonksiyonuna göre özelleşmiş olan non-keratinize skuamöz epitel yapısının, mekanik ve kimyasal temaslara karşı dayanaklı bir formda olduğu görülmüştür. Bu katman içersinde yer alan stratum korneum, en yüzeyel olan ve en kalın tabakadır. Hemen altından bulununan stratum spinosum ise belirli dezmozomlara sahiptir. En sonda ise stratum bazalis katmanı bulunur ve yaralanmayı takiben yüzeyel epitel hücrelerinin dönüşümünden görevli katmandır (9).



Şekil 2.3 Özofagusun embriyolojik gelişimi

Özofagusun diğer iki yapıdan ayrılma süreci başladıktan sonra dokuya özel bazı farklılaşmalar başlamaktadır. Ön bağırsağın mezodermal tabakası özofagusun çizgili ve düz kas yapılarının oluşmasını sağlamaktadır. Rostral-kaudal yerleşimli olan kas grubunda kranial bölümün üçte birini çizgili kaslar; kaudal bölümünün üçte birlik kısmını ise düz kaslar oluşturmaktadır. Orta üçte birlik bölümü ise hem çizgili kas grubundan hem de düz kas grubundan meydana gelmektedir. Bu çizgili-düz kas sınırı oluşturmada görevli sinyal molekülü, hücre yüzey resptörü, Cdo olarak tarif edilmiştir. Özofagus üzerine yapılan çalışmalardan birinde, çizgili kasların, düz kasların farklılaşması neticesinde ortaya çıktığı düşünülmüştür (10).

Özofagasun innervasyonu kas hücrelerinin gelişmesine benzer bir şekilde 4. haftada başlayıp doğumdan sonrasına kadar devam etmektedir. İnnervasyonunu; parasempatik sistemden gelen vagus siniri, servikal ve paravertebral zincirlerden gelen sempatik sinir lifleri oluşturmaktadır. Auerbach's myenterik pleksus ve Meissner submukozal pleksus intrinsik sinir ağını oluşturmaktadır (11).

2.2. Özofagusun Hastalıkları

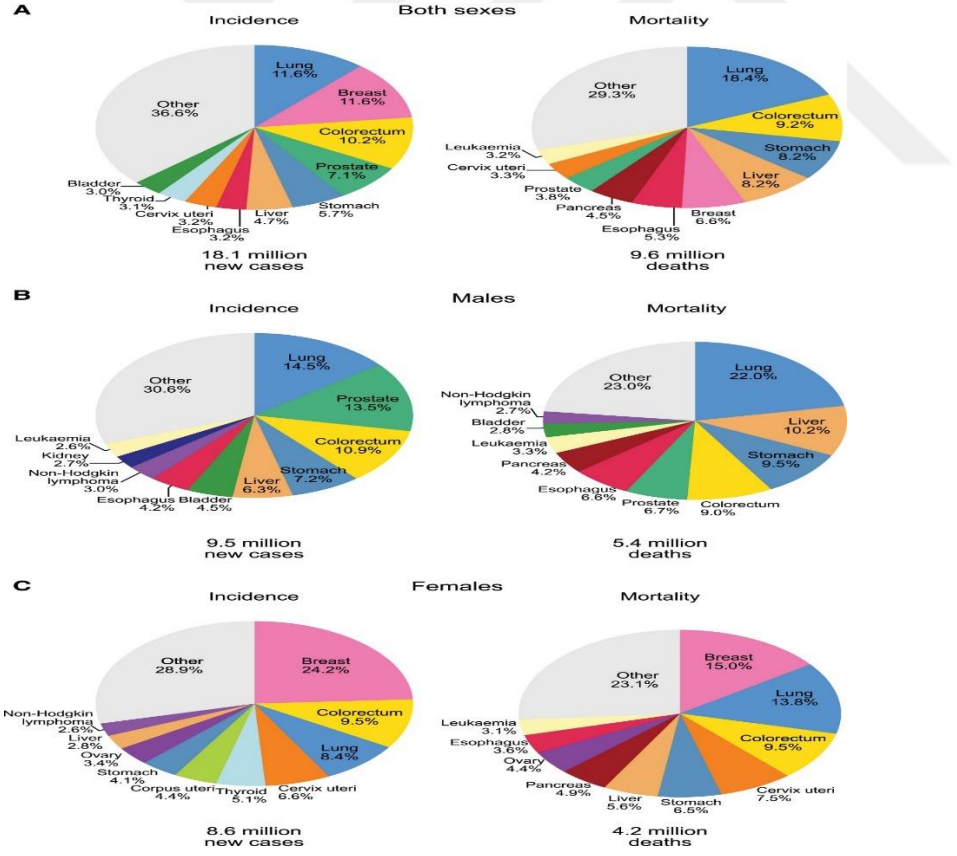
Özofagusun hastalıkları epitelyal, non-epitelyal ve tümör benzeri lezyonlar olarak üç grupta sınıflandırılmıştır. Benign hastalıkları altta yatan patolojik özellikler bakımından ve klinik seyir açısından çok çeşitli etyolojilerden oluşmaktadır. Endoskopik girişimlerin giderek artması, radyolojik görüntülemelerde gelişen teknolojilerin kullanılması ve insanların hastalıklar hakkında artan farkındalıkları, benign lezyonların tespitinde önemli yer tuttuğu anlaşılmıştır (12). Malign hastalıklarla karşılaştırıldığında benign lezyonlar çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte, insidental olarak tespit edildiği görülmüştür. Benign özofagus tümörleri ≤ % 0.5 prevelansla nadir görülmekle birlikte, iyi huylu özofagus tümörleri neoplazmaların % 20'sini oluşturduğu bulunmuştur (13).

Özofagusun maligniteleri ise son on yılda artış göstererek, günümüzde en ölümcül malignitelerden biri olmuştur. Kanser tedavisindeki gelişmelere ragmen, özofagus kanseri hastalarının beş yıllık sağkalım oranları, yaklaşık % 10 kadardır. Özofajektomi geçirmiş hastalara bakıldığında sağ kalım oranları yaklaşık % 15 - 40 oranlarında olsa

bile halen zayıf kaldığı görülmüştür. Bunların sebepleri araştırıldığında, kanserin ileri evrelerine kadar asemptomatik seyretmesi, erken tanı ve tedavi uygulanamaması bir sebep olarak gösterilmiştir. Yenilikçi tedavi neticesinde kanser hastalarına erken tedavi prosedürü olarak radyoterapi ya da kemoterapinin seçildiği durumlarda, yenilikçi tedavinin başarısızlığı sonucu cerrahi gecikme doğurdukları için, bu başarısız yenilikçi tedavi yöntemlerinin de sağkalım üzerinde olumsuz etkiler ortaya çıkardığı görülmüştür (14).

2.2.1. Özofagus kanseri

Özofagus kanserleri, dünya genelinde son on yılda, yaklaşık olarak 6 kat artış göstermiştir. Bu hastalığa yakalanan hastaların sağ kalım oranları, geç dönemde tespit edilenlerde, yaklaşık % 10 iken, özofajektomi uygulananlarda bu oran % 15 - 40 arasında değiştiği görülmüştür (14).



Şekil 2.4 2018 GLOBOCAN kanser insidansı ve mortalitesi

GLOBOCAN kanser insidansı ve mortalitesi A-her iki cinsiyet için B-erkek cinsiyeti için C-kadın cinsiyet için

Globocan kanser araştırmalarının 2018 verilerine göre, özofagus kanser insidansı her iki cinsiyet için yedinci sırada yer alırken; mortalite açısından altıncı sırada yer aldığı yayınlanmıştır. Erkek cinsiyetlerin kansere bağlı ölüm sebepleri içerisinde ise özofagus kanserinin altıncı sırada; kadınlarda ise dokuzuncu sırada olduğu görülmüştür (15).

Özofagus malignitelerinin histopatolojik tiplerine göre yapılan araştırmalarda, kanser gelişmesinde hastaların yaşadığı çevreden genetiğe kadar çok çeşitli etkenler sebep olarak gösterilmiştir. Özellikle iki önemli histopatolojik alt tipi olan skuamöz hücreli karsinom (SCC) ile adenokarsinom (AC) insidansının coğrafik konuma göre değişiklikler gösterdiği bulunmuştur. Dünya geneline bakıldığında son kırk yılda SCC insidansı giderek azalma eğilimi gösterirken, AC insidansı hızlı bir şekilde artış gösterdiği tespit edilmiştir. SCC'nin Doğu Asya, Doğu ve Güney Afrika ve Güney Avrupa'da; AC'nin ise Kuzey Amerika ve diğer Avrupa ülkelerinde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (14). Japonya ülkesinde 2018 yılında yapılan bir çalışmada ise SCC'nin sık görüldüğü ama son yıllarda AC insidansında da anormal artışların olduğu tespit edilmiştir (16).

Yaşa bağlı kanser insidansı hakkında yapılan araştırmalarda 50 yaşından sonra AC riskinde artışın olduğu, fakat bu artışın elli yaşından sonra yaşla birlikte riskin artmadığı tespit edilmiştir (17).

Beyaz tenli ırklarda AC gelişme riskinin siyah tenli ırklara göre 3 - 4 kat fazla olduğu görülmüştür (18). Cinsiyete göre risk sınıflamasının yapıldığı başka bir çalışmada, Barret özofagusu gelişme insidansının erkeklerde 2 kat, bununla birlikte AC'ye ilerleme durumunun erkeklerde 38 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (19). SCC ile yapılan başka bir çalışmada ten rengi ne olursa olsun, erkek cinsiyette daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Siyah tenli erkeklerin % 87'sine, beyaz tenli erkeklerin ise %45 'ine SCC tanısının konmasının tütün, alkol gibi yaşam tarzlarındaki farklılıklardan dolayı ortaya çıktığı bulunmuştur (20).

Sigaranın özofagus kanseri insidansıyla ilişkili yapılan çalışmalarda, AC gelişme riskini artırtığı görülmüştür. Sigara içen erkeklerle sigara içen kadınların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, hem sigaranın hem de erkek cinsiyetinin riski daha fazla artırdığı bulunmuştur. Sigarayı bırakmasına rağmen geçmişte sigara öyküsü bulunan insanlarda

bu riskin içmeyenlere göre daha fazla olduğu ortaya çıkarılmıştır (21).

Alkol tüketimiyle asetaldehit metabolitinin çıkması sonucu DNA genlerinde değişikliklere yol açtığı, bu nedenle SCC gelişmesinde bir risk faktörü olduğu, 2010 yılında yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Bu metabolitin, AC için predispozan bir faktör olmadığı başka bir çalışma ile doğrulanmıştır (21).

Gastroözofajiyal reflü (GÖRH) hastalığı öyküsü bulunan hastalarda Barret özofagusu ve AC gelişme riskinin arttığı bulunmuştur (22). Omega-3 yağ asitleri, doymamış yağlar, meyve ve sebze tüketiminin hem Barret özofagus gelişimini, hem de AC gelişimini azalttığı ve bununla birlikte bahsedilen hastalıkların gelişmemesi için koruyucu bir diyet olduğu belirtilmiştir (23).

Özellikle abdominal yağlanmanın fazla olduğu obezitenin, AC gelişmesi bakımından risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Vücut kitle indeksinin (VKİ) > 25 olması, AC riskini artırırken; VKİ'deki her artışın AC oluşma insidansıyla korole olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık VKİ'ndeki artışların SCC gelişmesini azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Yapılan çalışmaların birinde VKİ 25 – 29,9 aralığında olduğu zaman, SCC insidansı % 0.67 iken; VKİ ≥ 30 olanlarda bu insidans % 0.47 oranlarında olduğu görülmüştür (24).

Genetik çalışmalardaki ilerleyişle birlikte, özofagus kanser şüphesi ya da özofagus kanser tanısı konulan hastalarda gerçekleşen mutasyonların araştırıldığı bir çalışmada, SCC'de genomik değişiklikler tespit edilmiştir. Yaklaşık % 83 kadarında somatik mutasyon olduğu tespit edilmiştir. SCC'li hastaların yaklaşık % 2 - 10 kadarında, hücre döngüsünü kontrol eden (p53, CDKN2A, Rb1, NFE2L2, CHEK1-2) veya farklılaşmasını denetleyen (NOTCH1-3) genlerde mutasyonların olduğu bulunmuştur (25). AC'li hastalarda, yüksek oranlarda Rb fosforile olduğu görülmüştür. Ayrıca AC'lerin, lenfatik ve hematojen yayılımı ile bağlantılı olduğu düşünülen BTG3 gen ekspresyonun, önemli oranlarda azaldığı ve bu nedenle lenfojen ve hematojen yayılımının daha kolay oluştuğu ve tümör evrelemesinde etkili olduğu görülmüştür (25).

SCC'li hastalarında yapılan başka bir genetik çalışmada ise yaklaşık % 59 - 76 kadarında, epidermal büyüme faktörü reseptörlerinde (EGFR), tirozin kinaz

reseptörlerinde (TRK) ve RAS sinyal yollarında mutasyonların olduğu bulunmuştur. Anjiogenez ve karsinogenez için önemli bir biyokimyasal belirteç olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), AC'li hastaların yaklaşık % 75'inde mutasyona uğrayarak daha fazla eksprese edildiği görülmüştür (25).

2.2.2.1 Klinik Bulgular

Erken evrelerde çoğunlukla asemptomatik olan özofagus kanserlerinin ileri evrelerinde en sık görülen semptomu % 74 sıklıkla ilerleyici disfaji şikayetleridir. Öncelikle katı gıdalara karşı disfaji şikayeti olan hastaların, kanserin daha da ilerlemesi halinde sıvı gıdaları bile yutamadıklarını tarifledikleri görülmüştür (26).

İkinci en sık görülen semptom ise % 70 oranında, 3-6 ay arasında, bilinçli bir şekilde olmayan, > % 10'dan fazla kilo kaybının olduğu tespit edilmiştir. Bunun sebebi hem kanserin katabolik etkisine hem de mekanik obstrüksiyona bağlı geliştiği düşünülmektedir. Çoğunlukla klinik semptom olarak disfaji ile birlikte kilo kaybının olması sık görülen prezentasyon olmuştur (26).

Bunların dışında odinofaji, akut başlangıçlı hazımsızlık, epigastrik-retrosternal ağrı da görülmektedir. Daha nadir olarak görülen servikal adenopati, hematemez, hemoptizi, regürjitasyon, kusma, aspirasyon pnömonisi ve tekrarlayan ses kısıklığı gibi şikayetler de görülmüştür (26).

2.2.2.2 Histopatolojik Alttipleri

Özofagus kanserinin en sık görülen alt tipleri; skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve adenokarsinom (AC) olmuştur. SCC, dünya genelinde özofagus kanserlerinin yaklaşık % 95'inden fazlasını oluşturmaktadır. İkinci sıklıkta adenokarsinom bulunmaktadır (27).

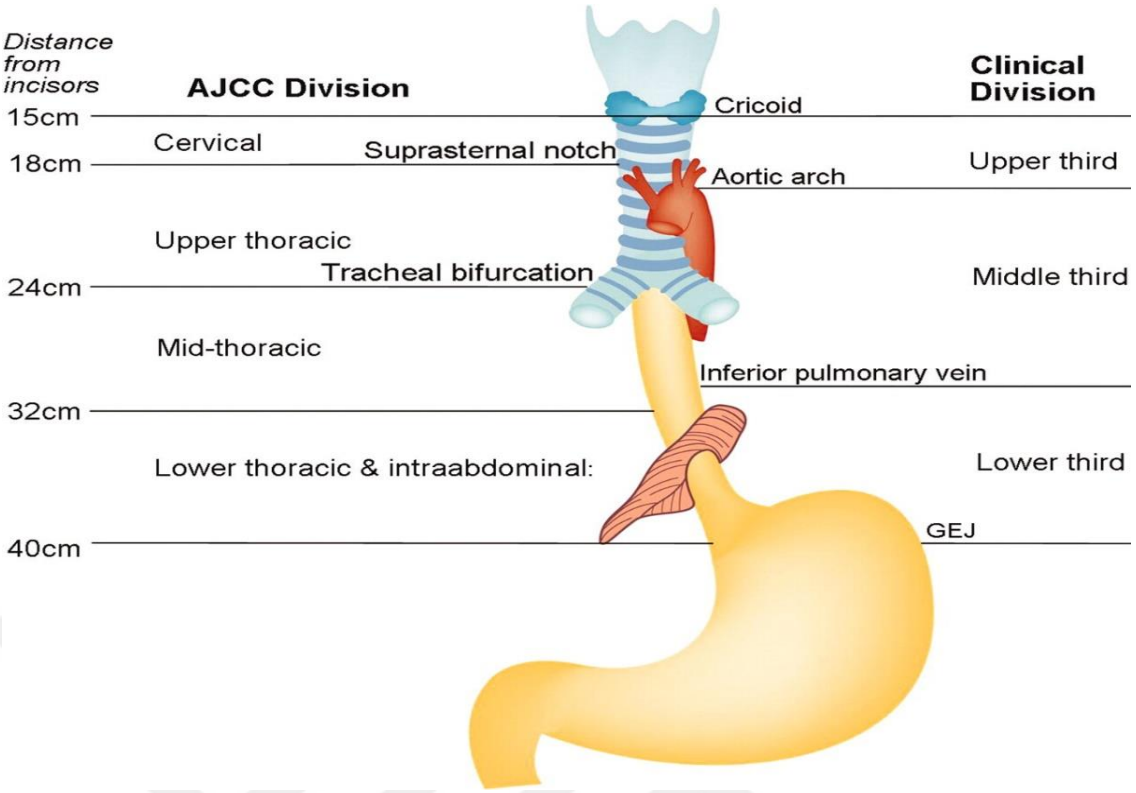
Skuamöz hücreli kanserler; displazi ve in situ malign değişimlere ilerleyen, inflamatuar değişiklikler geçiren skuamöz epitelden tanımlanmıştır. Adenokarsinomlar ise distal özofagusta görülen, çoğunlukla Barret özofagus zemininde gelişen kolumnar-çizgili metaplastik epitel zemininden gelişmektedir (28).

Histopatolojik alt tiplerinden sarkomlar ve küçük hücreli karsinomlar % 1-2 görülme oranıyla nadir görülen özofagus neoplazmları olduğu belirtilmiştir. Değişik oranlarda karsinamotöz ve sarkomatöz karışımıyla nadir rastlanılan sarkom benzeri sarkomatoid karsinom alt tipinde, kemik oluşum alanlarıyla birlikte plemorfik skuamöz hücrelerin olduğu gösterilmiştir (29).

Adenoskuamöz karsinom ise mukoepidermoid karsinomla karışan fakat prognozu daha kötü olan, birbirinin içine geçmiş adenokarsinom ve skuamöz karsinom karışımından oluşmaktadır.

2.2.2.3 Özofagus Bölümleri ve Yayılım Yolları

Özofagus, Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından, neoplazmlarının evrelemesinin doğru yapılması için dört bölgeye ayırmıştır. Bunlar servikal bölge, üst torasik bölge, mid torasik bölge ve alt torasik bölge şeklinde olmuştur (Şekil 2.1). Servikal bölgenin tanımı; kirikoid kıkırdak alt sınırdından başlayıp suprasternal çentiğe kadar ya da kesici dişlerden itibaren 18 cm uzaklıkta torasik girişe kadar olan kısım olarak tarif edilmiştir. Üst torasik bölge; torasik bölgeden başlayıp trakea bufirkasyon başlangıcına kadar ya da kesici dişlerden yaklaşık 24 cm ilerisinde kalan kısım olarak belirtilmiştir. Mid torasik bölge; trakea bifurkasyonundan başlayıp özofagogastrik bileşkenin proksimalinde sonlanan kısım olarak tanımlanmıştır. Bu bölge ise kesici dişlerden yaklaşık olarak 32 cm ilerisi olarak belirtilmiştir. Alt torasik bölge ise; yaklaşık olarak 8 cm'lik distal özofagus bölgesi olarak belirtilmiştir. Bu bölüm içerisinde hem özofagusun intraabdominal kısmı hem de gastroözofajiyal bileşke bulunmaktadır. Neoplazmlara tedavi yaklaşımı AJCC tarafından belirtilen bu bölgelere göre şekillenmektedir (30).



Şekil 2.5 AJCC'ye göre özofagusun anatomik ve kliniksel bölümleri

Radyolog ve cerrahi ekiplerin klinik yaklaşımlarına göre ise özofagus Şekil 2.5'de gösterildiği gibi 3 ana bölüme ayrılmıştır. Krikofaringeal eklemden aortik arkusun üst kısmına kadar olan üst 1/3'lük kısım, arkus aortadan alt pulmoner vene kadar olan orta 1/3'lük kısım ve son olarak da alt pulmoner venden gastroözofajiyal bileşkeye kadar olan alt 1/3'lük kısım olarak belirtilmiştir (30).

Özofagus dokusunun dış yapısında seroza bulunmadığı için komşu organ ve dokulara kolayca direkt yayılım sergileyebildiği gösterilmiştir. Mediyastende bulunan trakea, bronşlar, tiroid bezleri, karaciğer, aorta, perikard, diyaframa yayılabildiği bildirilmiştir. Buna bağlı olarak trakeobronşial fistül, trakeoözofajiyal veya bronkoözofajiyal fistül oluşabilmektedir (31).

Özofagusun lenfatik drenajı; üst 2/3'lük kısmının sefale doğru, geri kalan kısmının kaudele doğru olan karmaşık bir sistem olduğu bilinse de sonuçta tüm lenfatik sistemin birbiriyle bağlantılı olduğu bulunmuştur. Alt torasik bölgeden kaynaklanan lenfatik yayılımının batına metastaz yapma ihtimali yüksek olsa bile, özofagus kanseri kökenli lenfatik yayılımının metastaz mı ya da primer tümöre mi bağlı olduğu net olarak anlaşılamamıştır (32).

Hematojen yayılım sıklığına göre ise karaciğere, akciğere, kemiklere, adrenal bezlere, böbreğe ve beyine olduğu görülmüştür (33).

2.2.2.4 Tanı Yöntemleri ve Evreleme

Özofagus kanseriyle ilişkin veriler 1990 yılından beri toplanmasıyla ve insan deneklerinin az olması nedeniyle özofagus kanserinin tedavi öncesi teşhis ve uygun tedavi protokollerinin belirlenmesi Göğüs Cerrahi Derneğinin ve diğer ulusal kanser derneklerinin ortak bir karar almasına neden olmuştur (34). Teşhis amacıyla ulaşılan veriler pubmed aracılığıyla tespit edilmiş olmakla birlikte, alınan kararlar neticesinde kılavuz oluşturulmuştur. Belirlenen kılavuz doğrultusunda çıkan öneriler, özofagus hastalığı şüphesi uyandıran hastalara uygulanması gereken mutlak karar değil, hastalığın kliniğinin özelliğine göre önerilebilir kararlar olduğu vurgulanmıştır. Bu nedenle öneriler, hastaların faydası ve zararına göre sınıf I, sınıf IIA, sınıf IIB, sınıf III ve sınıf IV olarak gruplandırılmıştır.

Buna göre;

Sınıf I: Hastaya faydasının zararından çok fazla olacağı ve tedavinin uygulanabilir olduğunu kapsayan önerileri kapsamaktadır.

Sınıf IIA: Uygulanmak istenilen tedavinin makul olduğu ve faydasının olabileceği düşünülen önerileri kapsamaktadır.

Sınıf IIB: Faydasının olabileceği düşünülen önerilerin, uygulama noktasında düşünülebilir olduğu önerileri kapsamaktadır.

Sınıf III: Uygulanmak istenilen tedavinin hastada herhangi bir fayda sağlamayacağı düşünülen öneriler kapsamaktadır.

Sınıf IV: Uygulanmak istenilen tedavinin hastalara zararlı olabileceği düşünülen önerileri kapsamaktadır.

Öneriler doğrultusunda yapılan araştırmalar neticesinde kanıtlar oluşturularak;

Kanıt düzeyi A: Çok fazla popülasyonun değerlendirildiği, çoklu randomize klinik çalışmalardan ya da metaanalizlerden elde edilen kanıtlar,

Kanıt düzeyi B: Sınırlı popülasyonun değerlendirildiği, randomize olan çalışmalardan veya randomize olmayan çalışmalardan elde edilen kanıtlar,

Kanıt düzeyi C: Az sayıda popülasyonun değerlendirilmesi ile elde edilen fakat uygulanabilirliği, uzman fikir birliği içerisinde sunulan kanıtlar olarak kategorize edilmiştir.

Özofagus kanseri kliniğinin, semptomlar gelişene kadar asemptomatik olarak devam etmesi ve bu süre içerisinde kanserin ilerlemesi nedeniyle, progresif ilerleyen disfaji tarifleyen ve 40 yaş üstündeki tüm hastalara, tanı ve tedavinin şekillenmesi amacıyla, biyopsi ile fleksible endoskopinin yapılması kanıt düzeyi B-sınıf I güçlü birincil öneri olarak belirtilmiştir (35).

Baryumlu grafilerin çekilmesi ile tümörün yerinin, özofagusta oluşturduğu darlık derecesinin, mukozal düzensizliklerin hakkında bilgi vermesine rağmen bu değerlendirmenin endoskopi ile daha doğru bir şekilde olabileceği görüşü nedeniyle, baryumlu grafiler yerine endoskopik görüntüleme yöntemlerinin tercih edilmesi önerilmektedir. Baryumlu grafilerin daha çok trakeoözofajiyal ya da bronkoözofajiyal fistül süphesi olan hastalarda kullanılmasının daha doğru tanı aracı olabileceği savunulmuştur. Standart endoskopi yöntemiyle 6 veya daha fazla biyopsi örneğinin alınmasının tanı değerini % 100'e yaklaştırdığı görülmüştür (36). Ciddi özofagus darlığına neden olan malignite şüphesi ve nekrotik veya fibrotik lezyonların olduğu durumlarda fırça sitoloji örnekleme yönteminin kullanılması önerilmektedir. Hem biyopsi yönteminin hem de fırça sitoloji örnekleme yönteminin yetersiz kaldığı süpheli durumlarında, endoskopik ultrasonografi kullanımının tercih edilmesi vurgulanmaktadır (37).

Endoskopik biyopsi ya da fırça sitoloji örnekleri ile özofajiyal kanser olduğu anlaşılan hastaların laboratuvar çalışmaları da tedavi planlamasında faydalı olabileceği belirtilmiştir. Serozası olmayan özofagusun, tanı anında ileri evre metastaz yapmış olabileceği, bu sebeple karaciğer ve kemik metastazı açısından hepatik transaminazlar ve alkalen fosfataz düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. Cerrahi operasyon öncesi, radyoterapi ya da kemoterapi uygulanacak hastalarda tam kan sayımının yapılması önerilmektedir (38).

Evreleme açısından bir diğer önemli radyografi görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) olduğu belirtilmiştir. Lokal-

bölgesel yayılım gösteren özofajiyal kanserlerin evrelemesinde BT'nin PET'e üstünlüğü gösterilmiştir. Mediastinal tutulumu olan, komşu organlara yayılım gösteren, akciğer parankimine ya da karaciğere metastaz yapmış olan kanserlerde kontrastlı ya da kontrastsız BT çekilmesi gerekmektedir. PET ise uzak metastatik yayılımı olan durumlarda, BT'ye üstünlüğü gösterilmiştir (39).

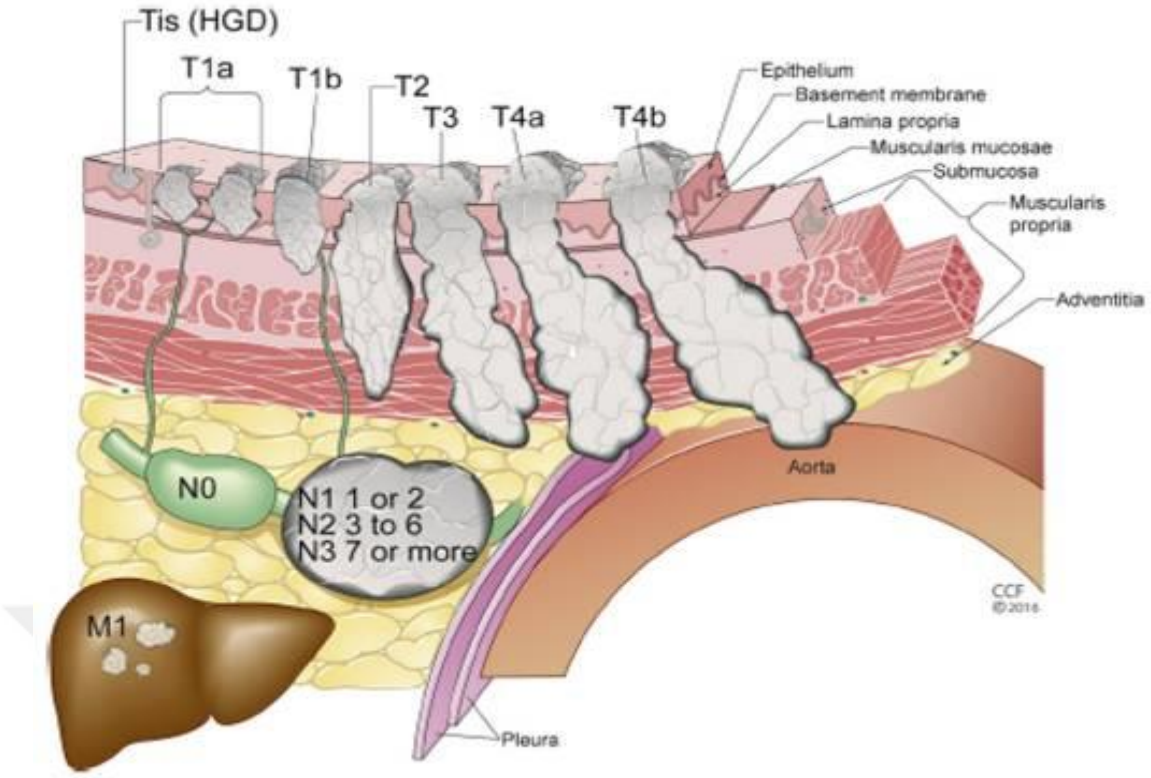
Erken evre özofagus kanseri düşünülen, uzak organ metastazlarının olmadığı, hem prognostik bilgi açısından hem de tedavi planlama açısından tümör invazyon derinliğini ve lenf nodu tutulumu hakkında endoskopik ultrasonografinin faydalı olabileceği düşünülmektedir (40).

Kanser evrelemesinde kullanılan AJCC'nin yedinci baskı kılavuzunda, evreleme sistemini detaylandırarak prognozla ilişkisini ortaya koymaya çalışan anatomik olmayan belirteçler kullanılmıştır (41). Güncellenen ve 2016 yılında yayınlanan 8. baskı kılavuzda ise anatomik belirteçlerle birlikte çağdaş tıp gereksinimi dahilinde kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımını ön plana çıkararak, biyolojik ve moleküler belirteçlerin kullanılması esas alınmak istenilmiştir. Sekizinci baskı kılavuz tam olarak hazırlanmış olmadığı için günümüzde özofagus kanserinde tümör, lenf nodu ve metastaz ile ilgili yaklaşım yedinci baskı kılavuza göre olmaktadır (42). Bu kılavuzda değiştirilenler;

- Lenf nodu dağılımını kategorize ederek nodal yükün hesaplanması (N1: 1-2 nod, N2: 3-6 nod, N3: 7 ve daha fazla nod),
- Lokal-bölgesel lenf nodu tutulumu tekrardan tanımlanarak torasik bölge ve çölyak tutulumuna lokal(N), buradan başka bir yerde tutulumuna bölgesel (M) olarak tarif edilmesi,
- M sınıflaması yeniden düzenlenmesi,
- T4 sınıfının yeniden düzenlenmesi,
- Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom için farklı evrelendirme sisteminin yapılması,
- Tümör yerleşiminin gastroözofajyial bileşkede veya proksimal özofagusun 5 cm'den kısa yerleşimli olanların adenokarsinom içine dahil edilmesi,
- T, N, M ve yeni tanımlanmış G sınıflaması yer almaktadır.

Tablo 2.1 TNM klasifikasyonu

Tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Özofagusta tümör bulgusu yok
Tis	Yüksek grade displazi
T1	Tümör muskularis mukoza, submukoza veya lamina propriaya invaze
T1a	Tümör muskularis mukoza veya lamina propriaya invaze
T1b	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör adventisiyada invaze
T4	Tümör çevre anatomik yapılara invaze
T4a	Tümör rezektabl tümör ancak plevra, perikard, diafragmaya invaze
T4b	Tümör unrezektabl tümör; aorta, trakea, vertebra korpusu gibi yapılara invaze
Bölgesel Lenf Nodu (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1	Bölgesel lenf nodu tutulumu 1-2 adet
N2	Bölgesel lenf nodu tutulumu 3-6 adet
N3	Bölgesel lenf nodu tutulumu 7 ve üzeri
Uzak Metastaz (M)	
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
Derecelendirme (G)	
Gx	Derecelendirme yapılamamış
G1	İyi diferansiye
G2	Az diferansiye
G3	Kötü diferansiye
G4	Diferansiye değil



Şekil 2.6 TNM klasifikasyonu

Özofagus kanserlerinde, tüm malignitelerde olduğu gibi hastalığın derecesi, tedavinin şekillenmesi, prognoz tayini ve tedavi sonrası palyasyonun belirlenmesi amacıyla TNM sistemi kullanılmaktadır. Erken evrede yakalanan ve tedaviyle tam kür sağlanan vakaların başarılı ve uzun sağkalıma sahip oldukları görülmüştür.

Tablo 2.2 AJCC yedinci kılavuz skuamöz hücreli karsinom TNM evrelemesi

Evre	T	N	M	G	Lokalizasyon
Evre-0	Tis(HGD)	0	0	1	hhL
Evre-IA	1	0	0	1	hhL
Evre-IB	1	0	0	2-3	hhL
	2-3	0	0	1	alt
Evre-IIA	2-3	0	0	1	Üst-orta
	2-3	0	0	2-3	Alt
Evre-IIB	2-3	0	0	2-3	Üst-orta
	1-2	1	0	hhG	hhL
	1-2	2	0	hhG	hhL
Evre-IIIA	3	1	0	hhG	hhL
	4a	0	0	hhG	hhL
Evre-IIIB	3	2	0	hhG	hhL
	4a	1-2	0	hhG	hhL
Evre-IIIC	4b	hhN	0	hhG	hhL
	hhT	3	0	hhG	hhL
Evre-IV	hhT	hhN	1	hhG	hhL

hh: herhangi bir, HGD: high grade displazi

Tablo 2.3 AJCC yedinci baskı adenokarsinom evrelemesi

Evre	T	N	M	G
Evre-0	Tis(HGD)	0	0	1
Evre-IA	1	0	0	1-2
Evre-IB	1	0	0	3
	2	0	0	1-2
Evre-IIA	2	0	0	3
Evre-IIB	3	0	0	hhG
	1-2	1	0	hhG
	1-2	2	0	hhG
Evre-IIIA	3	1	0	hhG
	4a	0	0	hhG
Evre-IIIB	3	2	0	hhG
	4a	1-2	0	hhG
Evre-IIIC	4b	hhN	0	hhG
	hhT	3	0	hhG
Evre-IV	hhT	hhN	1	hhG

hh: herhangi bir, HGD: high grade displazi

AJCC'nin revize ettiği yedinci baskı kılavuz içerisine, hem tümörlerin derecelendirmesi hem de lokalizasyonu eklenerek, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom için evrelemede tedavi ve prognoz üzerine daha etkili ayrım yapılması sağlanmıştır (41). Örneğin adenokarsinomda Evre-IA ve Evre-IB için T1-N0-M0 iken ayırıcı faktör olarak derecelendirme kullanılmaktadır. Aynı şekilde Evre-IB ve Evre-IIA arasındaki ayrımı için derecelendirme kullanılarak yapılmaktadır.

Skuamöz hücreli karsinom için de evrelemede ayrım, adenokarsinomdaki gibi derecelendirme ile olmaktadır. Evre-IA ile Evre-IB veya Evre-IB ile Evre-IIA arasındaki ayrımda G kullanılmaktadır. Başka bir ayırt edici faktör olarak, tümör lokalizasyonu özofagusta bulunma yerine göre AJCC'nin belirttiği anatomik ayrıma göre evrelendirmeye katkıda bulunmaktadır (Şekil 2.1). Örneğin skuamöz hücreli karsinomun evre-IB ve IIA ayrımında özofagusta bulunma yeri dikkate alınmaktadır (43).

2.2.2.5 Tedavi Yaklaşımı

Özofagus kanseri tanısı konduktan sonra özofajektomi, hastalığının temel cerrahi yaklaşım şekli olmasına rağmen, yapılan cerrahi işlemin aşırı invaziv bir prosedür olması, mortalite ve morbidite insidanslarının yüksek olması, cerrahi operasyondan sonra görülen

iştah kaybı, disfaji, reflü, aspirasyon pnömonisi gibi ciddi yan etkilerinin olması nedeniyle hastaların yaşam kalitesi ve konforunu azaltmaktadır. Bu nedenle yakalanabilen erken evre özofagus kanserleri için özofajektomiden daha az invaziv ve daha az yan etkisi olan cerrahi prosedürler araştırılmaktadır. Bununla birlikte uzunca bir dönem kliniğinin asemptomatik olması, tanı anında kanserin ileri evrelere ulaşması nedeniyle hastalara sadece özofajektomi ile değil, kanserin multidisipliner bir şekilde tedavi gereksinimi olduğu ortaya çıkarılmıştır (44).

Erken özofagus kanseri (Evre-0, Evre-I) tanısı konulan hastalara endoskopik rezeksiyon (ER) yöntemininin seçilmesi özofajektomi gibi diğer multidisipliner yaklaşımlardan daha az invaziv bir girişim olduğu belirtilmiştir. ER teknikleri arasında endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ve endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) bulunmaktadır. Lenf nodu metastazının nadir olduğu karsinoma in situ veya lamina propriaya invaze tümörler için ER küratif cerrahi yöntem olabilmektedir. Lenf nodu metastaz oranı sırasıyla % 9,3 - 19,6 olan muskularis mukozaya invaze ve submukozal minimal invaze (MM < 200 μm) SCC'li hastalarda ER göreceli endikasyon oluşturmaktadır (45). AC'li hastalarda 500 μm submukozal invazyonla sınırlı, lenf nodu metastazı insidansının düşük olabileceği düşünülerek ER endikasyonu taşımaktadır. Bununla birlikte Japonya'da yapılan çalışmalardan birinde > 15 mm boyutları olan lezyonlarda ESD'nin EMR'ye üstün olduğu ve bu yöntemin kullanıldığı hastalarda kanser nüksünün daha az olduğu görülmüştür (46).

Ivor-Lewis prosedürü olarak tanımlanan radikal ve transtorasik özofajektomi yöntemi, erken evre özofagus kanserlerinden ziyade lokalize özofagus kanserlerinde kullanılanılan invaziv cerrahi tekniktir. Evre I-IV AC'li hastalarda yapılan prospektif randomize çalışmada, transhiatal rezeksiyonla Ivor-Lewis tekniği karşılaştırılmış ve sağkalımın transtorasik özofajektomiyle daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür (47). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, torakoskopik özofajektomi, hibrit minimal invaziv özofajektomi ve Ivor-Lewis tekniğinin postoperatif dönemde özellikle pulmoner komplikasyonlar açısından önemli derecede daha az komplikasyonlara rastlanıldığı vurgulanmıştır(48).

Cerrahi prosedürlerin dışında lokalize özofagus kanserlerinde preoperatif dönemde kemoradyoterapi (KRT) yöntemi araştırılmıştır. Bu yöntemin uygulandığı SCC'li ve

AC'li sınırlı hastada KRT'nin etkisi net anlaşılamamıştır. Evre I-II özofagus kanseri olan 195 hastanın katıldığı 2014 yılında yapılan randomize bir çalışmada cerrahi prosedürlere karşı sadece KRT olarak sisplatin+flurourasil kullanılmasının sağ kalım açısından herhangi bir olumlu fark oluşturmadığı, aksine postoperatif dönemde mortalite oranlarında artışa neden olduğunu göstermiştir (49). Bunun yanında ameliyatın ve ameliyat sonrası komplikasyonların anlatıldığı hastalarda, cerrahi seçenek yerine kombine KRT veya sadece radyoterapi (RT) uygulandığı başka bir çalışmada KRT'nin RT'ye daha üstün olduğu görülmüştür. Kombine KRT içerisinde ise sisplatin+flurourasil ile birleştirilmiş 1,8 Gy'lık fraksiyonlarda 50.4 Gy'lık radyasyon dozları altın standart olarak belirlenmiştir (50). Artırılan radyasyon dozlarının özellikle SCC'li hastalarda tedavi süresini kısaltmada etkili olduğu gösterilse de sağkalım üzerine olumlu etkileri açısından yeterli kanıt bulunmamaktadır (51).

Lokal ileri özofagus hastalıklarında tümör rezeksiyonu % 100 yapılamadığı için cerrahi prosedürlerin tek başına etkili olmadığı kanaatine varılmıştır. Bu hasta gruplarında preoperatif KRT ile sağkalım oranlarının arttığı görülmüştür. Bu nedenle lokal ileri evre özofagus cerrahisinde KRT endike olarak belirtilmiştir. Bu nedenle çağdaş tedavi içerisinde, haftalık karboplatin (2 mg/ml/dk), 5 hafta boyunca paklitaksel (50 mg/m^2), haftada 5 gün boyunca RT (41,4 Gy 23 fraksiyon) ve peşine cerrahi uygulanması gerektiği belirlenmiştir. Operasyonun dahil edildiği neoadjuvant KRT ile opere olmadan sadece KRT uygulanan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada sağkalım sonuçlarının aynı olduğu fakat opere olmayan grupta tümör nüksünün daha fazla olduğu dikkat çekmiştir (52). Bu nedenle SCC'li ileri evre özofagus kanserleri için neoadjuvant KRT ile birlikte cerrahi prosedürler kesin tedavi olarak belirlenmiştir. AC'li hastalarda KT ile KRT karşılaştırılması az olması nedeniyle son yıllarda yapılan çalışmalarda neoadjuvant KT'ye RT eklenmesiyle yüksek başarı, yüksek rezeksiyon oranları ve düşük lenf nodu metastazlarının olduğu gösterilmiştir (53). Lokal ileri AC'li hastalar için ise 8-9 hafta süreyle platin+floropirimidin veya bunlara RT eklenmesi (41.4-50.4 Gy) preoperatif altın standart tedavi olarak belirtilmiştir (54).

Metastatik özofagus kanseri hastalarında cerrahi sonrası palyatif kemoterapi düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir. Tek doz brakioterapinin, metalik stent uygulamasına göre daha az komplikasyon ve daha uzun süreli disfaji semptomlarını giderdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (55). SCC'li hastalarda palyatif amaçla kullanılan kemoterapinin

etkisinin AC'li hastalara kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür. Bu nedenle SCC'li hastalarda palyatif monoterapi düşünülmesi gerektiği ESMO kılavuzlarında belirtilmiştir (54).

2.2.2.6 Palyatif Tedavi Yöntemleri

Özofagus kanseri tanısı konan hastalar; tanı anında ileri evre, lenf nodu ya da uzak organ metastazları, rezeksiyonu güç olan tümörlere, cerrahiye engel olabilecek komorbiditelere sahip oldukları için ya da cerrahi operasyonu reddettikleri için tümör kaynaklı semptomları gidermek amacıyla palyatif tedavi uygulanmaktadır. Bu palyatif tedavinin amacı ise yaşam konforunu artırmak, tümör kaynaklı disfaji, ağrı, kanama gibi komplikasyonları gidermek, yutma ve oral sıvı-katı gıda alımını sağlamaktır (56).

Disfaji, tümör kaynaklı olabileceği gibi kanser için yapılan preoperatif radyoterapiden, cerrahi prosedürlerden, endoskopik rezeksiyonlardan, stent dislokasyonundan, candida gibi enfeksiyonlardan ya da ablasyon tedavilerinden sonra da gelişebilir. Böyle klinik semptomu olan hastalara gastroduodenoskopi yöntemi ile ayırıcı tanıya gidilmektedir. Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği (ASGE) tarafından 2013 yılında yayınlanan kılavuza göre disfaji ve fistül palyasyonu için endoskopik yöntemlerin uygulanmasını önermiştir (57).

Disfaji semptomları için palyatif yöntemler;

- Özofagus dilatasyonu
- Endoluminal tümör yıkımı (Lazer tedavisi, Argon-plazma pıhtılasması, Fotodinamik terapi)
- Brakioterapi
- Mutlak alkol enjeksiyonu
- Cisplatin-epinefrin jel enjeksiyonu
- Kriyosprey ablasyon terapisi
- Endoskopik rezeksiyon
- Cerrahi palyatif tedavi
- Genişletilebilir stent uygulamalarıdır.

Özofagus dilatasyonu

Disfajinin iyileştirilmesi için kullanılan etkili ve hızlı yöntem olan dilatasyon, tümör boyutu ve sertliğine göre 17 mm çapa kadar birkaç seansta uygulanabilmektedir. En korkulan komplikasyonlardan biri olan perforasyondan kaçınılması için kılavuz tel ve floroskopik kontrol şiddetle önerilmektedir. Özellikle radyoterapi sonrasında Maloney bujileriyle yapılan kör dilatasyonda perforasyon riski yüksek bulunmuştur. Kardiya tutulumu olan ekstraluminal kitlelerde dilatasyona bağlı en ciddi komplikasyonlar görülmektedir (58).

Endolüminal tümör yıkımı

Endoskopik tümör yıkımının geleneksel şekli olan lazer tedavisi, neodimiyum-itriyum-alimünyon-garnet (Nd:YAG) lazer kullanılmaktadır. Kardiya ve krikofaringeuse yakın tümörler dışında özofagus darlığıyla gelen vakaların > % 90 kadarının dilatasyonunu sağlayabilmektedir (59).

Argon plazma pıhtılaşması (APC) terapisi hem kanama durumlarında tedavi edici hem de pıhtılaşma ve tümör yıkımı için elektrik yüklü argon gazı kullanılan monopolar yüksek frekanslı elektrokoter tekniğidir. Bu yöntemle genellikle 1 - 2 mm derinlikte doku nekrozu oluşturarak tümör yıkımını sağlamaktadır. Yapılan bir çalışmada APC uygulanan özofagus kanserli hastaların % 94'ünde disfaji semptomlarının düzeldiği görülmüştür (60). APC'nin brakiotreapi veya fotodinamik tedaviyle kombine halinde kullanıldığı gösteren başka bir çalışmada, tedavi sonrası ilk disfaji şikayetinin sadece APC uygulananlarda 35 gün sonra iken; APC ile brakioterapi uygulananlarda 88 gün sonra ve APC ile fotodinamik tedavi kombinasyonu uygulanan hastalarda ise 59 gün sonra gerçekleştiği görülmüştür (61).

Fotodinamik terapi yöntemi ise intravenöz yolla enjekte edilen ışığa duyarlı maddenin (porfimer sodyum-photoprin) dokuda oluşturduğu ablasyon yöntemidir. Tümör hücrelerinde daha fazla biriktiği varsayılan bu etkenin 630 nm dalga boyundaki lazere maruz kalması neticesinde fotokimyasal mekanizmalarla ablasyon gerçekleşmektedir. Bu tedaviyi alan hastaların 8-12 hafta boyunca güneş ışığından kaçınmasının gerekmesi, kolay uygulanabilecek diğer palyatif tedavi çeşitlerinin ortaya çıkması nedeniyle kullanımını azaltmıştır (62).

Brakioterapi

Brakioterapi yöntemi, lokalize olarak belirlenen noktaya radyasyon dozları uygularken; belirlenen alan dışında kalan dokuları koruyucu bir tedavi şeklidir. Ekstraluminal tümörlerin yayılımının sınırlı olduğu vakalarda tercih edildiği için özofagusun genişleyebilen stentlerine karşı bir alternatif olarak kullanılmaktadır. Özellikli hastalara uygulanan brakioterapi, yaşam beklentisi 3 aydan uzun olan vakalarda veya radyokemoterapi tedavisi uygulanmayan hastalara tercih edilmektedir. KRT uygulanan hastalarda fistül gelişme riski nedeniyle pek tercih edilmemektedir (63).

Alkol enjeksiyonu

Malign özofagus hastalıklarında palyatif tedavi olarak endoskopik alkol enjeksiyonu uygulaması ucuz, fakat sınırlı deneyimin olması, kimyasal ajanların kontrolünün zor olması, göğüs ağrısı, mediastinit, fistül veya perforasyon gibi komplikasyonlara sebep olması ve terapotik etkisinin çok kısa sürmesi nedeniyle pek tavsiye edilmemektedir (64).

Cisplatin-Epinefrin enjeksiyonu

Daha fazla araştırmanın gerekli olduğu bu kemoterapik enjeksiyonun tümör yıkımında etkili olabileceği düşünülmektedir (65).

Kriyosprey Ablasyon

Doku nekrozunu indüklemek için kullanılmaktadır. Özofagus kanserli hastaların semptomlarını hafifletmektedir. Yapılan çalışmaların birinde 79 hastanın kriyospreyle palyasyonunda % 63 oranlarında başarı elde edilmiştir (66).

Endoskopik rezeksiyon

Bu grup içerisinde endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ve endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Bu tedavi yöntemleri özellikle erken evre özofagus kanserli hastalarda etkili olduğu belirtilmiştir. Bunun sebeplerinden birinin lenf nodu tutulumun çok fazla olmamasından kaynaklanmaktadır.

AC'li hastaların erken evrede % 10 - 20'sinde nodal tutulum görülürken, SCC'li hastaların nodal tutulumu görülmemiştir. İleri evre kanserlerde nodal tutulum fazla olacağından, tedavide EMR ve ESD'nin yerinin olmadığı belirtilmiştir (67).

Cerrahi palyatif yöntemleri

Cerrahi palyatif tedavi yöntemleri içerisinde yer alan cerrahi rezeksiyon ve cerrahi bypass yöntemleri özofagus kanserlerinin palyatif tedavi yöntemleri arasında yeterli görülmemektedir. Uygulama sonrası elde edilen sonuçlar, daha az invaziv diğer yöntemlerle elde edilebilir olduğu için, perioperatif mortalite ve morbidite riskini artırıdığı için ve palyatif cerrahi işlemi sonrası KRT uygulamasını engellediği için artık tercih edilmemektedir (68).

Genişletilebilir stent uygulamaları:

Ondokuzuncu yüzyılda, deri greftini korumak maksadıyla kullanılan materyalin, İngiliz diş hekimi Charles Stent tarafından "stent" olarak adlandılmasından sonra teknolojinin ilerlemesi ve gelişmesi ile günümüze kadar gelinen süre zarfında pek çok farklı tipte ve özellikte stent çeşitleri üretilmiştir. Tedavi edilemeyen malign özofagus tümörlerine bağlı gelişen ileri derecede obstruksiyona, ciddi disfajiye veya tümöre ya da preoperatif KRT'ye bağlı gelişen fistül onarımında kullanılan en yaygın ve en iyi palyatif yöntemlerdir. ASGE derneğinin 2013 yılında yayınlanan kılavuzunda disfaji ve fistül için kullanılması önerilmektedir (57). Özofagus stentleri özelliklerine göre 7 gruba ayrılmıştır.

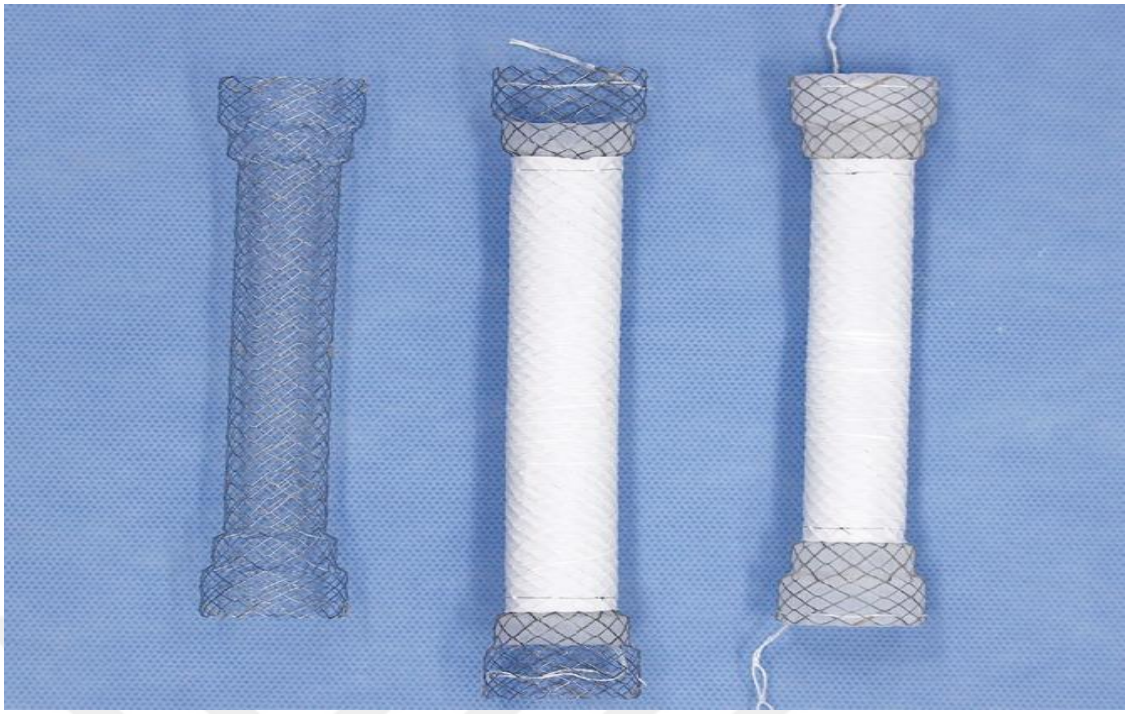
- Rijit tüpler-Celestin tüpler
- Self-ekspandable metalik stentler (SEMS)
- Self-ekspandable plastik stentler (SEPS)
- Biodegradable stentler
- Antireflü özellikli stentler
- Çift katmanlı stentler
- Deneysel tipler (İlaç kaplı stentler, radyasyon yayılım özellikli stentler, allojenik greftler)

Malign obstrüksiyona bağlı gelişen disfaji semptomunu gidermek için özofagus stentlerinin kullanımı; intrinsik ya da ekstrinsik yoldan özofagus kompresyonu yapan ve cerrahi müdahalelerle tedavi edilemeyen hastalara, ameliyatı ya da KRT'yi hemodinamik açıdan tolere edemeyecek durumdaki düşkün hastalara ve primer tedavi edilmesine rağmen ileride tekrardan nüks ederek disfajiye neden olan hastalara endike iken, genel anesteziyi tolere edemeyecek veya trombosit sayısı <50000 olup tedavi edilemeyen hemostaz bozukluğu olan hastalarda kontraendike olduğu belirtilmiştir (69).

Stent yerleştirilmeden önce yapılması gereken radyografik inceleme ile; özofagus darlığına neden olan tümörün boyutu, yerleşim yeri, obstruksiyonun derecesi, ve trakeal kompresyon riski değerlendirilmektedir. Bununla birlikte yapılan endoskopik görüntüleme yöntemi ile; obstrüksiyona neden olan tümörün intrinsik ya da ekstrinsik kaynağı ve intrinsik kökenli ise histopatolojik inceleme için alınmamışsa biyopsi alınmasına fayda sağlamaktadır (70).

Self-ekspandable metalik stentler (SEMS)

Bu sınıfta yer alan stentlerin yapısında nikel ve titanium karışımından oluşan nitinol bulunmaktadır. Bu stentler nitinol ile tamamen, kısmen kaplanmış ve hiç kaplanmamış olmak üzere üç çeşidi bulunmaktadır.



Şekil 2.7 Self-ekspanding metalik stent yapısı

Nitinol ile kaplanmamış (sol), parsiyel kaplanmış (orta), tamamen kaplanmış (sağ)

Nitinol ile kaplanmamış stentler tamamiyle metalik ağdan oluşan, uygulanacak bölgeye yerleştirildikten sonra ağımsı yapısından dolayı dokuya tam penetre olan ve stent revizyonu sırasında ciddi morbiditelere yol açan yapıya sahiptir. Bethge ve Vakil'in malign özofagus darlığında kullanılan stentlere doku tepkisini incelediği çalışmada; kaplanmamış metatik stent kullanımının malign kitlenin büyümesini engellemesinin yanında özofagus duvarının derinlerine invaze olmaya başladığını, metalik stentin sürekli teması sonucu dokuda nekroza ve submukozal inflamasyonunun başlamasına, akabinde fibrozise neden olduğunu bulmuşlardır (71).

Nitinol ile tam kaplanmış stentler metalik ağın üzerinde stentin uzunluğu boyunca kaplayarak uygulanacak bölgeye penetrasyonu zayıf olup, tekrardan çıkarılması sırasında kolaylıkla sağlamaktadır. Tam kaplama sayesinde malignite yapısında olan ve obstruksiyon oluşturan özofagus kitlelerinin büyümesini engellemektedir. Bununla birlikte özofagus mukozasına, tüm uzunluğu boyunca bulunan nitinol tabakası ile gömülmesi önlenmektedir (70).

Parsiyel kaplanmış stentlerin yapısı ise proksimal ve distal kısımları metalik ağdan, geriye kalan gövdeleri ise nitinol ile kaplanmış görünmektedir. Bu stentler; hem nitinol

ile tam kaplanmış stentler gibi davranarak özofagus duvarına invazyonu, inflamasyonu, nekrozu ve fibrozisi önlerken, hem de hiç kaplanmamış stentler gibi proksimal ve disatal uçlardan dokuya tam penetrasyonunu sağlamaktadır (70).

Tablo 2.4 Self-ekspandable metalik stentler

SEMS adı	Nitinol ile			Anti-reflü valf
	Tamamen	Parsiyel	Kaplanmamış	
Wallflex	+	+	-	-
Z stent	-	+	-	+
Evolution	+	+	-	-
Ultraflex	-	+	+	-
Alimaxx-E	+	-	-	±
Nitri-s	+	-	-	+
Gianturco Z	-	+	-	+
FerX-Ella	+	-	-	±



Şekil 2.8 Özofajiyal stent çeşitleri

Soldan saga doğru sırasıyla; parsiyel kaplı Ultraflex stent, Polyflex stent, parsiyel kaplı Wallflex stent, Parsiyel kaplı Evolution stent, tam kaplı SX-Ella stent, tam kaplı Nitri-S antimigrasyon stent, tam kaplı Alimaxx-E stent (72).

Alimaxx-E, Nitri-S ve FerX-Ella stentler tamamen nitinol ile kaplanmış stentlerken; Wallflex, Z stent ve Gianturco Z yarı kaplanmış stentlerdir. Anti reflü valf ise Walflexx, Evolution ve Ultraflex dışında diğer SEMS'lerde bulunmaktadır (Tablo 2.4).

Kullanılan stentin genişlemesi durumunda özofagus dışı kitle varlığında mekanik hava yolu tıkanıklığı yapabilir. Böyle durumlarda bronkoskopi ile uygulanması gerektiği, genişlemesi halinde hava yolu obstrüksiyonu gelişebilecek vakalarda özofagus stentleme yapılmadan önce hava yoluna stent uygulanması önerilmektedir.

Wallflex stent (Boston Scientific, ABD): Proksimal ucu geniş olan spiral şeklinde nitinol tam ve yarı kaplı stent çeşididir. Spiral yapısı nedeniyle stent uzun eksende çekildiği zaman uzamaktadır. 10, 12 ve 15 cm'lik üç farklı uzunlukta bulunmaktadır. 18 mm ve 23 mm'lik çapları olan bu stentler sırasıyla 23 mm ve 28 mm kadar genişleyebilme özelliği bulunmaktadır. Anti reflü valfleri bulunmaz.

Z stent (Wilson-cook, Danimarka): Paslanmaz çelik yapısında, nitinol ile parsiyel kaplı olan stent çeşididir. 8 cm, 10 cm, 12 cm ve 14cm uzunluklarına sahip çeşitleri bulunmaktadır. Çapı 18 mm kadar olan bu stentler 25 mm'e kadar genişleyebilmektedir. Anti reflü valfleri bulunmaktadır.

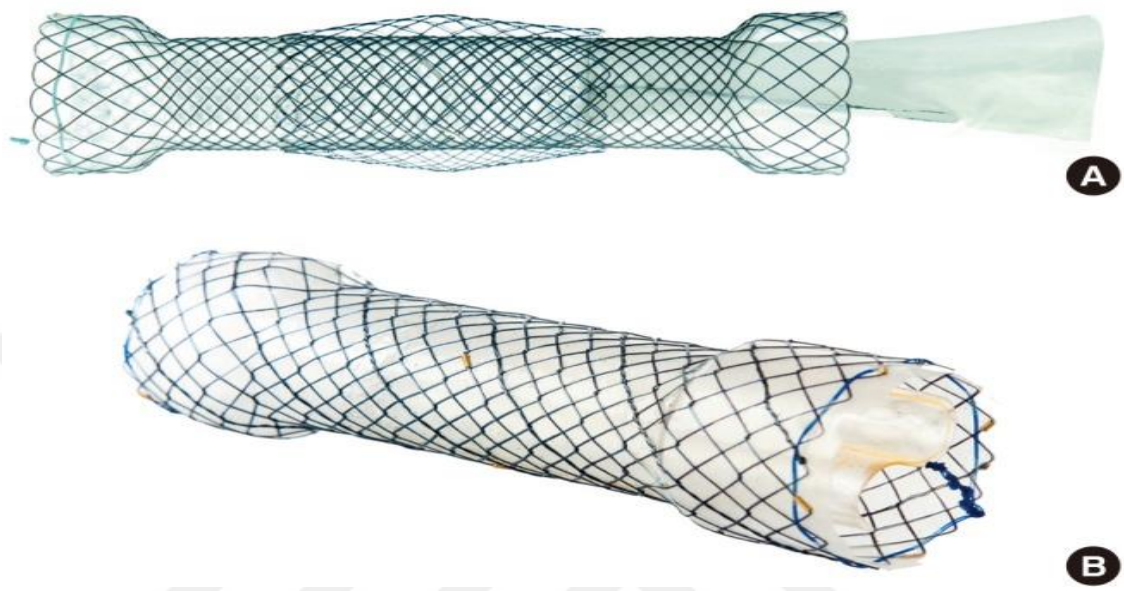
Evolution (Wilson-Cook, İrlanda): Nitinol ile parsiyel ve tam kaplı formunda olan, anti reflü valfleri olmayan stent çeşididir. 8 cm, 10 cm, 12,5 cm ve 15 cm'lik boyları ve 20 mm'lik çapları mevcuttur. En fazla 25 mm'e kadar genişleyebilmektedir.

Ultraflex (Boston Scientific, ABD): Nitinol ile parsiyel kaplı ve kaplanmamış olmak üzere iki farklı formu bulunmaktadır. 10 cm, 12 cm ve 15 cm'lik farklı uzunlukta üç tipi ile 18 mm ve 23 mm'lik iki farklı çap formunda bulunmaktadır. Genişleyebilme özellikleri sırasıyla 18 mm ve 23 mm'e kadar olmaktadır. Anti reflü valfleri bulunmamaktadır.

Alimaxx-E (Alveolus, ABD): Nitinol ile tam kaplı ve yapısı gereği stent migrasyonunu engelleyici yapıya sahip, 7 cm, 10 cm ve 12 cm'lik uzunluklarda, 18 mm'lik çapa sahip stent çeşitleridir. Bu stentler 22 mm'e kadar genişleyebilmektedir. Anti reflü valfleri bulunabilir.

Nitri-s (Taewong Medikal, Kore): Sade, çift tabakalı (DL) ve tek tabakalı (SL) yapısı olan Nitri-s stentler nitinol ile tamamen kaplanmıştır. Tabakalı olmayan türlerinin uzunlukları 8 cm, 10 cm, 12 cm ve 14 cm ile çapları 16 mm, 18 mm ve 20 mm'lik çeşitleri

mevcuttur. Bunlar 20 - 25 mm'e kadar genişleyebilme özelliği taşımaktadırlar. Nitri-s DL ile Nitri-s SL'lerin çapları ve uzunlukları aynı olmakla birlikte 9 cm, 12 cm ve 15 cm'lik uzunlukta 18 mm'lik çapa sahiptirler. Genişleyebilme özelliği ile her iki çeşit de 26 mm'e kadar genişleyebilmektedir. Bunların yanında anti reflü valfleri bulunmaktadır.



Şekil 2.9 Nitri-S DL yapısı

Anti reflü mekanizmaları A-antireflü yaprakları, B-anti reflü valfleri

Gianturco Z (Wilson-cook, Danimarka): Paslanmaz çelik yapısında ve nitinol ile parsiyel kaplı olan bu stentlerin 8 cm, 10 cm, 12 cm ve 14 cm'lik uzunlukta 18 mm'lik çapları mevcuttur. 25 mm'e kadar genişleyebilme özelliği vardır. Anti reflü valfleri bulunmaktadır.

FerX-Ella (Ella-CS, Çek Cumhuriyeti): Nitinol ile tamamen kaplı ve anti reflü valfleri ile migrasyonu engelleyici yapısında olan bu stentler 8,5 cm, 11 cm, 13,5 cm ve 15 cm'lik boyları mevcuttur. 20 mm çapları olan stentlerin 25 mm' e kadar genişleyebilme özellikleri bulunmaktadır.

Endoskopik ya da floroskopi eşliğinde SEMS'ler yerleştirilebilir. Floroskopik işlemler altında yerleştirilmeden önce lokal anestezik maddeler kullanılırken, endoskopik işlemlerde genellikle sedasyon gerekmektedir. Yerleştirme işlemi sırasında kılavuz tel ve kateterler kullanılmaktadır. Bu yöntemle mevcut darlığın olduğu yer geçilerek, hidrofilik kontrast madde verilip darlığın anatomik yeri ve uzunluğu cilt üzerinden işaretlenir. Bu

işaretleme yapıldıktan sonra katater geri çekilerek kılavuz tel içeride bırakılır. Darlığın obstriktif etkisine göre balon dilatasyon uygulanabilir, fakat perforasyon riski nedeniyle pek önerilmemektedir. Daha sonra kılavuz tel yardımı ile SEMS ilerletilerek tümörün sınırlarından her iki uçta en az birer cm uzun olacak şekilde yerleştirilmektedir. Bu sayede tümörün büyümesine engel olunmaya çalışılmaktadır. Yerleştirilen SEMS'in genişlemiş en fazla çapın yarısı kadar genişlemediği durumlarda balon dilatasyon yoluyla dilate edilmeye çalışılır. 24 saat sonra sıvı gıda alımına izin verilir, fakat SEMS'in tam genişlemiş hali radyografilerle gösterilene kadar 1-3 gün boyunca gıda alımına izin verilmemelidir (73).

Stent yerleştirilmesine bağlı yan etkiler düşük olmasına rağmen, başlıca görülen komplikasyonlar: aspirasyon, stent malpozisyonu, ülserasyon, özofagus perforasyonu, göğüs ağrısı, yabancı cisim hissi, trakea basısı, respiratuvar arrest, fistül, reflü, stentte bağlı tıkanma olmuştur. Özellikle RT veya KRT uygulamasından sonra çoğunlukla görüldükleri bilinmektedir (74). Bununla birlikte plastik stentlerle metalik stentlerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada; metalik stent tercih edilen vakaların hastanede kalış süresinin azaldığı ve daha az komplikasyona neden olduğu görülmüştür (75).

Ultraflex, Gianturco Z ve Wallflex stentleri üzerine 2001 ile 2012 yılları arasında yapılan çalışmalarda, major komplikasyon oranlarında fark olmamasına rağmen her üç stent tipinin de disfaji semptomlarını anlamlı derecede gerilettiği görülmüştür (76). Bunların yanında Ultraflex stent kullanılan çalışmalarda, diğer stentlerle karşılaştırıldığında stent migrasyonunun ve disfaji semptomlarının tekrardan nüks etmesi, Ultraflex stent kullanımında daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (77). Ferx-Ella stentlerinin kullanıldığı çalışmalarda anti-migrasyon modifikasyonlarının ve anti reflü valflerinin sayesinde migrasyonun az olduğunun görüldüğü çalışmalarda stente bağlı kanama, fistül oluşumu ve yeni modifikasyonlara bağlı aşırı basınçla ilişkili şiddetli ağrı semptomlarının görüldüğü belirtilmiştir (78).

Nitri-S DL ile Nitri-S SL'nin karşılaştırılmasının yapıldığı bir çalışmada rekürren disfaji ve diğer komplikasyonlar açısından çift katmanlı stentlerin daha başarılı olduğu gösterilmiştir (79).

Özofagus kanserlerinde stent uygulamalarına bağlı komplikasyonlar görülmesine

rağmen, plastik stentlerle metalik stentlerin karşılaştırıldığı çalışmada, metalik stent uygulamasının palyatif açıdan hastalara daha yararlı olduğu ortaya çıkmıştır (80). Daha sonra yapılan randomize çalışmalarda plastik stentlerin çaplarının büyüklüğü nedeniyle yerleştirilmesindeki zorlukların ve stente bağlı komplikasyonlarının fazla olduğu görülmüştür (81).

Self-ekspandable plastik stentler (SEPS)

Plastik stentlerin 9 cm, 12 cm ve 15 cm'lik boyları ile 16 mm, 18 mm ve 21 mm çapları bulunmaktadır. Bunların genişleyebilme özelliği ile 20 - 28 mm'e kadar olabilmektedir. Plastik materyal olan polyester ile tamamen kaplı ve anti reflü valfleri bulunmamaktadır. Migrasyon komplikasyonları çok fazla bulunmaktadır.

Daha az travmatik lezyonlar ve daha az doku hiperplazisine neden olan bu stentler metalik stentlerin aksine çıkarılabilmektedirler. Yapılan klinik çalışmalarda metalik stentlerle karşılaştırılmaları neticesinde daha fazla yan etkinin görüldüğü bildirilmiştir (77, 82). Bazı çalışmalarda ise preoperatif dönemde plastik stentlerin kullanımıyla hem disfajinin ortadan kaldırılması ile hastaların beslenmesinin mümkün kılındığı, hem de tümör ile birlikte rezeke edildiği zaman herhangi bir ameliyat zorluğu oluşturmadığı bildirilmiştir (83).

Tablo 2.5 Stent tiplerinin arasındaki farklar

STENT TİPLERİ	AVANTAJLARI	DEZAVANTAJLAR
Kaplanmamış SEMS	Migrasyon riski çok düşük	Çıkarılması zor
Parsiyel kaplı SEMS	Migrasyon riski düşük	Tümör, stent üzerinde büyüyerek lümeni daraltabilir
Tam kaplı SEMS	Kolay çıkarılabilir Doku büyümesi zayıftır.	Migrasyon riski yüksek
SEPS	Tekrar pozisyon alabilir Doku büyüme riski düşük Kolay çıkarılabilir	Migrasyon riski yüksek Yerleştirilmesi için rijit cihazlara gereksinim vardır

SEMS: Self-ekspandabl metalik stent, SEPS: Self-ekspandabl plastik stent.

Biodegradable stentler

Bu stentlerin neadjuvan tedavi olarak kullanıldığı, 3 ay içerisinde kendiliğinden kimyasal yapısı bozularak eriyebildiği ve semptomatik tedavinin geçici olduğu belirtilmiştir. Bu stentlerin yapısında polydiaksanon adında eriyebilir bir malzeme bulunmaktadır. Takıldıktan sonra ilk dört hafta boyunca bütünlüğünü korumaktadırlar. 6. haftaya kadar gerilme kuvvetini koruyarak etki göstermektedir. 11-12 hafta içerisinde erimektedirler. Reflü gelişen vakalarda asitle temasa bağlı hızlı eridiği için anti-reflü ilaçlarla birlikte kullanılması gerekmektedir. Brakioterapi ile birlikte kullanılan biyolojik olarak parçalanabilen stentlere karşı yapılan bir çalışmada, komplikasyon oranlarının çok fazla olması nedeniyle birlikte kullanımı önerilmemiştir (84). SEMS ve SEPS için alternatif stent çeşitleri olarak görülse bile bu stent hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Antireflü özellikli stentler

Özofagusun distal yerleşimli malign lezyonlarının büyümesini engellemek amacıyla kullanılan stentler, gastroözofajiyal bileşkenin fonksiyonel yapısını bozarak asit reflüsüne karşı reflü bariyerini ortadan kaldırmaktadır. Distal yerleşimli tümörler için kullanılan stentlerle birlikte asit supresyonu sağlayan ilaçların yüksek dozlarda kullanılması gerekmektedir. Bu kullanımı ortadan kaldırmak amacıyla anti-reflü valf içeren stentler geliştirilmiştir (Tablo 2.4). Bu stentlerin içerisinde bulunan valf sistemi, mide tarafına tek yönlü açılabilen stentin bir uzantısı şeklindedir (70).

Çift Katmanlı Stentler

Özel olarak tasarlanan çift katmanlı stentler, tümör büyümesine ve migrasyona engel olmaya çalışan yeni nesil stent türleridir. Çift katmanlı stentlerin iç yapısı nitinol ile tam kaplanmış ve tümör büyümesine engel olurken; dış katmanı nitinol ile kaplanmamış ve migrasyona engel olmaktadır (70).

Stent kullanıma bağlı gelişen komplikasyonlar

Stent kullanımı sonrası gelişen komplikasyonlar, mulfaktöryel sebeplerle ilişkili olabilmektedir. Bu sebepler arasında tümörün histopatolojik tipi, yerleşimi, neoadjuvant tedavi olarak KRT uygulanması, endoskopik prosedür, anestezi uygulamaları gibi faktörlerin yanında; stentin tipi ve çapı da önemli bir etken olmaktadır (85).

Yapılan çalışmalarda, SEMS uygulanan hastalarda karşılaşılan komplikasyon oranlarının % 40-60 arasında değiştiğini göstermektedir. Malign özofagus karsinom tanılı 997 hasta grubunda, obstruksiyonu gidermek amacıyla uygulanan palyatif tedavide modelinde kullanılan SEMS'lere karşı en sık bildirilen komplikasyonlar retrosternal ağrı (% 30), doku aşırı hiperplazisi (% 14) ve stent migrasyonu (% 11) olduğu gösterilmiştir. Daha az karşılaşılan komplikasyonlar içerisinde kanama (% 8), pnömoni (% 5), ateş (% 5), trakeoözofajiyal ya da bronkoözofajiyal fistül oluşumu (% 3), özofagus perforasyonu (% 2) ve stent ilişkili mortalite (% 0 – 2) bulunmaktadır (85).

Özofagus stent uygulamaları sonrasında gelişen komplikasyonlar için iki grupta sınıflandırma yapılmaktadır. Hızlı ve akut gelişen komplikasyonlar; retrosternal ağrı, kanama, perforasyon, trakeal bası ve akut respiratuvar yetmezlik iken, geç gelişen komplikasyonlar ise GÖRH, tümörün stent üzerinde aşırı büyümesi, stent migrasyonu, trakeoözofajiyal ya da bronkoözofajiyal fistül gelişimi olarak belirtilmektedir (86).

Stent migrasyonu çoğunlukla mideye olan ve görülme sıklığı % 5-25 arasında değişen komplikasyonlardan biridir. Bu komplikasyonun gelişmemesi için endoskopik prosedür içerisinde sütür atma ya da endoskopik klips uygulama yöntemleri ile giderilmeye çalışılmaktadır (85).

Stent oklüzyonu, aşırı gıda alımına veya tümörün aşırı büyümesi sonucu gelişebilmektedir. Bu komplikasyonun tedavisinde endoskopik yöntemlerle ikinci bir stent uygulaması ya da lazer ablasyon tekniğiyle aşırı büyüyen tümörün küçültülmesi sağlanmaktadır (85).

Retrosternal ağrı, endoskopik yöntemlerle stent takılmasını takiben başlayan,

kendini sınırlayan ve NSAİİ ile analzejik etki sağlanan bir komplikasyondur (85).

Trakeoözofajiyal fistül ya da bronkoözofajiyal fistül, stent uygulamaları sonrası geç dönemde gelişen ciddi bir komplikasyondur. Malign ya da benign sebeplerle özofagusa palyatif tedavi olarak stent uygulanması yapılan 397 hastanın katıldığı retrospektif çalışmada, ortalama 5 ay sonra hastaların % 4'ünde fistül geliştiği görülmüştür (87). Stent takıldıktan sonra KRT tedavisi uygulanan 208 hastanın gözlemsel çalışmasında, hastaların % 9'unda fistül geliştiği ve stent uygulandıktan sonra KRT alan hastalarda fistül gelişme riskinin, KRT aldıktan sonra stent takılan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur (88).

Perkütan endoskopik gastrostomi

Birçok çalışmada özofagus kanserli hastaların neoadjuvan veya palyatif KRT öncesi perkütan endoskopik gastrostomi proflaktik olarak açılması önerilmektedir. Bu sayede hastaların hem beslenmesi hem de cerrahi sonrasında alması gereken medikal tedaviler zamanında verilmiş olmaktadır. Ayrıca mukoza iltihabı, tümörün büyümesi veya mantar enfeksiyonun gelişmesi durumunda tedavi sırasında yutma güçlüğünü artıracağı düşünüldüğünden proflaktik PEG açılması ile bu tür komplikasyonların önüne geçilmesine yardımcı olmuştur (89).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'ında 2000-2020 yılları arasında göğüs cerrahisi kliniğine başvuran ve özofajiyal stent yerleştirilen hastalar çalışmamıza alındı.

Ocak 2000- Aralık 2020 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'ında uygulanan özofajiyal stentlerin etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmamıza 288 hasta dahil edildi ve 352 stent yerleştirildi. Hayatına devam eden ve vefat eden hasta grupları arasında bazal özellikler karşılaştırıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, özofagus kanserinin histopatolojik tipi, klinik bulguları, disfaji skorlama değerlendirmesi, stent lokalizasyonu, stent sayısı, stent takılma işlem sayısı ile 3 aylık, 6 aylık 1 yıllık ve 2 yıllık sağkalımı hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyaları üzerinden incelenerek değerlendirildi.,

Çalışmaya dahil edilen 288 hastadan 17 hastada özofagus perforasyonları görüldü. Bunlar yabancı cisime bağlı perforasyonlar (8 hasta), operasyona bağlı iatrojenik gelişen perforasyonlar (5 hasta), ateşli silahlı yaralanma sonucu gelişen perforasyonlar (1 hasta), delici kesici alet yaralanmasına bağlı gelişen perforasyonlar (1 hasta), bronkoskopi sonrası gelişen perforasyonlar (1 hasta) ve endotrakeal entübasyona bağlı gelişen perforasyonlar (1 hasta) idi. Ayrıca opere özofagus kanserine bağlı anastomoz kaçakları görülen 14 hasta vardı. Toplamda 31 hastada benign perforasyon ve opere özofagus anastomoz kaçağı görüldü. Koraziv maddeye ve yabancı cisime sekonder gelişen darlık ise 2 hastada görüldü.

Hastaların disfaji şikayetleri hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyaları üzerinden incelenip, modifiye Takita disfaji gradeleme sistemi üzerinden değerlendirildi. Buna göre;

Grade 1: Normal yiyebilir.

Grade 2: Katı yiyebilir ama öğünlerde sıvı ihtiyacı olmaktadır.

Grade 3: Sadece yarı katı gıdaları tüketebilmektedir.

Grade 4: Sadece sıvı gıdaları tüketebilmektedir.

Grade 5: Tükrüğünü yutabilimekte fakat sıvı gıdaları yutamamaktadır.

Grade 6: Tam obstrüksiyona bağlı disfaji bulunmaktadır.

Hastalara stent takılmadan önce, kontrastlı özofagofram ile darlığın yeri ve uzunluğu gösterildi. Hastalar ameliyathane ortamında genel anestezi yöntemi ile derinleştirilerek ince çaplı endotrakeal entübasyon tüpü ile entübe edildi. Endoskopik işlemlerin rahat yapılması amacıyla endotrakeal tüpün tespiti sol oral kommisura doğru yapıldı. Fleksible ve rijid endoskopi ekipmanları kullanılarak stent takılmaya çalışıldı. Derin anestezi altında iken, fleksible endoskopi ekipmanlarıyla özofagusun görüntülemesi yapıldıktan sonra, fistül ve darlık bölgesi belirlendi ve sternum üzerine konulan radyolüsan bir madde ile dışarıdan işaretleme yapıldı. Fleksible endoskop içerisinden kılavuz tel mideye kadar gönderildikten sonra intragastrik yerleşimi floroskopik görüntüleme yöntemleriyle doğrulandı. Endoskopik görüntüleme araçları, kılavuz tel yerinden oynamayacak şekilde tutularak çıkarıldı. Stent, kılavuz tel üzerinden, belirlenen darlık veya fistül bölgesine kadar ilerletilerek işaretli alana yerleştirildi. Stent özofagusta darlık olmayan, anastomoz kaçağı ve perforasyonu olan hastalarda migrasyon riski bulunduğundan dolayı, stentin proksimal tarafında kalan ucundan sıfır ipek sütürle tespit edilerek katater yardımıyla ağız boşluğundan geri çıkarıldı. Nazogastrik sonda burundan yerleştirilerek sondanın distal ucu ağızdan dışarı çıkarıldı. Sütür nazogastrik sondanın distal parçasına tespit edilerek nazal kaviteden geri çekildi. Migrasyonu önlemek amacıyla yapılan bu işlem spanç yardımıyla burun üzerine tespit edilerek sabitlendi. Rijid endoskopik yöntemle takılan stent uygulamalarında ise hasta derin anestezi altında ve çapı küçük endotrakeal tüp sol komissur tarafında sabitlenirken, darlık veya fistül bölgesi aynı yöntemlerle belirlendikten ve işaretlemeler yapıldıktan sonra stent takıldı.

Çalışma sonucu elde edilen verilerin istatistiksel analizi için JAMOVI 1.6.23 versiyonlu programı kullanıldı. Bazal özellikleri gösteren sayısal veriler; hayatta kalan ve vefat eden gruplarda birbirleriyle karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için t-testi; uymayanlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Malign hastaların 3 aylık, 6 aylık, 1 yıllık, 2 ve 3 yıllık sağkalım analizi için multivarible cox regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Ocak 2000 ile Aralık 2020 yılları arasında özofajiyal stent uygulanan 288 hasta, hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından belirlendi. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların çoğunluğunu erkek cinsiyet (158 kişi) oluştururken; tüm hastaların ortalama yaşları 63±9 (54-72) idi (Tablo 4.1). Hayatına devam eden hasta grubunda yaş ortalaması 50±8 (32-58) iken; vefat eden hasta grubunun yaş ortalaması 64±9 (55-73) olduğu bulundu. Sağkalım süresi ortalama 143±70 gündü. En uzun yaşayan 1324 gün hayatına devam ederken, vefat edenler arasında en kısa yaşayan 59 gün yaşadı.

Tablo 4.1 Stent uygulanan hastaların operasyon öyküleri

Operasyon öyküsü	n (288)	%
İnoperabl Özafagus Ca	39	(% 13.54)
Özofagus ca	20	(% 6.94)
Laparotpmi-inop-stent çıkarılması	2	(% 0.69)
Laparotomi-stent çıkarılması	2	(% 0.69)
Larinks ca	1	(% 0.34)
Mide ca	1	(% 0.34)
Mide-özofagus ca	1	(% 0.34)
Obezite/sleeve gastrektomi	1	(% 0.34)
Opere akalazya	1	(% 0.34)
Kolesistektomi	1	(% 0.34)
Özofagus ca-primer fistül tamiri	1	(% 0.34)
Özofagus kist	1	(% 0.34)
Özofagus leiyomyom	1	(% 0.34)
Yok	216	(% 75)

(n=sayı, %=yüzde)

Özofagusa stent uygulanan 288 hastanın verileri retrospektif analiz edilidğinde, çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların % 75'inde herhangi bir operasyon öyküsü yokken maligniteye bağlı gelişen darlık ya da disfaji şikayetine bağlı olarak stent uygulandığı, kalanlarının ise inavizv özofagus girişimleri, mide-özofagus cerrahi ameliyatları, özofagus ya da mide kaynaklı benign hastalıklara bağlı oluşan semptomatik şikayetlerden dolayı stent takıldığı bulundu (Tablo 4.1).

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 33 kişi benign nedenlerden dolayı, 255 kişide ise malign nedenlerden dolayı stent takıldı. Malign özofagus kanseri olan hastalardan 17 kişide fistül geliştiği görüldü. Bunlardan 16'sı özofagus kanserine bağlı, geriye kalan birisi ise akciğer kanserine bağlı fistüldü. Bir kişide metastatik lezyonların dıştan başısı

ve 2 kişi de ise benign özofagus hastalıkları nedeniyle darlık geliştiği görüldü. Çalışma süresince takip edilen hastalardan 23 kişi hayatına devam ederken; büyük bir çoğunluğunun vefat ettiği tespit edildi (Tablo 4.2)

Tablo 4.2 Stent takılma endikasyonları

ENDİKASYONLAR	n (288)	%
İnoperabl özofagus kanseri	**237**	% 82.6
Meme ca-mediastinal lapa metastaz (dıştan bası)	**1**	% 0.34
Malign özofagorespiratuvar fistül	**17**	% 5.9
Özofagus ca primer tümöre bağlı fistül	16	% 5.5
Akciğer ca'ne sekonder gelişen TÖF	1	% 0.34
Opere özofagus kanseri anastomoz kaçağı	**14**	% 4.8
Özofagus perforasyonları	**17**	% 5.9
Yabancı cisime bağlı	8	% 2.7
Operasyona bağlı iatrojenik	5	% 1.7
Ateşli silahla yaralanmaya bağlı	1	% 0.34
Delici kesici alet yaralanmasına bağlı	1	% 0.34
Bronkoskopi sonrası gelişen	1	% 0.34
Entübasyona bağlı gelişen	1	% 0.34
Benign özofagus darlığı	**2**	% 0.69
Yabancı cisime sekonder gelişen darlık	1	% 0.34
Koraziv maddeye sekonder gelişen darlık	1	% 0.34

(n=sayı, %=yüzde)

Stent takılmasını gerektirecek endikasyonlar açısından hastalar retrospektif incelendiğinde Tablo 4.2'de gösterildiği gibi büyük çoğunluğunu 237 hasta sayısı (% 82.6) ile inoperabl özofagus kanserlerinin oluşturduğu görüldü. İkinci sıklıkta ise malign özofagorespiratuvar fistül (17 hasta, % 5.9) ve özofagus perforasyonları (17 hasta, % 5.9) olduğu görüldü. Malign özofagorespiratuvar fistüller içerisinde özofagus kanserine bağlı fistüller 16 hastada (% 5.5) görülürken, 1 hastada (% 0.34) ise akciğer kanserine bağlı gelişen TÖF olduğu bulundu. Özofagus perforasyonlarında % 2.7 oranıyla çoğunluğunu yabancı cisime bağlı gelişen perforasyonlar oluşturdu. İatrojenik özofagus operasyonuna bağlı gelişen darlık 5 hastada (% 1.7) görüldü. Özofagus darlığına neden olan sebepler içerisinde benign sepebler eşit hasta sayısı ile yabancı cisime ve koraziv maddeye bağlı gelişen darlık oluşturdu (1 hasta, % 0.34).

Tablo 4.3 Hastaların demografik özellikleri

Demografik Özellikler	Tümü (n=288)	Hayatta Olan (n=23)	Vefat Eden (n=265)	p-value
Yaş	63(54-72)	50(42-58)	64(55-73)	<0.001
Erkek	158 (%54)	10 (%6.3)	148 (%93.7)	0.253
Kadın	130 (%46)	13 (%10)	117 (%90)	

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. (n=sayı, %=yüzde)

Erkek cinsiyetteki hasta grubunda sadece % 6.3 kadarı; kadın cinsiyetteki hastalardan ise % 10 kadarı hayatına devam ettiği tespit edildi (Tablo 4.3). Cinsiyet açısından bakıldığında, kadın cinsiyetinin hem hayatına devam eden hasta sayısının erkek cinsiyete göre daha fazla olduğu (13 hasta), hem de vefat eden hasta sayısının erkek cinsiyete göre daha az olduğu (117 hasta) tespit edilmesine rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p < 0.253$). İleri yaşlarda görülen özofagus kanserlerinin yaşla birlikte artan mortaliteleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

Tablo 4.4 Özofagus kanser tanılı hastaların histopatolojik alttipine göre sınıflaması

Histopatolojik Tipi	Tümü		Hayatta Olan		Vefat Eden		p-value
	n (267)	%	n (8)	%	n (259)	%	
Adenokanser	75	(%26)	1	(% 0.34)	74	(%26)	
Skuamöz hücreli karsinom	181	(%62.8)	7	(% 2.4)	174	(%62.8)	0.466
Diğerleri	11	(%3.8)	0	0	11	(%100)	

Diğerleri (taşlı yüzük hücreli ca, nöroendokrin tm, malign mezenkimal kanser, adenoskuamöz ca). İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. (n=sayı, %=yüzde)

Çalışmaya dahil edilen hastaların 267'sinin malign özofagus kanseri olduğu görüldü. Histopatolojik alttipi sınıflandırılması Tablo 4.4'de görüldüğü gibi yapıldığında; hastaların büyük çoğunluğunda skuamöz hücreli karsinom (%62.8) tanısının olduğu görüldü. Taşlı yüzük hücreli karsinom, nöroendokrin tümör, malign mezenkimal kanser ve adenoskuamöz karsinom alt tiplerinin birlikte sınıflandırılması neticesinde 11 hasta sayısı (%3.8) ile en az grubu oluşturduğu ve tamamının vefat ettiği bulundu. Hayatına devam eden hastaların değerlendirilmesinde adenokanser tanılı hastalardan bir kişi; skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalardan ise yedi kişi olduğu bulundu. Histopatolojik alt tipi çeşidinin, hayatına devam eden ile vefat eden hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.466$).

Tablo 4.5 Hastaların hastaneye başvuru şikayetleri

Klinik Bulgular	Tümü		Hayatta Olan		Vefat Eden		p-value
	(n=288)	%	(n=23)	%	(n=265)	%	
Disfaji	236	(% 81.9)	7	(% 30.4)	229	(% 86.4)	
Öksürük	26	(% 9)	7	(% 30.4)	19	(% 7.1)	
Ağrı	13	(% 4.5)	4	(% 17.3)	9	(% 3.3)	<0.001
Nefes darlığı	9	(% 2)	5	(% 21.7)	4	(% 1.5)	
Bulantı-kusma	4	(% 1.3)	0	0	4	(% 1.5)	

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. (n=sayı, %=yüzde)

Stent uygulanan 288 hastanın, tedavi öncesi hastaneye başvuru anlarındaki semptomları; disfaji (236), öksürük (26), retrosternal ağrı (13), nefes darlığı (9) ve bulantı-kusma (4) olarak not edildi (Tablo 4.5). Bu semptomların %81,9 kadarını disfaji, % 9 kadarını ise öksürük oluşturduğu tespit edildi. Hayatına devam eden ve vefat eden gruplar arasında yapılan karşılaştırmada klinik bulgu veren özofagus kanserlerinde; bulantı-kusma semptomu olan hastaların tamamının, disfaji semptomu olan hastaların tamamına yakınının; öksürük ve retrosternal ağrı semptomu olan hastaların yarısından fazlasının ve nefes darlığı semptomu yaşayan hastaların yarısından azının mortalite ile ilişkili olduğu bulundu. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

Tablo 4.6 Takita disfaji gradeleme sistemi üzerinden hastaların dağılımı

Disfaji Gradeleme Sistemi	Tümü		Hayatta Olan		Vefat Eden		p-value
	n (241)	%	n (8)	%	n (233)	%	
1-Normal	6	(%2)	1	(%4.3)	5	(%1.8)	
2-Katı beslenebilir	24	(%8,3)	4	(%17.3)	20	(%7.5)	
3-Yarı katı beslenebilir	125	(%43,4)	1	(%4.3)	124	(%46.7)	
4-Sadece sıvı beslenebilir	86	(%29,8)	2	(%8.6)	84	(%31.6)	<0.001
5-Sadece tükrüğünü yutabilir	-	-	-	-	-	-	
6-Tam disfaji	-	-	-	-	-	-	

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. (n=sayı, %=yüzde)

Kliniğimize başvuran ve çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların 241 hastada disfaji şikayeti vardı. Disfaji semptomlarını şiddetine göre, Takita disfaji gradeleme sistemi üzerinden Tablo 4.6'daki gibi sınıflandırma yapıldı. Bu gradeleme sistemi ile kliniğimize başvuran hastaların çoğunluğunu Grade 3 (%43.4) ve Grade 4 (%29.8) oluşturdu. Tam

disfaji veya sadece tükrüğünün yutabilme şikayeti ile başvuran hasta hastane otomasyon sisteminden ve hasta dosyalarından bulunamadı. Disfaji şiddetinin ortalama 4'den 2,5'e kadar gerilediği görüldü. Hayatta kalan hastalar ile vefat eden hastalar karşılaştırıldığında, disfaji semptomunun ve şiddetinin mortaliteyle ilişkili olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu görüldü ($p < 0.001$).

Tablo 4.7 Takılan stentin lokalizasyonu, sayısı ve uygulanan işlem sayısı

		Tümü		**Hayatta Olan**		**Vefat Eden**		**p-value**
		n (288)	**%**	**n (23)**	**%**	**n (265)**	**%**	
Stent Lokalizasyon	**Proksimal**	33	(%11.4)	10	(%43.4)	23	(%8.6)	<0.001
	Orta	92	(%31.9)	3	(%13)	89	(%33.5)	
	Distal	163	(%56.5)	10	(%43.4)	153	(%57.7)	
Stent sayısı	**1**	232	(%80.5)	22	(%91.3)	211	(%79.6)	0.581
	2	50	(%17.3)	3	(%8.6)	47	(%18.1)	
	3	4	(%1.3)	0	0	4	(%1.5)	
	4	2	(%0.69)	0	0	2	(%0.7)	
İşlem sayısı	**1**	6	(%2)	0	0	6	(%2.2)	0.097
	2	90	(%31.2)	6	(%26)	84	(%31.6)	
	3	109	(%37.8)	0	0	109	(%41.1)	
	4	34	(%11.8)	2	(%8.6)	32	(%12)	
	5	2	(%0.6)	0	0	2	(%0.7)	

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. (n: sayı, %=yüzde)

Stentin yerleşim yerine göre hayatta olan ve vefat eden hasta grupları arasında yapılan analizde, her iki grupda yapılan karşılaştırmada stent yerleşim yerinin mortaliteyle istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturduğu bulundu ($p < 0.001$).

Çalışmamızda 288 hastaya toplamda 352 stent yerleştirildi. Tek stentin kullanılıdığı 232 hastanın, iki stentin kullanıldığı 50 hastanın, üç stentin kullanıldığı 4 hastanın ve dört stentin kullanıldığı 2 hastanın verilerine ilişkin analizde, hayatta olan ve vefat eden hasta grupları arasında karşılaştırma yapıldığında, uygulanan stent sayısının mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı bulundu ($p > 0.581$) (Tablo 4.7). Uygulanan işlem sayısının değerlendirmesinde, işlem sayısının mortalite ile ilişkili olduğu düşünülse de elde ettiğimiz veriler neticesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.097$).

Tablo 4.8 Stent uygulamasına bağlı komplikasyonlar

Stente bağlı komplikasyonlar	n (402)	%
Gögüs ağrısı	270	(% 93.75)
Tümörün büyümesi (overgrowth)	37	(% 12.8)
Migrasyon	20	(% 6.9)
Kanama	16	(% 5.5)
GÖR	14	(% 4.8)
Aspirasyon pnömonisi	11	(% 3.8)
Stentin takılamaması	8	(% 2.7)
Trakeal kompresyon	5	(% 1.7)
Hıçkırık	5	(% 1.7)
Fistül	4	(% 1.3)
Perforasyon	3	(% 1.04)
Yabancı cisim hissi	2	(% 0.69)
Tümörün lümen içine büyümesi (ingrowth)	2	(% 0.69)
Stentin yeterli açılamaması	2	(% 0.69)
Granülasyon dokusunun gelişmesi	1	(% 0.34)
Cilt erozyonu	1	(% 0.34)
Stentin kırılması	1	(% 0.34)

(n=sayı, %=yüzde)

Stent yerleştirildikten sonra karşılaşılan komplikasyonlar Tablo 4.8'de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan 288 hastaya toplamda 352 stent yerleştirildi ve 402 komplikasyon görüldü. Görülen komplikasyonların büyük çoğunluğunu % 93.75 oranıyla 270 vakada görülen göğüs ağrısı oluşturdu. Göğüs ağrısı şikayeti basit analzejik ilaçlarla giderilmeye çalışıldı fakat bu ilaçlarla ağrısı azalmayan 12 hastaya opioid analjezik ilaçlar kullanıldı. İkinci sıklıkla görülen komplikasyon, tümör overgrowth oluşturdu (% 12.8, 37 vaka). Bunun yanında iki hastada tümörün ingrowth görüldü (% 0.69). Çalışmaya dahil edilen hastalarda % 6.9 oranla 20 vakada stent migrasyonu görüldü. Bunlardan 9 vakada stentin mideye düşmesi nedeniyle laparatomi eşliğinde stent çıkarılarak, yerine yenisi konuldu. Kalan 11 vakada ise stent malpozisyonu nedeniyle basit rijit özofagoskopi eşliğinde çıkarılarak yerine yenileri yerleştirildi. On altı vakada % 5.5 oranında kanama gerçekleşti fakat masif kanama değildi.

Hastaların 14'ünde GÖR rahatsızlığı gelişti (% 4.8). Bu hastalara histamin-H_2 reseptör antagonistleri ya da proton pompa inhibitörleri başlandı ve yaşam tarzı değişiklikleri uygulanması önerildi. Yatak başını yaklaşık 45 derece kaldırılması, yemek yedikten dört saat sonra uyuması önerildi.

Hastalardan 11'inde (% 3.8) stent yerleştirilmesi sonrasında aspirasyon pnömonisi geliştiği görüldü. Bu hastaların tamamına geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ile anti reflü medikal tedavisi başlandı. Sekiz vakada (% 2.7) ise stent, tümör lokalizasyonu distal

olması sebebiyle yerleştirilemedi. Trakeal kompresyon % 1.7 oranında 5 vakada görüldü. Bu komplikasyonun görüldüğü tüm hastalarda stent değiştirildi.

Hıçkırık komplikasyonu 5 vakada görüldü (% 1.7). Bu hastaların tedavilerinde metoklopramid (günde 40 mg), klorpromazin (günde 50 mg) veya baklofen kullanıldı. Dört hastada % 1.3 oranıyla fistül gelişti. Bunlardan bir tanesi özofagoplevral fistül gerisi trakeoözofajiyal fistüldü. Fistüllerden bir tanesi krikofaringeal sfinktere yakındı. Perforasyon 3 hastada %1.04 oranla görüldü. Boyutları 1 cm'den kısa olan bu komplikasyon yeni bir stent yerleştirilmesiyle giderildi. İki hasta stent yerleştirilmesi sonrası yabancı cisim hissi nedeniyle rahatsız oldu (% 0.69). Zaman içerisinde stent varlığına uyum göstererek bu rahatsızlık hissi medikal tedavi olmadan kendiliğinden geçti. Bunun yanında 2 hastada ise stent yeterli derecede genişletilemedi (% 0.69). Çalışmaya dahil edilen hastalardan bir tanesinde granülasyon dokusu geliştiği ve başka bir hastada ise stentin kırıldığı görüldü (%0.34). Her ikisinde de stent özofagoskopi ile çıkarılarak yerine yenisi yerleştirildi. Proksimal yerleşimli tümör için kullanılan stentin bir vakada cilt erozyonuna neden olduğu görüldü (% 0.34).

Malign olmayan özofagus perforasyonları (opera özofagus anastomoz kaçağı, 14 vaka; benign özofagus perforasyonları, 17 vaka) veya darlıklarında (benign özofagus darlıkları, 2 vaka) yerleştirilen stentler yaklaşık olarak 2-3 hafta sonrasında çıkarıldı. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalar içerisinde stentlerin kalma süresi ortalama 16.4 ± 9.7 gündü. Granülasyon dokusu, 3. haftadan sonra oluşmaya başladığı için klinik uygulama olarak stentleri 3. haftadan önce çıkardık. Bununla birlikte 4 hastada stentler 1 haftadan kısa sürede çıkarıldı. Bu hastalardan 2 tanesinde stent yerleştirilme endikasyonu yabancı cisime ve koroziv maddeye bağlı gelişen darlıktı ve proksimal yerleşimliydi. Bu iki hasta stent yerleştirilerek tedavi edildi. Bir hasta ise endotrakeal entübasyon sonrası gelişen perforasyon için stent yerleştirilmesine rağmen vefat etti. Bir haftadan kısa süre boyunca stent kullanan hastalardan 2 tanesinde perforasyon veya fistülün kapanmadığı ve vefat ettiği bulundu. Benign özofagus perforasyonu (17 hasta) ve opera özofagus kanseri anastomoz kaçağı (14 hasta) nedeniyle perforasyonu bulunan toplam 31 hastadan, her grupta birer hasta olmak üzere 2'sinde fistülün kapanmadığı, 29'unun ise yerleştirilen stentlerle tedavi edilerek perforasyonlarının iyileştiği görüldü.

Malign tanı almış hastaların postoperatif sağkalımları ise 3 aylık, 6 aylık, 1 yıllık, 2 ve 3 yıllık olarak, demografik verileri, malignite tipi ve yerleşimi, disfaji şiddeti, stent

boyu ve sayısı bakımından değerlendirildi. Fakat 2 ve 3 yıllık sağkalım açısından yaşayan hasta sayısı 3 kişiden fazla olmadığı için hiçbir parametre istatistiksel olarak değerlendirmeye alınamadı. Çalışmaya dahil edilen hastaların sağkalımlarının 3 aylık için %30.5, 6 aylık % 34.7 ve 1 yıllık sağkalımları ise %15.2 idi.

Tablo 4.9 Hastaların cinsiyet ve yaşa göre sağkalım sonuçları

		HR(CI,95%)	p-value
Cinsiyet	**3 ay**	1.31 (0.78-2.18)	0.31
	6 ay	1.18 (0.84-1.66)	0.341
	1 yıl	1.15 (0.85-1.55)	0.354
Yaş	**3 ay**	1.02 (1.00-1.05)	0.064
	6 ay	1.02 (1.00-1.03)	0.023*
	1 yıl	1.02 (1.01-1.03)	0.006*

Cinsiyete göre kıyaslamada kadın cinsiyet referans alınmıştır. Multivarible cox regresyon analizi, HR: Hazard Ratio (%95 duyarlılık), İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Hastaların cinsiyeti ve yaşa göre periyotlar arasında sağkalımları istatistiksel olarak incelendi. Üç ay, altı ay ve bir yıl içerisinde, demografik verilerden biri olan yaş faktörünün sağkalım üzerine etkisi, beklenildiği gibi artmış bir risk faktörü olduğu görülmesinin yanında Tablo 4.9'da gösterildiği gibi bu durum sadece 6 aylık ve 1 yıllık zaman içerisinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (6 aylık $p = 0.023$; 1 yıllık $p=0.006$). Kadın cinsiyet refarans kullanılarak, cinsiyete göre yapılan sağkalımlarının analizinde, belirtilen zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına rağmen ($p>0.05$); erkek cinsiyetin kadın cinsiyete göre sağkalım üzerinde negatif bir etkisinin olduğu bulundu (Tablo 4.9).

Tablo 4.10 Cinsiyete göre hayatına devam eden hastaların dağılımı

Cinsiyet	**3 ay**		**6 ay**		**1 yıl**	
	n	**%**	**N**	**%**	**n**	**%**
Erkek (n=134)	89	% 66.4	35	% 26.1	6	% 0.4
Kadın (n=103)	77	% 74.7	35	% 33.9	7	% 0.67
p-value	0.064		0.023*		0.006*	

(n=sayı, %=yüzde, İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.)

Hastaların cinsiyete göre yapılan diğer analizlerinde kadın cinsiyetin erkek cinsiyete göre hayatına devam eden hasta sayısının tüm periyotlarda daha fazla olduğu, bununla birlikte her iki cinsiyet için de sağkalımlarının ilerleyen zamanla birlikte giderek azalarak ve 1 yıllık sağkalımlarının % 1'in altında olduğu görüldü (Tablo 4.10).

Tablo 4.11 Malignite türü ve sağkalım arasındaki ilişki

Malignite türü		**HR(CI,95%)**	**p-value**
Skuamöz hücreli karsinom	**3 ay**	1.25 (0.69-2.26)	0.457
Diğerleri		1.93 (0.64-5.83)	0.245
Skuamöz hücreli karsinom	**6 ay**	1.21 (0.81-1.80)	0.353
Diğerleri		1.13 (0.48-2.69)	0.782
Skuamöz hücreli karsinom	**1 yıl**	1.00 (0.71-1.41)	0.989
Diğerleri		1.17 (0.55-2.47)	0.685

Maliniteye göre kıyaslamada adenokanser referans alınmıştır. Diğerleri (taşlı yüzük hücreli ca, nöroendokrin tm, malign mezenkimal kanser, adenoskuamöz ca). Multivarible cox regresyon analizi, HR: Hazard Ratio (%95 duyarlılık), İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Malignite türleri arasında, periyotlar içerisinde sağkalımlarına ait veriler adenokanser türü referans alınarak Tablo 4.11'de gösterilmiştir. Elde ettiğimiz istatistiksel verilere göre, malignite türleri arasında, belirtilen periyotlar içerisinde, sağkalımı etkilecek derecede anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Bunun yanında skuamöz hücreli karsinom ve diğerleri olarak gruplandırılan taşlı yüzük hücreli ca, nöroendokrin tm, malign mezenkimal kanser, adenoskuamöz ca tiplerinin, adenokansere göre 3 ve 6 aylık sağkalım üzerine negatif etkisinin olduğu bulundu. Birinci yılda skuamöz hücreli kanserin mortalite riski adenokanserle eşdeğerken; diğerleri olarak gruplandırılan kanser tiplerinin adenokansere göre daha fazla riskli olduğu görüldü.

Tablo 4.12 Malignite türüne göre hayatına devam eden hastaların dağılımı

Malignite türü	3 ay			6 ay			1 yıl		
	n	**%**	**p**	**n**	**%**	**P**	**n**	**%**	**p**
Adenokanser (n= 73)	52	% 71.2		27	% 36.9		12	% 0.41	
Skuamöz Hücreli Karsinom (n=158)	111	% 70	0.457	41	% 25.9	0.353	10	% 0.63	0.989
Diğer (n=6)	3	% 50	0.245	2	% 33	0.782	0	% 0	0.685

Diğerleri (taşlı yüzük hücreli ca, nöroendokrin tm, malign mezenkimal kanser, adenoskuamöz ca) (n=sayı, %=yüzde) (Maliniteye göre kıyaslamada adenokanser referans alınmıştır, İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Hastaların malignite türüne göre yapılan başka bir analizde diğerleri olarak gruplandırılan malignite türünün tüm periyotlarda daha kötü prognozlu olduğu ve bu gruptaki hastaların % 50'sinin vefat ettiği; adenokanser tanılı hastaların 3 aylık periyotta %70'i, 6 aylık periyotta ise % 36.9'u hayatına devam ettiği bulundu. Fakat skuamöz hücreli karsinom tanısı almış hastaların 3 aylık süreçte % 70 kadarı hayatına devam ederken zamanla birlikte tüm malignite türlerinde olduğu gibi sağkalımlarının azaldığı görüldü. Bir yıllık sürece diğer adlı grupta değerlendirilen hastalardan hiçbiri ulaşamazken; adenokanser ve skuamöz hücreli karsinom tanılı hastaların % 1'den azı hayatına devam ettiği görüldü (Tablo 4.12).

Tablo 4.13 Disfaji şiddetinin sağkalım üzerine etkisi

Disfaji derecesi		HR(CI,95%)	p-value
1-Normal			
2-Katı beslenebilir		2.58(0.31-21.52)	0.381
3-Yarı katı beslenebilir	**3 ay**	1.94(0.26-14.46)	0.517
4-Sadece sıvı beslenebilir		1.69(0.27-15.55)	0.485
5-Sadece tükrüğünü yutabilir			
6-Tam disfaji			
1-Normal			
2-Katı beslenebilir		1.01(0.27-3.73)	0.992
3-Yarı katı beslenebilir	**6 ay**	1.52(0.47-4.90)	0.481
4-Sadece sıvı beslenebilir		1.49(0.46-4.86)	0.505
5-Sadece tükrüğünü yutabilir			
6-Tam disfaji			
1-Normal			
2-Katı beslenebilir		1.81(0.59-5.52)	0.3
3-Yarı katı beslenebilir	**1 yıl**	2.83(1.01-7.92)	0.047*
4-Sadece sıvı beslenebilir		2.86(1.01-8.07)	0.048*
5-Sadece tükrüğünü yutabilir			
6-Tam disfaji			

Disfaji derecesine göre kıyaslamada disfaji şiddeti Grade 1 referans alınmıştır. Multivarible cox regresyon analizi, HR: Hazard Ratio (%95 duyarlılık), İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Disfajinin şiddetine göre yapılan gradeleme sisteminin belitilen periyotlarda sağkalım üzerine etkisi Grade 1 referans alınarak Tablo 4.13'de gösterilmiştir. Yaptığımız çalışmanın verilerine göre 3 aylık ve 6 aylık sağkalım üzerine disfaji şiddetinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmedi ($p > 0.05$). Bunun yanında 1 yıllık sağkalım üzerine etkisinin sadece Grade 3 ve Grade 4 disfaji şikayeti bulunanlarda anlamlı olduğu görüldü (Grade 3 p=0.047; Grade 4 p=0.048). Disfaji şikayetinin artması ile sağkalım üzerinde negatif korelasyon beklerken; 3 aylık sağkalımda Grade 2'nin Grade 3 ve 4'e göre; 6 aylık sağkalımda Grade 3'ün Grade 4'e göre; 1 yıllık sağkalımda Grade 4'ün diğerlerine göre daha fazla risk taşıdığı tespit edildi.

Tablo 4.14 Stentin lokalizasyonunun sağkalım üzerine etkisi

Lokalizasyon		HR(CI,95%)	p-value
Orta 1/3	**3 ay**	0.41 (0.14-1.23)	0.112
Distal		0.65 (0.22-1.92)	0.439
Orta 1/3	**6 ay**	0.67 (0.28-1.57)	0.356
Distal		0.69 (0.29-1.64)	0.402
Orta 1/3	**1 yıl**	0.61 (0.27-1.35)	0.221
Distal		0.66 (0.30-1.47)	0.311

Stent konumuna göre kıyaslamada proksimal lokalizasyon referans alınmıştır. Multivarible cox regresyon analizi, HR: Hazard Ratio (%95 duyarlılık), İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Stentin konumuna göre, belirtilen periyotlar içerisinde sağkalıma etkisi, stentin proksimal konumu referans alınarak Tablo 4.14'de gösterilmiştir. Proksimal yerleşimli stentlerin, belirtilen periyotlar içerisinde sağkalım üzerine, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da diğer yerleşim yerlerine göre daha kötü sonuçlar verdiği bulunması ile birlikte tüm periyotlar içerisinde sağkalım açısından özofagus 1/3 orta yerleşimli stentlerin progresinin daha iyi olduğu görüldü. Bunun yanında yine tüm periyotlar içerisinde proksimal yerleşimli stent uygulamasının, diğer lokalizasyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadı ($p > 0.05$).

Tablo 4.15 Tümör lokalizasyonuna göre hayatına devam eden hastaların dağılımı

Lokalizasyon	3 ay			6 ay			1 yıl		
	N	**%**	**p**	**n**	**%**	**P**	**n**	**%**	**P**
Proksimal (n=13)	6	% 46.1		1	% 0.76		0	% 0	
Orta 1/3 (n=78)	60	% 76.9	0.112	22	% 28.2	0.356	5	% 0.64	0.221
Distal (n=146)	100	% 68.4	0.439	47	% 32.1	0.402	8	% 0.54	0.311

(n=sayı, %=yüzde) (Stent konumuna göre kıyaslamada proksimal lokalizasyon referans alınmıştır, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.)

Hastaların tümör lokalizasyonuna göre yapılan başka bir analizde tümörün özofagustaki konumunun sağkalımı etkilediği görülmüştür. Üç aylık ve 1 yıllık süreçlerde özofagus orta 1/3 yerleşimli tümörlerin, 6 aylık süreçte ise distal yerleşimli tümörlerin hayatına devam eden hastalarının diğerlerine göre fazla olduğu görüldü. Fakat proksimal yerleşimli tümörlerin prognozu çok kötü olması nedeniyle 6 aylık periyotta hayatına devam eden tek hasta olduğu, bununla birlikte 1 yıllık sürece ulaşabilen hastaların olmadığı görüldü (Tablo 4.15).

Tablo 4.16 Stent sayısının sağkalımla ilişkisi

Stent sayısı		HR(CI,95%)	p-value
2	**3 ay**	0.59(0.14-2.60)	0.490
3		0.28(0.01-10.89)	0.499
4		0	0.996
2	**6 ay**	0.77(0.28-2.12)	0.606
3		0.20(0.01-3.32)	0.262
4		2.27(0.11-45.34)	0.592
2	**1 yıl**	0.88(0.35-2.17)	0.779
3		0.54(0.07-4.47)	0.569
4		4.81(0.28-83.05)	0.28

Stent sayısına göre kıyaslamada tek adet stent kullanımı referans alınmıştır. Multivarible cox regresyon analizi, HR: Hazard Ratio (%95 duyarlılık), İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Stent sayısına göre kıyaslamada tek adet stent kullanımı referans alınarak sağkalım üzerine etkileri Tablo 4.16'da gösterilmiştir. Elde ettiğimiz verilere göre tüm periyotlarda stent sayısının 3 veya daha az takılan hastalarda mortalite riski azalırken, 4 stent takılan hastalarda mortalite riskinin arttığı görüldü. Bununla birlikte sadece 3 aylık sağkalımda 4 veya daha fazla stent takılan hasta görülmedi. Tüm periyotlar içerisinde stent sayısının tek adet stent kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmadı ($p > 0.05$).

Elde ettiğimiz veriler dahilinde hastalara uygulanan stentin boyunun, tüm periyotlar içerisinde sağkalım üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü ($p > 0.538$).

5. TARTIŞMA

Dünyada kanser ilişkili ölümlerin altıncı nedeni olarak belirtilen özofagus kanserleri; lümen içerisinde klinik bulgu vermeden büyümeleri ve genellikle semptomatik olmadan çevre dokuları invaze etmeleri, dolayısıyla daha ileri zamanlarda lümende daralmaya bağlı klinik şikayetleri oluşturan ve tanı anında cerrahi sınırını aşmış, günümüzde çoğunlukla palyatif yöntemlerin tercih edildiği bir hastalık olarak bilinmektedir (1, 2). Palyatif yöntemlerden biri olan özofagus stentleri, kanserin neden olduğu disfajiyi hafifletmek amacıyla sık kullanılan ve teknolojinin ilerlemesi ile paralel olarak geliştirilen tedavi türü olmuştur (4).

Özofagus kanserinin görülmesi, yaş ile birlikte paralellik göstererek, yaşlandıkça her iki cinsiyet için de bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir. GLOBOCAN insidans ve mortalite araştırmalarına göre çoğunlukla yaşlı insanlarda görülebilen özofagus kanserlerinin % 60'ının 65 yaşından büyük olduğu bildirilmiştir (15). Bizim çalışmamızda ise ortalama yaş 63±9 idi. Hastalarımızın en küçüğü 42, en büyüğü ise 73 yaşında idi. Yaş faktörünün sağkalıma olan etkisi ise beklenildiği gibi artmış bir risk faktörü olduğu görüldü.

Özofagusun sık görülen kanserlerinden biri olan SCC'nin cinsiyetlere göre görülme oranları 2009 yılında yayınlanan ve yaklaşık 28 yıllık toplanan kaynakların verilerine göre erkek cinsiyette daha fazla görüldüğü bulunmuştur (20). Diğer bir çeşidi olan adenokarsinom vakaları ise SCC'de olduğu gibi erkek cinsiyette fazla görülmekle birlikte erkeklerde kadınlara göre 38 kat artmış risk oluşturduğu bulunmuştur (19). Özofagus kanserlerine bağlı mortalite oranları 2020 GLOBOCAN verilerine göre erkekler için % 1 ve kadın cinsiyet için % 0.36 olarak belirtilmiştir (15). Bizim çalışmamızda ise hastaların % 54'ünü erkek cinsiyet ve % 46'sını kadın cinsiyet oluşturdu. Sağkalım açısından değerlendirdiğimizde kadın cinsiyetin erkek cinsiyete göre daha üstün olduğu görüldü.

Özofagus kanserinin histopatolojik alttipleri içerisinde bulunan skuamöz hücreli karsinom dünya genelinde en sık görülen kanser olarak belirtilmiştir (14). Son zamanlarda yapılan araştırmalar sonucu ise adenokarsinomun bazı bölgelerde artış eğiliminde olduğu ve insidansının SCC'ye göre arttığı gösterilmiştir (16). Bizim çalışmamızda 267 hastada malignite tanısı vardı. Histopatolojik alttipleri açısından bakıldığında ise SCC tanılı hastalar malign hastalar içerisinde % 62.8'ini oluştururken,

adenokanser tanılı hastalarımızın oranı ise %26 idi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %3.8 kadarını ise taşlı yüzük hücreli karsinom, nöroendokrin tümör, malign mezenkimal kanser ve adenoskuamöz karsinom tanıları olan hastalar oluşturdu.

Özofagus kanserleri genellikle klinik bulgu olarak asemptomatik oldukları için yaşa göre standartize edilmiş 5 yıllık sağkalımları 2010 ile 2014 yılları arasında 71 ülkede yapılan araştırmalar neticesinde çoğunlukla % 40'ın altında olduğu görülmüştür (90). Özofagus SCC tanılı hastaların geç evrede tanı alması ve kanserin ileri evre olması nedeniyle 5 yıllık sağkalımlarının % 5'den az olduğu bildirilmiştir. Özofagus adenokarsinomları yıllar içerisinde artan insidans eğiliminde olmakla birlikte 5 yıllık sağkalımlarının Simard ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmaya göre daha az olduğu tespit edilmiştir (91). Kanser alttiplerinin sağkalıma etkisinin araştırıldığı çalışmada, her iki cinsiyet içinde beş yıllık sağkalımın arttığı gösterilse bile, adenokanser subtipinin SCC'ye göre sağkalım oranlarının daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (92). Bizim çalışmamızda ise sağkalım açısından elde ettiğimiz veriler neticesinde adenokarsinomla yapılan karşılaştırmalarda adenokarsinom tanısı almış hastaların 3 ve 6 aylık sağkalımlarının diğer kanser alttiplerinden daha iyi sonuçlar oluşturduğunu, 1 yıllık sağkalımlarının adenokarsinomla SCC'nin benzer olduğununu bulduk. Fakat 2 ile 3 yıllık sağkalım için hayatına devam eden hastalarımızın sayısal yetersizliğinden dolayı, alttiplerin karşılaştırılması yapılamadı. Çalışmamızda hastaların ortalama sağkalımı 143±70 gündü (68-237 gün). Yaklaşık olarak hastaların sağkalımlarının 5-7 ay arasında yoğunlaştığı görüldü. Sonuç olarak adenokarsinom tanılı hastaların sağkalımlarının diğer alttiplere göre göreceli daha iyi olduğunu bulmuş olsak bile, 2 ve 3 yıllık sağkalımların değerlendirilememiş olmasını, histolojik alttipinin çeşidine bakılmaksızın özofagus kanser tanılı hastalarda geç klinik semptom vermesine, ileri evrelerde tanı konulmasına ve geç kalınmış medikal, cerrahi ya da palyatif tedaviye bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Özofagoplevral fistüller; enfeksiyon, crohn, sarkoidoz gibi inflamatuar hastalıklar veya endoskopik, bronkoskopik girişimler sonucu oluşabilmektedir. Özofagoplevral fistüllere sebep olabilecek en yaygın kanserler ise akciğer kanseri, özofajiyal kanserler ya da mediastinal karsinomlar olarak belirtilmiştir. Özofagoplevral fistülleri içerisinde en sık görülen fistül tipi trakeoözofajiyal fistüller iken daha nadir görülen tipi ise özofagopulmoner fistüllerdir (93). Bizim çalışmamızda malign özofagus kanserinin primer tümör kaynaklı fistülü % 5.5 (16 hasta) ve akciğer kanserine bağlı fistül % 0.34 oranında görüldü. Toplamda özofagorespiratuvar fistül oranı % 5.9, 17 hastaydı.

Benign sebeplere bağlı olarak özofagusta fistül gelişen hastalar toplam çalışmaya katılan hastaların % 5.9'unu oluşturdu. Bunlardan en sık görüleni yabancı cisime bağlı gelişen fistüllerdi (8 hasta, %2.7). İkinci sıklıkta ise operasyona bağlı iatrojenik sebeplerden dolayı 5 hastada fistül görüldü (%1.7). Bunların dışında birer hastada ise ateşli silah yaralanması, delici kesici alet yaralanması, bronkoskopi gibi enstürmantasyonlardan sonra ve endotrakeal entübasyon sonrası fistül geliştiği görüldü. Bu hastalardan 1'inin fistülü kapanmadan vefat ettiği, 16 hastanın ise fistülünün kapandığı ve hayatına devam ettiği bulundu (% 94.1). Opere özofagus kanseri anastomoz kaçağı sebebiyle stent takılan 14 hastamız vardı (% 4.8). Bu hastalardan 13'ünün (% 92.8) kontrol endoskopisinde fistülünün kapandığı izlendi.

Dubecz ve arkadaşlarının malign ve benign özofagus hastalıklarında stent yerleştirdikleri ve 133 hastanın dahil edildiği vaka serisinde; hastaların %72'sini erkek hastalar oluşturmuştur. Stent takılma endikasyonları arasında en sık olarak, 90 hastada görülen ve disfajiye sebep olan ileri evre özofagus kanserleri oluşturmuştur. Diğer endikasyonlar ise özofagusa dışardan bası (13 hasta), trakeoözofajiyal fistül (10 hasta), postoperatif anastomoz kaçakları (10 hasta), perforasyon (4 hasta) ve diğer sebepler (6 hasta) olarak tespit edilmiştir (94). Bizim çalışmamızda ise hastaların % 54'ünü erkek hastalar oluşturdu ve en çok stent takılma sebebi ise hastaların % 82.6'sında görülen (237 hasta) inoperabl özofagus kanseri ve buna bağlı internal darlıklardı. İkinci sık görülen sebep malign özofagorespiratuvar fistüllerle birlikte özofagusun begin sebeblerle perforasyonlarıydı (% 5.9).

Özofagus stentleri özofagus kanserleri ya da metastatik kanserlerin eksternal basısı sonucu gelişen maign disfajinin palyatif tedavisinde kullanılmaktadır. Hafif disfajisi olan hastalarda brakioterapinin faydasının olduğu gösterilse de şiddetli disfajisi olan ve yaşam beklentisi az olan hastaların palyatif tedavisinde stent yerleştirmenin önemi vurgulanmıştır (69). Steyenberg ve arakdaşlarının yaptığı ameliyat edilmeyen özofagus kanserlerinde gelişen disfajinin, tümör yeri, uzunluğu, DSÖ permormans skoru, yaş ve cinsiyet gibi faktörlerin yer aldığı prognostik değerlendirmesi ile prognozu kötü olan ve malign disfajisi olan hastalarda brakioterapi yerine stent yerleştirmenin sağkalımı artırdığını göstermişlerdir (95). Bizim çalışmamızda ise çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların 236'sında disfaji şikayeti bulundu. Bunların çoğunluğunu Takida Disfaji Derecelendirme sistemi üzerinde yapılan değerlendirme neticesinde Grade 3 (125) ve Grade 4 (86) oluşturdu. Bunun yanında başvuru anında septomları olan hastalar, disfaji

şikayetinden sonra sırasıyla öksürük (% 9), retrosternal ağrı (% 4.3), nefes darlığı (% 2) ve bulantı kusma (% 1.3) oluşturdu. Elde ettiğimiz veriler neticesinde anamnezlerinde özellikler sıvı gıda alımı sonrası öksürük şikayeti olan hastaların % 100 mortalitelerinin olması, tanı anında ortalama yaşam beklentisini çok düşürecek kadar ileri evre kanser hastaları olduğunu ve palyatif tedavilerden fayda görmediklerini düşündürdü. Disfaji şikayeti olan hastaların ise % 50 oranında mortalitesinin olması palyatif tedavilerden fayda gördükleri çıkarımını yapmamızı sağladı. En az mortaliteye sebep olan nefes darlığı ile gelen hastaların ise stent yerleştirme sonrası palyatif tedaviden ciddi derece fayda gördükleri tespit edildi.

Türkyılmaz ve arkadaşlarının, malign özofagus darlıklarında stent yerleştirilmesinin komplikasyonlarını retrospektif olarak araştırıldıkları çalışmasında, 174 özofagus kanseri ve özofagorespiratuar fistül tanısı almış hastaya 215 stent yerleştirilmesi sonucu, hastaların disfaji şikayetleri stent yerleştirilmesinden 1 gün önce ve 48 saat sonra, Modifiye Takita Disfaji derecelendirme sistemi ile değerlendirilmesi yapılmış ve disfaji şiddetinin ortalama 3,6'dan 2,4'e kadar gerilediği tespit edilmiştir (4). Fuccio ve arkadaşlarının yaptığı, 444 hastanın dahil edildiği benign özofajiyal darlıkların palyatif tedavisinde stentlerin etkisini araştırdıkları meta-analizde, uygulanan stentlerle disfaji şikayetleri açısından hastaların %40'ında başarılı sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir (96). Disfaji şikayeti hastaların yaşam kalitesi ve prognozu açısından negatif etkiye sahiptir. Bizim çalışmamızda ise kliniğimize başvuran hastaların Takida Disfaji Derecelendirme sistemi üzerinde yapılan değerlendirme neticesinde çoğunluğunu Grade 4 (125) ve Grade 5 (86) oluşturdu. Disfaji şiddetinin ortalama 4'den 2.5'e kadar gerilediği görüldü. Disfaji şiddetinin mortalite ile ilişkili olduğu ve özellikle bir yıllık sağkalımda disfaji şidedetinin artması ile mortalite arasında paralellik gözümüze çarptı. Sağkalımları açısından ise disfaji şiddetinin artması ile uzun dönem sağkalımlarının azaldığını ve bunun sebebinin ise dirençli obsturksiyon devam etmesi ya da palyatif tedavinin yetersiz kalmasına bağlı olduğunu çıkarımı yapıldı.

Stent yerleşim yerine göre çeşitli ek semptomlar ya da şikayetler oluşabileceği gösterilmiştir. Marjolein ve arkadaşlarının, distal özofagus kanseri ve gastrik kardia bileşkesindeki kanserler için yaptıkları 30 hastalık seride, hem tümör kaynaklı disfajiyi düzeltmek hem de gastroözofajiyal bileşkenin fizyolojisini korumak amacıyla anti-reflü valf olan stentleri kullanmışlardır. Bu sayede disfaji şikayetinde gerilemenin olduğunu fakat antireflü valfli stent ile reflüyü önleyemedikleri belirtilmiştir (97). Bethge ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada proksimal ve servikal yerleşimli stentlerin distal yerleşimli stentlere göre hem daha başarılı hem de disfaji şikayetlerini daha iyi tolere edebileceklerini bildirmiştir (98). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların disfaji şikayetleri düşüş eğilimi gösterse bile yerleştirilen stentin lokalizasyonun mortalite ile ilişkili olabileceğini düşündürdü. Özofagus 1/3 orta ve distal yerleşimli stentlerin proksimale göre mortalite oranları daha düşük bulunmuştur.

Özofagusun benign ya da malign hastalıkları neticesinde yerleştirilen stentlerin ciddi komplikasyon oranları düşük ama önemli komplikasyonlar olabilir. Bu komplikasyonların oluşturdukları sağlık problemlerinin tedavisinde, stent yerleştirildikten sonra ya ek bir analjezik ilaç, anti-reflü ilaçları veya bunlara benzer önemli komplikasyonların tedavisinde etkili medikal ilaçlar kullanılmakta ya da yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Gerekli durumlarda stentin özofagoskopik yöntemlerle ya da cerrahi yötemlerle çıkarılması ve gereklilik hali halen devam ediyorsa tekrardan takılması önerilmektedir.

İki bin yirmi yılında yapılan çok merkezli bir retrospektif araştırmada, 17 çalışmadan 1778 hastanın analizinde toplamda 2036 stent yerleştirilmiştir. Tüm çalışmaların dahil edilmesi ile ortaya çıkan teknik başarı oranı % 94.7 olarak belirtilmiştir. Bu çalışmaların içerisinde en sık karşılaşılan komplikasyonoran olarak düşük olsa bile 185 vakada görülen göğüs ağrısı olmuştur (99). Yajima ve arkadaşlarının metalik stentlerde palyatif tedavinin rolünü araştırdıkları 18 hastalık çalışmada, 13 hastada 38 dereceyi aşan ateş ve 12 hastada ise göğüs ağrısının oluştuğunu tespit etmiştir (100). Eroğlu ve arkadaşlarının 268 özofagus kanserli hastalarda metalik stentlere bağlı gelişen komplikasyonların tedavilerini ele aldığı makalede, 245 vakada % 91.4 oranında göğüs ağrısının geliştiğtiğini tespit etmiştir (4). Bizim çalışmamızda ise çalışmaya katılan hastaların hiçbirinde ateş gözlenmezken, en sık karşılaşılan komplikasyon göğüs ağrısıydı (270 vaka, % 93.75).

Ksinopoulos ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınladığı, 78 hastanın katıldığı, SEMS ile tedavi edilen non-operabl özofagus kanserli hastaların seyri adlı makalesinde 11 hastada (% 14) stent yerleştirildikten sonra tümörün aşırı büyümesi nedeniyle tekrarlayan disfaji semptomu görülmüştür. Tekrardan stent yerleştirilerek bu semptom giderilmiştir (101). Metalik stent yerleştirilen özofagus kanserli hastalarda görülen komplikasyonların tedavisini ele alan makalede, Eroğlu ve arkadaşları, tümörün aşırı

büyümesini % 13.4 ve lümen içine büyümesini % 0.4 oranlarında bulmuştur (4). Bizim çalışmada ise tümörün aşırı büyümesi, % 12.48 oranla ikinci sıklıkta görülen komplikasyondu. Tümörün lümen içine büyümesi ise 2 vakada (% 0.69) tespit edildi. Her iki durumda da bu komplikasyonun tedavisi olarak tekrardan stent yerleştirildi.

Yüz hastaya 106 stentin yerleştirildiği, malign disfajide özofagus stentlerinin palyasyonunun araştırıldığı çalışmada hastalardan 4'ünde (% 4) stent migrasyonu gerçekleşmiştir (102). Eroğlu ve arkadaşlarının yaptığı 334 metalik stentin yerleştirildiği çalışmada ise hastaların 18'inde % 6.7 oranında stent migrasyonun olduğu, bunlardan % 2.9'unun mideye migrate olduğu belirtilmiştir. Mideye migrate olan stentler minimal laporotomi yöntemi ile çıkarılmıştır (4). Bizim çalışmamızda ise çalışmaya dahil edilen hastaların 20'sinde stent migrasyonu gerçekleşti (% 6.9). Bunlardan 6 olguda (% 0.2) mideye migrate olan stent laparotomi tekniğiyle mideden çıkarıldı.

Özofagusda meydana gelen kanama stent yerleştirilme sonrası karşılaşılan komplikasyonlardan biri olarak erken dönemde hafif şiddetli ve tedavi gerektirmeyen ya da tümörün progresif olarak ilerlemei, bununla birlikte vasküler damarlara (aort, pumoner arter vb.) fistül gelişmesi sonrası geç dönemde massif ve tedavi edilmezse mortaliteye neden olan istenmeyen olaydır. Özofagus kanserinde disfajinin palyasyonu için iki palyatif yöntemin karşılaştırıldığı, 209 hastanın dahil edildiği, 108 hastaya stent yerleştirilen çalışmada, 14 hastada kanama komplikasyonun görüldüğü ve bu komplikasyonun brakioterapiyle karşılaştırılmasında daha yüksek insidansda olduğu görülmüştür (55). Malign özofagus kanserlerinde SEMS etkinliğinin araştırıldığı, 997 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada, hastaların 80'inde (% 7.9) kanama komplikasyonunun görüldüğü, göğüs ağrısı komplikasyonundan sonra ikinci sıklıkla karşılaşılan istenmeyen olay olduğu belirtilmiştir (103). Eroğlu ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada ise 365 komplikasyonun % 4.8'inin tedavi gerektirmeyen kanama olduğu bildirilmiştir (4). Bizim çalışmamızda kanama komplikasyonu dördüncü sıklıkla görülen komplikasyondu. Tüm hastaların % 5.5'inde 16 hastada görülmekle beraber tedavi gerektirecek kadar ciddi masif kanama değildi.

Literatürde ameliyat edilemeyen özofagus kanserlerinde palyatif tedavi olarak kullanılan stentlere bağlı gastroözofajiyal reflü hastalığının geliştiği yapılan çalışmalar içerisinde görülmüştür. Bunlardan bir tanesi Chandan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 41 hastada % 2.3 oranlarında GÖRH olduğu belirtilmiştir (99). Bizim çalışmamızda ise

GÖRH komplikasyonu görülme oranı daha yüksek bulundu. Hastaların 14'ünde % 4.8 oranında reflü komplikasyonu gelişti. Bu hastalara, yaşam tarzı değişiklikleri ve anti-reflü ilaçlarının kullanılması önerilerek tedavi edildi.

Aspirasyon pnömonisi literatür taramalarında erken dönemde veya geç dönemde %2 ile %19 oranlarında karşımıza çıkabilecek önemli komplikasyonlardan biridir. Malign özofagorespiratuvar fistülleri olan hastaların mortalitesini artırdığı görülmüştür. Eroğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 268 hastanın 9'unda (% 3.4) basit medikal tedavilerle giderilebilen stente bağlı aspirasyon pnömonisinin geliştiği bildirilmiştir (4). Bizim çalışmamızda ise aspirasyon pnömonisi 11 hastada (% 3.8) görüldü. Anti-reflü tedavilerine ek olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ile semptomlar giderildi.

Trakeal kompresyon ve buna bağlı gelişen solunum yolu obstruksiyonu stent yerleştirilmesi sırasında oluşan komplikasyonlar içerisindedir ve acil tedavi gerektirmektedir. Türkyılmaz ve arkadaşlarının malign özofagus darlıklarında stent komplikasyonları değerlendirdikleri çalışmada hastaların 3'ünde (%1.7) trakeal kompresyon geliştiği bildirilmiştir. Yerleştirilme sırasında dispne şikayeti oluşan hastalarda stent çıkarılarak dispnenin düzelmesi sağlanmıştır (4). Bizim çalışmamızda ise ani gelişen bu komplikasyon 5 hastamızda görüldü. Solunumsal problemlerin stent takıldıktan hemen sonra gelişmesi üzerine stent çıkarılarak hastaların klinikleri düzeltildi.

Hıçkırık, solunum kaslarından kaynaklanan istemsiz ve tekrarlayan olaydır. Mide distansiyonu, baharatlı yiyecekler, nörol disfonksiyon ile ortaya basit hıçkırık; hastalıklarla ilişkili ya da ensturmantasyonla ilişki ortaya çıkan ise dirençli hıçkırıktır ve tedavi edilmelidir. İnoperabl özofagogastrik bileşke tümörünün palyatif tedavisinde kullanılan stentlerin hıçkırığa neden olduğu ve takiplerinde inatçı hıçkırık kliniğinin devam etmesi üzerine baklofen kullanıldığı bildirilmiştir (104). Eroğlu ve arkadaşlarının palyatif tedavide stentlerin komplikasyonlarını araştırdıkları retrospektif çalışmada, stent yerleştirilen 268 hastanın % 1.9'unda dirençli hıçkırık komplikasyonunun gerçekleştiği ve tedavide metoklopramid veya klorpromazin kullanılarak iyileştiği görülmüştür (4). Bizim çalışmamızda ise çalışmaya katılan hastalardan % 1.7'sinde (5 hasta) hıçkırık komplikasyonu gerçekleşti. Medikal tedavide klorpromazin, metoklopramid ve hatta bunlara rağmen geçmeğen tek bir hastada baklofen kullanıldı.

Bizim çalışmamızda 352 stent yerleştirilen 288 hastamızdan sadece 4 'ünde (% 1.3) fistül geliştiği görüldü. Bunlar trakeoözofajiyal fistül gelişen 3 hastamız; daha nadir

görülen özofagoplevral fistül gelişen tek hastamız vardı.

Stent yerleştirildikten sonra görülen perforasyon komplikasyonu Ramirez ve arkadaşlarının 434 SEMS yerleştiren doktorlara yönelik geri bildirimli ulusal anketin sonuçlarına göre elde ettikleri verilerde, hastaların akut dönemde % 1.1'inde ve geç dönemde ise % 0.5'inde klinik bulgu veren perforasyonun geliştiği belirtilmiştir (74). Floroskopi kullanılmadan endoskopik yöntemlerle yerleştirilen SEMS'lerin özofagus kanserlerinde palyasyona etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise perforasyon oranları % 1.2 olarak bulunmuştur (99). Bizim çalışmamızda ise 288 hastanın 352 stent yerleştirilmesi sonrası % 1.04 oranlarında 3 hastada perforasyon gözlemlendi. Bu hastaların tedavilerinde perfore alanın boyutu 1 cm'den kısa olduğu için yeniden stent yerleştirilerek tedavi edildi.

Özofagus kanserlerinde palyatif tedavi şekli olarak kullanılan stentlere bağlı hastalarda çok düşük oranlarda yabancı cisim hissi geliştiği bildirilmiştir. Metalik stentlerin palyatif etkilerini değerlendiren Ksinopoulos ve arkadaşları, 78 hastalık çalışmasında, hiçbir hastada yabanci cisim hissinin uyuşmadığı ve tamamının stentleri tolere ettiği belirtilmiştir(101). Eroğlu ve arkadaşlarının stent komplikasyonlarını inceledikleri çalışmada ise 268 hastadan sadece 2 hastada (% 0.7) bu komplikasyon görülmüştür (4). Bu çalışmaya benzer bir şekilde bizim çalışmamızda hastaların stent yerleştirildikten sonraki süreçte yapılan kontrol muayenelerde 288 hastanın 2'sinde (% 0.69) aynı klinik şikayet olduğu görüldü. Özofagusa stent yerleştirildikten sonra kısa bir zaman içerisinde stent varlığına uyum sağlandı ve herhangi ek tedavi uygulanmadı.

Eroğlu ve arkadaşlarının stent komplikasyonlarını inceledikleri çalışmasında granülasyon doku gelişimi komplikasyonunu % 0.4 oranlarda gördüğünü belirtmiştir (4). Bu çalışmaya benzer bir biçimde, çalışmamıza dahil ettiğimiz 288 hastadan sadece 1 tanesinde (%0.34) granülasyon dokusunun geliştiği görüldü ve stentin endoskopik yöntemlerle çıkarılıp yenisinin yerleştirilmesiyle bu nadir görülen komplikasyon giderildi.

Cwikiel ve arkadaşlarının malign disfajide özofagus stentlerinin palyasyonu değerlendirdikleri 100 hastalık çalışmalasında, sadece 2 hastada stentin kırılılması sonucu özofagoskopik yöntemlerle stentin çıkarılıp yenisinin takıldığını bildirmişlerdir (102). Eroğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise özofagus kanserlerinde metalik stent yerleştirilmesi sonrası komplikasyonlar ve tedavilerini araştırmış, elde ettiği sonuçlar

içerisinde 334 metalik stent yerleştirdikleri 268 vakada sadece 1 hastada (% 0.4) 8 ay sonra stentin kırıldığı ve endoskopik yöntemlerle yenisiyle değiştirildiği belirtilmiştir (4). Bizim çalışmamızda da önceden yapılan çalışmalarla benzer sonuçlar elde edildi. Çalışmaya dahil ettiğimiz 288 hastanın 352 stent yerleştirilmesi sonucu sadece 1 hastada %0.34 oranıyla stentin kırılması meydana geldi ve yine aynı endoskospik tekniklerle stent yenisiyle değiştirildi.

6. SONUÇ

Ocak 2000-Aralık 2020 yılları arasında 288 hastanın dahil edildiği çalışmamızda retrospektif olarak hastaların stent yerleştirme endikasyonları, özofagusta striktür veya fistül gelişip gelişmediği, malign hastalardaki tümörün lokalizasyonu, stent komplikasyonları, sağkalıma etkisi ve tedavide etkinliği araştırıldı.

Stent yerleştirme endikasyonları açısından tüm hastalar içerisinde en çok endikasyonu inoperabl özofagus kanseri ve buna bağlı gelişen internal darlıklar oluşturdu (237 vaka, % 82.6). İkinci sıklıkta ise malign özofagorespiratuvar fistüllerle birlikte begin özofagus perforasyonlarıydı (17 vaka, %5.9). Malign fistüller içerisinde en sık görülen sebep ise özofagusun primer tümöründen kaynaklanan fistüllerdi (16 vaka, %5.5). Bunun yanında yabancı cisime bağlı gelişen benign perforasyonlar özofagus perforasyonlarının en sık sebebiydi (8 hasta, % 2.7). İatrojenik nedenlerden dolayı görülen perforasyonlar ise % 1.7 oranla 5 hastada görüldü. Yabancı cisim ve koraziv maddeye bağlı gelişen darlıklar ise birer hasta ile %0.34 oranında olduğu bulundu.

Özofagus stent yerleştirilmesini gerektirecek malign obstruksiyon sebebi özofagus kaynaklı 255 vaka tespit edildi. Bunların büyük çoğunluğu skuamöz hücreli karsinom oluştururken, adenokarsinomların oranı daha azdı. Taşlı yüzük hücreli karsinom, nöroendokrin tümör, malign mezenkimal kanser, adenoskuamöz karsinom tanıları ise 11 vakada görüldü.

Benign ve malign obstruksiyon sebebi olan tüm etkenlerin tedavisinde çoğunlukla distal yerleşimli stentler kullanıldığı görüldü (163 vaka, %56,5). Proksimal yerleşimli stentler çalışmaya katılan vakaların 33'ünde, özofagus 1/3 orta yerleşimli stentler ise 92'sinde olduğu görüldü.

Stent yerleştirilen 288 hastanın kliniğimize en çok geliş sebebi disfaji şikayeti olduğu bulundu. Stent yerleştirilmeden önce Takita disfaji derecelendirme sistemine göre yapılan skorlamada, disfaji şiddeti ortalama 4 iken; stent uygulandıktan sonra disfaji şiddeti 2.5'e geriledi.

288 hastaya toplamda 352 stent yerleştirildi ve 402 komplikasyon olduğu tespit edildi. Bunlardan en çok görüleni % 93.75 oranıyla, 270 vakada görülen göğüs ağrısıydı. Analjezik ilaçlarla tedavi edildi. Tümör overgrowth (% 12.8, 37 vaka) ikinci sıklıkla

görülen komplikasyonken, sadece iki hastada tümör ingrowth tespit edildi. Bunların yanında migrasyon (20 hasta), kanama (16 hasta), GÖR (14 hasta), aspirasyon pnömonisi (11 hasta), stentin takılamaması (8 hasta), trakeal kompresyon (5 hasta), hıçkırık (5 hasta), perforasyon (3 hasta), yabancı cisim hissi (2 hasta), stentin yeterli açılamaması (2 hasta), granülasyon doku gelişimi (1 hasta), stentin kırılması (1 hasta) ve cilt erozyonu (1 hasta) tüm komplikasyonların %10'undan azını oluşturduğu görüldü. Ayrıca sıvı gıda alımı sonrası artan öksürük şikayeti dört vakada tespit edildi ve stente bağlı özofagoplevral fistül tanısı kondu.

Benign özofagus perforasyonu (17 hasta) ve opera özofagus kanseri anastomoz kaçağı (14 hasta) nedeniyle perforasyonu bulunan toplam 31 hastadan 2'sinin fistülünün kapanmadığı, 29'unun iyileştiği görüldü. Benign sebepler içerisinde endotrakeal entübasyon sonrası görülen perforasyon gelişen bir hasta vefat etti. Opere özofagus kanseri anastomoz kaçağı nedeniyle stent yerleştirilen 14 hastanın (% 4.8) 13'ünde kontrol endoskopik muayenesinde fistüllerin kapandığı görüldü.

Çalışmaya dahil edilen malign hastaların sağkalımları; yaş, cinsiyet, malignite tipi, disfaji derecesi, stent lokalizasyonu ve stent sayısına göre değişkenlik gösterdiği görüldü. İleri yaş erkek cinsiyetin, kadın cinsiyete göre prognozun kötü ve sağkalımın düşük olduğu bulundu. Malignite türüne göre SCC'nin AC'ye göre bir yıldan kısa süre içerisinde sağkalımlarının daha düşük olduğu; fakat 1 yıllık SCC ile AC sağkalımlarının benzer olduğu görüldü. Disfaji şiddetinin artmasının ya da dirençli disfaji vakalarının sağkalımlarının daha düşük olduğu bulundu. Proksimal yerleşimli stentleri olan hastaların prognozlarının diğer yerleşim yerlerine göre yaklaşık 1,5 kat daha kötü olduğu görüldü. Proksimal yerleşimli stentlerin sağkalıma etkisinin zayıf olduğu tespit edildi. Uygulanan stent sayısı ile sağkalımın azaldığı ve hatta 4 ve üzeri stent yerleştirilen hastaların sağkalımlarının 4,5 kat daha az olduğu görüldü.

Sonuç olarak özofagusa stent uygulamalarının tedaviye etkinliği, cerrahi ameliyat sınırını aşmış ileri evre özofagus kanserlerinde, geç dönemde ortaya çıkan klinik şikayetleri ve hayat konforu azalmış hastalarda iyi bir palyatif tekniktir. Özellikle sık klinik semptom olarak disfaji şeklinde bulgu veren, benign ya da malign obstruksiyonlarda etkili, kolay uygulanabilen ve düşük komplikasyon oranları olan tedavi yöntemidir.

7. KAYNAKLAR

1. Eroğlu A, Aydın Y, Altuntaş B, Gündoğdu B, Yılmaz Ö. The increasing incidence of esophageal squamous cell carcinoma in women in Turkey. Turk J Med Sci. 2016;46(5):1443-8.
2. Eroğlu A, Aydın Y. Özofagus kanserinde palyatif teknikler. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2013;29(4S):257-66.
3. LoCicero J, Feins RH, L.Colson Y, Rocco G. Esophageal Stents. Shields′ General Thoracic Surgery. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. p. 3445-69.
4. Turkyilmaz A, Eroglu A, Aydin Y, Kurt A, Bilen Y, Karaoglanoglu N. Complications of metallic stent placement in malignant esophageal stricture and their management. Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques. 2010;20(1):10-5.
5. Zhang X, Patil D, Odze RD, Zhao L, Lisovsky M, Guindi M, et al. The microscopic anatomy of the esophagus including the individual layers, specialized tissues, and unique components and their responses to injury. Ann N Y Acad Sci. 2018;1434(1):304-18.
6. Zhang Y, Jiang M, Kim E, Lin S, Liu K, Lan X, et al., editors. Development and stem cells of the esophagus. Seminars in cell & developmental biology; 2017: Elsevier.
7. Que J, Okubo T, Goldenring JR, Nam K-T, Kurotani R, Morrisey EE, et al. Multiple dose-dependent roles for Sox2 in the patterning and differentiation of anterior foregut endoderm. Development. 2007;134(13):2521-31.
8. Que J. The initial establishment and epithelial morphogenesis of the esophagus: a new model of tracheal–esophageal separation and transition of simple columnar into stratified squamous epithelium in the developing esophagus. Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology. 2015;4(4):419-30.
9. El-Zimaity H, Riddell R. Esophagus. Histology for Pathologists. 2012:605-32.
10. Patapoutian A, Wold BJ, Wagner RA. Evidence for developmentally programmed transdifferentiation in mouse esophageal muscle. Science. 1995;270(5243):1818-21.
11. Nunez A, Malmierca E. Advances in anatomy embryology and cell biology. Cortıcofugal Modulation of Sensory Information. 2007;187:1-+.
12. Lewis RB, Mehrotra AK, Rodriguez P, Levine MS. From the radiologic pathology archives: esophageal neoplasms: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2013;33(4):1083-108.
13. Attah EB, Hajdu SI. Benign and malignant tumors of the esophagus at autopsy. J Thorac Cardiovasc Surg. 1968;55(3):396-404.
14. Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. Asian J Surg. 2018;41(3):210-5.
15. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
16. Watanabe M. Recent topics and perspectives on esophageal cancer in Japan. JMA journal. 2018;1(1):30-9.
17. Rugge M, Fassan M, Cavallini F, Zaninotto G. Re: Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. JNCI-Journal of the National Cancer Institute. 2012;104(22):1771.
18. Kubo A, Corley DA. Marked multi-ethnic variation of esophageal and gastric cardia carcinomas within the United States. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2004;99(4):582-8.
19. Kubo A, Corley DA. Marked regional variation in adenocarcinomas of the

esophagus and the gastric cardia in the United States. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2002;95(10):2096-102.
20. Cook M, Chow W, Devesa S. Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977–2005. British journal of cancer. 2009;101(5):855-9.
21. Toh Y, Oki E, Ohgaki K, Sakamoto Y, Ito S, Egashira A, et al. Alcohol drinking, cigarette smoking, and the development of squamous cell carcinoma of the esophagus: molecular mechanisms of carcinogenesis. International journal of clinical oncology. 2010;15(2):135-44.
22. Cook MB, Corley DA, Murray LJ, Liao LM, Kamangar F, Ye W, et al. Gastroesophageal reflux in relation to adenocarcinomas of the esophagus: a pooled analysis from the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON). PloS one. 2014;9(7):e103508.
23. Kubo A, Block G, Quesenberry Jr CP, Buffler P, Corley DA. Effects of dietary fiber, fats, and meat intakes on the risk of Barrett's esophagus. Nutrition and cancer. 2009;61(5):607-16.
24. Lindkvist B, Johansen D, Stocks T, Concin H, Bjørge T, Almquist M, et al. Metabolic risk factors for esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: a prospective study of 580 000 subjects within the Me-Can project. BMC cancer. 2014;14(1):1-12.
25. Lin D-C, Hao J-J, Nagata Y, Xu L, Shang L, Meng X, et al. Genomic and molecular characterization of esophageal squamous cell carcinoma. Nature genetics. 2014;46(5):467-73.
26. Daly JM, Fry WA, Little AG, Winchester DP, McKee RF, Stewart AK, et al. Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons patient care evaluation study. Journal of the American College of Surgeons. 2000;190(5):562-72.
27. Cook MB. Non-acid reflux: the missing link between gastric atrophy and esophageal squamous cell carcinoma? Am J Gastroenterol. 2011;106(11):1930-2.
28. Dawsey SM, Lewin KJ, Liu FS, Wang GQ, Shen Q. Esophageal morphology from Linxian, China. Squamous histologic findings in 754 patients. Cancer. 1994;73(8):2027-37.
29. Kwatra KS, Prabhakar BR, Jain S, Grewal JS. Sarcomatoid carcinoma (carcinosarcoma) of the esophagus with extensive areas of osseous differentiation: a case report. Indian J Pathol Microbiol. 2003;46(1):49-51.
30. Kim TJ, Kim HY, Lee KW, Kim MS. Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. Radiographics. 2009;29(2):403-21.
31. Little AG, Ferguson MK, Demeester TR, Hoffman PC, Skinner DB. Esophageal carcinoma with respiratory tract fistula. Cancer. 1984;53(6):1322-8.
32. Glickman JN, editor Section II: pathology and pathologic staging of esophageal cancer. Seminars in thoracic and cardiovascular surgery; 2003: Elsevier.
33. Quint LE, Hepburn LM, Francis IR, Whyte RI, Orringer MB. Incidence and distribution of distant metastases from newly diagnosed esophageal carcinoma. Cancer. 1995;76(7):1120-5.
34. Varghese TK, Jr., Hofstetter WL, Rizk NP, Low DE, Darling GE, Watson TJ, et al. The society of thoracic surgeons guidelines on the diagnosis and staging of patients with esophageal cancer. Ann Thorac Surg. 2013;96(1):346-56.
35. Glaws WR, Etzkorn KP, Wenig BL, Zulfiqar H, Wiley TE, Watkins JL. Comparison of rigid and flexible esophagoscopy in the diagnosis of esophageal disease: diagnostic accuracy, complications, and cost. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1996;105(4):262-6.

36. Lal N, Bhasin DK, Malik AK, Gupta NM, Singh K, Mehta SK. Optimal number of biopsy specimens in the diagnosis of carcinoma of the oesophagus. Gut. 1992;33(6):724-6.
37. Faigel DO, Deveney C, Phillips D, Fennerty MB. Biopsy-negative malignant esophageal stricture: diagnosis by endoscopic ultrasound. Am J Gastroenterol. 1998;93(11):2257-60.
38. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Besh S, Chao J, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 1.2015. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2015;13(2):194-227.
39. Meltzer CC, Luketich JD, Friedman D, Charron M, Strollo D, Meehan M, et al. Whole-body FDG positron emission tomographic imaging for staging esophageal cancer: comparison with computed tomography. Clinical nuclear medicine. 2000;25(11):882-7.
40. Hofstetter W, Swisher SG, Correa AM, Hess K, Putnam Jr JB, Ajani JA, et al. Treatment outcomes of resected esophageal cancer. Annals of surgery. 2002;236(3):376.
41. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, Fritz A, Greene F. AJCC cancer staging manual: Springer New York; 2010.
42. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67(2):93-9.
43. Rice TW. Staging of esophageal cancer: TNM and beyond. Esophagus. 2010;7(4):189-95.
44. Watanabe M, Otake R, Kozuki R, Toihata T, Takahashi K, Okamura A, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer. Surg Today. 2020;50(1):12-20.
45. Fujishiro M, Kodashima S. Indications, techniques, and outcomes of endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma. Esophagus. 2009;6(3):143-8.
46. Cao Y, Liao C, Tan A, Gao Y, Mo Z, Gao F. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. Endoscopy. 2009;41(09):751-7.
47. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. New England Journal of Medicine. 2002;347(21):1662-9.
48. Mariette C, Meunier B, Pezet D, Dalban C, Collet D, Thomas P-A, et al. Hybrid minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: A multicenter, open-label, randomized phase III controlled trial, the MIRO trial. American Society of Clinical Oncology; 2015.
49. Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas P-A, Meunier B, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. J Clin Oncol. 2014;32(23):2416-22.
50. Brusselaers N, Mattsson F, Lagergren J. Hospital and surgeon volume in relation to long-term survival after oesophagectomy: systematic review and meta-analysis. Gut. 2014;63(9):1393-400.
51. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. Journal of clinical oncology. 2002;20(5):1167-74.
52. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al.

Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. Journal of clinical oncology. 2007;25(10):1160-8.
53. Klevebro F, von Döbeln GA, Wang N, Johnsen G, Jacobsen A-B, Friesland S, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. Annals of Oncology. 2016;27(4):660-7.
54. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):v50-v7.
55. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, Tilanus HW, Stalpers LJ, Bartelsman JF, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. The Lancet. 2004;364(9444):1497-504.
56. Rabenstein T. Palliative Endoscopic Therapy of Esophageal Cancer. Viszeralmedizin. 2015;31(5):354-9.
57. Evans JA, Early DS, Chandraskhara V, Chathadi KV, Fanelli RD, Fisher DA, et al. The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer. Gastrointest Endosc. 2013;77(3):328-34.
58. Lundell L, Leth R, Lind T, Lönroth H, Sjövall M, Olbe L. Palliative endoscopic dilatation in carcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. Acta Chir Scand. 1989;155(3):179-84.
59. Haddad NG, Fleischer DE. Endoscopic laser therapy for esophageal cancer. Gastrointest Endosc Clin N Am. 1994;4(4):863-74.
60. Eickhoff A, Jakobs R, Schilling D, Hartmann D, Weickert U, Enderle MD, et al. Prospective nonrandomized comparison of two modes of argon beamer (APC) tumor desobstruction: effectiveness of the new pulsed APC versus forced APC. Endoscopy. 2007;39(7):637-42.
61. Rupinski M, Zagorowicz E, Regula J, Fijuth J, Kraszewska E, Polkowski M, et al. Randomized comparison of three palliative regimens including brachytherapy, photodynamic therapy, and APC in patients with malignant dysphagia (CONSORT 1a) (Revised II). Am J Gastroenterol. 2011;106(9):1612-20.
62. Marcon NE. Photodynamic therapy and cancer of the esophagus. Semin Oncol. 1994;21(6 Suppl 15):20-3.
63. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, Tilanus HW, Stalpers LJ, Bartelsman JF, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. Lancet. 2004;364(9444):1497-504.
64. Ramakrishnaiah VP, Ramkumar J, Pai D. Intratumoural injection of absolute alcohol in carcinoma of gastroesophageal junction for palliation of dysphagia. Ecancermedicalscience. 2014;8:395.
65. Monga SP, Wadleigh R, Sharma A, Adib H, Strader D, Singh G, et al. Intratumoral therapy of cisplatin/epinephrine injectable gel for palliation in patients with obstructive esophageal cancer. Am J Clin Oncol. 2000;23(4):386-92.
66. Greenwald BD, Dumot JA, Abrams JA, Lightdale CJ, David DS, Nishioka NS, et al. Endoscopic spray cryotherapy for esophageal cancer: safety and efficacy. Gastrointest Endosc. 2010;71(4):686-93.
67. Pech O, May A, Manner H, Behrens A, Pohl J, Weferling M, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. Gastroenterology. 2014;146(3):652-60.e1.
68. Bolton JS, Fuhrman GM, Richardson WS. Esophageal resection for cancer. Surg Clin North Am. 1998;78(5):773-94.

69. Spaander MCW, van der Bogt RD, Baron TH, Albers D, Blero D, de Ceglie A, et al. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. Endoscopy. 2021;53(7):751-62.
70. LOCICERO J, FEINS RH, L.COLSON Y, ROCCO G. General Thoracic Surgery. 8 ed: Lippincott Williams&Wilki; 2018. 2384 p.
71. Bethge N, Sommer A, von Kleist D, Vakil N. A prospective trial of self-expanding metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction after failure of primary curative therapy. Gastrointest Endosc. 1996;44(3):283-6.
72. Vleggaar FP, Siersema PD. Expandable stents for malignant esophageal disease. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2011;21(3):377-88, vii.
73. Kim KY, Tsauo J, Song HY, Kim PH, Park JH. Self-Expandable Metallic Stent Placement for the Palliation of Esophageal Cancer. J Korean Med Sci. 2017;32(7):1062-71.
74. Ramirez FC, Dennert B, Zierer ST, Sanowski RA. Esophageal self-expandable metallic stents--indications, practice, techniques, and complications: results of a national survey. Gastrointest Endosc. 1997;45(5):360-4.
75. Siersema PD, Hop WC, Dees J, Tilanus HW, van Blankenstein M. 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(2):113-20.
76. van Heel NC, Haringsma J, Boot H, Cats A, Vanhoutvin SA, Kuipers EJ. Comparison of 2 expandable stents for malignant esophageal disease: a randomized controlled trial. Gastrointest Endosc. 2012;76(1):52-8.
77. Verschuur EM, Repici A, Kuipers EJ, Steyerberg EW, Siersema PD. New design esophageal stents for the palliation of dysphagia from esophageal or gastric cardia cancer: a randomized trial. Am J Gastroenterol. 2008;103(2):304-12.
78. Talreja JP, Eloubeidi MA, Sauer BG, Al-Awabdy BS, Lopes T, Kahaleh M, et al. Fully covered removable nitinol self-expandable metal stents (SEMS) in malignant strictures of the esophagus: a multicenter analysis. Surg Endosc. 2012;26(6):1664-9.
79. Kim ES, Jeon SW, Park SY, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, et al. Comparison of double-layered and covered Niti-S stents for palliation of malignant dysphagia. J Gastroenterol Hepatol. 2009;24(1):114-9.
80. Knyrim K, Wagner HJ, Bethge N, Keymling M, Vakil N. A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. N Engl J Med. 1993;329(18):1302-7.
81. Conigliaro R, Battaglia G, Repici A, De Pretis G, Ghezzo L, Bittinger M, et al. Polyflex stents for malignant oesophageal and oesophagogastric stricture: a prospective, multicentric study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007;19(3):195-203.
82. Conio M, Repici A, Battaglia G, De Pretis G, Ghezzo L, Bittinger M, 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(12):2667-77.
83. Siddiqui AA, Glynn C, Loren D, Kowalski T. Self-expanding plastic esophageal stents versus jejunostomy tubes for the maintenance of nutrition during neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with esophageal cancer: a retrospective study. Dis Esophagus. 2009;22(3):216-22.
84. Hirdes MM, van Hooft JE, Wijrdeman HK, Hulshof MC, Fockens P, Reerink O, et al. Combination of biodegradable stent placement and single-dose brachytherapy is associated with an unacceptably high complication rate in the treatment of dysphagia from esophageal cancer. Gastrointest Endosc. 2012;76(2):267-74.

85. Reijm AN, Didden P, Schelling SJC, Siersema PD, Bruno MJ, Spaander MCW. Self-expandable metal stent placement for malignant esophageal strictures - changes in clinical outcomes over time. Endoscopy. 2019;51(1):18-29.
86. Burstow M, Kelly T, Panchani S, Khan IM, Meek D, Memon B, et al. Outcome of palliative esophageal stenting for malignant dysphagia: a retrospective analysis. Dis Esophagus. 2009;22(6):519-25.
87. Bick BL, Song LM, Buttar NS, Baron TH, Nichols FC, Maldonado F, et al. Stent-associated esophagorespiratory fistulas: incidence and risk factors. Gastrointest Endosc. 2013;77(2):181-9.
88. Park JY, Shin JH, Song HY, Yi SY, Kim JH. Airway complications after covered stent placement for malignant esophageal stricture: special reference to radiation therapy. AJR Am J Roentgenol. 2012;198(2):453-9.
89. Ogino H, Akiho H. Usefulness of percutaneous endoscopic gastrostomy for supportive therapy of advanced aerodigestive cancer. World J Gastrointest Pathophysiol. 2013;4(4):119-25.
90. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. The Lancet. 2018;391(10125):1023-75.
91. Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. CA: a cancer journal for clinicians. 2012;62(2):118-28.
92. Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI, et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017;26(4):632-41.
93. Satija L, Joshi P, George R, Singh S. An unusual case of malignant oesophago-pulmonary fistula diagnosed by multidetector computed tomography. Medical Journal, Armed Forces India. 2012;68(1):72.
94. Dubecz A, Watson TJ, Raymond DP, Jones CE, Matousek A, Allen J, et al. Esophageal stenting for malignant and benign disease: 133 cases on a thoracic surgical service. Ann Thorac Surg. 2011;92(6):2028-32; discussion 32-3.
95. Steyerberg EW, Homs MY, Stokvis A, Essink-Bot ML, Siersema PD. Stent placement or brachytherapy for palliation of dysphagia from esophageal cancer: a prognostic model to guide treatment selection. Gastrointest Endosc. 2005;62(3):333-40.
96. Fuccio L, Hassan C, Frazzoni L, Miglio R, Repici A. Clinical outcomes following stent placement in refractory benign esophageal stricture: a systematic review and meta-analysis. Endoscopy. 2016;48(2):141-8.
97. Homs MY, Wahab PJ, Kuipers EJ, Steyerberg EW, Grool TA, Haringsma J, et al. Esophageal stents with antireflux valve for tumors of the distal esophagus and gastric cardia: a randomized trial. Gastrointest Endosc. 2004;60(5):695-702.
98. 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(3):300-3.
99. Chandan S, Mohan BP, Khan SR, Bhogal N, Canakis A, Bilal M, et al. Clinical efficacy and safety of palliative esophageal stenting without fluoroscopy: a systematic review and meta-analysis. Endosc Int Open. 2020;8(7):E944-e52.
100. Yajima K, Kanda T, Nakagawa S, Kaneko K, Kosugi S, Ohashi M, et al. Self-expandable metallic stents for palliation of malignant esophageal obstruction: special reference to quality of life and survival of patients. Dis Esophagus. 2004;17(1):71-5.
101. Xinopoulos D, Dimitroulopoulos D, Moschandrea I, Skordilis P, Bazinis A,

Kontis M, et al. Natural course of inoperable esophageal cancer treated with metallic expandable stents: quality of life and cost-effectiveness analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2004;19(12):1397-402.
102. Cwikiel W, Tranberg KG, Cwikiel M, Lillo-Gil R. Malignant dysphagia: palliation with esophageal stents--long-term results in 100 patients. Radiology. 1998;207(2):513-8.
103. Reijm AN, Didden P, Schelling SJ, Siersema PD, Bruno MJ, Spaander MC. Self-expandable metal stent placement for malignant esophageal strictures–changes in clinical outcomes over time. Endoscopy. 2019;51(01):18-29.
104. Turkyilmaz A, Eroglu A. Use of baclofen in the treatment of esophageal stent-related hiccups. The Annals of thoracic surgery. 2008;85(1):328-30.