

Özofagus kanserleri

Dr. İlker ÖKTEN

Ankara Üniversitesi, İbn-i Sina Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara



Dr. İlker ÖKTEN

Özofagus kanserleri genellikle 50 yaş üzerinde ortaya çıkar. K/E oranı 1/2-1/4 arasında saptanmaktadır (15). Özofagus kanseri bütün dünya genelinde 6. en sık rastlanan kanserdir. İnsidansında ülkelere, hatta aynı ülkede yörelere göre coğrafik farklılık sergiler (11, 30). Kuzey Çin, Portoriko, Japonya, Kore, Güney Afrika, Hindistan (Bombay), Sri Lanka, Singapur, Rusya, Türkmenistan, Litvanya, İran'da Hazar Deniz, kıyıları sık görülen ülkelerdir (2, 25). Aynı ülkede ırklara göre de farklılıklar bulunabilir. ABD'de zencilerde beyazlara göre özofagus kanseri görülme sıklığı 3-4 misli daha yüksek, Çin'de Linxian bölgesinde 100.000'de 468 oranında görülürken, diğer bölgelerde 100.000'de 160 oranında görüldüğü bildirilmektedir. Son raporlarda Çin'in yüksek riskli bölgelerinde, yaklaşık her 3-5 kişiden birinin özofagus kanseri nedeni ile öldüğü görülmektedir (4, 5). Batı Avrupa ve ABD'de her 100.000 kişide 5 olgu veya daha az

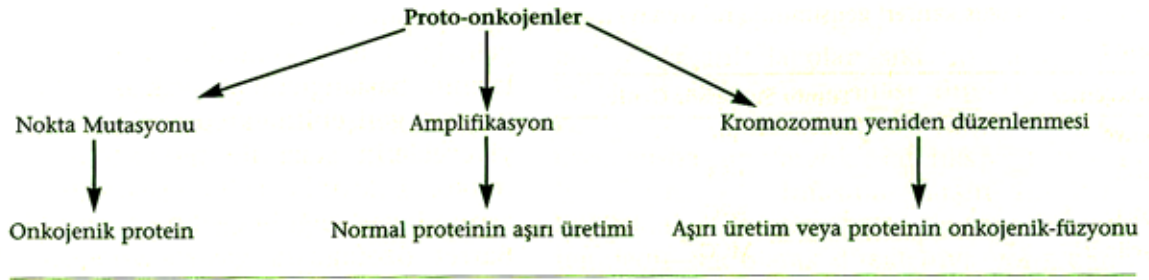
görülmemektedir. Ülkemizde özellikle Doğu Anadolu'da İpek Yolu olarak adlandırılan antik yol üzerindeki yerleşim alanlarında çok yüksek oranda izlenmektedir. Ancak insidansı henüz tespit edilmemiştir (22).

Özofagus kanseri oluşumunun tek bir etkene bağlı değil multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda E/K oranının azalması, belirgin epidemiyolojik farklılıklar, yüksek riskli bölgelerde evcil hayvanlarda da izlenmesi, diyet ve çevresel etkenlerin önemini desteklemektedir (15).

Özofagus kanserinde yüksek insidansa eşlik eden faktörler 4 ana grup altında incelenebilir.

1. Madde Bağımlılıkları

Risk faktörlerinin başında gelmekte ve bunlardan en çok suçlananlar alkol ve sigara kullanımıdır. Alkolün sigara ile birlikte 20 yıldan uzun kullanımında özofagus kanser riski normal popülasyona göre 40 misli artmaktadır



Şekil 1. Dominant genlerde gen aktivasyonu mekanizmaları

(10). Alkol kullanımında sert içkilerin riski daha yüksek olduğu gibi tütün tipleri arasında da farklılıklar bulunmaktadır. Yüksek riskli alkollü içeceklerin bulundukları polisiklik hidrokarbonlar ve nitrozaminler gibi karsinojenlerle birlikte yöresel beslenme alışkanlıklarının neden olduğu vitamin eksiklikleri karsinogenezi hızlandırmaktadır. Alkolün mukozal mikrozomal enzimleri endüklediği ve sigarada bulunan karsinojenlerin metabolik aktivasyonunu artırarak karsinojenik değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir (35). Alkol kullanan kişilerde, alkolün metaboliti olan ve karsinojen olduğu bilinen asetaldehitin metaboliti aldehit dehidrogenaz-2 (ALD-2) gen mutasyonlarına normal kişilerden fazla rastlanmıştır. Ayrıca opium ve alkaloidleri kullanımında özofagus kanseri riskini artırdığı görülmüştür (34, 35).

2. Beslenme Alışkanlıkları

Hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu kontrolünde ve hücre savunma mekanizmasında kullanılan mineral ve vitaminlerin eksikliği kanser oluşumunda önemli rol oynamaktadır. A ve B vitaminleri özofagus mukozasının proliferasyonunda rol oynar. Bunlardaki eksikliğin prekanseröz lezyonların kansere dönüşünde etkisi olabileceği düşünülmektedir. Meyve ve sebzeden zengin beslenme ile sigara ve alkolün karsinojen etkisinden korunulabileceği öne sürülmektedir. Mineral ve metallerden çinko, demir, selenyum ve molibden üzerinde araştırmalar devam etmektedir. Hayvanlarda çinko içermeyen diyetin, özofagusta mukozal değişiklikleri indüklediği gösterilmiştir. Güney Afrika'da insidansın yüksek olduğu bölgelerde besin maddelerinin içinde selenyum miktarının oldukça düşük olduğu bildirilmektedir (15).

3. Çevresel Faktörler

Yiyecek ve içeceklerin nitrozamin bileşikleri gibi karsinojenler, tohumlar ve mikotoksinlerle

kontaminasyonu çevresel etkenler arasındadır (15, 30). Bu karsinojenlerin DNA'da spesifik mutasyonlara neden olarak etiopatogeneizde rol oynayabilecekleri öne sürülmektedir. Özellikle sigara dumanındaki karsinojenlerin karakteristik gen mutasyonlarına yol açabileceği, bunların arasında p53 tümör supressör gen mutasyonlarının da bulunabileceği bildirilmektedir (12, 28, 29).

Kanser hücrelerindeki gen değişiklikleri hücre büyümesi üzerinde hem pozitif hemde negatif etkiye sahiptir. Pozitif etkiye sahip olan gen değişiklikleri proto-onkojen olarak adlandırılırlar. Birkez aktive olduktan sonra yalnız bir değişmiş allel gen bile hücrenin transformasyonu için yeterlidir. Aktivasyonun potansiyel mekanizmaları mutasyon, amplifikasyon ve translokasyonu içerir. Hücre büyümesi üzerinde negatif etkiye sahip genler ise tümör supressör genler olarak adlandırılır. Bu tümörler tümör gelişiminde resesif davranış gösterirler (26, 27).

Tümör gelişimde en önemli faktörlerden biri tümör hücrelerinin kendilerinin büyüme faktörü üretmeleridir. Özofageal kanser gelişiminde çeşitli büyüme faktörlerinin etkisi vardır. Epidermal büyüme faktörü (EPG-epidermal growth factor), transforme edici büyüme faktörü (PDGF-platelet derived growth factor) gibi faktörler normal mukozada saptanmamış olmasına karşın displazik epitel ve tümör hücresinde belirgin olarak saptanırlar. Özofagus kanserli olguların % 74'ünde PDGF reseptörü saptanmıştır (26, 27).

Onkojen genlerden 11. kromozomda lokalize hst-1 ve int-2'nin özofageal kanser gelişiminde DNA seviyesinde amplifikasyon ile etkin olduğu düşünülmektedir. Özofagus kanseri gelişiminde hücre siklusu düzenleyici proteinin mutasyonu olan siklin D geni de amplifikasyon

Tablo 1. Özofagus kanseri gelişiminde rol oynayan genler

Onkojenler	Tümör Supressör Genler
c-myc	Rb
int-2	p53
hst-1	APC
cyclin-d	MCC
TGF-alfa	
AGRF	
AFBB2 (neu)	
PDGF	

ile etkili olan diğer bir onkojendir.

Tümör Supressör Genler

Özofagus kanseri gelişimde elimine olduğu veya silindiği düşünülen tümör supressör genler p53 (375 aminoasitli bir fosfoprotein), Rb (Retinoblastom geni), APC (Kolonun ailesel adenomatöz polip gelişiminden sorumlu geni) ve MCC (Sporadik kolon kanseri gelişiminden sorumlu gen)dir. Özofageal malignite gelişimi için bu genlerin her iki kopyasında elimine edilmiş veya kaybolmuş olması gereklidir. Barret özofagusunda epitelyel displazi gösteren veya adenokanser gelişmiş her 8 olgudan 5'inde p53 mutasyonu saptanmıştır. Uzun süre aynı tür karsinojen maddeye maruz kalmaya bağlanan "Alan kanserizasyonu"nda yaklaşık olarak % 36-57 oranında p53 mutasyonu gösterilmiştir (30, 34).

4. Eşlik Eden Hastalıklar

Özofagus mukozasındaki bazı lezyonlarda kanser insidansı yükselmektedir. Özellikle yüksek risk bölgelerinde, toplumun % 80'lere kadar varan büyük bir kısmında özofajit saptanmıştır (4, 10, 15, 16). Özofajit termal, mekanik, kostik ajanlar ile radyasyon veya gastroözofageal reflü sonucu gelişebilmektedir. Genellikle hayatın erken dönemlerinden itibaren çevresel faktörlerin, diyetteki bazı eksikliklerin de eşliğinde, kronik mukozal inflamasyona neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca yiyeceklerin çeşitli tohumlar ve silikatlarla kontaminasyonu sonucunda mekanik irritasyon ile özofajite neden olabilecekleri bildirilmiştir (15, 22).

Akalazya özofagus kanserinin gelişme riskinin yüksek olduğu bir hastalıktır. Bu kişilerde, nor-

mal popülasyona göre 8-33 kat fazla kanser geliştiği bildirilmektedir. Akalazya semptomlarının başlangıcından yaklaşık 20 yıl sonra kanser gelişebilmektedir. Sekresyonların ve yiyeceklerin stazı ile retansiyon sonucunda, mukozal kronik inflamasyonun karsinoma zemin hazırladığı bildirilmektedir (15, 24).

Barret özofagusta gastroözofageal bileşkede sıklıkla adeno Ca nadiren de yassı hücreli kanser riski artmaktadır. Barret özofagustaki metaplazik glandüler epiteldeki sitolojik değişikliklerin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte asit ve alkali özellikte mide içeriğinin reflüsü suçlanmaktadır. Buna karşın pekçok reflü olgusunda sitolojik değişikliklerin olmaması daha kompleks nedenlerin varlığını akla getirmektedir. Barret özofagusta displazik gelişimin olması her zaman malign gelişme olacağı anlamına gelmez. Hastaların yaklaşık % 5-10'unda düşük dereceli (Low-grade) displazi gelişir. Bunların birçoğu ileri derecede (High grade) dejenerasyona dönüşmez ve hatta çoğu regresyon göstererek normale döner. İleri dereceli dejenerasyon ancak % 1-2 oranında görülür ve bunların yarısında kanser gelişimi saptanır. Barret özofagusunda kanser gelişme riski normal popülasyondan 60-100 kez fazladır. Bu hastaların takibi ve erken tanı malignitenin % 100 oranında rezeksiyonunu sağlar. İyi bir endoskopik takip ile kanserli olguların yaklaşık % 75'i evre0, I veya IIA'da saptanabilir. Erken tanı alan olgularda rezeksiyondan sonra 5 yıllık sağkalım % 60'ın üzerine çıkmaktadır. Bu nedenle bu olgularda endoskopik ve sitogenetik markerlarla takip kürabilite veya iyi bir sağkalım için kesinlikle gereklidir (7, 32).

Özofagus kanserinin sıklıkla eşlik ettiği genetik geçişli bir hastalıkta Tylosis'dir. Bu hastalarda kalıtsal bir defekt nedeni ile ayak tabanlarında ve avuç içlerinde hiperkeratoz olur. 65 yaşa ulaşan hastaların % 95'inde özofagus Ca geliştiği bildirilmektedir. Özofagus epitelinde akut inflamasyon temel anormalliktir (1, 13, 15, 32).

Plummer-Vinson Sendromlu hastalarda, özofageal web üzerinde, epidermolisis bülloza ve gluten enteropatisinde özofagus kanseri riski artmaktadır. Çin, İran, Rusya'da olduğu gibi bizim serimizde de herhangi bir hastalığın bulunmadığı ve özofagus kanserinin çok fazla izlendiği aileler mevcuttur (5, 11, 16, 18, 22).

Özofagus karsinogenezinde suçlanan bir ajan Human papilloma virüs (HPV)dür. Yüksek özofagus Ca riski olan gruplarda, normal epitel ile yassı epitel hiperplazisinde, kansere eşlik eden hiperplazide, şeffaf hücreli akantoz ile yassı epitel displazilerinde HPV saptanmıştır. Çalışmalarda özofagus kanserlerine % 40-60 oranlarında HPV'nin eşlik ettiği bildirilmektedir, Karsinogenezde HPV'nin p 53 proteini üzerinden rol oynadığı ve diğer etiyojik ajanlarla sinerjik etkisi olduğu düşünülmektedir (8, 12, 15, 30, 31).

Özetle özofagus kanserinde çevresel ve besinsel faktörler sinerjik davranmaktadır. Muhtemelen nutrisyonel eksiklikler, karsinojenlerin tümöröjenik etkilerinde, promotor ve potansiyel artırıcı etki yapmaktadır. İnsidansın yüksek olduğu bölgelerde yaşayanlarda, kronik özofajit sık olarak izlenmektedir. Bu duruma karsinojenlerle kronik etkileşme neden olabilmektedir. Kronik özofajit sonucunda "epitel turnover"ı artmakta, bu karsinojenik ortamda yassı epitel displazisi ve sonrasında kanser gelişebilmektedir. Özofajit, yassı hücre displazisi ve kanser gelişimi muhtemelen genetik ve irksal faktörlerle birlikte olmaktadır (3, 4, 6, 10, 11, 26).

Patoloji

Özofagus kanseri makroskopik olarak, mantar benzeri (Fungating type), ülseratif, scirrhous (Annüler), polipoid ve yüzeyel yayılan tip (Superficial spreading type) şeklinde görülür (3).

Histolojik olarak; ensık, çok katlı yassı epitelden gelişen yassı epitel karsinom görülür. Adenokarsinom % 5-10 oranındadır. Genellikle 1/3 alt segmentinde görülür. Köken aldıkları yapılar sıklıkla alt özofagus mukozasında görülen Barret epitelidir. Seyrek olarak, özofagusun submukozal bezlerinden ve bunların duktuslarından gelişebilir. Kardia kanserinin özofagusa infiltrasyonu kardial kanserleri kapsamında incelenmektedir. Nadiren mukoepidermoid karsinom, adenokistik karsinom, küçük hücreli karsinom da görülebilir. Benign tümörleri arasında ise en çok görüleni leiomyomadır (3, 6, 7, 28, 32).

Yayılma Yolları

Özofageal kanserlerin yayılma yolları direkt invazyon, lenfatik metastaz ve uzak organ metastazı olarak üç ayrı ana grup halinde ince-

lenebilir. Organın tüm uzunluğu boyunca komşu organlarla olan sıkı ilişkisi ve serozal tabakadan yoksun olması direkt invazyonu kolaylaştıran en önemli faktörlerdir. Servikal özofagusda hipofarenks, larenks ve tiroid tutulumunun sık olmasına karşın intratorasik bölümde en sık invazyon trakeobronşial sistemdedir. Sık olarak direkt invazyona uğrayan bu organların yanında özofagus kanseri tüm komşu organ ve yapılara invazyon gösterebilir (2, 32).

Özofagus kanserinde lenfatik metastaz sık görülmesine karşın metastaz alanı tahmin edilenden çok farklı olabilir. Normal lenfatik drenajdan farklı olarak gerçekleşen metastazların nedeni tıkanan lenf yollarının sebep olduğu ters yönde akım ve özofagusun lenfatik drenajının devamlılığıdır. Lokal ve uzak lenf nodlarına olan bu metastaz dışında özellikle submukozal alandaki majör intramural lenf pleksusu aracılığı ile longitudinal olarak intramural yayılım gösterir (35).

Non-nodal uzak organ metastazı hematojen yayılımın bir sonucudur. En sık görülen organ metastazları sırası ile karaciğer, böbrek, kemik, plevra, periton, sürrenal glandlardır. Bununla birlikte daha az oranda değişik organ ve dokularda da metastazlar görülebilir (2, 4, 32).

Klinik Tablo

Özofagus kanserinde klinik semptomlar, tümörün oluşturduğu özofageal bozukluklara, tümörün lokal yayılımına veya uzak metastazlarına bağlı olabilir. İlerlemiş özofagus kanserli bir olguda iyi bir sorgulama ile ortalama 10-12 ayrı semptom saptanır. Kısa bir süre önce başladığı belirtilen semptomlara karşın, bu tür olguların bir kısmının inoperabl olması semptomların hasta ve hekimler tarafından yeterli incelenmemesi ve analiz edilmemesi sonucudur (18, 25).

İlerleyici disfaji en önemli semptomdur. Disfajinin tümörün özofagus lümeninin büyük kısmını tıkayacak kadar büyümesi sonucunda olduğu yolundaki bilgiler doğru değildir. Disfaji normal gıda alımı sırasında tıkalı hissi olarak adlandırılan en hafif şekilden tükürüğün yutulamadığı döneme kadar değişik şiddetlerde saptanabilir. Karsinoma in-situ veya evre I'deki bir tümörde de özofagus motilitesinde oluşan bozukluk sonucu oluşabilir. Bu nedenle ope-

Tablo 2. Özofagus kanserinde semptom ve bulgular

Semptom	Oran (%)
Disfaji	87
Kilo kaybı	70
Substernal/epigastrik ağrı ve yanma	46
Regürjitasyon veya kusma	28
Aspirasyon pnömonisi	14
Palpabl servikal LAP	14
İştahsızlık	8
Ses kısıklığı	7
Hemoptizi	4
Öksürük ve boğulma hissi	3
Hematemez	3

Tablo 3. Disfaji dereceleri

Derece	Tanım
I	Minimal takılma hissi ile normal gıda alımı
II	Katı gıdaların sıvı ile yutulması
III	Yalnızca yumuşak gıdaların yutulması
IV	Yalnızca sıvı gıdaların yutulabilmesi
V	Yalnız tükürüğün yutulabildiği, sıvı gıda yutulamayan dönem
VI	Tükürüğün bile yutulamadığı dönem

rabilite kararı üzerinde disfajiye bağlı olarak negatif bir önyargı yanlış olacaktır.

Yutma veya diğer zamanlarda ağrı oluşumu büyük olasılıkla tümörün çevre dokulara yaptığı bası veya invazyonun sonucudur. Aspirasyon pnömonisi, devamlı öksürük ve boğulma hissi yutma sırasında aspirasyon oluşturan özofagus üst uç veya hipofarenks kanserleri ile trakeoözofageal fistül sonucunda oluşabilir. Hipofarenks veya özofagus üst uç tümörlerinde bu bulgular yalnızca tümörün oluşturduğu disfonksiyon sonucu iken trakeoözofageal fistülde organik nedene bağlıdır ve inoperabilite kriteridir. Bu nedenle, bu iki durumun ayırımı çok önemlidir. Tümörün rekürren laringeal siniri invaze etmesi ile ses kısıklığı, sempatik zincir invazyonunda ise Horner sendromu ortaya çıkabilir. Özofageal kanserli bir olguda çok şiddetli ağrı tümörün mediastinal invazyonu ve özellikle kemik metastazları gibi uzak metastazları sonucunda olabilir (18, 21).

Hiperkalsemi bulguları özellikle yassı hücreli özofagus karsinomunda tümörün parathormonu taklit eden aktivitesi sonucu veya kemik metastazlarına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Hiperkalsemi varlığında prognoz kötüdür. Hiperkalsemi saptanma oranı % 8 ile 50 arasında belirtilmiş olmakla beraber genellikle tümör evresine bağlı olarak değişir (18).

TANI

Radyolojik Değerlendirme

Özofagus incelemesinde günümüzde çeşitli radyolojik teknikler kullanılmaktadır. Bunlar içinde, konvansiyonel boyun ve göğüs grafisi, özofagusun full kontrast pasaj grafisi, hava kontrastlı özofagografi mukoza relief grafisi, hareket kaydedici teknikler, suda çözülen kontrastlarla inceleme, CT, MR ve radyonüklid görüntüleme teknikleri vardır. Bunlardan konvansiyonel radyografi dışındaki tekniklerden BT, MR ve radonükleik incelemelerin hepsi fluoroskopik kontrol altında yapılır. Bu tekniklerin herbirinin avantaj ve dezavantajları vardır (2, 17, 25).

Özofagografiler, özofagus kanserinin tanısında endoskopiden sonra ikinci derecede önem taşır. Bununla birlikte birçok otör, disfajiden yakın hastalarda her ikisinde gerekli olduğunu belirtmektedir. Tümörlerin tanısında en çok güçlük çekilen bölge servikal özofagustur. Yine kardias civarındaki kanserler, diğer lezyonlarla karıştırılabilmektedir (Resim 1) (2, 17, 21, 25).

Özofagus kanserinin karakteristik radyolojik bulguları; duvarda rijidite, lümende darlık, ve düzensizliktir. Ancak erken evrede tespit edilen kanserde lümende herhangi bir değişiklik görülmeyebilir. Bununla birlikte, genellikle tutulan segmentte lümende daralma dikkati çeker. Darlık olan bölgede karsinomatöz in-



Resim 1. Kardiada rıgıtitenin bariz olarak gösterildiği özofagus alt ucuna uzanan adenokanser (Klinik serimizden)



Resim 2. Stage III evresinde opere edilen hipofarinks kanserinin radyolojik görünümü

filtrasyon ve ülserasyona bağlı olarak mukoza düzensizliği meydana gelir. Mukozal görünüm çok düzensiz olabilir ve lümeninde açılanma veya ekzantrik görünüm izlenebilir. Kanserli bölgenin üzerindeki özofagusda ise hafif veya orta derecede genişleme olabilir, hemen yakınındaki duvarda ise intramural yayılım sonucu düzleşme, hafif düzensizlik veya gerginlikte kaybolma gözlenebilir. Lezyon kenarında irregüler ve pürüzlü bir şekilde görünüm olabilir. Nadiren kademeli bir daralma izlenir. Kanser ekzofitik, polipoid tipte olabilir veya kenarları ülser olmuş, irregüler dolma defektleri olarak da görülebilir. Eğer lezyonda belirgin bir daralma yoksa tutulan duvarda rijidite ve motilite kaybı bulunur ve tümör dokusunun kenarında yumuşak dokuya ait belirgin bir kitlede görülebilir. Servikal bölgedeki lezyon vallekula da baryum toplanmasına veya hipofarinksdeki baryum akışında asimetriye ve distorsiyona neden olabilir (2, 17, 32).

Özofagusun alt 1/3 kısmındaki kanserlerde ise nadiren gittikçe incelen bir darlık söz konusu olup, düz ve benign bir striktür gibi düzenli bir görünümde olabilirler. Bu ise büyük oranda kardiadenokarsinomunun özofagusa invazyonu ile görülür ve bu vakalarda grafilerde asimetri

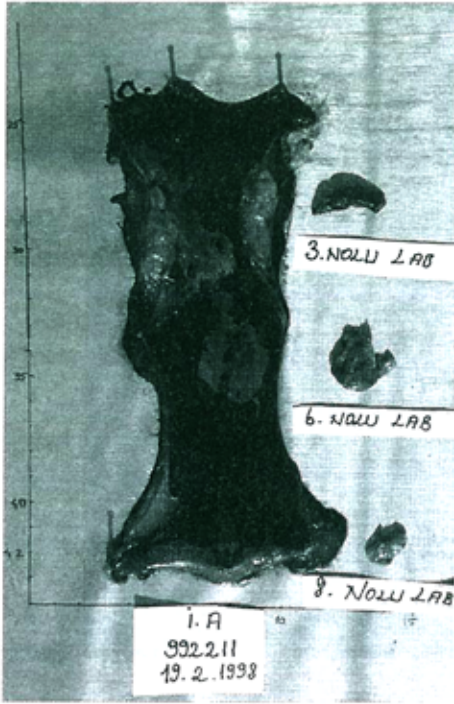
ve irregülarite izlenebilir.

Hipofarinksden gelişen neoplazmların büyük kısmı epidermoid karsinomdur. Sıklıkla belli belirsiz şikayetleri olan hastalarda çekilen baryumlu grafilerde tanıya gidilir (Resim 2). Bununla birlikte hipofarengeal tümörlerin gelişiminde görüntüleme yöntemlerinin primer rolü tanıdan ziyade tümörün kesin lokalizasyonu ile yayılımını tayin etmedir. Bu konuda özellikle BT; MR ve çift kontrastlı faringografi oldukça faydalıdır (3, 6, 17, 21, 25).

ENDOSKOPIK DEĞERLENDİRME

Özofagoskopi

Özofagus kanseri şüphesi olan tüm hastalarda endoskopik incelemeye gerek vardır. Özofagoskopinin önemi sadece teşhis konulmasında değil, cerraha lezyonun üst sınırı ile fiksasyonun tespit edilme imkanını da sağlamasıdır. Tipik frajil, irregüler, ülser dokunun makroskopik olarak tanımlanması kolaydır. Ülserasyonun yukarısında kanserin salim mukoza altındaki intramural yayılımına bağlı olarak konstriksiyon başlar ve ödemde darlık oluşumunu artırabilir. Bu durumda tümörün gösterilmesi güçleşir ve (+) biopsi elde etmek



Resim 3. 26-33. cm'ler arasında orta derecede differansiye yassı hücreli özofagus kanserinin operasyon materyali. Lugol boyamasında tümörlü bölgelerin ve skip metastazların boya almadığı görülüyor.

güçleşir. Böyle durumlarda ve nadir görülen non-ülser karsinomda submukozal lokalizasyonda gözönünde bulundurularak biopsi yapılmalıdır (2, 25),

Endoskopik tanıda en büyük zorluk kardiada lokalize kanserlerdir. Eğer konstriksiyon nedeniyle biyopsi yapılamazsa büyük bir buji ile pasajın sağlanması faydalı olabilir. Özellikle akalazya da buji kolayca geçerken, kansere bağlı obstrüksiyonda geçemez. Çok küçük lezyonu olan hastalarda görüntüleme zor olduğundan mukozal boyanma önem taşır. Lugol solüsyonu kullanılarak yapılan boyamada normal mukozada iyot tutulumu (+) iken insitu veya invaziv karsinomda ise keskin sınırlı iyot (-) zonlar bulunur. Sınırlı displazide iyot (-) bulunur (Resim 3) (2, 18, 23, 35).

Endoskopik Ultrasonografi

Bu teknik ile özofagusun incelenmesi, probun

mukozaya direkt uygulanımı ile veya probun ucuna yerleştirilmiş balonun yaklaşık 20 ml. havadan arındırılmış su ile doldurulması ile yapılır. Transdüserin mukozaya üzerine direkt uygulanımı ile periözofajial yapılar yeterli oranda görüntülenebilir. Fakat özofagus duvarı foküs yetersizliği nedeniyle tam olarak incelenemez. Bu nedenle duvar yapılarının incelenmesinde su dolu balon kullanımı tercih edilir. Özofagusun incelenmesi kardiadan başlar ve transdüserin yavaşça yukarı çekilmesiyle incelemeye devam edilir. Endoskopik USG ile benign ve malign özofagus lezyonları, varisler, akalazya, ve periözofajial yapılar incelenebilmektedir. Leiomyoma, özofagusun en sık görülen benign tümörü olup düşük ekojenitede, regüler eko paternli, belirgin sınırlı, çevre yapılarına kompresyon uygulayan ancak invazyon göstermeyen özelliktedir. Büyük leiomyomlar (40 mm.den büyük) ise heterojen eko paternine sahiptir. Endoskopik USG ile submukozal tümörlerin lokalizasyonu ve boyutları kesin olarak tespit edilebilmekte ve hatta 5 mm.lik submukozal tümörler bile görüntülenebilmektedir. Bu tümörlerden submukozal fibroma, hipoekoik nodüler yapı şeklinde görüntülenmektedir. Endoskopik USG nin yüksek rezolüsyonlu gücü sayesinde malign lezyonların penetrasyon derinliği, komşu organ ve yapılarına infiltrasyonları ve regional lenf nodlarına metastatik yayılımı tespit edilebilir. Böylece tümörün evrelendirilmesi ve uygun tedavi yöntemi seçilmiş olur. Özofagus maligniteleri duvarın normal eko paternini bozarak çevresel veya lokalize duvar kalınlaşması oluştururlar. Adventisya tabakası intakt ise komşu organlara yayılım yoktur. Adventisyaya yayılmamış tümörlerde duvarın esnekliği normal iken, adventisyayı tutan tümörlerde duvar sertleşir. Endoskopik USG ile neoplastik invazyonun gerçek derinliğinin saptanmasının doğruluk oranı % 87 civarındadır (5, 35).

EVRELEME

Özofagus karsinomlarında evreleme tüm malignitelerde olduğu gibi en önemli terapötik ve prognostik belirleyicidir. Doğru bir evreleme hasta için en doğru tedavi veya tedavi kombinasyonunun seçimini sağlayacaktır. Evrelemedeki üç önemli faktöre (Tümör, lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı) bağlı olarak yapılan TNM evrelemede (2, 9, 25);

Evre	T	N	M
Evre I	T1	No	Mo
Evre IIa	T2	No	Mo
	T3	No	Mo
Evre IIb	T1	N1	Mo
	T2	N1	Mo
Evre III	T3	N1	Mo
	T4	No	Mo
	T4	N1	Mo
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

T: Primer tümör

Tx Primer tümör değerlendirilmemiştir

To Tümör yok

Tis Karsinoma insitu

T1 Tümör submukozayı invaze etmiş

T2 Tümör muskularis mukozayı invaze etmiş

T3 Tümör periözofageal dokuyu invaze etmiş

T4 Tümör komşu organları invaze etmiş

N: Bölgesel lenf düğümleri

Nx Bölgesel lenf nodu değerlendirilmemiştir

No Bölgesel lenf nodunda metastaz yok

N1 Bölgesel lenf nodunda metastaz var

M: Uzak metastaz

Mx Uzak metastaz değerlendirilmemiştir

Mo Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

olarak belirlenmiştir. Bu parametrelerin değerlendirilmesi sonucunda patolojik evreleme aşağıdaki şekilde belirlenmiştir.

TEDAVİ

Özofagus kanserli tedavisi cerrahi, radyoterapi, kemoterapi veya her üç yöntemin kombinasyonu ile yapılmaktadır. Özofagus rezeksiyonu, yüksek morbidite ve mortalite oranına karşın, kürabilite ve yüksek bir palyasyon ile uzun sağkalım süresi sağlayan tek yöntem olması nedeniyle kontrendikasyonu olmayan olgularda en iyi yöntemdir (18, 25, 33).

CERRAHİ

Özofagus kanserinin cerrahi tedavisi, radikal ve palyatif cerrahi tedavi olmak üzere ikiye ayrılır. Radikal cerrahi tümörün total olarak rezeksiyonu ile kürabilite amaçlıdır. Bu tür girişimlerde kürabilite olmasa bile lökorejyonel nüks

oluşumu çok düşüktür ve hastalar genellikle uzun bir sağkalım süresi ile iyi bir palyasyon şansı elde ederler. Palyatif cerrahi girişimler ise kürabilite şansı olmayan, oral veya enteral beslenme ile sağkalım süresini uzatmayı amaçlayan girişimlerdir. Hasta genellikle tümörün lokal veya bölgesel yayılımına bağlı nedenlerle kaybedilir (2, 9, 23, 33).

ENDİKASYONLAR

Özofagus kanserinde cerrahi rezeksiyon endikasyonu genel durumu iyi olan, tümörün total olarak çıkarılma olasılığı olan ve uzak metastazı olmayan tüm olgularda düşünülebilir. Tümörün çevre organlara direkt invazyonu olan T4 olgularında, invaze organın yaşamsal önemi ve invazyon derinliği cerrahi girişimi belirleyen en önemli etkidir. Perikard, diyafragma gibi yapılarda cerrahi rezeksiyonun hiçbir sakıncası olmamasına karşın trakea, aorta, kalp gibi organların geniş invazyonu kesin kontrendikasyon kabul edilmektedir. Sınırlı aorta, trakea, akciğer ve atrium invazyonunda rezeksiyonlar yapılmışsa da bu tür geniş girişimlerin morbidite ve mortaliteyi artırması nedeni ile sık uygulanmamaktadır.

Tümör perforasyonu, trakea invazyonu ve trakeoözofageal fistül, aorta, kalp invazyonu, intraabdominal yayılım (peritoneal tutulum, organ metastazı), uzak organ metastazı direkt inoperabilite kriterleridir. Genel durumun ileri derecede bozuk olması, karaciğer, böbrek ve kardiyak fonksiyonlarda ileri derecede bozukluk oluşturan hastalıklar ise indirekt inoperabilite kriterleridir (2, 18, 25, 33).

YÖNTEMLER

Özofagus rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu çok değişik yöntemler ile yapılabilir. Tümörün lokalizasyonu ve evresi, tümörlü segmentin uzunluğu, yaş, eşlik eden hastalık, daha önce geçirilmiş gastrointestinal ameliyatlar yöntem seçiminde etkilidir. Değişik uygulamaların hepsinde temel prepsip tümörlü özofagusun yeterli genişlikte çıkartılması, lenf nodu diseksiyonu ve hasta için en uygun yöntemlerle rekonstrüksiyondur. Uzun bir sağkalım ve kürabilite tümörün patolojik evresine ve komplet rezeksiyon uygulanmasına bağlıdır. İleri derecede disfajisi olan hastaların yarısında belirgin veya gizli uzak organ metastazının olması veya

yaygın bölgesel lenf nodu metastazları bu hastalarda kürabilite oranını ileri derecede azaltır. Bu gibi durumlarda yapılacak cerrahi girişimden beklenen daha çok uzun bir sağkalım süresi ve palyasyondur. Disfajinin hafif şiddette olduğu submukoza ile sınırlı tümörlerde ise hastaların en az yarısında, genellikle % 60-70 oranındaki bir kısmında 5 yıllık sağkalım şansı vardır. Bu nedenlerle cerrahi girişimler arasında rezeksiyonun şekli ve lenf diseksiyonu arasında farklılık oluşur (23, 25, 33).

Laringofaringoözofageal alanda yapılan rezeksiyon sonrası rekonstrüksiyon için 4 ana uygulama vardır;

- serbest deri greftleri,
- lokal veya bölgesel deri, deri kas flebi,
- gastrointestinal sistemin distal organlarından birinin transpozisyonu ve
- serbest jejunum ve kolon greftleridir.

Faringolarinjektomi sonrası rezeksiyon amacıyla ilk uygulanan teknik olan serbest deri greftleri yalnızca sınırlı rezeksiyon gerektiren olgularda uygulanabilirliği, multipl uygulamalar, uzun hospitalizasyon süresi, % 70-90 oranına ulaşan morbiditesi, % 7-16 oranındaki mortalitesi ve postoperatif disfonksiyon nedeniyle ön görülmeyen bir yöntemdir.

Lokal ya da bölgesel deri greftleri, özellikle deri adele greftleri sınırlı rezeksiyon sonrasında yüksek kürabilite ve sürvi oranı sağlanmasına karşın anastomotik yetmezlik ve postoperatif disfonksiyon nedeniyle daha çok nüks revizyonlarında öngörülmektedir.

Son iki yöntem olan mide ve kolon transpozisyonu ile kolon ve jejunum serbest greftlerinin birbirine olan üstünlükleri hala tartışılmaktadır. Transpozisyonunda her ne kadar kolon interpozisyonunun avantajlarını bildiren yayınlar olsada gasrik transpozisyon için uygun olan olgularda en azından anastomoz fazlalığı, steril çalışma zorluğu ve anastomotik kaçak oranı yüksekliği gibi dezavantajları nedeniyle daha kısıtlı bir kullanım alanı mevcuttur. Serbest vaskülerize kolon greftlerinde de benzer dezavantajlar söz konusudur. En iyi operatif başarı, düşük postoperatif morbidite ve mortalite oranı, yüksek anastomotik fonksiyon, yüksek sürvi ve kürabilite oranı nedeniyle gastrik transpozisyon ve serbest vaskülerize jejunal greft en çok öngörülen ve uygulanan yön-

temdir. Serbest vaskülerize jejunal greftin sınırlı bir rezeksiyon sonrası uygulanabilmesi ve bu nedenle postoperatif nüks olasılığının artması, vasküler ve intestinal ek anastomozlar nedeniyle yüksek morbidite ve operasyon süresi en önemli dezavantajlarıdır. Gastrik transpozisyon güvenli vaskülarizasyonu, yeterli uzunluğu nedeniyle sütür gerilimi yapmaması, tek anastomoz ve ameliyat gerektirmesi ve rezidüel tümör kalma olasılığının minimal olması gibi avantajları nedeniyle birçok otör tarafından tercih edilen yöntemdir (18, 19, 20, 21, 25) (Resim 4).

Sonuç olarak özofageal karsinomlarda cerrahi tedavinin başarısı hastalığın erken tanısına bağlıdır. Geç evrelerde saptanmış olgularda ya palyatif amaçlı major cerrahi girişim veya yaşamın sürdürülebilmesine yönelik minör cerrahi girişimlerle birlikte yandaş tedaviler uygulanır. Neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi, multimodal tedavi ile endoskopik özofageal stent uygulamaları, lazer, fotodinamik tedavi, brakiterapi ile semptomatik tedavi en azından yaşam standartlarını yükseltmede ve beslenmeyle ilgili komplikasyonları önlemede faydalı olacaktır (2, 9, 14).

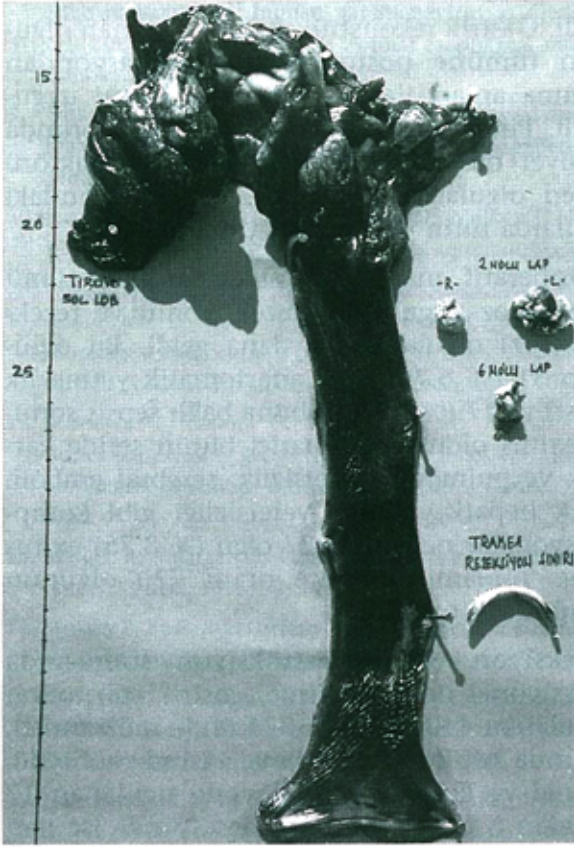
RADYOTERAPİ

Özofagus kanserinde radyoterapi (RT) preoperatif ve / veya postoperatif dönemde oldukça yaygın kullanım alanı bulan bir tedavi alternatiftir. Asıl tedavisi cerrahi rezeksiyon ve rekonstrüksiyon olan özofageal kanserlerde RT uygulaması ve inrezekektabl olgularda palyasyon veya rezektektabl olgularda cerrahi rezeksiyonu kolaylaştırma, sağkalımı artırma veya kürabilite olasılığını artırma amacı ile kullanılır.

Bu konuda yapılan en son araştırmalar preoperatif RT'nin sağkalım ve cerrahi rezektabiliteye katkısı bulunmadığını, postoperatif dönemde ciddi komplikasyonların oluşmasını kolaylaştırdığını göstermiştir. Postoperatif RT en yararlı ve en az yan etkiye sahip adjuvan RT uygulaması olarak bilinmektedir (14).

KEMOTERAPİ

Özofageal karsinomanın tedavisinde (KT) tek başına hiçbir kürabilite şansı oluşturmamasına karşın cerrahi tedavi ve radyoterapi uygulamalarındaki başarının istenilen düzeyde olma-



Resim 4. ÜDK'den itibaren 15. cm'den başlayan hipofarinks kanserinde total laringofaringoözofajektomi materyali ve lenf bezi örnekleri görülmektedir.

ması nedeni ile daha çok multimodal bir tedavide neoadjuvan uygulama olarak denenmektedir. En çok uygulanan kemoterapötik ajanlar cisplatin, bleomycin, mitomycin, mitoguazone, vindesine, doxorubicin, ve 5-fluorouracildir. Bu ajanlara tümör cevap oranı ortalama % 15 oranında olup daha çok değişen protokollerde değişik ajanların komplikasyonu ile cevap oranı artırılmaya çalışılmaktadır. En sık kullanılan kombinasyon 5-fluorouracil ve cisplatinin birlikte kullanılmasıdır ve yüksek oranda rezektabilite ve sağkalım oranları bildirilmektedir (9).

PALYATİF TEDAVİ

İnrezektabl ve inoperabl özofageal karsinomlu hastalarda yaşam standardının hızlı ve uzun süreli düşüklüğü palyatif tedavi yöntemlerinin uygulanmasındaki en büyük etkidir. Palyatif

tedavi kabaca iki ayrı gruba ayrılabilir. İlki tümörle direkt ilgili semptomların (disfaji, odinofaji gibi), ikincisi ise sistemik semptomların (hiperkalsemi, anoreksiya, kusma gibi) kontrol altına alınmasıdır. Disfajinin tedavisi için genel anestezi alabilecek ve tümör lokalizasyonu uygun hastalarda gastrik ve kolonik by-pass uygulamaları ile tümörün distali ve proksimali arasında bir bağlantı ve yeterli gıda geçişi sağlanabilir. Diğer olgularda eksternal RT, endoskopik lazer uygulaması, brakiterapi, fotodinamik tedavi, stent uygulamasından biri veya birkaçının kombinasyonu uygulanabilir. Beslenmesi normal yoldan sağlanan olgularda genel vücut direncindeki düzelme ve ek komplikasyonların önlenmesi nedeni ile hem palyasyon hemde sağkalımda belirgin bir artış sağlanabilir. Diğer sistemik semptomların kontrolü medikaldır ve en önemlisi ağrı tedavisidir (2, 18, 25).

TAKİP

Özofagus kanserleri tedavisinde en etkili olanı cerrahi yöntemdir. Özofagus rezeksiyonu yapılan olgularda, 5 yıllık yaşam süresi % 25-30 arasındadır. Bununla birlikte lenf bezi metastazı varsa bu oran % 10, yoksa % 45 dir. Erken evrede yakalanan olgularda ise uzun süreli yaşam süresi artar. Mukozal lezyonlarda 5 yıllık yaşam süresi % 100 e yakındır. Fakat submukozal lezyonlarda bu oran % 48 dir. Günümüzde özofagus kanserlerini erken evrede yakalamak için endoskopik boyama metodları kullanılmaktadır (5, 7, 11, 15, 18, 21, 35).

Kliniğimizde Eylül 1982-Eylül 1998 yılları arasında toplam 720 özofagus karsinomlu olguya cerrahi girişim uyguladım. Distal özofagusu invaze eden kardial karsinomları bu olguların içine alındı. Olgular, yaş, cinsiyet, lezyon seviyesi, histopatolojik sınıflandırma, girişim yolu, cerrahi teknik, evrelendirme ve postoperatif komplikasyondan oluşan parametrelerle değerlendirildi. Evrelendirmede tüm olguların % 0.98 i (7 olgu) I. evre, % 7.50 si (54 olgu) II. evre, % 53.20 si (383 olgu) III. evre, % 38.33 ü (276 olgu) IV. evre içinde yer almaktadır.

Cerrahi girişimde bulunulan 720 olguda, ortalama yaş 58 (21-82 yaş) olup 471 (% 65.42)si erkek, 249 (% 34.58) i kadındı. Semptomların analizinde disfaji % 87.50 oranı ile en sık, retrosternal ağrı % 35.40 oranı ile ikinci ve kilo

kaybı % 34.25 oranı ile üçüncü sırada saptanan yakınmalardı. Olguların 135 (% 18.75) inde hipofarenks ve servikal bölgede, 75 (% 10.42) sinde üst 1/3 torasik, 195 (% 27.08) inde orta 1/3 torasik, 166 (% 23.05) sinde alt 1/3 torasik ve 149 unda (% 20.70) abdominal özofagus ve kardiya seviyesinde lezyon saptandı. Histopatolojik incelemede 539 (% 74.86) olguda epidermoid hücreli karsinoma, 168 olguda (% 23.33) adenokarsinoma ve 13 (% 1.81) olguda metastatik ve diğer nadir tümör tipleri (5 olguda leiomyosarkoma, 7 olguda anaplastik karsinoma ve bir olguda meme karsinomu metastazı) saptanmıştır.

Toplam 720 olgunun 457 (% 63.47) sine rezeksiyon uygulanabildi. Rezeksiyon uygulanan olguların 58 ine transhiatal, 146 sına laparotomi + sağ torakotomi, 203 üne sol torakofrenolaparotomi, 50 sine sağ torakotomi, laparotomi + servikal eksplorasyon ile girişim uygulandı. Rezeksiyon genişliği 1987 ye kadar klasik bilgilere uygun olarak, 1987 den itibaren preoperatif endoskopi sırasında uygulanan lugol boyanmasına göre belirlendi. 62 olguda total faringolaringoözofajektomi, 38 olguda total özofajektomi, 351 olguda parsiyel özofagogastrektomi uygulandı. Rekonstrüksiyon için 440 olguda mide, 8 olguda kolon, 9 olguda ise jejunum kullanıldı. 1990 yılından beri rezeksiyon ve rekonstrüksiyon uygulanan olguların tümünde iki veya üç alanda genişletilmiş lenf diseksiyonu uygulandı. İnrezektabl olan 263 olgunun distal özofagus ve kardiya lokalizasyonunda tümörü olan 69 una gastrik by-pass, 11 ine jejunal by-pass uygulandı. Kalan 183 olgudan 78 olguya gastrostomi, 12 olguya jejunostomi, 93 olguya ise yalnızca eksplorasyon uygu-

landı. Gastrik rekonstrüksiyon uygulanan olguların tümüne postoperatif regürjitasyondan koruma amacı ile antireflü valv işlemi uygulandı. Pilonoplasti ancak antrum ve pilorunda parsiyel obstrüksiyon olan veya risk faktörü içeren olgularda uygulandı. Bunun dışındaki olgularda rutin piloroplasti yapılmadı.

Postoperatif majör komplikasyonların tümü anastomoz uygulanan (rezeksiyonlu ve rezeksiyonsuz) olgularda meydana geldi. Bu olguların 31 (% 6.78) inde anastomatik yetmezlik gelişti ve 17 (% 3.71) si buna bağlı sepsis sonucu exitus oldu. Fistül harici bütün seride kardiak ve pulmoner yetersizlik, serebral emboli, toksik hepatit, böbrek yetersizliği gibi komplikasyonlar nedeniyle 27 olgu (% 3.75) exitus oldu. Toplam mortalite oranı 720 olgunun tümünde % 6.11 idi.

Rezeksiyon ve rekonstrüksiyon sonrasında fonksiyonel değerlendirme, gastrik substitution uygulanan 440 olgunun 374 ünde mükemmel, 29 unda iyi, 26 sında orta ve 11 inde kötüydü. Jejunal ve kolon interpozisyonu uygulanan 17 olgudan 5 inde orta derecede, 3 ünde ise ileri derecede regürjitasyona bağlı özofajit saptandı. Kötü yutma fonksiyonlu 3 olguda ve mide boşalma gecikmesi olan 2 vakada balon dilatasyonu ile özofajit gelişen olgularda ise medikal tedavi ile yeterli fonksiyon ve semptomlarda rahatlama sağlandı.

Rejeksiyon ve rekonstrüksiyon uygulanan 457 olgudan 292 sinin postoperatif uzun takibi yapılabildi. Bu olgulara göre 3 yıllık sağkalım oranı % 36.98 (108 olgu), 5 yıllık sağkalım postoperatif RT ve KT uygulanan 196 olguda % 21.93 (43 olgu) olarak saptandı.

KAYNAKLAR

1. Ashworth MT, Nash JRE, Ellisa, Abnormalities of differentiation and maturation in the esophageal squamous epithelium of patients with tylosis: morphological features, *Histopathology*, 1991; 19: 303.
2. Bains MS, Shields TW, Squamous cell carcinoma of the esophagus, In: General Thoracic Surgery, Ed: Shields TW, 4th edition, Williams and Wilkins, PA, USA, 1994: 1658-1663.
3. Chifec G, Esophagus, In: Anderson's Pathology (Vol. 2), Eds: Danzenov I, Linder J, 10th edition, Mosby, St Louis, 1996: 1647.
4. Dawsey SM, Lewin KJ, Path FRC et al., Squamous esophageal histology and subsequent risk of squamous cell carcinoma of the esophagus, *Cancer*, 1994; 74: 1686
5. Dawsey SM, Wang GQ, Weinstein WM, Levin KJ, Liv FS et al., Squamous dysplasia and early esophageal cancer in the Linxian region of China: Distinctive endoscopic lesions, *Gastroenterology*, 1993; 105: 1333.
6. Dayal Y, Dellelis PA, Esophagus, In: Robbins Pathologic Basis of Disease, eds: Cotton RS, Kumar V, Robbins SL, 4th edition, WB Saunders, Philadelphia, 1989: 755.
7. Ferguson MK, Adenocarcinoma in Barrett's esophagus, *Semin. Thorac. Cardiovasc Surg.*, 1992; 4: 276.
8. Fidelgo PO, Cravo ML, Chaves PP, Leitao CN, Mira FC,

- High prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and matched normal esophageal mucosa, *Cancer*, 1995; 76: 1522.
9. Izuka T, Surgical adjuvant treatment of esophageal carcinoma: a Japanese esophageal oncology group experience, *Semin Oncol.*, 1994; 21: 462.
 10. Jacop P, Kahrilas PJ, Desait, Hidvegi D, Walloch J, Natura history and significance of esophageal squamous cell dysplasia, *Cancer*, 1996; 65: 2731.
 11. Jaskiewicz K, Banach L, Mafungo M, Knobel GJ, Esophageal mucosa in a population at risk of esophageal cancer, postmortem studies, *Int. J. Cancer*, 1992; 50: 32.
 12. Maesawa G, Tamura G, Suzuki Y et al., Alterations of tumor-suppressor genes (p53, apc, mcc and Rb) in esophageal squamous cell carcinoma, *Int. J. Cancer*, 1994; 57: 2.
 13. Marger RS, Marger D, Carcinoma of the esophagus and tylosis, *Cancer*, 1993; 72: 17.
 14. Minsky B, Radiation therapy in the treatment of esophageal cancer, *Chest Surg. Clin. North Am.*, 1994; 4: 255.
 15. Moses FM, Squamous cell carcinoma of the esophagus, natural history, incidence, etiology and complications, *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1991; 20: 703.
 16. Nagamatsu M, Mori M, Kunowa H et al, Serial histologic investigation of squamous epithelial dysplasia associated with carcinoma of the esophagus, *Cancer*, 1992; 69: 1094.
 17. Q'Donovan PB, The radiologic evaluation of the patient with esophageal carcinoma, *Chest Surg. Clin. North Am.*, 1994; 4: 241.
 18. Ökten İ, Esophageal carcinoma: an analysis of 563 cases, *J Ankara Med. School*, 1995; 17: 115.
 19. Ökten İ, İntratorasik yerleştirilmiş vagotomize midede pilör sfinkter basıncının incelenmesi, *Ankara Tıp Bülteni*, 1982; 3: 257.
 20. Ökten İ, İntratorasik yerleştirilmiş vagotomize midede mide boşalmasının incelenmesi, *Ankara Tıp Bülteni*, 1982; 4: 83.
 21. Ökten İ, Güngör A, Total pharyngolaryngoesophagectomy for hypopharyngeal, laryngeal and cervical esophageal carcinoma. Recent advances in management of digestive cancers, Springer-Verlag, Tokyo, 1993.
 22. Ökten İ, Özofagus kanseri ve Doğu Anadolu bölgesindeki görülümü, *Atatürk Üni. Tıp fak. Bülteni*, 1986; 18: 337.
 23. Ökten İ, Özofagus alt ucu ve kardiyak tümörlerinin cerrahi tedavilerinde sol torakofrenolaparotomi ile girişim değeri, *Mavi Bülteni*, 1975; 7: 65.
 24. Porschen R, Molsberger G, Khun A et al., Achalasia associated squamous cell carcinoma of the esophagus: flow cytometric and histological evaluation, *Gastroenterology*, 1995; 108: 545.
 25. Postlethwait RW, *Surgery of the esophagus* 2nd edition, East Norwalk, Appleton-Century-Crofts, 1986.
 26. Rosen R, The molecular basis for cellular transformation: implication for esophageal carcinogenesis, *Semin. Oncol*, 1994; 21: 416.
 27. Roth JA, The cell and molecular biology of esophageal carcinoma, *Chest Surg. Clin. North Am.*, 1994; 4: 205.
 28. Sasono H, Miyazaki S, Gooukon Y et al, expression of p53 in human esophageal carcinoma: an immunohistochemical study with correlation to proliferation cell nuclear antigen expression, *Hum. Pathol.*, 1992; 23: 1238.
 29. Stemmermann G, Heffelfinger SC, Noffsinger A et al., The molecular biology of esophageal and gastric cancer and their precursors: oncogenes, tumor suppressor genes and growth factors, *Hum. Pathol.*, 1994; 25: 968.
 30. Wang Dy, Xiang YY, Tanaka M, Lix R, Shen Q, Suqimura H, Kino I, High prevalence of p53 protein overexpression in patient with esophageal cancer in Linxian, China and its relationship to progression and prognosis, *Cancer*, 1994; 74: 3089.
 31. West B, Soloway GN, Lizarraga G, et al., Type 73 human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma, *Cancer*, 1996; 77: 2240.
 32. Whitehead R, Li L, Tumors of the cardia and oesophageal glands, In: *Gastrointestinal and oesophageal pathology*, ed: Whitehead R, 2nd edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1995: 784.
 33. Yalav E, Ökten İ, Özofagus rezeksiyon ve rekonstrüksiyonları, *Tıp Dünyası*, 1979; 52: 62.
 34. Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T et al., Multiple primary esophageal and concurrent upper aerodigestive tract cancer and the aldehyde dehydrogenase-2 genotype of Japanese alcoholics, *Cancer*, 1996; 77: 1986.
 35. Yokoyama A, Ohmori T, Makuuchi H et al., Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosal iodine staining, *Cancer*, 1995; 76: 928.