



Ozofagus kanserinde tedavi yöntemlerinin sağkalıma etkileri (Erken evre özofagus kanserinde sınırlı girişimler)

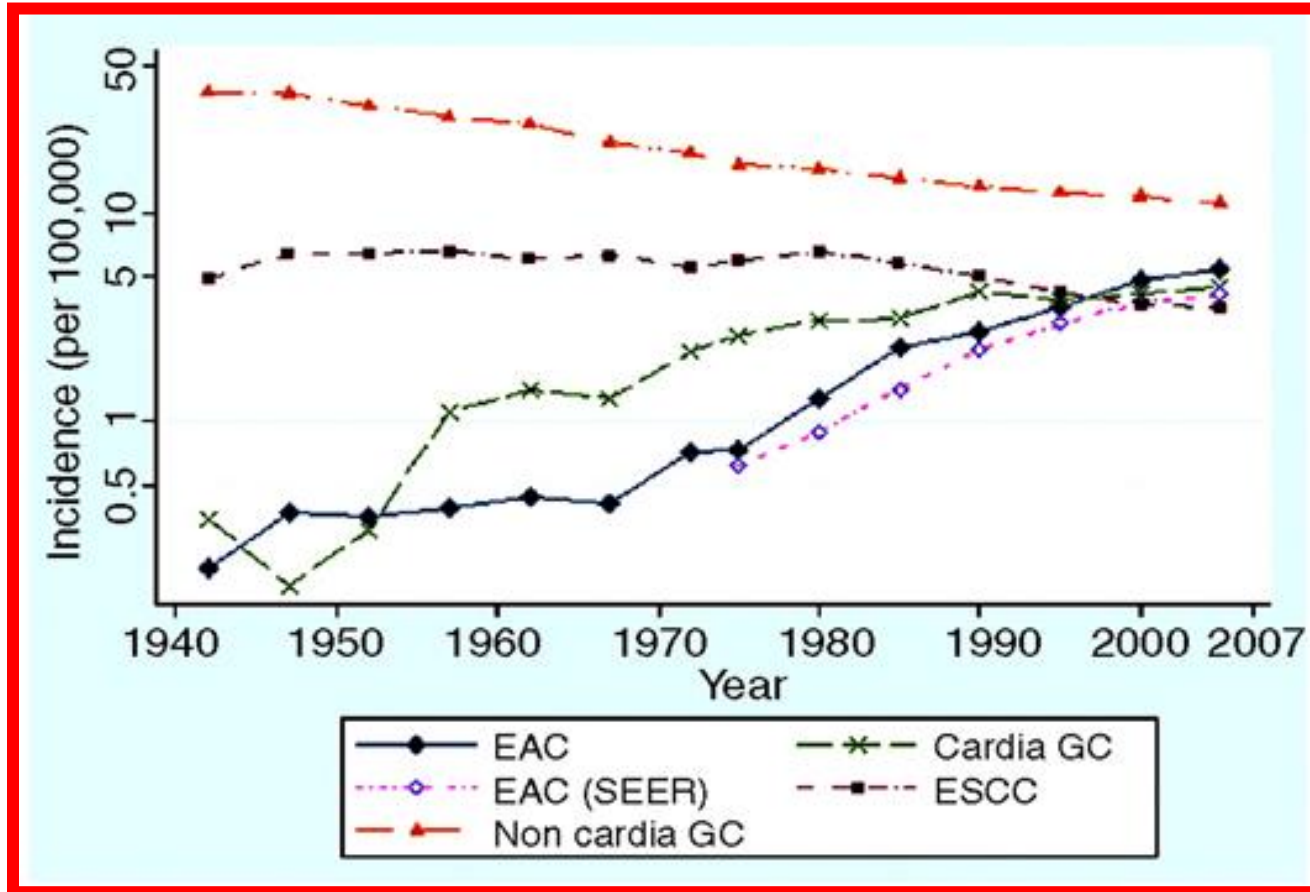
Dr Mehmet Bektaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji B.D.

27 Nisan 2019 –Antalya

Özofagus kanserleri

- ✓ Kanserden ölüm: 6. sırada
- ✓ Tüm kanserler içinde : 8. sırada
- ✓ Tanı anı: 1/3'ü metastatik
- ✓ 5 yıllık survi: ~%15-25



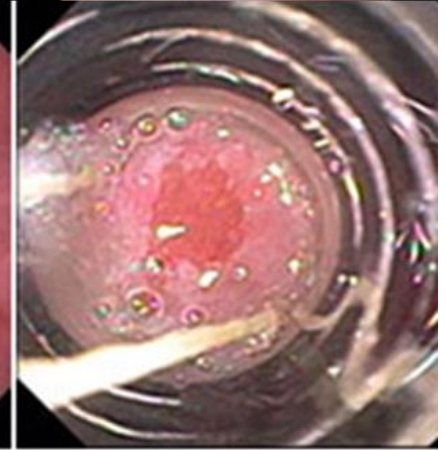
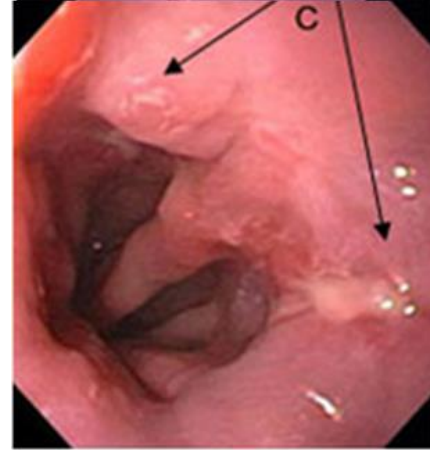
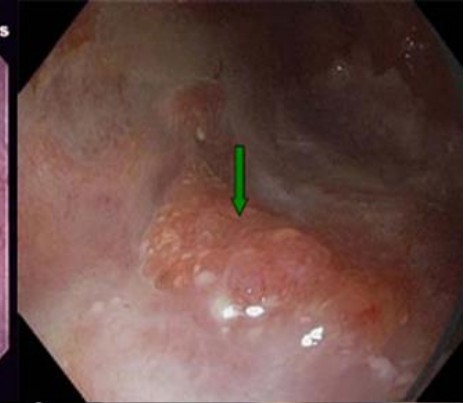
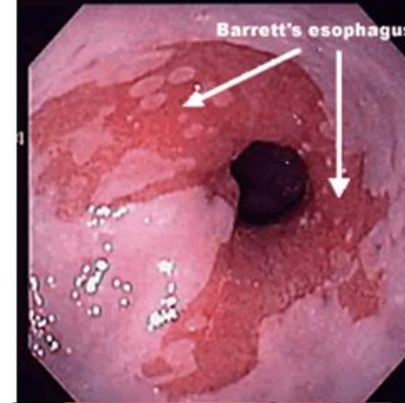
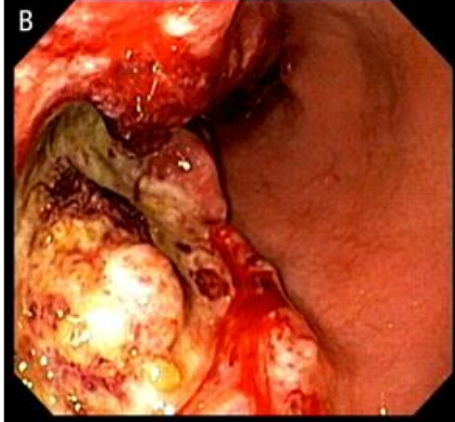
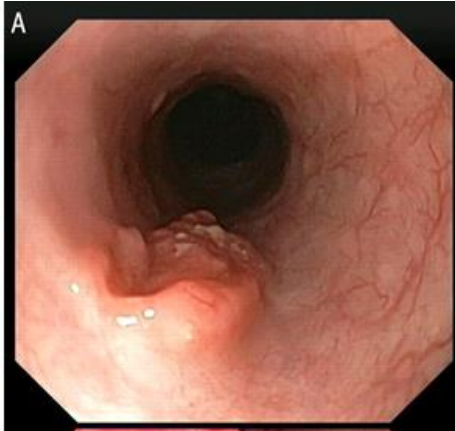
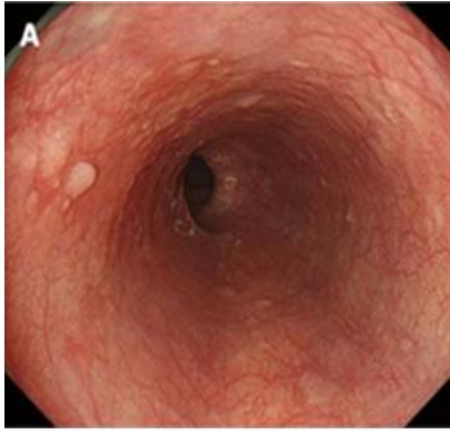
Erken özofagus kanserlerinde neler yapıyoruz?

- ✓ Tanı koyma/tanımlanan lezyonu tarif etmede
- ✓ Evreleme
- ✓ Tedavi
 - ✓ Cerrahi
 - ✓ Endoskopik
 - ✓ Rezeksiyon
 - ✓ ESD
 - ✓ EMR
 - ✓ Ablasyon tedavisi

Özofagus kanserlerinin tanısı (standart endoskopi)

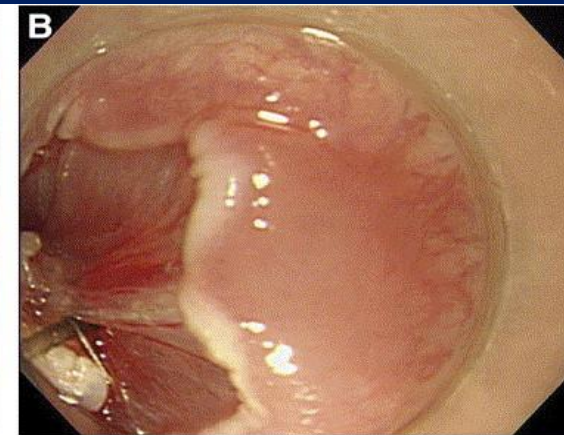
Yassı Hücreli Kanser

Adeno kanser



Premalign/erken özofagus kanserlerinde kullanılan endoskopik yöntemler

- ✓ Standart endoskoplar (Yetersiz)
- ✓ **Kromoendoskopi**
- ✓ **Yüksek çözünürlüklü+ büyütmeli endoskoplar**
 - ✓ **NBI, BLI, I-SCAN, FICE**
- ✓ Konfokal endomikroskopi
- ✓ Endositoskopi
- ✓ Diğerleri
 - ✓ Spektroskopi
 - ✓ Optic Koherance tomography



LUGOL (Vital boya)

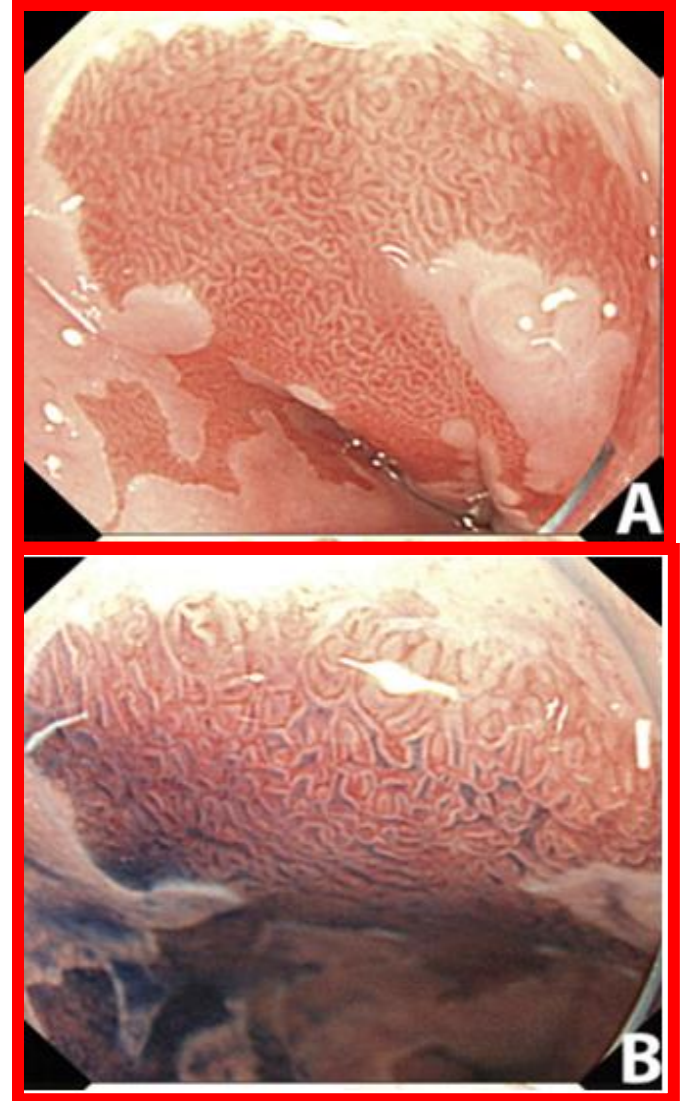
- İnflamasyon/displazi/erken kanser: glukojeni kullanır.
- Yassı hücreli epitel boya tutmaz.

Barrett
uzunluğunun belirlenmesi



İndigo carmine (Kontrast boya)

- ✓ Barrett epiteli üzerinde yer alan pit yapılar üzerinde birikir.
- ✓ %0.4'lük konsantrasyon tercih edilir.



Narrow band imaging

(Dar band özellikli endoskopi)

- ✓ Dar bant mavi ışık dalga boyunun hemoglobinin ışığı soğurma özelliğine dayanan bir endoskopi tekniğidir.
- ✓ Optik boyama yöntemidir.
- ✓ Damarsal yapılardaki değişiklikleri gösterir.
 - ✓ Yüzeyel ince kapillerler:kahverengi
 - ✓ Derin damarlar:siyonatik- koyu yeşil
- ✓ Displazi/ kanser alanları kahverengi renkte görülür.

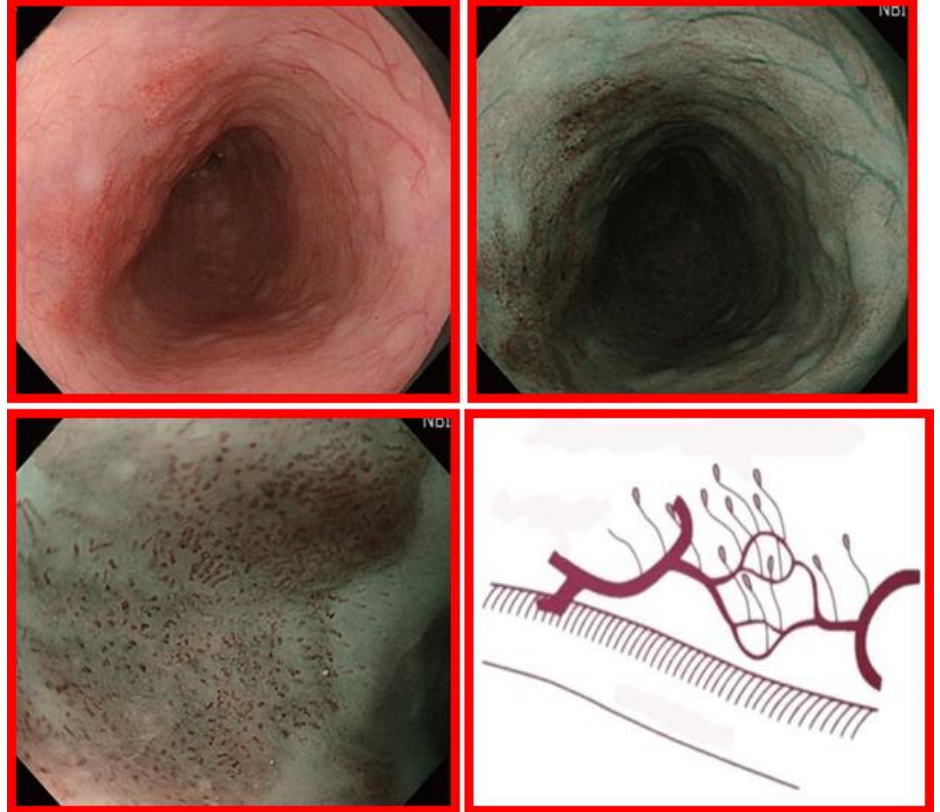
Narrow band imaging (Dar band özellikli endoskopi)



NBI+ magnifying endoskopi

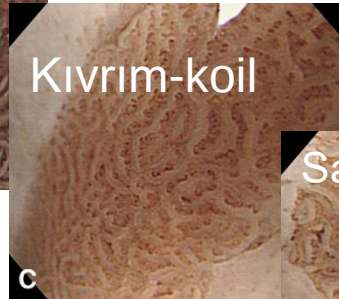
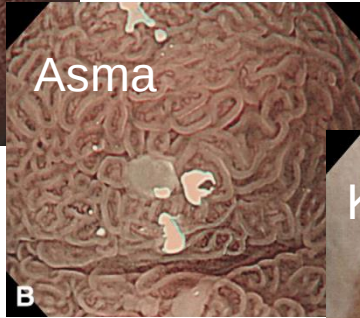
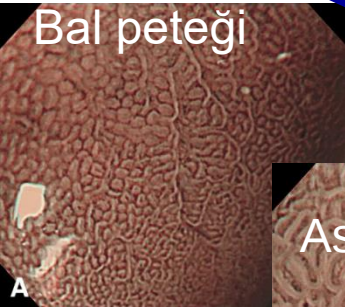
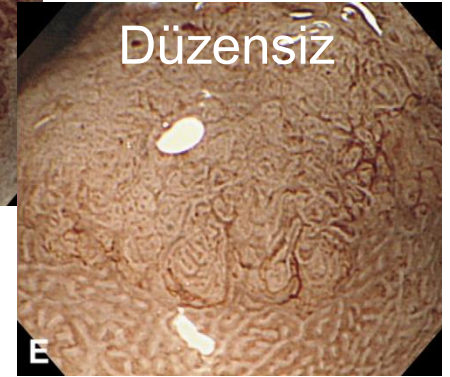
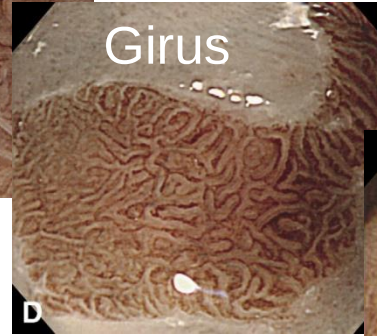
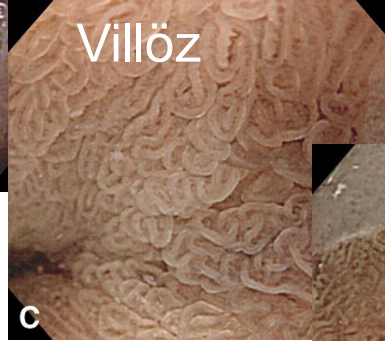
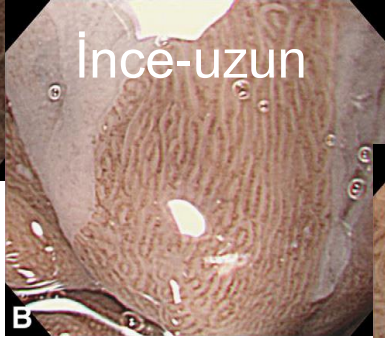
(Dar bant özellikli + yüksek çözünürlüklü)

- ✓ Lezyonu 80-100 kat büyütür.
- ✓ Erken evre YHK tanısında kullanılır.
- ✓ IPCL: Muskularis mukozanın hemen üstünde yer alır.
- ✓ Kanseri/ displazi: IPCL'de genişleme ve/veya uzamaya neden olur.
 - Normal epitelde: 10 μm .
 - Kanserde: 100 μm .



Barrret Özofagusun NBI+Magnifying görüntüleri

Mukozal patern

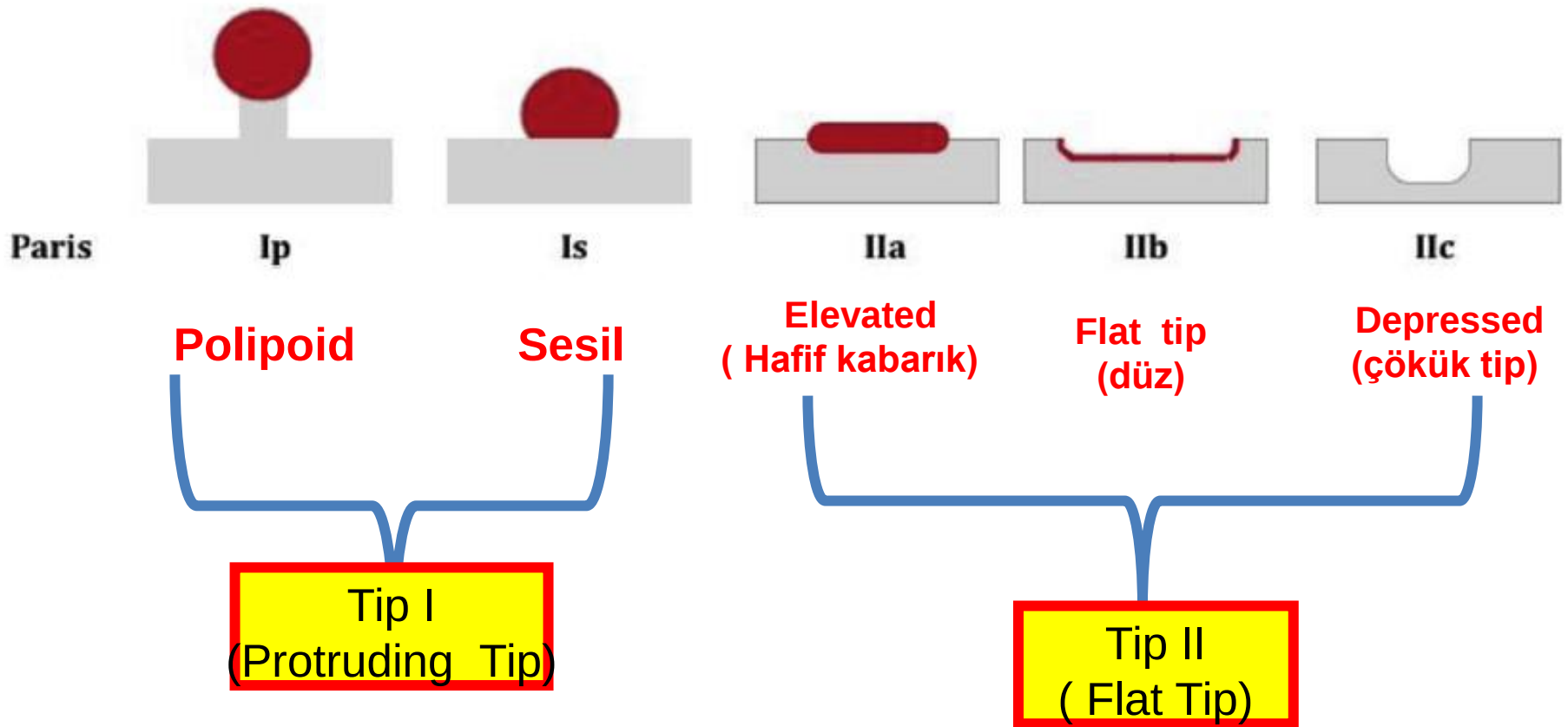


Vasküler patern

Özofagusun erken neoplastik lezyonların tanımlanması

- ✓ Morfolojik görünümü
- ✓ Boyutu
- ✓ Lokalizasyonu
- ✓ Özofagus lümeninin % kaçını kapladığı
- ✓ Proksimal ve distalinde senkron lezyon olup olmadığı

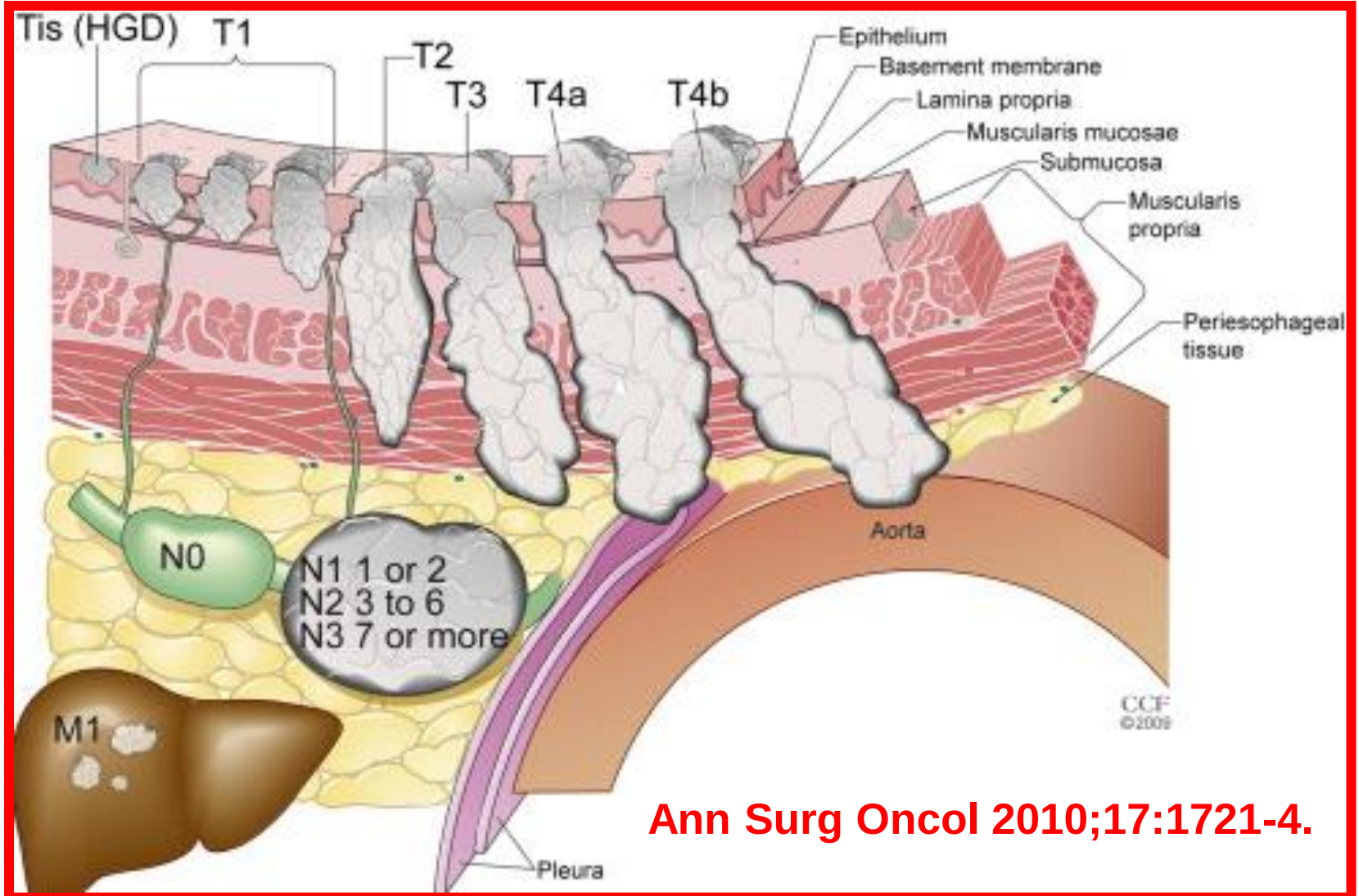
Özofagusun erken neoplastik lezyonların (YHK/Barrett) endoskopik morfolojik tanımlanması) Paris Sınıflaması



Erken özofagus kanserlerinde evrelemede kullanılan yöntemler

- ✓ Bilgisayarlı tomoğrafi
- ✓ PET
- ✓ PET –BT
- ✓ EUS
 - ✓ Standart radial
 - ✓ Miniprob ultrosonografi
- ✓ NBI+Büyütmeli endoskopi sistemleri

Özofagus Kanselerinin Evrelemesi (2010)

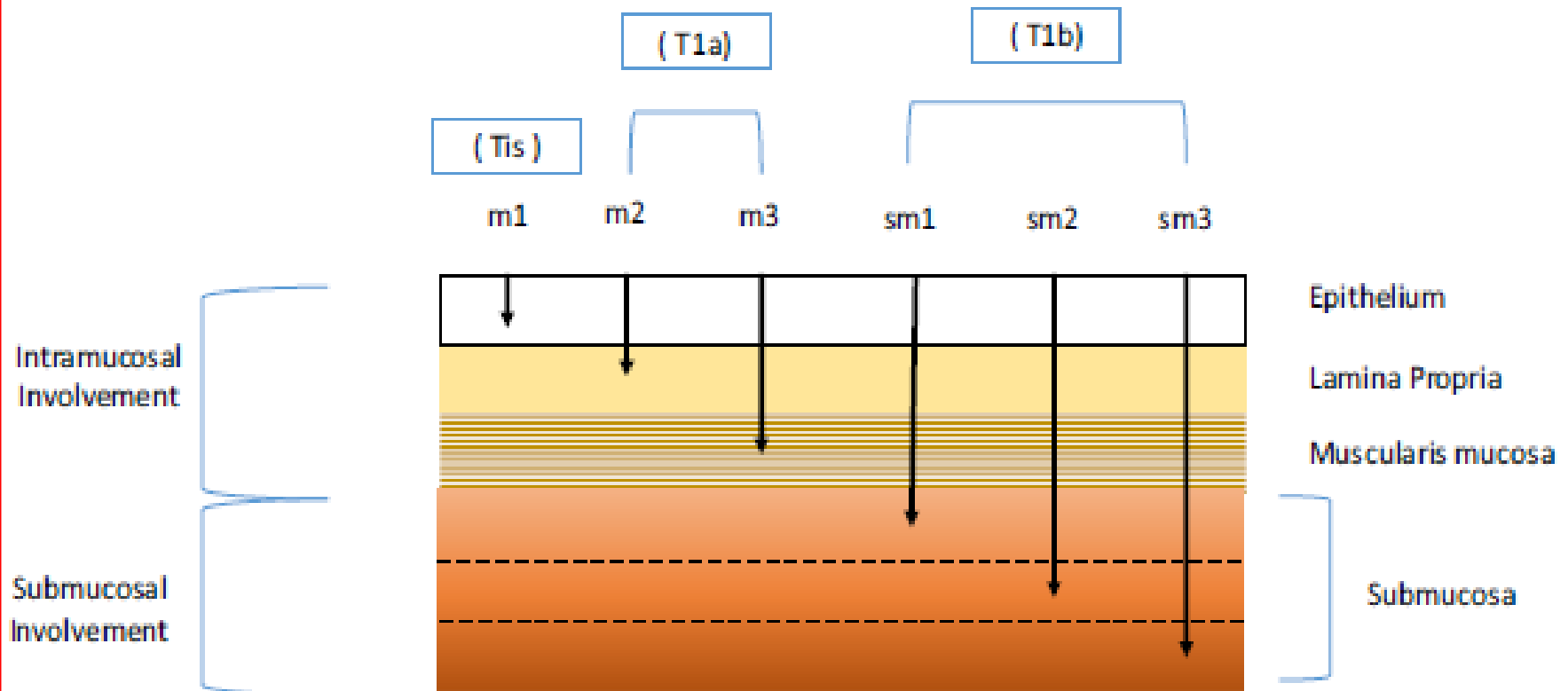


Ann Surg Oncol 2010;17:1721-4.

Erken özofagus kanserlerinin evrelemesinde kullanılan yöntemler

- ✓ **Endoskopik ultrasonografi**
- ✓ **Yüksek rezolüsyonlu US cihazları** (miniprob: 12, 20,25, 30 MHZ)
 - ✓ Tüm dünya (Batıda daha yaygın)
- ✓ **NBI+ magnifying endoskopi** (dar bant özellikli+ yüksek çözünürlüklü endoskoplara)

Özofagus kanserlerinin derine invazyonu

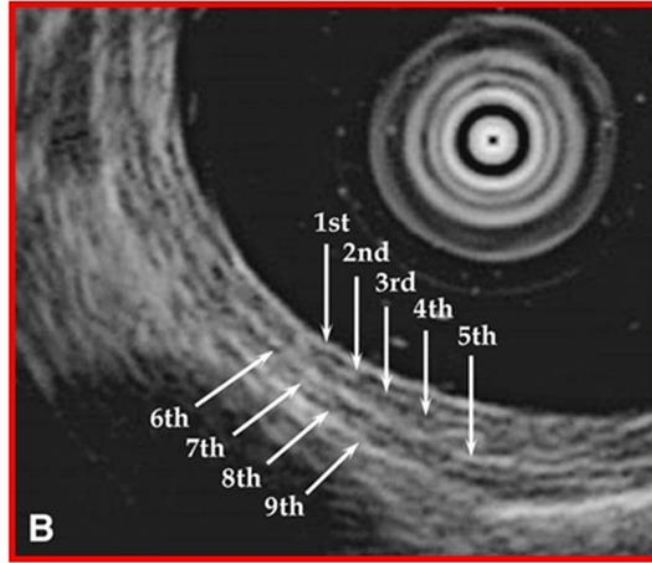


Yüksek rezolusyonlu miniprob EUS cihazları

Su immesiyon tip

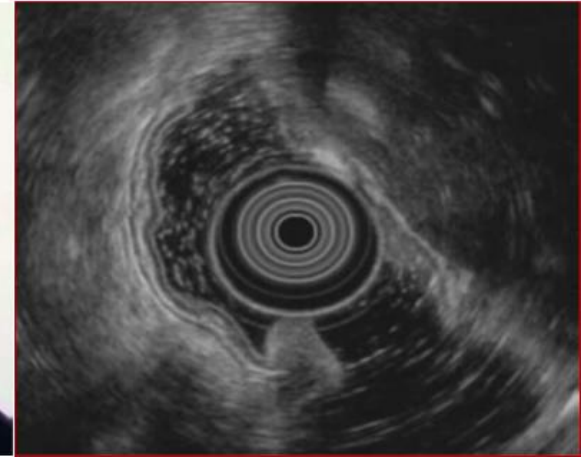


Balon tip



1-4 : Mukoza (1ve 2:epitel, 3: LP, 4:MM),
5: SM
6-8 : MP (6: İç sirküler, 7:fibroz bant, 8:dış longitudinal)
9:Seroza

Radial EUS Cihazı



Erken kanserlerin evrelmesinde standart EUS vs miniprob EUS

Kateter-EUS Standart-EUS		
Tabaka sayısı	9	3-5
T stage tanısal doğruluk	%90	%74
T1 Mukozal CA	%80	%60
T1 Submukozal CA	%95	%85
N stage (sens/spec)	%59 (%22/%85)	%68 (%44/%85)

Özofagusun Yassı hücreli erken kanserinin NBI-Magnifying sistemle evrelemesi

✓ IPCL tip1-3: inflamasyon/LGD

✓ Tedavi planı: Takip

✓ IPCL tip IV: %50LGD/ %50HGD- erken kanser

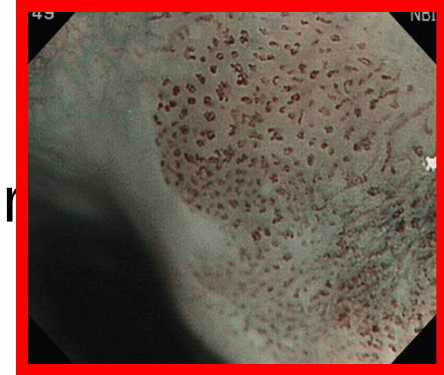
✓ IPCL Tip V: Erken kanser

✓ **V1 ve V2 (M1-M2)**: EMR/ESD

✓ ESD sonrası patoloji: SM invazyon derinliği >200 mikron (sm2) ise cerrahi önerilir.

✓ **V3 ve VN (M3-sm1)**:İnvaziv kanser

✓ Cerrahi/KRT



Endos Dig 2011; 23: 705.

Kyobu Geka, 2007: 60; 768–775,

Endoscopy, 2002; 34:369–375

	%
Duyarlılık	97.3
Özgüllük	66.2
PPV	77.0
NPV	94.5
Tanısal doğruluk	82.9

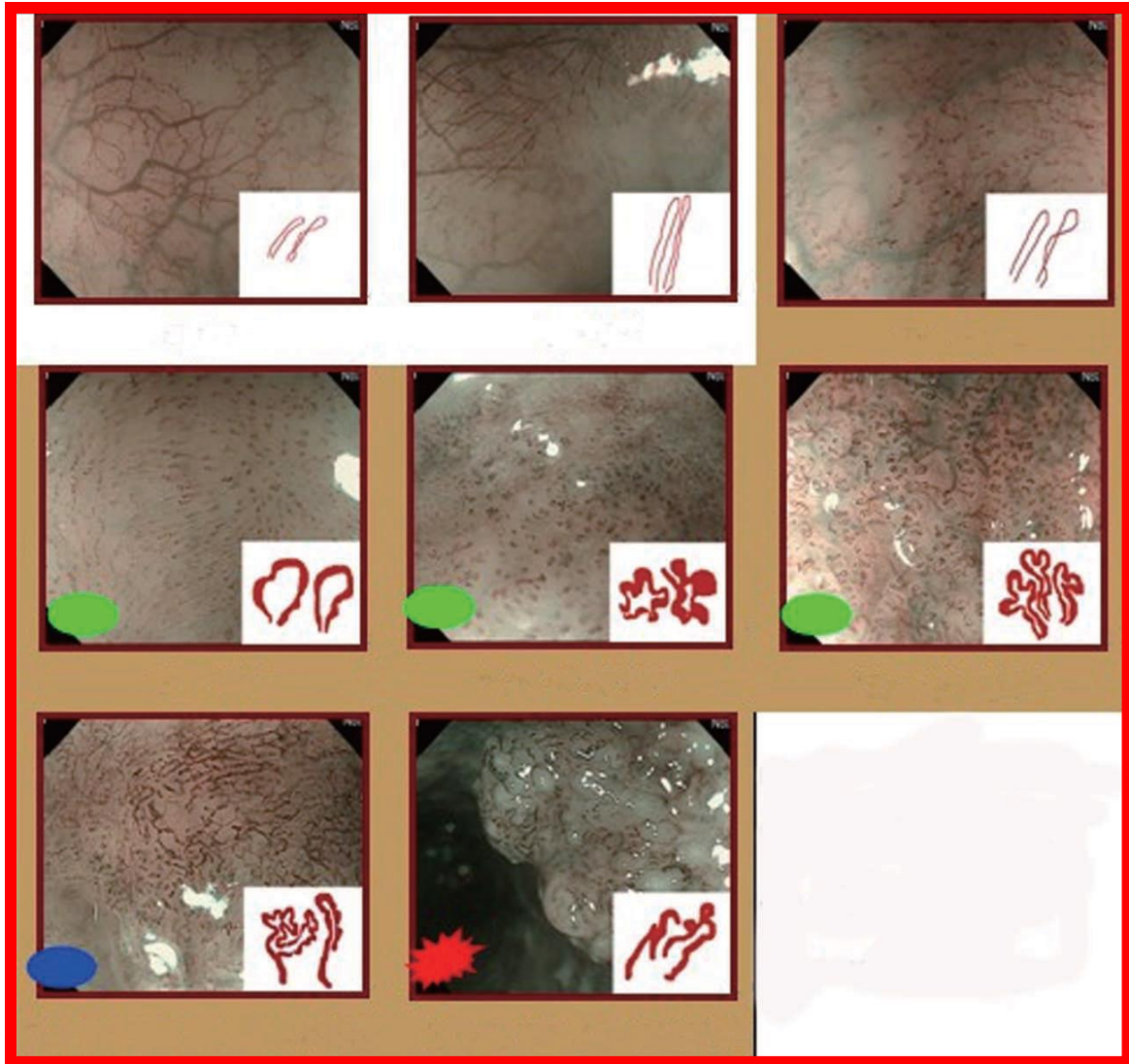
Yassı hücreli kanserde intrapapiller kapiller loop (IPCL) sınıflaması

IPCL tip1-3
(inflamasyon/LGD)

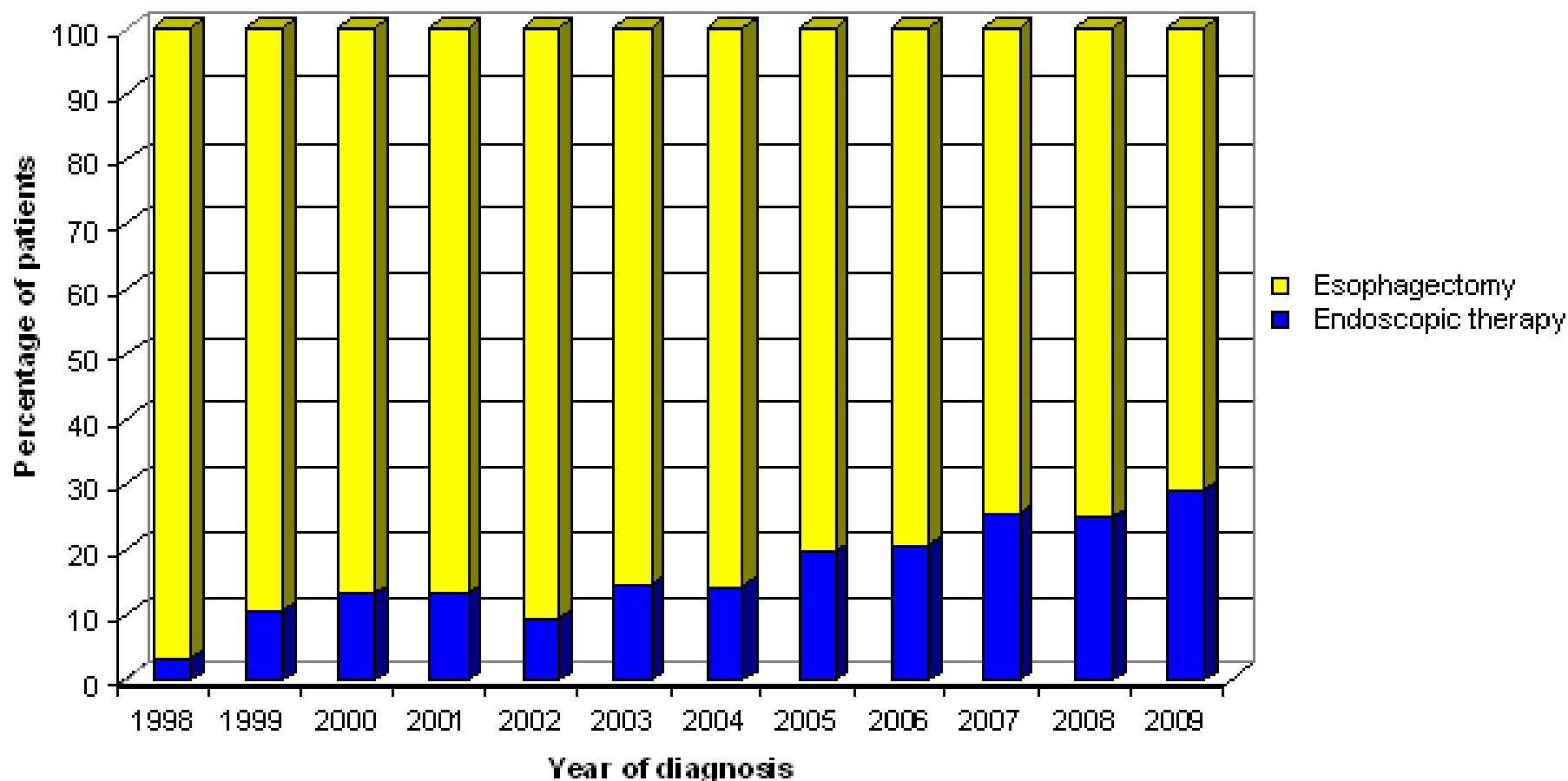
IPCL tip IV
(LGD/HGD)

IPCL Tip V
(Erken kanser)

Endoscopy, 2002; 34:369–375



Erken özofagus kanserlerinin tedavisi (Endoskopik mi?)



Ngamruengphong S, Wolfsen HC, Wallace MB. Clin Gastro Hep 2013

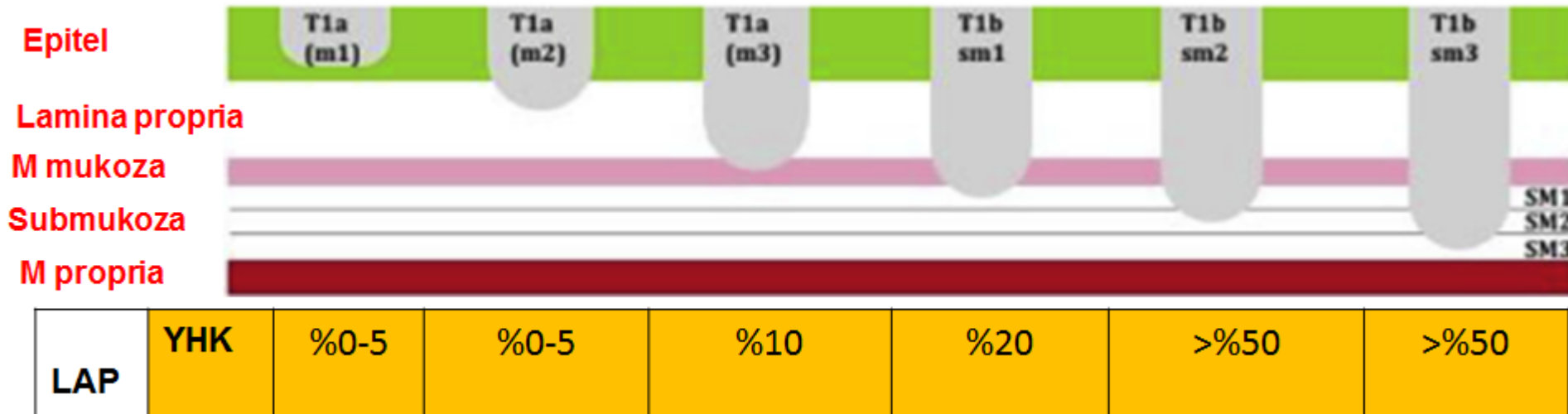
Erken özofagus kanserlerinde endoskopik tedavi

- ✓ Endoskopik
 - ✓ Rezeksiyon
 - ✓ ESD
 - ✓ EMR
 - ✓ Ablasyon tedavisi
 - ✓ Argon plasma koagulasyon
 - ✓ RFA
 - ✓ Kriyoterapi

Yassı hücreli erken özofagus kanseri

- ✓ Displazi üzerinden gelişir.
- ✓ Erken dönemde invazyon ve infiltrasyon var.
 - ✓ Kanserın orjin aldığı hücrelerden dolayı?
- ✓ YHK/ displaziyi tesbit etmek zor.
- ✓ Flat tip lezyonlar sadece lugol ile tesbit edilir.

Endoskopik tedavi: Sadece T1aM1-M2 ile sınırlıdır.



Cancer 2002;94:570-5.

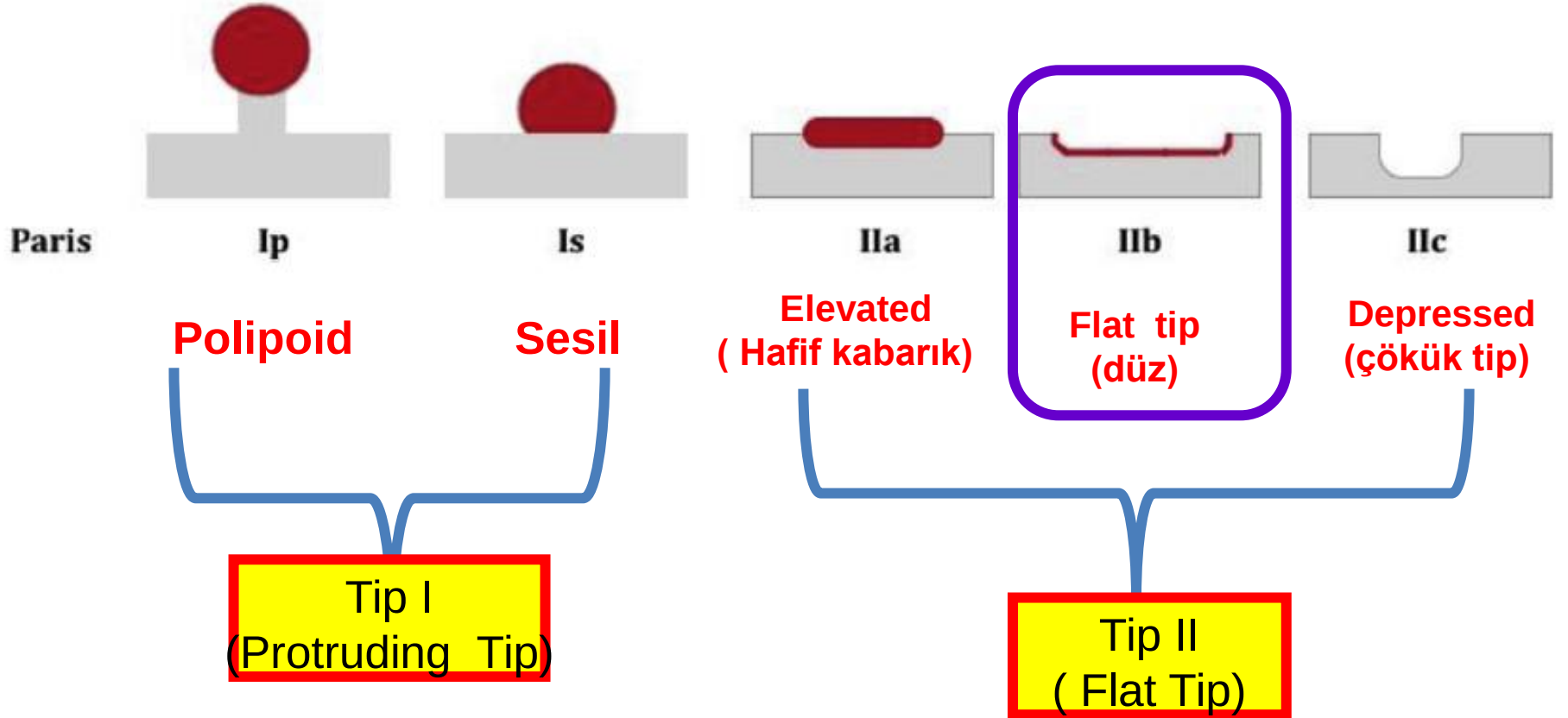
Dis Esophagus 2013;26:496-502.

Yassı hücreli erken özofagus kanseri

J Gastrointest Surg 2016 ;20:6-12.

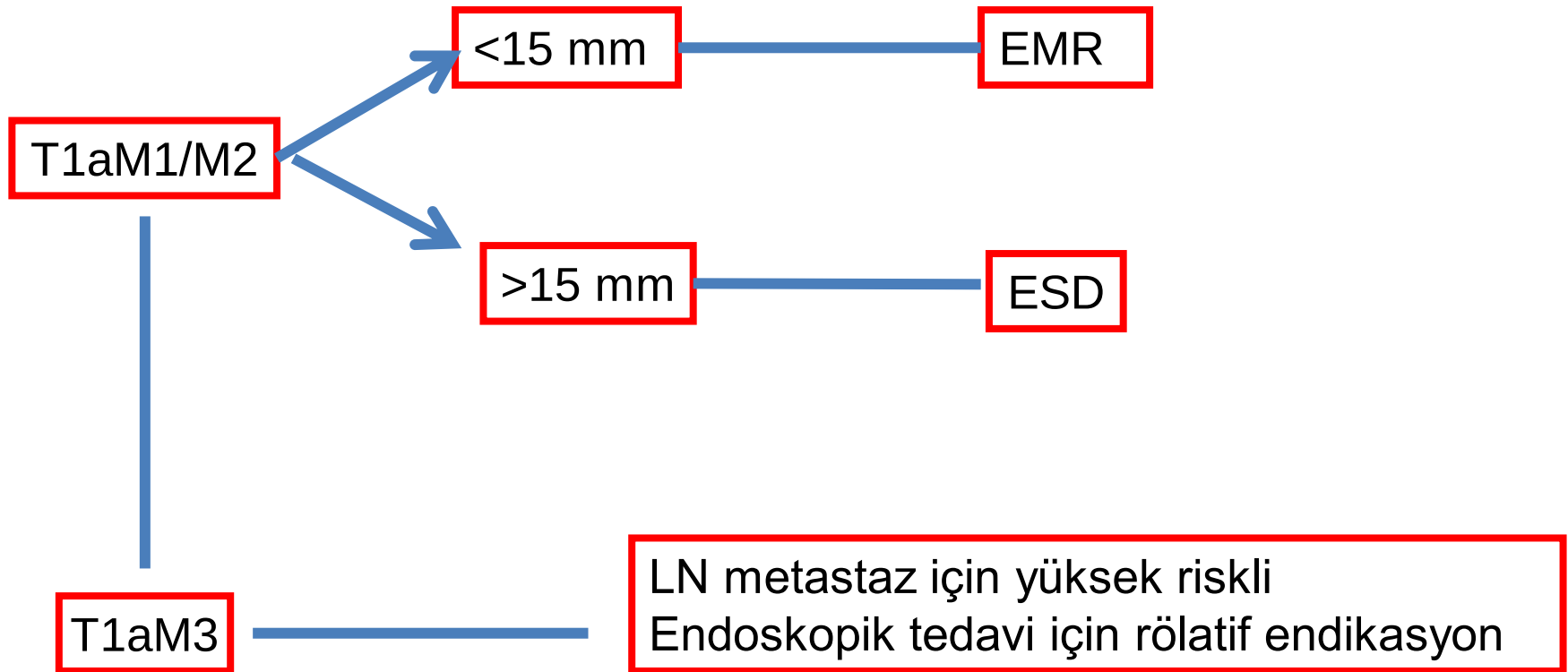
Gastrointest Endosc 2008 ;67:604-9

Morfolojik tip	Tip Ip- Is ve II c	Tip IIa ve IIb
Derine invazyon (%)	%25-26	%9 ve %0

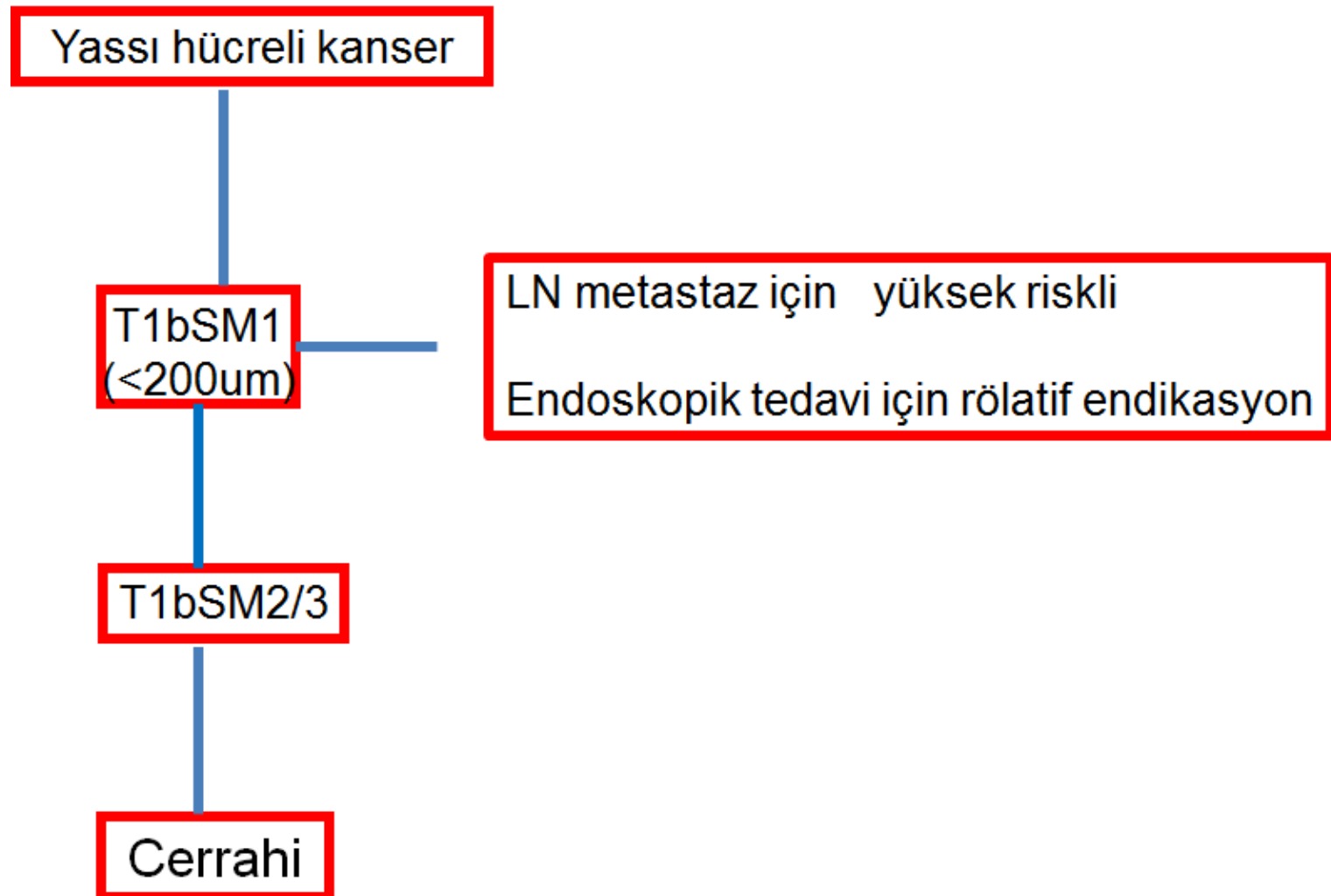


Özofagusun yassı hücreli kanseri

(<2 cm, intra mukozal kanser (Tis,T1a), iyi /orta diferansiye)



>2 cm/ submukozal invazyon (T1b)



Displazi negatif Barrret vakalarının nasıl tedavi edelim?

- ✓ İndeks biyopsiden 3-6 ay sonra endoskopi tekrarlanmalı.
 - Progresyon hızı: %0.3-0.5
- ✓ **Proflaktik ablasyon (RFA)**
 - Uzun segment
 - Ailede özofagus adenokanseri hikayesi var.

J Natl Cancer Inst 2011;103(13):1049-57.

Barret özofagus zemininde gelişen LGD'yi nasıl tedavi edelim?

293 vaka ortalama 39 ay takip edilmiş.

	HGD'ye dönüşme oranı
Non displastik Barrett	%0.6
Low grade displazi	%9.1

	Radyo frekans ablasyon tedavisi (RFA) (n:68)	Sadece follow up (surveillance) (n:68)
HGD/kansere dönüşüm (3 yıl)	%1	%26.5

RFA tedavisi LGD de adenokansere dönüşümü belirgin azaltır.

Gut 2014 17:1-7.

Gastroenterology 2017 ;152:564-70.

Barret özofagus zemininde gelişen LGD'yi nasıl tedavi edelim?

- ✓ İngilterede Barrett nedeniyle EMR için gönderilen vakaların yaklaşık %30 'unu LGD oluşturmaktadır.
- Yüksek riskli grup
 - Ailede özofagiyal adeno kanser varlığı
 - Multifokal LGD varlığı

Gut 2014 17:1-7.

Gastroenterology 2017 ;152:564-70.

Barrett zemininde gelişmiş HGD nasıl tedavi edilmeli?

Endoskopik görünüm	Paris sınıflaması	Tedavi
Lezyon (+)	Tip Ip, Tip I Is, Tip III	Endoskopik yöntem EMR/ESD
Lezyon (-)	Flat tip	Ablasyon tedavisi (RFA)

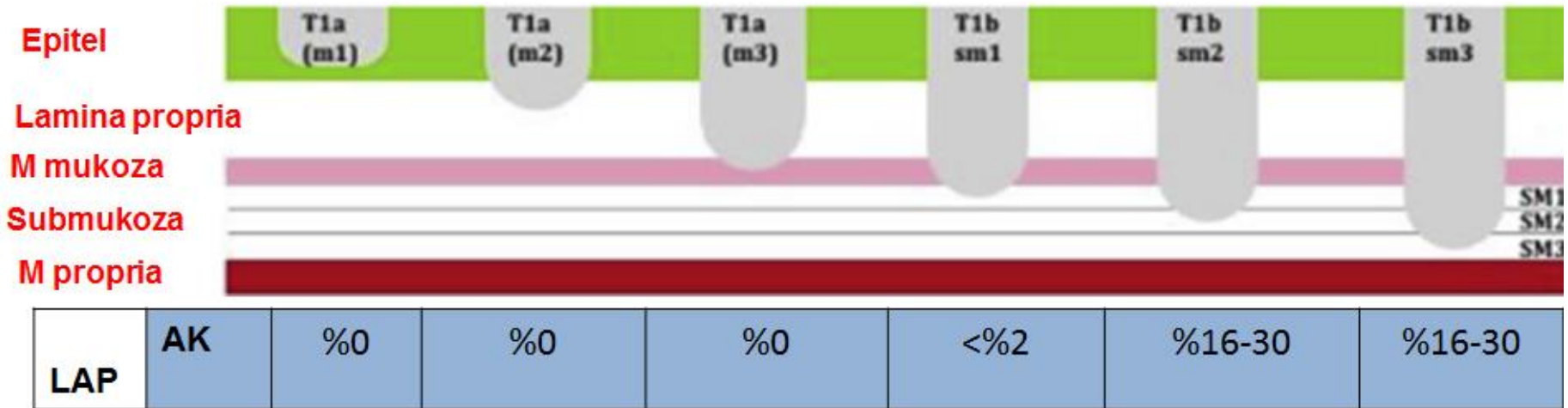
Özofajektomi yapılan hastaların patolojik incelememelerinde adenokanser çevresindeki dokuda HGD oranı: %40

Günümüzde önerilen tedavi yöntemi
Lezyon (+) : Endoskopik tedavi + RFA

Gut 2011 ;60:765-73.
Endoscopy 2017;49:113-20.

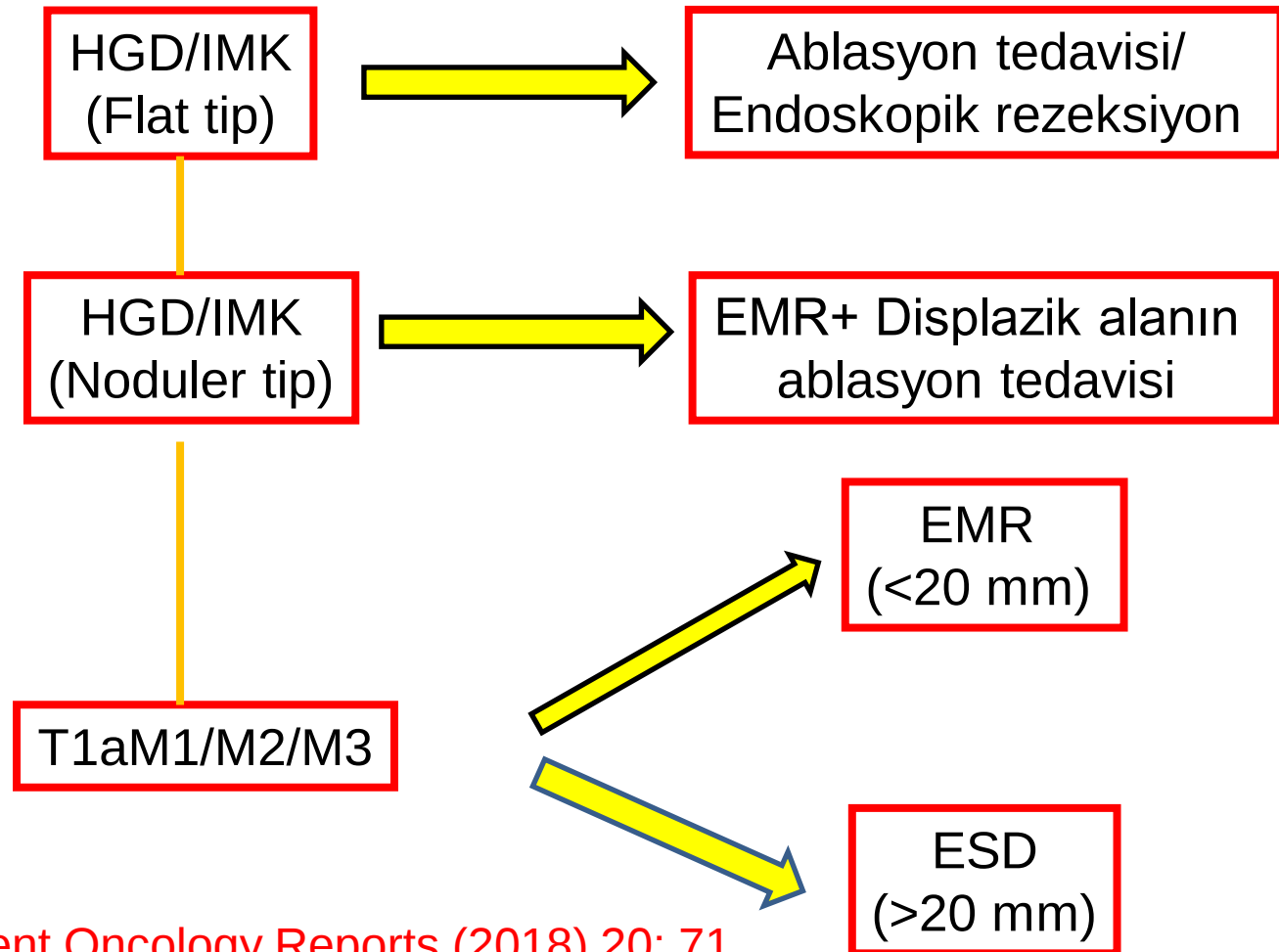
Özofagus adenokanseri (İntra mukozal kanser)

- ✓ Evre: T1a
- ✓ Grade: m1-m3
- ✓ Lenf nodu metastazı: Çok nadir.
- ✓ Uzun dönem remisyon oranı: %94



Özofagusun adenokanseri

(<2 cm, intra mukozal kanser (Tis,T1a), iyi /orta diferansiye)



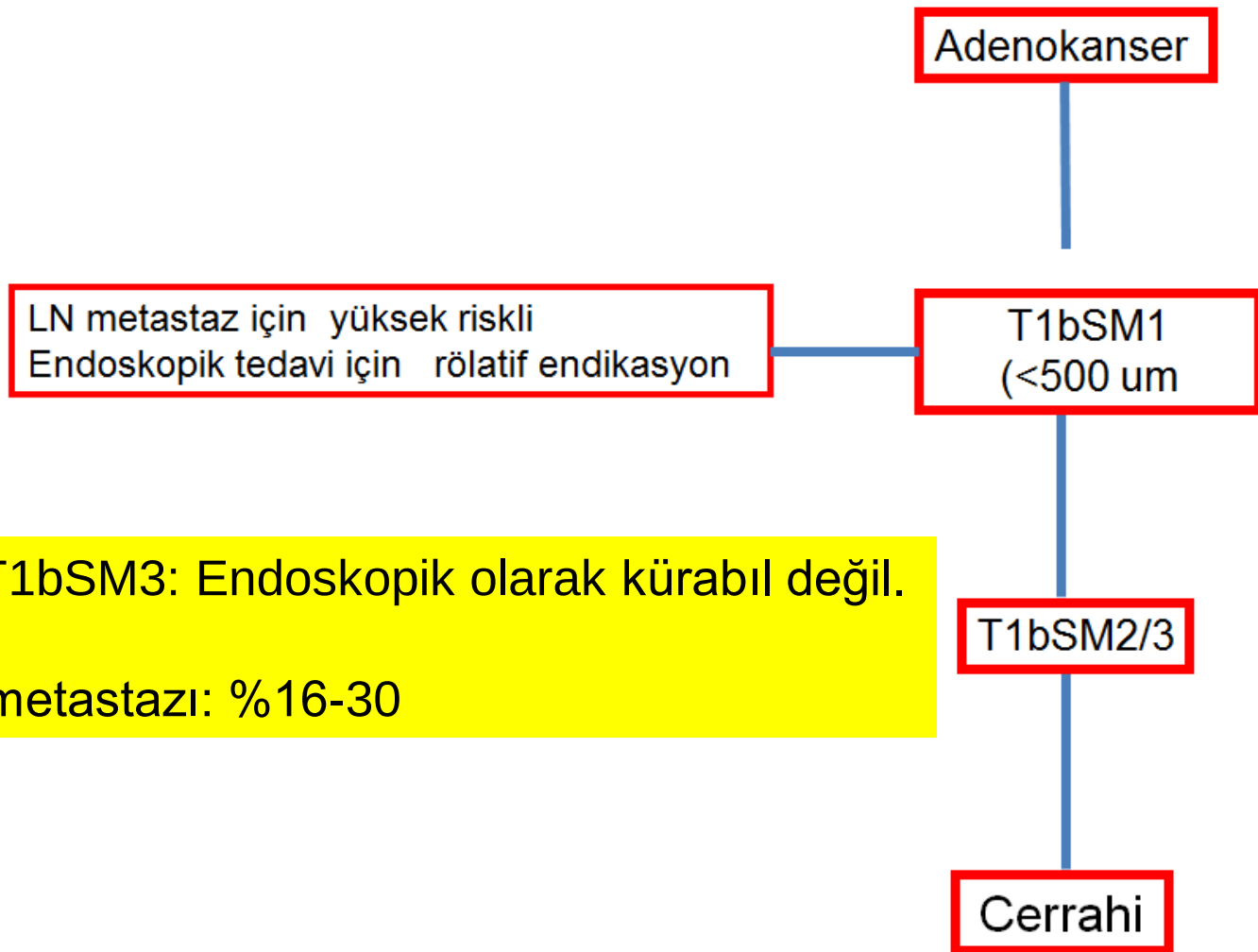
Submukozal kanser

- ✓ Evreden bağımsız faktörler:
 - Lenfovasküler invazyon
 - Kötü diferansiye

- ✓ T1bSm1:SM1+ LVİ (-) +İyi diferansiye: EMR
 - Endoskopik kürabil
 - Lenf nodu metastazı: <%0.5

- ✓ T1bSm1:SM1+ LVİ (+)+ kötü diferansiye: Cerrahi/ Kemo-radyoterapi
 - Endoskopik tedavi nonkürabil

>2 cm/submukozal invazyon (T1b)



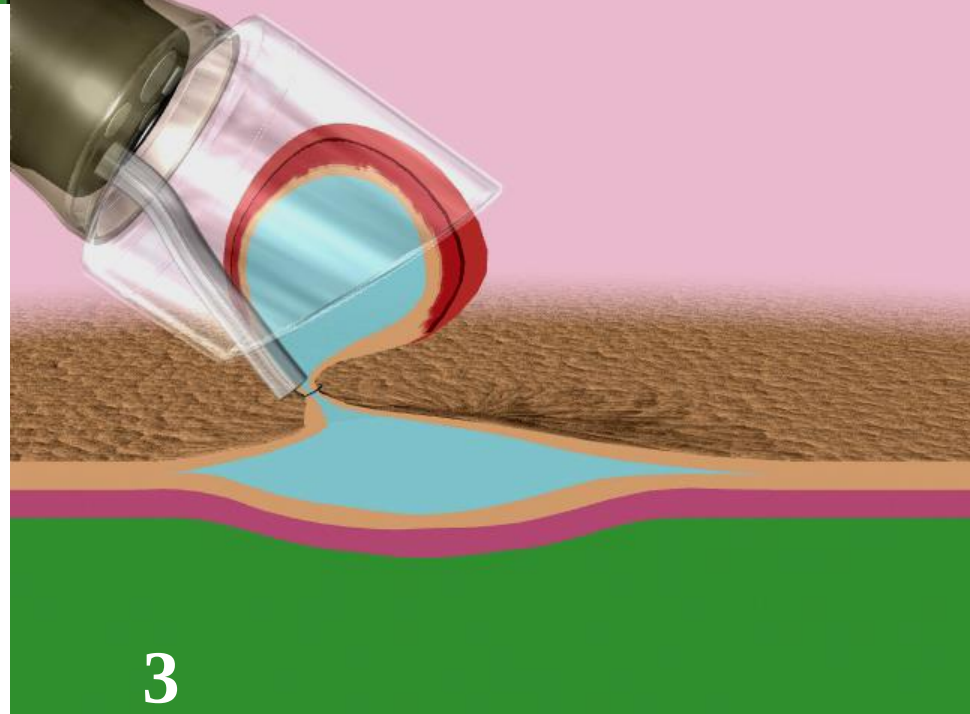
- ✓ T1bSM2/T1bSM3: Endoskopik olarak kürabil değil.
- ✓ Lenf odu metastazı: %16-30



Endoskopik mukozal rezeksiyon

EMR-Cap

Inoue H et al. Gastrointest
Endosc 1993; 39: 58-62



EMR-Cap

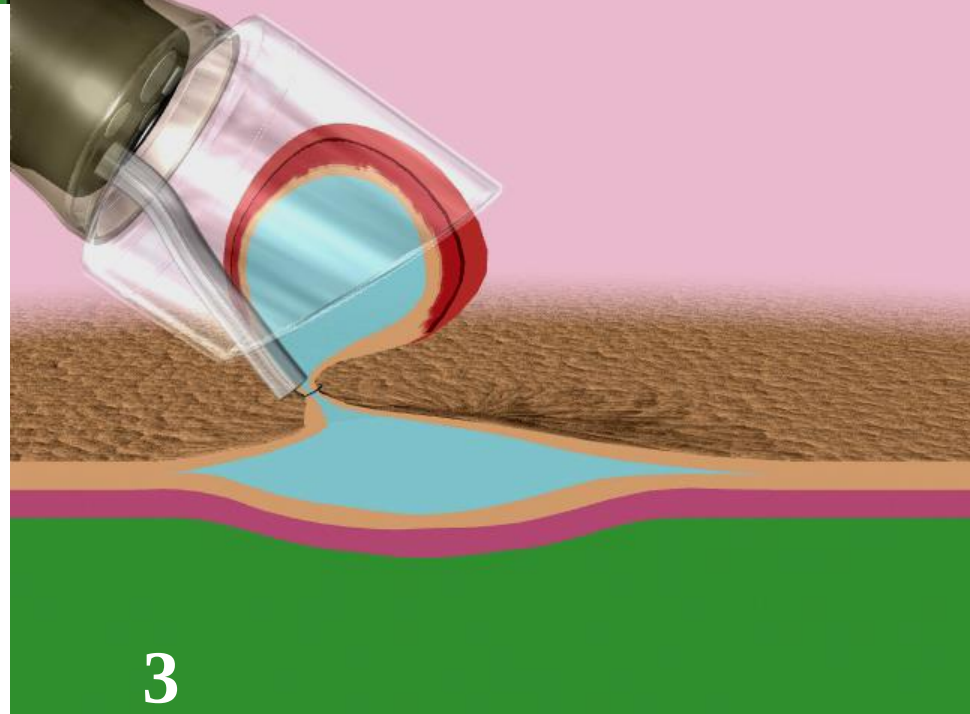
- ✓ 1993 de Dr Inoue tarafından geliştirilmiştir.
- ✓ 1 cm ve altındaki lezyonlar için kullanılır.
- ✓ Lezyon sınırlarını göstermek için indigokarmin/ lugol kullanılır.
- ✓ Dual knife ile lezyon sınırının 1-2 mm dışına çevresel marker konulur.
- ✓ Saline-glycerol-indigokarmine karışımı ile lezyon kaldırılır.



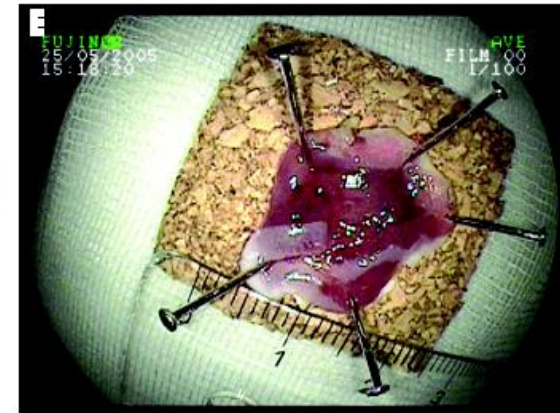
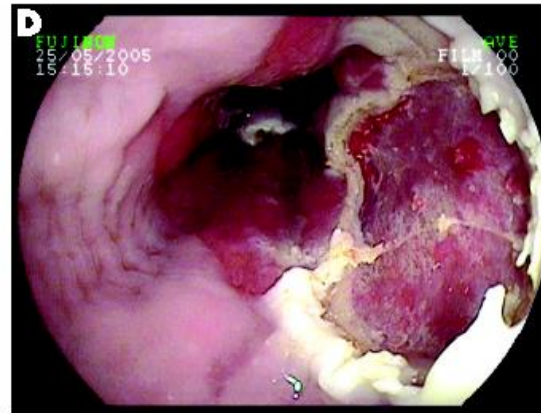
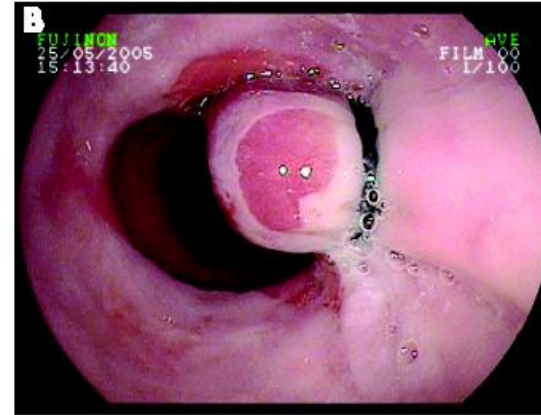
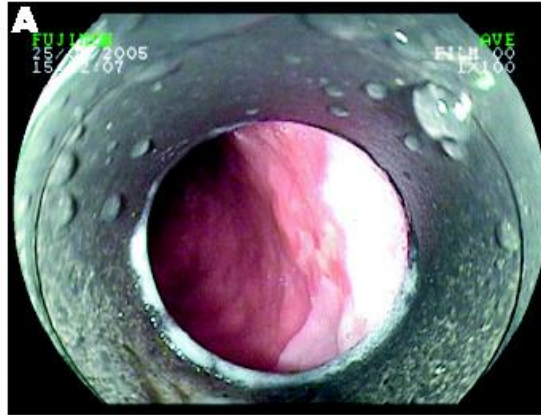
Endoskopik mukozal rezeksiyon

EMR-Cap

Inoue H et al. Gastrointest
Endosc 1993; 39: 58-62



Barrett özofagusun endoskopik tedavisi (HGD-Erken kanser: band ligasvonu)



Hoschler AH. Br J Surg;84: 1470-3

EMR-snare rezeksiyonu

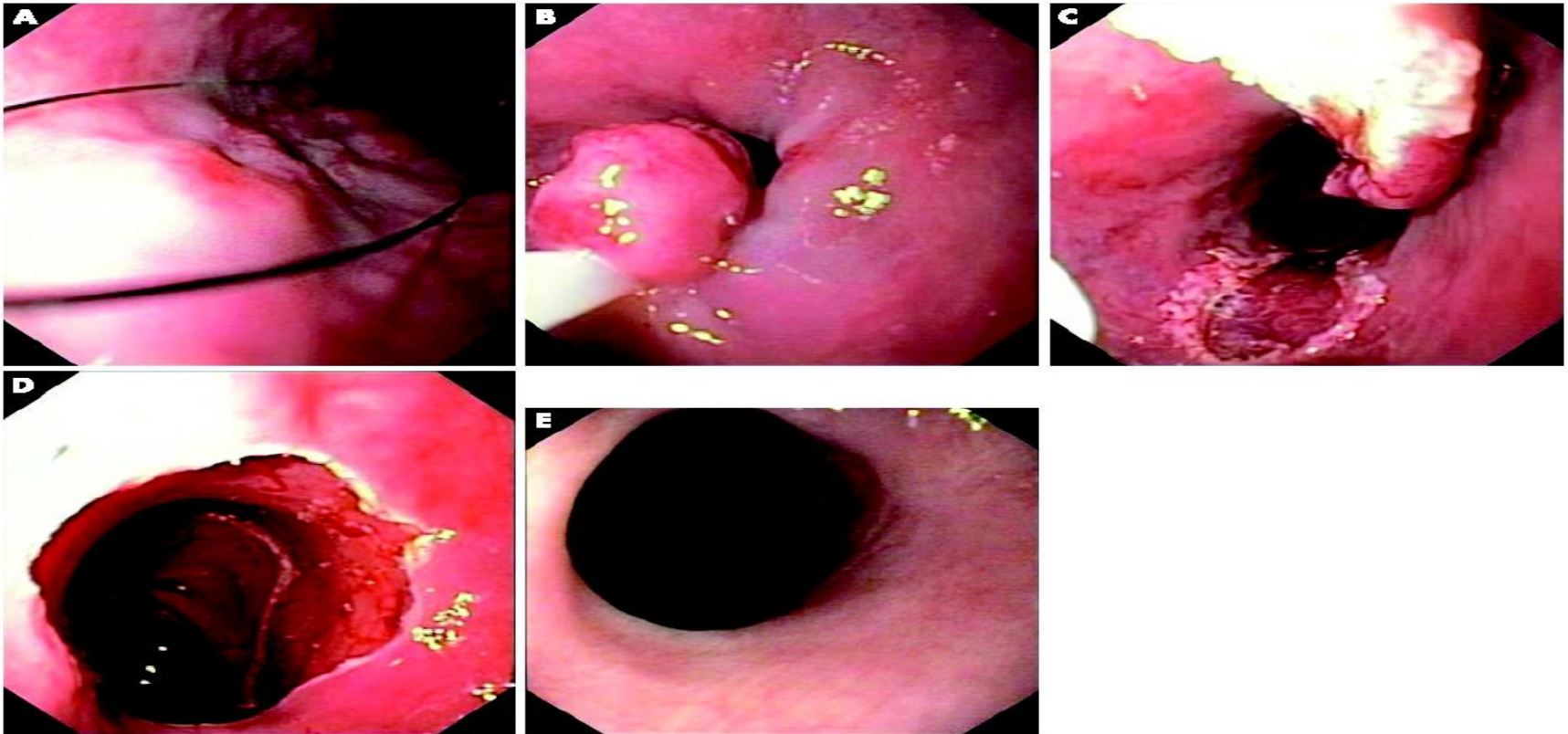
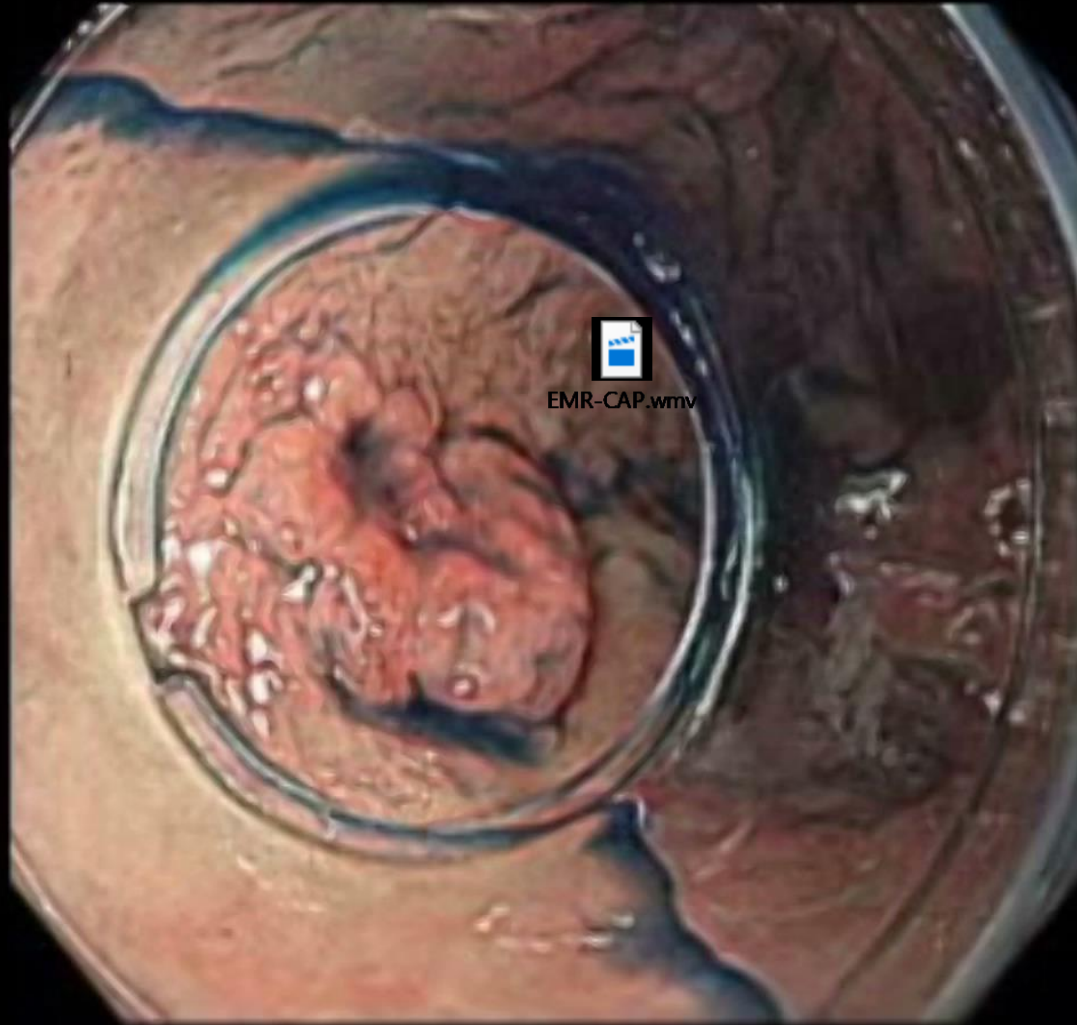


Figure 1 (A) 3 cm long Barrett's oesophagus with a nodule proven as intramucosal cancer (IMC). The monofilament snare was pressed firmly around the Barrett's mucosa with the IMC. As the snare was closed, gentle aspiration was applied to draw the tumour bearing mucosa into the snare. (B) The Barrett's mucosa with IMC had been caught by the snare. (C) The lesion was resected by electrocautery. (D) Further resection of the Barrett's oesophagus was performed using the monofilament snare until the entire Barrett's epithelium had been completely resected. (E) Follow up endoscopy 12 months later. The Barrett's epithelium was completely replaced by new squamous cell epithelium.

EMR-Cap



EMR

✓ Avantajı:

- ✓ Kolay olması ve işlem süresinin kısa olması

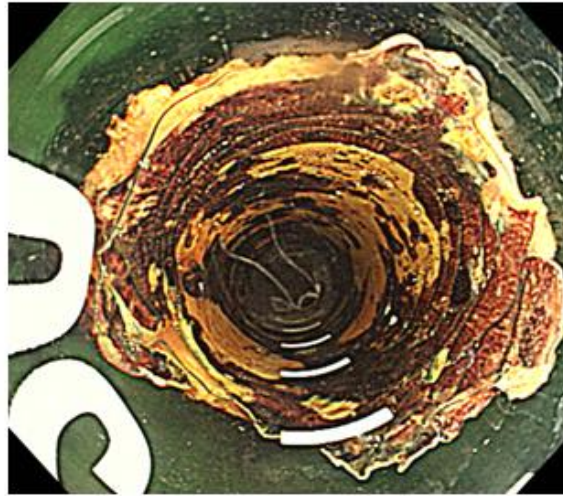
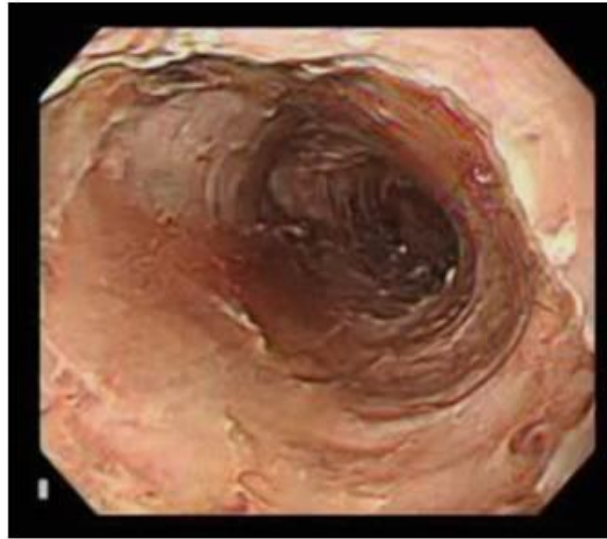
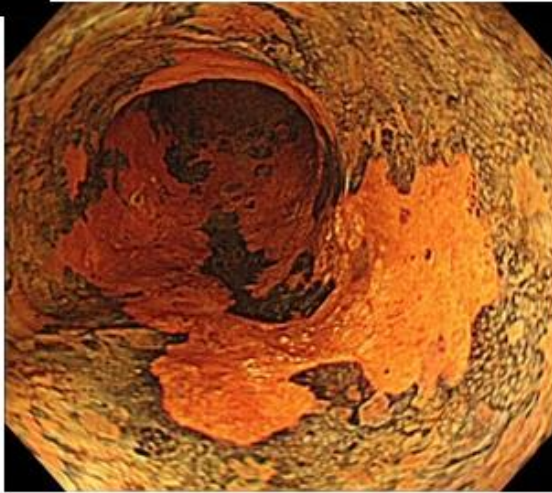
✓ Dezavantajı:

- ✓ En blok rezeksiyon oranı: %23-57
- ✓ Lokal nüks oranı: %7.8-20

✓ Komplikasyon:

- ✓ Perforasyon
- ✓ Kanama

Endoskopik submukozal diseksiyon



ESD için gerekli malzemeler

- ✓ Elektro koter
 - ERBE 300 elektrokoter (soft koagulasyon)
- ✓ Yumuşak cap
- ✓ Eleve edici maddeler.
 - Gliserol solusyonu ve indigokarmine (5 cc yada 20-40 mg) karşımı
 - ✓ Skleroterapi kateteri
- ✓ CO2 tüp
- ✓ Çalışma kanalı geniş olan (3.2mm) gastroskop
- ✓ Perforasyon kapatıcılar
 - Endoskopik klipsler
- ✓ Bıçaklar
 - Dual knife (sınırları çizmede/ marker koymaya yarıyor)
 - Flush knife (SM ile MP arasının ayrılmasına yardımcı)
 - Hook knife (yoğun fibrozis olan alanları kesmede kullanılıyor)
- ✓ Kanama durdurucular:
 - ✓ Coagrasper
 - ✓ Trombin (Rezeksiyon alanına kanamayı engellemesi için kullanılır).
- ✓ Antibiyotik
- ✓ Darlığı önlemek için
 - ✓ Kortikosteroid

✓ Başarı:

- ✓ Enblok rezeksiyon: %95

- ✓ Lokal nüks: %0

✓ ESD sonrası hangi vakalar cerrahiye verilir (YHK).

- ✓ SM invazyonu 250 mikrondan fazla ise

 - ✓ Lenf nodu metastaz oranı: %10

 - ✓ Vasküler infiltrasyon

 - ✓ Lenfatik infiltrasyon

ESD Komplikasyonları

- ✓ Kanama: %3
- ✓ Perforasyon: %1
- ✓ Mediastinal amfizem %5
- ✓ Subkutan amfizem
- ✓ Pnömotoraks
- ✓ Şok, kollaps, hipotansiyon

ESD vs EMR

First author	Number of patients (EMR/ESD)	Mean diameter of the lesion, mm (EMR/ESD)	Mean procedure time, min (EMR/ESD)	R0 resection (EMR/ESD)	Curative resection rate (EMR/ESD)	Early adverse events (perforation, bleeding) (EMR/ESD)	Stricture rate (EMR/ESD)	Recurrent or metachronous neoplasia (EMR/ESD)
Ishihara [44]	119/29	13/16*	18/64 *	NA	58%/97%*	1%/3%	3%/0%	2%/0%
Takahashi [37]	184/116	20/30*	44/74 *	78%/98%*	78%/99%*	2%/3%	9%/17%*	10%/1%*
Urabe [45]	63/59	NA	19/50	73%/97%*	NA	4%/9%	5%/10%	9%/0%*
Teoh [46]	10/18	12/24*	NA	78%/80%	NA	1%/10%	0%/11%	10%/0%

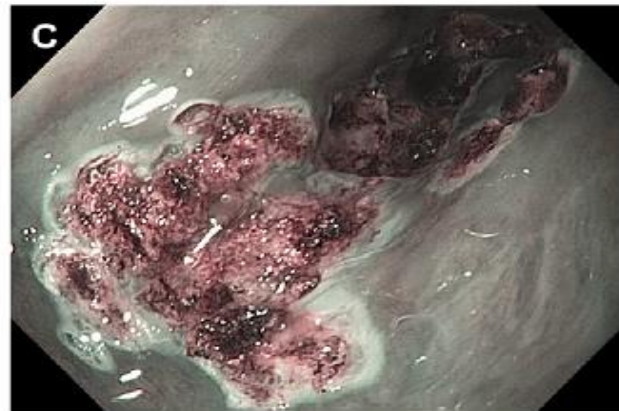
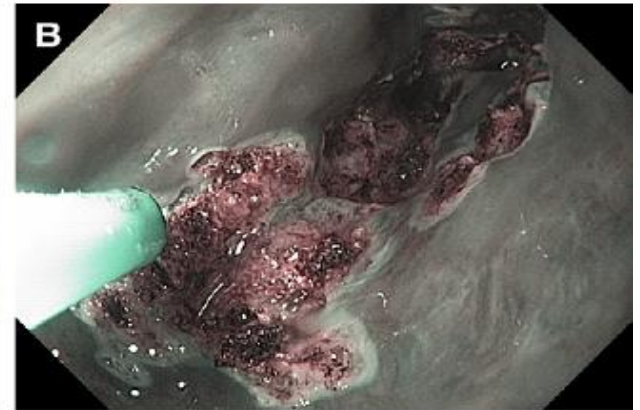
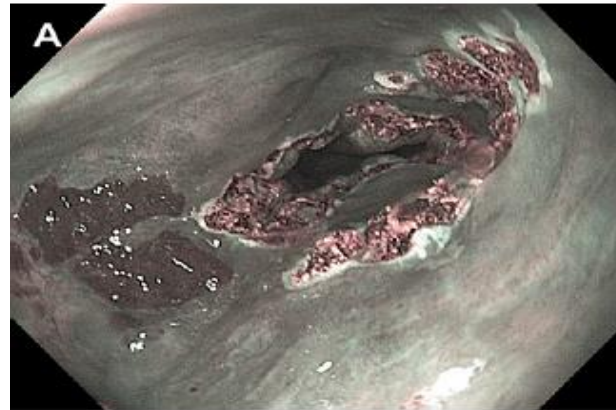
ESD with IT-2 and Flush knife



Ablasyon tedavileri

- ✓ Argon plasma koagulasyon
- ✓ Kriyoterapi
- ✓ Radyo frekans ablasyon tedavisi (RFA)
 - ✓ 360 derece
 - ✓ 90 derece

Termal ablasyon tedavileri (Laser, APC)



Argon plazma koagulasyon

✓ Non kontakt termal hasar yapar.

✓ Barret özofagus:

- Komplet eradikasyon :%66-100
- Nüks: %3-11
- İşlem sonrası IM kalıntı oranı: %30

✓ Komplikasyon:

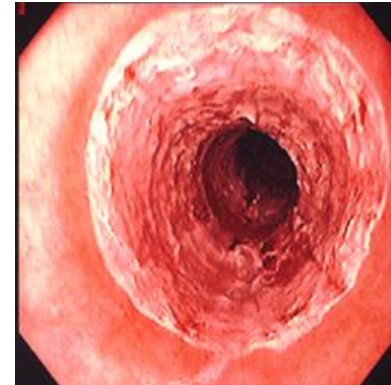
- Göğüs ağrısı, kanama, ülser, darlık

✓ YHK:

- Kullanımı nadir.

Gastroenterol Clin N Am. 2013;42(1):175–85.
Scand J Gastroenterol. 2005;40(7):750–8.

Radyofrekans ablasyon tedavisi



Radyofrekans ablasyon tedavisi

- ✓ Amaç. Skuamoz epitelin yeniden oluşumunu sağlamaktır.
- ✓ 500 mm kadar derin dokuda ablasyon yapar.,
- ✓ Flat tip lezyonlarda etkin.
- ✓ **Barrett özofagus**
 - ✓ Uzun segment barrett (displazi(-)/LGD/HGD
 - ✓ Endoskopik tedavi + RFA
- ✓ Uzun segment >C3
 - ✓ Çepeçevre tercih edilmelidir.
 - ✓ Balloon device (BarrX 360 catheter)

Meta-analiz: 3802 RFA tedavisi sonrası 1 yıl takip edilmiş.

✓ Komplet eradikasyon.

- Displazi: %91
- [IM:%78](#) progresyonu azaltmış

✓ Nüks

- Displazi: %13
- IM:%33

Radyofrekans ablasyon tedavisi (YHK)

- ✓ Erken YHK de kullanılabilir.
 - Daha nadir kullanılır.
- ✓ Birden fazla seans uygulanmalı.
- ✓ Komplet eradikasyon:
 - 1 seans da: %50
 - %96
- ✓ Darlık: %20 (Barrett den fazla)

World J Gastroenterol 2013;19(36):6011-9.
Gastrointest Endosc 2011 ;74(6):1181-90.
Endoscopy 2015 ;47(5):398-408.

Komplikasyon

- ✓ Darlık: %5-14
 - ✓ Öncesinde EMR/ESD uygulanmışsa fazla
 - ✓ Balon dilatasyonu uygulanır.
- ✓ Kanama : %1 (antikoagulan alanlarda)
- ✓ Ağrı
 - ✓ NSAİ verilebilir.

Kriyoterapi



Kriyoterapi

- ✓ Hedef doku dondurularak nekroze ediliyor. Sıvı likid nitrojen kateter/ balon ile uygulanıyor.
- ✓ Barrett'in komplet eradikasyonu:
 - ✓ Displazi: %87-91
 - ✓ IM: %57-61
- ✓ Komplikasyonlar
 - ✓ Perforasyon: %0-3
 - ✓ Darlık: %0-9
 - ✓ Kanama: %1

Gastrointest Endosc 2012 ;75:1062-7.

Dis Esophagus 2016 ;29:241-7.

Gastrointest Endosc 2017 ;86:626-32.

Sonuç

- ✓ Son 15 yıldır erken özofagus kanserlerinin tedavisi değişmektedir.
- ✓ ESD/EMR gibi endoskopik tedavi oranları artmaktadır.
 - ✓ Barrett özofagusta (T1a M1-M3- T1bSM1) daha yoğun kullanılmaktadır.
 - ✓ Yassı hücreli kanserde (T1aM1-M2) ise kullanımı daha sınırlıdır.
- ✓ Ablasyon tedavileri
 - ✓ RFA : LGD vakalarında veya endoskopik tedavi sonrası kalan nondisplastik Barrett alanının tedavisinde uygundur.
 - ✓ Nüks: %20
 - ✓ Kriyoterapi: balon tipi gündemdedir. Darlık gelişme oranı daha yüksektir.