

Cerrahi Pratiğinde Seçilmiş Konular

Editör
ORUÇ NUMAN GÖKÇE



BİDGE Yayınları

Cerrahi Pratiğinde Seçilmiş Konular

Editör: ORUÇ NUMAN GÖKÇE

ISBN: 978-625-8567-00-7

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2025-12-25

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



ÖNSÖZ

Değerli bilim insanları. Cerrahi bilimler tıp sanatının taçlandırılmış şeklidir ve genel cerrahi bu tacı oluşturan parçaların temelini oluşturur. Elinizde bulundurduğunuz kitap genel cerrahinin farklı kesitlerinden birer yansımadır. Bir cerrahin rutin görünen uygulamalarının pek çok aşamayı gerektiren karar ağacının meyvesi olduğunu göstermektedir.

Emeği geçen meslektaşlarımın bu kaynaktan faydalanacak tüm bireyler için yeni perspektifler sunacak bir eser ortaya koyduğu kanaatindeyim.

Dr. Öğretim Üyesi Oruç Numan GÖKÇE

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

İÇİNDEKİLER

KOLOREKTAL POLİPLER	1
<i>ORUÇ NUMAN GÖKÇE</i>	
Perianal Apse	15
<i>KEMAL BARIŞ SARICI</i>	
CLINICAL APPROACH TO INCIDENTALLY DETECTED APPENDICEAL NEUROENDOCRINE TUMORS AFTER APPENDECTOMY FOR ACUTE APPENDICITIS	22
<i>HAMZA ÇINAR, UTKU ÖZGEN</i>	
ÖZOFAGUS KANSERLERİ	30
<i>AHMET ÜMİT CEBECİ</i>	

BÖLÜM 1

KOLOREKTAL POLİPLER

ORUÇ NUMAN GÖKÇE¹

Giriş

Kanser ilişkili ölümlerin en sıklarından birisi halen kolorektal kanserlerdir (KRK) ve kolon polipleri potansiyel KRK öncüleridir (Dornblaser, Young, & Shaukat, 2024). Tarama kolonoskopilerinde %50'ye varan oranlarda kolonda polip tespit edilmektedir ve adenom prevelansı yaş ile birlikte anlamlı olarak artmaktadır (Sullivan & Lieberman, 2024). Poliplerden KRK gelişimi için uzun bir süreç gereklidir, ancak bazı polipler hiçbir zaman malignleşmez. (Dornblaser et al., 2024). Polipler tanı aldıklarında çıkarıldıkları için doğal seyirlerini çalışmak zordur (Sullivan & Lieberman, 2024). Yine de polip boyutu ve histolojik özellikleri gelecekte KRK gelişim riskini öngörmede önemli özelliklerdir (Dornblaser et al., 2024).

Patofizyoloji ve moleküler mekanizmalar

Literatürde “Hiperplastik polip” ifadesi ilk olarak Alman patologlar tarafından 1929 yılında kullanılmıştır, Birleşik Krallıkta ise 2006 yılında gastrointestinal patologlar tarafından hiperplastik

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi, Orcid: 0000-0002-9678-7818

polip tanımlamasının kullanılmasına karar verilene kadar metaplastik polip adlandırılması tercih edilmiştir. Serrated adenom tanımlamasının cerrahi camiasında yaygın kabul görmesi ise 1960'ların sonlarını bulmuştur (Choi & Appelman, 2016).

Kolon ve rektumda anormal doku büyümesi olan polipler erişkinlerde sık görülür, poliplerden KRK gelişmesi çok aşamalı ve komplekstir. Neoplastik öncü lezyonlar kabaca adenomlar ve serrated polipler olarak ayrılır. Adenomlardan kanser gelişiminde kromozomal instabilite yolağı önemlidir. Serrated polipler ise; hiperplastik polipler, sessil serrated adenomlar/polipler (SSA/P) ve geleneksel serrated adenomlar olarak sınıflanabilir (Gibson & Odze, 2016). Serrated poliplerin en sık görüleni hiperplastik poliplerdir ancak bunlar nadiren kanserleşirken sessil serrated adenomların malignleşme potansiyeli daha yüksektir (Sullivan, Noujaim, & Roper, 2022). Kanser gelişiminde hem genetik mutasyonların hem de epigenetik değişimlerin yeri vardır (Grady & Markowitz, 2015). Bu mekanizmalar arasında DNA tamir bozuklukları, kromozomal instabilite ve DNA metilasyonunda değişimler yer alabilir (Jiang et al., 2021). DNA metilasyonu gibi epigenetik değişikliklerin normal dokunun tümöral değişiminde “alan etkisi” olarak anılan ve dokuyu kanser gelişimine yatkın hale getirerek etki edebileceği düşünülmektedir (Grady & Markowitz, 2015). Serrated yolak KRK lerin yaklaşık %15'inden sorumludur. Bu yolakta BRAF mutasyonu, yoğun mikrosatellik instabilitesi (MSI-H) mismatch tamir bozukluğu (MMR-D) vardır (Gibson & Odze, 2016).

Moleküler düzeyde değişimler incelendiğinde; tümör supresör APC geninin inaktivasyonu hem küçük adenomlar ve büyük karsinomlar gibi kalıtsal olmayan sporatik lezyonlarda hem de familial adenomatous polipozis'te (FAP) etkilidir. KRAS bir onkogendir ve genellikle bir santimetreden büyük adenokarsinomlarda bulunurlar, KRAS mutasyonları genellikle APC mutasyonlarının inaktivasyonu sonrası meydana gelir (Sullivan et

al., 2022). Matriks metalloproteinaz'lar (MMP) ekstrasellüler matriks'in remodellinginde etkilidirler. kanser invazyonu ve metastazında fonksyonları vardır ve MMP1, MMP3 ile MMP7 gibi MMP'lar normal dokudan kansere doğru ilerlerken sürekli artış gösterir (Jiang et al., 2021). Büyük adenom ve karsinomlarda tipik olarak TP53 gen fonksyonu kaybı görülür (Sullivan et al., 2022). Kemokinlerin KRK gelişiminde anahtar düzenleyici rolleri vardır (Jiang et al., 2021). Mikrosatellit instabilitesi MMR-D kaynaklı olabilir (Grady & Markowitz, 2015).

Adenom'dan kanser gelişimine kadar 10 ila 25 yıl arası süre geçebilir (Sullivan et al., 2022), ancak MMR-D durumunda polipler iki ila üç yıl gibi bir sürede dahi malign transformasyon gösterebilir (Grady & Markowitz, 2015). Özellikle bir santim ve üzeri adenomlar, villöz adenomlar ve high grade displazilerde KRK gelişim riski artmıştır (Sullivan et al., 2022).

Polip türleri ve sınıflandırmalar

Kolorektal poliplerin (KRP) makroskopik ve mikroskopik özelliklerine göre sınıflandırılmaları malign potansiyellerinin belirlenmesine yardımcı olur (Mareth, Gurm, & Madhoun, 2022).

- Benign polipler:

Hiperplastik polipler: Serrated poliplerin %80-95'i ile en sık tipidirler. Genel olarak 5 mm den küçüktürler ve distal kolonda bulunurlar. Mikroskopik olarak belirgin bozulma olmaksızın düz kriptalar gösterirler. Histolojik olarak mikroveziküler, goblet hücrelerinden zengin ve müsinden fakir olarak alt gruplara ayrılırlar (Okamoto et al., 2017).

Sessil Serrated Lezyonlar: Proksimal kolonda görülme sıklıkları daha fazladır (Okamoto et al., 2017). Anormal proliferasyon, dallanma veya kriptlerde dilatasyon gösterirler

(Sullivan et al., 2022). Histolojik olarak dilate kriptler ve horizontal büyümeli kriptler ile karakterizedirler (Okamoto et al., 2017).

Adenomlar: kolonda dağılımları dengelidir. Tipik olarak 10mm den küçük adenomların kanserleşme oranı düşüktür. İlerlemiş adenomlarda; çap > 10 mm dir veya villöz displazi vardır veya high grade displazi vardır (Dornblaser et al., 2024).

- Malign polipler:

Geleneksel Serrated Adenomlar: Serrated poliplerin en seyrek görülen tipleridir, rektum ve sigmoid kolonda görülme oranları daha sıktır. Villiform özellikleri vardır, nükleusları uzamıştır ve ektopik kriptlerle birlikte eozinofilik sitoplazmaları vardır (Okamoto et al., 2017).

Adenokarsinom: malign özellik kazanan poliplerin lenf nodlarına metastaz ve uzak metastaz yapma özellikleri vardır (Mareth et al., 2022).

Lateral yayılan tümörler (LST):10 mm den büyük polipoid olmayan, kolon duvarı boyunca lateral yayılan polipoid olmayan lezyonlardır. Granular lateral yayılan tümörlerin nodüler yüzeyleri varken Nongranüler olanların yüzeyi düzgündür. Non granüler lateral yayılan tümörlerin genellikle basit snare ile veya standard endoskopik mukozal rezeksiyon ile çıkarılmalarını zorlaştıran submukozal fibrozis bulunur (Dornblaser et al., 2024).

Kolorektal poliplerde sınıflandırmalar

Kolorektal poliplerin, uygun tedavi ve takip stratejilerini belirlemek üzere, histolojik bulgularına ve ilişkili malign dönüşüm veya malignite grade'ine göre çeşitli sınıflandırmalar bulunmaktadır.

- Paris sınıflaması:

Kolorektal polipleri morfolojilerine göre sınıflandırır (Sadeghi, Salarieh, & Ketabi Moghadam, 2023). En yaygın

validasyonu olan ve kabul gören, 2002’de oluşan bir sistemdir. Bu sisteme göre lezyonlar önce polipoid (0-I) veya nonpolipoid (0-II ve 0-III) subtiplere ayrılır. Polipoid lezyonlar mukozadan 2.5 mm (kapalı endoskopik biyopsi forsepsi eni) veya daha fazla kabarıktır, pedinküllü (0-Ip), sesil (0-Is) ve subpedinküllü (0-Isp) alt tipleri vardır. Tip 0-II ise süperfisiyel kabarık (0-IIa), yassı (0-IIb) ve süperfisiyel çökük veya deprese (0-IIc) alt tiplerine ayrılır. Oyuntulu veya ülserli olanlar ise 0-III olarak adlandırılırlar. Karma özellik gösterenler 0-Is+IIc şeklinde adlandırılırlar. 0-IIc lezyonlarda malignite riski artmışken 0-III lezyonların neredeyse tamamında malignite mevcuttur (Johnson et al., 2023).

- Lateral yayılan tümör (LST):

Kolon duvarı boyunca lateral yayılan 10 mm den geniş lezyonlardır. Granüler (LST-G) ve granüler olmayan (LST-NG) tipleri vardır. LST-G’nin homojen (LST-G-H) ve mixt nodüler (LST-G-NM) alt tipleri varken LST-NG’in yassı yükselmiş (LST-NG-FE) ve pseudodeprese (LST-NG-PD) subtipleri vardır. Bu sınıflama submukozal invazyon hakkında bilgi verir ve LST-NG-PD lezyonlar en yüksek riski olanlardır (Kaltenbach et al., 2020).

- Narrow- Band Imaging International Colorectal Endoscopic (NICE) sınıflaması:

Renk, yüzey damarlanması ve görsel doku kullanarak polipleri sınıflandırmak için narrow band imaging (NBI) kullanır. Tip 1 polipler hiperplastik veya sesil serrated lezyonlardır, Tip 2 polipler adenom veya yüzeyel supmukozal invaze kanserlerdir ve Tip 3 polipler derin submukozal invaze kanserlerdir (Johnson et al., 2023; Kaltenbach et al., 2020). NICE 3 lezyonların derin submukozal invazyon ihtimali yüksektir ve cerrahi önerilir (Dornblaser et al., 2024; Johnson et al., 2023).

- Japan NBI Expert Team (JNET) sınıflaması:

NICE tip 2 lezyonların JNET 2a ve 2b olarak ileri evrelemesi için büyütme endoskopisine ihtiyaç duyarken Tip 1 ve Tip 3 poliplerde kriterler değişmez. Tip 2a da damarların dağılımı, kalibrasyon ve yüzey dokuları düzenli tübüler dallar veya papiller yapılar. Tip 2b poliplerde damar dağılımı ve kalibrasyonu değişkendir ve düzensiz bozuk yüzey dokuları bulunur. Histolojik olarak 2a lezyonlar düşük-grade displazi ve 2b lezyonlar yüksek grade displazi veya süperfisyal submukozal invazyon düşündürür (Dornblaser et al., 2024).

- Kudo Pit Pattern Sınıflaması:

Poliplerdeki çukurların/oyukların karakterizasyonu ile polipleri malignite yönünden değerlendirmek için boyalı kromoendoskopi yönteminin kullanıldığı bir sınıflamadır (Dornblaser et al., 2024; Johnson et al., 2023). Çukurlar tip I, II, IIIs, IIIL, IV ve V olarak sınıflandırılır, Tip III, IV ve V malign değişim şüphesi taşır (Sadeghi et al., 2023). Bu sınıflamada amaç submukozal invazyonu öngörerek lenf nodu metastazı tahmin etmektir (Johnson et al., 2023).

- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması:

WHO nu 5. Sınıflaması 2019 yılında yapılmıştır ve polipleri; serrated polipler hiperplastik polip, sesil serrated lezyon ve geleneksel serrated adenom olarak sınıflar. Displazi artık düşük ve yüksek grade olarak sınıflanmaktadır (Ahadi, Sokolova, Brown, Chou, & Gill, 2021).

Klinik

Kolorektal polipler %50'ye yaklaşan oranda asemptomatiktir ve çoğunlukla rutin taramada fark edilirler, asemptomatik polipler genelde küçük olur, semptomatik grupra tübülo-villöz ve villöz poliplerin görülme oranı daha yüksektir (Long et al., 2015).

Bağırsak alışkanlıklarında değişiklik: KRP'ler karın ağrısından ziyade bağırsak alışkanlıklarında değişikliğe neden olurlar. En sık görülen bağırsak alışkanlığı değişiklikleri diyare, kabızlık ve hematokezyadır. En sık değişiklik diyare dir. Kadınlarda tanı genellikle kabızlık şikayetleri ile konulurken erkeklerde tanıya yönlendiren şikayetler daha çok diyare ve hematokezyadır (Long et al., 2015).

Karın ağrısı: bazı hastaların karın ağrısı veya karında şişkinlik şikayetleri olur, yapılan bir çalışmada karın ağrısı şikayeti olan hastalardaki polip sayısı bağırsak alışkanlığı değişimi olanlardakinden fazla bulunmuştur (Long et al., 2015).

Hematokezya: kabızlık ve diyare ile karşılaştırıldığında hematokezya görülen hastalarda adenomlar daha ileri aşamadadır (Long et al., 2015).

Anemi: uzun süren alt gastrointestinal sistem semptomları olan hastalarda anemi kanser yönünden bağımsız bir risk faktörüdür (Bafandeh, Khoshbaten, Eftekhari Sadat, & Farhang, 2008).

Kilo kaybı: rektal kanama ile birlikte kilo kaybı altta yatan kanser ihtimalini arttırır (Astin, Griffin, Neal, Rose, & Hamilton, 2011).

Ek semptomlardan bağımsız olarak rektal kanama ve anemi ileri tetkik yapılması için birer gerekçedir (Astin et al., 2011).

Makroskopik Tiplemeye Göre Tedavi

KRP'lerde tedavi seçenekleri polipin boyu, morfolojisi, malignite varlığı gibi makroskopik ve mikroskopik özelliklere göre değişim gösterir (Gao, Zhou, Su, Yu, & Zhou, 2023; Mathews, Draganov, & Yang, 2021). Tedavinin hedefi KRP'ten KRK gelişimini önlemek için tam rezeksiyondur (Gao et al., 2023).

- Pedinküllü polipler

Polip boyu 20 mm'den ve sapı 5 mm'den küçük ise sapın orta ila alt kısmından hot snare polipektomi (HSP) uygundur (Dornblaser et al., 2024; Gao et al., 2023).

Polip boyu en az 20 mm ve sapı en az 5 mm olan poliplerde kanamadan korunmak için HSP öncesi kliplleme, epinefrin enjeksiyonu veya ligasyon önerilir (Dornblaser et al., 2024; Gao et al., 2023; Ichkhanian, Zuchelli, Watson, & Piraka, 2021).

- Sapsız polipler

Dimünitif lezyonlarda (≤ 5 mm) cold snare polipektomi (CSP) önerilir (Dornblaser et al., 2024; Gao et al., 2023), 2-3 mm'lik poliplerde büyük soğuk forseps kullanılabilir (Dornblaser et al., 2024).

Küçük (6-9 mm) poliplerde enblok rezeksiyon hedeflenir (Gao et al., 2023).

Orta boy (10-19 mm) poliplerde submukozal invazyon varlığını belirlemek için ileri endoskopik görüntüleme önerilir, submukozal enjeksiyon yapılarak veya yapılmadan CSP veya HSP tercih edilebilir (Gao et al., 2023).

Büyük (≥ 20 mm) poliplerde invazyon şüphesi yoksa endoskopik submukozal rezeksiyon (EMR) önerilir. Gross görülebilen tüm doku tek oturumda çıkarılmalıdır, ardından EMR sınırlarına termal ablasyon uygulanmalıdır (Gao et al., 2023; Ichkhanian et al., 2021).

- Pollipoid olmayan lezyonlar

Lateral yayılan tümörlerde yüzeyin granülaritesi dikkate alınmalı, granüler olmayan alanların invazyon içermeye ihtimali daha yüksektir (Ichkhanian et al., 2021).

Deprese lezyonlar (Paris 0-IIc): bunlarda submukozal invazyon ihtimali yüksektir (Ichkhanian et al., 2021).

Mikroskopik Tiplemeye göre Yönetim

- Adenomatöz polipler

Histolojik olarak tübüler, tubulovillöz ve villöz adenomlar olarak sınıflandırılırlar (Gao et al., 2023). Endoskopik polipektomi birincil tedavi yöntemidir (Johnson et al., 2023). Bir ila iki adet 10 mm'den küçük geleneksel adenomlarda 7-10 yıl ara ile takip, üç ila dört adet 10 mm'den küçük adenomda 3-5 yıl ara ile takip, beş ila on arası 10 mm'den küçük veya yüksek riskli adenom varlığında 3 yıllık aralıklarla takip, on'dan fazla adenom varlığında yıllık takip önerilir (Dornblaser et al., 2024).

- Serrated polipler

Hiperplastik polipler: genellikle 5 mm den küçüktürler, rektosigmoid kolonda bulunurlar (Mathews et al., 2021), malign potansiyelleri olmadığı kabul edilir (Okamoto et al., 2017). Polipler 10 mm'den büyük ise çıkarılmaları önerilir, aksi taktirde çıkarılmalarına gerek yoktur (Gupta et al., 2020).

Sesil Serrated Lezyonlar/ Sessil Serrated Adenom/Polipler (SSA/P): genellikle hiperplastik poliplerden büyüktürler ve proksimal kolonda bulunurlar (Gao et al., 2023). SSA/P'lerl 10 mm'den büyüklerse endoskopik olarak çıkarılmaları önerilir (Okamoto et al., 2017).

Geleneksel Serrated Adenomlar: görülme oranları %1'den azdır, genellikle pedinküllüdürler ve histolojileri villöz dür (Dornblaser et al., 2024). 5 m'den büyük olanların endoskopik çıkarılması önerilir (Okamoto et al., 2017).

- Malign polipler

Submukozaya varan ancak aşmayan neoplastik hücreler içeren poliplerdir, pT1 erken KRK olarak tanımlanırlar, tam çıkarılmaya uygun ise süperfisyel submukozal invazyon durumunda

endoskopik mukozal rezeksiyon veya endoskopik submukozal diseksiyon önerilirken derin submukozal invazyon durumunda cerrahi önerilir (Mathews et al., 2021).

Sesil veya yassı lezyonlarda submukozal invazyon derinliği Sm sınıflaması ile yapılır; derinlik 3 basamakta incelenir (sm1-3) (Huang & Sarin, 2016). Saplı poliplerde invazyon derinliği Haggitt sınıflaması ile incelenir (Mathews et al., 2021). Level 1-3 ve sm1-a veya b lezyonlar endoskopik çıkarılmaya uygunken Level 4 ve sm1-c veya daha derin invazyonda metastaz riski arttığından cerrahi rezeksiyon önerilir (Huang & Sarin, 2016).

Yapay zeka

Yapay Zeka (YZ) sistemlerinin geliştirilmesinde eğitim aşaması, validasyon aşaması ve test aşamasında geniş veri bankaları ve açıklamalı görüntüler kullanılır (Antonelli, Badalamenti, Hassan, & Repici, 2021). YZ'nın kolonoskopide KRP ve KRK tanınmasında ve karakterizasyonunda önemli bir rolü vardır (Sharma, Kumar, Yadav, & Garg, 2023). Kolonoskopi esnasında YZ kritik alanları kullanıcıya bildirerek karar mekanizmasına destek olabilir (Antonelli et al., 2021). KRP karakterizasyonunda YZ histopatolojik görüntüleri karşılaştırarak yüksek doğruluk elde edebilir (Sharma et al., 2023), YZ destekli polip tanımda %95 sensitivitesi ve %88 spesifitesi vardır (Wang et al., 2021). Ancak YZ kullanılırken taraflı sonuçlar, hasta mahremiyet gibi etik konular da göz önünde tutulmalıdır (Sharma et al., 2023).

Kaynakça

- Ahadi, M., Sokolova, A., Brown, I., Chou, A., & Gill, A. J. (2021). The 2019 World Health Organization Classification of appendiceal, colorectal and anal canal tumours: an update and critical assessment. *Pathology*, 53(4), 454-461. doi:10.1016/j.pathol.2020.10.010
- Antonelli, G., Badalamenti, M., Hassan, C., & Repici, A. (2021). Impact of artificial intelligence on colorectal polyp detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 52-53, 101713. doi:10.1016/j.bpg.2020.101713
- Astin, M., Griffin, T., Neal, R. D., Rose, P., & Hamilton, W. (2011). The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract*, 61(586), e231-243. doi:10.3399/bjgp11X572427
- Bafandeh, Y., Khoshbaten, M., Eftekhar Sadat, A. T., & Farhang, S. (2008). Clinical predictors of colorectal polyps and carcinoma in a low prevalence region: results of a colonoscopy based study. *World J Gastroenterol*, 14(10), 1534-1538. doi:10.3748/wjg.14.1534
- Choi, E.-Y. K., & Appelman, H. D. (2016). A historical perspective and exposé on serrated polyps of the colorectum. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 140(10), 1079-1084.
- Dornblaser, D., Young, S., & Shaukat, A. (2024). Colon polyps: updates in classification and management. *Curr Opin Gastroenterol*, 40(1), 14-20. doi:10.1097/mog.0000000000000988
- Gao, P., Zhou, K., Su, W., Yu, J., & Zhou, P. (2023). Endoscopic management of colorectal polyps. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 11, goad027. doi:10.1093/gastro/goad027
- Gibson, J. A., & Odze, R. D. (2016). Pathology of premalignant colorectal neoplasia. *Digestive Endoscopy*, 28(3), 312-323.

- Grady, W. M., & Markowitz, S. D. (2015). The molecular pathogenesis of colorectal cancer and its potential application to colorectal cancer screening. *Digestive diseases and sciences*, 60, 762-772.
- Gupta, S., Lieberman, D., Anderson, J. C., Burke, C. A., Dominitz, J. A., Kaltenbach, T., . . . Rex, D. K. (2020). Recommendations for follow-up after colonoscopy and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 115(3), 415-434.
- Huang, E., & Sarin, A. (2016). Colonic Polyps: Treatment. *Clin Colon Rectal Surg*, 29(4), 306-314. doi:10.1055/s-0036-1584090
- Ichkhanian, Y., Zuchelli, T., Watson, A., & Piraka, C. (2021). Evolving management of colorectal polyps. *Ther Adv Gastrointest Endosc*, 14, 26317745211047010. doi:10.1177/26317745211047010
- Jiang, Y., Song, F., Hu, X., Guo, D., Liu, Y., Wang, J., . . . Zhang, Y. (2021). Analysis of dynamic molecular networks: the progression from colorectal adenoma to cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 12(6), 2823.
- Johnson, G., Helewa, R., Moffatt, D. C., Coneys, J. G., Park, J., & Hyun, E. (2023). Colorectal polyp classification and management of complex polyps for surgeon endoscopists. *Can J Surg*, 66(5), E491-e498. doi:10.1503/cjs.011422
- Kaltenbach, T., Anderson, J. C., Burke, C. A., Dominitz, J. A., Gupta, S., Lieberman, D., . . . Rex, D. K. (2020). Endoscopic Removal of Colorectal Lesions-Recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc*, 91(3), 486-519. doi:10.1016/j.gie.2020.01.029
- Long, X., Li, X., Ma, L., Lu, J., Liao, S., & Gui, R. (2015). Clinical and endoscopic-pathological characteristics of colorectal

- polyps: an analysis of 1,234 cases. *Int J Clin Exp Med*, 8(10), 19367-19373.
- Mareth, K., Gurm, H., & Madhoun, M. F. (2022). Endoscopic recognition and classification of colorectal polyps. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*, 32(2), 227-240.
- Mathews, A. A., Draganov, P. V., & Yang, D. (2021). Endoscopic management of colorectal polyps: From benign to malignant polyps. *World J Gastrointest Endosc*, 13(9), 356-370. doi:10.4253/wjge.v13.i9.356
- Okamoto, K., Kitamura, S., Kimura, T., Nakagawa, T., Sogabe, M., Miyamoto, H., . . . Takayama, T. (2017). Clinicopathological characteristics of serrated polyps as precursors to colorectal cancer: current status and management. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 32(2), 358-367.
- Sadeghi, A., Salarieh, N., & Ketabi Moghadam, P. (2023). A step-by-step guide to approaching colon polyps. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 16(3), 347-356. doi:10.22037/ghfbb.v16i2.2512
- Sharma, A., Kumar, R., Yadav, G., & Garg, P. (2023). Artificial intelligence in intestinal polyp and colorectal cancer prediction. *Cancer Lett*, 565, 216238. doi:10.1016/j.canlet.2023.216238
- Sullivan, B. A., & Lieberman, D. A. (2024). Colon Polyp Surveillance—Separating the Wheat from the Chaff. *Gastroenterology*.
- Sullivan, B. A., Noujaim, M., & Roper, J. (2022). Cause, epidemiology, and histology of polyps and pathways to colorectal cancer. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*, 32(2), 177-194.
- Wang, A., Mo, J., Zhong, C., Wu, S., Wei, S., Tu, B., . . . Zhang, B. (2021). Artificial intelligence-assisted detection and classification of colorectal polyps under colonoscopy: a

systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*, 9(22), 1662. doi:10.21037/atm-21-5081

BÖLÜM 2

PERİANAL APSE

KEMAL BARIŞ SARICI¹

Giriş

Perianal veya perirektal apseler yaygın anorektal hastalıklardandır. Genellikle anorektal bir glandın tıkanmasına bağlı biriken sıvı subkutan dokuda, inetrspinkterik, ischiorectal ve supralelevator planlarda birikerek çeşitli apse formlarını oluştururlar. Tanısı konulan apseler derhal boşatılmalıdır, boşaltılmayan apseler çevre boşluklara yayılmaya devam eder ve sistemik enfeksiyona kadar ilerler.

Perianal apse ve fistüller aynı sürecin iki fazı gibidir. Perianal apse bu sürecin akut fazını temsil ederken fistül ve süpürasyon bu sürecin kronik fazını temsil eder (Abcarian., 2011).

Perianal apselerin yıllık insdansı, U.K.' da tahminen 14.000-20.000 arasında olup bunlardan yaklaşık 12.500' ü ameliyat olmaktadır (NHS Digital., 2014). Yine ABD' de yıllık 100.000 perianal apse vakası olduğu tahmin edilmektedir (Scoma et al., 1974).Ortalama başvuru yaşı 40'dır (20 ile 60 arasında) . Yetişkin erkeklerin anorektal apse ve / veya fistül geliştirme olasılığı kadınlara

¹ Doç.Dr., İnönü Üniversitesi, Genel Cerrahi, Malatya, Türkiye, Mail: kemal.sarici@inonu.edu.tr, Orcid: 0000-0001-8237-9701

göre iki kat daha fazladır (Sainio., 1984). Gerçekte bu insidanslar daha fazladır, çünkü bir çok hasta antibiyotik kullanırlar veya bir çok apse kendiliğinden boşalarak regrese olurlar (Adamo et al., 2016).

Etiyoloji- patogeneze

Dentat line seviyesinde circumflexial olarak dizilmiş 8-10 tane arasında anal gland bulunur. Peri anal apse tipik olarak enfekte bir anal kript, gland dan oluşur. Gland yüzeyinden dökülen debrisler glandı obstrükte ettiklerinde burada apse gelişimine yol açarlar. Bu apseler interspinkterik boşluktan perianal derinin altında flüktüasyon veren kitlelere yol açarlar (Rizzo et al., 2010). Çoğunlukla anal glandların olduğu intersfinkterik boşluğun posteriorunda yer alırlar (Whiteford., 2007).

Bilinen risk faktörleri inflamatuvar barsak hastalıkları, HİV ve sigaradır. Daha nadir sebepler arasında abdominal ve pelvik enfeksiyonlar (divertikülit), anal kanalın perforasyonu(tavuk veya balık kemiği), anal kanal ve rektum kanserleri, penetran ülserler, tüberküloz ve aktinomikozlardır(Sahnan et al., 2017).

Tipleri

Anorektal apseler bulundukları yere göre sınıflandırılır. Dört tür anorektal apse tanımlanmıştır: perianal (süperfisial), iskiorektal (perirektal), intersfinkterik ve supralelevator.

- **Süperfisyal :** Perianal,apseler en yaygın tiptir ve tedavi etmesi en basit olanıdır. Koleksiyonlar yüzeysel perianal dokularda bulunur ve tipik olarak anal sınırın yakınında bulunur.
- **İskiorektal:** İskiorektal apseler daha derinde bulunurlar. İskiorektal fossa ve kontralateral derin posterior anal boşlukla ilişkilidir. At nalı apsenin klasik bir örneğidir. Pelvik taban tarafından üstte, anokoksigeal ligament tarafından aşağıdan ve koksiks ve anal kanal tarafından bağlanır. Bu nispeten katı sınırlar nedeniyle, bu

boşluktaki apseler, tek taraflı veya iki taraflı (at nalı) olarak iskiorektal boşluğa uzanmaya zorlanır.

- **İntersfinkterik :** Bu apseler tamamen anal kanal içinde bulundukları için teşhis edilmeleri genellikle zordur. İntersfinkterik boşluk internal ve external sfinkterler arasında bulunur. Bu hastalar şiddetli anal ağrı nedeniyle genellikle anestezi olmadan muayeneye tahammül edemezler. Apsenin neden olduğu fluktuasyon yalnızca rektal muayene veya anoskopi yapılarak bulunabilir
- **Suprlevator:** Bu apseler nadirdir ve tenesmusun eşlik ettiği pelvik ve rektal ağrı ile başvuran hastalarda pelvik muayene ve bilgisayarlı tomografi ile teşhis edilirler. Bu apseler genellikle perfore divertiküler hastalıkla, inflamatuvar barsak hastalıkları ve nadiren pelvisteki neoplastik hastalıklarla ilişkilidirler.
- Anorektal apse ile başvuran 1000'den fazla hastayı içeren bir çalışma da ,Süperfisyal (perianal) apse % 42.7'sinde, iskiorektal % 22.7'sinde, intersfinkterik % 21.4'ünde ve suprlevator % 7.3'ünde olduğu görülmüştür (Ortiz et al., 2008).

- **Semptomlar**

Anorektal apsesi olan hastalar genellikle anal veya rektal bölgede şiddetli ağrı ile başvurur. Ağrı sürekli ve mutlaka bir bağırsak hareketiyle ilişkili değildir. Ateş ve halsizlik gibi yapısal belirtiler yaygındır. Apse spontan drene olmaya başlamışsa pürülan rektal drenaj görülebilir.

Fizik muayenede, yüzeysel (örn. Perianal) apsesi olan hastalarda perianal deriyi örten bir fluktuans alanı veya eritemli, sertleşmiş deri görülebilir. Daha derin apsesi (örn. Suprlevator) olan hastalarda dış muayenede herhangi bir fiziksel bulgu olmayabilir ve apse ancak

dijital rektal muayene veya görüntüleme ile hissedilebilir (Abcarian., 2011).

- Ağrı
- Lokal şişlik
- Fluktuasyon
- Ateş
- Titreme
- Eritem
- Hassasiyet

Tanı

Anal veya rektal bölgede şiddetli ağrı ile gelen hastalarda anorektal apseden şüphelenilmelidir. Fizik muayenede perianal bölgedeki eritem varlığı ve fluktuasyon veren lezyonlar ile yüzeysel anorektal apse tanısı konulabilir. Daha derin bir apse ise , dijital rektal muayenede yine fluktuasyon veren hassas bir kitle olarak tanısı konulabilir.

Ancak perianal apseden şüphelenilen ancak dijital rektal muayenede kitle palpe edilemediğinde tanıyı doğrulamak için, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve endorektal ultrason gibi görüntüleme çalışmalarından faydalanılabilir.

Ayırıcı Tanı

Anorektal apseler, presakral, perianal ve perineal bölgelerde ağrı veya drenaja neden olabilen diğer durumlardan ayırt edilmelidir.

- Anal fissür
- Anal fistül
- Thromboze external hemoroid
- Prolabe internal hemoroid
- Pilonidal hastalıklar
- Buttock skin abscess
- Bartholin apsesi
- Hidradenitis suppurativa

Anal semptomları olan bir hastayı değerlendirirken bazı işaretler aranmalıdır, bunlar fissür olabilir, hemoroid pakeleri,

fistüller, seksüel geçişli enfeksiyonlar, hatta malignensiler bile olabilir.

Perianal Apsede Tedavi Algoritması

Perianal apsenin primer tedavisi insizyon ve drenajdır. İşlem öncesinde, antikuagülan öyküsü, geçirilmiş anorektal operasyon öyküsü, zor doğum öyküsü, üriner ve jinekolojik patoloji öyküsü sorgulanmalıdır (Gaertner et al., 2022). Drenaj öncesi yüzeysel apselerde ve gebelerde lokal anestezi yapılabilir. Ancak lokal anaestezi inflamasyondan dolayı çok etkili olmayabilir. Onun için öncesinde % 1 Lidokain içeren spreyle apse kavitesinin üzerine uygulanabilir. Derin apselerde, başarılı ve etkin bir drenaj yapılabilmesi için genel anestezi altında da yapılabilir.

Çoğu perianal apse, sadece lokal anestezi kullanılarak yatak başında boşaltılabilir. Küçük yüzeysel iskiorektal apseler de bu şekilde yönetilebilir; ancak, sepsis belirtileri olan ve yaygın apsesi olan, antikuagülan kullanan hastalarda hemostaz kontrolünü sağlamak için bu apseler ameliyathane şartlarında boşaltılmalıdır. 458 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, apse drenajının ameliyathanede yapılmasının apse tekrarlama oranını azalttığını göstermiştir (Narayanan et al., 2023).

Akse boşaltımı sonrası Pezzer veya küçük drenaj katateri konulması apselerin tedavisinde yardımcı olarak kullanılabilir. Bu konuda birkaç çalışma yapılmış ve klasik tamponlama yapılması ve drenaj katateri takılması karşılaştırılmış ve katater takılan hastaların daha yüksek memnuniyet puanlamasına sahip olduğu ancak bunun nüks veya fistül gelişim oranına katkısı olmadığı gösterilmiştir (Zhu et al., 2019).

Akse boşaltımı sonrası antibiyotik kullanımı özellikle immünsüpresif hastalarda, yaygın sellülitli olan hastalar ve sepsis kliniği bulunan hastalarda önerilmektedir (Tarasconi et al., 2021).

Perianal apseli 81 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların kültür sonuçlarında %76'sında Aerobik mikroorganizmalar, %24'ünde ise aneorobik mikroorganizmalar üremiş. Aerobik mikroorganizmalardan en sık E.Coli, aneorobik mikroorganizmalardan da en sık Bacteriodes spp. üremiş. Uygun boşaltılan komplike olmayan apselerde antimikrobiyal tedaviye ihtiyaç duyulmaz (Alabbad et al., 2019).

Kaynakça

Abcarian, H. (2011). Anorectal infection: abscess-fistula. *Clinics in colon and rectal surgery*, 24(01), 014-021.

NHS Digital, (2014). Hospital Episode Statistics, admitted patient care-England, 2014-2015.

Scoma, J. A., Salvati, E. P., & Rubin, R. J. (1974). Incidence of fistulas subsequent to anal abscesses. *Diseases of the Colon & Rectum*, 17(3), 357-359.

Sainio, P. (1984, January). Fistula-in-ano in a defined population. Incidence and epidemiological aspects. In *Annales chirurgiae et gynaecologiae* (Vol. 73, No. 4, pp. 219-224).

Adamo, K., Sandblom, G., Brännström, F., & Strigård, K. (2016). Prevalence and recurrence rate of perianal abscess—a population-based study, Sweden 1997–2009. *International journal of colorectal disease*, 31(3), 669-673.

Rizzo, J. A., Naig, A. L., & Johnson, E. K. (2010). Anorectal abscess and fistula-in-ano: evidence-based management. *Surgical Clinics*, 90(1), 45-68.

Whiteford, M. H. (2007). Perianal abscess/fistula disease. *Clinics in colon and rectal surgery*, 20(02), 102-109.

Sahnan, K., Adegbola, S. O., Tozer, P. J., Watfah, J., & Phillips, R. K. (2017). Perianal abscess. *Bmj*, 356.

Ortiz, H., Marzo, M., De Miguel, M., Ciga, M. A., Oteiza, F., & Armendariz, P. (2008). Length of follow-up after fistulotomy and fistulectomy associated with endorectal advancement flap repair for fistula in ano. *Journal of British Surgery*, 95(4), 484-487.

Gaertner, W. B., Burgess, P. L., Davids, J. S., Lightner, A. L., Shogan, B. D., Sun, M. Y., ... & Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. (2022). The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical

practice guidelines for the management of anorectal abscess, fistula-in-ano, and rectovaginal fistula. *Diseases of the Colon & Rectum*, 65(8), 964-985.

Narayanan, S., Althans, A. R., Reitz, K. M., Allen, L. H., Kurukulasuriya, C., Larkin, T. M., ... & Holder-Murray, J. (2023). Drainage of anorectal abscesses in the operating room is associated with a decreased risk of abscess recurrence and fistula formation. *The American Journal of Surgery*, 225(2), 347-351.

Zhu, D. A., Houlihan, L. M., Mohan, H. M., McCourt, M., & Andrews, E. (2019). Packing versus mushroom catheters following incision and drainage in anorectal abscess. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*, 188(4), 1343-1348.

Tarasconi, A., Perrone, G., Davies, J., Coimbra, R., Moore, E., Azzaroli, F., ... & Catena, F. (2021). Anorectal emergencies: WSES-AAST guidelines. *World journal of emergency surgery*, 16(1), 48.

Alabbad, J., Abdul Raheem, F., Alkhalifa, F., Hassan, Y., Al-Banoun, A., & Alfouzan, W. (2019). Retrospective clinical and microbiologic analysis of patients with anorectal abscess. *Surgical Infections*, 20(1), 31-34.

Clinical Approach to Incidentally Detected Appendiceal Neuroendocrine Tumors After Appendectomy for Acute Appendicitis

BÖLÜM 3

Hamza Çınar¹

Utku Özgen²

Introduction

Acute appendicitis is one of the commonest surgical emergencies worldwide, with an estimated lifetime risk of approximately 8.6% in males and 6.7% in females [1]. Although inflammation is frequently observed in histopathological examinations of appendectomy specimens, benign and malignant tumors are also sometimes encountered. Appendiceal tumors are among the less common tumors and these lesions are usually incidentally noticed after appendectomy. The incidence rate in appendiceal specimens varies between 0.9% and 1% [2, 3]. The most common tumor in appendectomy specimens is neuroendocrine tumor (NET), which is seen in 0.3–0.9% of cases [4]. To avoid missing the rare occurrence of appendiceal tumors, postoperative appendectomy specimens should be carefully evaluated.

¹: Assoc. Prof. Dr. Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Denizli. Orcid: 0000-0003-1748-1392

²: Assoc. Prof. Dr. Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Denizli. Orcid: 0000-0002-6481-1473

Appendiceal Neuroendocrine Tumors

NETs originate from enterochromaffin or Kulchitsky cells, which are neuroendocrine cells derived from the endoderm. These cells are widely distributed throughout the gastrointestinal tract (with the exception of the esophagus), the pancreatobiliary system, and the bronchial tree, as well as in other organs that contain neuroendocrine elements[5, 6]. NETs account for about 1–2% of all malignant neoplasms of the gastrointestinal tract[7]. The appendix is the most common site of NETs in the gastrointestinal tract and NETs comprise more than 40–50% of all appendiceal tumors [8, 9].Definitive diagnosis of appendiceal NETs is made by histopathologic examination. Appendiceal NETs typically arise in the submucosa.

Location distribution of appendiceal NETs is as follows:

- Distal third (tip): 60–70%
- Middle third: 5–21%
- Proximal third (base): 7–10%

Regarding size of appendiceal NETs at diagnosis:

- <1 cm: 60–76%
- 1–2 cm: 4–27%
- >2 cm: 2–17% [8–10].

Epidemiology of Appendiceal Neuroendocrine Tumors

Appendiceal NETs are almost always discovered incidentally on histopathological examination following appendectomy performed for acute appendicitis. The majority of patients are diagnosed in their 30s or 40s with a slight female predominance. Cases in children and adolescents are also well documented. In a large contemporary series by Pawa et al., the mean age at diagnosis was 33.2 years and 60.5% of patients were women.[11].

Clinical Presentation Appendiceal Neuroendocrine Tumors

Appendiceal NETs are typically clinically silent and are detected incidentally during histopathological examination after appendectomy performed for acute appendicitis. Symptomatic presentation is uncommon and usually occurs only in the presence of larger tumors, regional lymph node metastases, or lesions located at the appendiceal base. Tumors located at the base can obstruct the lumen in approximately 10% of cases leading to appendicitis[12]. Appendiceal neuroendocrine tumors cannot be reliably differentiated from ordinary acute appendicitis on clinical or imaging grounds before surgery. The dominant symptom is nearly always right lower quadrant pain and may be accompanied by diarrhea and weight loss[13].

Carcinoid Syndrome

Carcinoid syndrome is extremely rare in appendiceal NETs, occurring in fewer than 2% of cases and almost exclusively in the presence of liver or extensive retroperitoneal metastases. This syndrome occurs clinically when vasoactive substances (serotonin, tachykinins, etc.) are produced by the carcinoid tumor and enter the systemic circulation. Classic manifestations include cutaneous flushing, secretory diarrhea, bronchospasm, and right-sided valvular heart disease (typically tricuspid regurgitation and pulmonary stenosis) [13,14].

Classification of Appendiceal Neuroendocrine Tumors

According to the 2019 World Health Organization (WHO) Classification of Digestive System Tumours, neuroendocrine neoplasms are divided into two major categories: well-differentiated neuroendocrine tumours (NETs, graded G1–G3) and poorly differentiated neuroendocrine carcinomas NECs [15].

Well-differentiated NETs—previously known as “carcinoid tumours”—are graded as G1, G2, or G3 based on their proliferative activity, assessed by mitotic count and/or Ki-67 labelling

index. Grade 1 tumours exhibit indolent behaviour, whereas grade 3 NETs are considerably more aggressive; however, they still demonstrate significantly better differentiation and prognosis than poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (NECs)[16].

Prognosis Of Appendiceal Neuroendocrine Tumors

Well-differentiated appendiceal NETs carry the most favourable prognosis among all appendiceal neoplasms, with 5- and 10-year overall survival rates exceeding 95–99%[17, 18]. Several large series, including a recent multicentre study, have reported 5- and 10-year survival of up to 99% and virtually no disease recurrence after complete resection[11]. In contrast, poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (NECs)—whether small-cell or large-cell type—are highly aggressive malignancies with median survival typically less than 24 months[16].

The prognosis and treatment strategy for appendiceal NETs are primarily determined by tumour size, location (particularly base involvement), depth of mesoappendiceal invasion, Ki-67 proliferation index, mitotic rate, and the presence of lymphovascular or perineural invasion[19].

A study conducted on patients with appendiceal NETs and tumor size >2 cm from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database investigated whether right hemicolectomy provides a survival advantage over appendectomy. In this study, 109 of 218 patients with appendiceal NETs larger than 2 cm underwent appendectomy and 109 underwent right hemicolectomy. Overall survival (OS) was compared, and it was found that the type of surgery alone did not affect overall survival (OS) [20].

The survival benefit of formal oncologic right hemicolectomy over appendectomy alone remains controversial, especially in patients with tumours >2 cm or intermediate-size lesions with risk factors. There's still a lot of debate about the benefits of right hemicolectomy on long-term outcomes. The idea behind right hemicolectomy is to improve survival by removing certain lymph nodes and reducing the risk of disease coming back or spreading. However, multiple large registry studies and propensity-score-matched analyses have failed to demonstrate a statistically significant overall-survival advantage with right hemicolectomy. Because the indolent biology of well-differentiated appendiceal NETs are slow-growing, surgery might be an option, even for tumours over 2 cm, particularly for elderly patients or those with significant health problems who may not be able to tolerate right hemicolectomy [18, 21, 22].

Management of Appendiceal Neuroendocrine Tumors

Treatment of Localized Disease

The majority of appendiceal NETs are diagnosed only after histopathological review of a specimen removed during appendectomy for acute appendicitis. The need for subsequent oncological resection will depend on the size of the tumor and the presence of high-risk features, including:

- Mesoappendiceal invasion deeper than 3 mm,
- Positive or indeterminate resection margins,
- Lymphovascular or perineural invasion,
- Elevated proliferative activity (higher Ki-67 index or grade).

The incidence of metastasis of appendiceal NET rises sharply with increasing tumour diameter; contemporary series report lymph-node metastases in approximately 33% and distant metastasis in 12% of 2 cm lesions[23].

Appendectomy is adequate in the treatment of cases with appendicitis less than 1 cm in diameter and limited appendicitis (Photography 1).

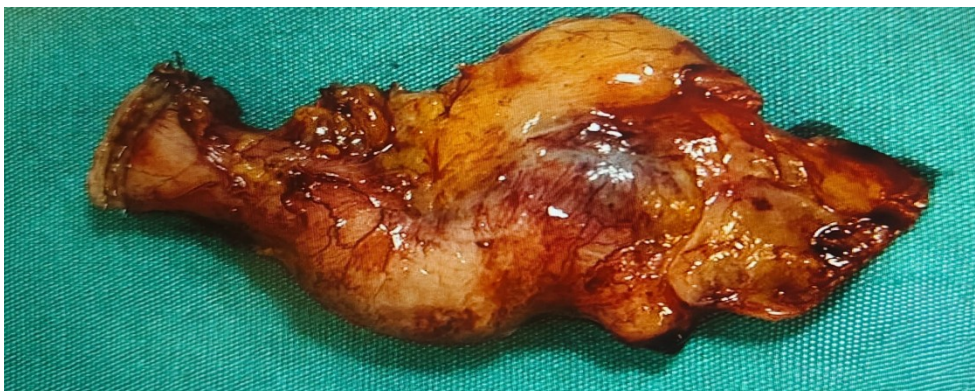
Treatment of appendiceal NETs between 1-2 cm in diameter is controversial.

Right hemicolectomy should also be considered for NETs 1–2 cm in size because of the long-term risk of recurrence if the following factors are present:

- Involvement of the mesoappendix,
- Demonstrable angioinvasion,
- Apparent high proliferative index and Ki67 level,
- Tumor located at the base of the appendix with positive margins,
- In younger patients with positive lymph nodes.

For tumours measuring 1–2 cm without any high-risk features simple appendectomy is considered curative and no additional surgery is required[24, 25].

Tumours larger than 2 cm are uncommon (<10% of cases) but carry a significantly higher risk of regional or distant spread (up to 40%). Oncologic right hemicolectomy with adequate lymph-node dissection remains the standard recommendation. However, in elderly individuals or those with major comorbidities, appendectomy alone can be an acceptable alternative, as large registry studies show no clear survival benefit from extended resection [20,26,27].



Photography 1: Approximately 1 cm diameter Appendiceal Neuroendocrine Tumor located in the middle of the appendix

Treatment of Metastatic Disease

Distant spread from appendiceal NETs occurs almost exclusively to the liver; extrahepatic metastases are exceptionally uncommon[28-30]. In patients with hepatic metastases, curative or debulking liver resection can provide effective symptom control and may prolong survival, particularly in those with well-differentiated, low- to intermediate-grade (G1–G2) disease and limited tumour burden. The decision for surgical cytoreduction or other locoregional therapies should be reached through multidisciplinary tumour board discussion, with careful patient selection based on performance status, extent of disease, and tumour biology [31, 32].

Data regarding the surgical management of extrahepatic metastases (e.g., peritoneal carcinomatosis) from appendiceal neuroendocrine tumours remain limited and no standardised approach exists [33]. Treatment of metastatic tumors and carcinoid syndrome has focused on pharmacological control of bioactive substances produced by these tumors and cytoreductive chemotherapy [34].

The Follow-up Strategy of Appendiceal Neuroendocrine Tumors

The follow-up strategy of appendiceal NETs depends on the type of surgery and the characteristics of the definitive histologic examination.

According to the NCCN 2025 version 3 guideline;

Appendiceal NETs smaller than 1 cm that are completely resected by simple appendectomy do not require special follow-up.

Follow-up is optional and not mandatory for well-differentiated appendiceal NETs measuring 1-2 cm in patients who have undergone right hemicolectomy and have no lymph node involvement or other residual disease.

Regular follow-up is necessary for lesions between 1 and 2 cm appendiceal NETs with high-risk features (e.g., mesoappendiceal invasion >3 mm, lymphovascular invasion, base location, or Ki-67 >3%), or tumors >2 cm, node-positive disease, or incomplete resection (R1):

Intensive monitoring is advised, including:

- History/physical exam and serum CgA/5-HIAA at 3–6 months postoperatively, then every 6–12 months for 5–10 years.
- Multiphase CT or MRI of the abdomen/pelvis at 6–12 months, then annually for at least 5 years.
- Somatostatin receptor-based imaging (e.g., ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT) if symptoms suggest progression or for equivocal findings[27,35].

All other NETs larger than 2 cm, lymph node involvement, resected distant metastasis and R1 resection should be followed up at 6 and 12 months postoperatively and then annually for at

least 10 years. In these higher-risk cases, follow-up should include clinical evaluation, biochemical markers (e.g., chromogranin A $\pm$ 5-HIAA), and cross-sectional imaging (multiphase CT or MRI of the abdomen/pelvis, with consideration of somatostatin-receptor PET/CT) [27, 36].

The possibility of recurrence of this slow-growing disease should be considered and lifelong follow-up should be maintained in patients with NETs

- All tumours >2 cm (regardless of the type of surgery performed),
- Tumours >1 cm that exhibit any high-risk histopathological feature.

In lower-risk patients, formal oncologic follow-up may be discontinued after 5–10 years, but lifelong clinical awareness remains prudent[27,36].

Patients with appendiceal NETs have a 13–33% lifetime risk of developing synchronous or metachronous colorectal adenocarcinoma. For this reason, current guidelines recommend:

- Colonoscopy with complete visualisation of the colon within 3–12 months after appendectomy (preferably at 6 months if not performed preoperatively),
- Subsequent surveillance colonoscopy according to standard colorectal cancer screening intervals (usually every 3–5 years), adjusted for individual polyp/cancer risk[27,37].

Conclusion

Appendiceal NETs are usually detected incidentally in the pathology specimens of patients undergoing emergency appendectomy for acute appendicitis. Diagnosis of Appendiceal NET is very difficult before histopathology. Therefore, the pathology of patients undergoing appendectomy for acute appendicitis should be seen and evaluated postoperatively. Simple appendectomy is adequate for tumors $\leq$ 1 cm and selected low-risk 1–2 cm cases. Right hemicolectomy should be offered for tumors >2 cm and for 1–2 cm lesions with high-risk features. All decisions, especially in the 1–2 cm group, must be discussed in a multidisciplinary tumor board and should be individualized for each patient.

References

1. Addiss, D.G., et al., *The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States*. Am J Epidemiol, 1990. **132**(5): p. 910-25.
2. Bulak H, O.D., Ozcimen N, Kurca İ, Pekuysal M, Oral S, *Apendiksin Neoplastik Lezyonları*. T Klin J Med Sci 2004(24): p. 271-276.
3. Hananel, N., E. Powsner, and Y. Wolloch, *Primary appendiceal neoplasms*. Isr J Med Sci, 1993. **29**(11): p. 733-4.
4. In't Hof, K.H., et al., *Carcinoid tumour of the appendix: an analysis of 1,485 consecutive emergency appendectomies*. J Gastrointest Surg, 2008. **12**(8): p. 1436-8.
5. Başak, F., et al., *Carcinoid Tumor of the Appendix Detected Incidentally*. 2014. **25**(1): p. 19-22.
6. Modlin, I.M., K.D. Lye, and M. Kidd, *A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors*. Cancer, 2003. **97**(4): p. 934-59.
7. Estrozi, B. and C.E. Bacchi, *Neuroendocrine tumors involving the gastroenteropancreatic tract: a clinicopathological evaluation of 773 cases*. Clinics (Sao Paulo), 2011. **66**(10): p. 1671-5.
8. Godwin, J.D., 2nd, *Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases*. Cancer, 1975. **36**(2): p. 560-9.
9. Pastore, C., et al., *[Diagnosis and treatment of gastrointestinal carcinoid. Report of a clinical case with duodenal site]*. Minerva Chir, 1997. **52**(3): p. 283-7.
10. Memon, M.A. and H. Nelson, *Gastrointestinal carcinoid tumors: current management strategies*. Dis Colon Rectum, 1997. **40**(9): p. 1101-18.
11. Pawa, N., et al., *Surgical Management of Patients with Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix: Appendectomy or More*. Neuroendocrinology, 2018. **106**(3): p. 242-251.
12. Moertel, C.G., M.B. Dockerty, and E.S. Judd, *Carcinoid tumors of the vermiform appendix*. Cancer, 1968. **21**(2): p. 270-8.
13. Spallitta, S.I., et al., *[Carcinoid of the appendix. A case report]*. Minerva Chir, 2000. **55**(1-2): p. 77-87.
14. Roggo, A., W.C. Wood, and L.W. Ottinger, *Carcinoid tumors of the appendix*. Ann Surg, 1993. **217**(4): p. 385-90.
15. Rindi, G., et al., *Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms*. Endocr Pathol, 2022. **33**(1): p. 115-154.
16. Bongiovanni, A., et al., *First-line chemotherapy in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma*. Onco Targets Ther, 2015. **8**: p. 3613-9.
17. McGory, M.L., et al., *Malignancies of the appendix: beyond case series reports*. Dis Colon Rectum, 2005. **48**(12): p. 2264-71.
18. Steffen, T., et al., *Long-Term Survival is not Impaired After the Complete Resection of Neuroendocrine Tumors of the Appendix*. World J Surg, 2015. **39**(11): p. 2670-6.
19. Moris, D., et al., *Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix: A Review of the Literature*. Anticancer Res, 2018. **38**(2): p. 601-611.
20. Ciarrocchi, A., et al., *Propensity adjusted appraisal of the surgical strategy for appendiceal carcinoids*. Tech Coloproctol, 2015. **19**(1): p. 35-41.

21. Alabraba, E., et al., *The impact of lymph node metastases and right hemicolectomy on outcomes in appendiceal neuroendocrine tumours (aNETs)*. Eur J Surg Oncol, 2021. **47**(6): p. 1332-1338.
22. Nesti, C., et al., *Hemicolectomy versus appendectomy for patients with appendiceal neuroendocrine tumours 1-2 cm in size: a retrospective, Europe-wide, pooled cohort study*. Lancet Oncol, 2023. **24**(2): p. 187-194.
23. Rorstad, O., *Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract*. J Surg Oncol, 2005. **89**(3): p. 151-60.
24. Parkes, S.E., et al., *Carcinoid tumours of the appendix in children 1957-1986: incidence, treatment and outcome*. Br J Surg, 1993. **80**(4): p. 502-4.
25. Stinner, B. and M. Rothmund, *Neuroendocrine tumours (carcinoids) of the appendix*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2005. **19**(5): p. 729-38.
26. Kaltsas, G., et al., *European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for appendiceal neuroendocrine tumours (aNET)*. J Neuroendocrinol, 2023. **35**(10): p. e13332.
27. Neuroendocrine and Adrenal Tumors. Guidelines. **NCCN Guidelines Version 3.2025**. - Adrenal Gland Tumors.
28. Alexandraki, K.I., et al., *Appendiceal neuroendocrine neoplasms: diagnosis and management*. Endocr Relat Cancer, 2016. **23**(1): p. R27-41.
29. Cai, W., et al., *Pattern and risk factors for distant metastases in gastrointestinal neuroendocrine neoplasms: a population-based study*. Cancer Med, 2018. **7**(6): p. 2699-2709.
30. Madani, A., et al., *Peritoneal Metastases from Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Incidence, Risk Factors and Prognosis*. Ann Surg Oncol, 2017. **24**(8): p. 2199-2205.
31. Eto, K., et al., *Surgical treatment for gastrointestinal neuroendocrine tumors*. Ann Gastroenterol Surg, 2020. **4**(6): p. 652-659.
32. Machairas, N., et al., *Currently available treatment options for neuroendocrine liver metastases*. Ann Gastroenterol, 2021. **34**(2): p. 130-141.
33. Mohamed, A., et al., *Management of Appendix Neuroendocrine Neoplasms: Insights on the Current Guidelines*. Cancers (Basel), 2022. **15**(1).
34. Sweeney, J.F. and A.S. Rosemurgy, *Carcinoid Tumors of the Gut*. Cancer Control, 1997. **4**(1): p. 18-24.
35. Pape, U.F., et al., *ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas)*. Neuroendocrinology, 2016. **103**(2): p. 144-52.
36. Arnold, R., et al., *ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation*. Neuroendocrinology, 2009. **90**(2): p. 227-33.
37. Goede, A.C. and M.C. Winslet, *Surgery for carcinoid tumours of the lower gastrointestinal tract*. Colorectal Dis, 2003. **5**(2): p. 123-8.

BÖLÜM 4

ÖZOFAGUS KANSERLERİ

1. AHMET ÜMİT CEBECİ (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı)¹

Giriş

Özofagus kanserleri, dünya genelinde yüksek mortalite oranlarına sahip, agresif biyolojik davranış gösteren malignitelerdir. En sık görülen iki histolojik alt tip olan skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve adenokarsinom (AC), yalnızca epidemiyolojik ve coğrafi dağılımları bakımından değil; aynı zamanda etiyoloji, risk faktörleri ve moleküler özellikler açısından da belirgin farklılıklar göstermektedir (Abnet et al., 2018; Smyth et al., 2017).

Batı toplumlarında AC insidansı son yıllarda belirgin biçimde artarken, Asya, Afrika ve Orta Doğu'yu kapsayan “özofagus kanser kuşağı”nda SCC baskın histolojik alt tip olmaya devam etmektedir (Arnold et al., 2020). Bu farklılıklar, yaşam tarzı, çevresel maruziyetler ve sosyoekonomik koşullarla yakından ilişkilidir.

Özofagusun serozal tabakadan yoksun olması, tümörlerin komşu mediastinal yapılara erken invazyonuna olanak tanır. Ayrıca submukozal lenfatik ağın uzunlamasına seyri nedeniyle, lenf nodu metastazları erken evrede ve “skip metastaz” paterniyle ortaya

¹ Op. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı, Orcid: 0000-0001-7914-7766

çıkabilmektedir (Smyth et al., 2017). Bu anatomik özellikler, hastaların büyük bölümünün tanı anında lokal ileri veya metastatik evrede olmasına katkıda bulunmaktadır.

Son yıllarda multimodal tedavi yaklaşımlarındaki gelişmeler sağkalım sonuçlarını iyileştirmiştir. Neoadjuvan kemoradyoterapi protokolleri, özellikle CROSS çalışması ile birlikte, rezektabl lokal ileri hastalıkta standart tedavi yaklaşımları arasına girmiştir (van Hagen et al., 2012). Adenokarsinomlarda ise perioperatif FLOT kemoterapi rejimi sağkalım avantajı sağlamış ve distal özofagus ile gastroözofageal bileşke tümörlerinde yaygın kabul görmüştür (Shah et al., 2020).

Minimal invaziv cerrahi tekniklerin yaygınlaşması, postoperatif morbiditeyi azaltırken onkolojik sonuçları korumuştur. Ayrıca immünoterapi ve hedefe yönelik tedavilerin tedavi algoritmalarına eklenmesi, özellikle ileri evre hastalıkta yeni bir tedavi paradigması oluşturmuştur (Sun et al., 2022).

Bu bölüm, özofagus kanserlerini anatomi, epidemiyoloji, etiyoloji, patogenezi, klinik bulgular, tanısal yaklaşımlar ve güncel tedavi stratejileri bağlamında kapsamlı biçimde ele almayı amaçlamaktadır.

Anatomi ve Fizyoloji

Özofagus, farinksten mideye uzanan, yaklaşık 18–26 cm uzunluğunda kaslı bir tüp olup servikal, torakal ve abdominal olmak üzere üç ana segmentten oluşur. Servikal segment krikofaringeal kasın hemen distalinden başlar; torakal segment posterior mediastende trakea, sol ana bronş, aorta ve perikard ile yakın komşuluk gösterir; abdominal segment ise diyafram hiatusundan geçerek gastroözofageal bileşkeye ulaşır (Allum et al., 2011).

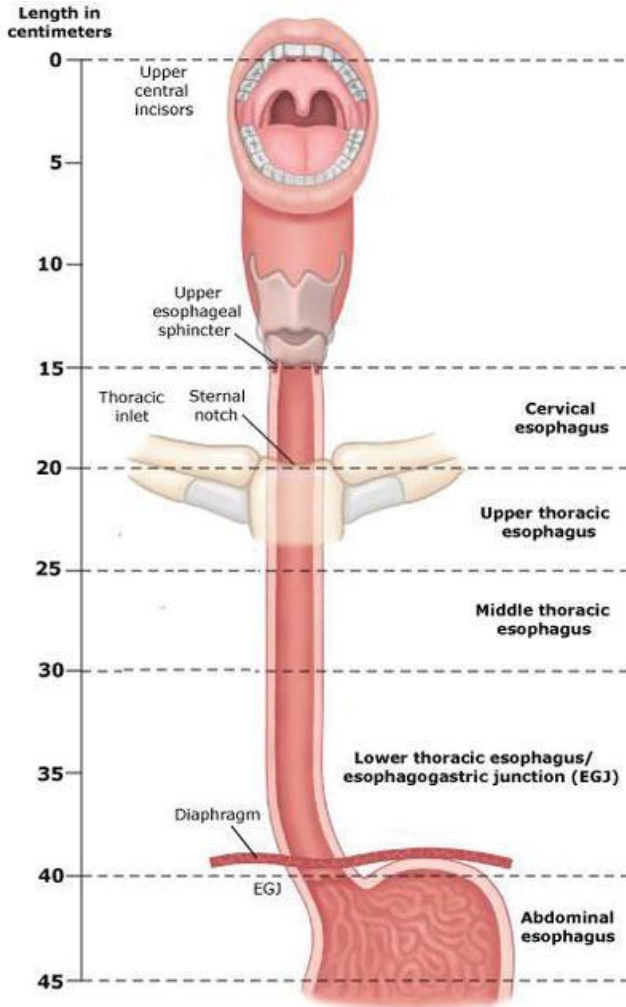
Özofagus duvarı dört temel tabakadan oluşur: mukoza (çok katlı yassı epitel, lamina propria ve muskularis mukoza), submukoza, muskularis propria ve adventisya. Özofagusta serozal tabakanın bulunmaması, malign tümörlerin çevre dokulara erken yayılımını kolaylaştıran temel anatomik özelliklerden biridir (Smyth et al., 2017).

Submukoza tabakası, geniş ve uzunlamasına uzanan lenfatik ağı nedeniyle özofagus kanserlerinde erken lenf nodu metastazlarının biyolojik temelini oluşturur. Bu özellik, cerrahi planlamada geniş lenfadenektominin önemini artırmaktadır (Cools-Lartigue & Ferri, 2016).

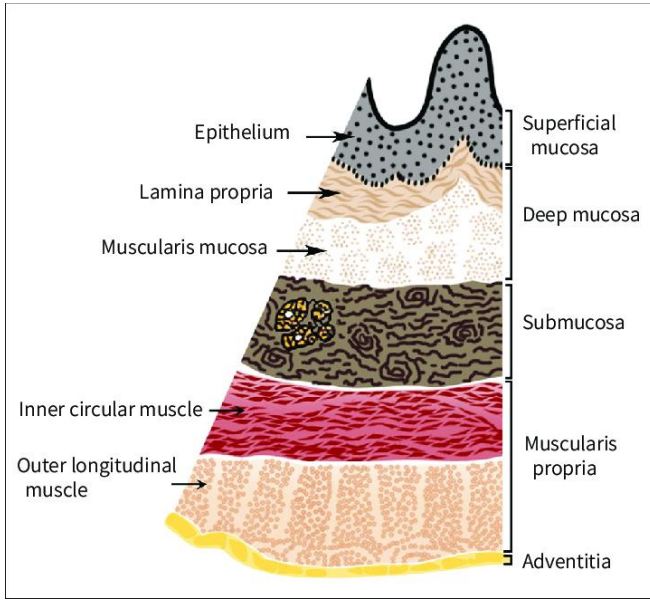
Özofagus motilitesi, üst ve alt özofagus sfinkterlerinin koordinasyonu ile sağlanır. Primer peristaltik dalgalar yutma sırasında bolusun mideye iletilmesini sağlarken, alt özofagus sfinkteri gastroözofageal reflüye karşı önemli bir bariyer görevi görür. Bu sfinkter fonksiyonunun bozulması, gastroözofageal reflü hastalığına (GERD) ve buna bağlı gelişen Barrett özofagusuna zemin hazırlar (Smyth et al., 2017).

Arteriyel beslenme segmental özellik gösterirken, venöz drenaj hem portal hem de sistemik venöz sistem ile bağlantılar içerir. Lenfatik drenajın longitudinal seyri, metastatik yayılımın geniş alanlara ulaşmasına neden olabilir ve bu durum “skip metastaz” kavramını klinik açıdan önemli hâle getirir (Allum et al., 2011).

Bu anatomik ve fizyolojik özellikler, özofagus kanserlerinin biyolojik davranışı, klinik prezentasyonu ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde temel rol oynamaktadır.



Şekil 1. Özofagusun segmentleri ve komşulukları. Özofagus; servikal, torakal ve abdominal segmentlere ayrılır. Torakal özofagus trakea, ana bronşlar ve aorta ile yakın komşuluk gösterirken, abdominal segment diyafram hiatusundan geçerek gastroözofageal bileşkeye ulaşır (Allum et al., 2011; Smyth et al., 2017).



Şekil 2. Özofagus duvarının histolojik katmanları ve klinik önemi. Mukoza, submukoza, muskularis propria ve adventisyadan oluşan yapı, erken lenfatik yayılım ve komşu dokulara invazyon açısından belirleyicidir (Allum et al., 2011; Smyth et al., 2017).

Epidemiyoloji

Özofagus kanseri, dünya genelinde en sık görülen maligniteler arasında yer almakta olup, insidansına yakın seyreden yüksek mortalite oranları ile dikkat çekmektedir. Küresel olarak her yıl yaklaşık 600.000 yeni olgu tanı almakta ve büyük çoğunluğu hastalık nedeniyle yaşamını kaybetmektedir (Arnold et al., 2020).

Epidemiyolojik dağılım belirgin coğrafi farklılıklar gösterir. SCC, Asya'nın büyük bölümü, Orta Doğu ve Afrika'da baskın histolojik alt tip iken; AC, Batı Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da hızla artan insidans göstermektedir (Abnet et al., 2018). Bu farklılıklar çevresel maruziyetler, yaşam tarzı ve sosyoekonomik koşullarla yakından ilişkilidir.

SCC insidansının yüksek olduğu bölgelerde tütün ve alkol kullanımı, düşük sosyoekonomik düzey, kötü beslenme koşulları ve sıcak içecek tüketimi başlıca risk faktörleri olarak öne çıkmaktadır. Buna karşın AC gelişimi; obezite, gastroözofageal reflü hastalığı ve Barrett özofagusunun artan prevalansı ile güçlü biçimde ilişkilidir (Smyth et al., 2017).

Özofagus kanseri genellikle 60–70 yaş aralığında görülür ve erkeklerde kadınlara kıyasla belirgin derecede daha sık izlenir. Erkek predominansı, özellikle AC için daha belirgindir. Tanı anında hastaların büyük çoğunluğunda lokal ileri veya metastatik hastalık mevcuttur; bu durum sağkalım oranlarının düşük olmasının temel nedenlerinden biridir (Arnold et al., 2020).

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde SCC insidansında azalma eğilimi gözlenirken, AC insidansındaki artış dikkat çekicidir. Bu değişim, obezite epidemisi ve reflü hastalığındaki artış ile paralel seyretmektedir (Abnet et al., 2018).

Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Özofagus kanserinin etiyolojisi, genetik yatkınlık ile çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan çok faktörlü bir süreçtir. Skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve adenokarsinom (AC) farklı patojenik yollar izlediğinden, risk faktörleri de histolojik alt tiplere göre belirgin farklılıklar göstermektedir (Abnet et al., 2018; Smyth et al., 2017).

SCC için en önemli risk faktörleri tütün kullanımı ve alkol tüketimidir. Bu iki faktör sinerjistik etki göstererek skuamöz epitelde kronik mukozal hasara ve DNA hasarına yol açar. Özellikle yüksek derecede alkol tüketimi ile birlikte sigara kullanımı, SCC riskini katlanarak artırmaktadır (Abnet et al., 2018). Ayrıca sıcak içecek tüketimi, nitrozamin maruziyeti, düşük sebze-meyve tüketimi ve

kötü ağız hijyeni gibi faktörler de SCC gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.

Bazı coğrafi bölgelerde insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu ile SCC arasındaki ilişki araştırılmış olmakla birlikte, bu ilişkinin evrensel bir risk faktörü olarak kabulü henüz netlik kazanmamıştır (Smyth et al., 2017). Buna ek olarak akalazya, koroziv madde yutulması ve önceki radyasyon maruziyeti gibi durumlar uzun süreli inflamasyon yoluyla SCC gelişimi için zemin hazırlayabilir.

Adenokarsinom için temel risk faktörleri obezite, gastroözofageal reflü hastalığı (GERD) ve Barrett özofagusudur. Obezite, artmış intraabdominal basınç ve sistemik inflamasyon aracılığıyla reflü sıklığını artırırken, kronik reflü özofagus mukozasında metaplastik değişikliklere yol açar (Smyth et al., 2017). Barrett özofagusu, AC'nin en önemli prekürsör lezyonu olarak kabul edilir ve displazi derecesi arttıkça malign transformasyon riski belirgin biçimde yükselir.

Genetik faktörler de her iki histolojik alt tipte önemli rol oynar. TP53 mutasyonları hem SCC hem de AC'de sık görülürken, CDKN2A, NOTCH1 ve SOX2 gibi genetik değişiklikler özellikle SCC ile ilişkilidir. AC'de ise ERBB2 (HER2), MET ve VEGFA gibi yolaklardaki değişiklikler tümör biyolojisini ve tedavi yanıtını etkilemektedir (Smyth et al., 2017). SCC için en önemli risk faktörleri tütün kullanımı ve alkol tüketimidir. Bu iki faktör sinerjistik etki göstererek skuamöz epitelde kronik mukozal hasara ve DNA hasarına yol açar. Özellikle yüksek derecede alkol tüketimi ile birlikte sigara kullanımı, SCC riskini katlanarak artırmaktadır (Abnet et al., 2018). Ayrıca sıcak içecek tüketimi, nitrozamin maruziyeti, düşük sebze-meyve tüketimi ve kötü ağız hijyeni gibi faktörler de SCC gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.

Bazı coğrafi bölgelerde insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu ile SCC arasındaki ilişki araştırılmış olmakla birlikte, bu ilişkinin

evrensel bir risk faktörü olarak kabulü henüz netlik kazanmamıştır (Smyth et al., 2017). Buna ek olarak akalazyaya, koroziv madde yutulması ve önceki radyasyon maruziyeti gibi durumlar uzun süreli inflamasyon yoluyla SCC gelişimi için zemin hazırlayabilir.

Adenokarsinom için temel risk faktörleri obezite, gastroözofageal reflü hastalığı (GERD) ve Barrett özofagusudur. Obezite, artmış intraabdominal basınç ve sistemik inflamasyon aracılığıyla reflü sıklığını artırırken, kronik reflü özofagus mukozasında metaplastik değişikliklere yol açar (Smyth et al., 2017). Barrett özofagusu, AC'nin en önemli prekürsör lezyonu olarak kabul edilir ve displazi derecesi arttıkça malign transformasyon riski belirgin biçimde yükselir. Genetik faktörler de her iki histolojik alt tipte önemli rol oynar. TP53 mutasyonları hem SCC hem de AC'de sık görülürken, CDKN2A, NOTCH1 ve SOX2 gibi genetik değişiklikler özellikle SCC ile ilişkilidir. AC'de ise ERBB2 (HER2), MET ve VEGFA gibi yolaklardaki değişiklikler tümör biyolojisini ve tedavi yanıtını etkilemektedir (Smyth et al., 2017).

Tablo 1. Özofagus kanserlerinde skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve adenokarsinom (AC) için başlıca risk faktörlerinin karşılaştırılması (Abnet et al., 2018; Smyth et al., 2017).

Risk Faktörü	SCC	AC
Sigara	++++	+
Alkol	++++	–
Sıcak içecek tüketimi	+++	–
Düşük sosyoekonomik durum	+++	–
HPV enfeksiyonu	±	–
Obezite	–	++++
Gastroözofageal reflü hastalığı	–	++++
Barrett özofagusu	–	++++
Erkek cinsiyet	++	++

Patogenez

Özofagus kanserinin patogenezi, kronik inflamasyon, genetik hasar birikimi ve hücresel proliferasyonun kontrolsüz hâle gelmesiyle karakterize çok basamaklı bir süreçtir. SCC ve AC farklı patojenik yollar izlese de her iki alt tipte de inflamasyon ve genomik instabilite temel belirleyici unsurlardır (Smyth et al., 2017).

SCC patogenezinde kronik mukozal irritasyon merkezi bir rol oynar. Tütün, alkol ve sıcak içecek maruziyeti skuamöz epitelde sürekli hücresel yenilenmeye neden olur. Bu durum zamanla displazi gelişimine ve invaziv karsinoma ilerleyen bir süreç oluşturur. SCC’de sık görülen TP53, NOTCH1 ve SOX2 mutasyonları, hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunun bozulmasına yol açmaktadır (Abnet et al., 2018).

Adenokarsinom patogenezi ise Barrett özofagusu zemininde gelişir. Kronik GERD’ye bağlı asidik ve biliyer reflü, skuamöz epitelin intestinal tip kolumnar epitele dönüşmesine neden olur. Bu metaplastik süreç sırasında CDX2 gibi intestinal diferansiyasyonu düzenleyen transkripsiyon faktörleri aktive olurken, skuamöz fenotipi destekleyen genlerin ekspresyonu baskılanır (Smyth et al., 2017).

Barrett özofagusunda displazi gelişimi, düşük dereceli displaziden yüksek dereceli displaziye ve nihayetinde invaziv adenokarsinoma doğru ilerleyen bir spektrum oluşturur. Bu süreçte TP53 mutasyonları erken evrede ortaya çıkar ve malign transformasyonun önemli bir göstergesi olarak kabul edilir.

Tümör mikroçevresi patogeneizde kritik öneme sahiptir. İnflamatuvar sitokinler (IL-6, TNF- α), reaktif oksijen türleri, fibroblast aktivasyonu ve anjiyogenez tümör progresyonunu destekler. Ayrıca immün kaçış mekanizmaları, özellikle AC’de PD-

L1 ekspresyonu üzerinden etkinlik göstererek tümörün bağışıklık sisteminden kaçmasına olanak tanır (Sun et al., 2022).

Genomik düzeyde SCC daha fazla kromozomal instabilite ile karakterize iken, AC’de amplifikasyonlar ve hedeflenebilir moleküler değişiklikler daha sık görülmektedir. Bu biyolojik farklılıklar, tedaviye verilen yanıtı ve prognozu doğrudan etkilemektedir.

Tablo 2. Özofagus kanserlerinde skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve adenokarsinomun (AC) patogenezi, yerleşim ve klinik strateji açısından karşılaştırılması (Abnet et al., 2018; Smyth et al., 2017).

Özellik	Skuamöz Hücreli Karsinom (SCC)	Adenokarsinom (AC)
Başlangıç epiteli	Skuamöz epitel	Barrett metaplazisi (intestinal tip)
Ana tetikleyici faktörler	Sigara, alkol, sıcak içecekler	Gastroözofageal reflü hastalığı, obezite
Öncü lezyon	Skuamöz displazi	Barrett özofagusu ± displazi
Tipik yerleşim	Orta ve üst özofagus	Distal özofagus ve gastroözofageal bileşke
Yayılım paterni	Erken ve longitudinal lenfatik yayılım	Öncelikle lokal invazyon, geç lenfatik yayılım
Klinik tedavi yaklaşımı	Multimodal (kemoradyoterapi ± cerrahi)	Endoskopik tedavi ve/veya cerrahi ± sistemik tedavi

Klinik Bulgular

Özofagus kanserinin klinik bulguları, tümörün lokalizasyonu, invazyon derinliği ve komşu yapılara yayılım derecesine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Erken evre hastalık çoğu zaman asemptomatik

seyrettiğinden, hastaların büyük bölümü tanı anında ileri evrede başvurur (Ajani et al., 2022).

Disfaji, en sık ve en karakteristik semptomudur. Genellikle katı gıdalarla başlayan yutma güçlüğü zamanla sıvılara ilerler ve progresif bir seyir gösterir. Bu durum, tümörün lümeni giderek daralttığına klinik göstergesidir. Odynofaji daha nadir görülür ve genellikle mukozal ülserasyon ile ilişkilidir.

Kilo kaybı, anoreksi ve malnütrisyon, disfajiye bağlı olarak sık izlenen sistemik bulgulardır. Retrosternal ağrı veya göğüs basınç hissi, özellikle mediastinal invazyon varlığında ortaya çıkabilir. Ses kısıklığı, rekürren laringeal sinir tutulumu açısından uyarıcı bir bulgudur ve ileri hastalığı düşündürür (Ajani et al., 2022).

Üst özofagus tümörlerinde solunum sıkıntısı ve aspirasyon öne çıkabilirken, distal özofagus ve gastroözofageal bileşke tümörlerinde reflü benzeri semptomlar başlangıçta ön planda olabilir. Trakeoözofageal fistül gelişimi durumunda inatçı öksürük ve tekrarlayan aspirasyon pnömonileri görülebilir.

Metastatik hastalıkta klinik tablo, tutulan organa bağlı olarak değişir. Karaciğer metastazlarında hepatomegali ve sarılık, kemik metastazlarında ise kemik ağrısı ön plandadır. Genel performans durumunda hızlı bozulma ve kaşeksi, ileri evre hastalığın sık görülen bulgularındandır (Shah et al., 2020).

Tanısal Yaklaşım ve Evreleme

Özofagus kanserinde tanısal yaklaşım; histopatolojik doğrulama, lokal yayılımın değerlendirilmesi ve uzak metastazların saptanmasını içeren çok basamaklı bir süreçtir. Tanı çoğunlukla semptomatik hastalarda üst gastrointestinal endoskopi ile konur; ancak doğru evreleme için multimodal görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanılması gereklidir (Ajani et al., 2022).

Üst gastrointestinal endoskopi, lezyonun lokalizasyonu, uzunluğu ve makroskopik özelliklerinin değerlendirilmesine olanak tanır. Endoskopi sırasında alınan çoklu biyopsiler histopatolojik tanının temelini oluşturur. Erken evre lezyonlarda dar bant görüntüleme (NBI) ve kromojenik endoskopi gibi ileri teknikler, displazi ve yüzeyel mukozal düzensizliklerin saptanmasında fayda sağlamaktadır (Shah et al., 2020).

Endoskopik ultrasonografi (EUS), tümörün duvar tabakalarına invazyon derinliğini değerlendirmede en yüksek doğruluğa sahip yöntemlerden biridir ve özellikle T ve N evrelemede kritik rol oynar. Ayrıca EUS eşliğinde ince iğne aspirasyonu (FNA), şüpheli peritümöral ve bölgesel lenf nodlarının histolojik değerlendirilmesine olanak tanıyarak evreleme doğruluğunu artırır (Ajani et al., 2022).

Bilgisayarlı tomografi (BT), toraks ve abdomen taraması ile bölgesel ve uzak metastazların değerlendirilmesinde standart görüntüleme yöntemidir. Pozitron emisyon tomografisi–BT (PET-BT), özellikle uzak lenf nodu, kemik ve visseral metastazların saptanmasında yüksek duyarlılık sunar ve tedavi planlamasında önemli katkı sağlar (Shah et al., 2020).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), rutin evrelemede sınırlı rol oynasa da özellikle karaciğer metastazlarının karakterizasyonunda yardımcı olabilir. Evreleme, Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) TNM sistemi temel alınarak yapılır ve tümörün derinliği (T), bölgesel lenf nodu tutulumu (N) ve uzak metastaz varlığı (M) prognostik açıdan belirleyicidir (Ajani et al., 2022).

T1a ve T1b evrelerinin ayırt edilmesi, endoskopik tedavi ile cerrahi tedavi arasındaki karar sürecinde kritik öneme sahiptir. T3 ve T4a evrelerinde ise komşu organ invazyonunun doğru değerlendirilmesi cerrahi rezektabiliteyi ve tedavi stratejisini doğrudan etkiler.

Tablo 3. TNM Evrelemede Tümör Derinliği ile Özofagus Duvar Katmanları Arasındaki İlişki (Şematik) (Ajani et al., 2022; Allum et al., 2011).

T Evresi	İnvazyon Düzeyi	İlgili Özofagus Duvar Katmanı	Klinik Önemi
Tis	İn situ	Epitel	Endoskopik tedavi yeterli
T1a	Mukozaya sınırlı	Epitel + lamina propria ± muskularis mukoza	Endoskopik rezeksiyon uygun
T1b	Submukozal invazyon	Submukoza	Lenf nodu riski ↑, cerrahi önerilir
T2	Muskularis propria	Kas tabakası	Cerrahi ± neoadjuvan tedavi
T3	Adventisyaya kadar	Adventisya	Neoadjuvan KRT + cerrahi
T4a	Komşu rezeke edilebilir organlar	Plevra, diyafram	perikard, Potansiyel kütatif cerrahi
T4b	İrrezektabl invazyon	Aorta, vertebra, trakea	Palyatif tedavi

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, özofagus kanserinde kütatif potansiyeli olan temel tedavi yöntemidir ve genellikle erken ve lokal ileri evre hastalarda uygulanır. T1a evresindeki yüzeysel tümörlerde endoskopik tedavi yeterli olabilirken, submukozal invazyonun (T1b) varlığında lenf nodu metastazı riski arttığından cerrahi rezeksiyon önerilmektedir (Shah et al., 2020).

Özofajektomi, tümörün lokalizasyonuna ve cerrahın deneyimine bağlı olarak farklı tekniklerle gerçekleştirilebilir. Ivor Lewis özofajektomisi, abdominal ve torasik iki aşamalı yaklaşım ile intratorasik anastomozu içerir ve özellikle distal özofagus tümörlerinde yaygın olarak tercih edilir. McKeown (üç aşamalı)

özofajektomi ise servikal anastomoz içerir ve proksimal yerleşimli tümörlerde avantaj sağlayabilir (Cools-Lartigue & Ferri, 2016).

Transhiatal özofajektomi, torakotomi gerektirmemesi nedeniyle daha düşük pulmoner morbidite sunmakla birlikte, lenf nodu diseksiyonunun sınırlı olması nedeniyle onkolojik açıdan seçilmiş olgularda tercih edilmektedir. Cerrahi teknik seçimi; tümörün yerleşimi, evresi, hastanın performans durumu ve merkez deneyimi doğrultusunda bireyselleştirilmelidir (Allum et al., 2011).

Minimal invaziv özofajektomi (MIE), laparoskopik ve/veya torakoskopik yaklaşımlar kullanılarak gerçekleştirilen modern bir cerrahi yöntemdir. Deneyimli merkezlerde uygulandığında açık cerrahiye benzer onkolojik sonuçlar sağlarken, daha az kan kaybı, daha kısa hastanede kalış süresi ve daha düşük pulmoner komplikasyon oranları ile ilişkilidir (Cools-Lartigue & Ferri, 2016).

Lokal ileri evre hastalıkta cerrahi genellikle neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası planlanır. CROSS protokolü uygulanan hastalarda, tedavi tamamlandıktan sonra 6–12 hafta içinde cerrahi girişim önerilmektedir. Neoadjuvan tedavi, R0 rezeksiyon oranlarını artırmakta ve uzun dönem sağkalımı iyileştirmektedir (van Hagen et al., 2012).

Cerrahi sonrası komplikasyonlar arasında anastomoz kaçağı, pulmoner komplikasyonlar, rekürren laringeal sinir hasarı ve lenfatik sızıntı yer alır. Bu komplikasyonların erken tanı ve uygun yönetimi, postoperatif mortalite ve morbiditenin azaltılmasında kritik öneme sahiptir.

Onkolojik Tedaviler

Özofagus kanserinde onkolojik tedavi stratejileri; hastalığın evresi, histolojik alt tipi, hastanın performans durumu ve biyolojik belirteçlere göre belirlenir. Lokal ileri evre hastalıkta multimodal

yaklaşım standarttır ve cerrahi ile sistemik tedavilerin kombinasyonunu içerir (Ajani et al., 2022).

Neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT), özellikle skuamöz hücreli karsinomda (SCC) belirgin sağkalım avantajı sağlamaktadır. Haftalık karboplatin ve paklitaksel ile birlikte 41,4 Gy radyoterapi içeren CROSS protokolü, rezektabl lokal ileri özofagus ve gastroözofageal bileşke tümörlerinde standart tedavi yaklaşımlarından biri hâline gelmiştir. Bu protokol, patolojik tam yanıt oranlarını ve R0 rezeksiyon olasılığını anlamlı biçimde artırmıştır (van Hagen et al., 2012; Shah et al., 2020).

Adenokarsinom olgularında perioperatif kemoterapi ön plana çıkmaktadır. FLOT rejimi (5-florourasil, lökoverin, oksaliptatin ve doketaksel), önceki MAGIC protokolüne kıyasla daha iyi sağkalım sonuçları sunmuş ve distal özofagus ile gastroözofageal bileşke adenokarsinomlarında yaygın kabul görmüştür (Shah et al., 2020).

Metastatik hastalıkta tedavi palyatif amaç taşır ve sistemik kemoterapi temel yaklaşımı oluşturur. Platin bazlı rejimler, floropirimidinler, taksanlar ve irinotekan sıklıkla kullanılan ajanlardır. HER2 pozitif adenokarsinomlarda trastuzumabın kemoterapiye eklenmesi sağkalımı uzatmaktadır (Ajani et al., 2022).

Son yıllarda immünoterapinin tedavi algoritmalarına girmesi, özellikle SCC alt tipinde önemli bir ilerleme sağlamıştır. PD-1/PD-L1 inhibitörlerinin kemoterapi ile kombinasyonu, metastatik ve lokal ileri hastalıkta yanıt oranlarını ve sağkalımı artırmıştır (Sun et al., 2022).

Radyoterapi, neoadjuvan tedavinin yanı sıra palyatif amaçla disfaji kontrolünde de etkin bir yöntemdir. Modern radyoterapi teknikleri (IMRT, VMAT), hedef hacimlerin daha iyi korunmasını sağlarken çevre dokulardaki toksisiteyi azaltmaktadır (Shah et al., 2020).

Radyoterapi, hem neoadjuvan tedavide hem de palyatif amaçla disfaji kontrolünde kullanılır. Modern teknikler (IMRT, VMAT) ile toksisite azaltılmakta ve hedef hacimlerine daha yüksek doğrulukla ulaşılabilmektedir.

Endoskopik Tedaviler

Endoskopik tedavi, erken evre özofagus kanserlerinin ve displazi ile seyreden Barrett özofagusunun yönetiminde önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle mukozaya sınırlı (T1a) lezyonlarda, uygun hasta seçimi ile küratif sonuçlar elde edilebilmektedir (Yamamoto & Oyama, 2013).

Endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR), sınırlı ve nodüler lezyonların çıkarılmasında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. EMR, hem tanısal hem de terapötik avantaj sunar; çıkarılan dokunun histopatolojik değerlendirilmesine olanak tanınması, kesin evreleme açısından önemlidir (Yamamoto & Oyama, 2013).

Endoskopik submukozal diseksiyon (ESD), daha geniş veya düz lezyonlarda en-blok rezeksiyon sağlayarak lokal nüks riskini azaltır. Teknik olarak daha zor olmakla birlikte, onkolojik açıdan EMR'ye üstün sonuçlar sunar ve özellikle erken adenokarsinom ile yüksek dereceli displazilerde tercih edilir (Yamamoto & Oyama, 2013).

Barrett özofagusunda rezeksiyon sonrası kalan displazik mukozanın eradikasyonu için radyofrekans ablasyonu (RFA) yaygın olarak kullanılmaktadır. RFA, yüksek oranda tam mukozal iyileşme sağlamakta ve adenokarsinoma progresyon riskini anlamlı ölçüde azaltmaktadır (Smyth et al., 2017).

Endoskopik tedaviler, lenfovasküler invazyon, submukozal derin invazyon veya kötü diferansiyasyon varlığında yeterli değildir. Bu durumlarda cerrahi tedavi ön plana çıkar. Bu nedenle endoskopik tedavi kararı, endoskopik ultrasonografi ile invazyon derinliğinin dikkatli değerlendirilmesine dayanmalıdır (Ajani et al., 2022).

İmmünoterapinin yan etki profili, klasik kemoterapiden farklıdır ve immün ilişkili advers olaylarla karakterizedir. En sık bildirilen yan etkiler arasında tiroid fonksiyon bozuklukları, kolit, hepatit, pnömonit ve dermatolojik reaksiyonlar yer alır. Bu yan etkilerin erken tanınması ve uygun immünsüpresif tedavi ile yönetimi, tedavinin güvenli uygulanması açısından kritik öneme sahiptir (Sun et al., 2022).

İmmünoterapi

İmmünoterapi, özellikle ileri evre özofagus kanserlerinin tedavisinde son yıllarda önemli bir paradigma değişimi yaratmıştır. Programlanmış hücre ölümü reseptörü-1 (PD-1) ve programlanmış hücre ölümü ligand-1 (PD-L1) eksenini, tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışında temel mekanizmalardan biridir. Bu yolların bloke edilmesi, antitümör T-hücre yanıtını güçlendirerek tümör kontrolünü artırmaktadır (Sun et al., 2022).

PD-1 inhibitörleri olan pembrolizumab ve nivolumab, hem skuamöz hücreli karsinom (SCC) hem de adenokarsinom (AC) alt tiplerinde etkinlik göstermiştir. Klinik çalışmalarda, özellikle PD-L1 ekspresyonu yüksek olan hastalarda (kombine pozitif skor [CPS] ≥ 10) daha yüksek yanıt oranları ve sağkalım avantajı bildirilmiştir (Ajani et al., 2022).

KEYNOTE çalışmaları, metastatik veya lokal ileri evre özofagus ve gastroözofageal bileşke kanserlerinde pembrolizumabın kemoterapiye eklenmesinin sağkalımı uzattığını göstermiştir. Bu etki, SCC alt tipinde daha belirgin olmakla birlikte, seçilmiş AC olgularında da klinik olarak anlamlı bulunmuştur (Sun et al., 2022).

CheckMate-577 çalışması ise adjuvan tedavi alanında önemli bir dönüm noktası olmuştur. Neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi rezeksiyon uygulanan ve patolojik tam yanıt elde edemeyen hastalarda, adjuvan nivolumab tedavisinin hastalıksız sağkalımı

anlamlı biçimde artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda nivolumab, lokal ileri evre hastalıkta adjuvan tedavi standardı hâline gelmiştir (Ajani et al., 2022).

Prognoz

Özofagus kanseri, genel olarak kötü prognoza sahip maligniteler arasında yer almaktadır. Tanı anında hastaların büyük çoğunluğunun lokal ileri veya metastatik evrede olması, beş yıllık sağkalım oranlarının düşük seyretmesine neden olmaktadır. Tüm evreler birlikte değerlendirildiğinde beş yıllık sağkalım oranları yaklaşık %15–25 arasındadır (Smyth et al., 2017).

Erken evrede tanı alan hastalarda prognoz belirgin biçimde daha iyidir. Mukozaya sınırlı (T1a) tümörlerde endoskopik tedavi ile kür oranları %80'in üzerine çıkabilmektedir. Submukozal invazyonun bulunduğu T1b ve T2 evrelerinde cerrahi rezeksiyon sonrası beş yıllık sağkalım oranları %40–60 arasında bildirilmektedir (Shah et al., 2020).

Lokal ileri evre (T3–T4a) hastalıkta neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi uygulanan olgularda sağkalım belirgin biçimde artmıştır. CROSS protokolü ile tedavi edilen hastalarda R0 rezeksiyon oranları yükselmiş ve uzun dönem sağkalım sonuçları iyileşmiştir (van Hagen et al., 2012).

Metastatik hastalıkta prognoz genellikle sınırlıdır ve ortalama sağkalım süresi 8–12 ay arasında değişmektedir. Bununla birlikte immünoterapi ve hedefe yönelik tedavilerin kullanıma girmesiyle, özellikle SCC alt tipinde bazı hasta gruplarında sağkalım süresinde anlamlı uzamalar sağlanmıştır (Sun et al., 2022).

Prognozu etkileyen başlıca faktörler; tümör evresi, lenf nodu metastazı sayısı, histolojik alt tip, cerrahi sınır durumu (R0 vs. R1/R2) ve tedaviye verilen yanıttır. Ayrıca hastanın performans

durumu ve eşlik eden komorbiditeler de sağkalımı doğrudan etkilemektedir (Ajani et al., 2022).

İmmünoterapi, özellikle ileri evre özofagus kanserlerinin tedavisinde son yıllarda önemli bir paradigma değişimi yaratmıştır. Programlanmış hücre ölümü reseptörü-1 (PD-1) ve ligand-1 (PD-L1) yolu, tümör hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçışında temel mekanizmalardan biri olarak tanımlanmıştır. Bu yolun bloke edilmesi, sitotoksik T-hücre yanıtını güçlendirerek antitümör etkinlik sağlar (Sun et al., 2022).

Pembrolizumab ve nivolumab, hem skuamöz hücreli karsinom (SCC) hem de adenokarsinom (AC) olgularında etkinliği gösterilmiş PD-1 inhibitörleridir. Özellikle PD-L1 ekspresyonu yüksek olan hastalarda (CPS $\geq$ 10) yanıt oranları ve sağkalım avantajı daha belirgindir (Ajani et al., 2022).

Neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası rezeksiyon uygulanan ve patolojik tam yanıt elde edilemeyen hastalarda CheckMate-577 çalışması ile adjuvan nivolumab tedavisi yeni bir standart oluşturmuştur. Bu çalışmada nivolumab, hastalıksız sağkalımı anlamlı ölçüde artırmıştır (Shah et al., 2020).

Metastatik hastalıkta immünoterapi, tek başına veya kemoterapi ile kombinasyon halinde uygulanabilmektedir. Özellikle SCC alt tipinde kemoterapi-immünoterapi kombinasyonları, klasik kemoterapiye kıyasla daha iyi sağkalım sonuçları sunmaktadır (Sun et al., 2022).

İmmünoterapinin yan etki profili, klasik sitotoksik ajanlardan farklıdır. İmmün ilişkili advers olaylar arasında tiroid disfonksiyonu, kolit, hepatit, pnömonit ve dermatolojik reaksiyonlar yer alır. Bu yan etkilerin erken tanınması ve uygun immünsüpresif tedavi ile yönetimi tedavinin güvenliği açısından kritik öneme sahiptir (Ajani et al., 2022).

Sonuç

Özofagus kanseri, agresif biyolojik davranışı, erken metastaz eğilimi ve geç belirti vermesi nedeniyle dünya genelinde mortalitesi yüksek malignitelerden biridir. Skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom, farklı etiyolojik ve biyolojik özellikler göstermelerine rağmen kronik inflamasyon, genetik instabilite ve immün kaçış mekanizmaları gibi ortak patofizyolojik süreçler üzerinden gelişmektedir (Smyth et al., 2017).

Tanısal yaklaşımın doğru ve multidisipliner biçimde planlanması, evrelemenin doğruluğunu artırmakta ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kilit rol oynamaktadır. Endoskopi, EUS, BT ve PET-BT gibi yöntemlerin birlikte kullanılması, hem lokal hem de sistemik hastalık yayılımının değerlendirilmesini sağlar (Ajani et al., 2022).

Tedavi alanında son yıllarda kaydedilen gelişmeler, özofagus kanserinin yönetiminde önemli ilerlemeler sağlamıştır. Neoadjuvan kemoradyoterapi, perioperatif kemoterapi, minimal invaziv cerrahi teknikleri ve adjuvan immünoterapi uygulamaları, sağkalımı anlamlı ölçüde artırmıştır. Erken evre hastalıkta endoskopik tedaviler, organ koruyucu ve düşük morbiditeli seçenekler sunmaktadır (Shah et al., 2020).

Tüm bu gelişmelere rağmen özofagus kanseri hâlen önemli bir klinik sorun olmaya devam etmektedir. Gelecekte erken tanı stratejileri, moleküler sınıflandırmalar ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının yaygınlaşması, hasta sonuçlarının daha da iyileştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

Abnet, C. C., Arnold, M., & Wei, W. Q. (2018). Epidemiology of esophageal squamous cell carcinoma. *Gastroenterology*, 154(2), 360–373.

Ajani, J. A., D’Amico, T. A., Bentrem, D. J., Chao, J., Corvera, C., Das, P., ... Yoon, H. H. (2022). Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 20(5), 403–436.

Allum, W. H., Blazeby, J. M., Griffin, S. M., Cunningham, D., Jankowski, J. A., & Wong, R. (2011). Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*, 60(11), 1449–1472.

Arnold, M., Soerjomataram, I., Ferlay, J., Forman, D., & Bray, F. (2020). Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *International Journal of Cancer*, 146(9), 2205–2217.

Cools-Lartigue, J., & Ferri, L. E. (2016). Esophagectomy for esophageal cancer: A review. *Journal of Thoracic Disease*, 8(Suppl 3), S287–S295.

Shah, M. A., Kennedy, E. B., Catenacci, D. V. T., Devaud, N., El-Rayes, B. F., Kelsey, C. R., ... Ajani, J. A. (2020). Treatment of localized esophageal carcinoma: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 38(23), 2677–2694.

Smyth, E. C., Lagergren, J., Fitzgerald, R. C., Lordick, F., Shah, M. A., Lagergren, P., & Cunningham, D. (2017). Oesophageal cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17048.

Sun, F., Huang, C., Chen, X., & Li, S. (2022). Advances in immunotherapy for esophageal cancer. *Cancer Letters*, 543, 215761.

van Hagen, P., Hulshof, M. C. C. M., van Lanschot, J. J. B., Steyerberg, E. W., van Berge Henegouwen, M. I., Wijnhoven, B. P. L., ... Richel, D. J. (2012). Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(22), 2074–2084.

Yamamoto, H., & Oyama, T. (2013). Endoscopic submucosal dissection for esophageal neoplasia. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 5(3), 120–128.

