

ÖZOFAGUS KANSERİNDE ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

ETIOLOGY AND RISK FACTORS FOR ESOPHAGEAL CARCINOMA

Şule Karadayı, Alper Fındıkçioğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

e-mail: sulekaradayi73@yahoo.com

doi:10.5152/tcb.2013.02

Özet

Özofagus kanserleri, dünyada en sık görülen 8. kanser türüdür ve hücre tipine göre dünyadaki dağılımı ve risk faktörleri değişmektedir. Özofagusun yassı hücreli kanseri daha çok beslenme yetersizliklerine bağlı gelişmektedir ve bu nedenle az gelişmiş bazı bölgelerde endemiktir. Beslenme dışında alkol, tütün, akalazya, kostik hasar, genetik faktörler ve Human papilloma virüs diğer risk faktörlerindedir. Adeno kanserin insidansı son 30 yılda artış göstermiştir. Barret metaplazisi, erkek cinsiyet ve obezite önemli risk faktörlerindedir.

Anahtar kelimeler: Özofagus kanseri, etiyojoloji, risk faktörleri

Abstract

Esophageal cancer is the eighth most common type of cancer in the world. According to the cell type, distribution in the world and risk factors are varies. Esophageal squamous cell cancer is often due to poor nutrition so it is endemic in the poorest regions in the world. The others risk factors are alcohol, tobacco, achalasia, caustic injury, genetic factors and human papilloma virus. During the last 30 years, esophageal adenocancer incidence has increased. The main risk factors are Barrett metaplasia, male gender and obesity.

Key words: Esophagus cancer, etiology, risk factors

GİRİŞ

Özofagus kanserleri, dünyada en sık görülen 8. kanser türüdür ve tüm kanserler içinde mortalitede 6. sıradadır (1,2). Özofagusun yassı hücreli kanseri genellikle gelişmekte olan ülkelerde görülürken, adenokarsinomu ise gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir (1). Yassı hücreli karsinom Çin, Kazakistan, Özbekistan, Türkmenistan, Afganistan, Kuzeydoğu İran, Hindistan ve Latin Amerika'nın bazı bölgelerinde endemiktir (3). Ülkemizde ise en sık Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde görülmektedir (4). Erkeklerde kadınlara oranla 2-5 kat daha sık görülür. Ancak Çin ve İran gibi bazı yüksek riskli bölgelerde kadın-erkek oranı eşitlenmektedir. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar ve 70 yaşında pik yapar. Hastaların %80'i 50 yaş üzerindedir. Irklara göre dağılımına bakıldığında siyah ırkta yassı hücreli karsinom, beyaz ırkta ise adenokarsinom daha yaygındır (1).

YASSI HÜCRELİ KANSER İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Beslenme: Taze meyve ve sebzelerin yetersiz tüketilmesi, A, C ve E vitaminleri, riboflavin, çinko, selen-

yum ve molibden alımının azlığı, özofagusun yassı hücreli kanseri için risk faktörüdür (3,5). Bu vitamin ve minerallerden yetersiz beslenen bölgelerde özofagus yassı hücreli kanserinin endemik olduğu bilinmektedir. Taze meyveler (özellikle C vitamininden zengin narenciye grubunun), sebzelere göre özofagus kanserine karşı daha koruyucudur. Beslenme yetersizlikleri eksojen karsinojenlere duyarlılığı artırmaktadır (1,3). Uruguay'dan De Stefani ve ark.'ları (6), et ile beslenme ve özofagus yassı hücreli kanseri ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, kırmızı et ile fazla beslenmenin riski artırdığını, buna karşılık beyaz et, kümes hayvanları, balık ve karaciğer ile beslenmenin bu kansere karşı koruyucu etkisi olduğunu göstermişlerdir.

Çevresel Karsinojenler: Son zamanlarda özofagus kanser gelişimi için en güçlü risk faktörlerden biri olduğuna inanılan nitratlar ve nitritler, vücutta karsinojenik N-nitrozaminlere dönüşürler. Günümüze kadar 20'den fazla çeşit nitrozaminin hayvanlarda özofagus kanserini indüklediği gösterilmiştir (1,3). Albino ratlarda yapılan bir çalışmada küçük dozlarda bile özofagus kanserini tetikleyebildikleri gösterilmiştir (7). Tuzlanmış sebze ve konserve balıkta N-nitro bileşimleri ve öncü-

leri yaygın olarak bulunmaktadır (1). Bitkilerin yetiştiği toprakta molibdenin düşük seviyede bulunması, bitkilerde yüksek nitrat ve nitrit seviyelerine neden olmaktadır. Bunun nedeni, molibdenin bitki enzimi nitrat redüktazın kofaktörü olarak fonksiyon göstermesidir. Öte yandan narenciye meyveleri ve vitamin C, endojen nitrozasyonu inhibe edebilmekte ve özofagus yassı hücreli kanser riskini düşürmektedir (3).

Alkol ve Tütün: Çeşitli çalışmalarda özellikle batı ülkelerinde alkol ve tütün kullanımı ile özofagus kanseri gelişim riskinin arttığı gösterilmiştir. Sigara içmeyen ve alkol kullanmayan iyi beslenmiş kuzey Amerikalı ve Avrupalı erkekler arasında özofagus yassı hücreli kanserine hemen hemen hiç rastlanmamaktadır. Tütün kullanımında risk, günde içilen sigara sayısı, sigara içme süresi ve katran miktarı ile ilişkili olarak artmaktadır. Sigarayı bırakanlarda risk azalmakta ve bıraktıktan 10 yıl sonra risk başlangıç seviyesine dönmektedir (3). Alkol ve sigara kullanımının özofagus kanseri gelişiminde sinerjik etkileri olduğu bilinmektedir (1,3). Alkol ve sigarayı birlikte kullananlarda risk, tek başına alkol kullanan yada tek başına sigara tüketen birine göre 100 kat daha fazladır (1). Kuzey İnan bölgesinde yapılan bir çalışmada, afyon kullanımının özofagus yassı hücreli kanser riskini artırdığı gösterilmiştir (8). Alkol major faktör olmakla birlikte sigara, alkolün karsinojenitesini artırmaktadır (1). Vioque ve ark.'ları (9), özofagus kanseri gelişiminde sert likörlerin şaraba göre daha riskli olduklarını, siyah tip tütün içeren sigaranın da sarı olana göre daha tehlikeli olduğunu bildirmişlerdir. Ancak özofagus yassı hücreli kanserinin endemik olduğu bölgelerde alkol kullanımı ile özofagus yassı hücreli kanseri gelişim riski arasında belirgin bir ilişki bulunmayabilir (1). Nitekim Tran ve ark.'larının (10) 1958 vakalık prospektif çalışmalarında Çin'de alkol kullanımı ile yassı hücreli kanser arasında ilişki bulunmuşlardır. Sigara içimi ve alkol kullanımı özofagus kanserinde şu mekanizmalarla yüksek risk taşıyor olabilirler: 1) Tütün; polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nitrozaminler ve aromatik aminler gibi yüksek miktarda kimyasal karsinojenler içerir. 2) Tütünün karsinomayı indükleyen aldehytler, fenoller ve bunların türevleri gibi içerikleri vardır. 3) Etanol oldukça aktif bir çözücüdür, özellikle yağda eriyen bileşimleri çözer. Böylece tütün içindeki tehlikeli materyaller özofagus epiteline kolaylıkla invaze olabilirler. 4) Etanol, hücrel metabolik aktiviteyi ve detoksifikasyon fonksiyonlarını inhibe edebilir. 5) Etanol hücrel oksidasyonu tetikler, böylece DNA hasarını artırır. Şarapta bazı antioksidanların bulunması ancak likörde bulunmaması Jesus'un çalışmasını açıklamaktadır (1).

Akalazyza: Akalazyalı hastalarda normal popülasyona göre özofagus kanseri gelişim riski 30 kat yüksek beklenmektedir. Semptomların başlangıcı ile özofagus kanserinin gelişimi arasında geçen ortalama süre 17 yıldır. Diğer popülasyonla karşılaştırıldığında akalazyalı hastalarda özofagus kanseri daha erken yaşlarda görülmektedir. Dilatasyon yada özofajektomi ile tedavi edilen akalazyalı hastalarda da özofagus kanseri gelişme oranı genel popülasyona göre biraz daha fazladır (3).

Kostik Hasar: Koroziv madde alımı öyküsü olan hastalar arasında özofagus kanseri görülme sıklığı genel popülasyona göre 1000 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastalarda en sık yassı hücreli karsinom görülür ve tipik olarak da trakeal bifurkasyon seviyesinde, özofagusun orta 1/3 hizasında görülmektedir. Çoğu olguda özofagus kanseri kostik madde alımından 4 ya da 5 dekad sonra görülür. Bu hastalarda gelişen kronik striktüre tekrarlayan dilatasyonlar yapılır. Ancak özofagusun dilatasyon kapasitesinde bir değişiklik olursa yada disfajinin artışı durumunda kanser gelişiminden şüphelenilmelidir. Skar üzerinde gelişen özofagus kanserinde seyir biraz farklıdır. Lümen daha az genişleyebildiği için, disfaji hastalığın daha erken döneminde başlar ve ayrıca submukozal lenfatiklerin hasarı ve özofagus duvarında yoğun skar dokusunun bulunması lenfatik yayılımı sınırlayabilir (3).

Genetik Faktörler: Özofagus kanserinin moleküler biyolojisi aktif bir araştırma alanıdır. Pekçok araştırma p53 mutasyonları, tümör supresör genleri, DNA onarımı ve sentezi, genomik stabilite ve apoptozis etrafında odaklanmaktadır. İnsana ait pek çok kanser türünde p53 mutasyonları ve alel kayıpları yaygın görülen anomalilerdir (3). Wang ve ark.'ları (11), p53 mutasyonlarını insan özofagus karsinogenezisinin erken dönemlerinde tesbit etmişlerdir ve multifokal özofagus karsinogenezinde özofagusun farklı bölgelerinde bağımsız somatik mutasyonların, esas anahtar mekanizma olduğunu öne sürmüşlerdir. Chaves ve ark.'ları (12) özofagus kanserli hastaların %57'sinde p53 mutasyonu bulmuşlardır. Özofagus kanserinde p53 mutasyonunun sağ kalımı da olumsuz etkilediği gösterilmiştir. El ve ayaklarda hiperkeratozisle karakterize otozomal dominant bir bozukluk olan tilozis, özofageal kanserle ilişkili olduğu en iyi ispatlanmış genetik bozukluktur. Tilozisli hastaların hayatları boyunca %95'inde kanser gelişme riski vardır (3). Haunait ve Lambert özofagus kanserlerini kromozom 17 p üzerinde bir odakla ilişki bulmuşlardır ve sigara içenlerde, CYP2A6 genindeki polimorfizmin, karsinojenik nitrozaminlerin oluşumunda rol oynadığını belirtmişlerdir (13).

Özofagus kanselerinde etken diğer genler epidermal growth faktör reseptör, diğer ilişkili growth faktör reseptörleri, hücre siklus regülatuar proteinleri, transforming growth faktör- β /Smad proteinleri, kromozom 3p, 5q, 9p, 9q, 13q, 17p, 17q ve 18 q kromozomlarındaki alel kayıpları, Rb, cyclin D1 ve c-myc'deki mutasyonlardır (1).

Liu ve ark.'ları (14) bir tümör supresor gen olan EPLIN- α (Epithelial protein lost in neoplasm- α)'nın özofagus kanser dokusunda düşük seviyede eksprese olduğunu ve prognostik önemi bulunduğunu bildirmişlerdir.

Human Papilloma Virüs (HPV): İlk kez 1982 yılında Human Papilloma Virüs (HPV) ve özofagus kanseri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmada HPV, özofagus kanserli dokuda %40 oranında bulunmuştu ve bu oran anogenital kanserlerle benzerdi (1). HPV enfeksiyonunun özofagus kanseri gelişimindeki rolü anogenital kanserler kadar belirgin değilse de Avrupa'da Fransa ve Portekiz'de, Asya (Japonya, Çin, HongKong, Hindistan, Pakistan ve Kore), Güney Afrika, Alaska ve Avustralya'da özofagus yassı hücreli kanserli hastalarda yüksek oranda HPV enfeksiyonu bildirilmiştir (1,5,15). Özofagus yassı hücreli kanserinin patogeneğinde HPV önemli rol oynamaktadır ancak toplam insidans oranının düşük olması (%22) diğer risk faktörleri ile HPV enfeksiyonunun sinerjik etkisi olabileceğini düşündürmektedir (1). Farklı olarak Abdurad ve ark.'ları (16) özofagus yassı hücreli kanserlilerin yalnızca %8.6'sında HPV tesbit etmişlerdir. Dolayısıyla HPV enfeksiyonunun özofagus karsinogenezisindeki gerçek rolü hala ileri çalışmalar gerektirmektedir (1).

Diğer Sebepler: İyonize radyasyona maruz kalma, baş ve boyun kanserleri, Plummer-Vinson sendromu, çölyak hastalığı ve tiroid hastalıkları özofagus skuamöz hücreli kanseri riskini artırmaktadırlar (3). Meme kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda özofagus kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir. *Helikobakter pilori* enfeksiyonu yassı hücreli özofagus kanseri riskini artırırken, adenokanser riskini azaltmaktadır (1). Lundell, özofagus yassı hücreli kanseri ile vücut kitle indeksi arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmiştir (5). Bunların dışında Suudi Arabistan'ın Gassim bölgesinde de petrol gibi yabancı maddelerle kirlenmiş su nedeniyle yüksek özofageal kanser prevalansı bulunmuştur (3).

ÖZOFAGEAL ADENOKARSİNOMA İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Özofagus adenokarsinomu özellikle batı ülkelerinde son 3 dekattan beri artış göstermektedir (1,17).

Bu artış hızları ülkelere göre değişmektedir ve en hızlı artış İngiltere, Avustralya ve ABD'de bildirilmiştir. Irklar arasında da ciddi farklılıklar vardır. Siyahlarla kıyaslandığında beyazlarda insidans daha yüksektir (18). Özofagus adenokarsinomu için en ciddi risk faktörü barret metaplazisidir (1).

Barrett Metaplazisi: Distal özofagusta intestinal metaplazi bulunması Barrett metaplazisi olarak adlandırılmaktadır ve özofagus adenokarsinomu için pre-malign bir lezyondur (18,19). Barrett özofagusu uzun süreli gastroözofageal reflüye bağlı kronik inflamasyon neticesinde gelişir. Alt özofagus sfinkterinin gevşeten ilaçlar reflüyü tetikleyerek barret metaplazisi ve tümör riskini artırmaktadır. Nitrogliserin, antikolinerjikler, beta adrenerjikler, aminofilinler ve benzodiazepinler gibi bir grup ilacın reflüyü tetikleyici ve özofageal adenokarsinom riskini artırma özellikleri bulunduğu bildirilmiştir (18). Cook ve ark.'ları (20) 20 paket/yıldan fazla sigara içimi durumunda Barrett özofagusu riskinin arttığını bildirmişlerdir.

Pek çok özofagus adenokarsinomlu hastada tümör komşuluğunda Barrett epiteli tesbit edilmekle birlikte, adenokanser mutlaka Barrett metaplazisi zemininde gelişmeyebilir (18). 1990'da yapılan bir otopsi çalışmasında Barrett metaplazisi beyaz ırkta 100.000'de 376 olarak bulunmuştur. Bu oran klinik olarak tesbit edilen 100.000'de 80 oranından belirgin derecede yüksektir. Otopsi ve klinik çalışmalar arasındaki bu oran farklılığı, çoğu Barrett metaplazisi olgusunun teşhis edilemediğini düşündürmektedir. Barrett mukozası özofageal adenokarsinom için prekürsor bir lezyondur. Barrett epitelinin uzunluğunun artışı ile kanser riski az oranda artmasına rağmen, Barrett özofagusunun displaziye progresyonuyla risk belirgin derecede artar (3). Bu nedenle yüksek gradeli displazisi olanlarda cerrahi rezeksiyon genellikle önerilmektedir (17). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında Barrett özofagusu olanlarda özofagus adenokarsinomu riski 30-125 kat artar, buna karşılık reflüsü olup Barrett özofagusu olmayanlarda risk sadece 3.1 kat artar (3,17). Erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha sık görülmektedir ve erkeklerde ortalama tanı konma yaşı 62, kadınlarda ise 67'dir. Barrett metaplazili hastaların %7-20'sinde özofageal adenokarsinoma gelişir. Endoskopide kırmızı, kadifemsi alanlar şeklinde görülürler. Geçmişte Barrett mukozası, gastroözofageal bileşkeden 3 cm'den daha fazla uzanan kolumnar epitel olarak tanımlanırdı ve konjenital olduğu düşünülürdü (3). Ancak günümüzde kısa segment Barrett metaplazisinin gastroözofageal bileşkeden yukarı doğru 3 cm'den daha az uzandığı ve özofageal adenokarsinom için bir risk faktörü oldu-

ğu bilinmektedir. Özofagus adenokanserlerinin %35'i kısa segment Barrett metaplazisinden çıkmaktadır. Reflü nedeniyle yapılan endoskopilerin %12-18'inde Barrett epiteli saptanmaktadır. Günümüzde Barrett özofagusunun gelişiminde asit ve safra major rol oynadığı iyi bilinmektedir (3). Özofageal mukoza, çok yüksek konsantrasyonda olmadıkça aside dirençli olmasına rağmen, safra asitleri, pepsin, tripsin, gastrik asit ve lisolesitin içeren miks reflü daha zararlıdır ve esas mukozal hasardan sorumludur. Primer safra asitleri karsinojenik olmamasına rağmen, sekonder safra asitleri pH ve içeriklerine göre potansiyel olarak karsinojendirler. Bir çalışmada Barrett metaplazisi olan hastaların %67'sinde safra içeren duodenogastrik reflü saptanmıştır (3).

Raja ve ark.'larına (17) göre, Barrett özofaguslu hastalarda MX11, hOGG1, p53, MTS1, DCC ve APC gibi tümör supresor genlerin mutasyonları, metaplazi ve displazi ile ciddi bir korelasyon içindedir. Bu nedenle BE'lilerde genetik analiz yapılmasını önermektedirler.

Özofageal adenokarsinomun 4-5 yıllık prelinik fazı olduğu düşünülmektedir, bu da Barrett metaplazisinde izlemin önemli olduğunu göstermektedir. İzlem döneminde kanserler daha erken evrede tesbit edilebilir. Endoskopide Barrett metaplazisi saptanan hastalara antiasit tedavi başlanır ve 1-3 ay içinde tekrar endoskopi yapılır. İkinci endoskopide, 4 kadran biyopsisi 2'şer santim aralıklarla yapılır (3). Eğer biyopsilerde displazi olmayan Barrett metaplazisi saptanırsa her 3 yılda bir endoskopi tekrarı planlanmalıdır. Eğer iki farklı yerden alınan biyopside düşük gradeli displazi çıkarsa endoskopi yılda 1 kez planlanmalıdır. İzlemden biyopsilerde displazi görülmeye devam ederse, her 6 ayda bir takiple antireflü tedavi prosedürü önerilmektedir. Eğer lezyon inatçı bir şekilde devam ederse, mukozal ablasyonun düşünülmelidir (3). Yüksek gradeli displazide hastalar yoğun bir izlem programına alınmalı ve özofajektomiye aday olabilirler. Bu hastalarda her 3 ayda bir 4 kadran biyopsi 2 cm yerine 1 cm olarak tekrarlanmalıdır. Cerrahi için iyi aday olan hastalarda özofajektomi bir seçenek olabilir. Uzun dönem sonuçları henüz elde edilmemiş olmasına rağmen mukozal ablasyon diğer bir seçenektir (3). Schneider ve ark.'ları (21), p 53 mutasyonu olan Barrett özofaguslularda invaziv kanser gelişim riskinin daha yüksek olduğunu, bu nedenle p53 mutasyonunun invaziv kanser gelişimi için belirteç olarak kullanılması gerektiğini söylemişlerdir.

Barrett metaplazisinin tedavisinde antireflü cerrahi savunular medikal tedavinin altta yatan reflüyü tedavi etmediğini, çünkü asitin tek hasar verici ajan olmadığını iddia etmektedirler. Cerrahi tedavi Barrett metaplazisinin displazi ve kansere dönüşümünü engel-

ler. Büyük çalışmalarda antireflü cerrahinin adenokarsinoma insidansını düşürdüğü gösterilmiştir (3). Ancak bunun aksini bildiren çalışmalar da vardır. Bazı çalışmalar inefektif antireflü cerrahinin özofagusun adenokarsinoma riskini artırdığını göstermiştir (18).

Cinsiyet: Batı toplumlarında özofagus adenokarsinomu erkeklerde 6-8 kat daha sık görülmektedir. Bu da kadınlarda östrojen hormonunun koruyucu etkisine bağlanmaktadır (18).

Vücut Kütlesi: Son zamanlarda yapılan birkaç büyük çalışmada vücut kitle indeksi arttıkça özofagus adenokarsinomu riskinin de arttığı bildirilmiştir. Bu durumu açıklamak için en muhtemel hipotez, obezitenin reflü riskini artırma yoluyla etki etmesidir (1,3,5,18). Bir İsveç çalışmasında obez olan grupta özofageal adenokarsinoma riski norma olanlara göre 7.6 kat daha fazla bulunmuştur (3). Yalnızca fazla kilo değil, normalden düşük ağırlık da risk faktörüdür (18).

Epidemiyolojik çalışmalar, obezitenin pek çok kanser çeşidi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. IGF-1, obezite ile ilişkili kanserlerde önemli bir mediyatördür. Rezeksiyon yapılan özofagus adenokanserli obez hastaların dokularında IGF-1 reseptör ekspresyonu, normal kilodakilere göre yüksek bulunmuştur. Sağkalım süresini, IGF-1R ekspresyonu negatif olanlarda pozitif olanlara göre yüksek bulmuşlardır. İnsülin rezistansının kanser riskini IGF-1 aracılığıyla artırdığına inanılmaktadır. İnsülin rezistansı, IGF-1 bağlayan protein seviyesinin düşmesine, dolayısıyla serbest IGF-1'in artmasına sebep olmaktadır. IGF-1'in muhtemel fonksiyonu apoptozise karşı korumak, tümörün invazyon ve metastazına yardım etmektir (22).

Tütün Kullanımı: Tütün kullanımı özofagusun yassı hücreli karsinomu için güçlü ve teyid edilmiş bir risk faktörü iken, özofagus adenokarsinomu için düşük yada orta dereceli bir risk faktörüdür (5,18). Ulusal kanser enstitüsünden yapılan bir araştırmada 30 yıl kadar sigara içip bırakanlarda özofageal adenokarsinom riskinin 2.2 kat arttığı bildirilmiştir (3). Beyaz erkekler arasında tütün kullanımının azalması ile akciğer kanseri insidansı azalmasına karşın özofagusun adenokarsinoma insidansındaki artış, tütün içiminin adenokarsinoma için güçlü bir risk faktörü olmadığını göstermektedir (18).

Beslenme Faktörleri: Özofagus adenokarsinom riskiyle ilişkili olabilecek birkaç diyet faktörü belirlenmiştir (18,19). Doymuş yağ ve kolesterol oranının fazla olduğu yiyecekler özofagus adenokanser riskini artırır-

ken, bitkisel gıdalar (Lifi vitamin C, b-karoten ve folat) riski azaltırlar (18). Fazla miktarda karbonhidrat alımıyla artmış özofagus adenokarsinomu arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (1). Yüksek miktarda kırmızı et tüketimi de risk faktörüdür (3).

Diğer Risk Faktörleri: Diğer risk faktörleri ektopik gastrik mukoza ve özofageal divertikülü bulunması, demir yüklenmesi, alkol kullanımı ve alt özofageal sfinkter basıncını düşüren ilaçların (kalsiyum kanal blokerleri gibi) kullanımıdır (3). Antiasit kullanımı ve helikobakter pilorinin eradikasyonunun özofagus adenokarsinomunu artırdığı yönünde endişeler mevcuttur. *H. pilori* eradikasyonu yapılmış hastalarda eroziv özofajit %26 oranındayken, *H. pilori* enfeksiyonu devam edenlerde %13'tür (3). Özofagusun motor bozukluklarında adenokarsinom riski artmaktadır (19). Lord ve ark.'ları (23), özofageal ve gastroözofageal junction adenokarsinomlarında VEGF ve bFGF mRNA ekspresyonunun arttığını bildirmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Mao WM, Zheng WH, Ling ZQ. Epidemiologic risk factors for esophageal cancer development. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:2461-6.
- Matejic M, Li D, Prescott NJ, et al. Association of a deletion of GSTT2B with an altered risk of oesophageal squamous cell carcinoma in a South African population: a case-control study. *PLoS One* 2011;6:29366. [\[CrossRef\]](#)
- Huang J, Bashir M, lanettoni MD. Carcinoma Of The Esophagus. *General Thoracic Surgery*. Eds.: Shields TW, Lo Cicero III J, Reed CE, Feins RH in. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009. 7 Th Edition, p.1984-2016.
- Tuncer İ, Uygan İ, Kösem M, ve ark. Van ve Çevresinde Görülen Üst Gastrointestinal Sistem Kanselerinin Demografik ve Histopatolojik Özellikleri. *Van Tıp Derg* 2001;8:10-3.
- Lundell LR. Etiology And Risk Factors For Esophageal Carcinoma. *Dig Dis* 2010;28:641-4. [\[CrossRef\]](#)
- De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, et al. Meat consumption, cooking methods, mutagens, and risk of squamous cell carcinoma of the esophagus: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 2012;64:294-9. [\[CrossRef\]](#)
- Morita M, Kumashiro R, Kubo N, et al. Alcohol drinking, cigarette smoking, and the development of squamous cell carcinoma of the esophagus: epidemiology, clinical findings, and prevention. *Int J Clin Oncol* 2010;15:126-34. [\[CrossRef\]](#)
- Ghadirian P, Stein GF, Gorodetzky C, et al. Oesophageal cancer studies in the Caspian littoral of Iran: some residual results, including opium use as a risk factor. *Int J Cancer* 1985;35:593-7. [\[CrossRef\]](#)
- Vioque J, Barber X, Bolumar F, et al. Esophageal cancer risk by type of alcohol drinking and smoking: a case-control study in Spain. *BMC Cancer* 2008;8:221. [\[CrossRef\]](#)
- Tran GD, Sun XD, Abnet CC. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China. *Int J Cancer* 2005;113:456-63. [\[CrossRef\]](#)
- Wang LD, Zhou Q, Hong JY, et al. p53 protein accumulation and gene mutations in multifocal esophageal precancerous lesions from symptom free subjects in a high incidence area for esophageal carcinoma in Henan, China. *Cancer* 1996;77:1244-9. [\[CrossRef\]](#)
- Chaves P, Pereira AD, Pinto A, et al. p53 protein immunorexpression in esophageal squamous cell carcinoma and adjacent epithelium. *J Surg Oncol* 1997;65:3-9. [\[CrossRef\]](#)
- Lambert R, Hainaut P. Esophageal cancer II: The precursors. *Endoscopy* 2007;39:659-64. [\[CrossRef\]](#)
- Liu Y, Sanders AJ, Zhang L, Jiang WG. EPLIN- α expression in human oesophageal cancer and its impact on cellular aggressiveness and clinical outcome. *Anticancer Res* 2012;32:1283-9.
- Gupta N, Barwad A, Rajwanshi A, Kochhar R. Prevalence of human papilloma virus in esophageal carcinomas: a polymerase chain reaction-based study. *Acta Cytol* 2012;56:80-4. [\[CrossRef\]](#)
- Abdirad A, Eram N, Behzadi AH, et al. Human papillomavirus detected in esophageal squamous cell carcinoma in Iran. *Eur J Intern Med* 2012;23:59-62. [\[CrossRef\]](#)
- Raja S, Finkelstein SD, Baksh FK, et al. Corelation Between Dysplasia And Mutations Of Six Tumor Suppressor Gene's In Barret Esophagus. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1130-5. [\[CrossRef\]](#)
- Lagergren J. Etiology and risk factors for oesophageal adenocarcinoma: possibilities for chemoprophylaxis? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:803-12. [\[CrossRef\]](#)
- Heath EI, Limburg PJ, Hawk ET, Forastiere AA. Adenocarcinoma of the esophagus: risk factors and prevention. *Oncology* 2000;14:517-4.
- Cook MB, Shaheen NJ, Anderson LA, et al. Cigarette smoking increases risk of Barrett's esophagus: an analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Gastroenterology* 2012;142:744-53. [\[CrossRef\]](#)
- Schneider PM, Casson AG, Levin B, et al. Mutations of p53 in Barrett's esophagus and Barrett's cancer: a prospective study of ninety-eight cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:323-31. [\[CrossRef\]](#)
- Donohoe CL, Doyle SL, Mc Garrigle S, et al. Role of the insulin-like growth factor 1 axis and visceral adiposity in oesophageal adenocarcinoma. *BJS* 2012;99:387-96. [\[CrossRef\]](#)
- Lord RGV, Park JM, Wickramasinghe K, et al. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor expression in esophageal adenocarcinoma and Barrett esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:246-53. [\[CrossRef\]](#)