

# ÖZOFAGUS KANSERİNDE ENDOSKOPIK TEKNİKLER VE ENDOSKOPIK ULTRASONOGRAFİNİN ROLÜ

## THE ROLE OF ENDOSCOPIC TECHNIQUES AND ENDOSCOPIC ULTRASONOGRAPHY IN THE ESOPHAGEAL CANCER

**Mehmet Bektaş**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**e-posta:** mbektas@medicine.ankara.edu.tr

doi:10.5152/tcb.2013.05

### Özet

Özofagus malignitelerine üst endoskopi ve mukozal biyopsiler ile tanı konur. Ancak, bu teknikler erken özofagus kanseri tanısı için yeterli değildir. Kromoendoskopi, dar görüntüleme, konfokal mikroskopi, spektroskopi, büyütme endoskopi ve endositoskopi erken evre kanserleri tespit etmek için geliştirilmiştir. Endoskopik ultrasonografi (EUS), özofagus duvarının tüm katmanlarının ve çevresindeki lenf nodlarını gösterebilmesi nedeniyle özofagus kanserlerinin evrelemede kilit rol oynar. EUS, BT ve PET/BT'de uzak metastaz olmadığı gösterildikten sonra kullanılır. Özofagus kanseri için EUS ile T evresi ve N evresi için doğruluk oranları sırasıyla %92 ve %77 bulunmuştur. Ek olarak EUS yardımıyla malign görünümdeki lenf nodlarından iğne aspirasyonu yapılır ve bu sayede N evrelemede tanılabilirliği artırır.

**Anahtar kelimeler:** Endoskopi, endoskopik ultrasonografi, özofagus kanseri

### Abstract

Malignancies of the esophagus are diagnosed by upper endoscopy and mucosal biopsies. However, These techniques are not adequate for diagnosis of early esophageal cancer. Chromoendoscopy, narrowband imaging, confocal microscopy, magnification endoscopy and endocytoscopy improve the ability to detect early stage carcinoma. Endoscopic ultrasonography (EUS) has a pivotal role in cancer staging in the esophagus because of its ability to image both the layers of the esophagus wall and peri-esophageal lymph nodes and organs. EUS should be used after CT and positron emission tomography (PET) scanning have shown no distant metastatic disease. The accuracy for the T stage and N stages with EUS for esophageal cancer were found to be 92% and 77% respectively. In addition, EUS fine-needle aspiration can be used to biopsy any malignant-appearing lymph nodes and slightly increases the N-stage accuracy.

**Key words:** Endoscopy, endoscopic ultrasonography, esophageal cancer

### Özofagus kanserlerinin değerlendirilmesinde kullanılan endoskopik yöntemler:

#### A. Endoskopi

1. Standart endoskopi
2. Kromoendoskopi
3. NBI (dar bant) özellikli endoskopi
4. NBI-magnifying (dar bant yüksek çözünürlüklü endoskopi)
5. Endositoskopi

#### B. Endoskopik ultrasonografi

1. Yüksek çözünürlüklü endoskopik ultrasonografi (Miniprob)
2. Standart endoskopik ultrasonografi

### A. ENDOSKOPI

**1. Standart endoskopi:** Günümüzde özofagusun endoskopik olarak değerlendirilmesinde standart video endoskopi sistemleri kullanılmaktadır. Özofagus mukozasındaki düzensizler, erozyonlar, polipler, darlıklar, kanser ve barrett alanları makroskopik olarak değerlendirilir (Resim 1). Bu alanlardan histopatolojik tanı için random biyopsiler alınır. Ancak standart endoskoplar ile lezyonların benign-malign ayrımını yapmak oldukça zordur ve alınan random biyopsilerle doğru tanı koyma oranı düşüktür.

**2. Kromoendoskopi (boya endoskopi):** Standart endoskopi ile özofagusta görülen mukozal düzensizlikler, hiperemik veya ülser alanların farklı boya solüs-



**Resim 1.** Orta özofagusta yassı hücreli kanser endoskopik görünüm

yonları ile boyanarak daha net görülebilir hale gelmesini sağlayan bir yöntemdir. Kromoendoskopi ancak özofagus mukozasında düzensizlik veya ülser benzeri yapılar görüldüğünde kullanılır. Kullanılan boyanın türüne göre boya tutan veya tutmayan alanlardan hedefe yönelik biyopsi alınarak benign-malign ayrımı daha net yapılır. Son yıllarda erken özofagus kanserlerinin endoskopik tedavisi öncesi lezyon sınırlarının belirlenmesinde tercih edilmektedir. Kromoendoskopide kullanılan boyalar vital boyalar veya kontrast ajanlar şeklinde ikiye ayrılır. Lugol solüsyonu, metilen mavisi ve toludin mavisi vital boya grubunda iken; indigocarmine ve asetik asit kontrast ajan grubunda yer alır.

**a. Lugol solüsyonu:** Lugol glukojen içeren normal nonkeratinize yassı epitel tarafından absorbe edilir ve mukoza sarımsı renge boyanır. Glukojenin azaldığı veya ortadan kalktığı inflamasyon, displazi ve erken kanser durumlarında yassı hücreli epitel boya tutmaz (Resim 2) (1). Lugolun kullanım endikasyonları:

- Özofagusun yassı hücreli kanseri için yüksek risk grubundaki hastalarda displazi veya kanser varlığını ortaya koymak.
- Barrett epitelinin uzunluğunu belirlemek.
- Endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR)/endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) gibi endoskopik rezeksiyon işlemleri öncesi lezyon sınırlarını belirlemek
- Yassı hücreli özofagus kanserine sahip olgularda özofagusun diğer alanlarındaki kanser veya displazi odaklarını ortaya koymaktır.

Normal özofagus yassı epiteli %1.5-3'lük lugol solüsyonu ile boyandığında mukoza sarımtırak renkte görülür. Boyama işleminden iki dakika sonra boya tut-



**Resim 2.** Özofagusta 7 cm uzunluğunda flat lezyon. Lugol boyaması sonrası kanserli bölge alan boya tutmuyor

mayan alanlar pembe renge bürünür. Lugol çok yararlı bir yöntem olmakla beraber allerji gibi bazı yan etkileri mevcuttur (2). İşlem sonrası lugol boyası özofagus mukozasından tiyo-sülfid ile uzaklaştırılır.

**b. Metilen mavisi:** 1996 yılından beri barrett özofagus, low grade displazi, high grade displazi ve erken kanser tanısında kullanılmaktadır (3-5). Metilen mavisi yassı hücreli epitelin yerini alan kolumnar epiteldeki intestinal metaplazi alanları tarafından absorbe olur. Bu alanlar boya tutarak koyu renkli görülür ki bu boyanma barrett özofagus için patonomoniktir (Resim 3). Boya tutan alanlardan alınan hedefe yönelik biyopsilerle, boyama yapılmadan alınan random biyopsilere göre doğru tanı koyma oranı yüksektir. Yapılan bazı çalışmalarda metilen mavisinin barrett epitelindeki intestinal metaplazi alanlarını belirlemedeki sensitivitesi %95-98 ve spesifitesi %61-97 rapor edilmiştir (3,4).

**c. İndigo carmine:** Kontrast ajanlar türünden olan indigo carmine barrett özofagus ve ona bağlı gelişen displazi veya adenokanserlerin değerlendirilmesinde kullanılır (6,7). Barrett epiteli üzerinde yer alan pit yapılar üzerinde birikir. Boyama işleminin boya kateteri ile yapılması boyaya bağlı artefaktları önler. Boyama öncesi epitel üzerindeki sekresyonları ortadan kaldırmak için öncesinde N asetil sistein veya simetikon gibi ajanlar kullanılır. Boyama için %0.4'lük konsantrasyon tercih edilir.

**d. Asetik asit:** Barrett özofagus ve ona bağlı gelişen displazi veya kanserin değerlendirilmesinde kullanılır. Özellikle büyütme endoskopi ile yapılan incelemeler sırasında asetik asit tercih edilir. Asetik asit ile mukozal yapılar ve mukozaki değişiklikler mavi-beyaz

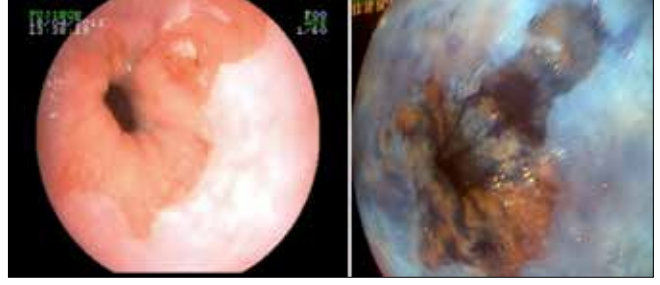
renkte daha net görülür hale gelir. Genellikle %3'lük konsantrasyonu tercih edilir.

**3. NBI (Narrow band imaging: Dar band inceleme)** özellikli endoskopi: 1999 yılında geliştirilmiş bir endoskopik yöntem olup dar bant mavi ışık dalga boyunun hemoglobinin ışığı soğurma özelliğine dayanmaktadır (8). Normalde görünen ışık 400-700 nm dalga boyundadır. Bu sistem boya kullanmadan mukozal yüzeyde kontrast oluşturur. Mavi ışık mukozal alanları değerlendirmede yardımcı iken; kırmızı ışık daha derine penetre olur, submukozayı ve vasküler yapıları incelememize yardımcıdır. NBI ile özofagustaki yüzeyel ince kapillerler kahverengi renkte; derin damarlar ise siyonatik- koyu yeşil görülür. Özofagustaki displastik alanlar ile kanser alanları NBI da kahverengi renkte görülür (Resim 4).

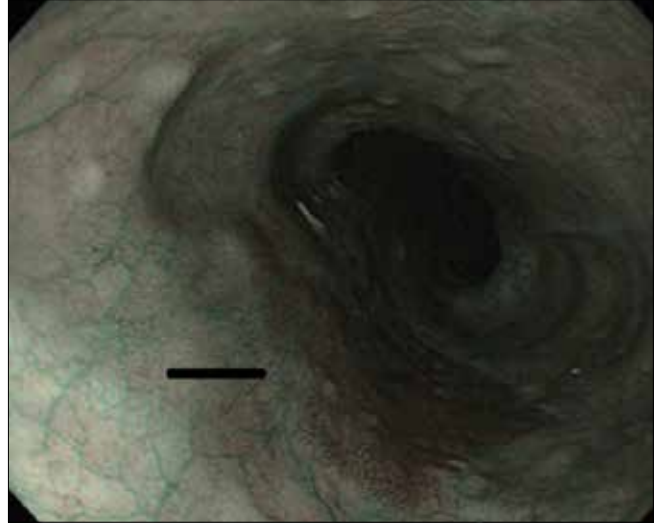
Narrow band imaging özellikli endoskopi sistemleri bugün için dünyanın bir çok yerinde rutin kullanıma girmiştir. Özellikle batı ülkelerinde barrett özofagus prevalansının yüksek olması nedeniyle bu hastaların takibinde kromoendoskopiye tercih edilmektedir (9). Normal barrett epiteli NBI'da sırt sırta vermiş villus benzeri yapılar görülürken; displasik veya kansere alanlarda düzensiz, distorsiyone görünüm mevcuttur.

**4. NBI özellikli magnifying endoskopi (büyütmeli endoskopi):** Büyütmeli endoskoplar standart endoskoplara göre daha yüksek çözünürlüklü olup; bir milyon pikselden fazla yüksek kalitede inceleme sağlayarak lezyonu 80-100 kat büyütürler. Bunlar şekil olarak normal endoskoplara benzer. Normal endoskopik inceleme sırasında özofagus lümeninde her hangi bir lezyon saptanınca büyütmeli butonuna basılır. Büyütme sırasında endoskop mukozaya temas ettirilmez. Bunun için işlem öncesi siyah renkli 2-3 mm'lik distal başlık takılır. Büyütme işlemi öncesi epitel üzerinde mukus içeren yapılar simetikon, asetik asit ve N-asetil sistein ile uzaklaştırılır.

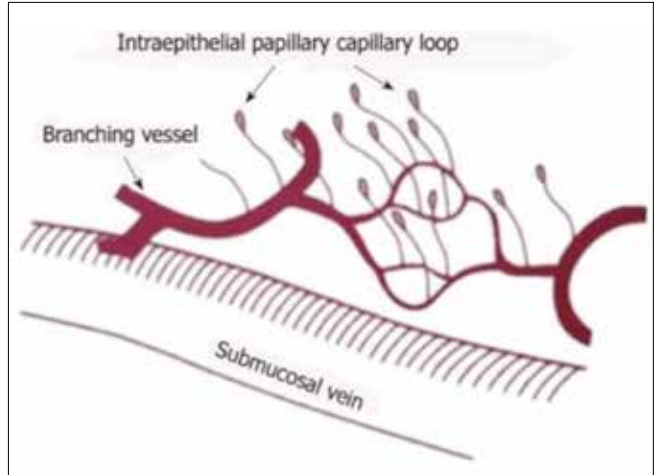
**a. Erken evre yassı hücreli özofagus kanserlerinin NBI özellikli büyütmeli endoskopi ile değerlendirilmesi:** Özofagusta bez yapısı olmadığı için atipik veya kansere alanların NBI özellikli büyütmeli endoskoplar ile değerlendirilmesinde intrapapiller kapiller loop (IPCL)'daki değişiklikler kullanılmaktadır (10). IPCL'lar özofagusun muskularis mukozanın hemen üstünde yer alırlar (Resim 5). Kansere, displazi gibi neoplastik durumlarda da IPCL'de genişleme ve/veya uzama olur. IPCL normal epitelde 10 mikrometre iken; kanser vakalarında 100 mikrometreye kadar büyüyebilir. IPCL sınıflamasının neoplazi tanısını koymada tanısallık oranı %82.9'dır (11,12).



**Resim 3.** Kısa segment barrett özofagus üzerinde nodüler görünüm ve metilen mavisi boyama sonrası boyaya tutan alan. Boyama sonrası alınan biyopsi adenokanser

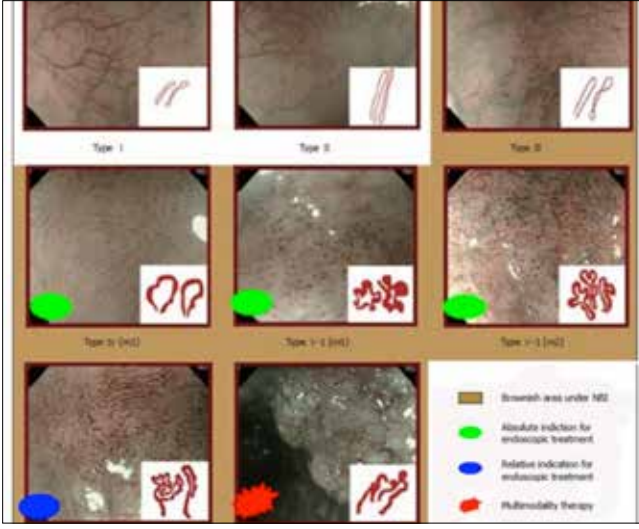


**Resim 4.** Orta özofagusta NBI endoskopide kahverengi alan. Alınan biyopsi sonucu yassı hücreli kanser rapor edildi



**Resim 5.** İntrapapiller kapiller loop

Intrapapiller kapiller loop nasıl değerlendirilir? Normal NBI özellikli endoskoplar ile kanser veya displastik alanlar kahverengi renkte görülür. IPCL deki değişiklikler ise ancak NBI özellikli büyütmeli endoskoplar ile saptanabilir. Bu değişiklikler için özel bir sınıflama yapılmış ve 5 gruba ayrılmıştır (Resim 6) (13).



**Resim 6.** Dr Inoue'nin NBI özellikli büyütmeli endoskopide IPCL sınıflaması (13)

- Tip I (normal): Lugol ile boyamada sonrası normal boya tutan alanlarda görülür (Normal IPCL)
- Tip II (Özofajit): IPCL'de dilatasyon ve/veya uzama mevcuttur (lugol ile boyama sonrası hafif boya tutan alanlarda görülür)
- Tip III (low grade displazi): IPCL'de minimal değişiklik var (lugol boyası ile boyanmayan alanlarda görülür)
- Tip IV (High grade dispazi): IPCL'de iki veya daha fazla değişiklik mevcut (lugol boyası ile boyanmayan alanlarda görülür)
- Tip V (kanser): IPCL'de dilatasyon, tortiyoz görünüm, damarların çapında artış vardır ve her IPCL alanının görünümü bir birinden farklılık gösterir (lugol boyası ile boyanmayan alanlarda görülür) Tip 5'in 4 ayrı alt grup sınıflaması vardır
- Tip V1 ve V2: Intramukozal kanser (M1) ve lamina propria tutulumu (M2) olanlarda görülür
- Tip V3-VN: muskularis mukoza (M3) veya submukozal invazyon (sm1) varlığını gösterir

#### IPCL sonucuna göre hastaya yaklaşım nasıl olmalı?

- IPCL tip1-3: Patoloji sonucu; inflamasyon veya LGD'dir. Bu hastalar genellikle takibe alınır
- IPCLtip IV: Hastaların %50'si LGD, %50'si ise HGD veya erken kanser olabilir. Bu vakalara EMR veya ESD yapılmalıdır
- IPCL Tip V1 ve V2: Lezyon boyutuna göre EMR veya ESD önerilir. Eğer ESD ile rezeke edilen materyalinin patoloji sonucunda submukozal invazyon var ve invazyon derinliği >200 mikron (sm2) ise cerrahi önerilir

- IPCL Tip V3: Bu grup hastalar invaziv kanser kabul edilir ve tedavi olarak cerrahi veya kemo-radyoterapi önerilir

**b. Barrett özofagus ve özofagusun adenokanserlerinde NBI özellikli büyütmeli endoskopinin kullanım:** NBI -büyütmeli endoskop ile barrett epitelindeki vasküler yapılarıdaki değişiklikler değerlendirilir. Mukozal değişiklikler ise indigo-carmine, asetik asit gibi boya ile ortaya konur.

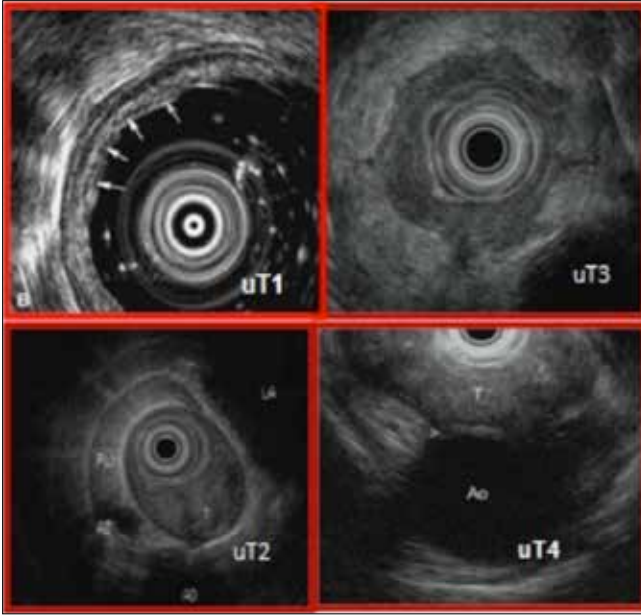
- **Mukozal paternin tipi:** Düz, sirküler, longitudinal, gyrus-villüs benzeri veya bozulmuş mukoza şeklindedir.
- **Mukozal paternin düzeni:** Düzgün, fokal düzensiz, diffüz düzensiz veya bozulmuş.
- **Vasküler paternin düzeni:** Düzgün, fokal düzensiz, diffüz düzensiz olabilir.

İntestinal metaplazi ile birlikte olan ancak; displazi içermeyen barrett olgularında villus ve girus tipi görünüm alanlarında vasküler ve mukozal patern normaldir. Displazi içeren barrett dokusunda ise düzensiz bozuk mukozal patern, düzensiz vasküler patern, anormal kan damarları, spiral damarlar, damarların çapında değişiklikler görülür.

**5. Endositoskopi:** Endoskopik olarak sitolojik atipiyi göstermek için kullanılan bir yöntemdir. Endositoskopi için endoskopik olarak yapılan *in vivo*-mikroskopik incelemede denilebilir. Burada tümör hücreleri canlı olarak görülür. Orofarangeal alan, özofagus yassı hücreli epitel, kolon ve rektum endositoskopinin etkin olduğu yerlerdir. Lezyonlar endositoskopi ile 450 kat büyütülür ve 50 mikrometre derinliğe kadar değerlendirilebilir. Özofagusta saptanan lezyon önce %1'lik metilen mavisi ve %0.05'lik crystal violet ile lezyon boyanır. Takiben endoskopun ucu mukozaya temas ettirilir. Hücrenin çekirdeği metilen mavisiyle mavimsi; sitoplazması ise crystal violet ile pembeye boyanır ve hemotoksilen eozine yakın görüntü elde edilir.

Endositoskopik sınıflama erken neoplazilerin histopatolojik sınıflamasında kullanılan Viyana sınıflaması gibi 5 tipdir. Tip I-III benign, Tip IV-V ise malign durumları gösterir. Lezyonların benign-malign ayrımında endositoskopinin tanısal doğruluk oranı %84 bildirilmiştir (14). Minami ve ark.'ları (15) 110 hastada 140 lezyondaki endositoskopik atipiyi histopatolojik Viyana sınıflamasıyla karşılaştırmışlar. ECA1-ECA3 görünüm (non-malign) %91.0; ECA-4-ECA-5 (malign) görünüm %91.2 ve total tanısal doğruluk oranını konvansiyonel hemotoksilen eozine benzer şekilde %91.3 saptamışlar.

- ECA-1: Normal sağlıklı yassı epitel hücreleridir. Hücre romboid şeklide, büyük sitoplazmalı ve ortada küçük çekirdek vardır.



**Resim 7.** Özofagus kanserinin T evrelemesi görüntüleri. uT1: mukozal invazyon, uT2: muskularis propria invazyonu, uT3: adventisia invazyonu, uT4: Aorta invazyonu

- ECA-2: Hücre sınırları yuvarlak olup farklı boyutlarda küçük çekirdekler görülür. Sıklıkla inflamatuvar veya reaktif değişikliklerde gözlenir.
- ECA-3: Hücreler normalden küçük, çekirdek ise normal boyuttadır.
- ECA-4: Hücrelerin sayısında ve çekirdek/sitoplazma oranında artış vardır.
- ECA-5: Hücreler değişik boyutlarda, düzensiz çekirdek/sitoplazma oranı ve çekirdek/sitoplazma oranı artışı vardır. Bu değişiklikler malign lezyonlarda görülür (16).

## B. ENDOSKOPIK ULTRASONOGRAFI

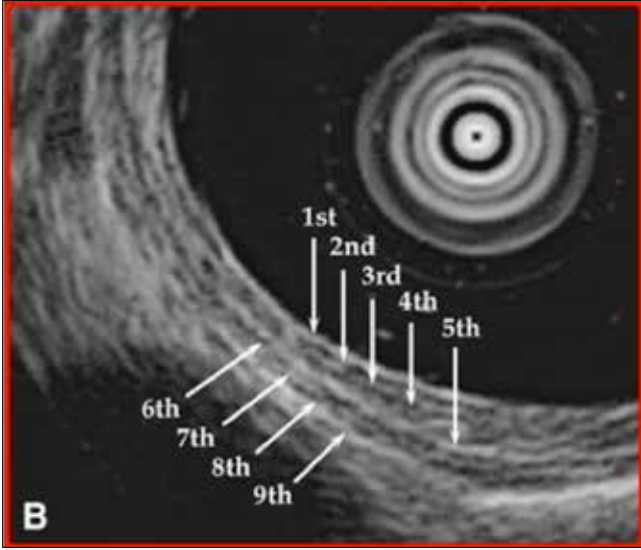
Endoskopik ultrasonografi (EUS); gastrointestinal sistem (GİS) kanserleri, bronkojenik ve/veya mediastinal kanserlerin evrelemesinde yaklaşık 20 yıldan fazla süredir kullanılan tanısal doğruluk oranı yüksek bir yöntemdir (1). EUS, GİS kanserlerinin lokal evrelemesinde etkin ve güvenilir olup prognoz hakkında bilgi verir ve tedaviye yol gösterir (17). Özofagus kanserlerinin EUS ile evrelemesi BT/PET BT ve MRI'da uzak metastaz dışlandıktan sonra yapılır. Evrelemede TNM sınıflaması kullanılır (Resim 7) (18,19). Bu sınıflamaya göre T1 evresi T1m ve T1sm diye ikiye ayrılır. uT1m, lamina propria ve/veya muskularis mukoza invazyonunu; uT1sm ise submukozal invazyonunu gösterir. uT2 muskularis propriya invazyonunu; uT3 adventisia invazyonunu ve uT4 ise komşu veya diğer organ invazyonunu gösterir.



**Resim 8.** Radial EUS ile mide duvarının 5 tabaka halinde görünümü.1.Süperfisiyal mukoza: Hiperekoik, 2. Muskularis mukoza: Hipoekoik, 3. Submukoza: Hiperekoik, 4. Muskularis propria: Hipoekoik, 5. Seroza: Hiperekoik

EUS'un barsak duvarını, barsak çevresi lenf bezlerini ve komşu organları iyi gösterebilmesi nedeniyle pankreas kanserleri, safra kesesi ve safra yolları kanserlerinin lokal evrelemesinde de kullanımı yaygındır. EUS'da GİS duvarı beş tabaka halinde görüntülenir. Bu tabakaların eko yapısı hiperekoik ve hipoekoiktir. 1. Superfisiyal mukoza (hiperekoik), 2. Derin mukoza (hipoekoik), 3. Submukoza (hiperekoik), 4. Muskularis Propria (hipoekoik), 5. Seroza/adventisya (hiperekoik) (Resim 8). GİS kanserleri invazyon derinliklerine göre ikiye ayrılır: erken evre [mukoza (Tm) ya da submukoza (Tsm) tutulmuş ancak lenf nodu metastazı yok] ve ileri evre (muskularis propria ve daha derine invazyon mevcut). Erken evre kanserlerin tanısında yüksek frekanslı kateter prob (mini prob) kullanılır. Mini prob 2.8 mm kanallı standart endoskoplardan içinden geçer, 12-20-30 MHz da inceleme yapabilen değişik tipleri vardır. Bunların çözünürlükleri çok yüksek olup mukoza ve submukoza ayırımını net yaparlar. Penetrasyon derinliklerinin düşük olması nedeniyle çevre lenf nodları göstermede yetersizdirler. Mini prob cihazlarla GİS duvarı 8 tabaka şeklinde görülür. İlk 4 tabaka mukoza (1 ve 2. tabaka: epitel, 3. tabaka: lamina propria, 4. tabaka:muskularis mukoza), 5. tabaka submukoza, 6-7. tabaka muskularis propria (6. tabaka: iç sirküler kas, 7. tabaka: dış longitudinal kas) ve 8. tabaka ise seroza/adventisya'dır (Resim 9).

Özofagus kanserlerinde hastanın sürvi kanserin evresine bağlı olup ortalama 5 yıllık yaşam %10-20'dir. Distal özofagus kanserlerinde üst torasik lenf nodu ve



**Resim 9.** Mini prob ultrasonoğrafi ile GiS duvarının değerlendirilmesi. 1-4 tabaka: Mukoza (1ve 2. tabaka:epitel, 3. tabaka: lamina propria, 4. tabaka:muskularis mukoza), 5. tabaka: Submukoza, 6-8. tabaka: Muskularis propria (6. tabaka: İç sirküler, 7. tabaka iç sirküler ve dış longitudinal tabaka arası fibroz bant yapı, 8. tabaka: dış longitudinal), 9. tabaka: Seroza

çölyak lenf nodu tutulumu M1a, Özofagogastrik bileşke kanserlerinde ise sol gastrik ve çölyak lenf nodu tutulumu N1 kabul edilir. Lenf nodu metastazı olmayan T1 ve T2 olgulara operasyon uygulanırken; T3/T4 N1 olgularda ise önce kemoradyoterapi, takiben yeniden evreleme ve arkasından eğer uygun ise operasyon önerilir (20). Özofagus kanserli hastaların başvuru anında çoğunluğu T3 evresindedir ve lenf nodu metastazı %77'sinde saptanır. Tam bir görüş birliği olmamakla birlikte tümör çevresinde 1-3 lenf nodu varlığı N1, >3 lenf nodu varlığı ise N2 kabul edilir. Endoskopik rezeksiyon düşünülen vakalarda T1 a (T1m) ve T1b (T1sm) bu ayrımı mutlaka yapılmalıdır.

**a. İşlemin Yapılışı:** İşlem sırasında önce tümörün yerleşim yeri belirlenir, eğer darlık yok ve EUS cihazı rahat geçiyor ise mideye kadar ilerlenir. Daha sonra cihaz geri çekilerek tümörün özofagus duvarına invazyon derinliği, aortun tutulumu, peritümöral lenf nodları, çölyak lenf nodu ve karaciğer metastazı araştırılır. Radyal veya lineer cihazın lenf nodu ve tümör evrelemesinde birbirine üstünlüğü yoktur. 104 hastalık bir seride tümör ve lenf nodu evrelemesinde her iki cihaz arasında fark bulunmaz iken; başka bir çalışmada ise lenf nodunu saptamada elektronik radyal EUS cihazının lineer EUS cihazından üstün olduğu rapor edilmiştir (21,22). Eğer tümöre bağlı darlık var ve EUS ile darlıktan geçilemiyorsa lineer cihaz tercih edilmelidir. Özofagus kanserlerinin doğru evrelemesinde kişinin

tecrübesi de önemlidir. Doğru evreleme için en az 75-100 muayene yapılması önerilir.

**b. Erken özofagus kanserlerinde endoskopik ultrasonografi:** Erken özofagus kanseri tanım olarak lenf nodu tutulumu olmayan mukoza ya da submukoza da sınırlı kanserlere denir. Lenf nodu metastazı mukozal kanserlerde %3, submukozal kanserlerde ise %20-30'dur. 7.5 MHz ve 10 MHz ekoendoskoplar erken özofagus kanserlerinin değerlendirilmesinde kullanılmakla birlikte; çözünürlüklerinin düşük olması nedeniyle %25 olguda yanlış evrelemeye neden olurlar. Bu yüzden erken özofagus kanserlerinin evrelemesinde yüksek frekanslı (20-30 MHz) kateter problar kullanılır. Erken özofagus kanserlerinde mini prob ultrasonografinin tanısal doğruluk oranı %61-%95'dir (23). Japonya gibi uzak doğudan yapılan çalışmalarda erken özofagus kanserlerinin değerlendirilmesinde mini probun doğruluk oranı %93 iken; Avrupa ve Amerika gibi batı ülkelerinde ise oran %76 bildirilmiştir (24-30). Özofagusun anatomisinden dolayı üst ve orta özofagus erken kanserlerinin mini proba değerlendirmesi distal özofagusa göre daha kolaydır. Doğru evreleme oranı üst ve orta özofagus için %87-93; özofagogastrik bileşke yerleşimliler için ise %48-69'dur (27,29).

Erken özofagus kanserlerinin evrelemesinde su immersiyonlu mini prob ile balon mini prob arasında tanısal doğruluk oranı açısından fark olmadığı söylenmektedir. Su immersiyonlu sisteme sahip problemlerin kullanımı sırasında çift kanallı endoskoplar tercih edilmelidir. Esaki ve arkadaşları 40 erken özofagus kanseri hastasını randomize etmiş ve 18 hastada balon mini prob, 22 hastada ise su immersiyonlu mini prob kullanmışlar. Özellikle epitel ve lamina propria invazyonunu göstermede balon miniprobun su immersiyonlu mini probdan daha duyarlı olduğunu saptamışlar (sırasıyla %100 ve %50) (31).

**c. Tümör ve lenf nodu evrelemesi:** 1986-2005 arası 43 çalışmanın sonuçlarını gösteren bir meta-analizde EUS'un T evresi için doğruluk oranı %81-92 bildirilmiş. Bu oran ileri evre tümörlerde (T3-T4) %92; erken evrede (T1-T2) %81'dir (32). Lenf nodu evrelemesinde ise EUS'un tanısal doğruluk oranı %77, sensitivitesi %81, spesifitesi ise %73 rapor edilmiştir. Özofagus kanserlerinde hem BT hem de PET/BT'nin T evrelemesinde tanısal doğruluk oranı EUS'dan düşüktür (sırasıyla; %65 ve %69) (33). EUS literatüründe malign lenf nodunun tanımı: lenf bezinin kısa aksı >10 mm, yuvarlak, sınırları düzgün-keskin ve hipoe-koik görünüm olmasıdır (34). Bu dört kriteri karşılayan lenf nodlarında metastaz %80-100'dür. Ancak malign

görünümdeki lenf nodlarının sadece %25'i bu dört kriterin hepsine sahiptir (34,35). Tümöre komşu olan, yuvarlak ve hipoekoik lenf nodları genellikle malign kabul edilir. Lenf nodu sayısı prognozla ters ilişkilidir. EUS ile T evrelemedeki temel sorun; var olan tümörün olduğundan daha ileri evre veya daha erken evre olarak yorumlanmasıdır. EUS peritümöral inflamasyon ile tümör ayırımı yapamaz. Bu yüzden tümörlerin olduğundan ileri evre yorumlanma hatası daha yüksektir. Tümöre bağlı darlık olan hastalarda ise tümör distaline geçilemediğinden mikroskopik tümör invazyonu ve periözofageal lenf nodları ile çölyak lenf nodu değerlendirmesi yapılamaz. Bu hastalarda ise tümör olduğundan daha düşük evre rapor edilir.

**d. Lenf nodlarından EUS eşliğinde biyopsi (EUS-FNA):** EUS işlemine EUS-FNA'nın ilave edilmesi tanısal doğruluk oranını artırır. EUS-FNA ile lenf nodu evrelemesi yapılmış iki ayrı meta-analizde sensitivite %80-85, spesifite ise %70-85 bildirilmiştir (32,33,36). EUS ile EUS-FNA'nın özofagus kanserinde evrelemeye etkisini doğrudan araştıran yeterli sayıda karşılaştırmalı çalışma yoktur. Sadece 76 hastalık bir çalışmada bu iki yöntem karşılaştırılmış ve tek başına EUS yapılan hastalarda lenf nodu metastazı oranı %74 iken; EUS/EUS-FNA yapılanlarda %87 bulunmuş ( $p=0.012$ ). Ayrıca bu çalışmada; hem tek başına EUS, hem de EUS +EUS-FNA helikal BT'ye üstün bulunmuş (20). EUS eşliğinde trans-özofagiyal lenf nodu aspirasyonu malign görünümdeki lenf nodlarından ve çölyak lenf bezinden yapılır. Tümör hücrelerinin yayılımını önlenmesi amacıyla her lenf bezi için farklı iğne kullanılmalıdır. EUS eşliğinde çölyak lenf nodu biyopsinin malign gelmesi hastanın cerrahiye uygun olmadığını gösterir. Ancak alınan biyopsi örneğinin negatif veya benign rapor edilmesi de tümör olmadığı anlamına gelmez. Literatürde peri-özofagiyal lenf nodlarından alınan biyopsilerde %7 oranında yalancı pozitiflik bildirilmiştir (37). Eğer lenf nodundan aspirasyon yapılacaksa tümöre uzak bölgeden yapılmalıdır.

**e. Kemoradyoterapi sonrası evrelemede EUS:** EUS kemoradyoterapi sonrası tümör ile ödem, fibrozis, inflamasyon ve nekroz ayırımı yapamaz. Bu yüzden EUS'un kemoradyoterapi sonrası tanısal doğruluk oranı düşüktür (ortalama %40) (38,39). Hastalar genellikle olduğundan daha ileri evre olarak değerlendirilir. Kemoradyoterapi sonrası EUS ile değerlendirmede tümör kalınlığı başlangıca göre >%50 azalma gözlenen vakalarda survinin iyi olduğu vurgulanmıştır (38,40-43). Biz MD Anderson Kanser Merkezi'nde 2006-2009 arası özofagus kanseri tanısı alan ve kemoradyoterapi

sonrası opere edilen 146 hastanın verilerini retrospektif olarak değerlendirdik. Bu hastalardan 102'sinin kemoterapi öncesi ve sonrasında EUS ile evrelemesi yapılmıştı. Kemoradyoterapi sonrası EUS evresinin 81 hastada değişmediği, 18'in de azaldığı ve 3 hastada ise arttığı görüldü. Rezeksiyon materyallerinin histopatolojik değerlendirmesinde 102 hastanın 27'sinde tümör hücresi saptanmadı. Ancak bu 27 hastanın hepsinin kemoradyoterapi sonrası EUS evrelemesi T1 ve üzeriydi. Çalışmamızda kemoradyoterapi sonrası EUS ile yeniden evreleme ile histopatolojik değerlendirme arasında ilişki gözlenmedi ve EUS'un spesifitesi çok düşük bulundu (44).

Kemoradyoterapi sonrası EUS ile lenf nodu evrelemesinin de doğruluk oranı düşüktür. Prospektif yapılan bir çalışmada kemoradyoterapi sonrası EUS ile lenf nodu değerlendirilmesinin tanısal doğruluk oranı %60, sensitivitesi %68, spesifitesi ise %42 rapor edilmiştir (38). Bazı çalışmalarda BT/PET-BT ile EUS'un kemoradyoterapi sonrası lenf nodu evrelemedeki doğruluk oranları benzer bulunmuş (42,43). Eğer lenf nodu evrelemede EUS işlemine EUS-FNA ilave edilirse tanısal doğruluk oranı artar.

**f. Darlıkla seyreden özofagus kanserlerinde EUS:** Özofagus kanserli hastaların %25-38'inde tanı sırasında standart endoskopların geçişine izin vermeyen tam darlık mevcuttur. Bu vakalara: 1. önce buji ya da balon ile dilatasyon işlemi arkasından EUS yapılabilir. Ancak bu olgularda %25 perforasyon bildirilmiştir (45). Ayrıca darlığı olan hastaların daha ileri evrede olduğu dilatasyon işlemi sonra EUS yapmanın hastanın survine katkısı olmadığını bildiren yayınlarda bulunmaktadır (46). 2. Darlık alanı üzerinden evreleme yapılabilir. Ancak bu yöntemle tümörün olduğundan daha düşük evre rapor edilmesi söz konusudur ve lenf nodlarının evrelemesi tam olarak yapılamaktadır. 3. İnce endoskoplar (slim skop) veya endoskop kanalından geçen mini problarla evreleme. Bu yöntem bir çok merkez tarafından yaygın olarak kullanılır. Biz çalışmamızda özofagus kanseri ve ona bağlı darlık nedeniyle EUS cihazı distale geçirilemeyen 50 hasta ile kontrol grubu olarak darlığı olmayan 50 özofagus kanseri hastasının verilerini retrospektif olarak taradık. Tümöre bağlı darlığı olan hastalarda survi ve ona etki eden faktörleri araştırdık. Çalışmamızda tümöre bağlı darlığı olan 50 hastanın 33'ünün (%66) evrelemesi mini prob-la, 14'ünün standart EUS cihazı darlık üzerinden ve ve 3 (%6) tanesinin ise dilatasyon sonrası standart EUS ile yapılmıştı. Ortalama survi darlığı olan hastalarda 28 ay; darlık olmayan hastalarda 57 ay izlendi ( $p=0.0027$ ). Darlık olan grupta kanser nüksü ve kemoradyoterapi-

nin yan etkileri daha sıklıkla (p<0.0001). Ayrıca ortalama 48 ay, yassı hücreli kanseri olanlarda ise 15 ay saptandı (p=0.0236) (47).

## SONUÇ

Özofagustaki kanserlerin, mukozal düzensizlerin ve Barrett epitelinin değerlendirilmesinde değişik endoskopik yöntemler kullanılmaktadır. Son yıllarda özofagus kanseri olgularının ileri evrede yakalanması ve hastalığın prognozunun kötü olması nedeniyle erken evrelerde lezyonları tanıyabilmek amacıyla NBI, NBI özellikli büyütme endoskopları ve endoskopi sistemleri geliştirilmiştir. Bu yeni yöntemler sayesinde erken evre özofagus kanser vakaları endoskopik mukozal rezeksiyon ve endoskopik submukozal diseksiyon ile cerrahiye gerek kalmaksızın tedavi edilebilmektedir. Endoskopik ultrasonografi özofagus kanserli olgularda tümörün derine invazyonun göstermede kullanılır. Bu işlem için özellikle radyolojik görüntülemelerde uzak metastaz saptanmayan olgular tercih edilir. Kemoradyoterapi sonrası yeniden evrelemede endoskopik ultrasonografi tümör ile ödem, inflamasyon ve fibrozis ayrımını yapamadığı için pek önerilmemektedir. Ancak kemoradyoterapi sonrası radyolojik görüntülemelerde metastaz şüphesi uyandıran lenf nodlarından EUS eşliğinde biyopsi alınmasının doğru evrelemeye katkısı olabilir.

## KAYNAKLAR

- Inoue H, Rey J, Lightdale C. Lugol chromoendoscopy for esophageal squamous cell cancer. *Endoscopy* 2001;33:75-9.
- Sugimachi K, Kitamura K, Baba K, et al. Endoscopic diagnosis of early carcinoma of the esophagus using Lugol's solution. *Gastrointest Endosc* 1992;38:657-61. [\[CrossRef\]](#)
- Canto MIF, Setrakian S, Petras RE, et al. Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1996;44:1-7. [\[CrossRef\]](#)
- Kiesslich R, Hahn M, Herrmann G, Jung M. Screening for specialized columnar epithelium with methylene blue: chromoendoscopy in patients with Barrett's esophagus and a normal control group. *Gastrointest Endosc* 2001;53:47-52. [\[CrossRef\]](#)
- Canto MIF, Setrakian S, Willis JE, et al. Methylene blue staining of dysplastic and nondysplastic Barrett's esophagus: an in vivo and ex vivo study. *Endoscopy* 2001;33:391-400. [\[CrossRef\]](#)
- Stevens PD, Lightdale CJ, Green PH, et al. Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy for the evaluation of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1994;40:747-9.
- Sharma P, Weston AP, Topalovski M, et al. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gut* 2003;52:24-7. [\[CrossRef\]](#)
- Zonios G, Perelman LT, Backman V. Diffuse reflectance spectroscopy of human adenomatous colon polyps in vivo. *Appl Opt* 1999;38:6628-37. [\[CrossRef\]](#)
- Gono K, Yamaguchi M, Ohyama N. Improvement of the image quality of electro-endoscopy by narrow spectral shapes of observation light. *Proceedings of the International Congress of Imaging Science*; 2002.p.399-400.
- Inoue H, Ishigaki T, Misawa M, et al. NBI magnifying endoscopic diagnosis for superficial esophageal cancer. *Endos Dig* 2011;23:705.
- Inoue H. "Magnifying endoscopic diagnosis of tissue atypia and cancer invasion depth in the area of pharyngo-esophageal squamous epithelium by NBI enhanced magnification image: IPCL pattern classification," in *Advanced Digestive Endoscopy*, 2007.pp.49-66.
- Kumagai Y, Inoue H, Nagai K, et al. Magnifying endoscopy, stereoscopic microscopy, and the microvascular architecture of superficial esophageal carcinoma. *Endoscopy* 2002;34:369-75. [\[CrossRef\]](#)
- Inoue H. [Endoscopic diagnosis of tissue atypism (EA) in the pharyngeal and esophageal squamous epithelium; IPCL pattern classification and ECA classification]. *Kyobu Geka* 2007;60:768-75.
- Kumagai Y, Kawada K, Yamazaki S, et al. Endocytoscopic observation of esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Endosc* 2010;22:10-6. [\[CrossRef\]](#)
- Minami H, Inoue H, Yokoyama A, et al. Recent advancement of observing living cells in the esophagus using CM double staining: endocytoscopic atypia classification. *Dis Esophagus* 2012;25:235-41. [\[CrossRef\]](#)
- Inoue H, Sasajima K, Kaga M, et al. Endoscopic in vivo evaluation of tissue atypia. *Endoscopy* 2006;38:891-5. [\[CrossRef\]](#)
- Fischbach W, Al-Taie O. Staging role of EUS. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:13-7. [\[CrossRef\]](#)
- AJCC Cancer Staging Manual, 6th edn. Springer, New York. 2002.
- Sobin LH, Wittekind C. TNM: classification of malignant tumours, 6th edn. UICC Publications, Geneva. 2002.
- Veuille V, Rougier P, Seitz JF. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. Multimodal treatment of oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:947-63. [\[CrossRef\]](#)
- Siemens M, Svendsen LB, Knigge U, et al. A prospective randomized comparison of curved array and radial echoendoscopy in patients with esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2003;58:671-6. [\[CrossRef\]](#)
- Matthes K, Bounds BC, Collier K, et al. EUS staging of upper GI malignancies: results of a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2006;64:496-502. [\[CrossRef\]](#)
- Pech O, Günter E, Ell C. Endosonography of high-grade intra-epithelial neoplasia/early cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23:639-47. [\[CrossRef\]](#)
- Hasegawa N, Niwa Y, Arisawa T, et al. Preoperative staging of superficial esophageal carcinoma: comparison of an ultrasound probe and standard endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1996;44:388-93. [\[CrossRef\]](#)
- Kawano T, Ohshima M, Iwai T. Early esophageal carcinoma: endoscopic ultrasonography using the sonoprobe. *Abdom Imaging* 2003;28:477-85. [\[CrossRef\]](#)
- Murata Y, Suzuki S, Ohta M, et al. Small ultrasonic probes for determination of the depth of superficial esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 1996;44:23-8. [\[CrossRef\]](#)
- Chemaly M, Scalone O, Durivage G, et al. Miniprobe EUS in the pretherapeutic assessment of early esophageal neoplasia. *Endoscopy* 2008;40:2-6. [\[CrossRef\]](#)

28. Rampado S, Bocus P, Battaglia G, et al. Endoscopic ultrasound: accuracy in staging superficial carcinomas of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 2008;85:251-6. [\[CrossRef\]](#)
29. May A, Gunter E, Roth F, et al. Accuracy of staging in early oesophageal cancer using high resolution endoscopy and high resolution endosonography: a comparative, prospective, and blinded trial. *Gut* 2004;53:634-40. [\[CrossRef\]](#)
30. Larghi A, Lightdale CJ, Memeo L, et al. EUS followed by EMR for staging of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2005;62:16-23. [\[CrossRef\]](#)
31. Esaki M, Matsumoto T, Moriyama T, et al. Probe EUS for the diagnosis of invasion depth in superficial esophageal cancer: a comparison between a jelly-filled method and a water-filled balloon method. *Gastrointest Endosc* 2006;63:389-95. [\[CrossRef\]](#)
32. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, et al. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008;14:1479-90. [\[CrossRef\]](#)
33. van Vliet EP, Heijnenbroek-Kal MH, Hunink MG, et al. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2008;98:547-57. [\[CrossRef\]](#)
34. Catalano MF, Sivak MV Jr, Rice T, et al. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc* 1994;40:442-6. [\[CrossRef\]](#)
35. Bhutani MS, Hawes RH, Hoffman BJ. A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest Endosc* 1997;45:474-9. [\[CrossRef\]](#)
36. van Vliet EP, Eijkemans MJ, Kuipers EJ, et al. Publication bias does not play a role in the reporting of the results of endoscopic ultrasound staging of upper gastrointestinal cancers. *Endoscopy* 2007;39:325-32. [\[CrossRef\]](#)
37. Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ, Clain JE, et al. Impact of lymph node staging on therapy of esophageal cancer. *Gastroenterology* 2003;125:1626-35. [\[CrossRef\]](#)
38. Lightdale CJ, Kulkarni KG. Role of endoscopic ultrasonography in the staging and follow-up of esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4483-9. [\[CrossRef\]](#)
39. Romagnuolo J, Scott J, Hawes RH, et al. Helical CT versus EUS with fine needle aspiration for celiac nodal assessment in patients with esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2002;55:648-54. [\[CrossRef\]](#)
40. Swisher SG, Maish M, Erasmus JJ, et al. Utility of PET, CT, and EUS to identify pathologic responders in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1152-60. [\[CrossRef\]](#)
41. Kalha I, Kaw M, Fukami N, et al. The accuracy of endoscopic ultrasound for restaging esophageal carcinoma after chemoradiation therapy. *Cancer* 2004;101:940-7. [\[CrossRef\]](#)
42. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, et al. The accuracy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration, integrated positron emission tomography with computed tomography, and computed tomography in restaging patients with esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1232-41. [\[CrossRef\]](#)
43. Ribeiro A, Franceschi D, Parra J, et al. Endoscopic ultrasound restaging after neoadjuvant chemotherapy in esophageal cancer. *Am. J. Gastroenterol* 2006;101:1216-21. [\[CrossRef\]](#)
44. Bektas M, Oruc N, Qiao W, et al. Which Technique Predicts Histopathologic Regression After Neoadjuvant Therapy for Esophageal Cancer? DDW 2010 May 1-5, 2010: New Orleans (W1882).
45. Catalano MF, Van Dam J, Sivak Jr MV. Malignant esophageal strictures: staging accuracy of endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1995;41:535-9. [\[CrossRef\]](#)
46. Catalano MF, Alcocer E, Chak A, et al. Evaluation of metastatic celiac axis lymph nodes in patients with esophageal carcinoma: accuracy of EUS. *Gastrointest Endosc* 1999;50:352-6. [\[CrossRef\]](#)
47. Raju RP, Jaganmohan S, Bektas M, Bhutani MS, et al. Prognostic implications of High grade Malignant esophageal strictures in esophageal cancer. DDW 2010 May 1-5, 2010: New Orleans S 1501 (abstract)