

## **ÖZOFAGUS KANSERİ GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN HASTALIKLAR VE RİSK FAKTÖRLERİ**

Özofagus kanserinin görülme sıklığı farklı coğrafi bölgelerde farklı oranlardadır. Özofagus kanserlerinin tek etkene bağlı olduğu değil, multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Özofagus kanserlerinde risk ve yüksek insidansa eşlik eden faktörler 4 ana başlıkta toplanabilir:

- I. Tütün, alkol kullanımı ve madde bağımlılıkları
- II. Beslenme ile ilgili faktörler
- III. Genetik ve çevresel faktörler
- IV. Predispozan hastalıklar

Özofagus kanseri histopatolojik olarak yassı hücreli karsinoma ve adenokarsinoma olarak iki ana başlık altında izlenir ve bunların etyolojik faktörleri farklıdır.

### **Yassı Hücreli Özofagus Kanseri Etiyolojisinde Rol Oynayan Faktörler**

#### **Karsinojenler**

Tütün ve alkol

Nitrozaminler

Furasin c

Opiatlar

Fungal toksinler

Baharatlar

#### **Beslenme yetersizlikleri**

Vitamin A, C, riboflavin

Eser elementler, molibden, çinko

#### **Fiziksel faktörler**

Termal travma

Sıcak yiyecek ve içecekler

Abraziv materyal ve yiyecekler

#### **Predispozan hastalıklar**

Tylozis

Plummer-Vinson Sendromu

Akalazya

Çöliak hast.

### *Tütün ve Alkol*

Alkolde bulunabilecek nitrozaminler, alkol kullanımıyla ilişkili beslenme bozuklukları ve alkolün içeriğindeki üretan, mikotoksinler, tanin, arsenik, peptisid ürünleri ve asbest kanser gelişiminde rol oynayabilir. Alkol diğer karsinojenlerin emilimini de artırabilir. Sigara, alkol ile birlikte veya tek başına yassı hücreli kanser ile ilişkilidir. Sigara alkol ile birlikte alındığında, alkol almayan sigara içicilerine göre yassı hücreli kanser riski 10-25 kat artmaktadır. Sigara özofagus epitelinde aşırı proliferasyona sebep olarak özofajiti şiddetlendirirken, malign değişikliğe yol açar ve nikotin de özofagus üzerinde oksidatif strese neden olur. Etanol 80 mg/gün ve sigaranın 40 paket/yıldan fazla kullanımı söz konusu ise özofagus kanseri riski 45 kat artar.

### *Beslenme*

Bütün dünyada beslenme ile ilgili faktörler özofagus yassı hücreli kanser patogenezinde etkili bulunmuştur. Vitamin ve eser elementlerin eksikliği; özellikle A, C, folik asit, E, B12 ve riboflavin vitaminleri önemlidir. Beta karoten, A, B, C, E vitaminleri, folik asit, riboflavin, eser mineral ve metallere magnezyum, çinko, selenyum, molibdenin antioksidan etkileri, hücre rejenerasyonu ve hücre bölünmesi üzerinde etkilidirler. Bu maddelerin yetersiz alımı özellikle buğday, mısır ve pirinçten zengin, taze meyve ve sebzeden fakir diyet sonucu önemli risk oluşturmaktadır. Tahıllardaki mantarlar nitratların azalmasını katalizler ve önce fungal özofajite ve daha sonra özofagus kanserine neden olabilirler.

Beslenme alışkanlıkları, özellikle de çok sıcak içeceklerin fazla miktarda ve sık alınması belirgin risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Özofagus epitelinin yüzeyinde sigara ve çevresel faktörlerle depolanan kimyasal karsinojen maddeler, sıcak içecek ve alkol gibi iritanlarla epitele penetre olmakta ve bazal tabakaya kadar ulaşabilmektedir. Ülkemizde Doğu Anadolu'da sigara ile birlikte çok sıcak ve fazla miktarda çay içme alışkanlığının olması özofagus kanserinin sık görülmesinin nedeni olarak düşünülebilir.

### *Çevresel Faktörler*

Nitrat ve nitritlerin vücutta N-nitrozaminlere dönüşmesi özofagus kanseri gelişiminde etkilidir. Topraktaki düşük molibden seviyesi bitkilerde yüksek nitrat ve nitrit seviyesine neden olabilir, çünkü molibden bitkilerdeki nitrat redüktaz enziminin kofaktörüdür. Turunçgiller ve vitamin C endojen nitrat oluşumunu inhibe ederek özofagus yassı hücreli kanser riskini azaltabilir.

### *Akalazya*

Akalazya özofagus kanseri gelişiminde bir risk faktörü olup, normal populasyona göre 8-33 kat fazla kanser gelişimi söz konusudur. Akalazya semptomlarının başlaması ve kanser

gelişmesi arasında ortalama 17-20 yıl süre vardır. Dilatasyon veya özofagomyotomi uygulanan hastalarda da risk devam etmektedir. Sekresyonların ve yiyeceklerin stazı ile retansiyon sonucunda mukozada gelişecek kronik inflamasyonun karsinoma zemin hazırladığı bildirilmektedir.

#### *Kostik Hasar ve Striktür*

Özofagus kanseri riski kostik madde hasarı olanlarda normal popülasyondan 1000 kat daha fazladır. Tipik olarak özofagus 1/3 orta kesiminde yassı hücreli kanser gelişir. Kanser kostik hasardan ortalama 4-5 dekad sonra gelişir. Yutma güçlüğünde artış olduğunda karsinomadan şüphelenmek gerekir. Özofagusta skar olması özofagus kanserinin doğal gidişini de değiştirebilir. Lümenin striktür nedeniyle normalden dar olması disfajinin daha erken ortaya çıkmasına neden olur. Ayrıca submukozal lenfatiklerdeki hasar ve dens skar dokusu, özofagus duvarındaki lenfatik yayılımı sınırlar.

#### *Tylozis*

Avuç içleri ve ayak tabanlarının belirgin hiperkeratozu ile karakterli otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. Hastaların %95'inde ileri yaşlarda yassı hücreli karsinoma gelişir. Kanserden korunmak için aile bireylerinin endoskopik ve genetik taranması gerekir.

#### *Baş-boyun bölgesi kanserleri*

Baş-boyun bölgesinde özellikle yassı hücreli kanser anamnezi bulunan hastalarda genellikle ikinci bir odakta da yassı hücreli kanser gelişme riski fazladır (alan kanserizasyonu). Bu nedenle baş-boyun bölgesinde kanser hikayesi olan hastalarda özofagusun belirli aralıklarla endoskopik olarak kontrolü önerilmektedir.

#### *Radyasyon*

Baş ve boyun kanserlerinde uygulanan radyoterapi özofagus kanser gelişimindeki risk faktörlerinden birisidir. Radyoterapi özofagus hasarına neden olur. Akut dönemde radyasyon mukozal inflamasyon yapar, disfaji ve odinofaji gelişir. Kronik dönemde striktür oluşturup disfajiye sebep olmasına ek olarak mutagenetik etkisi de vardır. Özofagus histolojik olarak incelendiğinde vasküler hasar ve fibrozis tespit edilir.

#### *Plummer-Vinson sendromu*

Bu sendromda kaşık tırnak, angular stomatitis, özofageal web gibi bulgular mevcuttur. Özofagus webleri postkrikoid, eksantrik ve bazen birden fazladır. Aralıklı olarak katı gıda disfajisine neden olabilirler. Hem özofageal weblerde hem de özofagus kanserlerinde demir eksikliği anemisi sık olmakla birlikte her ikisinin de demir eksikliğinden kaynaklandığını gösteren yeterli bulgu yoktur.

### *Diğer nedenler*

Epidermolizis bülloza ve gluten enteropatisinde özofagus kanseri riski artmaktadır. Human Papilloma Virus (HPV) özofagus karsinogenezinde rol oynamaktadır. Yüksek özofagus kanseri riski olan gruplarda, normal epitel ile yassı epitel hiperplazisinde, kansere eşlik eden hiperplazide, şeffaf hücreli akantoz ile yassı epitel displazilerinde HPV saptanmıştır. Kesin bir bulgu olmamakla beraber karsinogeneizde HPV'nin p53 proteini üzerinden rol oynadığı ve diğer etyolojik ajanlarla sinerjik etkisi olduğu düşünülmektedir.

## **Özofageal Adenokarsinoma**

### *Barrett özofagus*

Barrett özofagus, kronik reflü ile özofageal adenokarsinom arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu gösterir. Barrett özofaguslu hastaların uzun dönem takipleri, yeni gelişimli adenokarsinomlar için düşük bir insidansla ilişkili bulunsa da, normal popülasyonla karşılaştırıldığında 30-100 kat artmış risk söz konusudur. Barrett mukozası özofagus adenokanseri için prekürsör lezyondur. Barrett özofagus, distal özofagus lümeninin 3 cm'den daha fazla yüksekliğe kadar, çevresel olarak kolumnar epitel ile döşenmesidir. Ciddi derecede kronik reflü özofajiti olanlarda mideden distal özofagusa kolumnar epitelin migrasyonu sonucu gelişir. Yüksek gradeli displazi mevcut Barrett özofagus günümüzde adenokarsinoma-insitu olarak kabul edilir.

### *Diğer Risk Faktörleri*

Özofageal adenokarsinomanın aşırı obez popülasyonda 7.6 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Adenokarsinomla ilişkili olabilecek diğer risk faktörleri; ektopik gastrik mukoza, özofagus divertikülü, fazla demir alımı, alkol kullanımı, polisatüre yağlar ve diyetdeki yüksek kırmızı et oranıdır. Helicobacter pylori eradikasyonunun artmış kanser riski ile ilişkili olabileceğine ait tartışmalar da mevcuttur.