الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

الكشف المبكر عن آفات المري التنشؤية باستخدام تقنية NBI عند مرضى أورام الرأس والعنق

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا
في أمراض جهاز الهضم

إعداد الدكتور عدنان الكردي

بإشراف: م.د أحمد وسوف برئاسة: أ.د حسام الدين شبلي

الفصل الأول

القسم النظري من البحث

- المري من الناحية التشريحية.
- سرطان المري (الوبائيات-عوامل الخطورة- الأعراض والعلامات-التشخيص- العلاج- الإنذار)
- ترافق أورام المري مع أورام الرأس والعنق
- دورتقنية التصوير بالحزمة الضوئية الضيقة NBI في الكشف المبكر عن أورام المري.

لمحة تشريحية عن المرى:

المريEsophagus هو عبارة عن أنبوب عضلي طوله حوالي 25 سم يصل البلعوم بالمعدة ، يبلغ طول المري عند الولادة حوالي 8-10 سم ويبلغ حوالي 19 سم بعمر 15 سنة .(الشكل1)

يمتد المري من مستوى الغضروف الحلقي (الفقرة الرقبية السادسة) وحتى فؤاد المعدة (الفقرة الظهرية الحادية عشر) .عند الولادة يكون إمتداد المري من مستوى الفقرة الرقبية الرابعة أو الخامسة وحتى مستوى الفقرة الظهرية التاسعة.

بالمستوى الجبهي (coronal plane) يوجد إنحنائين للمري : الأول نحو الأيسر و هو مباشرة بعد بداية المري بمستوى جذر العنق وينتهي بمستوى الفقرة الظهرية السادسة، والانحناء الثاني أيضا نحو الأيسر عندما يجاور المري الأبهر الصدري النازل ويستمر حتى الحجاب الحاجز.

بالمستوى السهمي (sagittal plane) توجد عدة إنحناءات خلفية أمامية للمري تتوافق مع أجسام الفقرات الرقبية والظهرية.

توجد ثلاثة تضيقات فيزيولوجية على مسير المري:

- الأول على بعد 15 سم من القوس السنية بمستوى العضلة الحلقية البلعومية وهوأكثر أجزاء المري ضيقا".
- الثاني على بعد 25 سم من القوس السنية عندما يتجاوز المري قوس الأبهر و القصبة الرئيسية اليسرى.
- الثالث على بعد 40 سم من القوس السنية عندما يدخل المري الحجاب الحاجز.

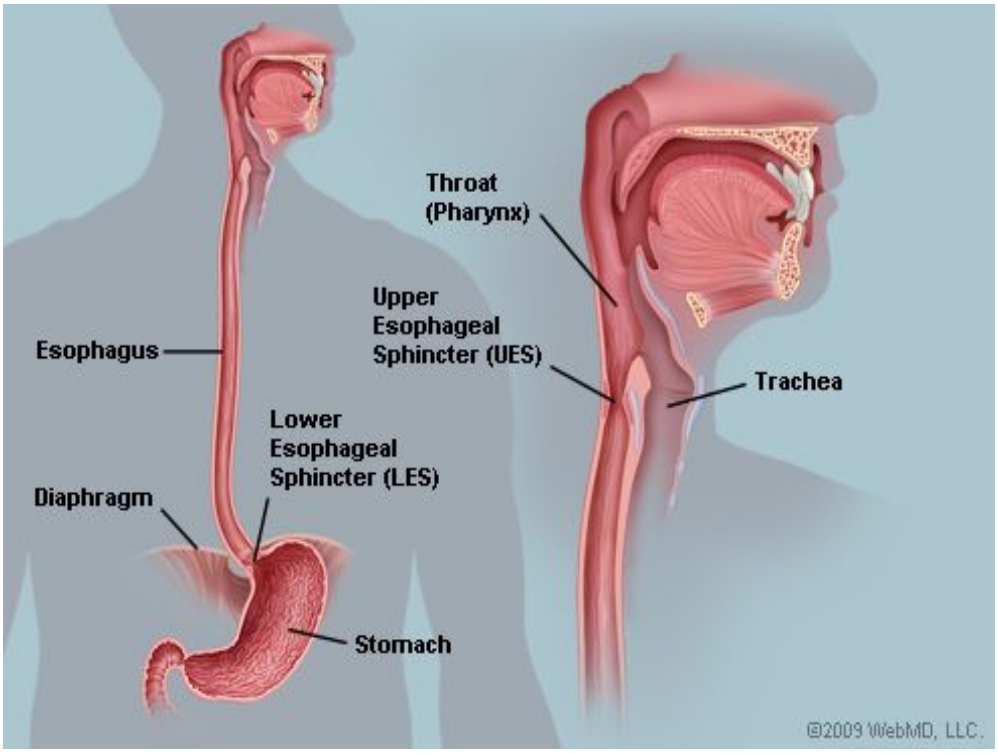
تعتبر هذه التضيقات الفيزيولوجية نقاط علام مهمة أثناء الإجراءات التنظيرية.

يقسم المري إلى ثلاثة أجزاء:

1. الجزء الرقبي Cervical من مستوى العضلة الحلقية البلعومية وحتى الثلمة فوق القص.

2. الجزء الصدري Thoracic من مستوى الثلمة فوق القص وحتى الحجاب الحاجز.

3. الجزء البطني Abdominal من مستوى الحجاب الحاجز وحتى فؤاد المعدة.



المجاورات التشريحية للمري :

- المري الرقبي:

من الأمام: الرغامى ويفصلها عنه نسيج ضام.

من الخلف: أجسام الفقرات الرقبية 6-7-8 ويفصلها عنه العضلات واللفافة أمام الفقار.

من الوحشي بالجهتين: الغمد السباتي و الجزء السفلي للفص الدرقي الجانبي.

- المري الصدري:

من الأمام: الرغامى – الشريان الرئوي الأيمن – القصبة اليسرى – التامور – الأذينة اليسرى.

من الخلف: الفقرات الظهرية – الشرايين بين الأوراب الخلفية – القناة الصدرية – الأبهر الصدري – الحجاب الحاجز .

- المري البطني:

من الأمام والأيسر:يكون مغطى بطية برتوانية من الإنحناء الكبير للمعدة.

من الأيمن: يكون مغطى بطية برتوانية من الإنحناء الصغير للمعدة.

من الخلف:الوجه الخلفي للفص الكبدي الأيسر.

المري من الناحية النسيجية:

يتكون المري من الطبقات التالية(من الداخل للخارج):

- المخاطية Mucosa: وتتكون من
1- الظهارة Epithilium وهي رصفية مطبقة غير متقرنة.
2- الصفيحة الخاصة Lamina propria وهي عبارة عن نسيج ضام مع أوعية دموية و لمفاوية وغدد مفرزة للمخاط.
3- العضلية المخاطية Muscularis propria عبارة عن ألياف عضلية ملساء.

- تحت المخاطية Submucosa: نسيج ضام مع غدد مفرزة للمخاط.

- الطبقة العضلية Muscularis propria : الألياف الخارجية طولانية والداخلية دائرية.
بالثلث العلوي للمري تكون الألياف العضلية مخططة.
بالثلث المتوسط للمري تكون الألياف العضلية مخططة وملساء.
بالثلث السفلي للمري تكون الألياف العضلية ملساء.

- اللفافة (adventitia).

التروية الدموية:

- الشريان الدرقي السفلي يغذي الجزء الرقبي من المري.
- الفروع المريئية والقصبية من الأبهر تغذي الجزء الصدري من المري.
- الشريان المعدي الأيسر والشريان الحجابي الأيسر تغذي الجزء البطني من المري.

العود الوريدى:

- من المري الرقبي يكون النزح الوريدي للوريد الدرقي السفلي.
- من المري الصدري يكون النزح الوريدي للوريد الفرد ونصف الفرد، الأوردة القصبية والأوردة بين الاوراب .
- من المري البطني للوريد المعدي الأيسر والذي يرفد بدوره الجملة البابية.

النزح اللمفاوى:

يوجد نمطين للنزح اللمفاوي للمري:

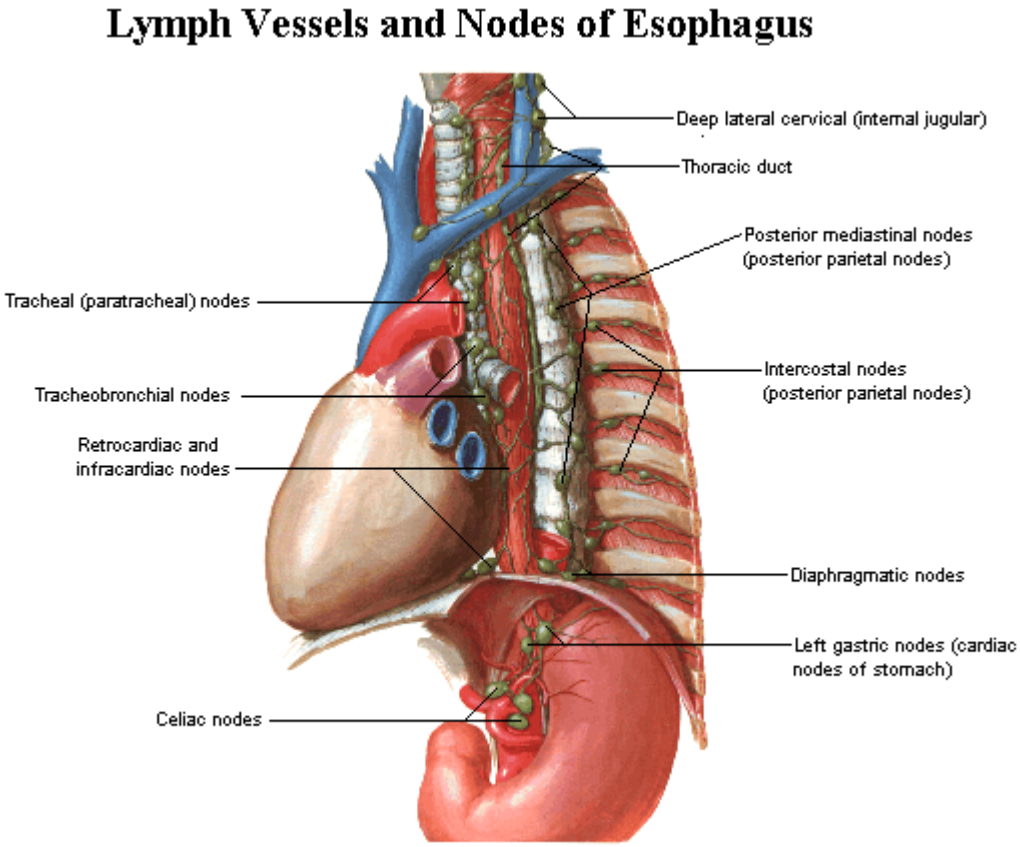
- الأول عبارة عن أوعية لمفاوية كبيرة تتوضع في المخاطية تتمادى في الأعلى مع الأوعية اللمفاوية للبلعوم وفي الأسفل مع الأوعية اللمفاوية للمعدة.

- الثاني عبارة عن أوعية لمفاوية أصغر حجما" تتوضع في الطبقة العضلية وتنزح كالتالي:
  من المري الرقبي للعقد الرقبية العميقة.
  من المري الصدري للعقد المنصفية الخلفية.
  من المري البطني للعقد المعدية اليسرى.
  بعض الأوعية تنزح مباشرة للقناة الصدرية.

إن النزح اللمفاوي للمري غزير ومتداخل جدا" وهذا مايفسر وجود نقائل لمفاوية من سرطان مري قد تكون بعيدة نسبيا" عن مكان الورم الأصلي.
يظهر(الشكل 2) التروية الدموية والنزح اللمفاوي للمري .

التعصيب:

التعصيب النظير ودي Parasympathetic يأتي من العصب الحنجري الراجع والذي هو فرع من المبهم.
التعصيب الودي Sympathetic من الشدف الست العلوية للنخاع الظهري.



التشوهات الخلقية في المري:

- رتق المري Atresia والناسور المريئي الرغامي Esophagotracheal fistula وتعتبر الأشيع.
- غياب المري الخلقي.
- تضيق المري الخلقي بسبب وترة (Mucosal web) أو فرط تصنع عضلي(Muscular hypertrophy).
- كيسات المري Cyst، تضاعف المري Duplication .
- Laryngotracheoesophageal cleft :(نادر جدا") وهو عبارة عن إتصال على الخط الناصف بين الحنجرة والرغامى والمري.

سرطان المرى Esophageal carcinoma:

لقد وصف سرطان المري منذ بدايات القرن التاسع عشر الميلادي. إن أول استئصال ناجح لسرطان المري أجري من قبل الطبيب Frank Torek عام 1013 ، ويعتبر كل من Ohshawa من اليابان و Marshall من الولايات المتحدة الأميركية من الأطباء الرائدين في مجال إستئصال سرطان المري في بدايات القرن العشرين.

الوبائيات Epidemiology:

- يعتبر سرطان المري الخباثة الخامسة من حيث الشيوع ضمن خباثات الجهاز الهضمي. وهو السرطان السابع المؤدي للوفاة عالميا".

- في عام 2008 تم توثيق 482 ألف حالة جديدة عالميا"، كما تم توثيق حوالي 400 ألف حالة وفاة من سرطان المري .

- في عام 2008 تم توثيق 16470 حالة سرطان مري جديدة في الولايات الأميركية ، 12970 حالة عند الرجال و3500 حالة عند النساء. ولقد تم توثيق 12840 حالة وفاة متوقعة لهؤلاء المرضى (نسبة وفيات 87%).

- إن نسبة حدوث سرطان المري في أميركا هي 3-6 لكل 100 ألف نسمة، وتكون النسبة أعلى من ذلك بكثير في المناطق الموبوءة(تصل النسبة إلى 30-800 حالة جديدة لكل 100 ألف نسمة في مناطق مثل إيران ،أفغانستان،الصين وشرق أسيا).

- لايوجد إحصائيات لدينا في سوريا ولكن نظرا" لقربنا الجغرافي من المناطق الموبوءة قد تكون نسبة الحدوث جديرة بالإهتمام.

- من الناحية التشريحية المرضية يقسم سرطان المري إلى نوعين: سرطانة شائكة الخلايا Squamous وسرطانة غدية الخلايا Adenocacinoma.

- خلال العقود الثلاثة الماضية حدث تغير كبير في نسبة الحدوث خاصة في أميركا، فبينما كانت السرطانة شائكة الخلايا تشكل 95% من الحالات لحين عام 1970 ، فإن التقارير الحالية تشير إلى نسبة حدوث متساوية بين النوعين في أميركا. تعتبر سرطانة المري غدية الخلايا السرطان الأسرع نموا" في الولايات المتحدة.
- في المناطق الموبوءة تبقى السرطانة شائكة الخلايا هي الأشيع وتشكل أكثر من 90% من الحالات.

- تميل السرطانة شائكة الخلايا إلى التوضع في منتصف المري ولها علاقة قوية مع التدخين والكحولية.بينما تميل السرطانة غدية الخلايا إلى التوضع في الثلث البعيد من المري ولها علاقة مع القلس المعدي المريئي المزمن ومري باريت.

- يصيب سرطان المري الرجال أكثر من النساء بنسبة 3-1/4 .

- ذروة الحدوث تكون في العقد السادس والسابع من العمر، وتكون نسبة الحدوث عند الأشخاص بعمر أكثر من 65 سنة أكثر ب20 ضعف مقارنة مع الأشخاص الذين هم بعمر أقل من 65 سنة.

الآلية الإمراضية Pathogenesis:

يعتقد أن سرطان المري يتشكل نتيجة لتعرض المخاطية المريئية لعوامل مسرطنة تؤدي لتشكل عسرة تصنع بداية (dysplasia) ثم سرطانة في الموضع (carcinoma in situ) ثم سرطان في النهاية.

عوامل الخطورة Risk factors:

- الكحولية Alcoholism:تعتبر من أهم عوامل الخطورة لسرطان المري شائك الخلايا ، بينما لا توجد علاقة واضحة مع السرطانة غدية الخلايا.في دراسة هولندية كبيرة أجراها Steveens على أكثر من 120 ألف مريض وجد أن نسبة حدوث سرطان المري حوالي 4,6% عند الأشخاص الذين يستهلكون >30 غرام من الكحول يوميا" مقارنة مع الأشخاص الذين لا يستهلكون الكحول .

- التدخين Smoking: من عوامل الخطورة المهمة كذلك ،وله علاقة مع السرطانة شائكة الخلايا وغدية الخلايا .في نفس الدراسة وجد Steveens أن نسبة حدوث سرطان المري عند الأشخاص المدخنين الذين يستهلكون أكثر من 15 غرام من الكحول يوميا" تبلغ حوالي 8% مقارنة مع الأشخاص غير المدخنين والذين يستهلكون أقل من 5 غرام من الكحول يوميا" .

- Human papilloma virus : يتهم بأنه من عوامل الخطورة للسرطان شائك الخلايا،على الرغم من أن العالم Sitas وجد أنه لا توجد علاقة قوية مع سرطان المري في دراسة أجراها على أكثر من 4000 مريض.

- التغذية قليلة الخضار والفواكه ، وتعتبر أعواز الفيتامينات خاصة عوز الريبوفلافين (فيتامين B2) من عوامل الخطورة الهامة جدا" خاصة في المناطق الموبوءة مثل الصين .

- تناول السوائل و الأطعمة الحارة جدا".

- حروق المري بالكاويات (مثل القلي Lye وغيرها) .

- البدانة Obesity .

- سوابق التعرض لأشعة في منطقة الصدر وأعلى البطن .

- الجنس الذكري Male gender .

- التقدم بالعمر Aging.

- الأكالازيا (لها علاقة مع سرطان المري شائك الخلايا).

- الثفان الراحي و الأخمصي (Tylosis palmaris et plantaris) له علاقة مع السرطان شائك الخلايا.

- القلس المعدي المريئي المزمن :والذي يؤدي لحدوث ما يسمى مري باريت (حؤول المخاطية أسفل المري من رصفية مطبقة

غير متقرنة إلى مخاطية معوية أسطوانية) والذي يؤدي بدوره لحدوث سرطانة غدية الخلايا.تزداد نسبة حدوث السرطانة غدية الخلايا عند مرضى مري باريت 30-60 ضعفا" مقارنة مع الأشخاص الطبيعيين.

- في دراسة كبيرة أجريت في السويد وجد أن نسبة الثقة لحدوث سرطان المري عند المرضى الذين لديهم أعراض قلس مترددة تبلغ حوالي7,7% ،وأن النسبة عند المرضى الذين لديهم أعراض قلس شديدة ومزمنة تبلغ حوالي 43,5%.

- بعض الطفرات في الجينات التالية متهمة بالعلاقة مع سرطان المري 5q11, 6p21, 10q23, 12q24, 21q22، وذلك حسب دراسة أجراها العالم Wu مما يدل على أهمية العامل الجيني والبيئي في تطور سرطان المري .

- الخمج بالملتوية البوابية ، و مركبات bisphosphonates لم يثبت لها علاقة مع سرطان المري .

الأعراض والعلامات السريرية Symptoms&Signs:

*تعتبر عسرة البلع Dysphagia أوالألم أثناء البلع Odynophagia العرض الأكثر شيوعا" (70%). تكون عسرة البلع بداية للجوامد ثم تصبح تدريجيا" للسوائل وذلك مع تطور المرض. لذلك تعتبر عسرة البلع عند البالغين عرض ذو أهمية ومبرر للإستقصاء عن سرطان المري سواء بإجراء تنظير هضمي علوي أو لقمة باريتية.

*نقص الوزن Weight loss يأتي في المرتبة الثانية من حيث الشيوع ويحدث عند أكثر من 50% من المرضى.

*قد يكون التظاهر الأولي على شكل نزف هضمي علوي Hemorrhage .

*قد يشكو المريض من ألم مبهم شرسوفي أو خلف القص،بينما يشير الألم العظمي لنقائل عظمية غالبا".

*بحة الصوت تشير للإرتشاح بالعصب الحنجري الراجع وهي مضاد إستطباب للجراحة.

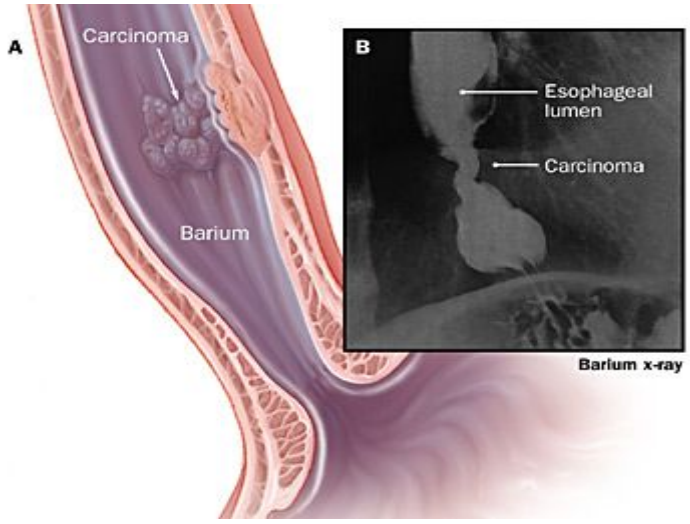
*الأعراض التنفسية مثل السعال والشردقة تشير لاستنشاق الأطعمة غير المهضومة أو الإرتشاح المباشر بالشجرة الرغامية القصبية ويعتبر الأخير مضاد إستطباب للجراحة.

*غالبا ما يكون الفحص السريري طبيعيا" عند هؤلاء المرضى.
*قد تشاهد ضخامة كبدية تعبر غالبا" عن نقائل كبدية، وقد تشاهد ضخامات عقدية فوق الترقوة أو بالناحية الوحشية للعنق تعبر عن نقائل عقدية وتعتبر مضاد إستطباب للجراحة.

*يشمل التشخيص التفريقي لسرطان المري :الأكالازيا - التضيقات الحميدة - أورام المعدة.

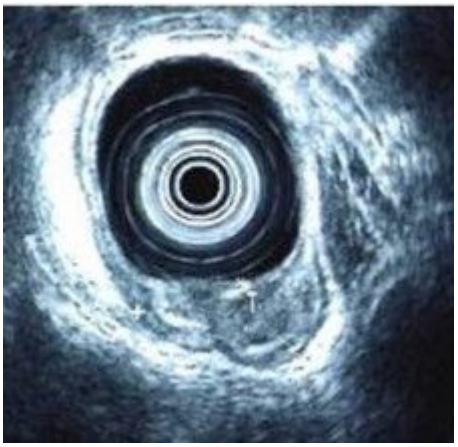
الإجراءات التشخيصية Diagnostic prcocedure:

* اللقمة الباريتية Barium swallow: لها حساسية عالية في كشف تضيقات المري لكنها لاتعطي إمكانية أخذ خزعات أو تصنيف المرض. يقتصر استخدامها على الأورام السادة التي لا يمكن تجاوزها بالمنظار لتحديد الامتداد البعيد للورم (الشكل3)



* التنظير الهضمي العلوي مع أخذ خزعات Upper Endoscopy :هو القاعدة الذهبية في التشخيص .
(الشكل 4) يظهر كتلة نسيجية أسفل المري أظهرت الخزعة فيما بعد أنها سرطانة غدية الخلايا .

* الإيكو التنظيري Endoscopic ultrasound:أكثر الوسائل التشخيصية حساسية لتحديد الإمتداد الموضعي للورم وكشف العقد الناحية المصابة.(الشكل 5 يظهر ورم مريئي مرتشح بالمصلية T4 كما يظهر بالإيكو التنظيري)



*التصوير الطبقي المحوري للصدر والبطن CT scan:مهم في كشف النقائل للرئة أو الكبد ،إضافة إلى تحديد علاقة الورم بالأعضاء المجاورة.

*تنظير القصبات Bronchoscopy:يستطب في أورام المري العلوية و المتوسطة لتحديد وجود إرتشاح في الرغامى أو القصبات .

*ومضان العظام Bone scan:يجرى عند المرضى الذين تقترح الموجودات لديهم نقائل عظمية.

*تنظير المنصف Mediastinoscopy: نادرا" ما يلزم لكشف النقائل للعقد المنصفية.

* Positron emission tomography scanning : تقنية حديثة تفيد خاصة في الكشف عن النقائل العظمية والعقدية .

يكون PET scan قادرا" على كشف 10-15% من النقائل الصغيرة والتي يكون التصوير الطبقي المحوري غير قادر على كشفها.

لذلك يوصى حاليا" بإجراء PET scan في حال سلبية الطبقي المحوري وبالتالي تجنيب المريض الجراحة الغير ضرورية في حال وجود نقائل لم يكتشفها الطبقي .

التصنيف المرحلي Staging :

إن أحدث تصنيف لأورام المري قد نشر عام 2009 من قبل:
The Union for International Cancer Control/American Joint Cancer Committee (UICC/AJCC) .

* ويكون التصنيف TNM(حسب الامتداد الموضعي وإصابة العقد اللمفاوية والنقائل البعيدة) كالتالي:

- Tis - Carcinoma in situ/high-grade dysplasia
- T1 - Lamina propria or submucosa
- T1a - Lamina propria or muscularis mucosae
- T1b - Submucosa
- T2 - Muscularis propria
- T3 - Adventitia
- T4 - Adjacent structures
- T4a - Pleura, pericardium, diaphragm, or adjacent peritoneum
- T4b - Other adjacent structures (eg, aorta, vertebral body, trachea)
- N0 - No regional lymph node metastasis
- N1 - 1-2 regional lymph nodes (N1 is site dependent)
- N2 - 3-6 regional lymph nodes
- N3 - More than 6 regional lymph nodes
- M1 - Distant metastasis (M1a and M1b are site dependent)

Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
Stage IIB	T1,T2	N1	M0
Stage IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1,T2	N2	M0
Stage IIIB	T3	N2	M0
Stage IIIC	T4a	N1,N2	M0
	T4b	Any N	M0
	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

* أما التصنيف النسيجي يكون كالتالي:

Histologic grade (G)	
GX	Grade cannot be assessed—stage grouping as G1
G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated
G4	Undifferentiated—stage grouping as G3 squamous

* يخضع لهذا التصنيف كل أورام المري(الشائكة وغدية الخلايا) مع الأورام التي تقع ضمن 5 سم من الوصل المعدي المريئي والتي لها إمتداد ضمن المري .

الإجراءات العلاجية :

* الجراحة : تبقى الجراحة العلاج الشافي الوحيد لسرطان المري ولم تعد تجرى كإجراء تلطيفي كما كان سابقا" وذلك بسبب توفر وسائل علاجية أخرى تلطيفية أقل رضا". إن المرحلة 1 و2 من سرطان المري أو وجود عسرة تصنع عالية الدرجة هي إستطباب مطلق للجراحة.

* يمكن إجراء الجراحة إما بمدخل بطني صدري أيمن أو بمدخل بطني رقبي بدون بضع الصدر وهذا مايسبب مراضة أقل بعد الجراحة خاصة عند المرضى الذين لديهم مشاكل تنفسية.

* عندما يكون المدخل بطني رقبي فإن جزء من الجراحة لايجرى تحت الرؤية المباشرة كما أن عدد العقد اللمفاوية المستأصلة يكون أقل مقارنة مع المدخل البطني الصدري، إلا أن الدراسات المجراة أظهرت أنه لايوجد فرق في الوفيات بين الحالتين مما يعكس أن مرحلة الورم عند إجراء الجراحة هي العامل الأهم الذي يؤثر على نسبة الوفيات بعدها.

* تعتبر الإختلاطات القلبية والتنفسية والإنتانية العامل الأهم في إحداث المراضة بعد الجراحة. تقل نسبة المراضة بشكل ملحوظ عند إجراء الجراحة في مركز كبير متخصص. في إحدى الدراسات في ولاية كاليفورنيا في الولايات المتحدة بين عامي 1990 و 1994 كانت نسبة الوفيات بعد الجراحة في 5 مراكز كبيرة حوالي 5% مقارنة مع 18% في بقية مشافي الولاية.

* من الناحية التقنية فإن open esophagectomy تترافق مع اختلاطات إنتانية أكثر مقارنة مع minimally invasive esophagectomy . أظهرت إحدى الدراسات أن نسبة الإنتانات التنفسية بعد الجراحة كانت حوالي 29 % للأول مقارنة مع 9 % للثاني. تترافق الأخيرة مع فترة إقامة أقل ضمن المشفى مع سرعة أكبر بالعودة للفعاليات اليومية، أما نسبة الوفيات فهي كما ذكر سابقا" واحدة في الحالتين.

* تعتبر المفاغرة النهائية الجانبية أقل تعرضا" للتضيق بعد الجراحة لكنها تترافق مع نسبة تسريب أكثر وإقامة أطول ضمن المشفى مقارنة مع المفاغرة النهائية النهائية.

* تشمل الإختلاطات المذكورة سابقا" كل مما يلي :
1-التنفسية: ذات رئة - إنخماص رئة - إنصباب جنب.
2-القلبية: إحتشاء عضلة قلبية - لانظميات قلبية.
3-الإنتانية: إنتانات الجروح - التسريب من المفاغرة.

* يعتبر كل مما يلي مضاد إستطباب للجراحة:

1- نقائل عقدية للعقد الرقبية أو فوق الترقوة أو الزلاقية.

2- نقائل للأعضاء البعيدة مثل الكبد أو الرئة أو العظام.

3- إرتشاح بالأعضاء المجاورة مثل التأمور - الأبهر – الرغامى أو القصبات – العصب الحنجري الراجع.

4- وجود أمراض مرافقة شديدة قلبية أو تنفسية. يجب تقييم الوظيفة القلبية والتنفسية جيدا" قبل الجراحة، وعندما تكون الوظيفة القلبية <45% أو الحجم الزفيري الأقصى في الثانية الأولى <1,2 ليتر يكون ذلك مضاد إستطباب نسبي للجراحة.

* بعض المرضى اللذين حدث لديهم تخرب بالرغامى نتيجة الإرتشاح الورمي يحتاجون زرع رغامى جديدة. في عام 2011 قام العالم سايفاليان من جامعة لندن بتصميم أول رغامى صنعية مشتقة من الخلايا الجذعية للمريض نفسه وقد أجريت العملية في السويد، بهذه الطريقة يمكن الإستغناء عن مثبطات المناعة التي يحتاجها المريض عند زرع رغامى صنعية إضافة للإستغناء عن المتبرع .

<u>العناية بعد الجراحة:</u>

* يبقى المريض عادة في وحدة العناية المشددة لمدة يوم واحد ثم يحول للجناح المخصص وذلك في استقرار حالته العامة.

* يبدأ المريض بالتغذية في اليوم الثاني من خلال أنبوب تفميم صائمي.

* في اليوم السادس يجرى للمريض صورة ظليلة للمري بمادة ظليلة منحلة بالماء لتحري وجود تسريب من المفاغرة ، في حال عدم وجود تسريب يبدأ المريض بالتغذية عبر الفم .

* مدة الإقامة الوسطية في المشفى حوالي 9 -14 يوم.

* معظم المرضى يعودون لنشاطهم الاعتيادي خلال شهرين.

* العلاجات غير الجراحية:

* إستئصال المخاطية التنظيري Endoscopic mucosal resection
يعتبر من الوسائل العلاجية الحديثة ويستطب في الحالات التالية:
1- عسرة التصنع عالية الدرجة.
2- سرطان المري في المرحلة (T1(intramucosal .

لقد أظهرت الدراسات نتائج متقاربة لكل من الجراحة وإستئصال المخاطية التنظيري في الحالتين السابقتين .تعتبر المراضة والوفيات في حالة إستئصال المخاطية التنظيري قليلة جدا مقارنة مع الجراحة، لكن يبقى إنتقاء الوسيلة العلاجية رهنا" بحالة كل مريض على حدة.

* Photodynamic therapy :

من الوسائل العلاجية الحديثة وله نفس إستطبابات إستئصال المخاطية التنظيري ويتضمن إعطاء مادة حساسة ضوئيا" عن طريق الوريد، تتركزهذه المادة بشكل إنتقائي في الخلايا السرطانية،وتصبح سامة للخلايا عند تعريضها للضوء (ليزر)عن طريق التنظير. من مساوئ هذه الطريق العلاجية إحداثها لتضيق مري في 34% من الحالات.

*العلاجات التلطيفية :

تهدف بمجملها إلى تحسين نوعية الحياة وتحسين عملية البلع،وليس لها دور في شفاء المرض.

1- العلاج الكيماوي: أكثر الأدوية المستعملة في علاج سرطان المري هي :
cisplatin, 5-fluorouracil (5-FU), paclitaxel, and anthracyclines .

يعتبر العلاج الكيماوي لوحده ذو فائدة محدودة في علاج سرطان المري, الكثير من الدراسات لم تثبت إحداثه لتحسين في البقيا عند المرضى. بعض الدراسات الأخرى أظهرت نسبة استجابة لم تتجاوز 15-20% .

2- العلاج الشعاعي: عند حوالي 50% من المرضى يحدث تحسن في عسرة البلع استجابة للعلاج الشعاعي.

3- الليزر(ياغ ليزر): يعطي فائدة في تحسين عسرة البلع عند حوالي 70% من المرضى.

4-**العلاج الكيماوي الشعاعي ماقبل الجراحة**(Neoadjuvant chemoradiotherapy)

إن نتائج الدراسات متضاربة فيما يتعلق بإستخدام العلاج الكيماوي الشعاعي قبل الجراحة ، بعض الدراسات أظهرت أنه لا فائدة من إستخدام هذا العلاج، لكن قسم مهم من هذه الدراسات أظهرت أن العلاج الكيماوي الشعاعي ما قبل الجراحة يساهم في تحسين نسبة البقيا، منها دراسة العالم هومان عام 2012 والتي أظهرت أن نسبة البقيا بعد 3 سنوات بلغت 30% عند المرضى الذين تلقوا معالجة كيماوية شعاعية قبل الجراحة مقارنة مع 6% عند المرضى الذين عولجوا جراحيا مباشرة .
أما العلاج المشترك بعد الجراحة (Adjuvant chemoradiotherapy)
فمن الثابت أنه لايؤثر على نسبة البقيا ولافائدة من إعطائه.

5- Stents :

يوجد لها نوعان المعدنية و البلاستيكية.
تستخدم المعدنية المغطاة لعلاج التضيقات الناجمة عن الكتلة الورمية خاصة المترافقة مع نواسير مريئية رغامية، توضع تحت التوجيه بالأشعة وهي غير قابلة للإزالة.
أما البلاستيكية فتستخدم لعلاج التسريب عبر المفاغرة بعد الجراحة وهي قابلة للإزالة.

الإنذار Prognosis:

* بشكل عام يعتبر سرطان المري من الأورام ذات الإنذار السيء.

* يعتمد الإنذار بشكل أساسي على مرحلة الورم وقت التشخيص، إن غالبية أورام المري تكتشف في مرحلة متأخرة، للأسف فإن 25 % فقط من الأورام تكون قابلة للإستئصال جراحيا" عند التشخيص.

* لافرق من الناحية الإنذارية بين السرطان شائك الخلايا والسرطان غدي الخلايا.

* بشكل عام تبلغ نسبة البقيا Survival حوالي 20-25% لمدة خمس سنوات،ترتفع إلى حوالي 45 % في المرحلة الأولى للورم بينما تنخفض إلى حوالي 5% في المرحلة الرابعة.

ترافق أورام المرى مع أورام الرأس والعنق:

* يوجد ترافق واضح بين أورام المري شائكة الخلايا مع أورام الرأس والعنق، تتراوح هذه النسبة حسب مختلف الدراسات العالمية بين 5-14%.بعض الدراسات الآتية من المناطق عالية الإنشار لسرطان المري تظهر نسبة أعلى من ذلك بكثير،في دراسة أجراها العالم Muto في اليابان سنة 2002 كانت نسبة الترافق حوالي 55%،وفي دراسة أخرى أجراها العالم Lee في تايوان سنة 2010 كانت النسبة حوالي 30%. لاتوجد أي دراسة في سوريا أو في منطقة الشرق الأوسط لذلك تبقى نسبة الترافق لدينا غير معروفة.

* نشمل أورام الرأس والعنق المذكورة: الأورام الشائكة الخلايا في

1. جوف الفم
2. اللسان
3. الشفة
4. البلعوم
5. الحنجرة
6. الغدد اللعابية والجيوب الأنفية .

* إن سبب هذا الترافق غير معروف بشكل واضح. يقترح البعض أن عوامل الخطورة المشتركة بين هذه الأورام وعلى رأسها التدخين والكحولية هو العامل المسبب .

* في عام 1953 اقترح العالم Slaughter مفهوم "Field canceraization" كتفسير لهذه الظاهرة. إن هذا المفهوم يعبر عن حدوث أورام متعددة وبأماكن مختلفة عند نفس المريض كنتيجة لتبدلات جينية بسبب التعرض المتكرر لعوامل مسرطنة.

* لايوجد إجماع حول إجراء مسح للكشف عن أورام المري عند مرضى أورام الرأس والعنق على الرغم من نسبة الترافق الكبيرة بين هذه الأورام والتي أبدتها الدراسات.

* إن الكشف عن ورم مري مشارك عند مرضى أورام الرأس والعنق هام جدا" لأن ذلك قد يبدل من المقاربة العلاجية للمريض، إن الكشف المبكرعن الورم المريئي عند هؤلاء المرضى هام جدا" لأنه يمكن من تطبيق الوسائل العلاجية الحديثة مثل ESD أو EMR أو التحويل للجراحة باكرا ما أمكن مما يساهم في تحسين الإنذار بشكل واضح.

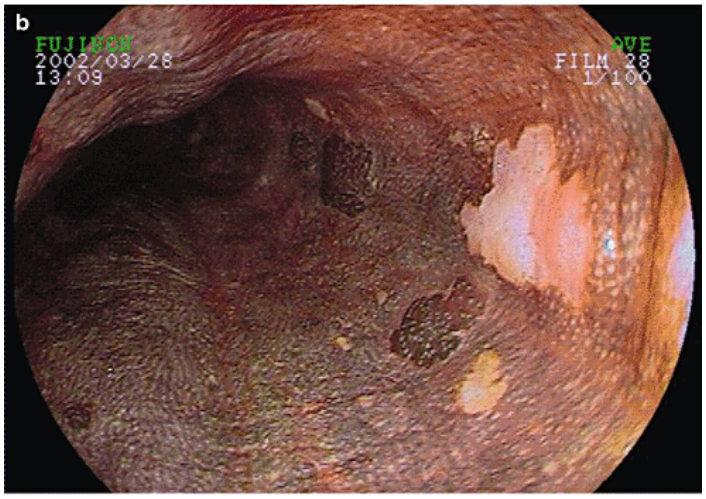
* خلال العقود الماضية استعملت عدة طرائق للكشف المبكر عن أورام المري، يعتبر التلوين باللوغول من أهم وأقدم هذه الطرائق.أول من استخدم اللوغول هو العالم Schiller وذلك للكشف عن عسرة التصنع بعنق الرحم ،ثم استعمل من قبل العالم Brodmerkel للكشف عن الآفات التنشؤية المبكرة في المري. يعتمد مبدأ هذه الطريقة على أن الخلايا الظهارية في المري تحتوي على الغليكوجين، وعند تطبيق اللوغول على المخاطية المريئية فإن الخلايا الطبيعية وبسبب إحتوئها على الغليكوجين تتفاعل مع اليود وتأخذ اللون(البني). بينما في حال وجود عسرة تصنع أو سرطان في مراحلة الباكرة فإن الخلايا الشاذة لاتحتوي على الغليكوجين وبالتالي فإنها لا تأخذ اللون.أظهرت العديد من الدراسات أن اللوغول له حساسية في الكشف عن الآفات التنشؤية الباكرة في المري حوالي 80-95 % مقارنة مع الضوء العادي، بينما تنخفض نوعيته إلى حوالي 70% .

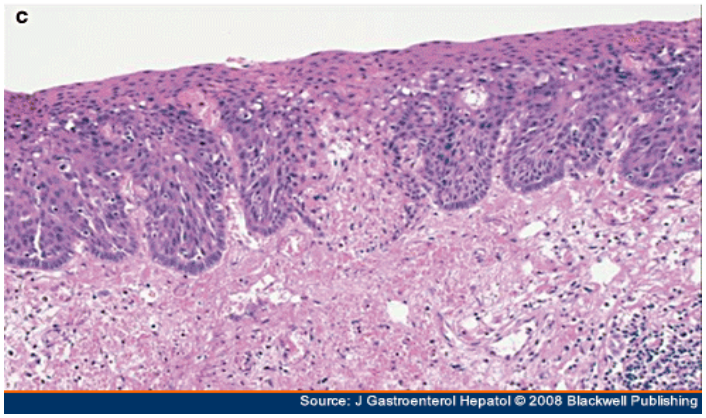
* قام العالم الفرنسي Dubuc بنشرواحدة من أكبر الدراسات العالمية حول ترافق أورام المري مع أورام الرأس والعنق وقد اعتمد في دراسته على التلوين باللوغول من أجل الكشف المبكر عن أورام المري عند هؤلاء المرضى . لقد أثبتت الدراسة فائدة التلوين باللوغول في الكشف المبكر عن أورام المري(حساسية >85%) كما أثبتت نفس الدراسة أن نسبة الترافق بين هذه الأورام تقارب 12% .

* إن تلوين المري باللوغول له بعض السلبيات منها:

- طول فترة الإجراء.
- عدم وصول التلوين لكل المناطق بشكل متجانس.
- حس الحرقة والوخز بالصدر.
- تشنج المري.
- تشنج القصبات في حال دخول المادة للطرق الهوائية.
- بعض المرضى لديهم حساسية على اليود

* يظهر الشكل التالي(الشكل 6) آفة مشتبهة بالمري لم تأخذ التلوين باليود كما هو موضح، أظهرت الخزعة فيما بعد عسرة تصنع عالية الدرجة .



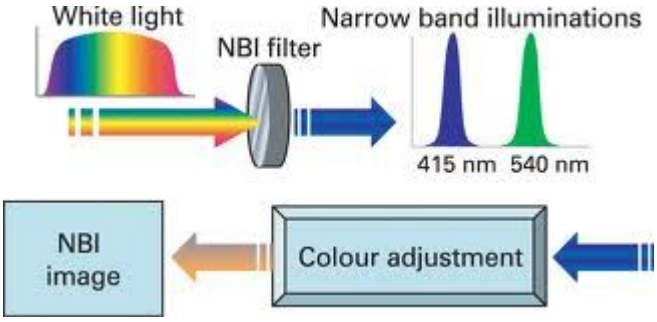


Source: J Gastroenterol Hepatol © 2008 Blackwell Publishing

التصوير بالحزمة الضوئية الضيقة Narrow Band Imaging

* حديثا" تم تطوير هذه التقنية في محاولة للكشف المبكر عن الأورام.

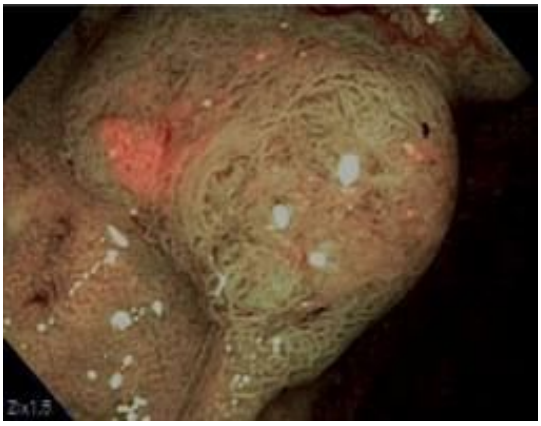
* يعتمد مبدأ هذه التقنية على التالي : يتم تحويل الطيف الضوئي العادي عريض الموجة بواسطة فلتر خاص إلى حزمة ضوئية ضيقة. تتألف هذه الموجة من حزمتين،الأولى حزمة زرقاء طول موجتها 415 نانومتر والثانية خضراء طول موجتها 540 نانومتر.(الشكل 7)

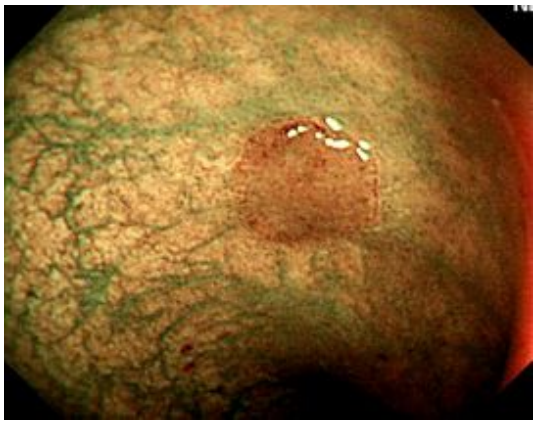


* على العكس من الطيف الضوئي العادي والذي ينعكس القسم الأكبر منه عندما يسلط على سطح معين، فإن الحزمة الضوئية الضيقة يمتص القسم الأكبر منها من قبل الأنسجة وينعكس مقدار قليل.(الشكل 8)

* بشكل أساسي فإن الحزمة الزرقاء تمتص من قبل الدم الموجود في الأوعية السطحية في المخاطية، والحزمة الخضراء تمتص من قبل الدم الموجود في الأوعية تحت المخاطية. بالتالي يحدث تعزيز أكبر للمخاطية (enhancement) يساهم في الكشف المبكر عن الآفات الشاذة حيث تظهر الأخيرة على شكل تباين لوني .

* يظهر(الشكل 9) آفات مشتبهة في المري تبدي تباينا" لونيا" مقارنة مع النسيج السليم المحيط بها عند تطبيق تقنية NBI .





* وفي حال إشراك ال NBI مع مايسمى Magnifying Endoscopy فإنه يمكن تحديد نمط التوزع التشريحي للأوعية المخاطية وتحت المخاطية أو ما يدعى (Pit pattern) ،حيث إن التوزع الوعائي للآفات الورمية المبكرة يكون متعرج وغير منتظم.

* يعتبر استخدام الNBI سهلا" من الناحية التقنية حيث يمكن التحول له من خلال الضغط على زر معين في المنظار، كما أنه لا يتضمن استخدام أية صبغة كما هو الحال عند استعمال اللوغول وبالتالي يمكن تجنب التأثيرات الجانبية المذكورة سابقا" مع إجراء التنظير بوقت أقصر.

* في دراسة أجراها العالم Singh لتقييم فعالية ال NBI في تشخيص مري باريت، وجد أنه لا فرق من الناحية الإحصائية عند استخدام ال NBI من قبل منظر خبير باستعماله أو من قبل منظر عادي، بالتالي يمكن لأي منظر إستعمال هذه التقنية حال توفرها.

* في دراسة أجراها العالم East عام 2008 وجد أن حساسية ال NBI في كشف الآفات المريئية الورمية الباكرة تبلغ حوالي 94% والنوعية حوالي 82% مقارنة مع الضوء العادي.

* توجد دراسات أخرى أكدت نفس النتائج منها دراسة العالم Huang عام 2009 ودراسة العالم Lee عام 2010. كلتا الدراستين أجريتا على مرضى أورام رأس وعنق شائكة الخلايا وأظهرت فعالية ال NBI في كشف الآفات الورمية الباكرة عند هؤلاء المرضى.

* من خلال نتائج الدراسات السابقة نجد أن لل NBI حساسية تقارب التلوين باللوغول في كشف الآفات الورمية الباكرة في المري مع تفوق طفيف في النوعية، وبسبب أن هذه التقنية سهلة التطبيق وليس لها آثار جانبية فإنها تجد دورا" مهما" في هذا المجال على حساب تضاؤل دور اللوغول.

* لابد من التذكير بأن لل NBI إيجابية كاذبة في بعض الأحيان، حيث أن الآفات الإلتهابية Inflammatory lesion وفرط التصنع الوعائي Angiohyperplasia قد تبدو على شكل تباين لوني عند إستخدام ال NBI تماما" كما هو الحال في الآفات الورمية، حسب الدراسات فإن نسبة هذه الإيجابية الكاذبة حوالي 10-20 % ، يبقى التشريح المرضي هو العامل الحاسم في هذه الحالات.

الفصل الثانـى

القسم العملـى من البحث

- عنوان البحث العلمي.
- هدف البحث.
- خلفية البحث العلمي وأهميته.
- المواد والطرق ومكان الدراسة والتحليل الإحصائي.
- نتائج البحث.
- المناقشة..
- الخلاصة - المقترحات والتوصيات.
- المراجع .

1- ***عنوان البحث العلمي:***

* الكشف المبكر عن آفات المري التنشؤية بإستخدام تقنية NBI (Narrow band imaging) عند مرضى أورام الرأس والعنق .

* Early detection of esophageal malignancies by using NBI in patients with head and neck cancers.

2- ***هدف البحث:***

* دراسة نسبة إنتشار أورام المري عند مرضى أورام الرأس والعنق في سوريا .

* دور التنظير بالحزمة الضوئية الضيقة (NBI) في الكشف المبكر عن آفات المري التنشؤية عند هؤلاء المرضى .

* المقارنة بين فعالية NBI و الضوء العادي WL في الكشف المبكر عن أورام المري .

3- ***خلفية البحث وأهميته:***

* توجد دلائل صريحة على ترافق أورام المري مع أورام الرأس والعنق بسبب تشاركها بالعديد من عوامل الخطورة مثل التدخين والكحولية ولأسباب أخرى غير معروفة (حسب الدراسات العالمية نسبة الترافق 5-15% وتصل إلى 30% في بعض البلدان) ، إضافة لذلك لايوجد إجماع صريح حول إجراء تنظير هضمي علوي بشكل روتيني عند مرضى أورام الرأس والعنق رغم أن العديد من المدارس توصي بذلك.

* إن غالبية تلك الدراسات قد أجريت في دول أوروبا وأمريكا ودول شرق آسيا ولا توجد أي دراسة من منطقة الشرق الأوسط ، لذلك تبقى نسبة الإنتشار لدينا غير معروفة .

* حديثا" تم تطوير تقنية NBI (Narrow band imaging) وهي نمط خاص من الحزم الضوئية (أزرق – أخضر) والتي تعطي تباين (contrast) للمخاطية ، أظهرت العديد من الدراسات إنها تفيد في الكشف المبكر عن الآفات التنشؤية في الجهاز الهضمي ومنها أورام المري مقارنة مع الضوء العادي

* إن الكشف عن ورم مري مشارك عند أي مريض لديه ورم في الرأس أو العنق هام جدا" لأن ذلك يؤثر على الإنذار وقد يبدل من المقاربة العلاجية لهذا المريض.

* بالمقابل فإن الكشف عن أورام المري لكن بمرحلتها المبكرة عند هؤلاء المرضى يمكن من تطبيق العديد من الوسائل العلاجية الحديثة(ESD-EMR) مما يساهم في تحسين الإنذار خصوصا" وأن اغلب أورام المري لا تكتشف إلا في مراحلها المتأخرة حيث تكون المعالجة غير فعالة .

4- المواد والطرق ومكان الدراسة:

* نوع الدراسة: دراسة مقطعية cross sectional study

* مكان الدراسة: مشفى المواساة الجامعي.

* زمان الدراسة: آذار 2011 - آذار 2013 .

* حجم العينة: 69 مريض من مراجعي العيادة الأذنية أو الشعبة الأذنية في مشفي المواساة الجامعي.

* معايير الإشتمال: شملت الدراسة جميع المرضى المشخص لهم قديما أو حديثا آفة تنشؤية شائكة الخلايا بالرأس أوالعنق بناء على خزعة نسيجية و قد شمل ذلك مرضى أورام الحنجرة والبلعوم واللسان والشفة وجوف الفم والجيوب الأنفية واللذين راجعوا بدورهم مشفى المواساة خلال فترة الدراسة .

* معايير الإستبعاد: تم إستبعاد المرضى التاليين:

- المرضى <18 سنة .
- سوابق إستئصال جزء من المري .
- وجود إنسداد كامل في اللمعة بسبب الورم .
- رفض المريض الدخول في الدراسة .
- وجود مضاد إستطباب للتنظير الهضمي العلوي (إحتشاء عضلة قلبية حديث، تقرار هيموديناميكي ، لانظمية قلبية غير مسيطر تقرريض غير متعاون) .

* تصميم الدراسة: بعد أن أخذت موافقة المريض المستنيرة للدخول في الدراسة أو موافقة الأهل في حال عدم الأهلية وبعد استبعاد أي مريض لديه أحد معايير الإستبعاد ، تم تحضير المرضى لإجراء تنظير هضمي علوي(صيام 8 ساعات) .

* قبل إجراء التنظير تم إجراء إستجواب مع فحص سريري كامل لكل مريض مع إعطائه فكرة موجزة عن طبيعة الإجراء .

* تم وضع المريض بوضعية الإضطجاع الجانبي الأيسروتم التركين بإعطائه 2,5 ملغ ميدازولام كدفعة أولى (bolus) ثم 1 ملغ بشكل متكرر عند اللزوم ، تم كذلك إجراء تخدير موضعي بواسطة ليدوكائين بخاخ 10% .

* تم إجراء تنظير هضمي علوي كامل وصولا" للقطعة الثانية من العفج بواسطة الضوء العادي .

* تم فحص المري بشكل دقيق بواسطة الضوء العادي أولا" لتحري أية آفة مشتبهة (depressed lesion-raised lesion -reddish lesion)، تم تسجيل حجم و موقع أية آفة مشتبهة دون أخذ خزعة مبدئيا" .

* بعد ذلك تم فحص المري بواسطة تقنية NBI لتحري أية آفة مشتبهة وتم الإعتماد على طريقة العالم تزانك (method of Zhang) لتسجيل الآفات المشتبهة حسب مايلي :

<u>NBI Scale (method of Zhang)</u>

1- The border is clear the brown region is obvious and the surface is unequal .
2- The border is clear and the brown region is light .
3- The border is unclear and the brown region is fairly light .
4- Negative and no obvious region is observed .

* في النهاية تم أخد خزعة نسيجية من أية آفة مشتبهة سواء عن طريق NBI أو الضوء العادي وتم إعتبار التشريح المرضي القاعدة الذهبية في التشخيص .

* تم قراءة الخزعة النسيجية من قبل مشرح مرضي واحد .

* نقطة النهاية البدئية : حساب نسبة إنتشار أورام المري عند مرضى أورام الرأس والعنق.

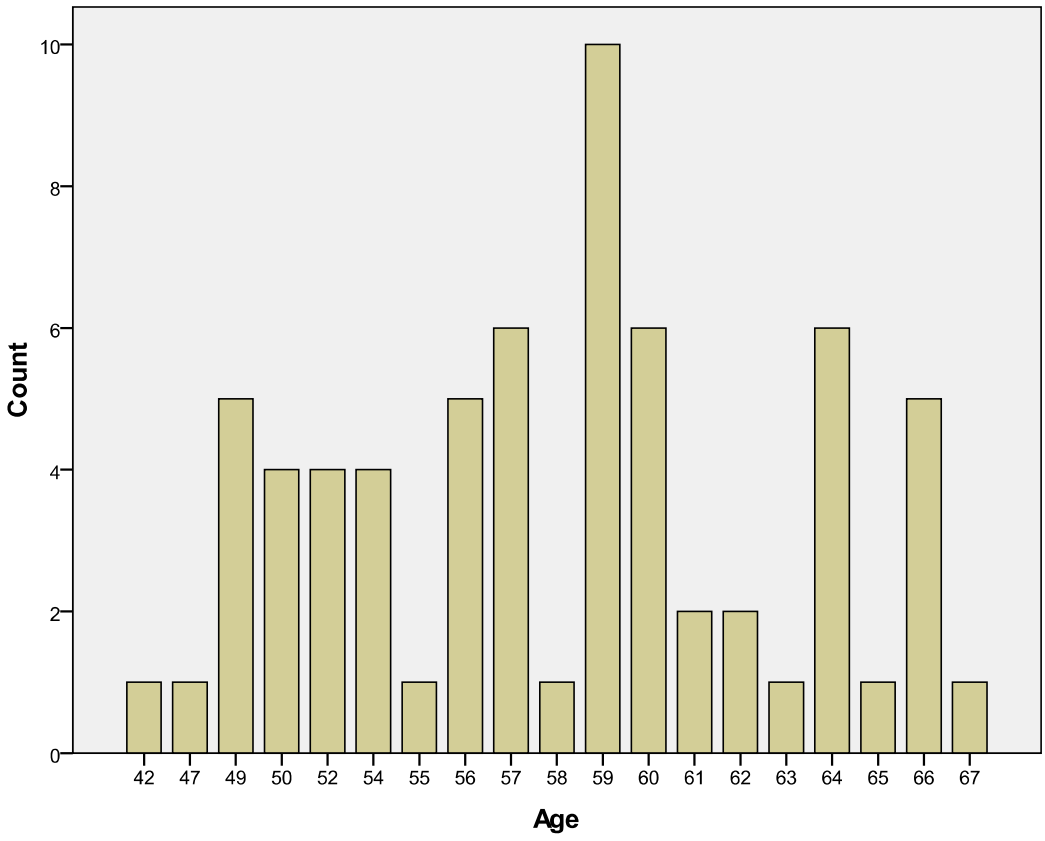
* نقطة النهاية الثانوية: حساب كل من الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية والسلبية والصحة لكل من NBI والضوء العادي والمقارنة بينهما .

* التحليل الإحصائي : تم استخدام برنامج SPSS statistics 17 لحساب المتغيرات الإحصائية ورسم المنحنيات البيانية، تمت المقارنة بين المتغيرات بإستخدام إختبار x2 ،و تم استخدام إختبار الدقة ل Fisher لحساب الدقة .

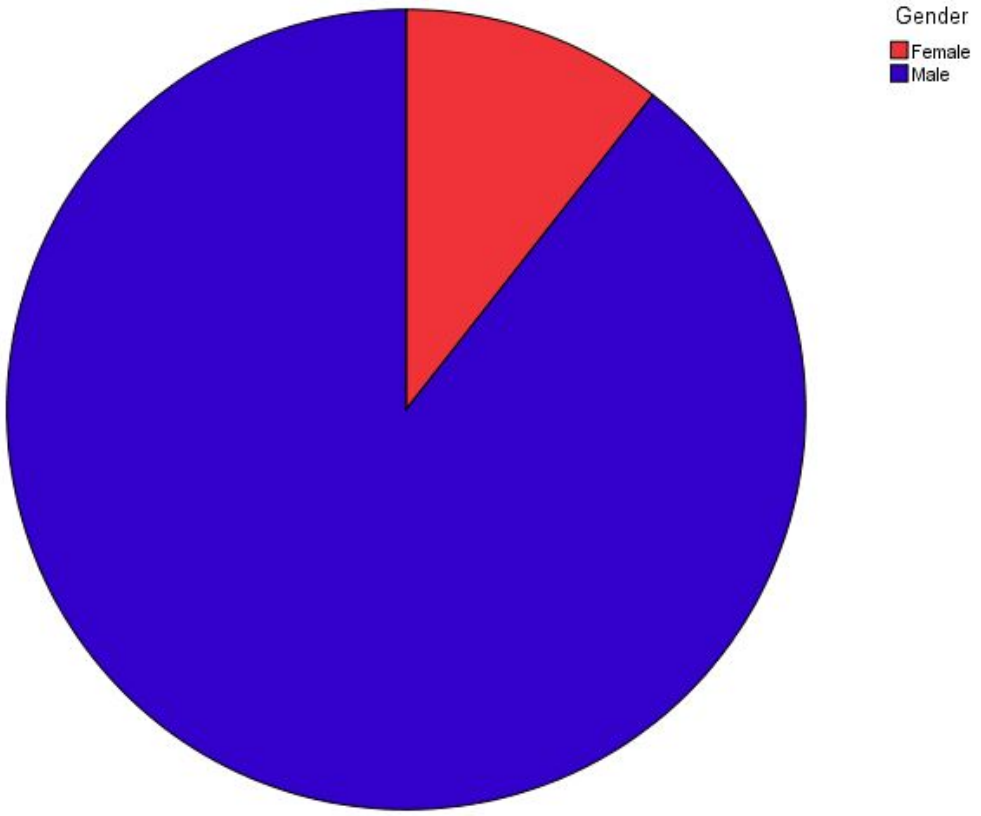
5- نتائج البحث:

* تم إدخال 69 مريض بالدراسة بشكل إجمالي، تم إستبعاد 3 مرضى من الدراسة (مريض غير متعاون أثناء التنظير- مريضين كان لديهما انسداد كامل باللمعة بسبب الورم البدئي حال دون دخول المنظار).
* بالتالي يكون عدد المرضى النهائي المدرجين بالدراسة 66 مريض مشخص لديهم ورم شائك الخلايا بالرأس أوالعنق عن طريق الخزعة إما حديثا" أو قديما" .
* أعمار المرضى :

تراوحت أعمار المرضى بين 42 و69 عام بوسطي 57,3 سنة . الشكل 10 يظهر توزع المرضى حسب العمر



* الجنس : كان عدد المرضى الذكور59مريض بنسبة 89,3% مقابل 7 مرضى إناث بنسبة 10,6% . يظهر الشكل 11 توزع مرضى الدراسة حسب الجنس .



* مكان الورم البدئي :

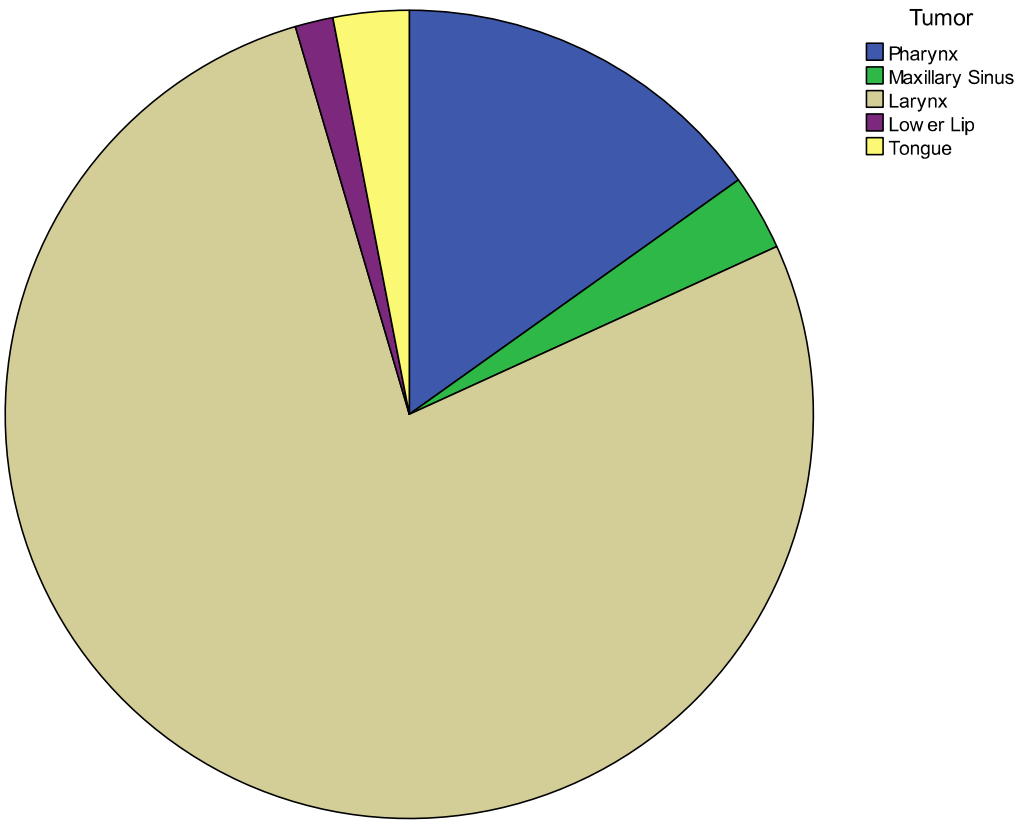
يظهر الجدول 1 بيانات المرضى حسب مكان الورم البدئي حيث يبدو أن ورم الحنجرة كان الأكثر شيوعا" بين مرضى الدراسة.

مكان الورم البدئي	عدد المرضى	النسبة
الحنجرة	51	%77,2
البلعوم	10	%15,1
اللسان	2	%3,03
الجيب الفكي	2	%3,03
الشفة السفلى	1	%1,5

يظهر الجدول 2 بيانات المرضى حسب كونهم مشخصين حديثا" أو قديما" بورم شائك الخلايا بالرأس أو العنق .(المقصود بالمشخص قديما" بأن المريض تلقى علاج سابق سواء شعاعي أو كيماوي أو جراحي ويقصد بالمشخص حديثا" بأن المريض لم يتلقى علاج لحين الدراسة) .

التشخيص	عدد المرضى	النسبة
قديم	41	%62,1
حديث	25	%37,9

* يظهر الشكل 12 توزع المرضى حسب مكان الورم البدئي في الرأس أو العنق



* يظهر الجدول 3 نسبة المرضى المدخنين والكحوليين والبدينين BMI>25

	عدد المرضى	النسبة
مدخن	50	%75,7
كحولي	13	%19,6
BMI>25	41	%62,1

* عدد الآفات المكتشفة عن طريق NBI 13 آفة (3 آفات عسرة تصنع منخفضة الدرجة – آفة واحدة عسرة تصنع عالية الدرجة – 7 آفات تبدلات إلتهابية غير نوعية) .

* عدد الآفات المكتشفة عن طريق الضوء العادي WL 10 آفات (آفة واحدة عسرة تصنع عالية الدرجة – 7 آفات تبدلات إلتهابية غير نوعية) .

* يظهر الجدول 4 البيانات التفصيلية للمرضى ذوي الموجودات الإيجابية (الإيجابية الحقيقية والكاذبة)

العلاج	التشريح المرضي	NBI	WL	موقع الآفة في المري	موقع الورم البدئي	العادات BMI	العمر	الجنس	الحالة
مراقبة كل 6 شهور	Low grade dysplasia	+	_	3/1 متوسط	حنجرة مشخص قديما	مدخن كحولي BMI= 29	66	ذكر	1
جراحة	high grade dysplasia	+	+	3/1 متوسط	حنجرة مشخص قديما	مدخن كحولي BMI= 22,5	62	ذكر	2
مراقبة كل 6 شهور	Low grade dysplasia	+	_	3/1 سفلي	لسان مشخص حديثا	مدخن غير كحولي BMI= 30,4	64	ذكر	3

4	ذكر	60	مدخن غير كحولي BMI= 20,9	حنجرة مشخص قديما	3/1 متوسط	_	+	Low grade dysplasia	مراقبة كل 6 شهور
5	ذكر	56	مدخن غير كحولي BMI= 26,8	حنجرة مشخص قديما	3/1 متوسط	+	+	inflammation	_
6	ذكر	59	مدخن غير كحولي BMI= 31,2	حنجرة مشخص قديما	3/1 متوسط	+	+	inflammation	_
7	أنثى	52	غير مدخن غير كحولي BMI= 28,4	بلعوم مشخص حديثا	3/1 علوي	+	+	inflammation	_
8	ذكر	49	مدخن كحولي BMI= 29,1	حنجرة مشخص قديما	3/1 سفلي	+	+	inflammation	_
9	ذكر	64	مدخن غير كحولي BMI= 27,7	حنجرة مشخص قديما	3/1 سفلي	+	+	inflammation	_

_	inflammation	+	+	3/1 متوسط	حنجرة مشخص قديما	غير مدخن غير كحولي BMI=22,6	50	ذكر	10
_	inflammation	+	+	3/1 علوي	بلعوم مشخص قديما	مدخن كحولي BMI=26,4	57	ذكر	11
_	inflammation	+	+	3/1 متوسط	حنجرة مشخص حديثا	مدخن كحولي BMI=31,7	59	ذكر	12
_	inflammation	+	+	3/1 متوسط	حنجرة مشخص قديما	غير مدخن غير كحولي BMI=28,3	54	أنثى	13

* يظهر الجدول 5 البيانات التفصيلية للمرضى ذوي الموجودات السلبية .

العلاج	التشريح المرضي	NBI	WL	موقع الآفة في المري	موقع الورم البدئي	العادات BMI	العمر	الجنس	الحالة
_	_	_	_	_	حنجرة مشخص قديما	مدخن كحولي BMI=24	66	ذكر	14

15	ذكر	62	مدخن كحولي BMI= 22,5	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
16	ذكر	64	غير مدخن غير كحولي BMI= 30,4	بلعوم مشخص حديثا	_	_	_	_	_
17	ذكر	60	مدخن غير كحولي BMI= 20,9	حنجرة مشخص حديثا	_	_	_	_	_
18	أنثى	56	مدخن غير كحولي BMI= 26,8	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
19	ذكر	59	مدخن غير كحولي BMI= 23,2	جيب فكي مشخص قديما	_	_	_	_	_
20	أنثى	52	غير مدخن غير كحولي BMI= 28,4	بلعوم مشخص حديثا	_	_	_	_	_

21	ذكر	49	مدخن كحولي BMI= 29,1	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
22	ذكر	50	مدخن غير كحولي BMI= 27,7	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
23	ذكر	42	غير مدخن غير كحولي BMI= 22,6	حنجرة مشخص حديثا	_	_	_	_	_
24	ذكر	57	مدخن كحولي BMI= 26,4	بلعوم مشخص حديثا	_	_	_	_	_
25	ذكر	59	مدخن كحولي BMI= 21,7	حنجرة مشخص حديثا	_	_	_	_	_
26	أنثى	54	غير مدخن غير كحولي BMI= 28,3	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
27	ذكر	55	مدخن غير كحولي BMI= 23,5	بلعوم مشخص حديثا	_	_	_	_	_

28	ذكر	66	مدخن كحولي BMI= 29	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
29	ذكر	63	مدخن غير كحولي BMI= 22,5	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
30	ذكر	64	مدخن غير كحولي BMI= 30,4	لسان مشخص حديثا	_	_	_	_	_
31	ذكر	61	مدخن غير كحولي BMI= 20,9	جيب فكي مشخص قديما	_	_	_	_	_
32	ذكر	56	غير مدخن غير كحولي BMI= 26,8	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
33	ذكر	59	مدخن غير كحولي BMI= 31,2	حنجرة مشخص حديثا	_	_	_	_	_

34	أنثى	52	غير مدخن غير كحولي BMI= 20,4	بلعوم مشخص حديثا	_	_	_	_	_
35	ذكر	49	مدخن كحولي BMI= 29,1	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
36	ذكر	59	مدخن غير كحولي BMI= 27,7	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
37	ذكر	54	غير مدخن غير كحولي BMI= 22,6	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
38	ذكر	57	مدخن كحولي BMI= 26,4	بلعوم مشخص حديثا	_	_	_	_	_
39	ذكر	59	مدخن غير كحولي BMI= 24,7	حنجرة مشخص حديثا	_	_	_	_	_

40	أنثى	54	مدخن غير كحولي BMI= 28,3	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
41	ذكر	60	مدخن غير كحولي BMI= 19,5	بلعوم مشخص حديثا	_	_	_	_	_
42	ذكر	66	مدخن غير كحولي BMI= 24,2	شفة سفلى مشخص قديما	_	_	_	_	_
43	ذكر	60	غير مدخن غير كحولي BMI= 22,5	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
44	ذكر	61	مدخن غير كحولي BMI= 30,4	حنجرة مشخص حديثا	_	_	_	_	_
45	ذكر	60	مدخن غير كحولي BMI= 20,9	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_

46	ذكر	56	مدخن غير كحولي BMI= 21,8	حنجرة مشخص حديثا	_	_	_	_	_
47	ذكر	59	غير مدخن غير كحولي BMI= 31	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
48	ذكر	52	غير مدخن غير كحولي BMI= 28,4	بلعوم مشخص حديثا	_	_	_	_	_
49	ذكر	49	مدخن غير كحولي BMI= 24,1	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
50	ذكر	67	مدخن غير كحولي BMI= 27,7	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
51	ذكر	50	مدخن غير كحولي BMI= 22,6	حنجرة مشخص حديثا	_	_	_	_	_

52	ذكر	57	مدخن غير كحولي BMI= 26,4	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
53	ذكر	59	مدخن غير كحولي BMI= 31,1	حنجرة مشخص حديثا	_	_	_	_	_
54	ذكر	47	غير مدخن غير كحولي BMI= 28,6	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
55	ذكر	57	مدخن غير كحولي BMI= 20	حنجرة مشخص حديثا	_	_	_	_	_
56	ذكر	66	مدخن غير كحولي BMI= 29	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
57	ذكر	65	مدخن غير كحولي BMI= 22,5	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
58	ذكر	64	مدخن غير كحولي BMI= 30,4	حنجرة مشخص حديثا	_	_	_	_	_

59	ذكر	60	مدخن غير كحولي BMI= 20,9	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
60	ذكر	56	مدخن غير كحولي BMI= 26,8	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
61	ذكر	59	مدخن غير كحولي BMI= 32,2	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
62	ذكر	58	غير مدخن غير كحولي BMI= 28,4	حنجرة مشخص حديثا	_	_	_	_	_
63	ذكر	49	مدخن غير كحولي BMI= 29,8	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
64	ذكر	64	مدخن غير كحولي BMI= 27,7	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_

65	ذكر	50	غير مدخن غير كحولي BMI= 26,6	حنجرة مشخص قديما	_	_	_	_	_
66	ذكر	57	مدخن غير كحولي BMI= 26,4	حنجرة مشخص حديثا	_	_	_	_	_

* انطلاقا" من النتائج السابقة تكون نسبة إنتشار الآفات الورمية الباكرة في المري عند مرضى أورام الرأس والعنق حوالي 6,06% (4 حالات من أصل 66 حالة) .

* تم حساب كل من الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية والسلبية والصحة لكل من الضوء العادي WL و NBI ، يظهر الجدول 6 تلك القيم :

Modality	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
WL	% 25	% 86,1	% 40	%94,9	% 82,6
NBI	% 100	% 85,4	%30,7	%100	% 86,3

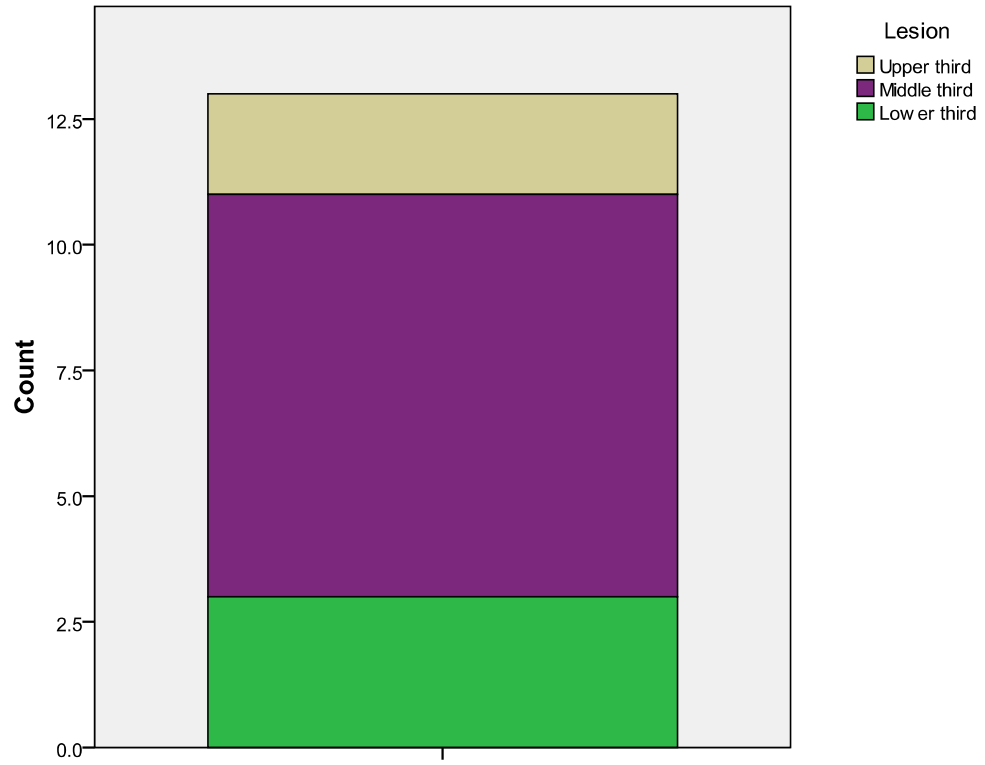
* يظهر الجدول 7 الآفات الورمية بالنسبة للوسيلة التنظيرية المكتشفة لها :

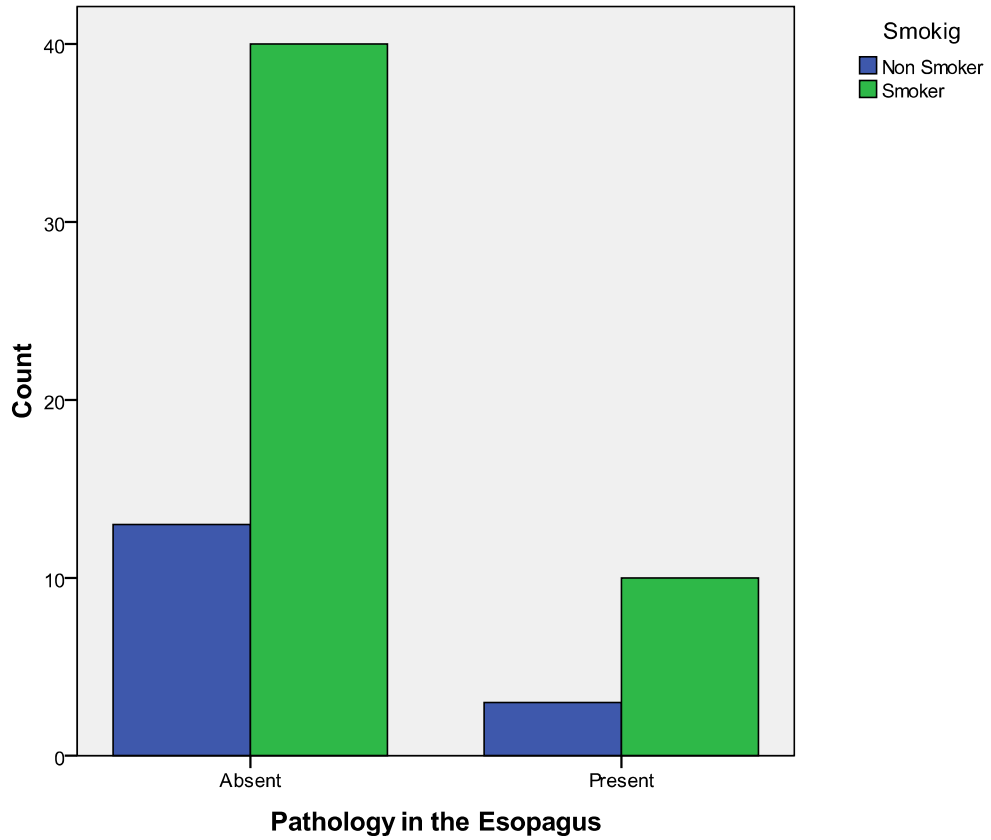
Neoplasia	WL		NBI	
	Detected	Missed	Detected	Missed
Low grade Dysplasia	0	3	3	0
High grade Dysplasia	1	0	1	0

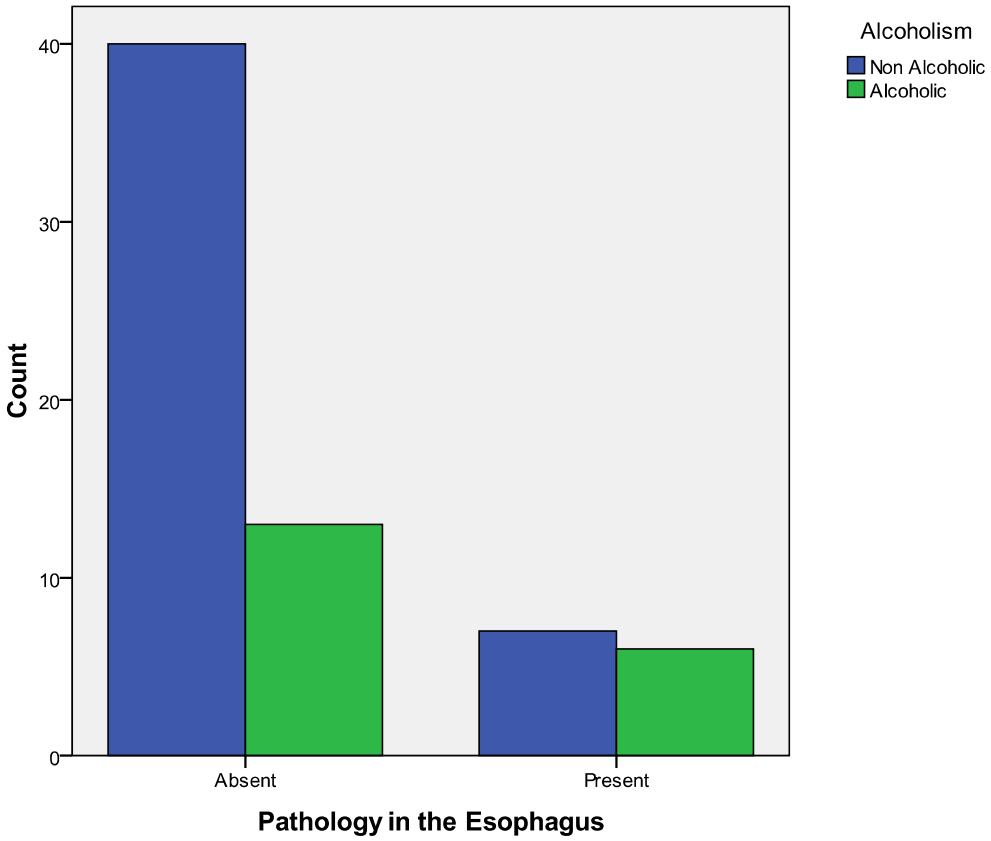
* يظهر الجدول 8 المقارنة بين المرضى ذوي أورام المري مع المرضى اللذين ليس لديهم ورم مري .

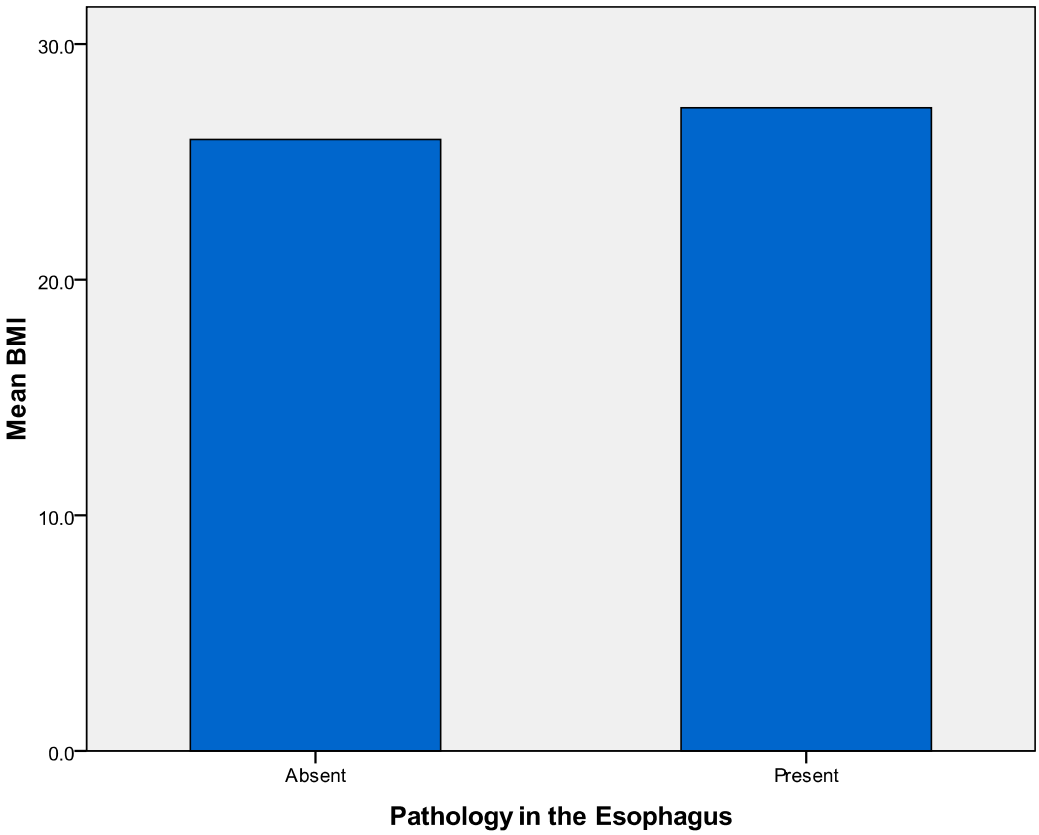
Characteristics	Esophageal neoplasia(n=4)	No esophageal neoplasia(n=62)	P value
Age(mean)	63	57,1	0.04
Male	4	55	0.47
Female	0	7	0.47
Current H&N carcinoma	1	24	0.58
Prior H&N carcinoma	3	38	0.58
Smoking > 20 pack year	4	46	0.24
Alcohol	2	17	0.33
BMI>25	2	39	0.72

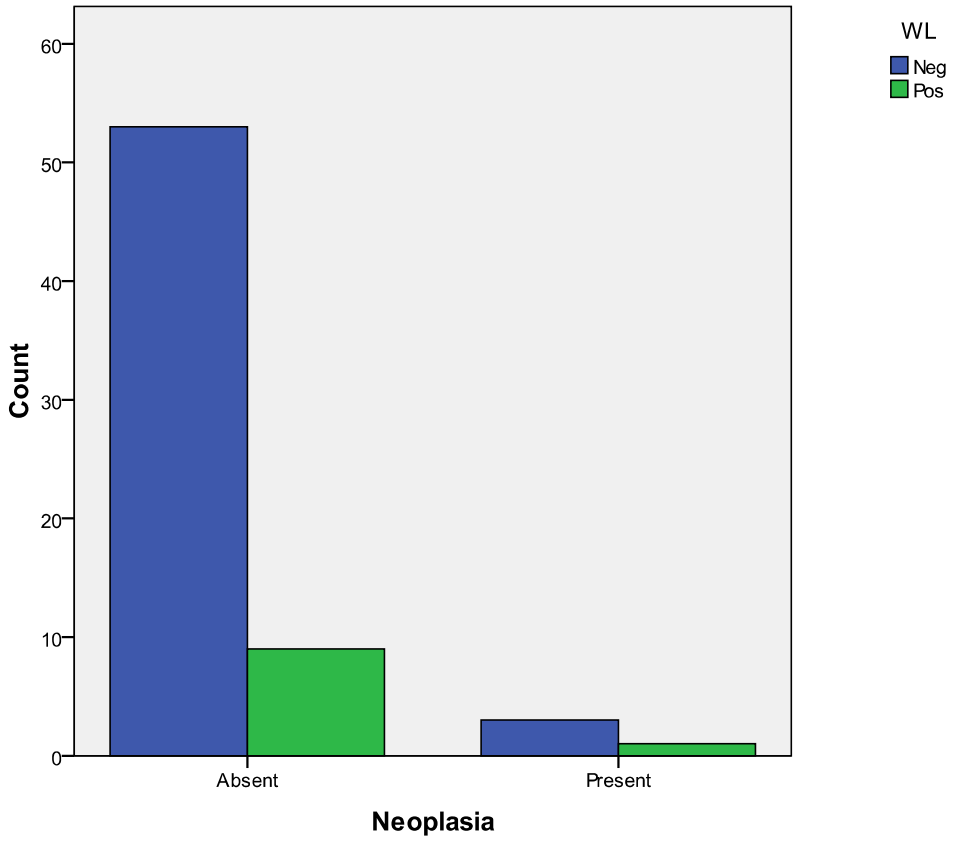
* يظهر الشكل 13 توزع الآفات الورمية المكتشفة حسب موقعها في المري .
* تظهر الأشكال 14- 15- 16 توزع المرضى الورميين وغير الورميين حسب عوامل الخطورة (التدخين- الكحولية- البدانة) .
* يظهر الشكل 17 دقة التنظير العادي في كشف الآفات الورمية الباكرة في المري .
* يظهر الشكل 18 دقة التنظيرعن طريق NBI في كشف الآفات الورمية الباكرة في المري

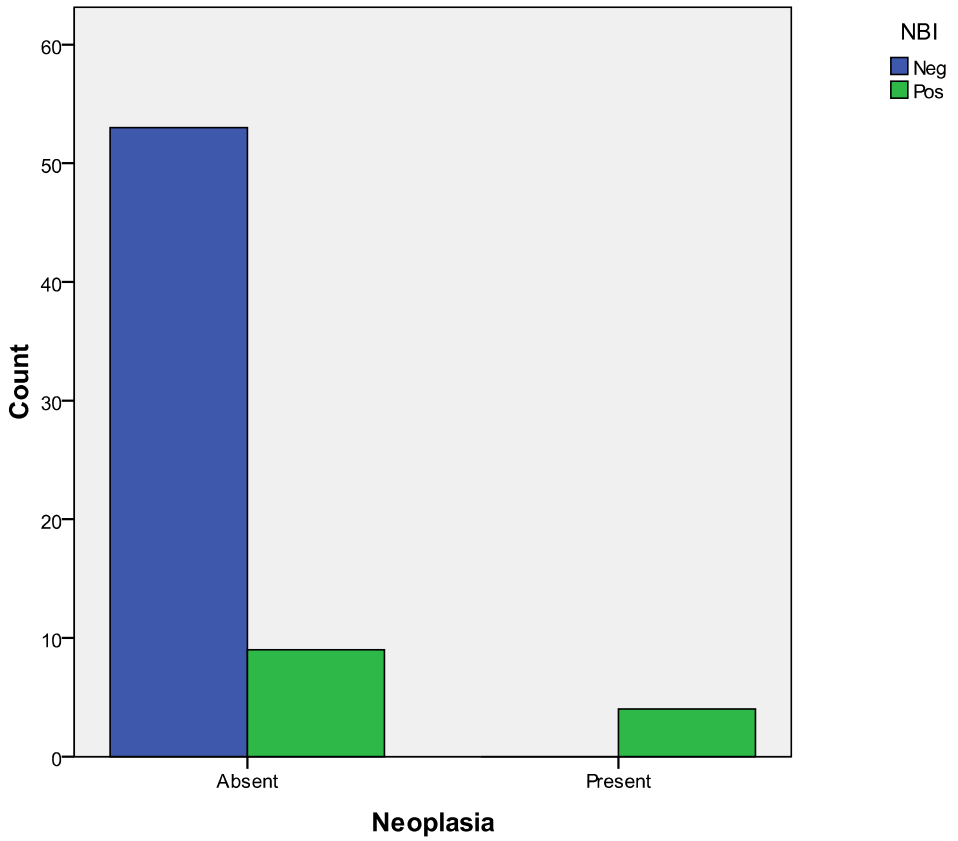

Lesion
Upper third
Middle third
Low er third
Count
12.5
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0


Smokig
Non Smoker
Smoker
Count
40
30
20
10
0
Absent
Present
Pathology in the Esopagus


Alcoholism
Non Alcoholic
Alcoholic
Count
40
30
20
10
0
Absent
Present
Pathology in the Esophagus


Mean BMI
30.0
20.0
10.0
0.0
Absent
Present
Pathology in the Esophagus


WL
Neg
Pos
Count
60
50
40
30
20
10
0
Absent
Present
Neoplasia


NBI
Neg
Pos
Count
60
50
40
30
20
10
0
Absent
Present
Neoplasia

6- المناقشة :

إنطلاقا" من نتائج الدراسة يمكن استخلاص المعلومات التالية :

* يوجد ترافق بين أورام المري مع أورام الرأس والعنق .

* نسبة إنتشار آفات المري الورمية عند مرضى أورام الرأس والعنق في بلدنا حوالي 6,06 % . حسب الدراسات العالمية تتراوح النسبة بين 5- 15 % (بعض الدراسات خاصة المجراة في شرق آسيا أظهرت نسبة قد تصل إلى 30 %) .

* قد تكون نسبة الترافق في بلادنا بالحد الأدنى باعتبار أن سوريا ليست من المناطق الموبوءة بسرطان المري كما هو الحال في شرق آسيا وبعض مناطق أفغانستان وإيران وأميركا اللاتينية ، قد تكون العوامل البيئية والمورثية وإختلاف الأنظمة الغذائية وراء ذلك .

* كل الآفات الورمية المكتشفة في دراستنا كانت باكرة ولم يتم اكتشاف أية حالة تتضمن ورم غازي invasive carcinoma . تضمنت الدراسة آفة واحدة عسرة تصنع عالية الدرجة و3 حالات عسرة تصنع منخفضة الدرجة. بالنسبة للتدبير العلاجي لهؤلاء المرضى تم إعتماد التعليمات الناظمة لتدبير عسرة التصنع على أرضية مري باريت كونه لاتوجد تعليمات ناظمة لهؤلاء المرضى بشكل خاص. وعليه فقد تم تحويل المريض والذي لديه عسرة تصنع عالية الدرجة للجراحة partial esophagectomy أما بالنسبة للمرضى ذوي عسرة التصنع منخفضة الدرجة فتمت مراقبتهم بإجراء تنظير دوري مع خزعات روتينية كل 6 أشهر .

* يمتلك NBI حساسية عالية جدا" في كشف الآفات الورمية الباكرة مقارنة مع الضوء العادي (100% للأول مقارنة مع 25% للأخير) ، كما أن دقة ال NBI في كشف الآفات الورمية الباكرة حوالي 86% مقارنة مع حوالي 82% للضوء العادي .

* بالنسبة للنوعية بين الطريقتين فهي متقاربة حوالي 85% لل NBI مقارنة مع 86% للضوء العادي. كما أن القيمة التنبؤية الإيجابية لل NBI منخفضة قليلا" حوالي 30% مقارنة مع 40% للضوء العادي. ربما يعود ذلك إلى أننا إعتمدنا في دراستنا على التبدل اللوني للمخاطية فقط لتقرير فيما إذا كانت الآفة مشتبهة أم لا وبالتالي أخذ خزعة منها ولم نعتمد إضافة للتبدل اللوني على مايسمى magnifying endoscopy (لعدم توفره) ، حيث يساهم هذا الأخير من خلال تكبيره الصورة حوالي 300 مرة في تحديد نمط توزع الأوعية السطحية أو مايسمى pit pattern وبالتالي تقليل حالات الإيجابية الكاذبة (9 من أصل 13 في دراستنا) مما ينعكس

إيجابا" على زيادة النوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية، يعتبر هذا الأمر من نقاط الضعف في دراستنا .

* بالنسبة للمرضى ذوي الآفات الورمية في المري :

- متوسط الأعمار كان 63 عام مقارنة مع 57,1 عام للمرضى الباقين (p value= 0.04 والتي تدل بدورها على فرق إحصائي هام) .
- كل المرضى كانوا ذكور (100%) دون فرق إحصائي هام مقارنة مع المرضى الباقين (p value = 0,47).
- 50% من المرضى كحوليين(2 من أصل 4) (p value = 0,33).
- 100% من المرضى مدخنين(4 من أصل 4) (p value = 0,24).
- 50% من المرضى كانوا بدينين BMI>25 (2 من أصل 4) (p value = 0,72).
- 25% من المرضى مشخص لهم حديثا ورم شائك الخلايا بالرأس أو العنق (1 من أصل 4)(p value = 0,58).
- 75% من المرضى مشخص لهم قديما ورم شائك الخلايا بالرأس أو العنق (3 من أصل 4)(p value = 0,58).

* من نقاط الضعف في دراستنا أن حجم العينة قليل نسبيا"(تم حساب حجم العينة المفترض لتكون دراستنا ذات قيمة إحصائية بالإعتماد على موقع openepi.com وكان الحد الأدنى المقبول هو 56 مريض) ، دراستنا شملت 66 مريض وهذا يعني أن حجم العينة أكبر بقليل من الحد الأدنى .

* من نقاط الضعف الأخرى أن الخزعات النسيجية تمت قراءتها من قبل مشرح مرضي واحد (من الأفضل قراءتها من قبل مشرحين مرضيين بشكل مستقل الواحد عن الأخر) .

* من نقاط القوة في دراستنا أنها أول دراسة تقوم بإجراء مسح عن أورام المري عند مرضى أورام الرأس والعنق في بلادنا(ربما في البلدان المجاورة أيضا") حيث لاتوجد لدينا إحصاءات حول ذلك الموضوع سابقا" .

* من نقاط القوة أيضا" أن الدراسة تقيم تقنية تنظيرية حديثة(NBI)في الكشف المبكر عن الأورام (لأول مرة في بلدنا وربما البلدان المجاورة أيضا") , يمكن لنتائج هذه الدراسة أن تكون رافدا" للأبحاث العلمية التي تعنى بالكشف المبكرعن الأورام .

7- الخلاصة، التوصيات:

* يوجد ترافق بين أورام المري مع أورام الرأس والعنق شائكة الخلايا، هذا الترافق لايمكن إهماله. إن الكشف المبكر عن هذه الأورام هام جدا" لأنه يحسن جدا" من الإنذار ويزيد من نسبة البقيا عند المرضى.

* يمثل NBI تطورا" مهما" في الكشف المبكر عن أورام المري وله حساسية ونوعية تتفوق بشكل واضح على التنظير بالضوء العادي.

* نوصي بإجراء تنظير هضمي علوي باستخدام NBI (عند توفره) لكل مريض لديه ورم شائك الخلايا بالرأس أو العنق، تكون هذه التوصية مشددة خاصة عند المرضى الذكور فوق 60 سنة، المدخنين والكحوليين.

* نوصي بإجراء دراسات مماثلة على عينة أكبر من المرضى، ويكون ذلك مفضلا" خاصة في حال توافر ما يسمى magnifying endoscopy إضافة لل NBI .

References

1. Torek F. The first successful resection of the thoracic portion of the esophagus for carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1913;16:614-17.
2. Ohsawa T. Surgery of the esophagus. *Arch Jpn Chir*. 1933;10:605-8.
3. Marshall SF. Carcinoma of the esophagus: successful resection of lower end of esophagus with reestablishment of esophageal gastric continuity. *Surg Clin North Amer*. 1938;18:643.
4. Wu C, Hu Z, He Z, et al. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for esophageal squamous-cell carcinoma in Chinese populations. *Nat Genet*. Jun 5 2011;43(7):679-84.
5. Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of subtypes of oesophageal and gastric cancer: a prospective cohort study.*Gut*. Jan 2010;59(1):39-48.
6. Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Vegetables and fruits consumption and risk of esophageal and gastric cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. *Int J Cancer*. Dec 1 2011;129(11):2681-93.
7. Sitas F, Egger S, Urban MI, et al. InterSCOPE study: associations between esophageal squamous cell carcinoma and human papillomavirus serological markers. *J Natl Cancer Inst*. Jan 18 2012;104(2):147-58.
8. Morson BC, Belcher JR. Adenocarcinoma of the oesophagus and ectopic gastric mucosa. *Br J Cancer*. Jun 1952;6(2):127-30.
9. Naef AP, Savary M, Ozzello L. Columnar-lined lower esophagus: an acquired lesion with malignant predisposition. Report on 140 cases of Barrett's esophagus

with 12 adenocarcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Nov 1975;70(5):826-35.

10. Tilanus HW. Changing patterns in the treatment of carcinoma of the esophagus. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1995;212:38-42.

11. Casson AG, Manolopoulos B, Troster M, et al. Clinical implications of p53 gene mutation in the progression of Barrett's epithelium to invasive esophageal cancer. *Am J Surg*. Jan 1994;167(1):52-7.

12. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst*. Jul 6 2011;103(13):1049-57.

13. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. Oct 13 2011;365(15):1375-83.

14. [Best Evidence] Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA*. Aug 11 2010;304(6):657-63.

15. Herbella FA, Del Grande JC, Colleoni R. Japanese Society for Disease of the Esophagus. Anatomical analysis of the mediastinal lymph nodes of normal Brazilian subjects according to the classification of the Japanese Society for Diseases of the Esophagus. *Surg Today*. 2003;33(4):249-53.

16. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. Jun 11 1992;326(24):1593-8.

17. [Guideline] Wong RK, Malthaner RA, Zuraw L, Rumble RB,. Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized

carcinoma of the esophagus: a practice guideline.*Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Mar 15 2003;55(4):930-42.

18. Park JW, Kim JH, Choi EK, et al. Prognosis of esophageal cancer patients with pathologic complete response after preoperative concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Nov 1 2011;81(3):691-7.

19. Park JY, Shin JH, Song HY, Yi SY, Kim JH. Airway complications after covered stent placement for malignant esophageal stricture: special reference to radiation therapy. *AJR Am J Roentgenol*. Feb 2012;198(2):453-9.

20. [Best Evidence] Homs MY, v d Gaast A, Siersema PD, et al. Chemotherapy for metastatic carcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction. *Cochrane Database Syst Rev*. Oct 18 2006;CD004063.

21. Hirao M, Ando N, Tsujinaka T, et al. Influence of preoperative chemotherapy for advanced thoracic oesophageal squamous cell carcinoma on perioperative complications. *Br J Surg*. Dec 2011;98(12):1735-41.

22. Homann N, Pauligk C, Luley K, et al. Pathological complete remission in patients with oesophagogastric cancer receiving preoperative 5-fluorouracil, oxaliplatin and docetaxel. *Int J Cancer*. Apr 1 2012;130(7):1706-13.

23. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma [published erratum appears in N Engl J Med 1999 Jul 29;341(5):384]. *N Engl J Med*. Aug 15 1996;335(7):462-7.

24. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. Jul 17 1997;337(3):161-7.

25. Scheer RV, Fakiris AJ, Johnstone PA. Quantifying the benefit of a pathologic complete response after

neoadjuvant chemoradiotherapy in the treatment of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Jul 15 2011;80(4):996-1001.

26. Rao S, Welsh L, Cunningham D, et al. Correlation of overall survival with gene expression profiles in a prospective study of resectable esophageal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. Mar 1 2011;10(1):48-56.

27. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. May 19 2012;379(9829):1887-92.

28. Nederlof N, Tilanus HW, Tran TC, et al. End-to-End Versus End-to-Side Esophagogastrostomy After Esophageal Cancer Resection: A Prospective Randomized Study. *Ann Surg*. Aug 2011;254(2):226-33.

29. Uenosono Y, Arigami T, Yanagita S, et al. Sentinel node navigation surgery is acceptable for clinical T1 and N0 esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. Jul 2011;18(7):2003-9.

30. Roberts M. Surgeons carry out first synthetic windpipe transplant. BBC News. July 7, 2011. Available at http://www.bbc.co.uk/news/health-14047670.

31. Fogh SE, Yu A, Kubicek GJ, et al. Do elderly patients experience increased perioperative or postoperative morbidity or mortality when given neoadjuvant chemoradiation before esophagectomy?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Aug 1 2011;80(5):1372-6.

32. Dai Y, Chopra SS, Kneif S, Hunerbein M. Management of esophageal anastomotic leaks, perforations, and fistulae with self-expanding plastic stents. *J Thorac Cardiovasc Surg*. May 2011;141(5):1213-7.

33. Suzuki A, Xiao L, Hayashi Y, et al. Prognostic significance of baseline positron emission tomography and importance of clinical complete response in patients with esophageal or gastroesophageal junction cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Cancer*. Nov 1 2011;117(21):4823-33.

34. Gillies RS, Middleton MR, Han C, et al. Role of positron emission tomography–computed tomography in predicting survival after neoadjuvant chemotherapy and surgery for oesophageal adenocarcinoma. *Brit J Surg*. Feb 2012;99(2):239-45.

35. Esophageal Cancer. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D. *A Textbook of Cancer Epidemiology*. 2nd ed. Oxford University Press; 7:137-54.

36. Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, et al. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg*. Sep 1994;220(3):364-72; discussion 372-3.

37. American Cancer Society. Statistics for 2008.

38. Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS. The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus. *N Engl J Med*. Oct 3 1985;313(14):857-9.

39. Esophageal cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni J, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. Oxford University Press; 33:681-706.

40. Cancers of the Gastrointestinal Tract. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008:33:1037-42.

41. Chang AC, Ji H, Birkmeyer NJ, et al. Outcomes after transhiatal and transthoracic esophagectomy for cancer. *Ann Thorac Surg*. Feb 2008;85(2):424-9.

42. Chu KM, Law SY, Fok M, et al. A prospective randomized comparison of transhiatal and transthoracic resection for lower-third esophageal carcinoma. *Am J Surg*. Sep 1997;174(3):320-4.

43. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA*. May 5 1999;281(17):1623-7.

44. [Best Evidence] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. Jul 6 2006;355(1):11-20.

45. Dittler HJ, Siewert JR. Role of endoscopic ultrasonography in esophageal carcinoma. *Endoscopy*. Feb 1993;25(2):156-61.

46. Edwards MJ, Gable DR, Lentsch AB, et al. The rationale for esophagectomy as the optimal therapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Ann Surg*. May 1996;223(5):585-9; discussion 589-91.

47. Ellis FH Jr. Standard resection for cancer of the esophagus and cardia. *Surg Oncol Clin N Am*. Apr 1999;8(2):279-94.

48. Ferguson MK, Durkin A. Long-term survival after esophagectomy for Barrett's adenocarcinoma in endoscopically surveyed and nonsurveyed patients. *J Gastrointest Surg*. Jan-Feb 2002;6(1):29-35; discussion 36.

49. Fok M, Cheng SW, Wong J. Pyloroplasty versus no drainage in gastric replacement of the esophagus. *Am J Surg*. Nov 1991;162(5):447-52.

50. Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C, et al. Preoperative chemoradiation followed by transhiatal

esophagectomy for carcinoma of the esophagus: final report. *J Clin Oncol*. Jun 1993;11(6):1118-23.

51. [Best Evidence] Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. Mar 2007;8(3):226-34.

52. Gerhart CD. Hand-assisted laparoscopic transhiatal esophagectomy using the dexterity pneumo sleeve.*JSLS*. Jul-Sep 1998;2(3):295-8.

53. Gluch L, Smith RC, Bambach CP, et al. Comparison of outcomes following transhiatal or Ivor Lewis esophagectomy for esophageal carcinoma. *World J Surg*. Mar 1999;23(3):271-5; discussion 275-6.

54. Goldminc M, Maddern G, Le Prise E, et al. Oesophagectomy by a transhiatal approach or thoracotomy: a prospective randomized trial. *Br J Surg*. Mar 1993;80(3):367-70.

55. Hankins JR, Attar S, Coughlin TR Jr, et al. Carcinoma of the esophagus: a comparison of the results of transhiatal versus transthoracic resection. *Ann Thorac Surg*. May 1989;47(5):700-5.

56. Hofstetter W, Correa AM, Bekele N, et al. Proposed modification of nodal status in AJCC esophageal cancer staging system. *Ann Thorac Surg*. Aug 2007;84(2):365-73; discussion 374-5.

57. Jaklitsch MT, Harpole DH Jr, Healey EA, et al. Current Issues in the Staging of Esophageal Cancer. *Semin Radiat Oncol*. Jul 1994;4(3):135-145.

58. Jankowski JA, Wright NA, Meltzer SJ, et al. Molecular evolution of the metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in the esophagus. *Am J Pathol*. Apr 1999;154(4):965-73.

59. Javeri H, Arora R, Correa AM, et al. Influence of induction chemotherapy and class of cytotoxics on pathologic response and survival after preoperative chemoradiation in patients with carcinoma of the esophagus. *Cancer*. Jul 12 2008;

60. Kantarjian HM, Robert A, et al. Carcinoma of the esophagus and gastric carcinoma. In: *The MD Anderson Manual of Medical Oncology*. McGraw-Hill; 2006:14:315-348.

61. Kirby TJ, Rice TW. The epidemiology of esophageal carcinoma. The changing face of a disease. *Chest Surg Clin N Am*. May 1994;4(2):217-25.

62. Knyrim K, Wagner HJ, Bethge N, et al. A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. *N Engl J Med*. Oct 28 1993;329(18):1302-7.

63. Koppert LB, Wijnhoven BP, van Dekken H, et al. The molecular biology of esophageal adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. Dec 1 2005;92(3):169-90.

64. Krasna MJ, Mao YS. Making sense of multimodality therapy for esophageal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. Apr 1999;8(2):259-78.

65. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. Mar 18 1999;340(11):825-31.

66. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer*. Apr 1 1994;73(7):1779-84.

67. Leichman L, Steiger Z, Seydel HG, et al. Preoperative chemotherapy and radiation therapy for

patients with cancer of the esophagus: a potentially curative approach. *J Clin Oncol*. Feb 1984;2(2):75-9.

68. Levine DS, Blount PL, Rudolph RE, et al. Safety of a systematic endoscopic biopsy protocol in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. May 2000;95(5):1152-7.

69. Lightdale CJ, Heier SK, Marcon NE, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd:YAG laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial.*Gastrointest Endosc*. Dec 1995;42(6):507-12.

70. Luketich JD, Nguyen NT, Weigel T, et al. Minimally invasive approach to esophagectomy. *JSLS*. Jul-Sep 1998;2(3):243-7.

71. Mariette C, Piessen G, Triboulet JP. Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities. *Lancet Oncol*. Jun 2007;8(6):545-53.

72. Martin LW, Swisher SG, Hofstetter W, et al. Intrathoracic leaks following esophagectomy are no longer associated with increased mortality. *Ann Surg*. Sep 2005;242(3):392-9; discussion 399-402.

73. Nguyen NT, Roberts P, Follette DM, et al. Thoracoscopic and laparoscopic esophagectomy for benign and malignant disease: lessons learned from 46 consecutive procedures. *J Am Coll Surg*. Dec 2003;197(6):902-13.

74. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, et al. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg*. Nov-Dec 1992;16(6):1104-9; discussion 1110.

75. O'Donovan PB. The radiographic evaluation of the patient with esophageal carcinoma. *Chest Surg Clin N Am*. May 1994;4(2):241-56.

76. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Transhiatal esophagectomy: clinical experience and refinements.*Ann Surg*. Sep 1999;230(3):392-400; discussion 400-3.

77. Panjehpour M, Overholt BF, Haydek JM, et al. Results of photodynamic therapy for ablation of dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus and effect of oral steroids on stricture formation. *Am J Gastroenterol*. Sep 2000;95(9):2177-84.

78. Parker SL, Tong T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin*. Jan-Feb 1996;46(1):5-27.

79. Patti MG, Corvera CU, Glasgow RE, et al. A hospital's annual rate of esophagectomy influences the operative mortality rate. *J Gastrointest Surg*. Mar-Apr 1998;2(2):186-92.

80. Patti MG, Owen D. Prognostic factors in esophageal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. Jul 1997;6(3):515-31.

81. Patti MG, Wiener-Kronish JP, Way LW, et al. Impact of transhiatal esophagectomy on cardiac and respiratory function. *Am J Surg*. Dec 1991;162(6):563-6; discussion 566-7.

82. Pennathur A, Luketich JD. Resection for esophageal cancer: strategies for optimal management. *Ann Thorac Surg*. Feb 2008;85(2):S751-6.

83. Rice TW, Kirby TJ. The assessment of patients undergoing esophagectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. Oct 1992;4(4):263-9.

84. Rothwell PM, Fowkes GR, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual

patient data from randomized trials. *Lancet*. Dec 7/2010; Early online publication;

85. 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*. Feb 1996;111(2):323-31; discussion 331-3.

86. Stewart JR, Hoff SJ, Johnson DH, et al. Improved survival with neoadjuvant therapy and resection for adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg*. Oct 1993;218(4):571-6; discussion 576-8.

87. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol*. Jan 15 2001;19(2):305-13.

88. Wang KK, Wongkeesong M, Buttar NS. American Gastroenterological Association technical review on the role of the gastroenterologist in the management of esophageal carcinoma. *Gastroenterology*. May 2005;128(5):1471-505.

89. Weber WA, Ott K. Imaging of esophageal and gastric cancer. *Semin Oncol*. Aug 2004;31(4):530-41.

90. Williamson WA, Ellis FH Jr, Gibb SP, et al. Effect of antireflux operation on Barrett's mucosa. *Ann Thorac Surg*. Apr 1990;49(4):537-41; discussion 541-2.

91. Zhang J, Zhang YW, Chen ZW, et al. Adjuvant chemotherapy of cisplatin, 5-fluorouracil and leucovorin for complete resectable esophageal cancer: a case-matched cohort study in east China. *Dis Esophagus*. 2008;21(3):207-13.

92. Dawsey SM, Fleischer DE, Wang GQ, Zhou B, Kidwell JA, Lu N, Lewin KJ, Roth MJ, Tio TL, Taylor PR. Mucosal iodine staining improves endoscopic visualization of squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the esophagus in Linxian, China. Cancer. 1998;83:220–231.

93. Fagundes RB, de Barros SG, Pütten AC, Mello ES, Wagner M, Bassi LA, Bombassaro MA, Gobbi D, Souto EB. Occult dysplasia is disclosed by Lugol chromoendoscopy in alcoholics at high risk for squamous cell carcinoma of the esophagus. Endoscopy. 1999;31:281–285.

94. Freitag CP, Barros SG, Kruel CD, Putten AC, Dietz J, Gruber AC, Diehl AS, Meurer L, Breyer HP, Wolff F, et al. Esophageal dysplasias are detected by endoscopy with Lugol in patients at risk for squamous cell carcinoma in southern Brazil. Dis Esophagus. 1999;12:191–195.

95. Misumi A, Harada K, Murakami A, Arima K, Kondo H, Akagi M, Yagi Y, Ikeda T, Baba K, Kobori Y. Role of Lugol dye endoscopy in the diagnosis of early esophageal cancer. Endoscopy. 1990;22:12–16.

96. Yokoyama A, Ohmori T, Makuuchi H, Maruyama K, Okuyama K, Takahashi H, Yokoyama T, Yoshino K, Hayashida M, Ishii H. Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosa iodine staining. Cancer. 1995;76:928–934.

97. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the screening of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancers. Lee CT, Chang CY, Lee YC, Tai CM, Wang WL, Tseng PH, Hwang JC, Hwang TZ, Wang CC, Lin JT. Department of Internal Medicine, E-Da Hospital/I-Shou University, Kaohsiung,

Taiwan. Endoscopy. 2010 Aug;42(8):613-9. Epub 2010 Jul 28.

98. Narrow-band imaging in the diagnosis of early esophageal cancer and precancerous lesions. Huang LY, Cui J, Wu CR, Liu YX, Xu N. Chin Med J (Engl). 2009 Apr 5;122(7):776-80

99. Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machida H, Sano Y, Yoshida S, Hamamoto Y, Endo T. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. J Biomed Opt.2004;9:568–577.

100. Yoshida T, Inoue H, Usui S, Satodate H, Fukami N, Kudo SE. Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions. Gastrointest Endosc. 2004;59:288–295.

101. Takenaka R, Kawahara Y, Okada H, Hori K, Inoue M, Kawano S, Tanioka D, Tsuzuki T, Uemura M, Ohara N, et al. Narrow-band imaging provides reliable screening for esophageal malignancy in patients with head and neck cancers. Am J Gastroenterol. 2009;104:2942–2948.

102. Lee YC, Wang CP, Chen CC, Chiu HM, Ko JY, Lou PJ, Yang TL, Huang HY, Wu MS, Lin JT, et al. Transnasal endoscopy with narrow-band imaging and Lugol staining to screen patients with head and neck cancer whose condition limits oral intubation with standard endoscope (with video) Gastrointest Endosc. 2009;69:408–417.

103. Ishihara R, Inoue T, Uedo N, Yamamoto S, Kawada N, Tsujii Y, Kanzaki H, Hanafusa M, Hanaoka N, Takeuchi Y, et al. Significance of each narrow-band imaging finding in diagnosing squamous mucosal high-

grade neoplasia of the esophagus. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25:1410–1415.

104. Lee CT, Chang CY, Lee YC, Tai CM, Wang WL, Tseng PH, Hwang JC, Hwang TZ, Wang CC, Lin JT. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the screening of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancers. Endoscopy. 2010;42:613–619.

105. Muto M, Minashi K, Yano T, Saito Y, Oda I, Nonaka S, Omori T, Sugiura H, Goda K, Kaise M, et al. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2010;28:1566–1572.