

Oesofaguscarcinoom

INLEIDING

Het oesofaguscarcinoom is de op zeven na meest voorkomende en de op vijf na dodelijkste kanker in de wereld.¹ Histopathologisch onderscheidt men twee groepen oesofaguscarcinomen: adenocarcinomen en plaveiselcelcarcinomen. Algemeen wordt verondersteld dat adenocarcinomen zich ontwikkelen in een barrettoesofagus. Een barrettoesofagus ontstaat door metaplasie van plaveiselepitheel, dat onder invloed van gastro-oesofageale reflux transformeert tot intestinaal cilinderepitheel [figuur 1]. Het aantal patiënten met een barrettoesofagus is de laatste twintig jaar sterk toegenomen in de westerse wereld, en daardoor ook de incidentie van het adenocarcinoom.²⁻⁴ De verklaring is waarschijnlijk de in diezelfde periode opgetreden toename van (vooral abdominale) obesitas, waardoor ook de prevalentie van gastro-oesofageale refluxziekte is toegenomen. In de barrettoesofagus ontstaat eerst laaggradige en dan hooggradige dysplasie, en daaruit kan vervolgens een adenocarcinoom ontstaan. De kans dat dit gebeurt, is 0,33-0,5% per patiëntjaar.^{5,6}

De risicofactoren voor een plaveiselcelcarcinoom zijn minder goed bekend. Naast roken en alcoholgebruik lijkt het drinken van hete dranken het risico te verhogen als gevolg van chronische irritatie van het epitheel.⁷

Zowel adenocarcinomen als plaveiselcarcinomen worden steeds vroeger ontdekt en ook de behandelingen evolueren snel, maar desondanks is de vijfjaarsoverleving voor beide typen nog steeds slechts 25% en 19%, respectievelijk.⁸

Samenvatting

Kestens C, Van Hillegersberg R, Siersema PD. Oesofaguscarcinoom. *Huisarts Wet* 2014;57(1):34-8.

Het slokdarm- of oesofaguscarcinoom komt in westerse landen steeds vaker voor. De stijging komt vooral op het conto van adenocarcinomen, met barrettoesofagus als belangrijke risicofactor. Door nieuwe behandeltechnieken is de overleving voor zowel het adeno- als het plaveiselcelcarcinoom wel verbeterd, maar de mortaliteit blijft hoog. Als de tumor niet is ingegroeid in vitale organen en nog geen metastasen heeft ontwikkeld, is chirurgische resectie de aangewezen behandeling. Minimaal invasieve technieken zijn daarbij sterk in opmars, maar veelal voorbehouden aan gespecialiseerde centra. Neoadjuvante radio- en chemotherapie voor de operatie vergroot de overlevingskans.

Patiënten in een vergevorderd stadium of met een slechte algemene conditie krijgen een individuele palliatieve behandeling, bestaande uit chemotherapie, al dan niet gecombineerd met radiotherapie. Bij dysfagie kan een stent worden geplaatst, zodat eten mogelijk blijft.

DIAGNOSTIEK EN STADIËRING

Voordat men een behandelplan kan uitzetten, moeten eerst de karakteristieken van de patiënt en de tumor in kaart gebracht worden. De mate van tumordoorgroei in de omliggende weefsels en het aantal metastasen worden weergegeven in de TNM-stadiëring [tabel 1]. De diagnose wordt gesteld op basis van een gastroscopie waarbij men bipten afneemt. De locoregionale uitbreiding en aanwezigheid van lokale lymfekliermetastasen kunnen goed beoordeeld worden met endoscopische ultrasonografie (EUS). Metastasen op afstand worden onderzocht met een CT-scan van hals, thorax en bovenbuik. In de recente landelijke *Richtlijn oesofaguscarcinoom* is de positie van FDG-PET in de diagnostiek opgewaarderd. De richtlijn adviseert nu om een CT-scan te combineren met FDG-PET bij patiënten die op basis van CT of EUS in aanmerking komen voor een in opzet curatieve behandeling.⁹

ENDOSCOPISCHE BEHANDELING

Bij patiënten met premaligne afwijkingen, vooral hooggradige dysplasie in een barrettoesofagus, of met een tumor in een vroeg stadium (T1aNoMo) gaat men steeds vaker over tot endoscopische resectie en ablatie. De kans op lymfekliermetastasen is bij deze patiënten gering omdat de ziekte beperkt blijft tot het slijmvlies en niet doorgroeit in de wandlaag waar zich de lymfevaten bevinden. Een endoscopische behandeling is minder invasief, even effectief en goedkoper dan conventionele chirurgie.¹⁰

De afgelopen tien jaar hebben endoscopische mucosale resectie (EMR) en in mindere mate endoscopische submucosale dissectie (ESD) een opmars gemaakt. Tijdens een EMR [figuur 2] wordt de verdachte laesie 'opgetild' door een injectie met hypertoon zout of door rond de basis een bandje te plaatsen, zodat de mucosa van de submucosa wordt gescheiden. Dit maakt de resectie gemakkelijker en reduceert het (geringe) risico op een perforatie. Grotere laesies kunnen endoscopisch niet in één keer verwijderd worden en worden in delen verwijderd ('piecemeal resection'). Als gevolg hiervan krijgt de patholoog

De kern

- Het oesofaguscarcinoom komt steeds vaker voor, vooral door een stijgende incidentie van het adenocarcinoom.
- Barrettoesofagus is een belangrijke risicofactor.
- De aangewezen behandeling is minimaal invasieve chirurgische resectie in een expertisecentrum waar ten minste 20 oesofagusresecties per jaar worden verricht.
- Neoadjuvante chemo- en radiotherapie voorafgaand aan de ingreep verbeteren de overlevingskans.
- De palliatieve behandeling bestaat uit chemotherapie, al dan niet met radiotherapie. Bij dysfagie kan een stent worden geplaatst.

Tabel 1 TNM-classificatie van het oesofaguscarcinoom

Tumor	Lymfeklier	Metastase
Tis hooggradige dysplasie	N1 1-2 positieve lymfeklieren	M1 metastasen op afstand
T1a doorgroei in de lamina propriae of muscularis mucosae	N2 3-6 positieve lymfeklieren	
T1b doorgroei in de submucosa	N3 ≥ 7 positieve lymfeklieren	
T2 doorgroei in de muscularis propriae		
T3 doorgroei in de adventitia		
T4 invasie van omliggende structuren		

meerdere stukken in plaats van de gehele laesie, waardoor de beoordeling moeilijker wordt.¹¹ Risico's van EMR zijn perforaties of bloedingen, maar deze kunnen vrijwel altijd endoscopisch worden behandeld.

Bij een ESD kan men, onafhankelijk van de grootte, de laesie wel in één stuk verwijderen ('en bloc'-resectie). De techniek is ontwikkeld in Japan en wordt nog niet op grote schaal in Nederland uitgevoerd. Tijdens een ESD wordt de mucosa endoscopisch losgemaakt tot aan de muscularis propria, en verwijderd. Speciaal ontwikkelde instrumenten verkleinen de kans dat men daarbij door de submucosa heen snijdt. De 'en bloc'-resectie maakt een goede beoordeling mogelijk van de dieptegroei en eventuele infiltratie van lymfevaten, en er treden minder vaak lokale recidieven op dan na EMR, maar de ingreep duurt wel langer.¹² Ook zijn er vaker proceduregerelateerde complicaties, zoals bloedingen en perforaties, en is er een verhoogde kans op stenosevorming bij verwijdering van laesies groter dan de helft van de slokdarmdiameter. Een eventuele stenose kan meestal effectief worden behandeld met endoscopische dilataties.¹⁰ De langetermijneffecten van deze endoscopische behandelingen worden nog onderzocht.

Omdat een barrettoesofagus de kans op hooggradige dysplasie of een tweede maligniteit met 30% verhoogt, is het belangrijk dat men niet alleen de dysplasie of tumor verwijdert, maar ook het resterende barrettslijmvlies.¹³⁻¹⁵ Dit kan met radiofrequentieablatie (RFA) en met cryoablatie.¹⁶ Bij RFA brandt men het barrettslijmvlies weg door er met een speciale ballonkatheter elektroden tegenaan te drukken waardoor radiofrequente stroom loopt. Als men de patiënt daarna maagzuurremmende medicatie geeft, vormt zich op het beschadigde barrettslijmvlies opnieuw plaveiselepitheel. Cryoablatie, waarbij men het barrettslijmvlies vernietigt door bevriezing met vloeibaar stikstof of CO₂, wordt voorlopig alleen in onderzoeksverband uitgevoerd.^{16,17}

NEOADJUVANTE CHEMORADIOThERAPIE

Neoadjuvante behandeling heeft als doel micrometastasen te verwijderen en de tumor te verkleinen, zodat volledige resectie mogelijk is. In het verleden kregen patiënten met een adenocarcinoom neoadjuvante chemoradiotherapie. Dat dit effect had, was aangetoond in onderzoeken met kleine aantallen patiënten, maar voor het plaveiselcarcinoom was het destijds nog niet bewezen.^{7,18} Patiënten met een plaveiselcarcinoom kregen alleen neoadjuvante chemotherapie.¹⁹ Het Nederlandse CROSS-onderzoek²⁰ heeft aangetoond dat preoperatieve chemoradiotherapie het genezingspercentage verhoogt voor zowel het adeno- als het plaveiselcelcarcinoom, en dit protocol heeft inmiddels een

Figuur 1 Endoscopie van een barrettoesofagus

Kenmerkend is de metaplasie van plaveiselepitheel naar intestinaal cilinderepitheel (de zalmkleurige verandering van het slijmvlies). Rechts onderin bevindt zich een vroegcarcinoom.

plaats gekregen in de behandeling. De mediane overleving na oesofagusresectie met voorafgaande chemoradiotherapie was 49 maanden, versus 24 maanden na chirurgie alleen. De onderzoekers zagen geen toename van postoperatieve complicaties of mortaliteit in de neoadjuvante behandelde groep.

Abstract

Kestens C, Van Hillegerberg R, Siersema PD. Oesophageal cancer. *Huisarts Wet* 2014;57(1):34-8.

Oesophageal cancer is becoming more common in Western countries. This increase is due to adenocarcinomas, with Barrett's oesophagus as important risk factor. Although new treatment modalities have improved the survival of patients with adenocarcinoma or basal cell carcinoma, mortality still remains high. Surgical resection is indicated if the tumour has not invaded vital organs and there are no metastases. Minimally invasive techniques are becoming popular but are usually used in specialized centres only. Neoadjuvant radiotherapy or chemotherapy before surgery improves survival. Patients with advanced cancer or with a poor general condition should be offered palliative therapy, consisting of chemotherapy with or without additional radiotherapy. A stent can be placed in patients with dysphagia, so that they can eat.

Figuur 2 Endoscopische afbeelding van een gevorderd oesofaguscarcinoom



Het CROSS-protocol bestaat uit 5 doses carboplatine en paclitaxel, gecombineerd met $23 \times 1,8$ Gy over een periode van 6 weken. De bijwerkingen zijn voornamelijk leuko- en trombocytopenie.²⁰

OESOFAGECTOMIE

De basis van elke curatieve behandeling van het oesofaguscarcinoom is chirurgische resectie. Patiënten met een goede conditie en zonder afstandsmetastasen komen in aanmerking voor een operatie. De afgelopen jaren is veel aandacht besteed aan de manier waarop de resectie plaatsvindt en aan het terugdringen van de morbiditeit met behulp van minimaal invasieve technieken.

Transthoracaal of transhiataal

Er zijn in grote lijnen twee verschillende benaderingen voor een resectie: transthoracale oesofagectomie (TTO) en transhiatale oesofagectomie (THO). Tegenwoordig wordt veelal TTO toegepast, waarbij de oesofagus samen met het omliggende peri-oesofageale weefsel wordt verwijderd via de mediastinale pleura. De anastomose tussen het proximale deel van de oesofagus en de maag komt intrathoracaal of cervicaal te liggen, en van de maag wordt een zogeheten buismaag gemaakt. De operateur heeft goed zicht op de tumor en kan deze met een ruime marge verwijderen, zodat ook veel lymfeklieren worden meegenomen.

Omdat THO technisch minder gecompliceerd is en de thoraxholte niet geopend hoeft te worden, werd deze benadering in het verleden veel toegepast. Bij THO heeft de operateur echter minder goed zicht op de tumor, dus de kans dat ergens lymfeklierweefsel achterblijft, is groter. Via een abdominale en cervicale incisie wordt de slokdarm vrijgeprepareerd en

verwijderd. Bij beide procedures is naadlekage een van de belangrijkste complicaties. Het grote voordeel van een cervicale anastomose is dat de anastomose bij eventuele lekkage gemakkelijk gedraineerd kan worden via de halswond, dit in tegenstelling tot de thoracale anastomose waarbij lekkage tot mediastinitis kan leiden.

Er zijn weinig grote onderzoeken die beide technieken hebben vergeleken. Twee gerandomiseerde onderzoeken concluderen dat de vijfjaarsoverleving niet significant verschilt, maar wel iets beter lijkt na een TTO, en dat TTO zelfs een significant betere vijfjaarsoverleving heeft bij patiënten met meer dan één positieve lymfeklier.^{21,22} Anderzijds duren na een THO de intensive-careopname en de totale opname korter, en treden er minder pulmonale complicaties op.²² In de praktijk adviseert men de patiënt toch steeds vaker, als de conditie het toelaat, te kiezen voor een TTO vanwege de iets betere vijfjaarsoverleving. Tumoren boven de carina zijn per definitie niet via de THO-benadering te opereren, maar bij een distale tumor en bij afwezigheid van verdachte regionale lymfeklieren kan een THO overwogen worden.⁹

Tumoren in de cervicale oesofagus worden behandeld met chemoradiotherapie. Bij chirurgische resectie moeten naast de oesofagus soms ook de larynx en de hypofarynx verwijderd worden, wat voor een aanzienlijke morbiditeit zorgt. Onderzoeken hebben uitgewezen dat chemoradiotherapie bij cervicale tumoren dezelfde overlevingskansen laat zien als chirurgische resectie, maar het ging om kleine, niet-gerandomiseerde onderzoeken.^{23,24}

Minimaal invasieve chirurgie

Net als bij andere operaties zal de chirurg voorafgaand aan een oesofagusresectie onderzoeken hoe de procedure zo efficiënt en veilig mogelijk kan worden uitgevoerd. Bij minimaal invasieve chirurgie treden minder complicaties op en zal de opnameduur korter zijn.²⁵ De operatie zelf duurt echter langer en het benodigde instrumentarium is kostbaar. Er zijn verschillende minimaal invasieve vormen van oesofagectomie, de twee belangrijkste zijn het gecombineerd thoracoscopisch-laparoscopische en het robotgestuurde type. Verschillende kleine cohortonderzoeken hebben laten zien dat een minimaal invasieve oesofagectomie niet tot minder volledige resectie leidt dan de open benadering.²⁶

Een recent gerandomiseerd onderzoek vergeleek thoracoscopisch-laparoscopische oesofagectomie met open TTO. Na de minimaal invasieve behandeling traden significant minder pulmonale infecties op (12% versus 34%) en lagen de patiënten gemiddeld 3 dagen korter in het ziekenhuis. Er was geen verschil in de radicaliteit van de tumorresecties.²⁷ Er zijn nog geen onderzoeken die de langetermijnresultaten van minimaal invasieve chirurgie laten zien. Desondanks lijkt het waarschijnlijk dat dit type chirurgie mettertijd de plaats zal innemen van de open chirurgische behandeling.^{26,28}

CENTRALISATIE VAN BEHANDELING

Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat de mortaliteit na een oesophagectomie afhankelijk is van het aantal oesofagusresecties per chirurg en per ziekenhuis. In Nederland is inmiddels de eerste stap gezet naar centralisatie van de zorg en worden oesofagusresecties alleen uitgevoerd in ziekenhuizen waar ten minste 20 resecties per jaar worden verricht.⁹ Er zijn aanwijzingen dat de resultaten verder kunnen verbeteren bij een nog hoger jaarlijks aantal.²⁹ De betreffende ziekenhuizen hanteren een multidisciplinaire aanpak in diagnostiek en behandeling, met teams waarvan altijd een radioloog, oncologisch chirurg, MDL-arts, oncoloog, patholoog, diëtist en verpleegkundige deel uitmaken, allen gespecialiseerd in oncologische aandoeningen van de oesofagus.

Bij centralisatie zal het resultaat van de behandelingen dus niet alleen verbeteren doordat de chirurgen meer ervaring krijgen en vaardiger worden, maar ook doordat de diagnostiek en aanvullende behandelingen beter zijn. Aangevoerd is dat de sensitiviteit van EUS en die van CT-scans aanzienlijk toeneemt als ze worden uitgevoerd in een gespecialiseerd centrum.^{30,31} De betere diagnostiek stelt expertisecentra in staat vooraf een beter geïnformeerde keuze te maken tussen een in opzet curatieve dan wel palliatieve behandeling.

PALLIATIEVE BEHANDELING

Meer dan de helft van de patiënten met een oesofaguscarcinoom presenteert zich in een vergevorderd stadium, waarbij curatieve behandeling niet meer mogelijk is. De aard van de palliatieve behandeling is afhankelijk van karakteristieken van patiënt en tumor, en van de aard van de metastasen (op afstand of locoregionaal), de levensverwachting en de conditie. Bij metastasen op afstand, of als de conditie van de patiënt opereren onmogelijk maakt, kan chemoradiotherapie volgens het CROSS-protocol overwogen worden om de overleving te verlengen.²⁰

Dysfagie is tijdens de palliatieve fase een van de belangrijkste aspecten die aandacht moeten krijgen om de kwaliteit van leven te verbeteren. Afhankelijk van de levensverwachting kan men een stent plaatsen of brachytherapie dan wel uitwendige radiotherapie toepassen. Als de levensverwachting minder dan 3 maanden is, is een stent de beste keuze.³² De stent zorgt voor een vrijwel onmiddellijke verbetering van de symptomen. Als de patiënt een goede conditie heeft en de levensverwachting langer is dan 3 maanden, zal men voor radiotherapie kiezen. Dit geeft een langer durende verbetering van de dysfagie dan stentplaatsing, maar het effect op de dysfagie is pas na 4 weken merkbaar.³³

De ontwikkeling van stents heeft niet stilgestaan [figuur 3]. De vroeger gebruikte metalen stents hadden mazen waardoorheen snel tumoringroei plaatsvond. Daarom zijn er stents ontwikkeld met een omhulsel dat ondoordringbaar is voor de tumor. Nadeel is echter dat deze stents minder houvast hebben en daardoor makkelijker verschuiven, waarna de dysfagie terugkeert. Toch gebruikt men tegenwoordig alleen stents

Figuur 3 Verschillende typen stents ter behandeling van dysfagie



met een omhulsel. Er zijn manieren ontwikkeld waardoor de stent beter in de oesofagus blijft zitten, bijvoorbeeld door de uiteinden onbedekt te laten of door 'ankers' aan de buitenkant die zich in de oesofaguswand vastzetten.³⁴

Een belangrijke complicatie van stentplaatsing is retrosternale pijn, die meestal van voorbijgaande aard is. Patiënten die vóór de stentplaatsing radio- of chemotherapie hebben gekregen, hebben vaker retrosternale pijn. Een andere complicatie is reflux, als de stent zich gedeeltelijk in de maag bevindt zodat het anti-refluxmechanisme van de oesofagus niet lan-

Tabel 2 Aandachtspunten voor de huisarts

Fase	Aanpak
Diagnose	laagdrempelig gastroscopie bij passageklachten, aanhoudende reflux of retrosternale pijn (vooral bij personen > 50 jaar) overweeg verwijzing naar een expertisecentrum indien oesofaguscarcinoom wordt vastgesteld
Endoscopische resectie/ablatie	
■ standaard	protonpompremmer in adequate dosering, bijvoorbeeld omeprazol 2 dd 40 mg
■ pijnklachten	paracetamol 4 dd 1000 mg, eventueel aangevuld met morfinepreparaat
■ stenosevorming	verwijzing voor gastroscopie en dilatatie
Chemoradiotherapie	
■ retrosternale pijn	pijnstilling (paracetamol en morfinepreparaat)
■ gewichtsverlies	overleg met behandelend diëtist
■ koorts	cave leukopene koorts, overleg met behandelend oncoloog
■ tintelingen, oorsuizen	melden aan oncoloog, eventueel dosisreductie van de cisplatine
Chirurgische resectie	
■ koorts, retrosternale pijn	overleg met behandelend chirurg, cave naadlekkage, abcesvorming en pneumonie
■ gewichtsverlies	overleg met behandelend diëtist (cave recidief)
■ wondinfectie	overleg met behandelend chirurg
■ stenosevorming	verwijzing voor gastroscopie en dilatatie (cave recidief)
Palliatief traject	
■ passageproblemen	overleg met MDL-arts over stentplaatsing en/of radiotherapie
■ pijnklachten	pijnstilling volgens WHO-pijnladder
■ dyspneu bij doorgroei in de trachea	overleg met longarts of palliatief team

ger functioneert. De reflux kan ten dele worden tegengegaan met maagzuurremmers en door in half zittende houding te slapen.

AANDACHTSPUNTEN VOOR DE HUISARTS

Het is zaak patiënten met passageklachten, haematemesis, ongewild gewichtsverlies, aanhoudende retrosternale pijn of refluxklachten laagdrempelig in te sturen voor endoscopisch onderzoek, zeker als zij ouder zijn dan 50 jaar [tabel 2]. Patiënten met een barrettoesofagus worden niet altijd standaard opgeroepen voor controleonderzoek. Als de huisarts dit opmerkt, is het verstandig te overleggen met de betreffende MDL-afdeling hoe periodieke controles in de regio kunnen worden georganiseerd.

De behandeling van oesofaguscarcinomen is intensief en kan zorgen voor ernstige morbiditeit.

CONCLUSIE

De behandeling van het oesofaguscarcinoom wordt steeds sterker bepaald door patiëntgerelateerde factoren, zoals ziektestadium, algemene conditie en comorbiditeit. Expertisecentra voor de diagnostiek en behandeling van het oesofaguscarcinoom besteden veel aandacht aan de selectie van patiënten die in aanmerking komen voor een in opzet curatief behandelplan. In het verleden bestond de behandeling voornamelijk uit chirurgie. Tegenwoordig is het een gecombineerde behandeling van preoperatieve chemoradiotherapie en chirurgie, steeds vaker met minimaal invasieve technieken. De palliatieve behandeling wordt afgestemd op de individuele patiënt, waarbij gekozen kan worden uit chemotherapie, radiotherapie, stentplaatsing of een combinatie hiervan. ■

Dit nascholingsartikel is een aflevering in de serie 'Oncologie'.

LITERATUUR

- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
- Van Soest EM, Dieleman JP, Siersema PD, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population. *Gut* 2005;54:1062-6.
- Post PN, Siersema PD, Van Dekken H. Rising incidence of clinically evident Barrett's oesophagus in The Netherlands: A nation-wide registry of pathology reports. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:17-22.
- Coleman HG, Bhat S, Murray LJ, McManus D, Gavin AT, Johnston BT. Increasing incidence of Barrett's oesophagus: a population-based study. *Eur J Epidemiol* 2011;26:739-45.
- Sikkema M, Looman CW, Steyerberg EW, Kerkhof M, Kastelein F, Van Dekken H, et al. Predictors for neoplastic progression in patients with Barrett's oesophagus: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1231-8.
- Desai TK, Krishnan K, Samala N, Singh J, Cluley J, Perla S, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut* 2012;61:970-6.
- Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2241-52.
- Dikken JL, Lemmens VE, Wouters MW, Wijnhoven BP, Siersema PD, Nieuwenhuijzen GA, et al. Increased incidence and survival for oesophageal cancer but not for gastric cardia cancer in the Netherlands. *Eur J Cancer* 2012;48:1624-32.
- Siersema P, Van Berge Henegouwen M, Bühren W, Dulleman HM, Van der Gaast A, Hage M, et al. Oesofaguscarcinoom: Landelijke richtlijn, Versie 3.0. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2010. www.oncoline.nl/oesofaguscarcinoom, geraadpleegd juni 2013.
- Cao Y, Liao C, Tan A, Gao Y, Mo Z, Gao F. Meta-analysis of endoscopic sub-mucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2009;41:751-7.
- Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005;23:4490-8.
- Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, Kodashima S, Muraki Y, Ono S, et al. Endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:688-94.
- Pech O, Behrens A, May A, Nachbar L, Gossner L, Rabenstein T, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008;57:1200-6.
- Akiyama J, Marcus SN, Triadafilopoulos G. Effective intra-esophageal acid control is associated with improved radiofrequency ablation outcomes in Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2012;57:2625-32.
- Krishnan K, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, Keefer L, Boris L, Komanduri S. Increased risk for persistent intestinal metaplasia in patients with Barrett's esophagus and uncontrolled reflux exposure before radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2012;143:576-81.
- Konda VJ, Waxman I. Endotherapy for Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2012;107:827-33.
- Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, Wolfsen HC, Sampliner RE, Wang KK, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360:2277-88.
- Jin HL, Zhu H, Ling TS, Zhang HJ, Shi RH. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2009;15:5983-91.
- Boonstra JJ, Kok TC, Wijnhoven BP, Van Heijl M, Van Berge Henegouwen MI, Ten Kate FJ, et al. Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: long-term results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2011;11:181-8.
- Van Hagen P, Hulshof MC, Van Lanschot JJ, Steyerberg EW, Van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-84.
- Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, Van Dekken H, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: Five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007;246:992-1000.
- Hulscher JB, Van Sandick JW, De Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002;347:1662-9.
- Wang S, Liao Z, Chen Y, Chang JY, Jeter M, Guerrero T, et al. Esophageal cancer located at the neck and upper thorax treated with concurrent chemoradiation: a single-institution experience. *J Thorac Oncol* 2006;1:252-9.
- Tong DK, Law S, Kwong DL, Wei WI, Ng RW, Wong KH. Current management of cervical esophageal cancer. *World J Surg* 2011;35:600-7.
- Verhage RJ, Hazebroek EJ, Boone J, Van Hillegersberg R. Minimally invasive surgery compared to open procedures in esophagectomy for cancer: a systematic review of the literature. *Minerva Chir* 2009;64:135-46.
- Butler N, Collins S, Memon B, Memon MA. Minimally invasive oesophagectomy: current status and future direction. *Surg Endosc* 2011;25:2071-83.
- 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* 2012;379:1887-92.
- Watanabe M, Baba Y, Nagai Y, Baba H. Minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: an updated review. *Surg Today* 2013;43:237-44.
- Dikken JL, Van Sandick JW, Allum WH, Johansson J, Jensen LS, Putter H, et al. Differences in outcomes of oesophageal and gastric cancer surgery across Europe. *Br J Surg* 2013;100:83-94.
- Van Vliet EP, Eijkemans MJ, Poley JW, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging of esophageal carcinoma in a low-volume EUS center compared with reported results from high-volume centers. *Gastrointest Endosc* 2006;63:938-47.
- Van Vliet EP, Hermans JJ, De Wever W, Eijkemans MJ, Steyerberg EW, Faas C, et al. Radiologist experience and CT examination quality determine metastasis detection in patients with esophageal or gastric cardia cancer. *Eur Radiol* 2008;18:2475-84.
- Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, Tilanus HW, Stalpers LJ, Barteldsman JF, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: Multicentre randomised trial. *Lancet* 2004;364:1497-504.
- Bergquist H, Wenger U, Johansson E, Nyman J, Ejnell H, Hammerlid E, et al. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Dis Esophagus* 2005;18:131-9.
- De Wijkerslooth LR, Vleggaar FP, Siersema PD. Endoscopic management of difficult or recurrent esophageal strictures. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2080-91; quiz 2092.