

Aktuelle Herausforderungen und Brennpunkte

Ösophaguskarzinom – häufig und mit hohem malignen Potential

Das Ösophaguskarzinom ist das achthäufigste Karzinom und steht wegen seines malignen Potentials im Ranking der Karzinom-assoziierten Mortalität an sechster Stelle (1, 2). Es lassen sich grob zwei histologische Kategorien mit unterschiedlichen Eigenschaften und Inzidenz identifizieren, das Plattenepithel- und das Adenokarzinom. In diesem Artikel werden die verschiedenen Therapieoptionen diskutiert.



Le carcinome de l'œsophage est le huitième carcinome le plus fréquent et, en raison de son potentiel malin, se classe sixième dans le palmarès des décès associés au carcinome (1, 2). Deux catégories histologiques aux caractéristiques et à l'incidence différentes peuvent être identifiées grossièrement: le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome. Cet article traite des différentes options thérapeutiques.

Während weltweit das Plattenepithelkarzinom bis 90% der Ösophaguskarzinome ausmacht, hat die Inzidenz des Adenokarzinoms in unseren Breitengraden relativ und absolut zugenommen und birgt aufgrund seiner Genese nicht minder kleinere Herausforderungen (1). Während ein Hauptrisikofaktor für das Plattenepithelkarzinom das Rauchen darstellt, ist der Lebensstil unserer Gesellschaft mit einer wahren Adipositasepidemie hauptverantwortlich für die Zunahme der Adenokarzinominzidenz, ist doch das Risiko bei Adipositas ein solches zu entwickeln im Vergleich zu Normalgewicht mehr als doppelt so gross (3).

Die unterschiedliche Verbreitung des Ösophaguskarzinoms macht – neben anderen, später diskutierten Faktoren – ein Vergleich mit Therapieschemata bzw deren Outcome anderer Regionen schwierig. Sowieso steht in Zeiten der personalized medicine das Subsumieren beider Entitäten in eine Kategorie – und eigentlich auch der multiplen molekularen Sub- in zwei Haupttypen – etwas schräg in der Landschaft, insbesondere wenn davon noch Behandlungsalgorithmen und vom Outcome konsekutiv Leistungsaufträge abhängen. Nichtsdestotrotz zeigen sich ähnlich gute Ansprechraten beider Typen auf die in unseren Breitengraden übliche Vorbehandlung (4). Bezüglich Lokalisation lassen sich ausserdem die Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs abgrenzen, die je nach Haupttumormasse in Typ 1, 2, und 3 unterteilt werden.

Therapie: geprägt von hoher Morbidität

Die Therapieentwicklung verfolgt aktuell zwei Hauptstossrichtungen, lokoregionale Kontrolle und Systemtherapie. Bei frühen Tumorstadien liegt das Hauptgewicht auf ersterer, bei fortgeschrittenem Befund auf letzterer, im Spektrum dazwischen spielen neben Tumorfaktoren und -Lokalisation auch Patientenstatus und lokale Expertise eine grosse Rolle (5, 6).



Dr. med.
Yves Borbély
Bern

Prof. Dr. med.
Christian Seiler
Bern

Prof. Dr. med. Dr. h.c.
Daniel Candinas
Bern

Nach wie vor stellt die trimodale Therapie mit präoperativer Radiochemotherapie gefolgt von chirurgischer Resektion das aktuelle Behandlungsoptimum für diese lokal ausgedehnten Stadien (T2,3N+) dar, auch wenn keine uniformen Therapieschemata dominieren. Die Idee liegt in einem potentiellen downstaging lokal und Angehen von Mikrometastasen, um so eine spätere systemische Metastasierung zu minimieren; dies allerdings zu Lasten einer höheren Morbidität, längerem Intervall zwischen Diagnose und Operation und Möglichkeit zur Selektion von resistenten Tumorklonen. Klinisch liegen die Vorteile aber auf der Hand, mehrere Metaanalysen und unter anderem der CROSS-trial haben einen klaren Überlebensvorteil und eine erhöhte Rate an R0-Resektionen im Vergleich zur alleinigen Chirurgie gezeigt (Tab. 1). Es bleibt die Frage nach der Art der Vorbehandlung, sprich alleinige Chemotherapie oder Radiochemotherapie, und wenn ja in welcher Intensität und Dosierung. Das Feld der Studien hierzu ist breit und sehr heterogen, aktuell wird meist eine Kombination aus Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) verwendet (7, 8).

Neue Entwicklungen der Systemtherapie: Bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit durch «targeted therapy»

Präliminäre Studien zeigen eine gute Effektivität und Toleranz von S-1, einer oralen Form von 5-FU als Kombination von 3 Wirkstoffen: Tegafur als 5-FU-Vorstufe, Gimeracil als Inhibitor des enzymatischen Abbaus und Oteracil als Inhibitor der gastrointestinalen 5-FU-Aktivierung (9,10). Ebenso wird Nedaplatin, ein Cisplatinanalogon mit geringerer Nephrotoxizität und gastrointestinalen Nebenwirkungen getestet (11-13).

ErbB-Tyrosinkinase-Inhibitoren werden mit unterschiedlichem Erfolg angewendet, Gefitinib als epidermal growth factor Rezeptor (EGFR)-Signalinhibitor führte zu keinem längeren Überleben bei non-respondern auf obengenannte Chemotherapie, Nimotuzumab und Cetuximab als direkte EGFR-Antikörper zeigten aber ansprechende Resultate in Kombination zur Chemotherapie (14, 15).

Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2-Antikörper wie Ramucirumab und neuerdings Apatinib und Regorafenib müssen ihre

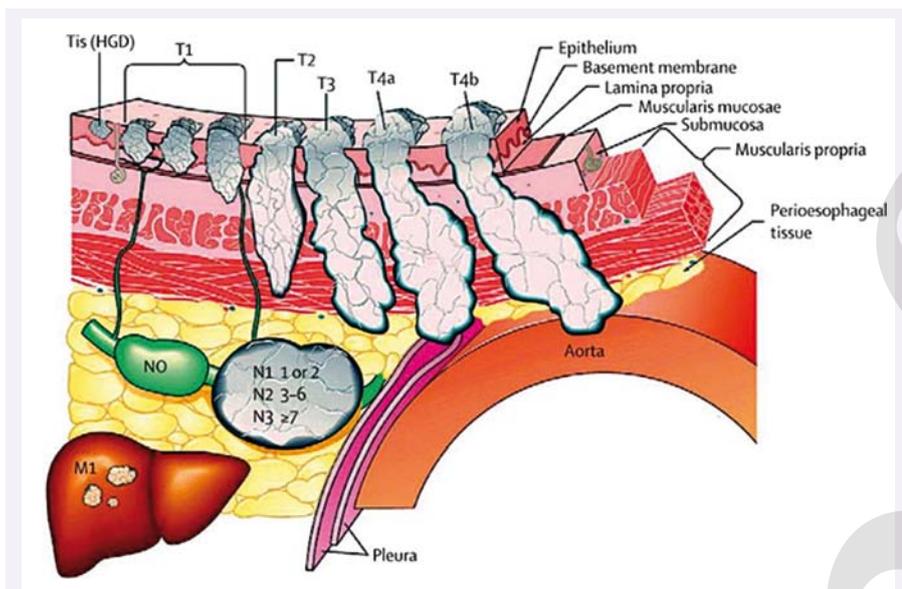


Abb. 1: TNM-Klassifikation in Bezug auf Invasionsstiefe (adaptiert nach Ref. 6)

Effektivität noch beweisen, auch wenn ersterer im placebokontrollierten RAINBOW trial als Zweitlinie gut abgeschnitten hat (16, 17).

Frühkarzinome

Die Ösophagektomie bleibt das Mass aller Dinge in der kurativen Behandlung des Ösophaguskarzinoms. Trotzdem stellen interventionelle Methoden wie endoskopische Mukosaresektion (EMR) und endoskopische submukosale Dissektion (ESD) bei Patienten mit Frühkarzinomen eine sehr gute Alternative dar, einerseits therapeutisch oder dann zumindest diagnostisch (Abb. 1). Sowohl EMR als auch ESD schliessen methodeninherent keine Lymphadenektomie ein und sind darum nur bei T1a und low-risk T1b eine kurative Option. Bei T1a-Tumoren ist das Risiko von Lymphknotenmetastasen 2%, bei T1b steigt dieses schon auf 20% bei sm1 und auf 50% bei sm3 (18). Bei guter Indikationsstellung können aber 5-Jahresüberlebensraten über 98% erzielt werden, auch wenn circa ein Drittel der Patienten ein Lokalrezidiv erleiden, welches dann aber meist mittels Re-ESD erneut angegangen werden kann (18, 19). So attraktiv diese Behandlungsform auch scheint, die Ste-

nosegefahr mit konsekutiver Dysphagie ist durchaus real, begleitende systemische und topische Steroidapplikationen sollen dies verhindern (20).

Die Rolle dieser Methoden im Lokalrezidiv nach Ösophagektomie bzw nach Radiochemotherapie in kurativer Absicht bleibt offen und muss für den Einzelfall diskutiert werden.

Lokal fortgeschrittene Karzinome

Sämtliche neueren Modalitäten zielen auf eine Minimierung der Invasivität des chirurgischen Eingriffs oder zumindest auf eine Senkung der Morbidität. Das Ausmass der Lymphadenektomie ist ein vieldiskutiertes Thema, das die westliche von der östlichen Chirurgenwelt trennt. In diesem Zusammenhang ist die beste Operationsmethode – transhiatale Ösophagektomie von abdominal mit cervikaler Anastomose oder abdomi-

nothorakales Vorgehen mit intrathorakaler Anastomose – für jeden Tumortyp nach wie vor ungeklärt und von der lokalen Expertise abhängig. Mittels neuerer Techniken wie indocyanidgrün-induzierter Fluoreszenz lassen sich sentinel-Lymphknoten-Konzepte auch in der Ösophaguschirurgie realisieren, zudem können Tumorränder und befallene Lymphknoten in Echtzeit visualisiert werden (21). Ebenso kann damit die Durchblutung des hochgezogenen Magenschlauches bzw der Anastomose validiert werden, davon verspricht man sich eine massive Reduktion der Anastomoseninsuffizienzraten, die je nach Lokalisation – cervikal oder thorakal – durchaus im zweistelligen Bereich liegen können (22, 23).

Während die minimal-invasive Chirurgie in anderen viszeralchirurgischen Bereichen schon länger eine grosse Rolle spielt, ist der Durchbruch im Bereich des Ösophagus noch nicht gelungen, auch wenn dies nur eine Frage der Zeit scheint. Das minimal-invasive Vorgehen, dann meist im Sinne einer Ivor-Lewis-Ösophagektomie, spricht trans-thorakale Ösophagektomie und Rekonstruktion mittels Gastro-Restösophagostomie, bietet sicher vergleichbare Ergebnisse wie das offene Vorgehen. Diese Operation ist mit einer

durchaus flachen Lernkurve verbunden, high-volume-Zentren bieten aber eine konstant sehr gute, der offenen Technik überlegene Qualität (24). Trotzdem schneidet aktuell die minimal-invasive Ösophagektomie auf dem harten Boden der Realität in Vergleichsstudien bzgl. Operationszeit, Anastomoseninsuffizienz- und Reoperationsrate schlechter ab (25).

Relativ neu sind minimal-invasive Robotikverfahren, bei denen die Nachteile der Laparoskopie durch bessere Dexterität ausgeglichen werden soll. Wahrscheinlich kommen die Vorteile dieser Plattformen aber erst in Zukunft im Zusammenhang mit zum Beispiel augmented reality zum Tragen, aktuell sind sowohl Kosten als auch Installation noch nicht optimal (26, 27).

TAB. 1 Aktuelle Studien zur Therapie des Ösophaguskarzinoms				
Studie	Tumortyp (Patientenzahl)	Vergleichsarme	Medianes Überleben (Monate)	5-Jahres-Überleben (%)
OE02	Plattenepithel (269)	Chirurgie	13	17
	Adeno (533)	Neoadjuvante Chemotherapie	17	23
MAGIC	Adeno (503)	Chirurgie	20	23
	Übergangskarzinome (26%)	Perioperative Chemotherapie	24	36
ACCORD 07	Adeno (224)	Chirurgie		24
		Perioperative Chemotherapie		38
CROSS	Plattenepithel (96)	Chirurgie	24	33
	Adeno (270)	Neoadjuvante Radiochemotherapie	49	47

Watch & wait -Konzept bei Patienten mit «complete response» nach neoadjuvanter Therapie

Ähnlich dem Rektumkarzinom wird die definitive Radiochemotherapie zunehmend zur valablen Option bei Patienten mit kurativ angebarem Plattenepithelkarzinom, selten auch bei Adenokarzinom. In diesem Konzept wird bei Patienten mit complete response auf die «neoadjuvante» Therapie nur bei Nachweis eines Rezidivkarzinoms eine salvage-Ösophagektomie durchgeführt. Aktuell wird dies im holländischen pre-SANO-trial und in der französischen Esostrate-Prodige 32 study prospektiv untersucht (7,28). Es bleibt aber die Frage nach der besten staging Methode, da sowohl PET-CT als auch Endosonographie eine schlechte Sensitivität aufweisen (29,30) und prinzipiell bis jetzt complete response nur immer am Operationspräparat definiert wurde.

Optimale chirurgische Therapie beim Übergangskarzinom Typ II: Gastrektomie oder Ösophagektomie?

Während die Therapie bei den Übergangskarzinomen Typ I und III aus chirurgischer Sicht weniger Diskussionsstoff liefert, ist die optimale Operation – Ösophagektomie, Gastrektomie oder gar Ösophagogastrektomie - beim Typ II unklar. Dies bezieht sich vor allem

auf das Ausmass der damit verbundenen Lymphadenektomie. Die grobe Einteilung nach Lokalisation wird aber der komplexen Materie nur teilweise gerecht, ist doch im Prinzip in diesen Typ das ganz proximale Magenkarzinom, das Barrettkarzinom und auch das ganz distale Ösophaguskarzinom mit unterschiedlichen Charakteristika subsumiert. Zudem ist die Klassifizierung vor allem bei grösseren, stenosierenden Tumoren gelinde gesagt schwierig, ganz zu schweigen von einer akkuraten Stadieneinteilung. Prospektive Studien diesbezüglich sind in der Planungsphase.

Dr. med. Yves Borbély, yves.borbely@insel.ch

Leiter Upper-GI Chirurgie, Inselspital Bern

Prof. Dr. med. Christian Seiler, christian.a.seiler@insel.ch

Senior Consultant Upper-GI Chirurgie, Inselspital Bern

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Daniel Candin, daniel.candin@insel.ch

Klinikdirektor Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin

Inselspital Freiburgstrasse, 3010 Bern

Take-Home Message

- ◆ Die neoadjuvante Therapie spielt im kurativen Konzept eine entscheidende Rolle, auch wenn sich weltweit nicht ein uniformes Konzept etabliert hat, auch in Abhängigkeit des Tumortyps und der Lokalisation
- ◆ Die chirurgische Therapie zielt auf weitere Minimierung der Invasivität um so die peri- und postoperative Morbidität zu senken. Roboterunterstützte Operationen zeigen aktuell (noch) keinen Vorteil
- ◆ Bei Plattenepithelkarzinomen mit complete response auf die «neoadjuvante Radiochemotherapie» ist ein watch&wait-Konzept mit salvage-Ösophagektomie bei Bedarf ein absolut valables Konzept
- ◆ Targeted und Immuntherapien werden in Zukunft eine grössere Rolle spielen, auch wenn sich ihr Potential in aktuellen Studien noch nicht entfaltet

Messages à retenir

- ◆ La thérapie néoadjuvante joue un rôle décisif dans le concept curatif, même si un concept uniforme n'a pas été établi dans le monde entier, même en fonction du type et de la localisation de la tumeur.
- ◆ La thérapie chirurgicale vise à minimiser davantage le caractère invasif afin de réduire la morbidité péri- et postopératoire. Les opérations assistées par robot ne présentent actuellement (encore) aucun avantage
- ◆ Dans le carcinome épidermoïde avec réponse complète à la "radiochimiothérapie néoadjuvante", un concept watch&wait avec œsophagectomie de récupération est un concept absolument valable si nécessaire.
- ◆ Les thérapies ciblées et les immunothérapies joueront un rôle plus important à l'avenir, même si leur potentiel n'est pas encore exploité dans les études actuelles.

Literatur

1. Arnold M, Laversanne M, Brown LM, Devesa SS, Bray F (2017) Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. *Am J Gastroenterol* 112:1247-1255
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136:E359-386
3. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, Freedman ND, Whiteman DC, Bernstein L, Brown LM, Risch HA, Ye W, Sharp L, Wu AH, Ward MH, Casson AG, Murray LJ, Corley DA, Nyren O, Pandeya N, Vaughan TL, Chow WH, Gammon MD (2012) Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int J Epidemiol* 41:1706-1718
4. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Slangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A, Group C (2012) Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 366:2074-2084
5. Sohda M, Kuwano H (2017) Current Status and Future Prospects for Esophageal Cancer Treatment. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 23:1-11
6. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD (2013) Oesophageal carcinoma. *Lancet* 381:400-412
7. Donohoe CL, Reynolds JV (2017) Neoadjuvant treatment of locally advanced esophageal and junctional cancer: the evidence-base, current key questions and clinical trials. *J Thorac Dis* 9:S697-S704
8. Wald O, Smaglo B, Mok H, Groth SS (2017) Future directions in esophageal cancer therapy. *Ann Cardiothorac Surg* 6:159-166
9. Li YH, Qiu MZ, Xu JM, Sun GP, Lu HS, Liu YP, Zhong MZ, Zhang HL, Yu SY, Li W, Hu XH, Wang JJ, Cheng Y, Zhou JT, Guo ZQ, Guan ZG, Xu RH (2015) S-1 plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: a pilot study. *Oncotarget* 6:35107-35115
10. Tahara M, Fuse N, Mizusawa J, Sato A, Nihei K, Kanato K, Kato K, Yamazaki K, Muro K, Takaishi H, Boku N, Ohtsu A (2015) Phase I/II trial of chemoradiotherapy with concurrent S-1 and cisplatin for clinical stage I/III esophageal carcinoma (JCOG 0604). *Cancer Sci* 106:1414-1420
11. Miyazaki T, Ojima H, Fukuchi M, Sakai M, Sohda M, Tanaka N, Suzuki S, Ieta K, Saito K, Sano A, Yokobori T, Inose T, Nakajima M, Kato H, Kuwano H (2015) Phase II Study of Docetaxel, Nedaplatin, and 5-Fluorouracil Combined Chemotherapy for Advanced Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol* 22:3653-3658
12. Shimada M, Itamochi H, Kigawa J (2013) Nedaplatin: a cisplatin derivative in cancer chemotherapy. *Cancer Manag Res* 5:67-76
13. Ueda S, Kawakami H, Nishina S, Sakiyama T, Nonagase Y, Okabe T, Tamura T, Nakagawa K (2015) Phase I trial of 5-FU, docetaxel, and nedaplatin (UDON) combination therapy for recurrent or metastatic esophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 76:279-285
14. Lu M, Wang X, Shen L, Jia J, Gong J, Li J, Li J, Li Y, Zhang X, Lu Z, Zhou J, Zhang X (2016) Nimotuzumab plus paclitaxel and cisplatin as the first line treatment for advanced esophageal squamous cell cancer: A single centre prospective phase II trial. *Cancer Sci* 107:486-490
15. Tian J, Shang M, Shi SB, Han Y, Xu J (2015) Cetuximab plus pemetrexed as second-line therapy for fluorouracil-based pre-treated metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 76:829-834
16. Casak SJ, Fashoyin-Aje I, Lemery SJ, Zhang L, Jin R, Li H, Zhao L, Zhao H, Zhang H, Chen H, He K, Dougherty M, Novak R, Kennett S, Khasar S, Helms W, Keegan P, Pazdur R (2015) FDA Approval Summary: Ramucirumab for Gastric Cancer. *Clin Cancer Res* 21:3372-3376

17. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A, Group RS (2014) Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1224-1235
18. Shah PM, Gerdes H (2015) Endoscopic options for early stage esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol* 6:20-30
19. Kothari S, Kaul V (2015) Endoscopic Mucosal Resection and Endoscopic Submucosal Dissection for Endoscopic Therapy of Barrett's Esophagus-related Neoplasia. *Gastroenterol Clin North Am* 44:317-335
20. Sato H, Inoue H, Kobayashi Y, Maselli R, Santi EG, Hayee B, Igarashi K, Yoshida A, Ikeda H, Onimaru M, Aoyagi Y, Kudo SE (2013) Control of severe strictures after circumferential endoscopic submucosal dissection for esophageal carcinoma: oral steroid therapy with balloon dilation or balloon dilation alone. *Gastrointest Endosc* 78:250-257
21. Hachey KJ, Gilmore DM, Armstrong KW, Harris SE, Hornick JL, Colson YL, Wee JO (2016) Safety and feasibility of near-infrared image-guided lymphatic mapping of regional lymph nodes in esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 152:546-554
22. Sarkaria IS, Bains MS, Finley DJ, Adusumilli PS, Huang J, Rusch VW, Jones DR, Rizk NP (2014) Intraoperative near-infrared fluorescence imaging as an adjunct to robotic-assisted minimally invasive esophagectomy. *Innovations (Phila)* 9:391-393
23. Low DE, Kuppusamy MK, Alderson D, Ceconello I, Chang AC, Darling G, Davies A, D'Journo XB, Gisbertz SS, Griffin SM, Hardwick R, Hoelscher A, Hofstetter W, Jobe B, Kitagawa Y, Law S, Mariette C, Maynard N, Morse CR, Nafteux P, Pera M, Pramesh CS, Puig S, Reynolds JV, Schroeder W, Smithers M, Wijnhoven BPL (2017) Benchmarking Complications Associated with Esophagectomy. *Ann Surg*
24. Luketich JD, Pennathur A, Awais O, Levy RM, Keeley S, Shende M, Christie NA, Weksler B, Landreneau RJ, Abbas G, Schuchert MJ, Nason KS (2012) Outcomes after minimally invasive esophagectomy: review of over 1000 patients. *Ann Surg* 256:95-103
25. Takeuchi H, Miyata H, Gotoh M, Kitagawa Y, Baba H, Kimura W, Tomita N, Nakagoe T, Shimada M, Sugihara K, Mori M (2014) A risk model for esophagectomy using data of 5354 patients included in a Japanese nationwide web-based database. *Ann Surg* 260:259-266
26. Cerfolio RJ, Wei B, Hawn MT, Minnich DJ (2016) Robotic Esophagectomy for Cancer: Early Results and Lessons Learned. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 28:160-169
27. van der Sluis PC, Ruurda JP, Verhage RJ, van der Horst S, Haverkamp L, Siersema PD, Borel Rinkes IH, Ten Kate FJ, van Hillegersberg R (2015) Oncologic Long-Term Results of Robot-Assisted Minimally Invasive Thoraco-Laparoscopic Esophagectomy with Two-Field Lymphadenectomy for Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol* 22 Suppl 3:S1350-1356
28. Noordman BJ, Shapiro J, Spaander MC, Krishnadath KK, van Laarhoven HW, van Berge Henegouwen MI, Nieuwenhuijzen GA, van Hillegersberg R, Sosef MN, Steyerberg EW, Wijnhoven BP, van Lanschot JJ, group Ss (2015) Accuracy of Detecting Residual Disease After Cross Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer (preSANO Trial): Rationale and Protocol. *JMIR Res Protoc* 4:e79
29. Cheedella NK, Suzuki A, Xiao L, Hofstetter WL, Maru DM, Taketa T, Sudo K, Blum MA, Lin SH, Welch J, Lee JH, Bhutani MS, Rice DC, Vaporciyan AA, Swisher SG, Ajani JA (2013) Association between clinical complete response and pathological complete response after preoperative chemoradiation in patients with gastroesophageal cancer: analysis in a large cohort. *Ann Oncol* 24:1262-1266
30. Heneghan HM, Donohoe C, Elliot J, Ahmed Z, Malik V, Ravi N, Reynolds JV (2016) Can CT-PET and Endoscopic Assessment Post-Neoadjuvant Chemoradiotherapy Predict Residual Disease in Esophageal Cancer? *Ann Surg* 264:831-838