

## DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN KARSINOMA ESOFAGUS

Amanda Muhamad Bauzir, Sri Herawati

Dep/SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok

Bedah Kepala dan Leher

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya

### PENDAHULUAN

Karsinoma esofagus merupakan keganasan paling sering ke 9 dibanding keganasan yang lain. Angka kejadian karsinoma esofagus cenderung meningkat lebih cepat dibanding keganasan yang lain. Di negara berkembang frekuensi kejadian karsinoma esofagus menempati posisi ke 5 dari keganasan yang lain dan merupakan salah satu keganasan dengan prognosis paling buruk. Di Iran dan Cina angka kejadian karsinoma esofagus cukup tinggi, dan kedua daerah tersebut merupakan ujung dari "cancer belt" negara Asia Selatan.<sup>1,2</sup>

Karsinoma esofagus mempunyai 2 tipe histologi tersering yaitu karsinoma sel skuamous dan adenokarsinoma. Tipe lain yang jarang dijumpai adalah *adenoid cystic*, *mucoepidermoid*, *adenosquamous*, *undifferentiated* dan melanoma maligna. Semua tipe karsinoma esofagus ini mempunyai prognosis tidak baik. Apabila dibandingkan dengan jenis keganasan yang lain, frekuensi karsinoma esofagus jauh lebih sedikit, namun tingkat keberhasilan terapi pada keganasan lain bisa mencapai 80% sedangkan pada karsinoma esofagus

keberhasilan terapi mempunyai angka kurang dari 10%.<sup>3,4</sup>

Seperti pada keganasan lain, penentuan stadium tumor dapat memperkirakan prognosis dan menentukan pilihan terapi yang tepat. Penentuan stadium tumor pada saat diagnosis dapat merupakan prediktor terbaik untuk angka kelangsungan hidup jangka panjang. Pasien dengan stadium awal dan saat kanker masih terlokalisir akan memiliki angka kelangsungan hidup yang lebih baik bila mendapat terapi bedah sedangkan hal yang sebaliknya terjadi pada kanker stadium lanjut. Terapi multimodalitas kemoterapi dan bedah akan mengoptimalkan angka kelangsungan hidup pada pasien dengan karsinoma esofagus. Permasalahan yang terjadi saat ini adalah pasien karsinoma esofagus datang dalam keadaan tidak dapat dioperasi dan sudah metastasis.<sup>2,3</sup>

Tujuan dari penulisan tinjauan pustaka ini adalah mempelajari tentang cara diagnosis dan penatalaksanaan karsinoma esofagus.

### 1. Epidemiologi

Karsinoma esofagus merupakan masalah kesehatan yang signifikan di

dunia dan memiliki kecenderungan untuk mengalami peningkatan di kemudian hari. Pada tahun 2001 didapatkan 13.200 kasus karsinoma esofagus baru dan 12.500 kematian yang disebabkan oleh karsinoma esofagus. Pada tahun 2005 didapatkan kasus baru sebanyak 497.700 dan prevalensi karsinoma esofagus diperkirakan akan meningkat sebesar 140% pada tahun 2025. Karsinoma esofagus juga merupakan penyakit dengan prognosis buruk dan angka kematian yang tinggi. Pada tahun 2005 diperkirakan terdapat 416.500 penderita yang meninggal akibat karsinoma esofagus.<sup>5</sup>

Insiden karsinoma esofagus sangat bervariasi berdasarkan lokasi geografis dan dapat juga pada suatu grup etnis tertentu di suatu negara. Negara dengan angka kejadian karsinoma esofagus tertinggi adalah Cina bagian Utara dan Iran bagian Utara. Pada negara tersebut angka kejadian karsinoma esofagus mencapai angka 100 kejadian per 100.000 penduduk, sedangkan di Amerika Serikat angka kejadiannya adalah kurang dari 5 penderita per 100.000 penduduk.<sup>1,3</sup>

Dua tipe karsinoma esofagus yang paling sering dijumpai adalah tipe karsinoma sel skuamous dan adenokarsinoma. Pada tahun 1960 90% dari karsinoma esofagus merupakan karsinoma sel skuamous. Tiga puluh tahun yang lalu tipe adenokarsinoma hanya 15% dari seluruh angka karsinoma esofagus. Saat ini angka kejadian karsinoma esofagus tipe adenokarsinoma diperkirakan

meningkat sebesar 350% sejak tahun 1970.<sup>3</sup> Saat ini insiden adenokarsinoma semakin meningkat, sedangkan insiden karsinoma sel skuamous semakin menurun sehingga diprediksi adenokarsinoma akan menjadi tipe karsinoma esofagus yang paling sering dijumpai di masa yang akan datang.<sup>6</sup>

## 2. Etiologi

Etiologi dari adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamous berbeda. Sekitar 5% dari karsinoma esofagus timbul pada tempat lesi patologis yang sudah ada sebelumnya, seperti striktur esofagus, hiatus hernia, akalasia kardia, divertikula, dan sindroma *Plummer Vinson*.<sup>5,7</sup>

Faktor resiko terjadinya adenokarsinoma berhubungan dengan durasi dan keparahan dari *gastroesophageal reflux disease (GERD)* dan progresivitas perubahan mukosa yang terjadi pada *Barrett's esophagus* ke displasia dan kemudian menjadi adenokarsinoma. Pada pasien dengan *Barrett's esophagus* resiko untuk menjadi karsinoma esofagus adalah sebesar 0,2% - 2,1% setiap tahun dan 77% pasien dengan adenokarsinoma pernah menderita *Barrett's esophagus* sebelumnya. Empat puluh persen pasien dengan *Barrett's esophagus* dan displasia didapatkan adanya karsinoma invasif pada specimen pembedahan yang diambil. Peningkatan indeks massa tubuh (obesitas) juga dihubungkan dengan meningkatnya resiko adenokarsinoma esofagus dan

menurunnya resiko karsinoma sel skuamous. Obesitas dapat memicu terjadinya GERD dengan meningkatkan tekanan intra abdominal dan memicu terjadinya *Barrett's esophagus* yang merupakan prekursor dari adenokarsinoma esofagus.<sup>3,6</sup>

Faktor resiko untuk karsinoma sel skuamous esofagus adalah penyalahgunaan alkohol dan rokok. Paparan rokok mempunyai resiko 10 kali lipat untuk terjadinya karsinoma sel skuamous pada perokok berat dibandingkan dengan bukan perokok, sedangkan pada adenokarsinoma resiko yang berhubungan dengan rokok hanya sebesar 2-3 kali lipat. Rokok mengandung berbagai macam karsinogen yang telah dibuktikan hubungannya oleh banyak penelitian. Zat yang terkandung dalam rokok lebih bersifat sebagai promotor daripada sebagai inisiator mutagen. Pengurangan jumlah hisapan rokok akan menunjukkan efek yang menguntungkan dalam waktu 10 tahun sedangkan hal ini tidak terjadi pada konsumsi alkohol. Mekanisme peningkatan resiko karsinoma esofagus oleh alkohol belum dapat dijelaskan secara pasti. Mekanisme tersebut diduga berhubungan dengan asetaldehid yang merupakan metabolit dari etanol yang merupakan komposisi utama dari sebagian besar minuman beralkohol.<sup>3,4,8,9</sup>

### 3. Diagnosis

Karsinoma esofagus stadium awal sulit ditentukan dari anamnesis karena gejala yang ringan dan tidak

spesifik. Karsinoma esofagus dapat menimbulkan sensasi sulit menelan atau efek blokade pada esofagus apabila telah menutup lumen sekitar 50-75%. Gejala awal yang sering dikeluhkan adalah rasa tidak nyaman pada daerah substernal, dispepsia dan rasa lebih nyaman saat mengkonsumsi makanan lunak dan cair. Gejala dan keluhan yang lebih jelas baru tampak pada pasien dengan keadaan lebih lanjut. Gejala dan keluhan bisa bervariasi pada setiap individu, namun gejala yang paling sering adalah sulit menelan dan penurunan berat badan. Gejala lain yang bisa didapatkan pada karsinoma esofagus adalah nyeri saat menelan, muntah, melena, nyeri retrosternal, batuk kronis dan suara parau (tabel 1).<sup>3,4,7,10</sup>

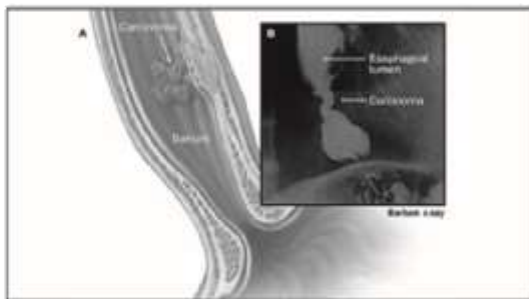
Tabel 1. Gejala karsinoma esofagus.<sup>4</sup>

▶ Dysphagia	90%
▶ Weight loss	50%
▶ Retrosternal pain	30%
▶ Regurgitation	< 20%
▶ Salivation	< 20%
▶ Fetor	< 20%

Gejala sulit menelan atau disfagia adalah gejala yang paling sering didapatkan. Keadaan ini sering dikeluhkan sebagai sensasi adanya makanan yang tersangkut di bagian dada. Disfagia pada karsinoma esofagus bersifat progresif mekanikal, yang diawali dengan sulit menelan makanan padat dan kemudian makanan cair. Keluhan sulit menelan dirasakan semakin memberat sebanding dengan

pertambahan ukuran massa di esofagus. Gejala disfagia akan diikuti dengan penurunan berat badan secara progresif karena berkurangnya asupan makanan. Penurunan berat badan terjadi secara progresif pada lebih dari 50% penderita karsinoma esofagus.<sup>10-12</sup>

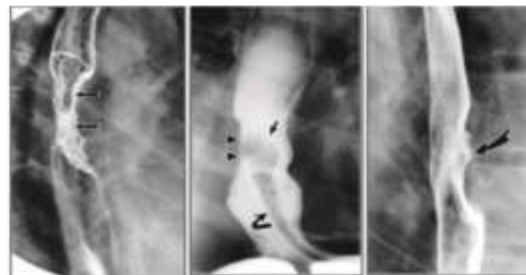
Pemeriksaan esofagogram dengan barium merupakan pemeriksaan awal yang sering dilakukan pada pasien dengan keluhan disfagia (gambar 1). Pada pemeriksaan esofagogram dengan barium dapat ditentukan lokasi dan perluasan dari tumor esofagus. Pada pemeriksian barium akan tampak penyempitan pada lumen esofagus dengan mukosa ireguler, striktur, maupun ulserasi pada esofagus. Karsinoma esofagus dapat tampak dalam bentuk polipoid, infiltratif, varikoid, dan ulseratif. Bentuk tumor polipoid merupakan bentuk karsinoma esofagus pada tahap lanjut (gambar 2).<sup>7,10,13,14</sup>



Gambar 1. Ilustrasi karsinoma esofagus dan hasil esofagogram dengan barium.<sup>10</sup>

Pemeriksaan esofagoskopi merupakan pemeriksaan yang berguna dalam melihat struktur yang terkena, karakteristik lesi, perluasan lesi, dan

untuk melakukan biopsi (gambar 3). Pemeriksaan esofagoskopi dapat digunakan untuk mengetahui seberapa jauh letak lesi dari gigi seri atas dan *squamocollumnar junction*, serta melihat adanya esofagitis dan *Barretts esophagus*. Biopsi dapat menegakkan diagnosis dan menentukan tipe histologi dari karsinoma esofagus. Pemeriksaan bronkoskopi dapat dilakukan untuk mengesampingkan dugaan adanya perluasan pertumbuhan tumor ke trakea dan bronkus terutama pada pasien dengan keluhan suara parau dan batuk darah. CT scan dapat dilakukan untuk menilai adanya perluasan dari penyakit ke struktur sekitarnya dan metastasis.<sup>3,7,10,15</sup>



Gambar 2. Contoh hasil esofagogram dengan barium.<sup>13</sup>



Gambar 3. Karsinoma esofagus tampak dari endoskopi.<sup>10</sup>

#### 4. Stadium

Pembagian stadium karsinoma esofagus berdasarkan sistem stadium TNM dari AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) tahun 2002.

Dalam sistem ini pembagian dibagi menjadi 3, yaitu berdasar kedalaman invasi dari tumor primer (T), status kelenjar getah bening regional (N), dan ada atau tidak metastasis jauh (M). stadium berdasar TNM kemudian dikelompokkan lagi berdasar prognosis yang sama. Penentuan stadium saat mendiagnosis karsinoma esofagus diperlukan untuk menentukan prognosis, petunjuk terapi, dan evaluasi penatalaksanaan yang telah dilakukan. Dua indikator prognostik yang paling penting pada karsinoma esofagus adalah penetrasi tumor dan keterlibatan kelenjar getah bening.<sup>2,13</sup>

Stadium T hanya menilai kedalaman penetrasi tumor pada esofagus bukan menilai panjang dari tumor atau penyempitan dari lumen esofagus. Pada Tx tumor tidak dapat dinilai, T0 tidak terbukti adanya tumor primer, sedangkan pada Tis merupakan carcinoma in situ. T1 tumor menginvasi lamina propria, muscularis mucosa submukosa tapi tidak sampai menembus ke submukosa. Pada T2 tumor menginvasi ke muscularis propria tetapi tidak sampai menembus muscularis propria. Pada T3 tumor menginvasi jaringan periesofageal tetapi tidak menginvasi struktur lain yang berdekatan. Pada T4 tumor telah menginvasi struktur lain yang berdekatan dengan esofagus (gambar 4).<sup>2,3,10,13,15</sup>



Gambar 4. Ilustrasi pembagian stadium T pada karsinoma esofagus.<sup>10</sup>

Untuk menilai penyebaran melalui kelenjar getah bening melalui penilaian stadium N. Pada Nx penyebaran kelenjar getah bening tidak bisa dinilai. Pada N0 tidak didapatkan metastasis ke kelenjar getah bening regional. N1 untuk menunjukkan adanya metastasis ke kelenjar getah bening regional. Untuk metastasis jauh dinilai dengan stadium M. Mx apabila metastasis jauh tidak bisa dinilai. M0 apabila tidak didapatkan metastasis jauh. M1 apabila didapatkan metastasis jauh. M1 dibagi lagi menjadi 2 yaitu M1a apabila ada metastasis jauh yang bukan merupakan kelenjar getah bening regional dan M1b metastasis jauh lainnya. Setelah menilai TNM karsinoma esofagus kemudian dilakukan pengelompokkan stadium berdasar kesamaan prognosis (tabel 2). Ilustrasi perjalanan karsinoma esofagus dari stadium 0 sampai stadium IV dapat dilihat pada gambar 5.<sup>2,3,14-16</sup>

Tabel 2. Klasifikasi TNM karsinoma esofagus (AJCC,2002).<sup>15</sup>

TNM classification			
<b>T</b>			
T <sub>0</sub>	Carcinoma in situ		
T <sub>1</sub>	Tumor invading lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa		
T <sub>2</sub>	Tumor invading muscularis propria		
T <sub>3</sub>	Tumor invading outermost structure		
T <sub>4</sub>	Tumor invading adjacent structures		
<b>N</b>			
N <sub>0</sub>	No regional lymph node metastases		
N <sub>1</sub>	Regional lymph node metastases		
<b>M</b>			
M <sub>0</sub>	No distant metastases		
M <sub>1a</sub>	Upper thoracic lymph node metastases to central nodes		
M <sub>1b</sub>	Lower thoracic lymph node metastases to other nodes		
M <sub>1c</sub>	Other nonregional lymph node metastases or distant metastases		
<b>Stage groupings</b>			
Stage 0	T <sub>0</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stage I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stage IIA	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stage IIB	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stage III	T <sub>1</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Stage III	T <sub>2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Stage IV	T <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Stage IV	T <sub>4</sub>	N <sub>0-1</sub>	M <sub>0</sub>
Stage IVA	T <sub>1-4</sub>	N <sub>0-1</sub>	M <sub>1a</sub>
Stage IVB	T <sub>1-4</sub>	N <sub>0-1</sub>	M <sub>1b</sub>

Gambar 5. Perjalanan karsinoma esofagus dari stadium 0 sampai stadium IV.<sup>16</sup>

Penentuan stadium secara klinis ditentukan berdasar anamnesis, pemeriksaan fisik, biopsi, pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan endoskopi dan pencitraan seperti *endoscopic ultrasound (EUS)*, *computed tomography (CT) scan*, *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* dan *positron emission tomography (PET)*. Penentuan stadium patologis dilakukan post reseksi dari karsinoma esofagus. Pemeriksaan CT scan dapat menentukan dapat atau tidaknya tumor dioperasi dengan akurasi sebesar 65-88%. CT scan dapat memprediksi stadium T secara akurat pada 70% kasus sedangkan beberapa penelitian menyebutkan pemeriksaan dengan MRI lebih menjanjikan dengan akurasi 96-100%. CT scan dan MRI tidak bisa membedakan lapisan

esofagus sehingga tidak dapat membedakan antara T<sub>1</sub>, dan T<sub>2</sub>. Dalam menentukan stadium N, CT scan mempunyai akurasi 39-74% sedangkan MRI mempunyai akurasi 56-74%. CT scan mempunyai fungsi penting dalam menentukan metastasis jauh dari karsinoma esofagus.<sup>2,6,13</sup>

### 5. Terapi

Penentuan stadium dari karsinoma esofagus dapat membantu dalam menentukan strategi terapi yang paling tepat. Faktor yang berperan dalam menentukan terapi utama pada karsinoma esofagus adalah stadium dan lokasi tumor, tipe histologi dan kondisi medis dari pasien. Pembedahan dapat merupakan terapi standar pada karsinoma esofagus hanya pada pasien-pasien yang masih dapat dioperasi dengan pemilihan secara seksama. Esofagektomi merupakan pilihan terapi yang paling baik pada karsinoma esofagus stadium awal, namun masih menjadi kontroversi pada stadium lanjut. Sebagian besar pasien karsinoma esofagus datang dengan stadium lanjut sehingga hasil terapi pembedahan menjadi tidak signifikan pada sebagian besar kasus. Terapi pembedahan ini masih dapat menjadi modalitas yang utama pada pasien karsinoma esofagus stadium lanjut yang masih terlokalisir.

<sup>15,17</sup>

Pasien dengan karsinoma esofagus yang dapat menjadi kandidat untuk dilakukan pembedahan memenuhi persyaratan tidak ada bukti adanya penyebaran tumor ke struktur sekitar esofagus, tidak terbukti adanya

metastasis jauh, dan pasien dalam keadaan sehat pada jantung dan penapasan. Beberapa teknik pembedahan esofagektomi antara lain adalah esofagektomi transtorakal (ETT), esofagektomi transhiatal (ETH), esofagektomi McKeown (*Three-Incision*), esofagektomi torako abdominal kiri, dan esofagektomi minimal invasif. Teknik yang sering dipakai untuk terapi pembedahan definitif saat ini adalah ETH dan ETT. Teknik ETT banyak dipakai di seluruh dunia sedangkan ETH banyak dipakai di negara barat.<sup>3,12,15</sup>

Teknik ETT menggunakan pendekatan 2 lapangan operasi, meliputi laparatomi dan torakotomi kemudian dilakukan anastomosis antara lambung dengan esofagus di torak. Teknik ETH meliputi insisi abdominal dan insisi servikal kiri yang kemudian dilanjutkan dengan diseksi tumpul dari esofagus torakal dan dilakukan anastomosis di servikal. Kelebihan dari teknik ETT antara lain visualisasi, akses, dan reseksi bagian 2/3 atas yang lebih baik. Keunggulan dari teknik ETH di antaranya adalah berkurangnya morbiditas yang berhubungan dengan torakotomi, dan apabila ada kebocoran akan lebih mudah diakses. Studi metaanalisis perbandingan teknik ETT dan ETH dapat dilihat pada tabel 3.<sup>3,6,15</sup>

Tabel 3. Metaanalisis perbandingan teknik esofagektomi.<sup>6</sup>

	Transthoracic* (n = 4591)	Transhiatal* (n = 3383)
ICU stay (days)	11.2	9.1
Hospital stay (days)	21.0	17.8

In-hospital mortality (%)	9.2	5.7
Wound infection (%)	7.7	4.3
Vocal cord paralysis (%)	3.5	9.5
3-year survival (%)	27	25
5-year survival (%)	35.2	24.9

Berbagai penelitian retrospektif dan prospektif menyebutkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna dari angka harapan hidup setelah tindakan pembedahan antara teknik ETT dan ETH. Yang dapat mempengaruhi harapan hidup bukan jenis operasi yang dilakukan tetapi stadium karsinoma esofagus saat tindakan pembedahan dilakukan. Angka morbiditas dari tindakan pembedahan pada karsinoma esofagus adalah 30% dan sebagian besar adalah komplikasi jantung, respiratori, dan infeksi. Angka mortalitas dari tindakan pembedahan pada sentra spesialisik sebesar kurang dari 5%.<sup>12</sup>

Pasien dengan karsinoma esofagus yang dilakukan pembedahan tetapi mempunyai angka rekurensi yang tinggi dikarenakan adanya perluasan lokal atau kemungkinan adanya metastasis melalui kelenjar getah bening dapat diberikan terapi neoadjuvan dengan kemoterapi dan radioterapi. Terapi neoadjuvan berdasarkan kombinasi antara radioterapi dan kemoterapi. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk membandingkan hasil terapi dengan pembedahan dan pembedahan ditambah terapi neoadjuvan. Hanya 1 penelitian yang menunjukkan perubahan signifikan pada angka kelangsungan hidup 3 tahun kedua kelompok tersebut.<sup>6,12,18</sup>

Tindakan tanpa pembedahan lainnya dapat dilakukan dengan tujuan

untuk mengurangi gejala disfagia sehingga asupan makanan pada penderita karsinoma esofagus dapat meningkat. Tindakan yang dapat dilakukan antara lain adalah pemasangan *stent*, terapi laser, terapi radiasi. Pemasangan *stent* dapat dilakukan dengan endoskopi dengan tuntunan fluoroskopi agar lumen esofagus tetap terbuka. Terapi laser dapat mengurangi keluhan disfagia pada 70% pasien, sedangkan terapi radiasi dapat mengurangi keluhan disfagia pada sekitar 50% pasien.<sup>12,14</sup>

#### **RINGKASAN**

Karsinoma esofagus merupakan keganasan dengan frekuensi dibawah keganasan lain namun memiliki angka keberhasilan terapi yang rendah sehingga mempunyai prognosis buruk. Hal ini dapat disebabkan karena gejala awal yang ringan dan tidak spesifik sehingga kebanyakan penderita datang pada stadium lanjut. Gejala tersering adalah disfagia progresif dan diikuti dengan penurunan berat badan secara progresif karena asupan makanan yang kurang.

Pemeriksaan awal yang dilakukan untuk menegakkan diagnosis adalah esofagogram dengan barium, diikuti dengan esofagoskopi dan biopsi. Pemeriksaan penunjang lain dilakukan untuk menentukan stadium klinis sedangkan stadium patologis ditentukan setelah operasi. Stadium berguna dalam menentukan terapi yang akan dipilih, menentukan prognosis dan evaluasi sebelum dan sesudah terapi. Pilihan

terapi untuk stadium 0-1 adalah terapi pembedahan, stadium 2-3 mendapat terapi pembedahan dengan atau tanpa terapi neoadjuvan, stadium 4 lebih sering mendapat terapi paliatif.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Saidi F. The historical basis for the esophageal cancer belt of south-central asia. Available from: <http://www.ams.ac.ir/AIM/9812/saidi9812.html>. Accessed August 25,2013
2. Vollweiler J, Zuccaro G. Staging of esophageal cancer. In: Faigel DO, Kochman ML, eds. *Endoscopic oncology: gastrointestinal endoscopy and cancer management*. 1<sup>st</sup> ed. Totowa, New jersey; Humana press; 2006. P 31-42.
3. Koshy M, Esiashvilli N, Landry JC, Thomas CR, Matthews RH. Multiple management modalities in esophageal cancer: epidemiology, presentation, an progression, work up, an surgical approaches. *The Oncologist* 2004;9:137-146.
4. Block B, Schachschal G, Schmidt H. Malignant Esophageal Tumors : Diagnosis. In: Block B, Schachschal G, Schmidt H. *Endoscopy of the upper GI tract: a training manual*. 1<sup>st</sup> ed . S t u t t g a r t - Newyork;Thieme;2004.p91-93.
5. DeMeester SR. Epidemiology and biology of esophageal cancer. *Gastrointestinal Cancer Research* 2009;3(suppl 1): S2-S5.
6. Patel AN, Preskitt JT, Kuhn JA, Hebler RF, Wood RE, Urschel HC. Surgical management of esophageal carcinoma. *BUMC Proceedings* 2003;16: 280-284.
7. Dhingra PL. Diseases of esophagus. In: *Diseases in ear, nose, and throat*. 4<sup>th</sup> ed.Elsevier. p 303-7.
8. Tai S, Wu I, Wu D, Su H, Huang J, Tsai H, et al. Cigarette smoking and alcohol drinking and esophageal cancer risk in Taiwanese women. *World Journal of Gastroenterology* 2010;16(12): 1518-1521.
9. Vioque J, Barber X, Bolumar F, Porta M, Santibanez M, Garcia de la Hera M, et al. Esophageal cancer risk by type of alcohol drinking and smoking: a case-control study in Spain. *BMC Cancer* 2008;8:221.
10. Johns Hopkins Medicine. Esophageal cancer, 2013. Available f r o m : [www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology\\_hepatology/\\_pdfs/esophagus\\_stomach/esophageal\\_cancer.pdf](http://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology_hepatology/_pdfs/esophagus_stomach/esophageal_cancer.pdf). Accessed September 01,2013
11. Stanford cancer institute. Esophageal cancer, 2013. Available f r o m : <http://cancer.stanford.edu/gastrocol/o/esophageal.html>. Accessed September 01,2013
12. Patti MG, Herbella FA, Korn M. Benign & malignant disorders of the esophagus. In: Lalwani AK, ed. *Current diagnosis and treatment in otolaryngology-head&neck surgery*. New York: McGraw Hill Companies,Inc;2008.p.486-99.
13. Iyer RB, Silverman PM, Tamm EP, Dunnington JS, DuBrow RA. Diagnosis, Staging, and Follow-up of Esophageal Cancer. *AJR* 2003;181:785-793.
14. Javle M, Ailawadhi S, Yang GY, Nwogu CE, Schiff MD, Nava HR. Palliation of Malignant Dysphagia

- in Esophageal Cancer: A Literature-Based Review. *J Support Oncol* 2006;4:365–373,379.
15. D'Amico TA. Outcomes After Surgery for Esophageal Cancer. *Gastrointestinal Cancer Research* 2007;1:188-196.
  16. National Cancer Institute. Esophageal Cancer Treatment, 2013. Available from : <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/esophageal/Patient>. Accessed on September 05, 2013.
  17. Stahl M, Budach W, Meyer HJ, Cervantes A. Esophageal Cancer: Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow up. *Annals of Oncology* 2010;21(suppl 5):v46-v49.
  18. Hofstetter W, Swisher S, Correa A, Hess K, Putnam J, Ajani JA, et al. Treatment outcomes of resected esophageal cancer. *Annals of Surgery* 2002; 236 (3): 376-385.