



# Actualización en el manejo multidisciplinar del cáncer de la unión esofagogástrica Evidencia en seguimiento y pronóstico del cáncer de unión esofagogástrica



Lourdes Sanz Álvarez\*, Estrella Turienzo Santos, José Luis Rodicio Miravalles,  
María Moreno Gijón, Sonia Amozá Pais, Sandra Sanz Navarro y Amaya Rizzo Ramos

Sección de Tubo Digestivo, Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo, Asturias, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 2 de marzo de 2019

Aceptado el 18 de marzo de 2019

On-line el 3 de mayo de 2019

### Palabras clave:

Unión esofagogástrica  
Adenocarcinoma esofágico  
Adenocarcinoma gástrico  
Supervivencia  
Recurrencia

### Keywords:

Esophagogastric junction  
Esophageal adenocarcinoma  
Gastric adenocarcinoma  
Survival  
Recurrence

## RESUMEN

La supervivencia a cinco años de los tumores de la unión esofagogástrica está en el 50% en los estadios más favorables y con los tratamientos coadyuvantes más eficaces.

Más del 40% de los pacientes sufrirá recurrencias en un periodo breve, habitualmente en el primer año tras una cirugía potencialmente curativa y la supervivencia tras esa recurrencia suele ser menor de 6 meses, pues el tratamiento es poco eficaz, sea quimioterapia paliativa, radioterapia o exéresis quirúrgica de las recidivas únicas.

El tipo y frecuencia del seguimiento realizado influye en la supervivencia porque la detección de recurrencias asintomáticas permite realizar tratamientos más precoces y efectivos.

© 2019 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Evidence in follow-up and prognosis of esophagogastric junction cancer

### ABSTRACT

Five-year survival of tumors of the esophagogastric junction is 50%, in the most favourable stages and with the most effective adjuvant treatments. More than 40% of patients will have recurrences within a short period, usually the first year after potentially curative surgery. Survival after this recurrence is usually less than 6 months because treatment is not very effective, be it palliative chemotherapy, radiotherapy or surgical excision of single recurrences. As the detection of asymptomatic recurrences allows for earlier and more effective treatments to be used, the type and frequency of follow-up has an influence on survival.

© 2019 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [lourdes.sanz.alvarez@gmail.com](mailto:lourdes.sanz.alvarez@gmail.com) (L. Sanz Álvarez).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2019.03.012>

0009-739X/© 2019 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Introducción

La búsqueda de las evidencias pronósticas disponibles sobre el cáncer de la unión esofagogástrica (UEG) presenta una limitación muy importante porque esta entidad tumoral está compuesta de dos naturalezas distintas: tumores esofágicos y tumores gástricos con distintas características histológicas, moleculares y pronósticas. Tanto en la clasificación de Siewert<sup>1</sup> como con la 8.ª edición de la clasificación TNM<sup>2</sup> podemos diferenciar los tumores de la UEG en:

- Los adenocarcinomas de esófago distal vinculados al esófago de Barrett que tienen una diseminación ganglionar y metastásica y una supervivencia a 5 años del 25-47%<sup>3,4</sup>.
- Los tumores subcardiales similares al adenocarcinoma gástrico proximal, con una supervivencia a 5 años entre el 18-55% y frecuente progresión en forma de carcinomatosis peritoneal<sup>5</sup>.
- Los tumores del cardias anatómico (Siewert tipo II) en los que no está claro si se asemejan más a los adenocarcinomas de esófago o a los tumores gástricos subcardiales.

Existen pocos estudios donde se evalúe el pronóstico y la necesidad de seguimiento del cáncer de la UEG independientemente, pues la mayoría de los ensayos agrupan pacientes con cáncer de esófago de otras localizaciones e histologías (adenocarcinomas y epidermoides de tercios medio y proximal) o cáncer gástrico. Las conclusiones deben extraerse de acuerdo a la proporción de tumores UEG del estudio dado, y es por eso por lo que aumenta la dificultad de obtener datos fiables.

El objetivo de este artículo es revisar las evidencias pronósticas sobre la supervivencia en este tipo de tumores y al mismo tiempo determinar si el seguimiento estructurado de estos pacientes aporta algún beneficio definiendo los estudios más adecuados para llevarlo a cabo. Dado que la recidiva es muy frecuente, conocer el momento y la localización de dichas recurrencias puede orientarnos en la aplicación de tratamientos que en algunas ocasiones podrían conseguir supervivencias más prolongadas.

## Supervivencia

El cáncer de la UEG tiene mal pronóstico porque muchos pacientes se diagnostican con enfermedad avanzada y los que se tratan con intención curativa sufren frecuentemente recurrencias. Sin embargo, tres hechos han mejorado en las últimas décadas la supervivencia de este tumor:

- La mejoría en los métodos de estadificación (PET, ultrasonografía endoscópica, laparoscopia diagnóstica), lo cual permite seleccionar los pacientes con posibilidades de afrontar un tratamiento potencialmente curativo.
- La estandarización de los cuidados perioperatorios relativos al soporte nutricional, la prehabilitación y la optimización de comorbilidades en el seno de unidades de referencia.

- La generalización del tratamiento coadyuvante en los tumores localmente avanzados.

Actualmente, se considera que la cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo para los adenocarcinomas de la UEG, pero la supervivencia a cinco años del tratamiento quirúrgico está entre el 20 y el 34% independientemente del tipo de intervención realizada<sup>6,7</sup>.

Existen muchos factores clásicos con influencia en la supervivencia, entre ellos la edad avanzada, el estadio T, el grado de afectación ganglionar, el desarrollo de complicaciones postoperatorias, la resección R0, la presencia de células en anillo de sello y el grado de diferenciación celular<sup>8-11</sup>.

Sigue siendo un tema de debate como factor pronóstico la extensión de la linfadenectomía, no solo por el número de ganglios resecados<sup>12,13</sup>, sino también por la localización de esas adenopatías<sup>14</sup>.

Otro factor que parece importante es la respuesta patológica completa (RPC) al tratamiento neoadyuvante, que es más frecuente en pacientes tratados con radioquimioterapia neoadyuvante que con quimioterapia neoadyuvante sola. Entre el 20 y el 29%<sup>3,8,9</sup>, de los tumores hacen una RPC tras radioquimioterapia preoperatoria, reduciendo el riesgo de recidiva anastomótica y locorregional y supuestamente mejorando el pronóstico. Sin embargo, entre el 15 y el 40% de los pacientes desarrollarán recidivas, por lo que la influencia de la RPC en la supervivencia tampoco está definida, mostrando los trabajos publicados resultados contradictorios. En el mismo sentido, tampoco está definido el régimen ideal de quimioterapia<sup>15</sup> y en los últimos tiempos tampoco la conveniencia de la adición preoperatoria de radioterapia, pues, aunque en algunos ensayos consiguen con esa pauta supervivencias a 5 años hasta el 40-56%<sup>3,8-10,16</sup> el beneficio en supervivencia a largo plazo se pierde al aumentar la mortalidad postoperatoria y dado que la recidiva mayoritaria es metastásica la quimioterapia preoperatoria debe ser el tratamiento de elección.

## Seguimiento

El seguimiento tras el tratamiento potencialmente curativo de los tumores de la UEG es controvertido, pues no hay evidencias que guíen los intervalos o los estudios necesarios ni que tengan en cuenta los riesgos y beneficios, incluido el coste de dicho seguimiento. Un estudio reciente que compara un protocolo estricto de seguimiento con otro basado en los síntomas encuentra que los pacientes con seguimiento intensivo en un centro de referencia tienen mejor supervivencia (85 vs. 38 meses), beneficiándose especialmente los tumores localmente avanzados (T3-4 y/o N+)<sup>17</sup>.

Existen guías elaboradas por distintos organismos en las que la recomendación más frecuente es limitarse a un seguimiento clínico. Sin embargo, puesto que la recidiva se manifiesta clínicamente solo en el 17% de los pacientes, cada cirujano y oncólogo realiza distintos estudios a lo largo de un seguimiento que se prolonga entre 3 y 5 años incluyendo análisis de sangre con marcadores tumorales, TC, PET y endoscopia<sup>18</sup>.

Dentro de estas pruebas complementarias, la TC se usa habitualmente para detectar la enfermedad recurrente pero es costosa y produce radiación. El valor del PET en la detección de la recidiva se limita a la confirmación de sospechas basadas en la imagen de TC, aunque algunos centros lo utilizan anualmente<sup>17</sup>. Dado que la mitad de las recidivas son en forma de metástasis hepáticas, la ecografía abdominal puede ser una herramienta adecuada para intercalar con la TC y así reducir coste y radiación.

La endoscopia es de muy poco valor para la detección de recidiva local en pacientes asintomáticos, por lo que no se recomienda su uso excepto en pacientes con alto riesgo de recidiva anastomótica por márgenes positivos o dudosos<sup>17</sup>. La elevación de marcador tumoral (CEA) es el primer signo de sospecha de recurrencia solo en el 5% de los casos, por lo que su uso está poco justificado para detección de una recidiva<sup>19</sup>.

En general, una estrategia ideal de seguimiento es la que detecta recidivas subclínicas de manera que pueden iniciarse tratamientos agresivos antes de que el estado general del paciente se deteriore o la recurrencia se vuelva intratable.

Sin embargo, la última guía European Society of Medical Oncology<sup>20</sup> expone que excepto aquellos pacientes candidatos a reintervenciones endoscópicas o a cirugías de rescate tras tratamientos endoscópicos insuficientes o radioquimioterapia definitiva con respuesta incompleta o recidiva precoz, no hay evidencia de que el seguimiento mejore la supervivencia y las revisiones deben centrarse en el soporte psicológico, el consejo nutricional y el tratamiento sintomático de las secuelas del tratamiento pretendidamente curativo. El tipo de seguimiento de los escasos pacientes con respuesta completa a radioquimioterapia debería ser con endoscopia y TC cada 3 meses.

En el extremo opuesto están las recomendaciones de la National Comprehensive Cancer Network para los tumores de esófago y unión esofagogástrica del 2018<sup>21</sup> en las que se propugna un seguimiento estrecho según el estadio tumoral y el tipo de tratamiento aplicado, usando la endoscopia más para el seguimiento de los tumores tratados con QRT radical y la TC para el seguimiento de los pacientes intervenidos durante 3-6 meses hasta los 5 años.

Ese tipo de seguimiento adaptado al estadio tumoral se define en otros estudios recientes, donde los pacientes con recidivas asintomáticas (45%) tuvieron una mejor supervivencia<sup>17</sup>.

Los pacientes que han recibido neoadyuvancia recidivan precozmente, lo cual refleja el estadio inicial avanzado de la enfermedad y deben seguirse estrechamente durante los dos primeros años. Según algunos autores, en los pacientes con esofagectomías primarias existe riesgo de recurrencia hasta 7 años tras la cirugía por lo que debería prolongarse el seguimiento hasta ese punto<sup>22</sup>.

Por tanto, parece que la estratificación de los pacientes con tumores de la UEG en distintas categorías de riesgo, según la frecuencia, localización y momento de la recurrencia es necesaria para planificar un seguimiento adecuado. Por ello, se propone la clasificación de los pacientes en cuatro grupos de riesgo de recidiva, de acuerdo al estadio tumoral, afectación ganglionar y la respuesta del tumor al tratamiento preoperatorio y de acuerdo a esos grupos se establece un calendario de seguimiento adecuado al máximo riesgo de recurrencia (entre

1 y 5 años) con la intención de realizar tratamientos de rescate lo más pronto posible<sup>3</sup>.

Así, mientras que los pacientes con tumores avanzados (T3-4 y/o N+) deberían seguirse cada 3 meses mediante TC durante dos años, cada 6 meses durante el tercer y cuarto año e interrumpir a los 5, aquellos con tumores con ganglios negativos y T1-2 tendrían un seguimiento menos intenso, cada 6 meses durante 3 años y cada 12 meses hasta los 5<sup>17</sup>.

## Recurrencia

Alrededor del 40% de los enfermos con un tumor de la UEG sufren, a lo largo del seguimiento, algún tipo de estas recurrencias a lo largo del seguimiento que pueden ser de tres tipos<sup>16,19,22,23</sup>.

- Locorregional (12-30%) localizada en la anastomosis o en los ganglios regionales mediastínicos y abdominales altos.
- A distancia (55-66%): como ganglios distantes (supraclaviculares, paraaórticos), carcinomatosis peritoneal o metástasis en otros órganos.
- Mixta (10-22%): combinando las dos anteriores.

Más de la mitad de los pacientes presentan una recidiva en el primer año tras la cirugía, más del 80% en dos primeros años y más del 90% en los tres años posquirúrgicos<sup>3,17</sup>. La recurrencia es más precoz (8 vs. 12 meses) en los pacientes que han recibido neoadyuvancia y más del 90% de las recidivas aparecen antes de 2 años, mientras que en los pacientes con estadios iniciales son más tardías, hasta 3 años<sup>3,19</sup> y es excepcional la recurrencia a partir de los 4 años<sup>9</sup>.

La recidiva en forma de metástasis a distancia también es más precoz que la locorregional, siendo las localizaciones más frecuentes de la enfermedad metastásica el hígado (57%), ganglios linfáticos, pulmón, hueso y cerebro<sup>10</sup>, con sutiles diferencias respecto a la localización de las metástasis entre los pacientes con RPC y los que no respondieron<sup>3</sup>. Los pacientes con RPC tras radioquimioterapia neoadyuvante tienen también menos recurrencias locorregionales (11% vs. 20%)<sup>24</sup>.

Los factores con influencia en el desarrollo de la recurrencia son el estadio tumoral, el grado histológico, la afectación ganglionar, la resección R0 y la RPC<sup>23,25</sup>. Esta última se relaciona también con el tiempo libre de enfermedad.

El siguiente paso en la selección del tratamiento debe ser identificar a los pacientes que recidivan precozmente tras la terapia trimodal que solo sufren las desventajas de la cirugía por la morbimortalidad postoperatoria y la grave afectación de la calidad de vida. En una reciente publicación<sup>16</sup> se desarrolla un nomograma para predecir el riesgo de recurrencia precoz y operar solo a los pacientes con bajo riesgo de recurrencia temprana pues mejoran significativamente su supervivencia a cinco años con el tratamiento trimodal frente al bimodal (66 vs. 46%). En los pacientes con alto riesgo de recurrencia que no recidivan en un año habría indicación de esofagectomía/gastrectomía de rescate. Los factores de recidiva precoz serían: varón, grado histológico, presencia de células en anillo de sello, ganglios positivos y SUV máximo en el PET > 7.

La supervivencia tras la recidiva es de solo 7 meses (3-16 meses), sin diferencias entre los pacientes con neoadyuvancia o con cirugía primaria. Esa supervivencia se prolonga si la recidiva puede ser tratada (3 vs. 9 meses)<sup>19</sup>.

Como la mayoría de las recurrencias son metastásicas la quimioterapia postoperatoria puede controlarlas y reducir la mortalidad hasta en un 30%. Debería ofertarse a los pacientes con enfermedad residual en el tumor primario o en los ganglios<sup>26,27</sup>.

## Tratamiento de la recidiva

El tratamiento de la recidiva mediante radio o quimioterapia en la mayoría de las ocasiones con intención paliativa intenta controlar los síntomas de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia.

En casos seleccionados, si la resección de la recidiva locoregional es posible, se han comunicado medianas de supervivencias de hasta dos años<sup>17,19</sup>. Sin embargo, en el caso de la resección de metástasis la mediana de supervivencia desciende a 9 meses<sup>3</sup>.

El tratamiento con quimioterapia sistémica para la recidiva metastásica puede realizarse en casi el 60% de los pacientes<sup>17</sup>, bien con asociaciones de fluoruracilo y platinos, inhibidores del factor de crecimiento epidérmico o inmunoterapia<sup>28</sup> consiguiendo una modesta mejoría en la supervivencia<sup>29</sup>.

Distinto caso es la cirugía de rescate tras un tratamiento radioquimioterápico radical de entrada con respuesta completa, pues el 15% de esos pacientes experimentarán recidiva únicamente local en un plazo relativamente breve (menor de 3 años) y un 8% pueden ser resecaos con éxito<sup>30,31</sup>.

Es fundamental el tratamiento de la disfagia producida por las recidivas locales, preferentemente con endoprótesis auto-expansibles frente a otros métodos locales aunque la asociación de braquiterapia puede mejorar ligeramente la supervivencia<sup>30,32</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Siewert JR, Stein HJ. Classification of carcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*. 1998;85:1457-9.
- Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6:119-30. Disponible en: <http://www.annalscts.com/article/view/14237/14430>
- Xi M, Hallemeier CL, Merrell KW, Liao Z, Murphy MAB, Ho L, et al. Recurrence risk stratification after preoperative chemoradiation of esophageal adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2018;268:289-95.
- Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1090-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204515000406>
- Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *Lancet*. 2016;388:2654-64. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616303543>
- Hulscher JBF, van Sandick JW, de Boer AGEM, Wijnhoven BPL, Tijssen JGP, 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. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12444180>
- Omloo JMT, Lagarde SM, Hulscher JBF, 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. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043101>
- Ott K, Bader FG, Lordick F, Feith M, Bartels H, Siewert JR. Surgical factors influence the outcome after Ivor-Lewis esophagectomy with intrathoracic anastomosis for adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a consecutive series of 240 patients at an experienced center. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:1017-25. Disponible en: <http://www.springerlink.com/index/10.1245/s10434-009-0336-5>
- Steffen T, Dietrich D, Schnider A, Kettelhack C, Huber O, Marti WR, et al. Recurrence Patterns and Long-Term Results After Induction Chemotherapy. Chemoradiotherapy and Curative Surgery in Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer *Ann Surg*. 2019;269:83-7. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000002435>
- Blum Murphy M, Xiao L, Patel VR, Maru DM, Correa AM, Amlashi GF, et al. Pathological complete response in patients with esophageal cancer after the trimodality approach: The association with baseline variables and survival—The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2017;123:4106-13. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30953>
- Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1697-708. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30531-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30531-9)
- Mariette C, Piessen G, Briez N, Triboulet JP. The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent. *Ann Surg*. 2008;247:365-71. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3 aad f1815>
- Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, Chen LQ, Schipper PH, Kesler KA, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg*. 2010;251:46-50. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b2f6ee>
- Phillips AW, Lagarde SM, Navidi M, Dissep B, Griffin SM. Impact of extent of lymphadenectomy on survival. Post neoadjuvant chemotherapy and transthoracic esophagectomy. *Ann Surg*. 2017;265:750-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467444>
- Messenger M, Mirabel X, Tresch E, Paumier A, Vendrely V, Dahan L, et al. Preoperative chemoradiation with paclitaxel-carboplatin or with fluorouracil-oxaliplatin—folinic acid (FOLFOX) for resectable esophageal and junctional cancer:

- the PROTECT-1402, randomized phase 2 trial. *BMC Cancer*. 2016;16:318. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27194176>
16. Goense L, Merrell KW, Arnett AL, Hallemeier CL, Meijer GJ, Ruurda JP, et al. Validation of a nomogram predicting survival after trimodality therapy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2018;106:1541-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.05.055>
  17. Sisc L, Strowitzki MJ, Blank S, Nienhueser H, Dorr S, Haag GM, et al. Postoperative follow-up programs improve survival in curatively resected gastric and junctional cancer patients: a propensity score matched analysis. *Gastric Cancer*. 2018;21:552-68. <http://dx.doi.org/10.1007/s10120-017-0751-4>
  18. Chew T, Bright T, Price TJ, Watson DI, Devitt PG. Follow-up practices of surgeons and medical oncologists in australia and new zealand following resection of esophagogastric cancers. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;23:217-22. Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/atcs/23/5/23\\_0a.17-00049/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/atcs/23/5/23_0a.17-00049/_article)
  19. Abate E, DeMeester SR, Zehetner J, Oezcelik A, Ayazi S, Costales J, et al. Recurrence after esophagectomy for adenocarcinoma: Defining optimal follow-up intervals and testing. *J Am Coll Surg*. 2010;210:428-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.006>
  20. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D, ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;(suppl 5):v50-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664261>
  21. NCCN Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers 2.2018. [consultado 18 Oct 2018]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf)
  22. Lou F, Sima CS, Adusumilli PS, Bains MS, Sarkaria IS, Rusch VW, et al. Esophageal cancer recurrence patterns and implications for surveillance. *J Thorac Oncol*. 2013;8:1558-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/JTO.0000437420.38972.fb>
  23. Xi M, Yang Y, Zhang L, Yang H, Merrell KW, Hallemeier CL, et al. Multi-institutional analysis of recurrence and survival after neoadjuvant chemoradiotherapy of esophageal cancer. *Ann Surg*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000002670> [Publicación electrónica]
  24. Blackham AU, Syeda SM, Schell MJ, Jin W, Gangi A, Almhanna K, et al. Recurrence patterns and associated factors of locoregional failure following neoadjuvant chemoradiation and surgery for esophageal cancer. *J Surg Oncol*. 2018;117:150-9. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.82480>
  25. Klevebro F, von Döbeln GA, Wang N, Johnsen G, Jacobsen AB, Friesland S, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol*. 2016;27:660-7. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw010>
  26. Burt BM, Groth SS, Sada YH, Farjah F, Cornwell L, Sugarbaker DJ, et al. Utility of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant chemoradiation and esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Surg*. 2017;266:297-304. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000001954>
  27. Nevala-Plagemann C, Francis S, Cavalieri C, Tao R, Whisenant J, Glasgow R, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy based on lymph node involvement for oesophageal cancer following trimodality therapy. *ESMO Open*. 2018;3:1-7. <http://dx.doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000386>
  28. Kelly RJ. Immunotherapy for esophageal and gastric cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2017;37:292-300. Disponible en: <http://meetinglibrary.asco.org/content/175231-199>
  29. Janmaat VT, Steyerberg EW, van der Gaast A, Mathijssen RH, Bruno MJ, Peppelenbosch MP, et al. Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;11:CD004063. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004063.pub4>
  30. Neri A, Marrelli D, Voglino C, di Mare G, Ferrara F, Marini M, et al. Recurrence after surgery in esophago-gastric junction adenocarcinoma: Current management and future perspectives. *Surg Oncol*. 2016;25:355-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2016.08.003>
  31. Sudo K, Xiao L, Wadhwa R, Shiozaki H, Elimova E, Taketa T, et al. Importance of surveillance and success of salvage strategies after definitive chemoradiation in patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:3400-5. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.26156>
  32. Dai Y, Li C, Xie Y, Liu X, Zhang J, Zhou J, et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;CD005048. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005048.pub4>