

Terapia neoadyuvante en cáncer de esófago

Francisco Venturelli M¹, Aliro Venturelli L², Marcela Cárcamo I³, Carlos Cárcamo I⁴.

RESUMEN

El cáncer de esófago sigue siendo una patología pésimo pronóstico, principalmente por lo tardío del diagnóstico y el consiguiente tratamiento en estadios avanzados. En este artículo se revisa la terapia del cáncer de esófago con especial énfasis en la terapia neoadyuvante. Se mencionan los resultados con cada tipo de terapia en cuanto a su influencia sobre la sobrevida, mortalidad operatoria, y toxicidad de los esquemas. La radioterapia preoperatoria no mejora la sobrevida de los pacientes con cáncer de esófago. Si lo hacen la quimioterapia y la radioquimioterapia (QMRDT) neoadyuvantes, pero con una toxicidad no despreciable. Se concluye que la QMRDT es actualmente la mejor terapia neoadyuvante. (Palabras claves/Key words: Cáncer de esófago/Esophageal cancer; tratamiento/ treatment; terapia neoadyuvante/ Neoadjuvant therapy; ensayos clínicos/ randomized control trial).

INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago (CE) es una patología que se caracteriza por presentarse sobre los 50 años de vida y su principal motivo de consulta es la disfagia.

El tipo histológico lo constituyen en un 95% de los casos el escamoso y el adenocarcinoma. El 5% restante está dado por el linfoma, sarcoma y tumores metastásicos¹.

El carcinoma de tipo escamoso se origina a partir del epitelio normal del esófago y se desconoce su etiología.

Los adenocarcinomas se ubican de preferencia en el tercio distal, son producidos por efecto del reflujo alcalino duodenal sobre la mucosa esofágica. Con el pasar del tiempo el reflujo produce un cambio del epitelio, de escamoso al de tipo intestinal (metaplasia) desarrollándose un esófago de Barrett. De continuar esta exposición de la mucosa esofágica al medio alcalino se va extendiendo el compromiso y desarrollando distintos grados de displasia, llegando finalmente al adenocarcinoma.

La incidencia del CE ha ido en aumento en las últimas décadas, así como también lo ha

hecho el de tipo adenocarcinoma, llegando incluso, en Estados Unidos (EU) a triplicarse entre los años 1976 y 1990,² lo que ha llevado a un cambio en la distribución histológica. Si bien, antiguamente el de tipo escamoso era casi el 95% de este tipo de tumor, en estos momentos, en países industrializados, el adenocarcinoma llega a ser más del 50%², incluso en algunas zonas de Europa Oeste y EU, llega hasta un 70%. En Latinoamérica el adenocarcinoma, presenta cifras de un 25%, producto de la menor incidencia de reflujo gastroesofágico en los países subdesarrollados³.

El tratamiento de esta patología ha sido por varios años la cirugía. Pero en la actualidad, está en discusión, debido a que a pesar de los adelantos en esta técnica, la sobrevida de estos pacientes sigue siendo baja, llegando a cifras de un 20% a 5 años⁴ con una mortalidad operatoria que va de un 3 a un 10%⁵.

En el último tiempo, han surgido nuevas alternativas, como por ejemplo, la quimioterapia (QMT) o quimioradioterapia (QMRDT) neoadyuvantes aunque aun no han demostrado un claro mayor beneficio sobre la sobrevida de estos pacientes.

¹ Residente Cirugía. Instituto de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Austral de Chile.

² Profesor Asociado de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Austral de Chile.

³ Epidemióloga. Instituto Nacional del Cáncer. Universidad de Los Andes.

⁴ Profesor Auxiliar de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Austral de Chile.

Correspondencia: icoventurelli@gmail.com

La cirugía como tratamiento único no es suficiente cuando existe diseminación regional de este tipo de cáncer, pero se cree que, con la ayuda de QMRDT neoadyuvante se podría llegar a resultados beneficiosos para el paciente, al aumentar la sobrevida a 5 años⁶.

El objetivo de esta revisión narrativa es, la búsqueda de la existencia de una terapia (QMRDT, QMT, radioterapia (RDT)) que ofrezca una mayor sobrevida en pacientes que presentan cáncer de esófago. Para ello se realizó una búsqueda, en la que se incluyeron estudios prospectivos randomizados, *review* o meta-análisis, de texto completo.

CIRUGIA

La cirugía es el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con cáncer de esófago localizado, pero una resección curativa sólo es posible entre el 15% al 39% de ellos. Sin embargo, es el único tratamiento que ha comprobado mejorar la sobrevida a 5 años⁸.

En 1888, Billroth realizó la primera esofagectomía y en 1913, Franz Torek realizó la primera esofagectomía total para cáncer⁹. Al igual que la mayoría de las técnicas quirúrgicas en sus inicios, ésta también presentaba una alta morbilidad, pero en la actualidad, en grandes centros quirúrgicos, con alto volumen de pacientes, presenta una mortalidad de un 2% al 3%⁹.

La sobrevida de este tipo de patología depende principalmente de la posibilidad de lograr una resección completa del tumor (R0), por lo que el tratamiento de elección para el cáncer de esófago localizado es la esofagectomía¹⁰. Al comparar la cirugía exclusiva con la RDT exclusiva, la cirugía obtiene mejores resultados.⁶ Es así como, Fok *et al.* randomizaron pacientes con cáncer de esófago localizado, de los cuales 39 de ellos fueron sometidos a cirugía y 35 a RDT. Se obtuvo como resultado que la sobrevida media a 5 años para el grupo de cirugía fue de 21,6 meses comparado con 8,2 meses para el grupo de RDT (estadísticamente significativo: $p < 0,05$). Así mismo, Badwe *et al.* encontraron resultados similares⁶.

No existen estudios clínicos randomizados que permitan comparar si la QMRDT es mejor que la cirugía o viceversa¹¹.

Al momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes presentan una diseminación locorregional y los que no la presentan, en un

alto porcentaje son subclasificados por falta de recursos en el estudio preoperatorio. Estos pacientes son los que van a progresar hacia una diseminación sistémica si son tratados sólo con cirugía, lo que ha llevado a iniciar una investigación acerca de terapias adyuvantes que permitan evitar o disminuir dicho progreso^{9,12}.

RADIOTERAPIA versus RADIOQUIMIOTERAPIA

Existen diversos trabajos en los que se estudia el manejo no quirúrgico de pacientes con cáncer de esófago con o sin cirugía de salvataje.

Se ha visto que la RDT puede llevar a complicaciones como, perforaciones, irritación gástrica, etc. Además de que el tipo histológico adenocarcinoma, de acuerdo a la experiencia clínica, al contrario de los escamosos, no sería muy sensible a dicha terapia¹².

La radioterapia tiene como función:

1. Disminuir el tamaño tumoral.
2. Reducir el riesgo de diseminación durante la cirugía.
3. Prevenir la recurrencia local, especialmente en pacientes con márgenes positivos.

Pero sus resultados han mostrado que:

1. No cambia la sobrevida.
2. No produce impacto sobre los linfonodos positivos.

La quimioterapia tiene como función la erradicación de metástasis subclínicas.

Se ha visto que la QMRDT combinada (no secuencial) sin cirugía tiene mejores resultados que la RDT sin cirugía cuando el cáncer está en una etapa localizada, pero presenta un mayor índice de toxicidad. En una revisión efectuada por el Grupo de colaboración Cochrane se demostró que al comparar la QMRDT versus la RDT, para el cáncer de esófago localizado, la recurrencia local para dichas terapias fue de un 12% y un 68%, respectivamente¹³. Con tales resultados se pudo concluir que, en estos momentos la RDT sin cirugía estaría indicada únicamente como tratamiento paliativo.

En una revisión narrativa que incluye 112 trabajos de la literatura internacional de distinta calidad se detectó que la QMRDT presenta un mejor índice de respuesta locorregional que la

RDT, por lo que la RDT sola, como aproximación definitiva, es limitada y debe ser considerada sólo como probable tratamiento paliativo¹².

En el último tiempo, con los avances de la medicina, el hecho de que la RDT se utilice como terapia paliativa también es discutible, porque la QMRDT sin cirugía y las prótesis de última generación presentan mejores resultados que la RDT sin cirugía en el manejo de la disfagia¹⁴.

Hoy en día, la RDT exclusiva no es el tratamiento de primera línea en el cáncer de esófago, tanto para etapas tempranas como en avanzadas. La QMRDT aparece como la alternativa no quirúrgica standard en pacientes con un cáncer esofágico con compromiso locorregional¹⁴.

RADIOTERAPIA, QUIMIOTERAPIA O RADIOQUIMIO ADYUVANTE:

RADIOTERAPIA PREOPERATORIA:

La RDT preoperatoria se ha utilizado por muchos años con el objetivo principal de reducir la masa tumoral y con ello disminuir la morbimortalidad quirúrgica y aumentar el índice de reseabilidad¹⁶. Con respecto a si la RDT mejora o no la supervivencia, existen resultados donde se demuestra que no la mejora^{6,12,17}.

En una revisión realizada por la revista *Oncologist* en el año 2004¹², sobre las modalidades del tratamiento del cáncer de esófago, en donde se revisaron más de 100 trabajos, se encontró que la RDT preoperatoria no tiene ningún beneficio sobre la supervivencia porque en ninguno de los estudios revisados (1 meta análisis y 6 estudios randomizados) se muestran diferencias significativas, por ejemplo Nygaard *et al.* encontraron una supervivencia a 3 años de un 5% vs 20% a favor de la RDT (no significativo)^{12,18}.

En otra revisión narrativa, en donde se analizaron 4 estudios randomizados, en los cuales comparaban la cirugía sola versus la RDT neoadyuvante, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la supervivencia a 5 años, incluso en 2 de ellos el grupo de cirugía sola tuvo mejor supervivencia comparado con el grupo con RDT neoadyuvante (12 vs 10% y 17 vs 9%)¹⁶.

Durante el año 2006, biblioteca Cochrane publicó una revisión sobre la RDT preoperatoria y se evidenció que existe un resultado favorable en la supervivencia de pacientes reseables, además

de que la reducción general en el riesgo de muerte fue de un 11% y el beneficio de supervivencia absoluto fue del 4% a los 2 años y del 3% a los 5 años (estadísticamente no significativo ($p=0,062$))¹⁹, mejorando la supervivencia desde un 30% a un 34% y de un 15% a un 18% respectivamente¹⁹. Este efecto fue constante, independientemente de la edad, sexo del paciente y la ubicación del tumor en el esófago torácico. Sin embargo, cualquier pequeño beneficio de la radioterapia preoperatoria pudo haber sido compensado por un aumento de la morbilidad, el costo y la duración del tratamiento asociados con la aplicación de radioterapia durante el período preoperatorio¹⁹.

Por lo tanto, en la actualidad no está recomendada la radioterapia preoperatoria en forma rutinaria.

QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA:

Los malos resultados del tratamiento quirúrgico en este tumor han sido atribuidos al hecho de que, al momento de la cirugía, más del 50% de los pacientes presentan micrometástasis, lo que justificaría en estos pacientes una terapia sistémica¹⁶. Se sabe que, durante la cirugía existe manipulación del tumor con consiguiente embolizaciones metastásicas y que el mismo trauma quirúrgico produciría sustancias angiogénicas tumorales que le ayudarían a su diseminación. Lo que se pretende justamente con la QMT preoperatoria es aumentar el índice de resección, eliminar los mecanismos de diseminación¹⁶ y disminuir la actividad tumoral, para mejorar la supervivencia global y libre de la enfermedad. El problema es la morbilidad y toxicidad.

Existe evidencia en la literatura, que existe un pequeño beneficio de la QMT neoadyuvante al compararla con la cirugía sola, en cuanto a la supervivencia; sin aumentar la morbilidad operatoria ni el índice de reseabilidad en estos pacientes¹².

Kelsen *et al.* randomizaron 440 pacientes: un grupo con QMT preoperatoria y el otro sin, encontrando una supervivencia a 3 años de un 23% y 26% (NS), respectivamente y con un grado de toxicidad dentro de lo normal. Tampoco se encontró diferencias en la supervivencia según el tipo histológico²⁰.

En otro estudio, en donde se analizaron 5 estudios randomizados, solo uno de ellos, el cual incluía ambos tipos histológicos (31% escamosos), encontró una diferencia estadísti-

camente significativa en la supervivencia a 2 años a favor del grupo con QMT (43% vs 34%) ($p < 0,05$)²¹. En 2 de ellos, que sólo incluían el de tipo escamoso, no hubo diferencias⁹.

En otra revisión efectuada por la biblioteca Cochrane, que incluyó a 2051 pacientes con cáncer esofágico sin diferenciar los tipos histológicos, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en términos de supervivencia a los 1 y 2, 3 y 4 años. A los 5 años, la diferencia si se hizo significativa al compararlo con la cirugía sola (RR = 1,44; IC del 95%: 1,05 a 1,97; $p = 0,02$). En la tasa global de resecciones y la tasa de resecciones completas (R0) no se encontraron diferencias significativas, así como tampoco en la recurrencia local. Sin embargo, la incidencia de toxicidades grado 3 ó 4 fue de un 32% (DR = 0,32; IC del 95%: 0,07 a 0,57; $p = 0,01$) con un aumento del 2,1% en las muertes preoperatorias (DR = 0,02; IC del 95%: 0,00 a 0,03; $p = 0,005$) con el tratamiento neoadyuvante¹⁶.

Money en su revisión sobre adenocarcinoma esofágico, llegó a la conclusión, de que en estos tumores habría un pequeño beneficio²²).

Como podemos ver, los resultados apoyan a la QMT preoperatoria para el cáncer de esófago, en términos de supervivencia, pero al parecer esto estaría asociado a un alto índice de toxicidad y mortalidad preoperatoria. En los estudios que demuestran resultados benéficos, incluyen solo adenocarcinoma o adenocarcinoma más escamoso, por lo que uno podría concluir que el adenocarcinoma es el que más se beneficiaría con esta terapia.

La QMT preoperatoria está indicada en el cáncer de esófago, sin embargo no puede desconocerse que presenta morbilidad.

RADIOQUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA:

El objetivo que busca esta terapia es reducir el tamaño tumoral, erradicar las micrometástasis y aumentar el índice de resecabilidad.

Los resultados obtenidos con el uso de quimioterapia preoperatoria en ambos tipos histológicos, han demostrado un mejoramiento de la supervivencia. Esto, más el hecho de que algunos quimioterápicos son radiosensibilizadores, han hecho que, en los últimos años, se comience a utilizar el esquema QMRDT neoadyuvante, con el propósito de mejorar más aun la supervivencia. En el

último tiempo con la aparición de los nuevos quimioterápicos como el taxano, irinotecan y el oxaliplatino hay mayores esperanzas de obtener resultados beneficiosos y que permitan tomar una conducta definitiva en cuanto al tipo de terapia a utilizar.¹²

Lo que sustentó la teoría de que el cáncer esofágico responde a la QMRDT fue la publicación de 2 estudios que no incluían terapia quirúrgica, uno de los cuales fue randomizado (Cooper *et al.*). Estos entregaron datos evidentes de que el cáncer de esófago respondía a la QMRDT. Por ejemplo, Cooper *et al.*, randomizaron 2 grupos: uno a QMRDT (n=134) y otro a RDT (n=62) donde incluyeron ambos tipos histológicos y encontraron una supervivencia a 5 años de un 26% vs un 0% a favor de la QMRDT (IC 95%: 15%-37%)²³.

Con estos resultados se comenzó a investigar profundamente, lo que ha hecho que en los últimos años hayan aparecido varios trabajos en la literatura de distinta calidad y resultados con respecto a este tema.

Fiorica *et al.*, en un meta-análisis de 6 estudios randomizados, encontraron que la QMRDT preoperatoria mejora la supervivencia en estos pacientes (OR 0.53 (95% CI 0.31–0.92); ($z = -2.23$; $p = 0.03$) e incluso esta diferencia es mayor en los del tipo adenocarcinoma (OR 0.24 (95% CI 0.07–0.78); $z = -2.36$, $p = 0.018$) que en los adenocarcinomas y en los escamosos juntos (OR 0.81 (95% CI 0.55–1.19); $z = -1.07$, $p = 0.29$ (NS)).—Sin embargo, también encontraron un aumento de la mortalidad postoperatoria para la misma población (OR 2.10 (95% CI 1.18–3.73); $z = 2.53$, $p = 0.01$)²⁶. Resultados similares fueron obtenidos cuando un modelo fijo del efecto fue utilizado (OR, 2.15 (95% CI 1.23–3.74); $z = 2.69$; $p = 0.007$)⁵. El problema de este estudio es, que de todos los trabajos que analizaron en relación con la supervivencia, sólo uno tuvo significancia estadística ($p = 0,01$) y al no incluir este trabajo en dicha revisión, desaparece ésta. La probable explicación de una mayor diferencia en los adenocarcinomas, se debe a que el único estudio analizado que mostró significancia estadística, incluye sólo adenocarcinomas.

Si bien hay muchos otros trabajos, incluido un estudio fase III (Urba *et al.*), que muestran que la quimioradioterapia neoadyuvante no tiene un real significado en la supervivencia de estos pacientes^{24,25,26}, si se ha visto una clara tendencia a que si la mejora. Por ejemplo Burmeister *et al.* obtuvieron una supervivencia de 22% vs 19% al

primer año²⁵ y Bosset JF *et al.* una sobrevida de 33% vs 32% a los 5 años²⁶, Apinop C *et al.* 24 vs 10% a 5 años²⁷, y Nygaard *et al.* 17 vs 9% a 3 años¹⁸.

En otro metaanálisis sobre la terapia adyuvante en el cáncer de esófago, Malthaner *et al.* muestran que la QMRDT neoadyuvante mejora la sobrevida en forma significativa (RR = 0.87; 95% CI 0.80–0.96; p = 0.004), pero incluyeron estudios con resultados no significativos, lo que disminuye la calidad del análisis⁶.

Existe un metaanálisis que compara la quimioradioterapia más cirugía vs la cirugía sola y en este igual se concluye que la QMRDT neoadyuvante mejora la sobrevida de estos pacientes, en forma significativa. Pero incluyen solo a los pacientes con terapia continua (no secuencial) (OR 0.45, 95% CI 0.26 to 0.79, P = 0.005). Además, en este estudio se advirtió que solo el 21% de todos los pacientes revisados respondieron al esquema de tratamiento²⁸. El índice de reseccabilidad completa en el metaanálisis resultó ser mayor en el grupo con QMRDT.²⁸

Urba *et al.*, realizaron un estudio randomizado, en el cual compararon la QMRDT neoadyuvante vs la cirugía y encontraron que la sobrevida a 3 años fue de un 30% vs 16% respectivamente, pero no obtuvieron diferencia estadísticamente significativa (P=0,15). Sin embargo, Apinop *et al.*²⁷ y Urba *et al.* vieron que los pacientes que si responden al esquema, mejoran la sobrevida significativamente (p=0,01) en comparación a los que no respondieron al esquema²⁴.

El único trabajo publicado en la literatura que demuestra, estadísticamente hablando, que la QMRDT neoadyuvante mejora la sobrevida en el cáncer de esófago es el de Walsh, el cual realizó un estudio randomizado en 113 pacientes: 58 a QMRDT neoadyuvante concurrente y 55 a cirugía. Como resultado se alcanzó una sobrevida a 3 años de un 32 vs un 6% (P=0,01) a favor de la terapia neoadyuvante¹⁶.

Burmeister *et al.* encontraron que con la QMRDT concurrente, el grupo con terapia neoadyuvante comparado con el grupo de sólo cirugía, logró un mayor índice de reseccabilidad completa (RO): 103 de 128 [80%] vs 76 de 128 [59%], p=0.0002²⁵. En otro estudio randomizado, Bosset *et al.*, encontraron que los pacientes con QMRDT presentaban un índice de reseccabilidad completa en 112 de 138 vs. 94 de 137 (P=0.017)²⁶.

Por otra parte, en otro estudio realizado por Bosset *et al.*, encontraron que el grupo con terapia adyuvante presentaba una mayor mortalidad operatoria (17 de 138, en comparación con 5 de 137 en el grupo de cirugía exclusiva (P=0.012))²⁵.

En el estudio de Walsh *et al.*, hubo una mortalidad operatoria de 7 pacientes (6%): 5 del grupo con QMRDT y 2 del grupo con cirugía, pero no obtuvo significancia estadística²⁹.

Está claro que la QMRDT neoadyuvante mejora el índice de reseccabilidad del cáncer de esófago, así como también que hay una tendencia generalizada a que mejora la sobrevida. Sin embargo, en los adenocarcinomas esofágicos y en los pacientes que responden al esquema, si está demostrado que mejora la sobrevida. Por otra parte, hay que tener en cuenta la toxicidad del esquema, ya que está demostrado que la QMRDT aumenta la mortalidad operatoria.

La experiencia publicada en Chile en los últimos 20 años consta de 3 estudios. El más antiguo fue el publicado por Ruiz F. *et al.* el año 1995 (30), el cual incluyó a 60 enfermos. 37 de éstos fueron operados (62%), y 35 reseccados (94,6%). De los 35 reseccados, a 17 se les realizó terapia adyuvante, 10 durante el preoperatorio y 7 en el postoperatorio. 16 pacientes fueron tratados solo con RDT (sin cirugía). La sobrevida a 5 años fue de 21,5%. La cirugía fue la terapia con mejor resultado en cuanto a las sobrevidas con un 43% de sobrevida a 5 años, luego lo siguió la cirugía más RDT con 16,2% a 5 años, luego la RDT con un 6% a 5 años y finalmente los sin tratamiento 0% a 5 años.

Otro estudio fue el realizado por Braghetto I, *et al.* (31) publicado el año 2000. El incluyó 108 pacientes sometidos a resección esofágica entre los años 1985-1996, por vía transhiatal o torácica. La sobrevida global a 5 años fue 29%. La terapia adyuvante fue RDT o QMT sola. La sobrevida a 5 años en el estadio III fue significativamente mayor para el grupo con terapia adyuvante más cirugía, 5 pacientes (60%) vs 15 pacientes (7%) P<0,05. Por otra parte en los estadios IIA, IIB, se vió una tendencia a favor de la terapia combinada.

La tercera y más reciente publicación nacional es la realizada por el Venturelli A, *et al.*³² el año 2003, la cual incluyó a 51 pacientes en forma prospectiva entre los años 1982-2001. De éstos, 40 fueron sometidos al esquema de RDT preoperatorio seguido por cirugía y RDT posoperatoria.

La mortalidad operatoria de los pacientes resecados fue de 6,25%. El análisis de sobrevida utilizando la curva de Kaplan-Meier revela que a los 5 años fue de un 29,09% y se mantuvo constante hasta los 12 años. A los 15 años fue de 19,3%.

CONCLUSIÓN

No existe un consenso sobre cual es la mejor terapia neoadyuvante en el cáncer de esófago. Pero, por medio de esta revisión queda claro, que, la RDT no mejora la sobrevida, la quimioterapia neoadyuvante si la mejora, pero con un discutible grado de toxicidad y que la QMRDT mejora la sobrevida, sólo en los adenocarcinoma.

En la gran parte de los trabajos revisados, la QMRDT muestra tendencia a mejorar la sobrevida de estos pacientes independientemente del tipo histológico. Por otra parte, en los pacientes que si responden al esquema, si hay una diferencia significativa demostrada, por lo que sería necesario hacer un estudio con un mayor tamaño de muestra y una adecuada selección de pacientes para poder obtener resultados más fidedignos y por consiguiente, confiables.

La QMRDT también aumenta el índice de resecabilidad.

Por otra parte, se sabe que ambos tipos histológicos son tumores de características totalmente distintas, lo que debería implicar un manejo diferente.

Faltan estudios que incluyan tumores de un solo tipo celular y con un esquema en particular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Layke J, Lopez P. Esophageal Cancer: A Review and Update *Am Fam Physician* 2006;73:2187-94.
2. Chen X, Yang CS. Esophageal adenocarcinoma: a review and perspectives on the mechanism of carcinogenesis and chemoprevention. *Carcinogenesis* 2001; 22: 1119-29.
3. Barbieri M, Inzeo R, Ghiglione P. Cáncer de esófago. *Rev. Asoc. Med. Argent* 1999;112:11-4.
4. Wobst A, Audisio RA, Colleoni M, Geraghty JG. Oesophageal cancer treatment: studies, strategies and facts. *Ann Oncol* 1998; 9: 951-62.
5. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, Falchi A, Craxi A, Cammà C. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53:925-930
6. Malthaner R, Wong R, Rumble R, Zuraw L, Members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2004;2:35. Published online 2004 September 24. doi: 10.1186/1741-7015-2-35.
7. Malthaner R, Fenlon D. Quimioterapia preoperatoria para el cáncer de esófago torácico resecable (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006.
8. Adefna RI, Leal A, Izquierdo FT, Castellanos J. Transthoracic esophagectomy vs transhiatal esophagectomy for the surgical treatment of esophageal carcinoma. (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006.
9. Iyer R, Wilkinson N, Demmy T, Javle M. Controversies in the Multimodality Management of Locally Advanced Esophageal Cancer: Evidence-Based Review of Surgery Alone and Combined-Modality Therapy. *Ann. Surg. Oncol* 2004; 11: 665-73
10. Fok M, McShane J, Law SYK, Wong J. Prospective randomised study in the treatment of oesophageal carcinoma. *Asian J Surg*. 1994; 17:223-9.
11. Schneider BJ, Urba SG. Preoperative chemoradiation for the treatment of locoregional esophageal cancer: the standard of care?. *Semin Radiat Oncol*. 2007 ;17:45-52.
12. Koshy M, Esiashvilli N, Landry J, Thomas Ch., Matthewsc R. Multiple Management Modalities in Esophageal Cancer Combined Modality Management Approaches *The Oncologist* 2004; 9:147-59.
13. Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD002092
14. Sreedharan A, Wortley S, Everett SM, Harris K, Crellin A, Lilleyman J, Forman D. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006.
15. Shinoda M, Hatooka S, Mori S, Mitsudomi T. Clinical aspects of multimodality therapy for resectable locoregional esophageal cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;12:234-41.

16. Robb WB, Naughton P, Walsh TN. Neoadjuvant treatment of oesophageal adenocarcinoma. *Minerva Chir.* 2004; 59:461-70
17. Arnott SJ, Duncan W, Kerr GR, Walbaum PR, Cameron E, Jack WJ, Mackillop WJ. Low dose preoperative radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: results of a randomized clinical trial. *Radiother Oncol.* 1992;24:108-13
18. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS et al. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 1992; 16: 1104-09
19. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling DJ, Hansen HS, Launois B, Nygaard K, Parmar MKB, Rousell A, Spiliopoulos G, Stewart LA, Tierney JF, Wang M, Rhugang Z (Oesophageal Cancer Collaborative Group). Radioterapia preoperatoria para el carcinoma esofágico (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1, 2006.
20. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, Estes N, Haller DG, Ajani J, Kocha W, Minsky BD, Roth JA. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1979-84.
21. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 359:1727-33
22. Mooney MM. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for esophageal adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2005; 92:230-8
23. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Asbell SO, Graham MV, Leichman LL. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA.* 1999; 281:1623-7.
24. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 305-13.
25. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, Ackland S, Gotley DC, Joseph D, Millar J, North J, Walpole ET, Denham JW; Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol.* 2005; 6:659-68.
26. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Mantion G, Elias D, Lozach P, Ollier JC, Pavy JJ, Mercier M, Sahmoud T. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 1997 17; 337:161-7.
27. Apinop C, Puttisak P, Preecha N. A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepatology Gastroenterol.* 1994; 41:391-3.
28. Urschel JD, Vasani H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg.* 2003; 185:538-43.
29. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1996; 335: 462-7.
30. Braghetto I, Csendes A, Cornejo A, Amat J, Cardemil G, Burdiles P, Korn O. Survival of patients with esophageal cancer subjected to total thoracic esophagectomy. *Rev Med Chil.* 2000 Jan; 128(1):64-74.
31. Ruiz G, Francisco; Llanos López, Osvaldo; Ibáñez A, Luis; Guzmán Bondiek, Sergio; Llanos V, Osvaldo; Pons G, Andrés. Cáncer de esófago. *Rev. Chil. Cir;*47(5):437-43, oct. 1995
32. Venturelli A; Sánchez A; Cardemil B; Díaz J; Jiménez L; Cárcamo C; Zamorano I. Cáncer de esófago: sobrevida a diez años plazo / Esophageal cancer: survival at 10 years. *Rev. Chil. Cir;*53(6):541-545, dic. 2001.