

## Terapia neoadyuvante en el cáncer de esófago ¿es siempre necesaria cirugía tras respuesta completa?

### Neoadjuvant Therapy in Esophageal Cancer: Is Surgery Always Necessary After a Complete Response?

Kymani Pérez García<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7057-0143>

Javier Pérez Palenzuela<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2073-4728>

José Gimel Sosa Martín<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4215-1224>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, Servicio de Cirugía General. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [kymanipg@gmail.com](mailto:kymanipg@gmail.com)

#### RESUMEN

**Introducción:** En el cáncer de esófago resecable, la neoadyuvancia, seguida por esofagectomía, constituye estándar terapéutico, al demostrar mejor supervivencia que la cirugía sola. El aumento de respuestas completas, tras la quimiorradioterapia, plantea la posibilidad de diferir la cirugía en pacientes seleccionados.

**Objetivo:** Analizar evidencias disponibles sobre la neoadyuvancia en cáncer de esófago resecable, sus tasas de respuesta completa y las implicaciones del seguimiento mediante vigilancia activa frente a la esofagectomía con evaluación de beneficios y riesgos.

**Métodos:** Se efectuó revisión narrativa de la literatura hasta septiembre de 2025, incluyendo ensayos clínicos, cohortes, revisiones sistemáticas y guías sobre quimiorradioterapia, respuesta completa, vigilancia y cirugía diferida. También se integraron hallazgos de estudios multicéntricos recientes y recomendaciones de sociedades internacionales.

**Desarrollo:** La evidencia consolidada en ensayo clínicos aleatorizados de quimiorradioterapia para cáncer de esófago seguida por cirugía y seguimiento prolongado, confirma que la combinación de quimiorradioterapia y cirugía mejora supervivencia global y tasa de resecciones completas. Entre el 20-40 % de los pacientes logran respuesta patológica completa, asociada con mejor pronóstico. Las técnicas diagnósticas para confirmar respuesta completa presentan limitaciones y el riesgo de recurrencia oculta persiste. Estudios recientes, incluido ensayos de cirugía, según se necesite para el cáncer de esófago, sugieren que la vigilancia activa puede ofrecer supervivencia comparable en pacientes seleccionados, siempre que garantice seguimiento intensivo.

**Conclusiones:** La quimiorradioterapia seguida de esofagectomía continúa siendo el estándar de tratamiento. La vigilancia tras respuesta completa es una opción prometedora, pero aún experimental, que debe reservarse para protocolos de investigación o para pacientes con alto riesgo.

**Palabras clave:** cáncer de esófago; neoadyuvancia; respuesta patológica completa; esofagectomía; vigilancia.

## ABSTRACT

**Introduction:** In resectable esophageal cancer, neoadjuvant therapy followed by esophagectomy is the standard of care, as it has been shown to improve survival compared to surgery alone. The increase in complete responses following chemoradiotherapy raises the possibility of deferring surgery in selected patients.

**Objective:** To analyze the available evidence on neoadjuvant therapy in resectable esophageal cancer, its complete response rates, and the implications of follow-up via active surveillance versus esophagectomy, with an evaluation of benefits and risks.

**Methods:** A narrative review of the literature was conducted through September 2025, including clinical trials, cohort studies, systematic reviews, and guidelines on chemoradiotherapy, complete response, surveillance, and deferred surgery. Findings from recent multicenter studies and recommendations from international societies were also incorporated.

**Results:** Consolidated evidence from randomized clinical trials of chemoradiotherapy for esophageal cancer followed by surgery and long-term follow-up confirms that the combination of chemoradiotherapy and surgery improves overall survival and the rate of complete resections. Between 20% and 40% of patients achieve a pathological complete response, which is associated with a better prognosis. Diagnostic techniques to confirm complete response have limitations, and the risk of occult recurrence persists. Recent studies, including trials of surgery as needed for esophageal cancer, suggest that active surveillance may offer comparable survival in selected patients, provided that intensive follow-up is ensured.

**Conclusions:** Chemoradiotherapy followed by esophagectomy remains the standard of care. Surveillance after complete response is a promising but still experimental option that should be reserved for research protocols or for high-risk patients.

**Keywords:** esophageal cancer; neoadjuvant therapy; complete pathological response; esophagectomy; surveillance.

Recibido: 30/09/2025

Aceptado: 28/10/2025

## Introducción

El cáncer de esófago es una de las neoplasias gastrointestinales de peor pronóstico, debido a su tardío diagnóstico y alta tasa de diseminación regional o/a distancia.<sup>(1,2)</sup>

En estadios localmente avanzados, los tratamientos multimodales (combinación de quimioterapia, radioterapia y cirugía) han demostrado mejorar la supervivencia en comparación con cirugía sola.

En particular, los ensayos clínicos aleatorizados de quimiorradioterapia para el cáncer de esófago seguidos por cirugía (estudios CROSS, por sus siglas en inglés de *Chemoradiotherapy for oesophageal cancer followed of Surgery*), han establecido que

la quimiorradioterapia neoadyuvante seguida por resección es una estrategia estándar en muchos centros para el tratamiento del cáncer de esófago resecable.

Este enfoque permite aumentar las tasas de resección completa del tumor (R0, por sus siglas del inglés *complete resection*), término que describe la extirpación del tumor con márgenes microscópicamente libres de enfermedad, y se asocia con una mejoría significativa de la supervivencia.<sup>(1)</sup>

No obstante, con la mejora de los regímenes neoadyuvantes, hay una proporción significativa de pacientes que alcanzan respuesta patológica completa (pCR, por sus siglas del inglés de *pathological complete responding*).<sup>(3)</sup> En estos casos surge la pregunta clínica relevante, ¿es necesaria la esofagectomía aun cuando no se detecta tumor residual en el espécimen? ¿Podría considerarse una estrategia de vigilancia (*watch and wait*), reservando la cirugía solo si hay recurrencia?

Este dilema implica un balance entre la morbilidad y mortalidad inherente del acto quirúrgico (especialmente en pacientes con comorbilidades) frente al riesgo de recidiva local o sistémica no detectada.

En la revisión se explora la evidencia actual sobre neoadyuvancia en cáncer de esófago, tasa de respuesta patológica completa (pCR), los pocos reportes sobre vigilancia, los factores de riesgo de recurrencia, los criterios de selección para esquemas no quirúrgicos y las lagunas del conocimiento.

El objetivo de la investigación fue analizar las evidencias disponibles sobre la neoadyuvancia en cáncer de esófago resecable, sus tasas de respuesta completa y las implicaciones del seguimiento mediante vigilancia activa frente a la esofagectomía, con evaluación de beneficios y riesgos.

## Métodos

Se realizó una búsqueda narrativa estructurada (PubMed/MEDLINE, Embase, ClinicalTrials.gov, Scopus), que abarcó publicaciones hasta septiembre de 2025. Los términos utilizados en idioma inglés fueron *esophageal cancer*, *neoadjuvant*,

*chemoradiotherapy, pathological complete response, surveillance, watch and wait, esophagectomy, nonoperative management.*

Se incluyeron estudios en humanos, en idioma español e inglés, con especial énfasis en ensayos aleatorizados, análisis de seguimiento a largo plazo de estudios de revisiones sistemáticas y metaanálisis acerca de quimiorradioterapia para cáncer de esófago seguida de cirugía (estudios CROSS), de las guías clínicas de la Sociedad Médica Europea de Oncología (ESMO, por sus siglas en inglés de la *European Society for Medical Oncology*) y la red global de cáncer nacional (NCCN, por sus siglas en inglés de *National Comprehensive Cancer Network*), publicaciones sobre vigilancia y técnicas diagnósticas para evaluar respuesta.

Se seleccionaron los trabajos más relevantes, con datos de tasas de pCR, recurrencia, supervivencia, complicaciones y criterios de selección, como muestra la tabla 1.

**Tabla 1 - Estudios relevantes sobre el tema**

Estudio	Diseño	Población	Intervención	Hallazgo relevante
van Hagen P. y otros <sup>(4)</sup> (CROSS) 2012 (NEJM)	RCT	Esófago y unión esofagogástrica resecables	nCRT (carbo/pacli + 41.4 Gy) → cirugía vs cirugía sola	Mejora SG y R0; pCR ≈ 29 % (global) (New England Journal of Medicine)
Eyck y otros <sup>(5)</sup> (CROSS 10-años) 2021	Seguimiento 10 a	RCT CROSS	nCRT + cirugía	Beneficio de SG persistente a 10 años (beneficio absoluto ~13 %) (PubMed)
CheckMate 577 Kelly y otros <sup>(6)</sup> 2021	RCT adyuvante	Pacientes con enfermedad residual tras nCRT + resección	Nivolumab vs placebo adyuvante	Mejor DFS con nivolumab (New England Journal of Medicine)
SANO van der Wilk <sup>(7)</sup> . Eyck y otros <sup>(5)</sup> 2025	Ensayo multicéntrico no-inferior	Pacientes cCR tras nCRT	Vigilancia activa vs cirugía	Vigilancia no inferior en SG a 2 años en análisis interino (publicado 2025) (PubMed)
Sun J et al Revisiones / scoping reviews <sup>(8)</sup> (2024-2025)	Systematic Review Revisión narrativa / scoping	Varios	—	Evidencia emergente pero heterogénea; hace falta más seguimiento a largo plazo y ensayos replicables (oaepublish.com)

*Legenda:* CROSS: Ensayos clínicos aleatorizados de quimiorradioterapia para el cáncer de esófago seguida de cirugía. RCT: Ensayos clínicos aleatorizados (Randomized controlled trials). nCRT: Quimiorradioterapia neoadyuvante (neoadjuvant chemoradiotherapy). SG: Supervivencia Global. R0: Extirpación del tumor con márgenes microscópicamente libres de enfermedad. DFS: Supervivencia libre de enfermedad (Disease-Free Survival). SANO: Ensayo clínico multicéntrico de fase III (Surgery As Needed for Oesophageal cancer). cCR: Respuesta clínica completa (clinical complete response)

## Desarrollo

### Evidencia de base: neoadyuvancia con poliquimioterapia y radioterapia (nCRT) + cirugía vs. cirugía sola

El ensayo multicéntrico (CROSS) demostró que nCRT (carboplatino/paclitaxel + 41.4 Gy) seguido por resección, aumentó la supervivencia respecto a la cirugía sola y mejoró la tasa de resecciones R0.<sup>(1,4)</sup>

El seguimiento a 10 años confirmó una ventaja absoluta sostenida en supervivencia global (SG) (~13 % a 10 años). Estas observaciones cimentaron el uso de nCRT para muchos pacientes con enfermedad localmente avanzada.<sup>(1,4,5,7)</sup>

### Tasas de respuesta completa (pCR) y predictores

Las tasas de pCR tras nCRT varían según la histología y el régimen, pero en CROSS la pCR global fue cercana al 29 % (más elevada en el carcinoma escamoso que en el adenocarcinoma).<sup>(1)</sup> Otros estudios y series observacionales muestran rangos de pCR entre 15-40 % según población, esquema terapéutico y criterios de evaluación.<sup>(8,9)</sup>

Los predictores de pCR incluyen tipo histológico (carcinoma epidermoide (SCC) > adenocarcinoma en algunas series), menor carga tumoral inicial, respuesta metabólica en tomografía por emisión de positrones (PET) y factores moleculares emergentes.<sup>(1,2,9)</sup>

### Evaluación de la respuesta limitaciones diagnósticas

La principal barrera para plantear omitir cirugía es la **imperfecta sensibilidad** de las herramientas actuales para detectar enfermedad residual microscópica:

- Endoscopia con biopsias: puede dar falsos negativos por regresión superficial o submucosa
- Biopsia aspirativa con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico (EUS-FNA): mejora la evaluación nodal, pero su sensibilidad varía
- Tomografía con emisión de positrones (PET/CT): detecta actividad metabólica

- pero no distingue siempre fibrosis de enfermedad activa y tiene resolución limitada para pequeños focos

Los protocolos de evaluación clínica de respuesta combinan estas herramientas en secuencias seriadas para reducir falsos negativos.<sup>(4)</sup> Estudios de imagen seriada con PET/CT han mostrado utilidad en vigilancia activa, pero requieren estandarización.<sup>(7)</sup>

### **Experiencias de observación *watch-and-wait* y ensayos prospectivos**

La experiencia inicial proviene de estudios retrospectivos y series pequeñas; estas han mostrado que un subgrupo de pacientes con respuesta clínica completa puede mantener control loco-regional sin cirugía durante períodos variables, con posibilidad de cirugía de rescate en caso de recurrencia.<sup>(10)</sup> Sin embargo, la calidad de la evidencia era hasta hace poco baja o moderada por sesgos de selección.

El ensayo SANO (estudio multicéntrico y diseñado como ensayo no-inferior) comparó vigilancia activa tras respuesta clínica completa (cCR) con esofagectomía estándar en pacientes que recibieron nCRT.<sup>(7)</sup> Los resultados publicados recientemente muestran que la vigilancia activa no es inferior a la cirugía estándar a los dos años en términos de supervivencia global en el análisis inicial, con tasas similares de complicaciones al comparar cirugía inmediata vs. cirugía diferida tras detección de recurrencia.<sup>(5,7)</sup> Estos resultados son extremadamente relevantes y deben interpretarse con cautela, pues el seguimiento a más largo plazo y la reproducibilidad fuera del contexto del ensayo son aún necesarios.

### **Inmunoterapia y nuevas combinaciones en el escenario perioperatorio**

El uso de inhibidores de puntos de control (nivolumab) ha cambiado el paradigma en diversas neoplasias. En esófago, *Kelly* y otros<sup>(6)</sup> demostraron que la administración adyuvante de nivolumab a pacientes con enfermedad residual tras nCRT y resección mejora la supervivencia libre de enfermedad, lo que abre preguntas sobre el papel de la inmunoterapia en consolidación, cuando se opta por vigilancia, o en estrategias no quirúrgicas.<sup>(6)</sup>

Debe considerarse que los regímenes modernos (quimioterapia + inmunoterapia) están modificando las tasas de respuesta y podrían influir en la validez de estrategias de omisión de resección, si se confirman respuestas duraderas.<sup>(6,11)</sup>

### **Ventajas y riesgos de evitar la esofagectomía tras pCR**

Posibles ventajas:<sup>(9,12)</sup>

- Menor morbilidad y mortalidad operatoria
- Mejor calidad de vida
- Preservación orgánica en pacientes con cCR verdadera
- Ahorro de recursos en sistemas con restricciones

Riesgos:<sup>(12)</sup>

- Riesgo de enfermedad residual microscópica no detectada
- Recurrencia local o diseminación que haga la cirugía de rescate más compleja o no factible
- Incertidumbre sobre supervivencia a largo plazo fuera de ensayos bien controlados

Por ello la opción de vigilancia debe ofrecer:

- Selección cuidadosa del paciente
- Evaluación diagnóstica exhaustiva y repetida
- Capacidad de reintervención rápida (cirugía de rescate)
- Seguimiento estricto y protocolizado (endoscopia, PET/CT, ecoendoscopia)

### **Propuesta práctica de selección y protocolo de vigilancia (resumen)**

Basado en la evidencia actual y en protocolos como SANO, se propone un algoritmo tentativo:

Candidatos a considerar vigilancia (tentativo):

- cCR documentada tras nCRT en dos evaluaciones clínicas separadas (endoscopia con biopsias profundas, PET-CT sin captación, EUS sin hallazgos sospechosos)
- Pacientes con riesgo quirúrgico elevado o que rechacen cirugía tras información y consentimiento informado
- Centros con experiencia multidisciplinaria, capacidad de seguimiento estricto y posibilidad de cirugía de rescate rápida

Protocolo sugerido de seguimiento adaptado de SANO y publicaciones de vigilancia (tabla 2).

- Evaluación clínica + endoscopia con biopsias y PET-CT cada tres meses durante el primer año
- En el segundo año, controles cada 4-6 meses; del tercer al quinto año, controles cada 6-12 meses
- Cualquier hallazgo sospechoso → endoscopia con biopsia dirigida, ultrasonido endoscópico con aspiración con aguja fina y estudios de imagen como tomografía computarizada o tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada → valoración para cirugía de rescate

**Tabla 2 - Protocolo de seguimiento**

Tiempo desde final de nCRT	Estudios / acciones
6-8 semanas	Evaluación clínica inicial realizada después del tratamiento (endoscopia + biopsias profundas, PET-CT, EUS si indicado)
10-12 semanas	Segunda evaluación para confirmar cCR (si primera negativa/indeterminada, considerar cirugía)
0-12 meses	Endoscopia con biopsias + examen clínico cada 3 meses; PET-CT cada 3-6 meses según disponibilidad
12-24 meses	Controles cada 4-6 meses; PET-CT y EUS si sospecha
24-60 meses	Controles cada 6-12 meses; mayor intervalo tras 3 años sin recidiva
Criterio de conversión a cirugía	Hallazgo de tumor residual local o regional confirmado (biopsia o citología) o progresión sistémica según equipo multidisciplinario

#### Limitaciones de la revisión:

Revisión narrativa (no metaanálisis); heterogeneidad de poblaciones y regímenes terapéuticos en los estudios; resultados de SANO son recientes y el seguimiento a largo plazo aún está en curso; por tanto, las recomendaciones deben interpretarse con cautela.

#### Estado actual:

- nCRT seguido de esofagectomía mejora la supervivencia comparada con cirugía sola en pacientes resecables; la pCR tras nCRT es relativamente frecuente (aprox. 20-40 % en series) y es más probable en carcinoma epidermoides.

#### Vigilancia como alternativa:

- La estrategia de vigilancia (*watch-and-wait/active surveillance*) tras cCR es prometedora en cohortes seleccionadas y ha mostrado en el ensayo SANO resultados no inferiores a dos años, pero requiere confirmación a más largo plazo y validación en otros entornos antes de ser adoptada como estándar

#### Decisión clínica:

- Actualmente la esofagectomía sigue siendo la opción estándar para la mayoría de pacientes resecables después de nCRT. La vigilancia puede considerarse en el contexto de ensayos clínicos, o en pacientes con riesgo quirúrgico prohibitivo, siempre con consentimiento informado y seguimiento riguroso

Se concluye que la quimiorradioterapia seguida de esofagectomía continúa siendo el estándar de tratamiento. La vigilancia tras respuesta completa es una opción

prometedora, pero aún experimental, que debe reservarse para protocolos de investigación o para pacientes con alto riesgo.

## Referencias bibliográficas

1. Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof CCM, van der Wilk BJ, Shapiro J, van Hagen P, *et al.* Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(18):1995-2004. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03614>
2. Lin JP, Zhuang FN, Chen WJ, Lin Z, Chen YJ, Chen XF, *et al.* Neoadjuvant chemoimmunotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with borderline resectable esophageal squamous cell carcinoma. *J Transl Med.* 2025;23:922. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06672-3>
3. Bondzi A, Williams K, Velotta J, Banks K, Lee J, Lee J, *et al.* Patients with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer: a multicenter cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2024;168(3):1023-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2024.03.364>
4. Van Hagen P, Hulshof M, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, *et al.* Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-84 DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112088>
5. Eyck BM, van der Wilk BJ, Künzli HT, Shapiro J, van Lanschot JJ, van Hagen P, *et al.* Active surveillance versus immediate surgery in clinically complete responders after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer: a multicenter cohort study. *Lancet Gast Hep.* 2025;10(1):45-53. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)30316-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)30316-8)
6. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, *et al.* Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1191-203. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032125>

7. van der Wilk BJ, Eyck BM, Wijnhoven BP, Jansen W, van Hagen P, Hulshof MC, *et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus active surveillance for oesophageal cancer (SANO-trial): a multicentre, stepped-wedge, cluster-randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2025;26(1):1-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)30712-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)30712-2)
8. Sun J, Sun C, Zhang Y, Jin Z, Witharana T, Li J, *et al.* Does pathological complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy associate with long-term survival in esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Surgery.* 2025;25:295. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12893-025-03016-2>
9. Wang P, Chen Y, Wang F, Chen M, Zheng B, Zhang D, *et al.* Camrelizumab plus chemotherapy versus chemoradiotherapy as neoadjuvant therapy for resectable esophageal squamous cell carcinoma: phase 2 randomized trial. *Clinical trial.* 2025. 3;16(1):9676. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-64660-z>
10. Liu Z, Zhang Y, Zhang W, Liu Y, Li Y. ctDNA detects residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy and guides adjuvant therapy in esophageal squamous cell carcinoma. *Cell Rep Med.* 2025;6(4):100407. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.100407>
11. Williams KM, Banks KC, Velotta JB. Novel neoadjuvant immunotherapy treatment and surveillance strategies in resectable esophageal cancer: innovation leads to improved outcomes. *J Thorac Dis.* 2025;17(4):1802-06. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd-24-1867>
12. Goodman KA, Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D. Top advances of the year: Gastroesophageal cancer. *Cancer.* 2024;130(1):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.35309>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.