

CANCER GASTRICO Y ESOFAGICO: NUEVOS CONCEPTOS

Drs. Miguel Fodor B., Jorge Gallardo E., Gastón Cerda B., Beatriz Comparini F., Manuel Yáñez G.

Sección Oncología, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital Clínico José Joaquín Aguirre.

SUMMARY

In this review article the following aspects of gastric and esophageal cancer are analysed: epidemiology, ethiology, pathology and prognostic factors.

For therapeutic decisions the staging is of paramount importance and surgery, radiotherapy and chemotherapy are discussed as single or combined therapeutic modalities.

RESUMEN

Se realizó un análisis de los aspectos epidemiológicos, etiopatológicos y terapéuticos del Cáncer Esofágico y Gástrico.

El cáncer de esófago es frecuente en el mundo con una sobrevida media de 10 meses, siendo la histología más frecuente la escamosa; sin embargo, ha existido un aumento de los adenocarcinomas en los países desarrollados. Se ha asociado a alcohol y tabaco y su etapificación se realiza de acuerdo a la clasificación TNM. Desde el punto de vista terapéutico, la cirugía es de elección en Etapa I, la radioterapia es útil asociada a quimioterapia en mejorar la sobrevida y en forma paliativa el dolor y la disfagia; la quimioterapia tiene mejores resultados en histología escamosa, siendo la combinación más utilizada Cisplatino-5-Fluoruracilo.

El cáncer de estómago ha disminuido su incidencia pero sigue siendo frecuente; se ha asociado al grupo sanguíneo A y a los nitritos de la dieta siendo la histología predominante el adenocarcinoma.

Existe un aumento de los tumores proximales, los que

tienen peor pronóstico; del punto de vista terapéutico la cirugía es factible en enfermedad localizada y tamaño menor de T4, habiéndose desarrollado en Japón una clasificación según la extensión de la resección nodal; la radioterapia es útil en asociación con quimioterapia, no existiendo un esquema estándar de ésta. La combinación 5-Fluoruracilo-Doxorubicina y Metotrexato se ha demostrado en estudios randomizados como superior en términos de sobrevida y toxicidad.

El propósito de este artículo es revisar los aspectos clínicos más relevantes de algunos cánceres digestivos, con énfasis en el manejo terapéutico actual y en los progresos más importantes realizados en los últimos años.

CANCER ESOFAGICO

Epidemiología, etiología y patología

Frecuente en China, ex Unión Soviética, Irán, zonas de Sud-Africa, Sud-America y Francia, lo cual lo hace uno de los cánceres más frecuentes en el mundo. Relativamente poco común en USA y Europa. En Gran Bretaña representa alrededor del 2 % de las muertes por cáncer. En USA, la incidencia anual es de aproximadamente 12.500 casos nuevos. En Chile representa el 5,1% de las muertes por cáncer (1).

El diagnóstico está asociado con una sobrevida media de 10 meses; menos del 5% de los pacientes son curados y la sobrevida a 5 años, de alrededor del 10%, no ha cambiado en las 4 últimas décadas.

Hace alrededor de 15 años el tipo histológico más común era el carcinoma de células escamosas, llegando al 90%, pero actualmente hay un aumento de los adenocarcinomas del tercio inferior del esófago que llegan al 20 - 40 % de la frecuencia.

Los factores etiológicos asociados con el carcinoma

escamoso son el alcohol y el tabaco, y estos pacientes pueden tener historia de cánceres de cabeza y cuello. En los países desarrollados ha existido un importante aumento de los adenocarcinomas del tercio distal del esófago, así como del tercio proximal del estómago, y este aumento es aún mayor que el de tumores de rápido crecimiento como el melanoma maligno o linfomas no Hodgkin. La explicación para este fenómeno está dada sólo parcialmente en la ocurrencia del esófago de Barrett (2).

Factores pronósticos

Para el carcinoma esofágico localizado son la profundidad de penetración en la pared esofágica, el compromiso ganglionar, la baja de peso y la edad. Para los pacientes con enfermedad irresecable o metastásica el factor pronóstico más importante es el performance status. Ultimamente se han relacionado algunos factores genéticos con el pronóstico (oncogenes o genes supresores de tumores), pero este tema aún está en discusión y elaboración.

Etapificación

Se realiza de acuerdo a la clasificación TNM mediante exámenes de estudios radiológicos de doble contraste, endoscopia con biopsia y tomografía axial computada, para detectar diseminación linfática y metástasis a distancia. La ultrasonografía endoluminal ha demostrado ser superior a la tomografía axial computada, en identificar la profundidad de la penetración tumoral y la presencia de adenopatías locales, permitiendo una evaluación pre-operatoria más precisa (3).

Terapia

- **Cirugía:** Menos del 10% de los pacientes con cáncer esofágico se presentan con la enfermedad confinada a la mucosa o sub-mucosa (etapa I). En ese grupo la resección esofágica sola continúa siendo el tratamiento de elección y puede resultar en una sobrevida a cinco años del 60 al 80%, sin embargo, en las etapas II y III sólo el 15% de los pacientes sobrevive en forma prolongada. La mortalidad quirúrgica en grupos con experiencia no va más allá de un 5%.

Radioterapia: La sobrevida a 5 años de la radioterapia sola está entre 0 y 10% (4). En pacientes con carcinoma de células escamosas se ha demostrado la superioridad de la quimioradioterapia con Cisplatino, 5-Fluoruracilo y radioterapia en dosis de 50 Gy (5). Sin embargo, si existe una contraindicación para la quimioterapia, la radioterapia provee una paliación efectiva del dolor y la disfagia, por algunos meses, en alrededor del 50% de los pacientes. En cuanto a la radioterapia pre-operatoria, no existe evidencia de su beneficio y no debe ser recomendada de rutina. La braquiterapia es una técnica nueva cuyo rol definitivo aún no está establecido.

Quimioterapia: Un número limitado de agentes utilizados en forma única ha sido probado en ésta localización (6). La mayoría de las drogas han sido investigadas contra el carcinoma de células escamosas y existen escasos datos en relación al adenocarcinoma. Recientemente, drogas como el paclitaxel y la vinorelbina, han demostrado actividad.

Los agentes únicos más activos contra el carcinoma de células escamosas son el cisplatino, 5-fluoruracilo, bleomicina, paclitaxel, mitomicina C, mitoguazona, vinorelbina y metotrexato. Los agentes más activos contra el adenocarcinoma incluyen el paclitaxel, mitomicina C, mitoguazona y cisplatino. Las respuestas son a menudo menores del 25% con una duración usualmente menor de 3 meses.

Las combinaciones de fármacos más comúnmente usadas son el cisplatino con el 5-fluoruracilo. El carcinoma de células escamosas responde más que el adenocarcinoma, siendo las respuestas para el primer tipo de alrededor del 50%, fluctuando para el segundo tipo histológico entre el 30 y 35 %, siendo en ambos casos su duración generalmente menor de 6 meses. No existen estudios randomizados que se refieran al problema de la sobrevida de los pacientes. Un estudio reciente en fase II utilizando paclitaxel, cisplatino y 5-fluoruracilo en aproximadamente 50 pacientes, demostró un 45% de respuestas con 8% de respuestas completas (7). Existen dos grandes estudios randomizados que comparan radioterapia

sola, en pacientes con enfermedad localmente avanzada. Uno de ellos randomizó pacientes para tratamiento con 5-fluoruracilo, mitomicina C y radioterapia 60 Gy versus radioterapia sola (8). Mostró una mejoría de 6 meses de la sobrevida media (14,9 vs. 9,0), para la modalidad combinada con sobrevida a dos años de 30% vs. 12%, respectivamente.

Otro estudio comparó radioterapia sola (64 Gy) con radioterapia cisplatino y 5-fluoruracilo concomitante (9). Este estudio también mostró un beneficio para la modalidad combinada, con una mejoría de cuatro veces en la sobrevida a dos años (42% vs. 10%). Estos resultados confirman la superioridad de la modalidad combinada a la radioterapia sola en esta enfermedad.

Los resultados alentadores de este tratamiento en los tumores localmente avanzados e inoperables, han llevado a los investigadores a probar este enfoque en forma pre-operatoria. Hasta el momento existen varios estudios no controlados que sugieren que este enfoque es factible y puede arrojar una mejor sobrevida. Un estudio que utilizó cisplatino, vinblastina e infusión continua de 5-fluoruracilo junto con radioterapia de 30 Gy en forma preoperatoria, no ha alcanzado su sobrevida media a los 26 meses (10). El grupo de investigadores está llevando a cabo un estudio randomizado comparando este régimen con cirugía sola.

CANCER GASTRICO

Epidemiología, etiología y patología

Pese a su incidencia en declinación, el cáncer gástrico es aún el segundo tipo de neoplasia más común en forma global, siendo el cuarto más común en Europa y el octavo en U.S.A. En ese último país, en 1992 fallecieron 13.300 personas por dicha enfermedad. Su incidencia varía geográficamente. Países como Japón, Costa Rica, algunas zonas de China y Chile tienen incidencias altas, entre 78:10.000 y 70: 100.000. En contraste, la incidencia en U.S.A. es de sólo 10:1.000.000. En Chile continúa siendo la principal causa de muerte por cáncer en el sexo masculino con

1.683 defunciones en 1992 (25,06% de las muertes por cáncer en varones). En el sexo femenino, en cambio, produjo 959 defunciones en 1992, siendo levemente superado por el cáncer de la vesícula biliar que produjo 1.041 muertes ese mismo año (13,93% y 15,13% de las defunciones por cáncer en mujeres, respectivamente). Pese a la disminución de la incidencia global ocurrida en las últimas décadas, la incidencia de los adenocarcinomas proximales y de la unión gastroesofágica está aumentando. El cáncer gástrico que se presenta en forma precoz puede ser curado quirúrgicamente, sin embargo, más del 80% de los casos son avanzados en el momento de su presentación.

La asociación con el grupo sanguíneo A y factores dietarios, especialmente la presencia de nitritos en los preservantes de los alimentos, ha sido establecida. Otros factores dietarios como la vitamina C, vitamina E y caroteno parecen ejercer un factor protector a través de su actividad antioxidante y/o antibacteriana. Recientemente ha existido interés en el rol del *Helicobacter pylori* en el desarrollo de este tumor. Varios estudios epidemiológicos prospectivos han demostrado que la seropositividad al *H. pylori* puede llevar a un aumento del riesgo para el cáncer gástrico de hasta 6 veces (11). Se ha postulado que la gastritis atrófica inducida por esta infección conduce a una reducción de la secreción ácida intraluminal con un sobrecrecimiento bacteriano que produce una formación de nitritos aumentada. Esta asociación abre la posibilidad de estrategias de prevención y los estudios se dirigen al uso del ácido ascórbico como antioxidante y el metronidazol orientado a la erradicación del *H. pylori*.

Tamizaje

En Japón, país en el cual la incidencia de cáncer gástrico es muy alta, la pesquisa por medio de radiología de doble contraste y endoscopia ha aumentado la proporción de pacientes que se presentan con cáncer gástrico precoz al 30-40% de los casos (12). En los países europeos y USA, en donde la incidencia es mucho menor, la pesquisa en pacientes asintomáticos no es de gran utilidad.

Existe un estudio británico dirigido a identificar pacientes en etapas precoces, en el cual todos los pacientes mayores de 40 años que se presentaron al médico general con dispepsia, fueron enviados a efectuar una endoscopia (13). Se encontró en 2% de ellos un cáncer gástrico, pudiendo efectuarse una cirugía curativa en la mitad de ellos. Este dato sugiere que un servicio de endoscopia disponible para todos los pacientes que desarrollan dispepsia sobre los 40 años, junto con una campaña de salud pública advirtiendo acerca de la posible relevancia de la dispepsia, pudiera ser un enfoque pragmático para ser considerado. Sin embargo, debe tenerse presente que la dispepsia es un síntoma muy común en la población. Factores pronósticos: el 95% de las neoplasias gástricas son adenocarcinomas, con 1-3% de leiomiomas. Las lesiones cardiales y de la unión gastroesofágica tienen peor pronóstico que las lesiones más distales. Tal como se señaló más arriba, las lesiones proximales se han hecho más comunes en los últimos años. Otra variable pronóstica es el grado histológico del tumor, pero ésta no es una variable independiente. De hecho, la histología pobremente diferenciada está asociada a tumores escirrosos y lesiones proximales, mientras una histología bien diferenciada tiende a estar asociada con tumores de tipo polipoideo y lesiones distales. Otros factores pronósticos son la profundidad de la invasión, compromiso nodal y compromiso multicéntrico.

Tratamiento

- **Cirugía:** El tratamiento convencional para el cáncer gástrico es la resección, la que es factible en la enfermedad localizada y con tamaño menor de T4, pero dicha resección resulta curativa generalmente en etapas T1-2 NO MO. Sin embargo, sólo el 40% de los pacientes que se someten a cirugía exploradora son elegibles para una resección curativa. De esos pacientes, la mayoría va a desarrollar metástasis a distancia, con una sobrevida a 5 años de aproximadamente 20 %.

La determinación de la extensión de la resección, especialmente ante la presencia de linfadenopatía regional, ha sido siempre un área de controversia. En Japón se ha establecido un sistema para determinar la extensión de la resección (14); este

sistema denomina las resecciones como DO, D-1, D-2, D-3, D-4 (la nueva nomenclatura prefiere la letra D de «dissección» en vez de R de «resección»), dependiendo de la extensión de la resección nodal. Los ganglios regionales están divididos en grupos designados de N-1 a N-4.

Los ganglios N-1 son aquellos localizados en el tejido peri-gástrico a lo largo de las curvaturas mayor y menor, próximas al tumor primario. Los ganglios N-2 se encuentran a lo largo de los vasos nutricios derivados del tronco celíaco (arterias gástrica izquierda, hepática común y esplénica). Los ganglios N-3 están localizados en el ligamento hepato-duodenal, zona retro-pancreática, plexo celíaco y alrededor de la arteria mesentérica superior, mientras los N-4 se encuentran en la región para-aórtica. La extensión de la resección se clasifica de R0 a R4 significando R0 una gastrectomía con resección incompleta de los ganglios de los niveles N1; R-1, R-2 y R-3 indican una resección completa de los ganglios de los niveles N-1, N-2 y N-3 respectivamente.

- **Radioterapia:** Existen estudios actualmente en marcha para establecer la utilidad de la quimioradioterapia en pacientes con cáncer gástrico resecado.

La radioterapia adyuvante, cuando ha sido utilizada en combinación con la quimioterapia, ha demostrado una mejoría de la sobrevida. En un estudio que incluyó 62 pacientes con cáncer gástrico resecable, pero de pronóstico desfavorable, se efectuó un esquema con 5-Fluoruracilo adyuvante (en bolos de 15 mg/kg de peso) más radioterapia (37,5 Gy, en 24 fracciones) iniciándose la terapia entre 3 1/2 y 6 semanas después de la cirugía. La sobrevida a 5 años fue superior en el grupo tratado (23% vs. 4 %) al grupo de cirugía sola (15).

- **Quimioterapia:** Un meta-análisis de la quimioterapia adyuvante en el cáncer gástrico, presentado en la reunión del American Society of Clinical Oncology de 1993, no mostró beneficios para el grupo con quimioterapia (16). Dos estudios randomizados, uno de España que usó mitomicina como agente único

endovenoso (17) y un estudio más pequeño de Japón, que usó mitomicina intraperitoneal (18), mostraron una ventaja en la sobrevida para la quimioterapia, pero estos datos requieren una confirmación.

En relación al cáncer gástrico avanzado, existen dos estudios que han demostrado un beneficio en la sobrevida de los pacientes tratados con quimioterapia. En uno de ellos, en que se randomizaron 36 pacientes para recibir fluoruracilo-epidoxo-rubicina y metotrexato (FEMTX) o terapia de sostén («best supportive care»), se encontró una ventaja de nueve meses más de sobrevida en el grupo tratado con quimioterapia (19).

En otro estudio los pacientes fueron randomizados para recibir una versión modificada de fluoruracilo-doxorubicina y metotrexato (FAM-TX) o terapia de sostén (20). En la mitad de este estudio la randomización fue interrumpida a causa de una fuerte evidencia de beneficio para los pacientes con tratamiento. Se reclutaron más pacientes para quimioterapia y al final del estudio 30 pacientes evaluables recibieron quimioterapia y 10 recibieron terapia de sostén. Este trabajo mostró una ventaja en la sobrevida media de siete meses para los pacientes que recibieron quimioterapia.

Hasta la fecha no existe un esquema estándar establecido para la quimioterapia del cáncer gástrico y los beneficios de la quimioterapia de combinación, por sobre el 5-fluoruracilo administrado como monodroga, siguen siendo controversiales (21). La quimioterapia de combinación con fluoruracilo-doxorubicina-metotrexato, se ha demostrado en estudios randomizados como superior a otros esquemas combinados en términos de sobrevida (21) y toxicidad (22), y es visto actualmente como una de las mejores medidas de comparación contra la cual deben examinarse los nuevos esquemas. Con este régimen se obtienen regresiones tumorales en alrededor de 40% de los pacientes.

En otro estudio, la adición de cisplatino a una infusión corta de fluoruracilo produjo un aumento de la proporción de respuestas (51% versus 25%),

sin una traducción de beneficio en la sobrevida (23). Las respuestas más altas pueden ser particularmente relevantes en la situación preoperatoria, pero no así en la enfermedad avanzada.

Otro grupo completó un estudio de fase II con epirubicina y cisplatino en conjunto con infusión continua de fluoruracilo (ECF) (24). Este esquema fue bien tolerado y se asoció con regresión tumoral objetiva en 91 (71%) de 128 pacientes con enfermedad medible, incluyendo remisión completa histológicamente confirmada en 15 (12%). Este estudio incluyó adenocarcinomas del esófago, de la unión gastro-esofágica y el estómago, los que respondieron en forma similar a la quimioterapia.

Nosotros realizamos un estudio que incluyó a 66 pacientes con cáncer gástrico (25): 22 de ellos no tenían resección paliativa, 21 con resección definida como «curativa». Se realizó una terapia con metotrexato en dosis convencionales, doxorubicina y fluoruracilo. Se observaron respuestas parciales en 33 % de los pacientes y estabilización de la enfermedad en otro 17%; alrededor del 18% de los pacientes tuvieron sobrevida mas allá de 3 años. Estos resultados no difieren de aquellos obtenidos con fluoruracilo, utilizado como monodroga.

En vista de todos estos resultados existe un considerable interés en el uso de la quimioterapia pre-operatoria en el cáncer gástrico, con el propósito de reducir la masa tumoral, aumentar la reseccabilidad, tratar las micrometástasis y, por lo tanto, mejorar la sobrevida. Cuando se considere este enfoque es importante excluir el cáncer gástrico precoz, ya que dichos pacientes tienen un excelente pronóstico con cirugía sola.

Los endoscopistas experimentados son capaces de diagnosticar el cáncer gástrico precoz, pero la exactitud diagnóstica puede ser perfeccionada mediante la ultrasonografía transluminal endoscópica. Un protocolo utilizó epirubicina-cisplatino-fluoruracilo para tratar 35 pacientes con enfermedad irresecable o localmente avanzada. Veintiocho pacientes (80%) respondieron al tratamiento, de los cuales 20 fueron llevados a cirugía. De éstos, 11

tuvieron tumores totalmente resecados. Otros estudios de quimioterapia en la situación de enfermedad localmente avanzada también resultaron en disminución del tamaño de los tumores, permitiendo la resección (26).

Es demasiado pronto para afirmar si este enfoque va a influir en la sobrevida en los casos de tumores resecables y de enfermedad localmente avanzada, pero se trata de una materia que es del mayor interés investigar.

REFERENCIAS

1. Sepúlveda C, Acuña C. Mortalidad por cáncer en Chile. *Cáncer Opiniones y Tendencias* 1992; 3:1-4.
2. Ajani A. Carcinoma of the esophagus. En: Libro de Resúmenes y Conferencias XVII Congreso Chileno de Medicina Interna. Santiago Editorial Trineo S.A., 1995; 19-23.
3. Tio T, Cohen P, Coene P. Endosonography and computed tomography of esophageal carcinoma. *Gastroenterology* 1989; 96: 1478 -86.
4. Saltz L, Kelsen D. Combined-modality therapy in the treatment of local-regional esophageal cancer. *Annals of Oncology* 1992; 3: 793-9.
5. Girling DJ, Clark PI. Randomised trials in the treatment of cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1031-3.
6. Fodor M, Gainza V, Csendes A. Quimioterapia del cáncer esofágico. *Rev Méd Chile* 1984; 112: 1142-5.
7. Ajani J, Ilson D, Daugherty K, Pazdur R, Kelsen D. Paclitaxel (Taxol) is active against carcinoma of the esophagus: report of a phase II trial. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1994; 13:192.
8. Sischy B, Ryan L, Haller D, Smith T, Dayal Y, Schutt A, et al. Interim report of EST 1282 phase III protocol for the evaluation of combined modalities in the treatment of patients with carcinoma of the esophagus. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1990; 9:407.
9. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326: 1593-8.
10. Forastiere AA, Orringer MB, Pérez-Tamayo C, Urba SG, Husted S, Takasugi BJ, et al. Concurrent chemotherapy and radiation therapy followed by transhiatal esophagectomy in local-regional cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 1990; 8: 119-27.
11. Eurogast Study Group. An international association between helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341: 1359 - 62.
12. Kaneko E, Nakamura T, Almeda EJ. Outcome of gastric carcinoma detected by gastric mass survey in Japan. *Gut* 1977; 18:6.
13. Hallissey MT, Allum WH, Jewkes AJ, Ellis DJ, Fielding JWL. Early detection of gastric cancer. *BMJ* 1990; 301: 513-5.
14. Ajani J. Gastric cancer. Libro de resúmenes y conferencias. XVII Congreso Chileno de Medicina Interna 1995; 30-32.
15. Moertel CG, Childs DS, O'Fallon J R et al. Combined 5-FU and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1249-54.
16. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, Boon MC, Bunt AMG. Metaanalysis of adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1993; 12:554.
17. Grau JJ, Estapé J, Alcobendas F, Pera C, Daniels M, Teres J. Positive results of adjuvant mitomycin

- C in resected gastric cancer: a randomised trial on 134 patients. *Eur J Cancer (England)* 1993; 29A (3) p 340-2.
18. Hagiwara A, Takahashi T, Kojima O, Sawai K, Yamaguchi T, Yamane T, et al. Prophylaxis with carbon adsorbed mitomycin against peritoneal recurrence of gastric cancer. *Lancet* 1992; 339: 629-31.
 19. Pyronen S, Knitarness T, Kouri M. A randomised phase III trial comparing fluorouracil, epirubicin and methotrexate (FEM-TX) with best supportive care in non resectable gastric cancer. *Ann Oncol* 1992; 3 (suppl 3): 47.
 20. Murad A, Santiago FF, Petroianu A, Rocha P, Rodríguez MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluoruracil, doxorubicin and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993; 72: 37-41.
 21. Wils JA, Klein HO, Wagener TJ, Bleiberg H, Reis H, Korsten F, et al. Sequential high dose methotrexate and fluoruracil combined with doxorubicin, a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991; 9: 827-31.
 22. Kelsen D, Atiq OT, Saltz L, Niedzwieki D, Gin D, Chap-man D, et al. FAMTX versus etoposide, doxorubicin and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer. *J. Clin Oncol* 1992; 10: 541-8.
 23. Kim NK, Park YS, Heo DS, Suh C, Kim SY, Park KC, et al. A phase III randomised study of 5 fluoruracil and cisplatin versus 5 fluoruracil, doxorubicin and mitomycin C versus 5 FU alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 1993;71: 3813-8.
 24. Ellis P, Cunningham D. Management of carcinomas of the upper gastrointestinal tract. *BMJ* 1994; 308: 834-8.
 25. Fodor M, Korn O, Gainza V, Csendes A. Quimioterapia del cáncer gástrico con esquema MAF. *Rev Méd Chile* 1988; 116: 612-7.
 26. Walker H, Preusser P, Fuk U. Preoperative chemotherapy in locally advanced and non resectable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1318-26.