

Radioterapia y quimioterapia preoperatoria en cáncer epidermoide avanzado de esófago

Dres. Sergio Aguiar¹, Fernando Delgado², Bernardo Aizen³, Horacio Berhouet⁴, Daniel Lussheimer⁵, Alvaro Luongo⁶

Resumen

El cáncer de esófago es una patología que ocurre más frecuentemente en hombres que en mujeres, en edades entre 50 y 70 años, y presenta una fuerte asociación con factores exógenos.

La alta mortalidad de los tumores de esófago resulta en parte de la larga evolución subclínica de la enfermedad que es detectada en una etapa avanzada cuando el tratamiento es menos efectivo.

Los avances en la prevención primaria resultan de la mejor comprensión de los factores etiológicos que llevan a la cancerogénesis y cómo corregirlos o eliminarlos.

Los avances en la prevención secundaria resultan de la identificación de etapas premalignas, afinando métodos de screening y el diagnóstico por imágenes.

Los avances en la terapéutica solo se van a lograr, como lo muestran estudios recientes, con el uso de terapias combinadas de radioterapia (RT), quimioterapia (QT) y cirugía (CR).

En este trabajo se presenta un protocolo de RT y QT cuya toxicidad fue tolerable en estudios en fase I y cuyo objetivo es mejorar el control local y la calidad de vida.

Palabras clave: Radioquimioterapia preoperatoria
Cáncer de esófago

Summary

Esophagus cancer is a pathology that more often appears in man than in woman, of ages from 50 to 70 years, an have a strong association with exogenous factors.

1. Prof. Adj. de Clínica Oncológica
2. Prof. Agdo. de Clínica Quirúrgica
3. Prof. Adjto. de Clínica Quirúrgica
4. Asistente de Clínica Oncológica
5. Asistente de Clínica Quirúrgica
6. Prof. Agdo. de Clínica Oncológica
Departamento de Oncología (Director Prof. Miguel Musé). Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Montevideo.
Presentado a la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 11 de mayo de 1994.

Correspondencia: Dr. Sergio Aguiar. Humberto I 4013. CP 11400 Montevideo.

High mortality of esophagus tumours comes in part from the long subclinical evolution of the disease, detected in advanced stages when treatment is less effective.

Advances in primary prevention comes from the better understanding of ethiologic factors leading to carcinogenesis and how to prevent or eliminate them.

Advances in secondary prevention comes from the identification of premalignant stages, improving screening methods and image diagnosis.

Advances in therapeutic will be achieved, as recent studies show, with the use of combined therapies of radiotherapy (RT), chemotherapy (QT) and surgery.

In this paper a protocol of RT and QT is presented, of which toxicity was tolerable in phase I studies and of which aim is to improve local control and quality of life.

Antecedentes y fundamentación

En Uruguay fallecen por cáncer de esófagos 350 enfermos por año, de los cuales en más de la mitad no se ha logrado el control locorregional^(1,2).

La mediocridad de los resultados obtenidos (sobrevida global a 5 años 2–4%), invitan a intentar nuevas asociaciones terapéuticas^(3,4). Debido al mal terreno cardiorrespiratorio sólo 30–35% de los pacientes son operables⁽⁵⁾.

Cirugía. La revisión de las diversas series quirúrgicas muestran sobrevividas de 2–21% a los 5 años^(3,6–9)

La mortalidad operatoria varía entre 1–57%⁽¹⁰⁾, pero en recientes años se ha logrado generalmente disminuir a menos de 5% para cualquier tipo de cirugía⁽¹¹⁾.

La esofagectomía sin toracotomía (EST) es un procedimiento mejor tolerado por el enfermo, que aumenta la operabilidad y disminuye las complicaciones respiratorias⁽¹²⁾. Desde el punto de vista quirúrgico, no cumple con las premisas de la cirugía oncológica, por lo cual debe ser complementado cuando la intención del tratamiento es curativa.

Las ventajas de la EST frente a otros procedimientos quirúrgicos son:

- Tiempo quirúrgico menor, con anestesia menos profunda.
- Repercusión cardiorrespiratoria menor.
- Aumenta la operabilidad en pacientes que por su condición cardiorrespiratoria no toleran una toracotomía.

El déficit nutricional debe intentarse corregir antes de comenzar cualquier tipo de tratamiento. Las complicaciones posoperatorias pueden disminuirse con soporte nutricional adecuado⁽¹³⁾.

Radioterapia. La radioterapia (RT) raramente se asocia a mortalidad aguda y generalmente logra una paliación de la sintomatología cuando puede ser completada. La RT externa exclusiva a dosis radicales demora 6–8 semanas en ser completada, logrando la paliación de la disfagia en 60–80% de los casos en forma parcial o total. La sobrevida a 5 años con RT externa sola, es de 1–10%^(14–16).

La braquiterapia endoluminal con iridium 192 ha sido utilizada para tratamiento exclusivo o asociado a RT externa en los tratamientos radicales con buenos resultados^(4,17). La ventaja de la braquiterapia sobre la RT externa es que se pueden dar altas dosis en volúmenes pequeños, evitando las complicaciones de la irradiación de los tejidos sanos.

Fleischman⁽¹⁷⁾, en pacientes con tumores avanzados inoperables, logra 90% de paliación de la disfagia con una excelente tolerancia, utilizando braquiterapia exclusiva. Hishikawa⁽⁴⁾ logra 43% de sobrevida a 2 años, utilizando RT externa más braquiterapia a dosis radicales.

Radioterapia preoperatoria. Diversos grupos han utilizado RT preoperatoria con resultados a 5 años de sobrevida que varían entre 5–60%^(18,19).

Liu⁽¹⁹⁾ al utilizar RT externa con carácter preoperatorio obtiene una sobrevida a 5 años en 15%, logrando 5% de sobrevida cuando utiliza RT exclusiva.

Quimioterapia preoperatoria. Roth⁽²⁰⁾, en un trabajo randomizado prospectivo con 36 pacientes, usó CR sola o QT preoperatoria con cisplatino, vindesina y bleomicina, y no encontró diferencia significativa en la sobrevida.

Shields⁽²¹⁾, en un estudio no randomizado combinando cisplatino y 5 fluoruracilo (5FU) obtiene 34% de sobrevida a los 3 años.

Carey⁽²²⁾ utiliza 4 series de 5–FU y cisplatino preoperatoria, y logra 43% de desaparición del tumor durante la cirugía.

Radioterapia y quimioterapia preoperatoria o exclusiva. Diversos estudios utilizan QT con platinos y RT preoperatoria simultánea^(23–26), por las propiedades radiosensibilizantes del carboplatino y del cisplatino^(27,28) a nivel del tumor primario y su eventual efecto sistémico sobre las micrometástasis.

Campbell⁽²⁹⁾ obtiene 50% de sobrevida a los 2 años en el grupo de RT y QT preoperatoria, y 0% en el control histórico de CR sola⁽³⁰⁾.

John⁽³⁰⁾ utiliza PQT con 5FU, cisplatino, mitomicina c y metotrexate. La RT es de 4000 cGy, con una fracción día de 180 cGy y un split entre la tercera y quinta semana. La sobrevida global en estadios 1–2–3, es de 29% a los 2 años.

Popp⁽¹⁰⁾, usando RT y QT, con 5FU, cisplatino y vincristina, obtiene 21% de sobrevida a los 30 meses, comparado con 4,8% del grupo de CR solo⁽³¹⁾.

Andersen⁽³¹⁾ randomiza en pacientes con enfermedad avanzada dos grupos: bleomicina 5 mg, 3 veces por semana durante 4 meses y bleomicina en iguales dosis más adriamicina 60 mg/mes, por cuatro meses. El grupo que recibió adriamicina tiene una mayor sobrevida, con diferencia estadísticamente significativa.

Gill⁽³²⁾, al utilizar radioquimioterapia con criterio preoperatorio, o exclusiva en los casos inoperables, obtiene una respuesta completa en 50% de los casos y una sobrevida a 2 años de 50%; no existiendo diferencias estadísticamente significativas según el tipo de tratamiento realizado. Las fallas locales fueron mayores en el grupo en el que no se realizó cirugía.

La RT realizada fue de 36 cGy preoperatoria y de 60 cGy en los casos no quirúrgicos. No se realizó braquiterapia.

La QT empleada fue con cisplatino 80 mg/m² D1 y D22 + 5–fluoruracilo 800 mg/m² D1 al D5 y D22 al D26.

Seitz⁽³³⁾, en 35 pacientes inoperables tratados con QT (cisplatino más 5FU) y RT externa exclusiva, logra 55% de sobrevida a 1 año y 21% a 2 años.

Forastiere⁽²³⁾ obtiene una sobrevida a 1 y 2 años de 65% y 55% respectivamente, con una sobrevida media de 29 meses, utilizando cisplatino, 5FU, vinblastina y RT a dosis de 45 cGy con carácter preoperatorio. A 5 años la sobrevida fue de 34%, obtienen sobrevidas prolongadas 30% de los pacientes con tumor residual en la esofagectomía, lo cual sugiere el beneficio de la cirugía.

En resumen: de los estudios precedentes se observa que la RT asociada a la QT mejora la reseccabilidad y el control local de la enfermedad, aunque es difícil establecer cuál es la asociación más adecuada, ya que la dosis de RT, fraccionamiento de la RT y quimioterapia utilizada fueron variables, y no existen estudios comparativos.

Objetivos generales y específicos

Los objetivos de este estudio son:

- Mejorar el control locoregional.
- Evaluar la toxicidad de la RT y QT preoperatoria.
- Aumentar el número de enfermos reseccables.

- Evaluar la respuesta nutritivo metabólica o quirúrgica, o ambas, a la alimentación parenteral o enteral, o ambas.
- Mejorar la calidad de vida.
- Mejorar la sobrevida.

Hipótesis

Por medio de la RT y QT preoperatoria, aumentar la resecabilidad, el control locorregional y la sobrevida⁽³⁴⁾.

Tipo de estudio

Estudio en fase II, abierto, multicéntrico, prospectivo, no comparativo.

Estrategia de la investigación

Se llevará adelante siguiendo el protocolo experimental consistente en:

- Estudio y estadificación del paciente.
- Estandarización del protocolo de radioquimioterapia preoperatoria.
- Estandarización del procedimiento quirúrgico.
- Estandarización de la valoración de la respuesta.
- Estandarización del seguimiento.

Actividades específicas

1. **Estadificación:** La paraclínica inicial nos va a permitir determinar la extensión locorregional del tumor, y excluir los enfermos con metástasis a distancia. Se evaluará con:
 - Examen clínico
 - Hemograma, ionograma, funcional hepático, creatininemia.
 - Endoscopia esofágica con biopsia.
 - Tránsito esofágico.
 - Tomografía de tórax y abdomen superior.
 - Ecografía endoluminal.
2. Alimentación parenteral o enteral, o ambas, durante 10 días.
3. QT con platinos, 5-fluoruracilo y leucovorina en forma concomitante a la RT.
4. RT externa hasta una dosis de 4500 cGy preoperatoria.
5. Cirugía a las 4–6 semanas de finalizada la RT.
6. En caso de no realizarse la CR, se completará la RT externa con implante endoluminal de iridio 192, y en caso de no realizarse braquiterapia este boost se realizará con RT externa por 2–3 campos limitados al volumen tumoral original.

Material y método

a) Material

Se estudiarán los pacientes portadores de neoplasma de esófago que no presenten metástasis a distancia. Dentro de los estudios de extensión local, interesa valorar la ecografía endoluminal ya que existen publicaciones que indican que es superior a otros métodos de valoración local⁽³⁵⁾, pero no existe experiencia en nuestro medio.

Criterios de inclusión

- Todos los enfermos portadores de neoplasma epidermoide de esófago, que no presentan metástasis a distancia o extensión locorregional a la vía aérea (T2–3–4, N0–1).
- Edad menor de 70 años.
- Diagnóstico histológico de carcinoma epidermoide confirmado.
- Ausencia de radioquimioterapia previa.
- Hemograma, función hepática y renal dentro de límites normales.
- Performance status 0,1,2 (ECOG o Miller).

Criterios de exclusión

- Edad mayor de 70 años.
- Metástasis a distancia o extensión local a la vía aérea.
- Tratamiento previo con RT o QT.
- Antecedentes de otras neoplasias a excepción de epitelomas basocelulares.
- Diabetes.

b) Método

Una vez estadificado el enfermo, se comenzará con RT preoperatoria durante 25 días seguidos, exceptuando sábados y domingos. Se utilizará un equipo de Cobalto 60, y el volumen blanco serán el mediastino y las regiones supraclaviculares. En pacientes con tumores de tercio inferior, se incluirá en el volumen blanco la región celíaca.

Técnica, dosis y fraccionamiento. Se irradiará el volumen blanco por campos paralelos y opuestos hasta 3000 cGy, luego se modificará la técnica para evitar médula pasando a dos campos oblicuos posteriores y uno anterior hasta llegar a una dosis total de 4500 cGy. La dosis fracción es de 180 cGy/día.

La QT será con platinos, fluoruracilo y leucovorin concomitante de la RT, buscando lograr un efecto sensibilizante de la RT^(27,28,36). Se harán dos series de platino durante la RT previo control hematológico y de la función renal, y se ajustarán las dosis según

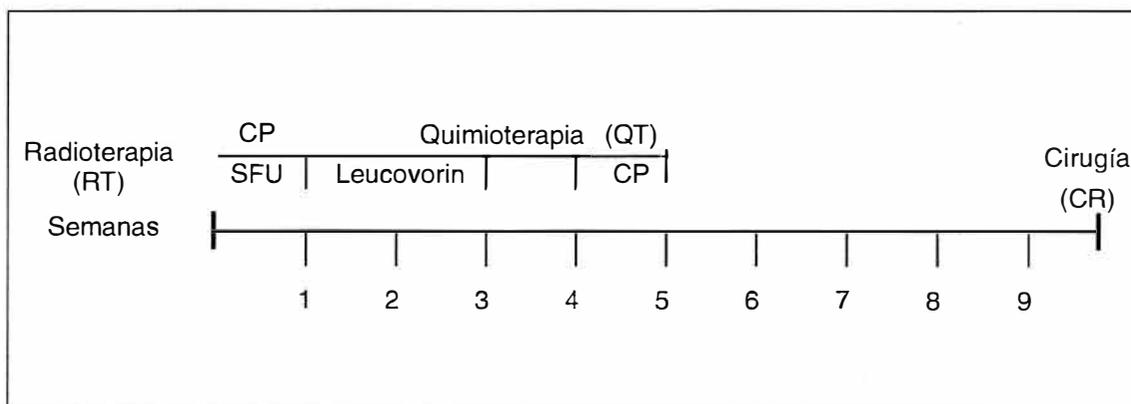


Figura 1. Esquema del protocolo

la tolerancia. El fluoruracilo se administrará un día por semana, durante 5 semanas.

Durante la QT se realizará alimentación parenteral o enteral, o ambas, buscando mejorar la tolerancia a la radioquimioterapia simultánea y no empeorar el estado nutricional previo a la CR.

La alimentación parenteral se realizará en los pacientes desnutridos. Se considera desnutridos por cualquiera o por ambos de los dos criterios:

1. un puntaje de 100 o menor del Índice de Nutrición, calculado según la siguiente fórmula:
 $1,519 \times \text{el nivel de albúmina sérica (en gramos por litro)} + 0,417 \times (\text{peso actual/peso habitual}) \times 100$.
2. peso actual de 95% del ideal o menor; nivel de albúmina sérica de 39.2 por litro o menos; nivel de prealbúmina sérica de 186 mg por litro o menos.

Se utilizará el sistema Vitrimix (u otro con similar soporte), consistente en un frasco de 250 ml de Intralipid 20% y un frasco de 1000 ml lleno al vacío con 750 ml de Vamin con glucosa, proporcionándose una mezcla para infusión por vía periférica que aporta 44 g de proteínas y 750 calorías. Se administra a una velocidad aproximada de 60 gotas por minuto, correspondiendo a un tiempo de infusión de por lo menos 6 horas por litro. La dosis diaria es de 2 litros durante los días 1 al 5 y 21 al 25 de la RT.

Se valorará la respuesta al tratamiento a nivel locoregional con una ecografía endoluminal y una tomografía computada (TC) de tórax a las 3 semanas de finalizado.

Durante el tratamiento se realizará: a) control médico semanal; b) hemograma, glicemia, creatinemia previa a la segunda serie de QT.

Evaluación de la respuesta. se realizará a las 3 semanas de finalizada la RT + QT, por TC. Se considerará:

- Respuesta completa (RC): la desaparición del tumor.
- Respuesta parcial (RP): disminución de 50% o más.
- Sin cambios (SC): disminución menor de 50%.
- Progresión lesional (PL): aumento de 25%, o aparición de nuevas lesiones.

Controles post tratamiento. Durante el primer año se realizarán:

- Controles médicos mensuales
- Fibroscopía y TC a los 6 y 12 meses.

Durante el segundo año:

- Control médico trimestral
- Fibroscopía y TC a los 24 meses.

Luego del segundo año se realizarán controles médicos semestrales y TC anual.

Cronograma de ejecución

- Días 1 al 5 se comienza con carboplatino (excluyendo sábado y domingo), 3 horas antes de la RT. La dosis día es de 70 mg/m², realizándose sin hidratación previa. En caso de utilizarse cisplatino se hará 20 mg/m²/día.
- Los días 2, 6, 11, 16, 21 de RT (1 vez/sem x 5) se harán 500 mg/m²/semanal de fluoruracilo, dos horas antes de la RT. Antes de comenzar el 5-FU se hará leucovorin 20 mg/m²/día i/v.
- La RT se realizará del día 1 al 25.
- Días 21 al 25 se realiza segunda serie de carboplatino o cisplatino con iguales dosis y técnica, previa realización de hemograma y creatinemia.

Los 10 días en que se realiza QT se hará alimentación parenteral o enteral, o ambas.

A las 3 semanas de finalizada la RT–QT, se revalora el paciente para la CR.

A las 4–6 semanas de finalizada la RT–QT se realiza la CR. De elección se realizará esofagectomía sin toracotomía, con doble abordaje, abdominal y cervical. El primero de ellos para valorar la extensión lesional abdominal de la tumoración esofágica y confección del tubo gástrico. El abordaje cervical para completar la resección de la tumoración y realizar la anastomosis correspondiente.

En caso de apertura pleural, drenaje pleural correspondiente.

En los pacientes en quienes la CR está contraindicada, se continuará inmediatamente luego de la evaluación con RT externa exclusiva durante 12 días más, llegando a una DTU de 6600 cGy. Quince días después de finalizada ésta, se realizará implante endoluminal de iridium 192 (figura 1).

En caso de no realizarse la CR, se completará la RT externa y luego el implante de iridium.

No se realizará cirugía:

- En los casos en que el tumor esté unido a estructuras mediastinales según el informe tomográfico.
- Patología médica que la contraindique.

Causas de exclusión del protocolo

Toxicidad. Se evaluará de acuerdo a escala de toxicidad (ECOG o Miller).

Toxicidad hematológica:

- Leucopenia menor de 2.000 elementos/mm³.
- Leucopenia menor de 3.000 elementos/mm³ y mayor de 2000 elementos/mm³ por más de 15 días.
- Trombocitopenia menor de 50.000 elementos/mm³.
- Trombocitopenia menor de 90.000 elementos/mm³, por más de 15 días.

Toxicidad gastrointestinal:

- Anorexia con 15% o más de pérdida de peso desde el inicio del tratamiento.
- Hematemesis o melena.
- Dolor abdominal severo que no calma con tratamiento sintomático.

Patología intercurrente grave.

Suspensión de la RT mayor de 2 semanas.

Análisis estadístico

Se analizará la toxicidad aguda y tardía, la tasa de respuesta previa a la CR, las complicaciones quirúrgicas, la sobrevida libre de recidiva local y la sobrevida global.

La sobrevida se analizará desde el ingreso al

protocolo hasta la muerte, sin discriminación de la respuesta a la RT–QT.

Causas de detener el protocolo

- Toxicidad de la asociación RT–QT.
- Morbimortalidad de la cirugía, mayor de 30%.
- Nueva terapéutica altamente eficaz.

Resultados esperados

- Disminuir el tamaño tumoral y adherencias perilesionales.
- Aumentar el porcentaje de enfermos con posibilidades de resección.
- Disminuir el porcentaje de complicaciones posoperatorias.
- Mejorar la calidad de sobrevida.
- Mejorar los índices de sobrevida.

Relevancia del proyecto

Llevar a la práctica el encare multidisciplinario de la patología oncológica, evaluando a su vez la QT como sensibilizante de la RT y una cirugía que siendo mejor tolerada, tenga igual un encare radical al ser asociada a otros procedimientos terapéuticos.

Bibliografía

1. Clayton ES. Carcinoma of the esophagus. Surg Gynecol Obstet 1928; 46: 52.
2. Vassallo JA. Cáncer en el Uruguay, 1989. Registro Nacional de Cáncer. Montevideo: Rosgal, 1991.
3. Elias D. Cancers epidermoides de l'oesophage: association chimiotherapie, chirurgie et radiotherapie. Resultats preliminaires sur 50 cas. Bull Cancer 1988; 75: 175–81.
4. Hishikawa Y, Kurisu K, et al. High dose rate intraluminal brachytherapy for esophageal cancer: 10 years experience in Hyogo College of Medicine. Radiother Oncol 1991; 23: 107–14.
5. Roussel A. A propos de 49 cas de survie a 5 ans de cancers de l'oesophage. Bull Cancer 1983; 70: 202–3.
6. Akiyama H, et al. Esophagectomy without thoracotomy. Surg Ann 1981; 12: 109–21.
7. Cukingman RA, et al. Carcinoma of the esophagus. Ann Thorac Surg 1978; 26: 274.
8. Mannell DH. Carcinoma of the esophagus. Curr Probl Surg 1982; 19: 554.
9. Orringer MB: Palliative procedures for esophageal cancer. Surg Clin North Am, 1983; 64(4).
10. Popp MB: Improved survival in squamous esophageal cancer. Arch Surg 1986; 121: 1330.
11. Morstyn G. Improved survival in esophageal cancer in the period 1978–1983. J Clin Oncol 1986; 4: 1062.
12. Piacenza G. Esophagectomía sin toracotomía en el tratamiento del neoplasma de esófago. Cir Uruguay 1987; 57(1): 93–101.
13. Daly JM. Parenteral nutrition in esophageal cancer patients. Ann Surg 1982; 196: 203.
14. Newaishy GA. Results of radical radiotherapy of squamous cell carcinoma of the esophagus. Clin Radiol 1982; 33: 347.
15. Jobsen JJ. Carcinoma of the esophagus: treatment results. Radiother Oncol 1986; 5: 101.

16. **Earlam R, Johnson L.** 101 esophageal cancers: A surgeon uses radiotherapy. *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72: 32–40.
17. **Fleischman EH.** Effective palliation for inoperable esophageal cancer using intensive intracavitary radiation. *J Surg Oncol* 1990; 44(4): 234–7.
18. **Kelsen DP.** Combined modality therapy of esophageal carcinoma. *Cancer* 1981; 48: 31.
19. **Liu G.** Measures for improving therapeutic results of esophageal carcinoma in etage III: Preoperative radiotherapy. *J Surg Oncol* 1986; 32: 248.
20. **Roth JA.** Clinical trials with cisplatin, vindesine and bleomycin: Neoadjuvant chemotherapy for epidermoid carcinoma of the esophagus. In: Levin B (ed): *Gastrointestinal Cancer: Current Approaches to Diagnosis and Treatment*. Texas: University of Texas. 1988.
21. **Shields TGW.** Multimodality approach to treatment of carcinoma of the esophagus: Potentially curative approach. *J Clin Oncol* 1984; 2: 75.
22. **Carey RW.** Preoperative chemotherapy followed by surgery with possible posoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus: Evaluation of the chemotherapy component. *J Clin Oncol*, 1986; 4: 697.
23. **Forastiere AA, Orringer MB et al.** Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: Final Report. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1118–23.
24. **Coia L, Engstrom P, et al.** Nonsurgical management of esophageal cancer: Report of a study of combined radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1783–90.
25. **Kessen D, Minsky B, et al.** Preoperative therapy for esophageal cancer: A randomized comparison of chemotherapy versus radiation therapy. *J Clin Oncol* 1990; 8(8): 1352–61.
26. **Leichman L, Steiger Z.** Combined preoperative chemotherapy and radiation therapy for cancer of the esophagus: The Wayne State University, Southwest Oncology Group. *Semin Oncol* 1984; 11: 178–85.
27. **Douple EB.** Therapeutic potentiation in a mouse mammary and an intracerebral rat brain tumor by combined treatment with cis-dichloroplatinum and radiation. *Hematol Oncol* 1977; 7: 585.
28. **Leipzig B.** Cisplatin potentiation of radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1985; 11: 114.
29. **Campbell WR:** Therapeutic alternative in patients with esophageal cancer. *Am J Surg* 1985; 150: 655.
30. **John MJ.** Radiotherapy alone and chemoradiation for non metastatic esophageal carcinoma. *Cancer* 1989; 63: 2397–403.
31. **Andersen AP:** Irradiation, chemotherapy and surgery in esophageal cancer: A randomized clinical study. *Radiother Oncol* 1984; 2: 179–88.
32. **Gill PG.** Patterns of treatment failure and prognostic factors associated with the treatment of esophageal carcinoma with chemotherapy and radiotherapy either as sole treatment or followed by surgery. *J Clin Oncol* 1992; 10(7): 1037–43.
33. **Seitz HU.** Etiologic and epidemiologic factors of carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165: 183–90.
34. **Seydel HG.** Preoperative radiation and chemotherapy for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. A RTOG study. *Int JROB Phys*, 1988; 14: 33–5.
35. **Tio TL.** Endosonography and computed tomography of esophageal carcinoma: Preoperative classification compared to new (1987) TNM system. *Gastroenterology* 1989; 96: 1478–86.
36. **Schwachofer JM.** Effectiveness in inhibition of recovery of cell survival by cisplatin and carboplatin: influence of treatment sequence. *Int J Radiation Oncology Phys*, 1991; 20: 1235–41.