

CARCINOMA GÁSTRICO TRATAMIENTO ADYUVANTE CON RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA. EXPERIENCIA EN 84 PACIENTES TRATADOS

ARLENYS VANESSA RAMÍREZ DE MEDINA, NELSON URDANETA LAFEE, LAURA AGUIRRE, SARA OTT ITRIAGO, ESTHER ARBONA, ENRIQUE M GUTIÉRREZ, CARLOS SUCRE MÁRQUEZ

UNIDAD DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA GURVE, INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA. SERVICIO DE RADIOTERAPIA LA TRINIDAD, CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD. UNIDAD ONCOLÓGICA MÉDICA ARSUVE, FÍSICA MÉDICA C.A. CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Presentar experiencia con el tratamiento adyuvante a cirugía en el carcinoma gástrico. **MÉTODO:** Revisión retrospectiva de 84 pacientes tratados con gastrectomía, los cuales recibieron tratamiento adyuvante con radio-quimioterapia en el período 2000-2013. La mayoría fueron tratados con RTC3D, 54 pacientes. La dosis empleada usualmente fue 4 500cGy en 5 semanas. El esquema de quimioterapia más usado fue 5FU-leucovorina en 49 pacientes. **RESULTADOS:** El 66,7 % fueron adenocarcinoma y el 25 % carcinoma con células en anillo de sello. Distribución por estadio IIIA, IIIB y IIIC 14 %, 17 % y 21 %, respectivamente. A 5 años la sobrevida global fue 50,5 %, y sobrevida causa específica 54,8 %. Sobrevida global a los 5 años fue de 85,3 %, 64,4 % y 21,1%, para los estadios I, II y III respectivamente, (P=0,010). Sobrevida causa específica a los 5 años fue de 100 %, 69,8 % y 37,5 % en estadios I, II y III respectivamente, (P=0,007). El mayor porcentaje de complicaciones agudas gastrointestinales que se registraron, fueron grado I (42,9 %) y II (22,6 %), y hematológicas I (23,8 %) y II (22,6 %). 8 pacientes no culminaron el tratamiento con RT por intolerancia. La toxicidad crónica registrada fue baja, complicaciones gastrointestinales grado I solo en 3,6 %. **CONCLUSIONES:** El tratamiento adyuvante con radio y quimioterapia representa el estándar después del tratamiento potencialmente curativo con cirugía. Los resultados de la presente serie se comparan con los reportados por otros investigadores.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, estómago, tratamiento, radioterapia, quimioterapia, cirugía, adyuvante, sobrevida.

SUMMARY

OBJECTIVE: The purpose of this work is to report our 13 years' experience with the treatment adjuvant radio chemotherapy after surgery in gastric carcinoma. **METHOD:** A retrospective review of 84 patients with adjuvant radio chemotherapy treatment after gastrectomy was done, in the period 2000-2013. The majority of patients, 54 were treated with 3DCRT technique. The dose employed was 4 500 cGy in 5 weeks. The chemotherapy regimen most frequently employed was 5 FU-leucovorin in 49 patients. **RESULTS:** The majority of patients were adenocarcinoma histology 66,7 %. There were 14 % stage IIIA, 17 % IIIB and 21 % stage IIIC patients, respectively (P=0.010). At 5 years the overall survival was 85, 3 %, 64, 4 % y 21, 1% in stage I, II y III respectively (P=0.010). The cause specific survival was 100 %, 69, 8 % y 37, 5 % in stage I, II and III respectively (P=0.007). The acute grade I gastrointestinal toxicity was 42, 9 % and grade II 22,6 %; and acute grade I hematological toxicity was 23,8 % and grade II 22,6 %. 8 patients did not complete treatment due to intolerance to radio chemotherapy. Chronic toxicity was unusual, gastrointestinal late complications were found only in 3,6 %. **CONCLUSIONS:** The adjuvant radio chemotherapy treatment after gastrectomy represents the therapeutic standard in the gastric carcinoma. The overall survival results observed in the present series of 84 patients compare with the results of other international institutions. **KEY WORDS:** Cancer, stomach, treatment, radiation therapy, chemotherapy, surgery, adjuvant, super life.

Recibido: 18/06/2015 Revisado:22/07/2015

Acceptado para publicación:12/08/2015

Correspondencia: Dra. Arlenys Ramírez. Centro Medico Docente La Trinidad. Av. Intercomunal La Trinidad, El

Hatillo. Unidad Santa Inés, sótano 02. Caracas.

Tel: 0212-942027 0414-1474631.

E-mail: arlenysvanessa08@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico representa un problema importante de salud pública, a nivel mundial es el quinto tumor más frecuente para el año 2012, constituyendo el 6,8 % de todos los cánceres ⁽¹⁾; en Venezuela en el año 2011 se ubicó en el sexto lugar en incidencia con 2 713 nuevos casos en el año y el tercer lugar como causa de muerte por enfermedades malignas con 1 969 muertes ⁽²⁾.

El tratamiento de elección es la cirugía, única modalidad curativa en esta enfermedad neoplásica, la gastrectomía es el procedimiento quirúrgico estándar ⁽³⁾, sin embargo, sus resultados siguen siendo desfavorables, con sobrevida global (SG) a los 10 años de 20 % ⁽⁴⁾.

La radioterapia (RT) en el cáncer gástrico tiene limitaciones importantes debido a la tolerancia del estómago a las radiaciones, lo cual no permite administrar una dosis radical en el orden de 6 000 a 6 500 cGy en 6 a 6 ½ semanas para un tumor epitelial, esta cifra supera la dosis de tolerancia de 4 500 cGy en 5 semanas. Por tanto su mayor aplicación potencial es como adyuvante a la cirugía como tratamiento de la enfermedad subclínica locorregional ⁽³⁾.

El papel de la quimioterapia (QT) ha sido fundamentalmente como tratamiento paliativo. Uno de los agentes más utilizados ha sido el 5-Fluorouracilo; otras drogas incluyen los antibióticos como la mitomicina C y la doxorubicina, posteriormente el cisplatino. Más recientemente, se han incorporado drogas del grupo de los taxanos. En la actualidad se utilizan régimen de QT combinada que incluyen 5FU-Leucovorina, 5FU-cisplatino, doxetaxel-cisplatino-5FU, epirubicina-cisplatino-5FU, irinotecan-5FU- leucovorina entre otros ⁽⁵⁾. El papel potencial más importante de la QT es como adyuvante al tratamiento quirúrgico, como tratamiento único o en combinación con RT.

En vista de los resultados desfavorables de la cirugía como tratamiento único, desde hace varias décadas se han venido utilizando la RT y QT como tratamiento adyuvante de la enfermedad, bien sea como regímenes preoperatorios o posoperatorios con resultados variables ⁽³⁾. Uno de los estudios fundamentales de tratamiento adyuvante del cáncer gástrico ha sido el INT0116 del Intergrupo, en el cual se demostró la superioridad del tratamiento combinado de radio-quimioterapia como adyuvante a la cirugía vs., cirugía sola ⁽⁶⁾. El objetivo de este estudio es evaluar los resultados del tratamiento con RT y QT posoperatoria en los pacientes con carcinoma gástrico sometidos a gastrectomía durante el período comprendido entre los años 2000-2013.

MÉTODO

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de carcinoma gástrico sometidos a gastrectomía tratados con RT y QT posoperatoria en la Unidad de Radioterapia Oncológica GURVE del Instituto Médico la Floresta (IMLF) y en el servicio de Radioterapia La Trinidad del Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT), en el período comprendido entre los años 2000-2013. Inicialmente se revisaron 94 historia clínicas, pero 10 pacientes fueron excluidos del estudio porque no fueron sometidos a cirugía.

La evaluación inicial de los pacientes al ingreso de los servicios de radioterapia incluyó usualmente perfil de laboratorio, tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis con protocolo de RT para los pacientes tratados con RT conformada con planificación 3D (RTC3D).

En cuanto a la técnica de RT utilizada, los pacientes fueron tratados en un acelerador lineal (AL) de 4 MV inicialmente y posteriormente en AL de energía dual empleando fotones de 6 MV

y 18 MV. Al principio se emplearon técnicas convencionales con 2 campos y planificación 2D en 26 (31 %) pacientes, posteriormente RTC3D a partir del año 2004, la cual fue la modalidad más empleada en 54 (64,3 %) pacientes, la radioterapia de intensidad modulada con técnica de ventana deslizante (IMRT) y terapia modulada con arcos (VMAT-RAPIDARC) fue utilizada solo en 4 pacientes. Los detalles de la técnica de tratamiento han sido descritos previamente⁽³⁾, por lo general se administró una dosis de 4 500 cGy con fracciones diarias de 180 cGy (Figura 1).

Al revisar las historias clínicas de RT, se encontró información sobre el esquema de tratamiento de QT en 63 pacientes, en los demás restantes solo se afirma que recibieron QT pero no se especificó el fármaco. El esquema de QT fue administrado concomitante con RT, siendo el régimen más utilizado el de 5FU- leucovorina en 49 (65,0 %) pacientes.

Se realizó un análisis de los datos demográficos,

clínicos y de la terapéutica realizada, presentando los resultados de sobrevida, control local y complicaciones del tratamiento de acuerdo a la RTOG⁽³⁾. El análisis de la sobrevida fue hecho por el método de Kaplan-Meier⁽⁷⁾.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 84 pacientes con carcinoma gástrico sometidos a gastrectomía tratados con RT y QT posoperatoria, entre el período de 2000- 2013. En la distribución por sexo se observó un número igual de mujeres y hombres, 42 casos en cada grupo. La edad promedio fue de 64,5 años, rango de 20 a 86 años.

En cuanto a la histopatología, el reporte de anatomía patológica proveniente de diversas instituciones reportó en la mayoría de los casos (66,7 %) adenocarcinoma, y 25 % carcinoma con células en anillo de sello (Cuadro 1).

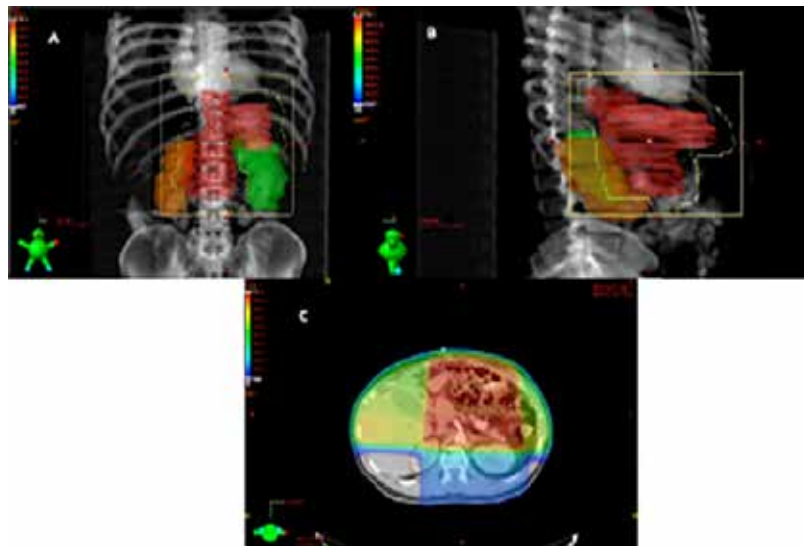


Figura 1. Campos de tratamiento anterior y laterales, empleados con técnica de RTC3D. A y B. Vista de proyección de los haces de radiación, donde puede observarse el área blanco (rojo) y los riñones. C. Distribución de la dosis en el plano axial, obsérvese la cobertura adecuada del área de tratamiento (lecho quirúrgico en tonalidad roja), con disminución significativa de la dosis en los tejidos normales (tonalidades verde y azul).

Cuadro 1. Clasificación histopatológica

Tipo histológico	N	%
Adenocarcinoma	56	66,7
Células en anillo de sello	21	25,0
Intestinal	3	3,6
Otros	4	4,8
Total	84	100,0

Para la clasificación por estadios se siguió el sistema del *American Joint Committee on Cancer*, séptima edición año 2010 (AJCC) ⁽⁸⁾. El mayor porcentaje de los casos se encontraban en estadios avanzados, 14 %, 17 % y 21 % en estadios IIIA, IIIB y IIIC respectivamente, tal como se muestra en el Cuadro 2. En cuanto a la localización de la lesión, se ubicó con mayor frecuencia a nivel del antro (19 %), seguido del cuerpo (13 %), curvatura mayor y menor (10,7 % cada una).

Para el seguimiento, se utilizaron los datos de la historia clínica de RT, y de oncología médica (ARSUVE), o se contactaron los médicos

referentes, de no existir información se contactó a los pacientes por vía telefónica. El promedio de seguimiento fue de 36,7 meses con una mediana de 21,5 meses, rango de 1,1 -160,9 meses.

De los 84 pacientes en estudio, se contabilizaron hasta la fecha 29 (34,52 %) pacientes vivos sin enfermedad (VSE), 25 (29,76 %) fallecieron a causa de la enfermedad (MCE), 3 (3,57 %) pacientes se encuentran vivos con enfermedad (VCE), 5 (5,95 %) murieron por otras causas y 22 (26,19 %) se encuentran perdidos de control (se considera perdido de control a un paciente, cuyo seguimiento es menor a un año sin haber muerto).

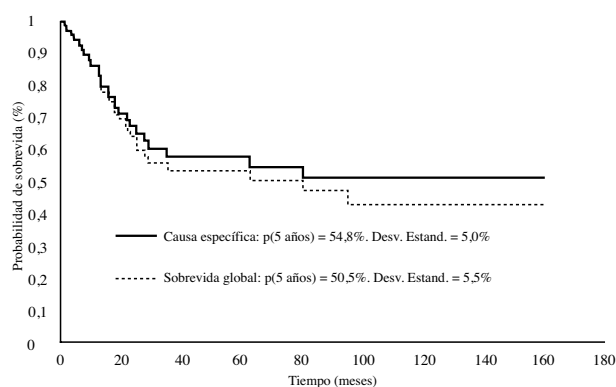
La SG a los 5 años fue 50,5 %, y la sobrevida causa específica (SCE) 54,8 % (Figura 2)

La sobrevida en estos pacientes, pareciera estar determinada por el estadio de la enfermedad, encontrando una SG a los 5 años de 21,1 %, 64,4 % y 85,3 % para los estadios I, II y III respectivamente, diferencia estadísticamente significativa ($P=0,010$). De igual manera la SCE a los 5 años fue de 100 %, 69,8 % y 37,5 % para los estadios I, II y III respectivamente, con una diferencia estadísticamente significativa ($P=0,007$) como se aprecia en las Figura 3 y 4.

Cuadro 2. Clasificación por estadios

Estadio	N	%
IA	2	2,4
IB	7	8,3
IIA	6	7,1
IIIB	19	22,6
IIIA	12	14,3
IIIB	15	17,9
IIIC	18	21,4
IV	1	1,2
NE	4	4,8
TOTAL	84	100,0

NE: no se especifica

**Figura 2.** Sobrevida de pacientes con Ca gástrico tratados con Cx-RT-qT en GURVE 2000-2013.

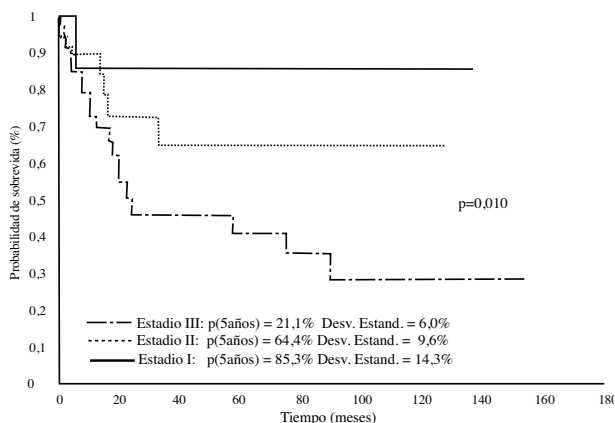


Figura 3. Supervivencia global clasificado por estadios de pacientes con Ca gástrico tratados con Cx-QT-RT en GURVE 2000-2013.

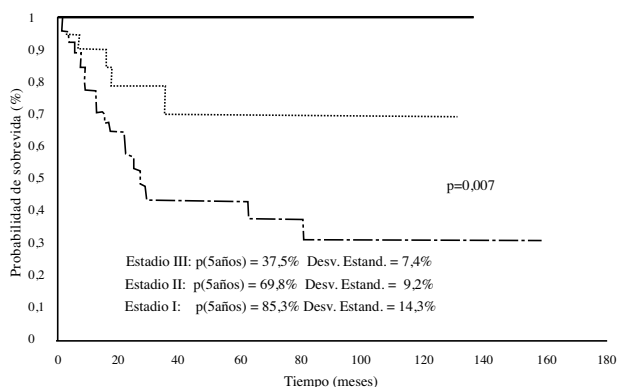


Figura 4. Supervivencia causa específica clasificado por estadios de pacientes con Ca gástrico tratados con Cx-QT-RT en GURVE 2000-2013.

Es importante notar que el número de personas diagnosticadas como estadio I fueron tan solo 9, en comparación con el estadio II y III, que representan el mayor número de pacientes. Asimismo, es relevante destacar que tres personas

han sobrevivido por más de 10 años, a pesar de haber sido clasificados como estadios III.

En relación al control local, no se encontró suficiente información en la historia clínica de RT, algunos pacientes fueron controlados en otras instituciones después de finalizar la RT y no se pudo determinar con precisión el patrón de recaída de la enfermedad, locorregional o a distancia. Usualmente la MCE ocurrió en un tiempo muy corto posterior a culminar la RT (<24 meses). Solo se pudo obtener un registro de 2 pacientes con reactivación local y 4 pacientes con enfermedad a distancia (hígado, pulmón, intestinos).

COMPLICACIONES

Durante la RT, los efectos secundarios más frecuente fueron náuseas y vómitos, seguido de diarreas (Cuadro 3). El mayor porcentaje de complicaciones agudas gastrointestinales que se registraron, fueron grado I (42,9 %) y II (22,6 %), y hematológicas I (23,8 %) y II (22,6 %), 25 % de los pacientes no presentaron complicaciones. 8 pacientes no culminaron el tratamiento con RT debido a intolerancia caracterizada por descompensación por evacuaciones diarreicas abundantes, hiporexia, astenia, dolor abdominal, trombocitopenia que en algunos casos requirieron hospitalización. Por otra parte, 31 pacientes también se suspendieron por un período comprendido entre 1 a 31 días durante el tratamiento de RT por intolerancia a la

Cuadro 3. Efectos secundarios agudos de la RT.

Complicaciones	N	%
Diarreas	22	68
Náuseas y vómitos	43	45
Dolor abdominal.	21	69
Leucopenia	35	53
Trombocitopenia	7	85

misma, pero a diferencia de los 8 pacientes antes mencionados, pudieron culminar el tratamiento hasta alcanzar la dosis prescrita (4 500cGy).

Con respecto a las complicaciones crónicas, 41 % de los pacientes no presentaron ningún tipo de complicaciones gastrointestinales y solo el

3,6 % grado I. En cuanto a las hematológicas, el 15,7 % de los pacientes no han presentado problemas de esta índole, sin embargo, no se encontró el registro del 51,8 % de los pacientes (Cuadro 4).

Cuadro 4. Clasificación de complicaciones agudas y crónicas según la RTOG.

GRADO	AGUDAS				CRÓNICAS			
	Gastro-intestinales		Hematológicas		Gastro-intestinales		Hematológicas	
	Nº	%	N	%	Nº	%	N	%
0	21	25,0	24	28,6	34	41,0	13	15,7
I	36	42,9	20	23,8	3	3,6	4	4,8
II	19	22,6	19	22,6	1	1,2	3	3,6
III	2	2,4	2	2,4	0	0,0	0	0,0
IV	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
NE	6	7,1	19	22,6	25	30,1	43	51,8

NE= no especificadas

DISCUSIÓN

Aunque la cirugía sigue siendo el único tratamiento curativo del cáncer gástrico, es imprescindible mejorar las cifras de sobrevida. En la planificación del tratamiento adyuvante, al estudiar las áreas de recaídas, después del tratamiento quirúrgico, Gunderson y col., ⁽⁹⁾ encontraron 53,7 % de recaídas locales y/o metástasis en ganglios regionales como único sitio de reactivación de la enfermedad después de la cirugía, y metástasis a distancia como único patrón de recidiva en 25,6 %. Asimismo, Landry y col. ⁽¹⁰⁾ reportaron 38 % de recidivas localregional en pacientes sometidos a cirugía curativa.

Los estudios iniciales con RT y QT adyuvante posterior a gastrectomía, reportaron resultados variables no siendo concluyentes ⁽¹¹⁻¹⁶⁾.

En el año 2001 se publica el estudio INT0116 del Intergrupo ⁽⁶⁾ sobre tratamiento adyuvante del cáncer gástrico, en el cual se evaluaron 556 pacientes con adenocarcinoma del estómago y de la unión gastro-esofágica, estadios IB, II, IIIA, IIIB y IVM0 tratados con cirugía, divididos al azar para recibir RT y QT vs., cirugía sola. La dosis de RT empleada fue 4 500 cGy con fracciones de 180 cGy, 5 veces por semana, y la QT consistió en 5-FU 425 mg/m² de superficie corporal por día, más 20 mg/m² por día de leucovorina por 5 días, el día 1 y posteriormente el día 28 en conjunto con la RT. Posterior a culminar el tratamiento radiante se esperó un lapso de un mes para administrar 2 ciclos adicionales de 5-FU y leucovorina con un mes de intervalo. Se encontró una diferencia significativa en la sobrevida media global, la cual fue de 36 meses en los pacientes sometidos a QT y RT vs., 27

meses en los tratados con cirugía solamente ($P=0,005$). Siendo la sobrevida media libre de recaída de 30 meses en el grupo tratado con QT y RT y 19 meses en los sometidos a cirugía solamente. La sobrevida a los 3 años libre de recaída fue 48 % en el grupo tratado con QT y RT y 31 % en los tratados con cirugía, siendo la SG de 3 años 50 % vs. 41 %. Se reportaron 64 % de recaídas en los pacientes tratados con cirugía y 43 % en los sometidos a QT y RT. Las recidivas locales ocurrieron en 29 % de los pacientes en el grupo de cirugía solamente y 19 % en los sometidos a QT y RT adyuvante.

El estudio INT0116 ha originado controversias en cuanto a la extensión de la disección ganglionar, dado que en 10 % de los pacientes se realizó una disección D2, en 36 %, una disección D1 y en 54 % una disección D0, es decir, no todos los ganglios N1 fueron removidos, por tanto la validez de este estudio ha sido cuestionada ^(17,18). Sin embargo, en pacientes sometidos a cirugía radical con disección ganglionar D2 se ha ensayado el tratamiento adyuvante con RT y QT, observándose mejores resultados en los pacientes tratados con radioterapia y quimioterapia a base de 5FU-leucovorina después de la cirugía comparado con un grupo sometido a tratamiento quirúrgico solamente ^(19,20).

Recientemente se presentaron los resultados actualizados del estudio INT0116, con un seguimiento medio superior a 10 años, confirmándose la superioridad del tratamiento adyuvante con RT y QT posoperatoria, con mejoría en la SG y sobrevida libre de recaída ⁽²¹⁾.

En un meta-análisis reciente, donde se evaluaron 13 estudios aleatorios en pacientes con cáncer gástrico resecable, se encontró una mejoría de aproximadamente 20 % en la SG y libre de recaída (SLR) en los pacientes tratados con RT adyuvante. En 5 estudios donde se comparó la RT y QT vs. QT adyuvante, se observaron resultados similares en SG y SLR ⁽²²⁾. Los resultados del presente trabajo en 84 pacientes tratados con

QT y RT adyuvante demuestran una SG a los 5 años de 50,5 % y SCE 54,8 %, cifras que son comparables con los resultados del estudio INT0116 del Intergrupo ⁽⁶⁾, sin embargo, debemos indicar que los resultados antes señalados provienen de un estudio retrospectivo donde no fue posible obtener un seguimiento completo de todos los pacientes. Los datos en cuanto a los patrones de recaída serán objeto de un próximo trabajo donde se revisaran con más detalle esta experiencia.

Recientemente se han ensayado esquemas de quimioterapia a base de epirubicina, cisplatino y 5FU, en conjunto con RTC3D, dosis 4 500 cGy en 5 semanas como tratamiento adyuvante, reportándose una SG de 3 años de 61,6 %, estos investigadores han planificado comparar este régimen con el utilizado en el estudio INT0116 ⁽²³⁾.

Las complicaciones agudas observadas en esta serie fueron en su mayoría grado I-II, sin embargo, 8 (9,5 %) pacientes no culminaron el tratamiento con RT debido a complicaciones gastrointestinales y hematológicas. Las complicaciones crónicas encontradas fueron grado I y II. La toxicidad encontrada en esta serie concuerda con los datos reportados por otros investigadores ^(21,23).

REFERENCIAS

1. World cancer research fund international. Disponible en: URL: http://www.wcrf.org/cancer_statistics/data_specific_cancers/stomach_cancer_statistics.php.
2. Capote L. Estadísticas de Cáncer en Venezuela. Disponible en: URL: www.oncologia.org.ve.
3. Villegas MG, Barboza D, Urdaneta A I. Cáncer gástrico. En: Urdaneta N, Vera A, Peschel RE, Wilson LD, editores. Radioterapia Oncológica enfoque multidisciplinario. 2ª edición. Caracas: Editorial Disinlimed; 2009.p.753.
4. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of US gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer

- staging, proximal disease, and the “different disease” hypothesis. *Cancer*. 2000;88(4):921-932.
5. Pisters WT, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. En: De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editores. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 8ª edición. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.p.1043.
 6. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemo-radiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastro-esophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725-730.
 7. Matthews DE, Farewell VT. Kaplan-Meier or “Actuarial” Survival Curves. Using and Understanding Medical Statistics. 4ª edición. Suiza: S Karger AG; 2007.
 8. Edge SBB, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7ª edición. Nueva York: Springer; 2010.
 9. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: Areas of failure in a reoperation series (second or symptomatic look) clinic pathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1982;8(1):1-11.
 10. Landry J, Tepper JE, Wood WC, Moulton EO, Koerner F, Sullinger J. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19(6):1357-1362.
 11. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British stomach cancer group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: Five year follow-up. *Lancet*. 1994;343(8909):1309-1312.
 12. Moertel CG, Childs DS, O’Fallon JR, Holbrook MA, Schutt AJ, Reitemeier RJ. Combined 5-FU and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol*. 1984;2(11):1249-1254.
 13. Dent DM, Werner ID, Novis B, Cheverton P, Brice P. Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. *Cancer*. 1979;44(2):385-391.
 14. Bleiberg H, Goffin JC, Dalesio O, Buyse M, Pector JC, Gignoux M, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in resectable gastric cancer. A randomized trial of the gastrointestinal tract of the gastro-intestinal tract cancer cooperative group of the EORTC. *Eur J Surg Oncol*. 1999;15(6):535-543.
 15. Henning GT, Schild SE, Stafford SL, Donohue JH, Burch PA, Haddock MG, et al. Results of irradiation or chemo-radiation following resection of gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(3):589-598.
 16. Baeza MR, Giannini TO, Rivera SR, González P, González J, Vergara E, et al. Adjuvant radio-chemotherapy in the treatment of completely resected locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(3):645-650.
 17. Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, Fitzsimmons T, Southwest Oncology Group, the Gastric Intergroup. Surgical treatment variation in a prospective randomized trial of chemo-radiotherapy in gastric cancer: The effect of under treatment. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(3):278-286.
 18. Jansen EP, Boot H, Verheij M. Optimal locoregional treatment in gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(20):4509-4517.
 19. Park SH, Kim DY, Heo JS, Lim DH, Park CK, Lee KW, et al. Postoperative chemo-radiotherapy for gastric cancer. *Ann Oncol*. 2003;14(9):1373-1377.
 20. Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemo-radiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(5):1279-1285.
 21. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: A phase III trial of adjuvant radio-chemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2327-2333.
 22. Ohri N, Garg MK, Aparo S, Kaubisch A, Tome W, Kennedy TJ, et al. Who benefits from adjuvant radiation therapy for gastric cancer? A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(2):330-335.
 23. Leong T, Joon DL, Willis D, Jayamoham J, Spry N, Harvey J, et al. Adjuvant chemo-radiation for gastric cancer using epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil before and after three-dimensional conformal radiotherapy with concurrent infusion 5-fluorouracil: A multicenter study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(3):690-695.