

Radio-quimioterapia postoperatoria en cáncer gástrico localmente avanzado

Marcelo Garrido¹, Marisa Bustos², Eric Orellana¹, Jorge Madrid¹, Héctor Galindo¹, César Sánchez¹, Fernando Pimentel³, Sergio Guzmán³, Luis Ibáñez³, Jean Michel Butte³, Manuel Álvarez¹, Pelayo Besa².

Postoperative radio-chemotherapy in locally advanced gastric cancer

Background: Overall 5 years survival for surgically excised gastric cancer is 30%. Adjuvant treatment may improve the surgical results. **Aim:** To assess treatment results and toxicity in patients with surgically excised gastric cancer, treated with adjuvant radiotherapy and concomitant continuous 5-Fluorouracil (5-FU). **Material and Methods:** Forty one patients aged 32 to 73 years (29 males) with stage II-IVA gastric cancer, subjected to a total or subtotal gastrectomy and D2 nodal dissection between 1997 to 2006, were studied. They received adjuvant radiotherapy to the gastric bed and draining lymphatic nodes in a total dose of 50.4 Gy in 28 fractions and chemotherapy with continuous infusion 5-FU, 200 mg/m²/day. Results were compared to historical controls matched according to demographic parameters and tumor characteristics. **Results:** Eighteen patients were in stage II, 10 in stage IIIA, nine in stage IIIB and four in stage IVA. Twelve patients had an N0 nodal status, 15 were N1, nine were N2 and five were N3. After a mean follow up of 32 months, 26 patients (63%) were alive. Five year overall survival was 49.6% for surgery plus radiochemotherapy compared to 30.7% for the historical group subjected only to surgery ($p=0.002$). Radiotherapy was associated with grade 1-2 toxicity and treatment was completed without interruptions in all patients. Chemotherapy was delayed temporarily in 3 patients. **Conclusions:** Adjuvant radio-chemotherapy improved overall survival in gastric cancer, compared to historical controls subjected only to surgical treatment (Rev Méd Chile 2008; 136: 844-50).

(Key words: Chemotherapy, adjuvant; Radiotherapy, adjuvant; Stomach neoplasms)

Recibido el 3 de abril, 2007. Aceptado el 24 de septiembre, 2007.

¹Departamento de Hematología-Oncología, Oncología Médica. ²Departamento de Radiología, Servicio Radioterapia. ³Departamento de Cirugía Digestiva, Programa de Cáncer, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile.

El cáncer gástrico (CG) es el segundo tumor maligno más frecuente a nivel mundial, siendo una de las principales causas de muerte por

cáncer¹. En Chile representa la primera causa de mortalidad por neoplasia maligna². Es un tumor agresivo, presentándose en 65% de los casos en forma avanzada (T3 o T4) y en 85% con ganglios comprometidos. La sobrevida global (SG) a 5 años de los pacientes con enfermedad reseca es de 30% y en enfermedad avanzada, la sobrevida mediana sin tratamiento es de 5,4 meses³.

Correspondencia a: Dr. Pelayo Besa de C. Departamento de Radiología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Diagonal Paraguay 319, Santiago, Chile. Fono: 56-2-3546919. Fax: 56-2-2472327. E mail: pbesa@med.puc.cl

La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo y su objetivo es lograr resecciones sin márgenes positivos o R0, pero ésta se logra en general sólo en 40% de los casos. En nuestro centro, el análisis de 375 pacientes operados mostró que se alcanzaban resecciones curativas (R0) en 72% de los casos⁴.

Existe debate si disecciones ganglionares extensas o D2 mejoran la sobrevida al compararlas a disecciones menores (D0 y D1). Estudios retrospectivos y aleatorios asiáticos sugieren que la disección D2 prolonga la sobrevida al compararlos a disecciones más limitadas⁵⁻⁸. Los estudios asiáticos se realizaron en países con alta prevalencia de cáncer gástrico, donde cada cirujano operaba un número elevado de pacientes y la disección ganglionar D2 es considerada estándar. En cambio, 2 estudios fase III occidentales, demuestran que la disección D2 no mejora la sobrevida y se asocia a mayor morbilidad y mortalidad quirúrgica^{9,10}.

En la búsqueda de opciones para reducir el riesgo de recaída y muerte posterior a la resección quirúrgica, se ha evaluado la quimioterapia adyuvante en 5 metaanálisis¹¹⁻¹⁵, concluyendo que existe evidencia insuficiente para recomendarla.

Otra alternativa es la radioterapia (RDT) que puede administrarse en el intraoperatorio o en el postoperatorio, pero los estudios aleatorios que la han evaluado, usando entre 45 y 55,5 Gy, no mostraron diferencias significativas sobre la resección sola^{16,17}.

La radioquimioterapia (RDT/QMT) administrada en el postoperatorio se ha usado desde varias décadas¹⁸. Estudios retrospectivos usando 5-Fluorouracilo (5-FU) y RDT entre 50,4 y 55 Gy mostraron beneficio en la sobrevida y en el control locorregional, con SG a 5 años de 36%^{19,20}. En nuestro país, un estudio usando RDT abdominal total asociada a 5-FU en 52 pacientes logró una SG a 5 años de 50%²¹. En 2001 se publicó el estudio fase III SWOG 9008/INT 0116 que usó 5-FU/leucovorina y RDT en 281 pacientes y los comparó con observación en 275 pacientes con beneficio del tratamiento postoperatorio en sobrevida libre de enfermedad (SLE) (mediana de 30 meses versus 19 meses) y SG (mediana de 35 meses versus 28 meses). Los inconvenientes de este estudio fueron: la alta toxicidad, grado 3 de 41% y grado 4 de 32%; que 54% tenía disección menor a D1 y que menos de 10% tenía disección D2²².

Nuestro objetivo fue evaluar la SG y toxicidad, en pacientes con CG de un único centro con

resecciones R0, usando radioquimioterapia (RDT/QMT) postoperatoria con 5-FU durante 5,5 semanas.

PACIENTES Y MÉTODO

Se analizaron pacientes con adenocarcinoma gástrico o gastroesofágico confirmado histológicamente, con resecciones R0, mayores de 18 años, en estadios patológicos II a IVA del AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), capacidad funcional 0-2 de la SWOG (*Southwest Oncology Group*), con función renal, medular, hepática, cardíaca y pulmonar normal, con estado nutricional normal; tratados en los Departamentos de Cirugía Digestiva, Hemato-Oncología y Radiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, entre enero de 1997 y abril de 2006. Se excluyeron a pacientes con otro cáncer en curso, salvo cáncer de piel no melanoma o carcinoma *in situ* de cérvix, con quimioterapia o radioterapia previa y aquellos pacientes que no desearan expresamente someterse a este tratamiento o que tuvieran contraindicaciones del punto de vista psiquiátrico. El estudio se hizo en forma prospectiva, abierta y no aleatoria, ya que no había evidencia definida de la terapia adyuvante con radioquimioterapia. Los pacientes eran informados de los posibles riesgos y beneficios, aceptaban la terapia y firmaban su consentimiento.

Como control se usó a pacientes con adenocarcinoma gástrico o gastroesofágicos confirmado histológicamente, mayores de 18 años, en estadios patológicos II a IVA de la AJCC tratados en el Departamento de Cirugía Digestiva de la institución entre 1997 y 2006.

El procedimiento quirúrgico consistió en una gastrectomía total (GTT) en pacientes con tumores del tercio superior y medio, con gastrectomía subtotal (GST) en tumores del tercio inferior. La gastrectomía incluía omentectomía y en tumores del tercio superior esplenectomía. La disección ganglionar fue una linfadenectomía D2. Resección R0 se consideró cuando no había evidencia macroscópica ni microscópica de tumor posterior a la cirugía.

Luego de la intervención quirúrgica, los pacientes fueron derivados por el cirujano para tratamiento postoperatorio y en un plazo de 4 a 6 semanas se inició el tratamiento de RDT/QMT consistente en RDT con rayos X, 18 ó 20 Mv en campos ántero-posterior y pósterio-anterior al lecho gástrico y áreas de drenaje linfático, la dosis

administrada fue de 50,4 Gy en 28 fracciones, 5 días a la semana por 5,5 semanas, con protección de la médula espinal luego de 39,6 Gy usando campos laterales. La dosis fue prescrita al isocentro (Figura 1). En forma concomitante se administró 5-FU 200 mg/m² día en infusión continua por catéter transitorio subclavio por 5,5 semanas.

El seguimiento se realizó semanalmente con historia clínica, examen físico, hemograma, perfil bioquímico u otro examen, según fuera pertinente. Posteriormente, los controles se realizaron cada 3 meses por 2 años, cada 6 meses por 3 años y luego anualmente. Tomografía axial computada de tórax, abdomen y pelvis se realizó cada 6 meses por 2 años y luego en forma anual.

Para evaluar la toxicidad se usó los criterios comunes de toxicidad de la SWOG y se registraron en cada control durante el seguimiento.

En el análisis estadístico se usó test de χ^2 para comparar las variables, el método de Kaplan-Meier para calcular la sobrevida y las comparaciones de sobrevida con *log rank test*.

RESULTADOS

Entre el 1 de enero de 1997 y 30 de abril de 2006 se registraron 41 pacientes para tratamiento con RDT/QMT. El promedio de edad fue 56 años, con un rango de 32 a 73 años, 29 pacientes de sexo masculino y 12 de sexo femenino. Treinta y tres

fueron sometidos a GTT y 8 a GST, se resecaron un promedio de 31,5 ganglios, de ellos 6,6 estaban comprometidos por tumor. Hubo 18 pacientes en estadio II, 19 pacientes en estadio III y 4 pacientes en estadio IVA, de ellos 12 eran N0, 15 N1, 9 N2 y 5 N3. Todos tuvieron adenocarcinoma en distinto grado de diferenciación histológica: G1 2 casos, G2 8 casos, G3 31 casos y 11 pacientes algún componente de células en anillo de sello. El 92% tuvo resección R0 y el 100% disección ganglionar D2.

La comparación se realizó con 343 pacientes sometidos a cirugía entre los años 1997 y 2006 con etapas I a IVA. El promedio de edad fue 62,3 años, con rango entre 21 y 93 años. Se realizó GTT en 216 casos y GST en 127. El promedio total de ganglios resecados fue 26,2; de ellos, un promedio de 8,79 tenían compromiso tumoral. Fueron diagnosticados en estadio II 98, III 184 y IVA 70 casos. El 88% tuvo resección R0 y 100% disección ganglionar D2 (Tabla 1).

La mediana de seguimiento fue 32 meses, con rango entre 3 y 111 meses; al final del seguimiento hubo 26 pacientes vivos (63%). La SG a 5 años fue de 49,6% en el grupo de RDT/QMT postoperatoria y 30,7% en el grupo sometido a cirugía sin tratamiento posterior ($p=0,002$) (Figura 2). La SG según etapa en el grupo sin tratamiento adyuvante fue: en estadio II 55,1%, estadio III 25,4% y estadio IVA 10,3%. En el grupo sometido a RDT/QMT postoperatoria fue: 65,8% en estadio II, 44% en estadio III y 25% en estadio IVA (Tabla 2).

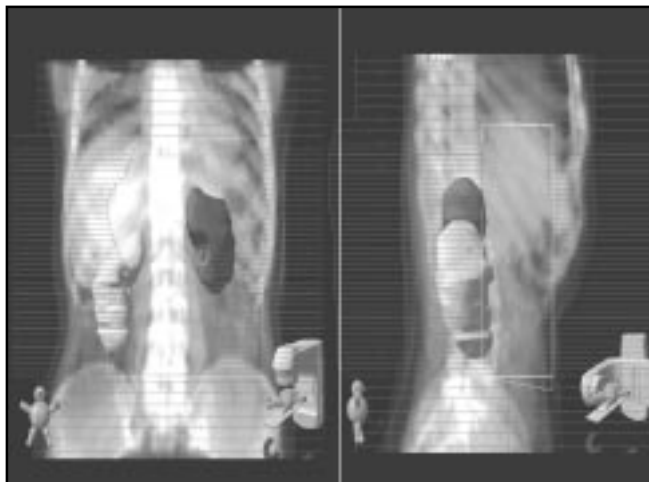


Figura 1. Campos de RDT aplicados a pacientes con cáncer gástrico resecado sometidos a tratamiento postoperatorio con RDT/QMT.

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con cáncer gástrico sometidos a cirugía (control histórico) y tratamiento postoperatorio con RDT/QMT

Características	Tratamientos		P
	Cirugía	Cirugía + RDT/QMT	
Número pacientes	343	41	
Edad promedio (DE)	62,3 (12,7)	56,1 (10)	<0,001
Pacientes con GT	216	33	0,382
Promedio de ganglios resecaos (DE)	26,2 (13,3)	31,5 (20,5)	0,073
Promedio de ganglios positivos (DE)	8,79 (9,9)	6,6 (8,4)	0,09
Pacientes con ganglios negativos (%)	64 (18,6)	12 (29,2)	0,043
Etapa patológica (II/III/IVA)	89/184/70	18/19/4	0,077
Pacientes con disección R0 (%)	302 (88)	38 (92)	NS
Pacientes con disección D2 (%)	343 (100)	41 (100)	NS

DE: Desviación estándar.

NS: No significativo.

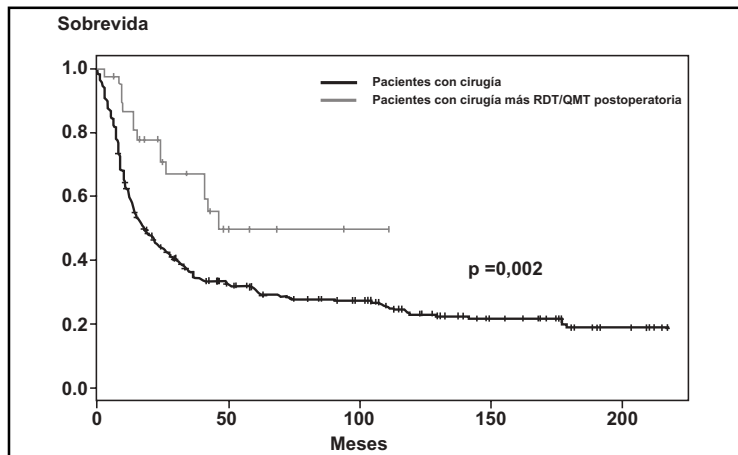


Figura 2. Supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico operado sometido a RDT/QMT postoperatoria, comparado con control histórico sólo con cirugía.

La SG según la existencia o no de compromiso ganglionar fue diferente, tanto para el grupo sometido a cirugía como el que recibió RDT/QMT postoperatoria, siendo más prolongada en el grupo que recibió tratamiento adyuvante (Tabla 3); la evaluación de las curvas de supervivencia en estos subgrupos permitió demostrar diferencias estadísticamente significativas sólo en los pacientes con compromiso ganglionar tumoral, en que la SG a 5 años era 11,4% mejor para el grupo de RDT/QMT ($p = 0,01$) (Figura 3).

El tratamiento fue bien tolerado y la radioterapia se completó en todos los pacientes sin

interrupción; la quimioterapia se retrasó temporalmente en 3 pacientes debido a mucositis en 2 casos e infección de catéter en 1 de ellos. No hubo toxicidad en 11 pacientes (26,83%). Toxicidad grado 1 se presentó en 19 pacientes (46,34%), grado 2 en 8 pacientes (19,51%) y grado 3 en 3 pacientes (7,32%). La toxicidad grado 1 y 2 se observó en 66% de los casos, siendo la más frecuente gastrointestinal, la toxicidad grado 3 se presentó en 7,32% por mucositis e infección del catéter y no hubo toxicidad hematológica grado 3 ó 4.

Tabla 2. Sobrevida global a 5 años por etapas según el tipo de tratamiento (con o sin RDT/QMT postoperatoria), en pacientes con adenocarcinoma gástrico

Etapa	Sobrevida global a 5 años	
	Cirugía	Cirugía + RDT/QMT
II	55,1	65,8
III	25,4	44
IV	10,3	25
Sobrevida total	30,7	49,6

Tabla 3. Sobrevida global a 5 años según compromiso ganglionar y tipo de tratamiento (con o sin RDT/QMT postoperatoria), en pacientes con cáncer gástrico

Ganglios	Sobrevida global a 5 años	
	Cirugía	Cirugía + RDT/QMT
Positivos	25,2	36,6
Negativos	54,6	77,1
P	0,006	0,06

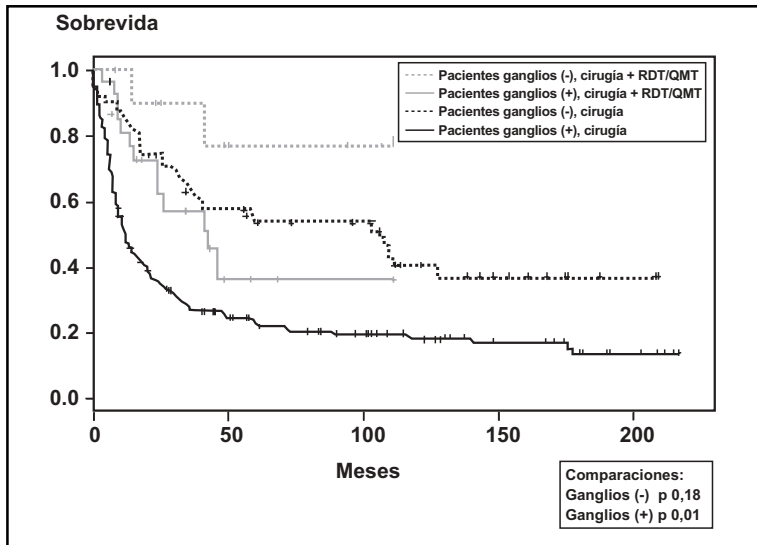


Figura 3. Sobrevida global según compromiso ganglionar en cáncer gástrico sometido a RDT/ QMT postoperatoria, comparado con control histórico sólo con cirugía.

DISCUSIÓN

La alta frecuencia de recaída local y regional en CG reseca, plantea la necesidad de una terapia locorregional adyuvante para intentar mejorar la SG y SLE. Varios esquemas de RDT/QMT adminis-

trada en el postoperatorio se han usado desde hace varias décadas¹⁸. Los primeros estudios retrospectivos usando 5-FU y RDT entre 50,4 y 55 Gy, mostraron beneficio en la sobrevida y en el control locorregional, con SG a 5 años de 36%^{19,20}, otra cohorte de nuestro país, que usó

RDT abdominal total asociada a 5-FU en 52 pacientes, logró una SG a 5 años de 50%²¹.

En 2001, a raíz de la publicación del estudio fase III SWOG 9008/INT 0116, se consideró la RDT/QMT postoperatoria como una medida estándar, ya que la rama de tratamiento postoperatorio con RDT/QMT demostró beneficio en SLE y SG (mediana de 35 meses versus 28 meses)²²; sin embargo, el estudio tuvo algunos inconvenientes como la alta toxicidad, que fue grado 3 en 41% de los pacientes y grado 4 en 32%, además 54% de las resecciones ganglionares tenían disección menor a D1 y no se logró evitar las metástasis sistémicas.

En la búsqueda de un esquema de tratamiento menos tóxico, económico y aplicable en Chile, evaluamos nuestros resultados con el uso de RDT/QMT concurrente con 5-FU en infusión continua como radiosensibilizante en el postoperatorio de pacientes con CG localmente avanzado. Los resultados de este estudio demostraron una mejor SG a 5 años con RDT/QMT postoperatoria, comparada con controles históricos de cirugía sola en el mismo centro.

Actualmente existe debate si disecciones ganglionares extensas o D2 mejoran la sobrevida al compararla a disecciones menores (D0 y D1), ya que 2 estudios fase III demuestran que la disección D2 no mejora la sobrevida y se asocia a mayor morbilidad y mortalidad quirúrgica^{9,10}, pero estos estudios han sido cuestionados porque los centros tenían un bajo porcentaje de egresos por CG y el número de pacientes con CG operados por cirujano era bajo. Estudios realizados en centros quirúrgicos de países con alta prevalencia de CG y con un elevado número de gastrectomías por cirujano, sugieren que la disección D2 prolonga la sobrevida al compararlos a disecciones más limitadas^{5,6}. Estudios aleatorios realizados por estos grupos demuestran que la disección D2, e incluso D3, mejoran la sobrevida al compararla a una disección D1^{7,8}. Nuestro estudio tiene la ventaja de que se incluyeron sólo pacientes con disección ganglionar D2 y resecaos con intención curativa.

La comparación con un control histórico implica un sesgo ineludible, pero en este estudio se cotejó con pacientes de un solo centro, con características demográficas similares, operados por el mismo equipo quirúrgico y con la disección considerada estándar en los países de alta prevalencia; por lo que creemos que la variable de la técnica quirúrgica no debería influir en los resultados.

La SG a 5 años fue mejor en el grupo que recibió RDT/QMT postoperatoria al compararla al control histórico (49,6% versus 30,7%), estos resultados son muy similares a lo estimado en el estudio aleatorio de Mc Donald²² y también al reportado en la cohorte de otro centro chileno²¹.

En el análisis de subgrupos por etapas se observó mejor SG a 5 años en etapas II, III y IVA con el uso de RDT/QMT postoperatoria, diferencia que se va acrecentando mientras más avanzada es la enfermedad. Al analizar los pacientes según el número de ganglios con metástasis de CG, se demostró diferencias estadísticamente significativas en la SG en los pacientes con ganglios con metástasis; estos resultados son similares al análisis retrospectivo de 12.345 pacientes tratados con RDT del registro norteamericano SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) dado a conocer este año en el simposio de tumores gastrointestinales de la *American Society of Clinical Oncology*.

La toxicidad de la RDT/QMT fue baja; ningún paciente abandonó el tratamiento por toxicidad, a diferencia de 17% reportado en el estudio de Mc Donald. En nuestro estudio sólo 14,6% de los pacientes tuvo toxicidad gastrointestinal grado 2 y no hubo toxicidad mayor (grado 3/4), en cambio ésta se observó en 54% de los pacientes del estudio aleatorio¹⁹.

La toxicidad a largo plazo no se ha evaluado aún en este estudio debido al corto seguimiento, pero el uso de técnicas de RDT más precisas, acotadas al lecho operatorio y áreas de drenaje linfático deberían reducir la toxicidad a largo plazo, además de reducir la toxicidad aguda. El uso de otras drogas radiosensibilizantes como irinotecan, paclitaxel y la incorporación de técnicas conformales y de intensidad modulada requieren más estudios para evaluar su impacto en la SG y SLE en CG²³.

En conclusión, nuestros resultados muestran que la RDT/QMT postoperatoria mejora la sobrevida al compararla con la cirugía sola en pacientes de un único centro con disección D2, particularmente en aquellos con ganglios comprometidos. La baja toxicidad del tratamiento y los resultados positivos hacen que esta modalidad de RDT/QMT sea una interesante rama a ser evaluada en un estudio fase III, ya sea con cirugía sola o con el protocolo usado en el estudio SWOG 9008/INT 0116.

REFERENCIAS

1. PARKIN DM, BRAY F, FERLAY J, PISANI P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
2. MEDINA E, KAEMPFER AM. Mortalidad por cáncer en Chile: consideraciones epidemiológicas. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 1195-202.
3. DICKEN BJ, BIGAM DL, CASS C, MACKEY JR, JOY AA, HAMILTON SM. Gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2005; 241: 27-39.
4. LLANOS O, GUZMÁN S, PIMENTEL F, IBÁÑEZ L, DUARTE I. Results of surgical treatment of gastric cancer. *Dig Surg* 1999; 16: 385-8.
5. MARUYAMA K, OKABAYASHI K, KINOSHITA T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 1987; 11: 418-25.
6. OTSUI E, TOMA A, KOBAYASHI S, OKAMOTO K, HAGIWARA A, YAMAGISCHI H. Outcome of prophylactic radical lymphadenectomy with gastrectomy in patients with early gastric carcinoma without lymph node metastasis. *Cancer* 2000; 89: 1425-30.
7. SANO T, SASAKO M, YAMAMOTO S, NASHIMOTO A, KURITA A, HIRATSUKA M ET AL. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy-Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2767-73.
8. WU CW, HSIUNG CA, LO SS, HSEH MC, CHEN JH, LI AF ET AL. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 309-15.
9. BONENKAMP JJ, HERMANS J, SASAKO M, VAN DE VELDE CJ, WELVAART K, SONGUN I ET AL. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 908-14.
10. CUSCHIERI A, WEEDEN S, FIELDING J, BANCEWICZ J, CRAVEN J, JOYPAUL V ET AL. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 1999; 79: 1522-30.
11. HERMANS J, BONENKAMP JJ, BOON MC, BUNT AM, OHYAMA S, SASAKO M ET AL. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1441-7.
12. EARLE CC, MAROUN JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1059-64.
13. MARI E, FLORIANI I, TINAZZI A, BUDA A, BELFIGLIO M, VALENTINI M ET AL. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomized trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000; 11: 837-43.
14. PANZINI I, GIANNI L, FATTORI PP, TASSINARI D, IMOLA M, FABBRI P ET AL. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori* 2002; 88: 21-7.
15. JANUNGER KG, HAFSTROM L, GLIMELIUS B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur J Surg* 2002; 168: 597-608.
16. 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: 1309-12.
17. 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 gastro-intestinal tract cancer cooperative group of the EORTC. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15: 535-43.
18. MOERTEL CG, CHILDS DS, O'FALLON JR, HOLBROOK MA, SCHUTT AJ, RETTEMEIER RJ ET AL. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1249-54.
19. HENNING GT, SCHILD SE, STAFFORD SL, DONOHUE JH, BURCH PA, HADDOCK MG ET AL. Results of irradiation or chemoirradiation following resection of gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 589-98.
20. ARCANGELI G, SARACINO B, ANGELINI F, MARCHETTI P, TIRINDELLI DANESI D. Postoperative adjuvant chemoradiation in completely resected locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1069-75.
21. BAEZA MR, GIANNINI TO, RIVERA SR, GONZÁLEZ P, GONZÁLEZ J, VERGARA E ET AL. Adjuvant radiochemotherapy in the treatment of completely resected, locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 645-50.
22. MAC DONALD JS, SMALLEY SR, BENEDETTI J, HUNDAHL SA, ESTES NC, STEMERMANN GN ET AL. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-30.
23. LEONG T. Chemotherapy and radiotherapy in the management of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 673-8.