

ARTÍCULO ORIGINAL

Descripción de los desenlaces oncológicos y toxicidad en pacientes con cáncer gástrico tratados con quimioterapia y radioterapia conformada tridimensional (3DCRT) adyuvante concomitante, en el Instituto Nacional de Cancerología

Description of oncological outcomes and toxicity in gastric cancer patients treated with concomitant adjuvant three-dimensional conformal radiotherapy and chemotherapy (3DCRT), at the National Cancer Institute

Martha Isabel Cotes¹, Alejandro González-Motta², Holman Ballesteros³, Adriana Jiménez⁴, Laura Morales⁴, Juan Manuel De La Hoz⁵, María Teresa Vallejo⁶, Garvin Gonzalez⁷, Paulina Noreña⁴

Fecha de sometimiento: 26/03/2021, fecha de aceptación: 16/11/2022
Disponibile en internet: 26/09/2022
<https://doi.org/10.35509/01239015.784>

Abstract

Introduction: In 2018, gastric cancer was the fifth most frequent cancer, being the third cause of mortality in the world. Although there is no standard treatment for this cancer, it is known that surgery is the mainstay of treatment, however, without adjuvant treatments it can have a poor overall survival. The most widely used protocols after surgery are the Macdonald and the Artist. The objective of this study is to show the results in disease-free survival and overall survival that were taken to surgery and adjuvant chemo-radiotherapy with the 3DCRT technique of the National Cancer Institute.

Materials and methods: A descriptive, retrospective cohort study was carried out, which included 51 patients, older than 18 years, with no evidence of metastatic disease, who were treated with adjuvant chemo-radiotherapy between 2010 and 2015.

Findings: The median age was 61 years. At 60 months of follow-up, ten patients presented relapse, of which eight were distant, one regional and the other local. A 5-year overall survival of 58% and disease-free survival of 69.8% were also found.

Conclusion: Treatment with radiotherapy with 3DRT technique concomitant with chemotherapy, in patients with gastric cancer taken to adjuvant management, is effective. With a disease-free survival of 69.8% and an overall 5-year survival of 58%, which are comparable to, and even superior to, the oncological results obtained in the Macdonald and Artist protocols.

Keywords: gastric cancer, radiotherapy, 3DCRT technical radiotherapy.

Resumen

Introducción: En el año 2018, el cáncer gástrico fue el quinto más frecuente, siendo la tercera causa de mortalidad en el mundo. Aunque no hay un tratamiento estándar para este cáncer, se sabe que la cirugía es el pilar de tratamiento; sin embargo, sin tratamientos adyuvantes puede tener una pobre supervivencia global. Los protocolos más utilizados posteriormente a la cirugía son el Macdonald y el Artist. El objetivo de este estudio es mostrar los resultados en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global que fueron llevados a cirugía y quimio-radioterapia adyuvante con técnica 3DCRT, en el Instituto Nacional de Cancerología.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, descriptivo, donde se incluyeron 51 pacientes, mayores de 18 años, sin evidencia de enfermedad metastásica, quienes fueron tratados con quimio-radioterapia adyuvante entre 2010 y 2015.

¹ Grupo Área Oncología Radioterápica. Oncólogo Radioterápico, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

² Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D. C., Colombia.

³ Radioterapia Oncología Marly, Bogotá, D. C., Colombia.

⁴ Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D. C., Colombia.

⁵ Universidad Del Norte, Barranquilla, Atlántico, Colombia.

⁶ Grupo de investigación clínica y epidemiológica del cáncer; Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia.

⁷ Clínica General Del Norte, Barranquilla, Atlántico, Colombia.

Hallazgos: La mediana de edad fue de 61 años. A 60 meses de seguimiento, diez pacientes presentaron recaída, de los cuales ocho fueron a distancia, uno regional y otro local. También se halló una supervivencia global a 5 años del 58% y una supervivencia libre de enfermedad del 69.8%

Conclusión: El tratamiento con radioterapia con técnica 3DRT concomitante con quimioterapia, en pacientes con cáncer gástrico llevados a manejo adyuvante, es efectivo. Con una supervivencia libre de enfermedad del 69.8% y una supervivencia global a 5 años del 58%, los cuales son equiparables, e incluso superiores, a los resultados oncológicos obtenidos en los protocolos Macdonald y Artist.

Palabras clave: cáncer gástrico, radioterapia, radioterapia técnica 3DCRT

Introducción

El cáncer gástrico representa uno de los cánceres con mayor incidencia y mortalidad. En el 2018, a nivel mundial, el cáncer gástrico fue el quinto más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer en ambos sexos, con 1 millón de casos nuevos y 782.000 muertes asociadas respectivamente (1). Aunque el cáncer gástrico ha disminuido globalmente desde la segunda guerra mundial, es aún muy común, especialmente en algunas regiones del mundo (2).

La cirugía es el estándar de tratamiento para los cánceres gástricos potencialmente curables. La supervivencia global únicamente con cirugía es baja, con recaídas loco-regionales entre el 42 - 75% (3), por lo que el tratamiento adyuvante hace parte fundamental para este tipo de cáncer. La evidencia demuestra un beneficio de supervivencia sobre la cirugía sola para varios enfoques, como quimioterapia preoperatoria (4, 5), quimioterapia adyuvante sin radioterapia (6, 7), y por último, la quimiorradioterapia adyuvante por el estudio (8, 9). Pocos ensayos han comparado directamente estos enfoques y no se ha establecido definitivamente la forma óptima de integrar terapias de modalidad combinada.

En los estudios de quimiorradioterapia, los pacientes con mayor beneficio de esta intervención fueron quienes tenían características patológicas, de alto riesgo de recurrencia, como ganglios positivos, márgenes positivos o pacientes con T mayor o igual a T3.

En lo concerniente a los protocolos de quimiorradioterapia en concomitancia, los dos protocolos más utilizados para tratamiento adyuvante de los pacientes con cáncer gástrico, llevados a resección quirúrgica con propósito curativo, es el INT 0116, conocido como esquema Macdonald, y el esquema Artist (8, 9, 10). En ambos estudios se utiliza la técnica de radioterapia convencional (2D).

Una técnica más avanzada de radioterapia es la Radioterapia Conformada Tridimensional (3DCRT), que permite un mejor cubrimiento del volumen a tratar y evita dosis sobre los órganos a riesgo en mayor medida que la radioterapia 2D. Sin embargo, es poca la información bibliográfica existente que permite demostrar la superioridad de la radioterapia 3D para el tratamiento de los pacientes con cáncer gástrico (8).

En el 2008, se inició el tratamiento con radioterapia técnica 3DCRT en el Instituto Nacional de Cancerología (INC), en los pacientes con cáncer gástrico que fueron llevados a radioterapia y quimioterapia concomitante posterior a cirugía. De acuerdo con esto, se decide realizar un estudio observacional de cohorte retrospectiva, que tiene como objetivo determinar la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, en pacientes con cáncer gástrico que recibieron tratamiento adyuvante usando radioterapia 3D CRT en el INC durante el periodo 2010-2015.

Métodos

Diseño del estudio y selección de pacientes:

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, descriptivo. Se incluyó a la totalidad de los pacientes con cáncer gástrico tratados en el INC entre 2010 y 2015. Se consideraron como criterios de elegibilidad: pacientes mayores de 18 años, con confirmación histopatológica de cáncer gástrico, tratados con cirugía con intención curativa y que recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia en cualquier esquema y radioterapia conformacional 3DCRT. Se excluyeron los pacientes que tenían compromiso metastásico a distancia, o con progresión local durante el tratamiento, los que recibieron tratamiento neoadyuvante o no tenían revisión de patología en el INC, o que no recibieron su primer o último ciclo de quimioterapia en el INC, y aquellos

que no tuvieran información en la historia clínica que permitiera completar la información requerida en los formularios de recolección del estudio.

Una vez verificados los criterios de elegibilidad, se realizó la extracción de la información referente a variables demográficas, patológicas y clínicas, incluyendo síntomas sugestivos de toxicidad (material suplementario), en la población de estudio disponible en la historia clínica digital. La metodología referente a la delimitación de los volúmenes se encuentra descrita en el material suplementario (ver material suplementario). Los datos se recolectaron en la plataforma REDCAP y la veracidad de la información fue revisada por el grupo de monitoría de la investigación del INC. El proyecto fue aprobado por el Comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología, como una investigación sin riesgo (Código C41030617-007)

Análisis estadístico:

Se realizaron análisis descriptivos. Las variables categóricas nominales y ordinales se resumieron mediante distribuciones de frecuencias absolutas y relativas, las cuantitativas mediante media y desviación estándar si seguían una distribución normal o mediante medianas y rangos si no seguían esta distribución. Se consideraron como desenlaces principales la supervivencia libre de

enfermedad (SLE), definida como el período de tiempo transcurrido desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de recaída. La supervivencia global (SG), definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de la cirugía hasta fecha de muerte o último seguimiento. La seguridad fue evaluada mediante el reporte de los valores dosimétricos de los órganos a riesgo. Las personas a las que no se documentó la muerte fueron censuradas, tomando la fecha del último seguimiento. Como desenlace secundario, se consideró la adherencia a la radioterapia definida como la ausencia de interrupciones en las sesiones del tratamiento.

El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier y todos los pacientes fueron incluidos en el análisis de supervivencia. El análisis estadístico de la información se realizó con el software R - Project versión 3.6.1.

Resultados

Se revisaron los pacientes que asistieron a la consulta de oncología radioterápica del INC, con diagnóstico de cáncer gástrico entre enero de 2010 y junio de 2015, y se encontró un total de 89 pacientes. Sin embargo, por los criterios de verificación de elegibilidad, se escogieron 51 pacientes. La figura 1 muestra el proceso de evaluación de elegibilidad de la población de estudio.

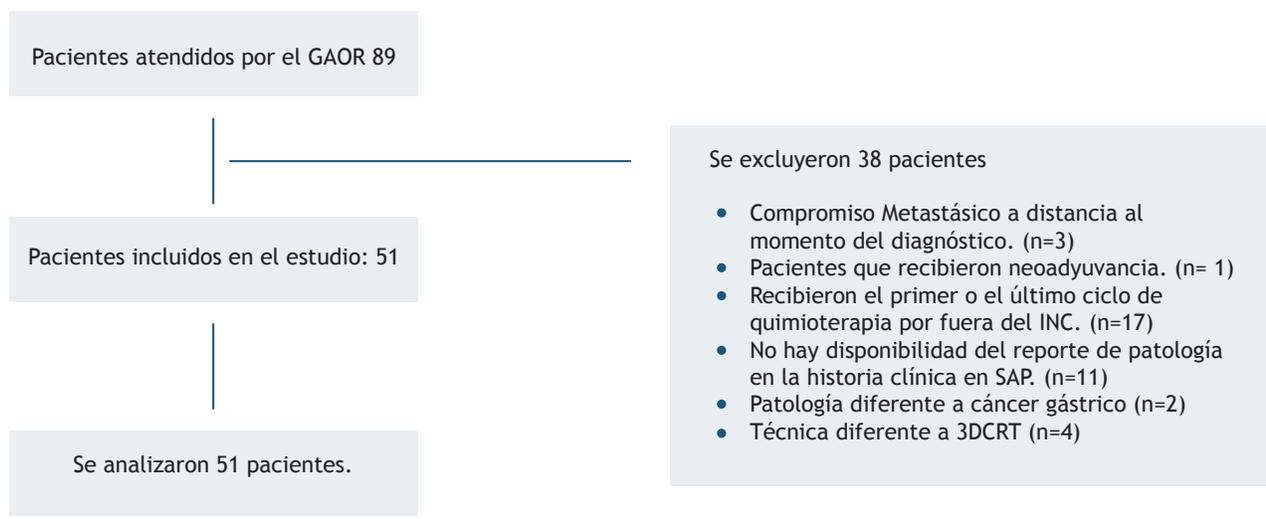


Figura 1. Proceso de evaluación de elegibilidad de la población de estudio

Con relación a las características sociodemográficas, se encontró que la edad promedio de los pacientes fue de 61.06 ± 11.6 años, con un rango de edad entre los 37 y los 77 años, de los cuales un 51% era de sexo femenino.

Todos los pacientes tenían índice de Karnofsky (IK) $> 70\%$. El 53% (n=27) de los pacientes presentaban tumores localizados en antro/píloro y el 82% con compromiso ganglionar. La resección quirúrgica más frecuente fue gastrectomía total en 53% (n=27). En 15 pacientes se documentó el tipo de disección ganglionar, 14 de estos tuvieron disección D2 (27%) y 1 paciente (2%) disección D1; sin embargo, en el 71% (n=36) no se aclara el tipo de disección realizada. En cuanto al borde quirúrgico, 47 pacientes presentaron bordes

negativos (R0) y 4 pacientes tuvieron bordes microscópicos positivos (R1).

Para las características histopatológicas, el subtipo histológico tumoral más frecuente fue el intestinal (61%), seguido de difuso (29%). También se observó que el 90% de los pacientes presentaban invasión linfovascular y que además, el 27% tenían presencia de células en anillo de sello. Por otro lado, con relación al estadio tumoral y al ganglionar, el 39% de los pacientes se encontraban en T4A y N3A respectivamente. El 51% de los pacientes se encontraban mal diferenciados. La mediana de seguimiento fue de 24.53 meses (rango: 6.6 a 101.9 meses). La Tabla 1 presenta información detallada de la población de estudio.

Tabla 1. Frecuencias absolutas y relativas (%) para las características clínicas y patológicas en pacientes diagnosticados con cáncer gástrico tratados en el INC.

Variable	Frecuencia (%)	Variable	Frecuencia (%)
Género		Disección ganglionar	
Masculino	25 (49)	D1	1 (2)
Femenino	26 (51)	D2	14 (27)
		Sin dato	36 (71)
Edad		Subtipo histológico tumoral	
Media	61 años (DE=11.6) años	Intestinal	31 (61)
		Difuso	15 (29)
Comorbilidades antes del cáncer gástrico		Mixto	3 (6)
Si	19 (37)	Sin dato	2 (4)
No	32 (63)	Estadio Tumoral	
Índice de Karnofsky (0-100)		T1	4 (8)
70	1 (2)	T2	4 (8)
80	7 (14)	T3	18 (35)
90	14 (27)	T4a	20 (39)
100	27 (53)	T4b	3 (6)
Sin dato	2 (4)	Sin dato	2 (4)
Localización del tumor		Estadio ganglionar	
Antro/Píloro	27 (53)	N0	9 (18)
Cuerpo	17 (33)	N1	13 (25)
Cardias	2 (4)	N2	5 (10)
Fondo	1 (2)	N3A	14 (27)
Otros	4 (8)	N3B	7 (14)
Tipo de cirugía		Sin dato	3 (6)
Gastrectomía Subtotal	24(47)		
Gastrectomía total	27(53)		

La media de tiempo transcurrido entre la cirugía y la quimioterapia fue de 58.7 ± 30.4 días, y la media de tiempo entre la cirugía y la radioterapia fue de 116.6 ± 50.9 días. Con respecto a la media de tiempo transcurrido entre la primera y la última radioterapia, se obtuvo que fue de 34.1 ± 3.03 días, con un mínimo de 29 y un máximo de 43 días. Únicamente un paciente presentó Artist como esquema de quimioterapia; para los demás pacientes, el esquema suministrado estuvo dado por Macdonald. El 94.1% (48 casos) recibió un ciclo de quimioterapia previo a la radioterapia. La dosis total de radioterapia utilizada en el 98% (n=50) de los pacientes fue 45 Gy en fraccionamiento de 1,8 Gy.

Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad

No se realizó análisis multivariado debido al pequeño número de pacientes. Durante el tiempo del estudio, 10 pacientes presentaron recaída y la mediana de tiempo entre la fecha de cirugía y la recaída fue de 6.4 meses (rango 0.07 a 94.82 meses); de los 10 casos con recaída, ocho fueron a distancia (metástasis), uno fue regional y otro local. Por otro lado, se presentaron 16 muertes con una mediana de tiempo entre la cirugía y la muerte de 13.7 meses (rango 7.17 a 58.4 meses). La supervivencia global a 3 y 5 años fue de 66.7% y 58% respectivamente, y la supervivencia libre de enfermedad a 3 y 5 años fue de 79.6% y 69.6% respectivamente (Figura 2).

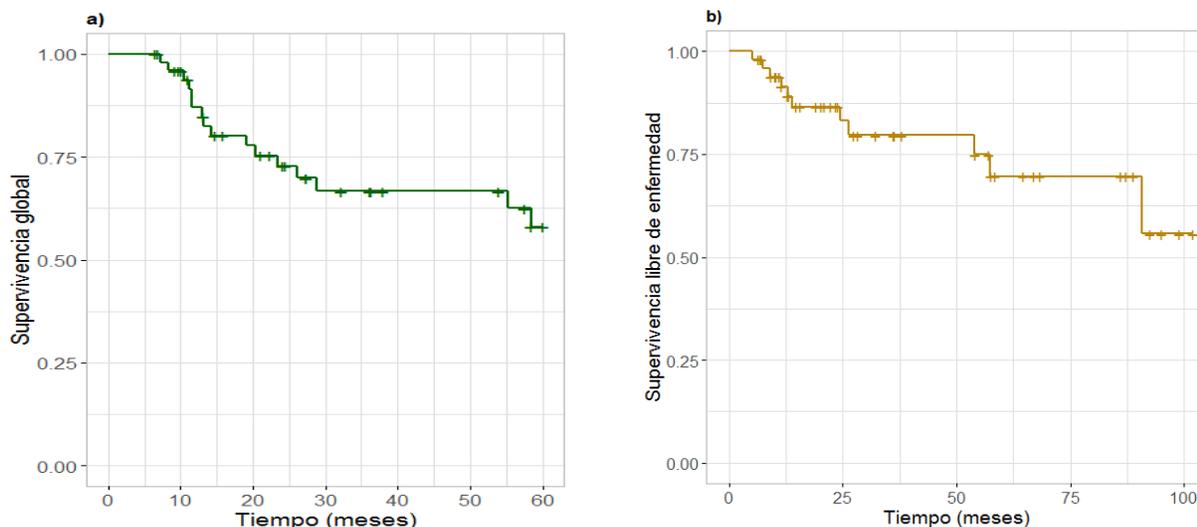


Figura 2. Curvas de supervivencia por método de Kaplan-Meier. a) Supervivencia global. b) Supervivencia libre de enfermedad, en pacientes diagnosticados con cáncer gástrico.

Valores dosimétricos de órganos a riesgo y adherencia al tratamiento

Con relación al cumplimiento de restricciones de dosis máxima en órganos a riesgo, se halló que los órganos con menor cumplimiento fueron V20 de riñón izquierdo 3,9 % (n=2) y dosis media de hígado < 25 Gy, la cual se cumplió en 35,3% (n=18), (Tabla 2). En cuanto a los síntomas relacionados por la toxicidad por radioterapia, se encontraron como principales reacciones radiodermatitis (n=22, 43%) y dolor abdominal

leve (n=7, 13.7%), sin encontrarse casos que reportaran síntomas sugestivos de toxicidad clínica tardía.

Respecto a la adherencia, se encontró que 47/51 completaron las 25 fracciones de radioterapia. Los 4 pacientes que no finalizaron el tratamiento cumplieron 24/25 fracciones, un paciente falleció durante al tratamiento por causa externa, y en la historia clínica de los otros 3 pacientes no quedó consignada la razón del abandono del tratamiento. Ninguno de los pacientes que tuvo tratamiento incompleto presentó recaída.

Tabla 2. Proporción de pacientes que cumplen las restricciones de dosis de los órganos a riesgo.

Órgano	Restricción de dosis	Cumplimiento (%)
Hígado	Dosis media < 25 Gy	35,3% (18)
	V30 < 33%	37,3% (19)
Corazón	Dosis media < 30 Gy	100% (51)
	V30 < 30%	90,2% (46)
Médula espinal	Dosis máxima < 45 - 50 Gy	96,1% (49)
Riñón derecho	V20 < 15%	23,5% (12)
Riñón izquierdo		3,9% (2)
Riñones bilaterales	Dosis media < 18 Gy	68,6% (35)

Discusión

Este trabajo presenta los resultados oncológicos de cáncer gástrico tratados con quimioterapia y radioterapia 3DCRT, el cual corresponde al primer trabajo realizado con esta técnica de radioterapia. Esta serie de pacientes presentó adecuadas tasas de supervivencia y una significativa adherencia al tratamiento con radioterapia (92.2%). Esto es debido a que el Instituto Nacional de Cancerología posee unidades funcionales oncológicas, las cuales cuentan con el apoyo de diferentes actores, entre estos, médicos oncólogos, enfermeras oncólogas y oncólogos radioterápicos en apoyo de cualquier morbilidad que presente el paciente, y el grupo de trabajo social, que permiten realizar un adecuado acompañamiento y seguimiento a los pacientes.

Al comparar los resultados del presente estudio, con los pacientes que recibieron quimiorradioterapia en el estudio Macdonald et al. (8), se encuentra que nuestras tasas de supervivencia global y libre de enfermedad a 3 años fueron superiores (66,7% vs 53% en supervivencia global y 79.6% vs 48% en supervivencia libre de enfermedad a 3 años). Este fenómeno se puede explicar por posibles diferencias entre las poblaciones, en factores tales como los sistemas de estadificación, la proporción de pacientes que fueron llevados a linfadenectomías D2 y que en el estudio de Macdonald se aplicó como técnica de radioterapia la 2D. Específicamente, nuestra población tenía un mayor porcentaje de pacientes con compromiso ganglionar (82% vs 17%), pero debido a que los pacientes del estudio Macdonald fueron clasificados con un sistema previo al nuestro, presentaron una menor proporción de resecciones

linfáticas tipo D2 (27% vs 10%), el cual es un factor pronóstico en esta condición (11). Respecto a los desenlaces de seguridad, si bien el porcentaje de pacientes que logró la dosis de referencia para técnicas conformadas fue bajo para algunos órganos, ninguno de los pacientes presentó dosis cercanas a la dosis máxima o a valores dosimétricos asociados con la ocurrencia de toxicidad clínica. Esto se puede explicar porque, en el periodo en el que se realizaron las intervenciones, el uso de técnicas conformadas no estaba estandarizado en el servicio y pudo haber ocurrido un fenómeno de curva de aprendizaje. Pese a este fenómeno, junto con la ausencia de casos de toxicidad clínica severa, encontramos una mejor adherencia al tratamiento (92%) en comparación con la tasa de adherencia del estudio de Macdonald (83%), como se ha documentado en los estudios de técnicas conformadas (12, 13). Como otro aspecto diferencial entre las poblaciones, cabe destacar la oportunidad en el acceso al tratamiento, el cual fue óptimo en el presente estudio y puede influir en los resultados obtenidos.

Además de lo anterior, al comparar nuestros resultados con otros estudios en América Latina, se encontró un estudio realizado por Isa et al. (14) del Instituto Nacional de Cáncer de Chile, el cual también presentó tasas de supervivencia inferiores a las que obtuvimos en nuestro estudio (Colombia 66,7% vs Chile 56% a 3 años y 58% vs 41% a 5 años respectivamente). Como posibles factores que pueden explicar dichas diferencias, se encontró que el grupo de pacientes del Instituto Nacional de Cáncer de Chile presentó una mediana de tiempo desde la cirugía al inicio de la QT de 12 semanas y a inicio de la RT de 17 semanas, mientras que en

nuestro estudio la media de tiempo entre la cirugía y el inicio de la quimioterapia fue de 8,3 semanas. Se ha demostrado que en tumores gástricos, el inicio de terapia adyuvante dentro de las 8 semanas posteriores a la cirugía lleva a mejores resultados en el control de la enfermedad y supervivencia global (15).

Una de las fortalezas de nuestro estudio es el equipo multidisciplinario del INC, que brinda la oportunidad de realizar una evaluación, tratamiento y seguimiento del paciente dentro de la misma institución, permitiendo una adecuada adherencia y menor intervalo de tiempo entre los tratamientos, lo que permitió mejorar los desenlaces oncológicos comparándolos con los de estudios previos. Adicionalmente a esto, es el primer estudio publicado que evalúa el tratamiento adyuvante de cáncer gástrico con técnica 3DCRT y el cual evidencia el impacto de esta en la toxicidad aguda producida por la radioterapia, en comparación con la técnica 2D evaluada previamente.

Dentro de las principales limitaciones del nuestro estudio se encuentra el bajo número de pacientes incluidos; esto se debe a que esta población es sumamente selecta en el contexto clínico actual. Otra limitación tiene que ver con la ausencia de reporte de eventos adversos relacionados con la quimioterapia y el seguimiento activo y estrecho de la toxicidad clínica, que se puede realizar con estudios prospectivos. Junto con la necesidad de continuar evaluando el perfil de seguridad de estas tecnologías conformadas en concomitancia con la quimioterapia, con el advenimiento de nueva evidencia relacionada con terapias sistémicas en neoadyuvancia y el incremento de las opciones terapéuticas en estos pacientes, se hace necesario el desarrollo de estudios comparativos entre estas intervenciones, particularmente en pacientes que presenten disección ganglionar subóptima o ganglios positivos y enfermedad voluminosa.

En conclusión, en pacientes con cáncer gástrico llevados a manejo adyuvante, el tratamiento con radioterapia con técnica 3DRT concomitante con quimioterapia es efectivo en el Instituto Nacional de Cancerología, con una supervivencia global a 3 y 5 años de 66.7% y 58% respectivamente, y una supervivencia libre de enfermedad a 3 y 5 años de 76.6% y 69.6% respectivamente, equiparables, e incluso superiores, a los resultados oncológicos obtenidos en los protocolos Macdonald y Artist. Se

requieren futuros estudios para evaluar el rol de estas intervenciones con nuevas técnicas de radioterapia y las nuevas terapias sistémicas en neoadyuvancia y adyuvancia.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales. Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Los autores han obtenido el consentimiento informado de las pacientes referidas en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Fuente de financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Ninguno que declarar.

Referencias

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R., Torre, L. and Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6): 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Heberer G, Teichmann RK, Krämling HJ, Günther B. Results of gastric resection for carcinoma of the stomach: the European experience. *World J Surg* [Internet]. 1988 Jun [cited 2015 Oct 8];12(3):374-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3400248> <https://doi.org/10.1007/BF01655678>.
3. Soon YY, Leong CN, Tey JCS, Tham IWK, Lu JJ. Postoperative chemo-radiotherapy versus chemotherapy for resected gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol* [Internet]. 2014;58:n/a - n/a. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12190>
4. Cunningham, D., Allum, W. H., Stenning, S. P., Thompson, J. N., Van de Velde, C. J., Nicolson, M. et al (2006). Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable

- gastroesophageal cancer. *New England Journal of Medicine*, 355(1), 11-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531>.
5. Al-Batran, S. E., Homann, N., Schmalenberg, H., Kopp, H. G., Haag, G. M., Luley, K. B. et al. (2017). Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial.
 6. Sakuramoto, S., Sasako, M., Yamaguchi, T., Kinoshita, T., Fujii, M., Nashimoto, A. et al. (2007). Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *New England Journal of Medicine*, 357(18), 1810-1820. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072252>.
 7. Bang, Y. J., Kim, Y. W., Yang, H. K., Chung, H. C., Park, Y. K., Lee, K. H. et al. (2012). Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 379(9813), 315-321. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61873-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61873-4).
 8. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl S a, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010187>.
 9. Lee J, Lim Dh, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 20;30(3):268-73. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.1953>.
 10. Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim K-M, et al. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015;33(28):3130-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3930>
 11. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 12;(8):CD001964. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001964.pub4>.
 12. Morganti AG, Di Castelnuovo A, Massaccesi M, Cellini F, Cilla S, Macchia G, et al. Planning comparison between standard and conformal 3D techniques in post-operative radiotherapy of gastric cancer: a systematic review. *Br J Radiol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2015 Oct 8];86(1029):20130274. Available from:<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3755397&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 13. El-Hossiny HA, Diab NA, El-Taher MM. A Comparative Dosimetric Study of Adjuvant 3D Conformal Radiotherapy for Operable Stomach Cancer Versus AP-PA Conventional Radiotherapy in NCI-Cairo. *J Egypt Natl Canc Inst* [Internet]. 2009 Sep [cited 2015 Oct 19];21(3):197-202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21132029>
 14. Nicolas Isa O., Moises Russo N, Hernán López V. Radioquimioterapia adyuvante en cáncer gástrico completamente resecado: experiencia del Instituto Nacional del Cáncer de Chile - Rev. méd. Chile vol. 142 no.2 Santiago feb. 2014. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872014000200008>.
 15. Huang, S. M., Chen, Y. C., Chen, W. Y., Yang, L. Y., Tsan, D. L., Tsang, N. M, et al. (2019). Optimal timing for postsurgical adjuvant therapy in patients with gastric Cancer: a propensity score matching study. *Journal of Cancer*, 10(2), 332. <https://doi.org/10.7150/jca.27753>.