

DERLEME

D2 Rezeksiyonlu Mide Kanserlerinde Adjuvan Kemoradyoterapi

Ahmet Küçük¹, Erkan Topkan²

¹Radyasyon Onkolojisi Kliniği Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mersin/Türkiye

²Başkent Üniversitesi, Adana Eğitim ve Araştırma Merkezi Adana/Türkiye

Geliş tarihi: 18.05.2019; Kabul tarihi: 12.12.2019

ÖZET

Lokal ileri evre mide kanserli hastalarda multidisipliner tedavi yaklaşımı etkin hastalık kontrolü ve yüksek yaşam kalitesi bakımlarından oldukça önemlidir. Radyoterapi (RT) ile birlikte birçok kemoterapötik ajan preoperatif veya postoperatif dönemlerde uygulanabilse de en doğru zamanlama, rejim ve dozlar halen tartışmalıdır. Southwest Oncology Group/Inter group 116 (SWOG/INT 116) çalışması adjuvan kemoradyoterapinin (KRT) lokal ileri evre mide kanserinin multidisipliner tedavi yaklaşımındaki rolünü belirleyen temel çalışma olarak kabul görmektedir. Ancak adjuvan KRT'nin D2 lenfatik diseksiyon uygulanmış R0 gastrektomili hastalardaki gerekliliği belirsizliğini korusa da mevcut prospektif randomize çalışma ve metaanaliz sonuçları postoperatif KRT'nin lokal bölgesel nüksü azalttığı ve buna bağlı olarak hastalısız sağ kalımı uzattığını göstermektedir. Ancak tedavi kararı alınırken tümör evresi, nodal tutulum durumu ve histopatolojik özellikler gibi prognostik faktörlerin cerrahi sonrası KRT alması gereken alt grupların belirlenmesinde etken olduğu ve dolayısıyla kişiye özgü tedavilerin gerekliliği unutulmamalıdır. Eldeki verilerin görece sınırlı olması postoperatif KRT'den fayda görebilecek hastaların doğru olarak belirlenebilmesi için büyük ölçekli prospektif randomize çalışmalara olan ihtiyacı vurgulamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Mide kanseri, adjuvan tedavi, kemoterapi, radyoterapi, kemoradyoterapi

Adjuvant Chemoradiotherapy in D2 Resected Gastric Carcinomas

ABSTRACT

The multidisciplinary treatment approach in patients with locally advanced gastric cancer is essential in disease control and maintaining life quality. Although radiotherapy (RT) and many chemotherapeutic agents are administered perioperatively or postoperatively, appropriate timing, regimen and doses are still controversial. However, it remains unclear whether adjuvant CRT is necessary for patients with D2 lymphatic dissection with R0 gastrectomy, but current randomized studies and meta-analyses show that postoperative radiotherapy plays an important role in reducing local regional recurrence and consequently disease-free survival. Prognostic factors such as T-stage, nodal involvement and histopathological parameters may be the determinants of the subgroups that should be treated with optimal postoperative CRT. Prospective large scale studies are needed to determine the patients who will benefit from postoperative CRT.

Keywords: Gastric cancer, adjuvant treatment; chemotherapy, radiotherapy, chemoradiotherapy

GİRİŞ

Mide kanseri (MK) en sık görülen malign tümörlerden biri olup tüm dünyada insidans bakımından beşinci sırada olsa da kansere bağlı ölümlerde üçüncü sırada bulunmaktadır (1). Lokal ileri evre mide kanserlerinde (Lİ-MK) genel olarak prognoz kötü olmakla birlikte Asyalı hastalarda sağ kalım görece daha uzundur (2). En agresif tedavilerle bile T3-T4 N0 olan hastalarda 5 yıllık genel sağ kalım oranları %45-55 aralığındayken bu oran lenf nodu tutulumu (LN+) olan hastalarda %15-20 düzeylerine inmektedir (3). Cerrahi bilinen tek radikal tedavi seçeneği olmakla birlikte, daha iyi tedavi yanıtının elde edilebilmesi için multimodal tedavi yaklaşımı önemlidir. D1-D2 lenf diseksiyonlarının tedavi sonuçları üzerine etkisi Batı ve Doğu kökenli çalışmalarda farklı sonuçların raporlanmış olması nedeniyle tartışmalıdır (4,5). Bununla birlikte son zamanlarda raporlanan mevcut veriler rezeke edilebilir Lİ-MK hastalarında D2 gastrektomiye güncel cerrahi standart olarak önermektedir (6-8). Literatürdeki MK büyük serileri küratif (R0) rezeksiyonları sonrası 2 yıllık lokal nüks oranlarını %20-40 arasında bildirmektedir (9,10). Tablo 1'de görüldüğü üzere lokal, peritoneal ve uzak organ nüksleri postoperatif serilerde bildirilen en sık nüks şekilleridir (10-20). Son 30-40 yıl boyunca, küratif cerrahi uygulanan MK hastalarında nüksün önlenmesi ve sağ kalımın iyileştirilmesi için kemoterapi (KT) ve kemoradyoterapiyi (KRT) içeren multimodal tedaviler yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Ancak güncel yaklaşımlardan hangisinin daha iyi olduğuna dair güvenilir kanıtların bulunmaması nedeniyle, adjuvan tedavideki belirsizlikler devam etmektedir. Batı ülkelerinde, rezeke edilebilir MK için preoperatif KT ve postoperatif KRT önerilmektedir (21). Buna karşın Doğu Asya ülkelerinde adjuvan KT D2 lenfatik diseksiyon sonrası standart tedavi olarak kabul görmektedir (21). Adjuvan tedavi yaklaşımları farklılıklar içeriyor olsa da güncel klinik uygulamalarda preoperatif KT daha çok kabul görmüş izlenimi vermekte olup adjuvan KRT'nin bu hasta grubundaki gerçek rolü henüz tam olarak belirlenebilmiş değildir (21).

Bu derlemenin temel amacı güncel veriler ışığında KRT'nin Lİ-MK hastalarının

tedavisindeki yerinin değerlendirilmesi olarak belirlenmiştir.

POSTOPERATİF KEMORADYOTERAPİ ÇALIŞMALARI

Teknik olarak rezeke edilemeyen Lİ-MK hastalarını içeren neoadjuvan KRT çalışmaları KRT'nin sağ kalımı olumlu etkilediğini göstermiştir (22). Bu olumlu bulgular rezeke edilebilir hasta grubunda postoperatif KRT'nin sağ kalıma olan olası katkısının araştırılmasına sebebiyet vermiştir (22).

2001 yılında yayınlanan Southwest Oncology Group/Inter group (SWOG/INT) 0116 çalışmasında; rezeke edilebilir Lİ-MK'de sadece cerrahi uygulanan hasta grubu ile karşılaştırıldığında adjuvan KRT uygulanan grupta sağ kalım avantajı olduğunu göstermiştir. Bu çok merkezli çalışmada mide veya gastroözofageyal bileşke adenokarsinomu nedeniyle opere olan 556 hasta postoperatif KRT veya gözlem kollarına randomize edilmiştir (23). Hastaların çoğu T3-T4 (%69) ve/veya LN+ (%85) hastalardan oluşmuştur. Bu hastalara 5-Fluorourasil (5-FU) bazlı KT ile birlikte eşzamanlı RT uygulanmış olup 3 yıllık takip süresinde genel sağ kalım (%50 karşın %41; p=0.05) ve hastalısız sağ kalım (%48 karşın %31; P<0.001) oranlarının KRT kolunda tek başına cerrahi koluna göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (23). Uzun dönem sonuçlarının güncellenmesinde de 10 yıllık genel sağ kalım avantajının KRT lehine (P=0.0046) devam ettiği bildirilmiştir (24). Bu çalışma özellikle başta Amerika Birleşik Devletleri (ABD) olmak üzere Batılı ülkelerde ki Lİ-MK tedavisinde adjuvan KRT'ye olan ilgiyi arttırmıştır. Bu çalışma D2 diseksiyonlu hasta oranının sadece %10 olması nedeniyle sert eleştirilere maruz kalsa da yayınlanan sonuçlar diğer büyük retrospektif çalışma meta analiz sonuçlarıyla da adjuvan KRT lehine desteklenmiştir. Valentini ve ark. yaptığı meta analizde sadece cerrahiye karşı neoadjuvan veya adjuvan RT veya adjuvan KRT uygulanmış hasta kollarını içeren 9 prospektif randomize çalışmada yer almış 2025 hastanın tedavi sonuçlarını analiz etmiş ve tedaviye RT eklenmesinin 5 yıllık sağ kalımı anlamlı düzeyde arttırdığını belirtmiştir (25).

Seyedin ve ark. ABD kanser veri tabanında 1988-2008 yılları arasında rezeke edilebilir MK nedeniyle tedavi alan hastaları analiz etmiş ve evre I hasta grubunda tek başına cerrahi yeterli bulunurken daha ileri evre hastalarda adjuvan KRT'nin en etkin tedavi seçeneği olduğunu bildirmiştir (26). Jacome ve ark. ise retrospektif olarak sadece cerrahi veya adjuvan KRT almış D2 diseksiyonlu 185 hastayı incelemiş ve 3 yıllık genel sağ kalımı KRT alan grupta %64.4'e karşın %61.7 rakamsal olarak üstün ancak istatistiksel olarak anlamsız (P=0.415) olarak bulmuş olmasına rağmen adjuvan KRT'nin prognostik bir faktör olabileceğini ve düşük ölüm riski ile ilişkilendirilebileceğini öne sürmüştür (27). Dikken ve ark. D1 ve D2 diseksiyonların terapotik etkilerini ve nüks şekillerini analiz ettikleri bir çalışmada D1 diseksiyon sonrası adjuvan KRT'nin lokal nüksleri anlamlı düzeyde azalttığını (%2 karşın %8 P=0.001) ancak D2 diseksiyon uygulanan hastalarda bu farkın ortadan kalktığını belirtmiştir (28). Bu bulgular adjuvan KRT yararının D0/D1 gibi yetersiz LN diseksiyonu uygulanan hastalarda eksik cerrahiyi kompanse ettiğini düşündürmektedir.

Adjuvan KRT'nin rolünü araştıran önemli çalışmalardan biri de Lee ve ark. tarafından yayınlanan ARTIST (Adjuvant Chemoradiation Therapy in Stomach Cancer) çalışmasıdır (29). Bu çalışmada 458 hasta gastrektomi ve D2 LN diseksiyonu sonrası 6 kür XP (kapesitabine + sisplatin) ve 2 kür XP + KRT (kapesitabine + 45Gy RT) + adjuvan 2 kür XP kollarına randomize edilmiştir. Üç yıllık takip sonuçlarına göre KRT lehine bir trend var olsa da KT koluna göre hastalıklı sağ kalımı anlamlı şekilde uzatamadığı (%78 karşın %74; P=0.0862) gözlenmiş, fakat alt grup analizlerinde LN+ hastalarda KRT kolunun üstün olduğu bildirilmiştir (P=0.0365) ve istatistiksel anlamlılığın çok değişkenli analizlerde de korunduğu bildirilmiştir (P=0.0471). Bu sonuç LN+ hastaların adjuvan KRT'den önemli fayda sağladığını göstermektedir. Bu çalışmanın uzun takipli güncellemesinde de 5 yıllık KRT'nin özellikle LN+ (P<0.01) ve intestinal tip (p<0.04) MK'da hastalıklı sağ kalımı anlamlı düzeyde iyileştirdiği bildirilmiştir (30). ARTIST çalışmasının sonuçlarını yeniden değerlendiren iki faz III çalışmanın birincisinin alt grup analiz sonuçları KRT'nin lokal bölgesel nüks oranlarını (P=0.003) özellikle LN+ olan grupta

anlamlı düzeyde azalttığını (P=0.009) göstermiştir (31). İkinci çalışmada LN-oranı ((LN+ sayısı / rezeke edilen LN sayısı) olası prognostik faktör olarak incelenmiş ve çok değişkenli analizlerde N-oranının hastalıklı sağ kalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur (32). N-oranı > %25 olan hastaların 5 yıllık hastalıklı sağ kalım oranları KRT kolunda % 55 iken KT kolunda %28 (P=0.02) olarak bulunmuş olup KRT'nin bu grup hastalarda hastalıklı sağ kalım avantajı sağladığı bildirilmiştir (32).

Yakın zamanda Yu ve ark. bir retrospektif çalışmada D2 diseksiyonlu ve R0 elde edilmiş LN+ olan 1633 hastanın adjuvan KRT ve KT sonuçlarını karşılaştırmış ve KRT alan grupta hastalıklı sağ kalımın anlamlı olarak yüksek (P=0,03) olduğunu belirtmiştir (33). Güney Kore Cumhuriyeti Ulusal Kanser Merkezi'nden Kim ve ark. R0 rezeksiyon ve D2 gastrektomi uygulanmış evre 3-4 (M0) hastalardan oluşan tek merkezli çalışmada hastalar postoperatif olarak KRT ve KT kollarına randomize edilmiştir. 5 yıllık hastalıklı sağ kalım %65.2 karşın %54.6 (P=0.670) ve genel sağ kalım %60.9 karşın %50.0 (P =0.246) olup rakamsal olarak belirgin şekilde KRT lehine bulunmuş olsa da iki grup arasındaki bu farklar istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır (34). Ancak 5 yıllık lokal bölgesel hastalıklı sağ kalımın KRT kolunda anlamlı olarak arttığı %93.2 karşın %66.8 (P=0.0014) bildirilmiştir.

Çin kökenli bir çalışmada Zhu ve ark. lokal ileri evre D2 diseksiyonlu 380 hastayı yine adjuvan KRT ve KT kollarına randomize etmiş RT tekniği olarak yoğunluk ayarlı radyoterapi kullanılmıştır (35). 5 yıllık hastalıklı sağ kalım KRT kolunda anlamlı olarak daha iyi bulursa da %45.2 karşın %35.8 (P=0.029) genel sağ kalıma katkısı %48.4 karşın %41.8(P=0.12) KRT lehine zayıf eğilim halinde kalmıştır. Çok değişkenli analizler sonucunda; LN+ durumunun ve TNM evresinin bağımsız prognostik faktörler olduğu bildirilmiş ve yan etkiler açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bir diğer Çin çalışmasında Yu ve ark. patolojik T3/T4 ve/veya N+ hastalar adjuvan KRT ve KT kollarına randomize edilmiş ve 1, 3 ve 5 yıllık genel sağ kalım oranları KRT kolunda sırasıyla %85.9, %73.4 ve %67.7 KT kolundaysa %68, %50 ve %44.1 (P <0.05, her biri için) olarak bildirilmiştir.

Aynı sonlanım noktaları için hastaliksız sağ kalım oranları KRT kolunda %73.5, %64.7 ve %55,8 iken KT kolunda %61.8, %38.2 ve %29.4 ($P<0.05$, her biri için) olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak yazarlar bu hasta grubunda KRT'nin genel ve hastaliksız sağ kalım oranlarını anlamlı düzeyde arttırdığı yorumunu yapmıştır (36). Ancak Kwon ve ark. Güney Kore çalışmasındaysa patolojik evre 3 ve 4 (M0) D2 gastrektomi uygulanmış Lİ-MK hastalar KRT ve KT kollarına randomize edilmiş ve 5 yıllık analizler sonucunda iki grup arasında ne hastaliksız ne de genel sağ kalım oranlarında anlamlı farklılıklar gösterilememiştir (37).

Yukarıda belirtilen çalışmalar arasındaki birbiriyle çelişir nitelikteki sonuçlara örneklem büyüklüklerinin farklı ve muhtemelen yeterli istatistik güçten yoksun olmaları, farklı KT rejimleri ile RT teknikleri/alanları kullanılmış olması, çıkarılan LN sayılarının farklı ve bazı çalışmalarda yetersiz olması ve erken evre hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması gibi nedenlerin sebebiyet vermiş olabileceği düşünülmektedir. Bu noktada, ARTIST II çalışması LN+ ve D2 gastrektomili hastalarda adjuvan KRT'nin yerini netleştirmeyi amaçlayan üç kollu çalışma olarak hasta alımına devam etmektedir. Birincil sonlanım noktası hastaliksız sağ kalım olup çalışma sonuçlarının evre 2-3 Lİ-MK ve LN+ hastalarda adjuvan KRT'nin rolünü netleştireceği düşünülmektedir (38).

TARTIŞMA

Uzak Doğu çalışmaları D2 LN diseksiyonun D0/1 diseksiyondan üstün olduğunu göstermiş olsa da D2 diseksiyon ve R0 gastrektomi sonrası hangi adjuvan tedavinin uygulanması gerektiği konusunda net bir bilgi henüz bulunmamaktadır.

Yukarıda özetlenen prospektif randomize çalışmalar (Tablo 2) adjuvan KRT'nin D2 diseksiyonlu hastalarda faydalı olabileceği ve güvenle uygulanabileceğini düşündürse de KRT'nin D2 gastrektomi sonrası gerçek rolünü belirlemek için gelecek klinik araştırmaların bazı sorulara cevap bulması beklenmektedir: 1) D2 diseksiyon sonrası adjuvan KRT, SWOG/ INT-0116 çalışmasında çoğunluğu oluşturan D0/1 diseke hastalarda elde edilene benzer fayda sağlayabilir mi? 2) D2-diseksiyon sonrası

gelişebilen periton ekilimi veya uzak LN metastazlarını taklit eden lokal-bölgesel nükslerin görülme sıklığı nedir? (3) KRT'nin D2 diseksiyon sonrası cerrahi alanlar için adjuvan tedavi olarak kabul edilmesi durumunda, geleneksel RT alanlarının D0/1 diseke hastalar için geliştirildiği düşünülürse bu alanlarda modifikasyonlara gidilmesi gerekli midir? 4) Lİ-MK'da modern RT teknikleri ve modifiye RT alanları potansiyel olarak toksisiteyi artırır mı? 5) D2-diseksiyon sonrası adjuvan KRT'den net fayda sağlayacak özel bir hasta grubu var mıdır? 6) Uygun kemoterapi rejimi zamanlaması ve dozları nasıl olmalıdır?

Tablo 1. Cerrahi sonrası görülen yaygın nüks yerleri

Nüks Yeri	Klinik (%)	Reoperasyon (%)	Otopsi (%)
Lokal-bölgesel	19-45	69	80-93
Periton Yüzeyleri	23-44	42	30-50
Uzak organ/lenfatik	35-52	23	49

Not: Veriler 10-19 nolu kaynaklardan yansıtılmış bilgilerdir.

Tablo 2. Lokal ileri evre mide kanserlerinde prospektif randomize çalışma sonuçları

Çalışma (Kaynak)	Yıl	Randomizasyon	Genel Sağ Kalım (%)	Hastaliksız Sağ Kalım (%)
SWOG/INT-0116 (22)	2001	Cerrahi	3-yıl: 50	3-yıl: 48
		Cerrahi + KRT	41 (P= 0.005)	31(P< 0.001)
ARTIST (29)	2015	C+KT	5-yıl: 73	5-yıl: 68
		C+KT+KRT+KT	75 (P= 0.527)	74 (p= 0.092)
Yu (35)	2012	C+KT	3-yıl: 44	3-yıl: 29
		C+KT+KRT+KT	68 (P= 0.037)	55 (P= 0.021)
Kwon (36)	2010	C+KT	5-yıl: 70	5-yıl: 59
		C+KT+KRT+KT	70 (P= 0.184)	76 (P= 0.222)
Kim (33)	2012	C+KT	5-yıl: 55	5-yıl: 50
		C+KRT	65 (P= 0.670)	60 (P= 0.246)
Zhu (34)	2012	C+KT	5-yıl: 42	5-yıl: 35
		C+KRT	48 (P= 0.122)	45 (P= 0.029)

Kısaltmalar: SWOG/INT: Southwest Oncology Group/Inter group; ARTIST: Adjuvant Chemoradiation Therapy in Stomach Cancer; C: Cerrahi, KT: Kemoterapi; KRT: Kemoradyoterapi

SONUÇ

D2 lenfatik diseksiyon uygulanmış Lİ-MK hastalarındaki mevcut adjuvan KRT dayanakları çok merkezli prospektif randomize faz III çalışmaların azlığı nedeniyle görece düşük düzeyli kanıtlara dayanmaktadır. Özellikle Çin ve Güney Kore kökenli randomize çalışmalar KT'ye RT eklenmesinin D2 diseksiyon sonrasında da lokal-bölgesel nüksü önleyebileceğini ve bir grup hastada hastaliksız sağ kalımı iyileştirebileceğini bildirmektedir. Ancak, D2 diseksiyon sonrası da lokal-bölgesel nüks oranları da rapor edilmiş ve en yaygın nüks lokasyonları D2 diseksiyon sahası dışı LN bölgeleri olarak bildirilmiştir. Dolayısıyla, gelişmiş RT teknikleriyle hedef RT hacminin modifiye edilmesinin gastrointestinal sistem toksisitesini arttırmadan onkolojik sonuçları iyileştirebilme olasılığı da klinik olarak cevaplanmayı bekleyen önemli bir soru olarak karşımızda durmaktadır. Tedavi başarısı açısından lokal-bölgesel nüks riski yüksek hastaların daha iyi belirlenebilmesi için ilave prognostik ve prediktif faktörlerin belirlenmesi adjuvan

tedavilerin gerçekten kime gerektiği sorusunun cevaplanabilmesi bakımından oldukça önemli olup çalışmaların bu yöne kayması beklenmektedir. Tüm bu veriler D2 disekte Lİ-MK'da adjuvan KRT'nin rolünü tam olarak tanımlamak için iyi tasarlanmış, yeterli hasta sayısı ve istatistiksel güce sahip prospektif randomize faz III çalışmalara ihtiyaç duyulduğu gerçeğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda ARTIST II prospektif randomize faz III çalışmasının sonuçlarının en azından bazı soruların cevaplandıracağı ve tedavilerin hastalık evresi ve hasta özelliklerine göre daha iyi belirlenebileceğini düşündürmektedir.

Çıkar çatışması: Yoktur.

Finansal destek: Yoktur.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in Globocan 2012. *Int J Cancer* 2015;136:e359-86.
2. Wang J, Sun Y, Bertagnolli MM. Comparison of gastric cancer survival between Caucasian and Asian patients treated in the United States: results from the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:2965-71.

3. Bockbrader M, Kim E. Role of intensity-modulated radiation therapy in gastrointestinal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9:637-47.
4. Chang SC, Liu KH, Hung CY, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival in stage III gastric cancer after D2 surgery. *J Cancer.* 2018;9:81-91.
5. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 1999; 340:908-14.
6. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(5):439-49
7. Degiuli M, Sasako M, Ponti A. Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer. *Br JSurg*2010;97(5):643-9
8. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(4):309-15
9. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Annals of surgery.* 2004; 240: 808-16.
10. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg.*2000;87:236-42.
11. Mcneer G, Vandenberg H Jr, Donn FY, Bowden L. A critical evaluation of subtotal gastrectomy for the cure of cancer of the stomach. *Ann Surg* 1951;134:2-7.
12. Thomson FB, Robins RE. Local recurrence following subtotal resection for gastric carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1952; 95:341-44.
13. Wisbeck WM, Becher EM, Russell AH. Adenocarcinoma of the stomach: autopsy observations with therapeutic implications for the radiation oncologist. *Radiother Oncol* 1986;7:13-8.
14. Wangenstein OH, Lewis FJ, Arhelger SW, Muller JJ, Maclean LD. An interim report upon the second look procedure for cancer of the stomach, colon, and rectum and for limited intraperitoneal carcinosis. *Surg Gynecol Obstet* 1954;99:257-67.
15. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1-11.
16. Landry J, Tepper JE, Wood WC, et al. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1357-62.
17. Papachristou DN, Fortner JG. Local recurrence of gastric adenocarcinomas after gastrectomy. *J Surg Oncol* 1981;18:47-53.
18. Maehara Y, Hasuda S, Koga T, et al. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. *Br J Surg* 2000;87:353-7
19. Lim DH, Kim DY, Kang MK, et al. Patterns of failure in gastric carcinoma after D2 gastrectomy and chemoradiotherapy: a radiation oncologist's view. *Br J Cancer* 2004;91:11-7.
20. Lim DH, Postoperative adjuvant radiotherapy for patients with gastric adenocarcinoma: *J Gastric Cancer* 2012;12(4):205-9.
21. Agolli L, Maurizi Enrici R, Osti MF. Adjuvant radiochemotherapy for gastric cancer: Should we use prognostic factors to select patients? *World J Gastroenterol.* 2016;22: 1131-8.
22. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)-report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42: 929-34.
23. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, 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.
24. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30:327-33.
25. Valentini V, Cellini F, Minsky BD, et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2009;92:176-83.

26. Seyedin S, Wang PC, Zhang Q, Lee P. Benefit of adjuvant chemoradiotherapy for gastric adenocarcinoma: a SEER population analysis. *Gastrointest Cancer Res* 2014;7:82-90.
27. Jácome AA, Wohnrath DR, Scapulatempo Neto C, et al. Effect of adjuvant chemoradiotherapy on overall survival of gastric cancer patients submitted to D2 lymphadenectomy. *Gastric Cancer* 2013;16:233-8.
28. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2430-6.
29. Lee J, Lim DH, Kim S, 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;30:268-73.
30. Park SH, Sohn TS, Lee J. 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*. 2015;33:3130-6.
31. Yu JI, et al. Effects of adjuvant radiotherapy on completely resected gastric cancer: A radiation oncologist's view of the ARTIST randomized phase III trial. *Radiother Oncol* 2015;117:171-7.
32. Kim Y, Park SH, Kim KM, et al. The influence of metastatic lymph node ratio on the treatment outcomes in the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors (ARTIST) Trial: A phase III trial. *J Gastric Cancer* 2016;16:105-10
33. Yu JI, Lim DH, Lee J. et al. Necessity of adjuvant concurrent chemo-radiotherapy in D2-resected LN-positive gastric cancer. *Radiother Oncol*. 2018;129(2):306-12.
34. Kim TH, Park SR, Ryu KW, et al. Phase 3 trial of postoperative chemotherapy alone versus chemoradiation therapy in stage III-IV gastric cancer treated with R0 gastrectomy and D2 lymph node dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:585-92.
35. Zhu WG, Xua DF, Pu J. et al. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiother Oncol*. 2012; 104:361-6.
36. Yu C, Yu R, Zhu W, Song Y, Li T. Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the treatment of gastric cancer patients after standard D1/D2 surgery. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138(2):255-9.
37. Kwon HC, Kim MC, Kim KH, et al. Adjuvant chemoradiation versus chemotherapy in completely resected advanced gastric cancer with D2 nodal dissection. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2010;6(4):278-85.
38. Xu J, Zhu j, Wei Q. Adjuvant Radiochemotherapy versus Chemotherapy alone for gastric cancer: Implications for target definition. *J Cancer* 2019;10(2):458-66.