

## *Radioterapia del cáncer gástrico (\*)*

Dr. Tabaré Vázquez

El tratamiento de los neoplasmas gástricos presenta varios problemas para el radioterapeuta. El estómago es un órgano móvil, distensible, que desarrolla distintos y críticos roles dentro del tracto gastrointestinal, a saber, depósito, trituración, absorción de alimentos y producción de ácido y hormonas. Además el estómago tiene una mucosa excepcionalmente radiorespondedora y está rodeado por una variedad de órganos críticos de alta radiosensibilidad, tales como el hígado, el intestino grueso, el riñón, la médula espinal, etc. Por ello, el radioterapeuta está enfrentado a la tarea de liberar dosis tumorocidas de irradiación a un órgano con una mucosa sumamente sensible, situada profundamente entre otros órganos críticos frente a la agresión radiante.

Los tumores gástricos son las enfermedades malignas más comunes en Japón (1). Cincuenta años atrás fue la causa mayor de muerte por cáncer en los Estados Unidos (2), pero la incidencia de esta enfermedad actualmente declina en ese país figurando como el noveno lugar de incidencia en enfermedades cancerosas y el sexto lugar como causa de muerte por cáncer (3). A pesar de los adelantos en las técnicas quirúrgicas, cuidados anestésicos y soporte pre y postoperatorio, el pronóstico de estos cánceres en ese país había cambiado poco en los últimos 40 años. El porcentaje de sobrevida a los 5 años de enfermos operados con intentos curativos se situaba en aproximadamente 40% (4). Desafortunadamente, menos del 50% de los enfermos en ese país se presentan con una enfermedad capaz de ser tratada por cirugía radical. Weed y colaboradores (5), revisaron una colección de 11 series quirúrgicas totalizando cerca de 20.000 casos y calcularon el porcentaje de sobrevida a los 5 años que llegó solamente a un 18%. Revisando la experiencia del Ochsner Medical Institutions desde 1958 a 1978, se encuentran 298 casos de tumores gástricos primitivos y una sobrevida total de un 5,5%.

Un gran número de investigadores médicos en Japón han demostrado que la detección precoz en gran escala del cáncer gástrico es posible y que se puede mejorar significativamente el pronóstico en los porcentajes de sobrevida a los 5 años, alrededor de un 90% (4).

Inicialmente esto apareció como hecho peculiar en el Japón, pero el cáncer gástrico inicial es ahora diagnosticado en una gran cantidad de otros países (4). Este hecho todavía no ha sido probado como verdadero en los Estados Unidos.

### **Respuesta de los tejidos normales a la irradiación gástrica**

Cuando se irradia el estómago las complicaciones que se pueden esperar con esta terapia son fuertemente dependientes del tamaño del campo de irradiación así como del arreglo de dichos campos. La toxicidad aguda incluye náuseas, vómitos y anorexia con posible agregado de deshidratación y malnutrición con pérdida de peso. La irradiación abdominal superior predispone además a los enfermos a la infección por herpes simple. La anemia perniciosa debido a una deficiencia de vitamina B12 es un problema potencial para todos los enfermos que reciben una cirugía gástrica radical o una irradiación radical gástrica. La mucosa gástrica es de moderada a altamente radiorespondedora. Las glándulas en el fundus son más sensitivas que las que están en las regiones cardial y pilórica. En general, la mucosa gástrica es algo menos radiosensible que la mucosa orofaríngea e intestinal. La gastritis aguda producida por la radiación es debida a la injuria de este procedimiento sobre las células en división localizada en los túbulos glandulares. Esto se puede manifestar como pérdida de la mucosa superficial y producción de una ulceración mucosa superficial temprana detectable a la semana o a las dos semanas después de la irradiación.

Más comúnmente la ulceración gástrica se encuentra meses después de la irradiación, y estos cambios tardíos están asociados con necrosis, inflamación, fibrosis y una endarteritis obstructiva producida en los vasos sanguíneos.

La cicatrización de las úlceras producidas por la radiación sobreviene dos a tres meses después de efectuada ésta si la integridad de la vascularización lo permite. La fibrosis y estenosis gástrica se puede observar seis meses a dos años luego de la irradiación. Cambios en la secreción ácida y enzimática dependen sobre todo de la dosis y del fraccionamiento del tratamiento radiante. Los cambios funcionales aparecen tempranamente pocos días después de la exposición a la irradiación y pueden persistir por semanas o algunos meses o años, dependiendo de la dosis radiobiológica. Después de dosis moderadas las concentraciones de enzima y ácido pueden retornar a lo normal, pero el volumen de la secreción gástrica puede quedar reducido. El grado y la duración del efecto de la irradiación en la secreción del ácido gástrico depende del status de la secreción ácida antes de la radioterapia y del efecto inhibitorio que se pueda ver en casos de una simple hiperacidéz.

La secreción ácida gástrica tiende a volver a lo normal una vez que el tratamiento se detiene, pero

(\*) Depto. de Oncología y Radioterapia.  
Facultad de Medicina.

la supresión enzimática demora más en restaurarse y requiere más tiempo para lograr valores aproximadamente normales.

El daño gástrico producido por la irradiación no solamente es función de la dosis sino también función del tiempo. La exquisita radiosensibilidad de la mucosa gástrica se puede notar en una depresión temprana del ácido hidroclorehídrico y de la secreción del pepsinógeno luego de dosis relativamente modestas de solo 15 a 20 Gy. Una más importante serie de eventos siguen a dosis mayores de 50 Gy. A este nivel de dosis la reparación celular y funcional no siempre es completa y la probabilidad de ulceración es alta. La ulceración gástrica puede estar complicada por hemorragia, perforación y muerte. La atrofia gástrica crónica y la retracción del estómago pueden aparecer como resultado último de altas dosis de irradiación. Esto puede ser acompañado por trastornos de la motilidad gástrica, reducción de la capacidad gástrica y una dispepsia secundaria a una atrofia gástrica crónica. Cuando se irradia el estómago o el lecho gástrico es importante recordar que otros órganos críticos radiosensibles pueden también estar incluidos en los campos de irradiación. Es necesario establecer la localización y la integridad funcional de los riñones antes de comenzar la radioterapia. En pacientes con riñones funcionando normalmente más de un 50% del parénquima renal total puede ser incluido en la zona de alto volumen de dosis radiante. La dosis sobre la médula espinal se debe situar no más alta de 45 Gy en 4 semanas y media. Como regla general debe intentarse irradiarse la menor cantidad posible de parénquima cardíaco, sobre todo si una quimioterapia adyuvante con Doxorubicina tomará parte del plan total de tratamiento. También es necesario irradiar grandes porciones del hígado cuando se tratan las afecciones gástricas malignas. Esto puede ser generalmente acompañado con implicaciones clínicas serias si el total del volumen de irradiación del parénquima hepático constituye más del 70% del volumen del órgano. Importantes cantidades de médula ósea pueden ser irradiadas al incluir la columna vertebral y las costillas en los campos de irradiación. Este puede producir importante leucopenia intratratamiento que prolongue los períodos de liberación de las dosis necesarias para lograr un efecto cancericida. No se debe olvidar que en los campos de irradiación pueden quedar comprendidos grandes porciones de colon, la base pulmonar y el páncreas, órganos que su radiotolerancia está generalmente por debajo de las dosis requeridas para lograr la esterilización de los cánceres gástricos. La radiación del bazo no arroja mayores consecuencias clínicas.

### Técnicas de la irradiación gástrica

La radioterapia externa es el procedimiento más común para administrar tratamiento radiante para el cáncer gástrico, tanto como procedimiento adyuvante de la resección quirúrgica como un tratamiento definitivo.

Otro procedimiento que permite liberar el máximo de dosis radiante protegiendo los órganos normales que eventualmente quedarían incluidos en el

campo de irradiación, si se efectuara una radioterapia externa, es la radioterapia intraoperatoria. En cuanto a la radioterapia intracavitaria o intersticial no son comúnmente empleadas para el tratamiento del cáncer gástrico.

### Tratamiento radiante radical exclusivo del carcinoma gástrico

Si los pacientes con cáncer gástrico irreseccable no son tratados, la sobrevida media está estimada en aproximadamente 5 meses, con la muerte de todos los pacientes dentro de los dos años (14). Moderadas dosis externas de radiaciones (20 a 40 Gy) tienen un efecto limitado paliativo para estos enfermos pero no han mostrado mejorar significativamente su sobrevida.

Altas dosis de radioterapia externa (13, 15) y radioterapia intraoperatoria (7) han mostrado que un pequeño número de estos enfermos sobreviven los 5 años. En un grupo de 43 enfermos con cáncer inoperable o irreseccable, tratados con Cobalto 60, Takahashi (13) observó un 30% de sobrevida a los 2 años y medio. Wielany y Hymen (15) observaron un 11% de sobrevida a los 3 años en un grupo de 82 enfermos con cáncer gástrico, tratados con dosis altas de radioterapia (60 Gy).

Entre 1969 y 1985 Catterall y col. (13) trataron 75 enfermos con cáncer gástrico avanzado con intento curativo, usando bajas energías de radiaciones con neutrones; el haz de irradiación fue escasamente penetrante con una penumbra considerable dando el máximo de dosis a nivel de la piel. Veintidos de esos 75 enfermos (29%) no completaron el curso del tratamiento y murieron en un corto tiempo. Tres enfermos vivieron entre 6 y 12 meses después del tratamiento, mientras que otros 5 vivieron 18, 24, 30, y 2 de ellos 50 meses. De cualquier manera, este tratamiento ha demostrado ser altamente agresivo, las complicaciones son importantes y el beneficio de irradiar con este procedimiento radioterapéutico tan caro, no es significativamente mejor que utilizar equipos de radioterapia tipo acelerador lineal o cobaltoterapia.

Gunderson y col. (6, 10, 12) han establecido de manera reiterativa que el mayor beneficio para los enfermos con cáncer gástrico se observa en aquellos tratados con radioterapia y quimioterapia. En un estudio cooperativo con gran número de enfermos el porcentaje de respuestas al 5 Fluor Uracilo combinado con CCNU demostró que aproximadamente un 25% de estos enfermos obtenían respuestas completas (16, 17). El grupo de estudio de los tumores gastrointestinales (14) investigó el rol de la radioterapia con un estudio controlado prospectivo haciendo el esquema FAME sola versus esta misma combinación de agentes quimioterapéuticos más irradiación (FAME = 5 FU + CCNU). Debido a la pobre tolerancia del régimen de modalidad combinado, el estudio fue detenido prematuramente, pero en el seguimiento de estos enfermos a 3 años el 18% de ellos que habían sido tratados con la modalidad combinada estaban vivos sin evidencia de enfermedad comparados solo el 7% de enfermos que habían sido trata-

dos con quimioterapia exclusiva. Aparece entonces el tratamiento combinado con múltiples agentes quimioterapéuticos y la radioterapia como un procedimiento con valor desde el punto de vista estadístico para lograr un mejor control local de la enfermedad y mejorar los porcentajes de sobrevida de enfermos portadores de cánceres gástricos inoperables o irresecables.

### **Radioterapia como tratamiento adyuvante a la cirugía del adenocarcinoma gástrico**

Una revisión de la literatura demuestra que el adenocarcinoma de estómago es un tumor radioresponder en contraste con la opinión generalmente aceptada hasta nuestros días (13, 19). A la luz de estos conocimientos existe una muy grande evidencia de que en muchos enfermos con cáncer gástrico reseca el problema es más a nivel de la recurrencia local que de la enfermedad diseminada, padiendo por tanto ser ventajoso combinar las modalidades terapéuticas locales efectivas, es decir la cirugía y la radioterapia. Como adyuvante a la cirugía, la radioterapia puede ser efectuada preoperatoria, intraoperatoria, postoperatoria o combinación de las modalidades anteriormente nombradas.

La radioterapia preoperatoria no ha sido adecuadamente testada en el cáncer gástrico debido fundamentalmente a la dificultad de la localización exacta del tumor para librar dosis externas de irradiación, así como para ajustar la dosis radiante a dar.

Hace aproximadamente dos décadas Nakayama (20) trató enfermos con dosis de 20 Gy y encontró un 10% en la mejora de la sobrevida total en un estudio no randomizado, teniendo como grupo control enfermos que habían recibido cirugía exclusiva. Algunos otros pocos estudios de radioterapia preoperatoria han sido publicados pero no han demostrado un mayor efecto benéfico en estos enfermos. Con la mejoría de la posibilidad quirúrgica, de los procedimientos anestésicos y de la técnica de soporte para estos enfermos, los porcentajes de reseca del cáncer gástrico han aumentado de un 30% a más de un 60% en las últimas décadas (21). Sin embargo, los porcentajes de cura total no han cambiado (21). La recurrencia local del cáncer gástrico se presenta generalmente y lleva a la muerte de los enfermos en aproximadamente 1 año (22). Una revisión reciente de aspectos quirúrgicos y de una serie de autopsias mostró que la recurrencia local era mayor de un 93% (23). Aparentemente una cirugía más radical con una disección ganglionar extendida no previene la recurrencia local del cáncer gástrico (6). Además de la recurrencia local sin enfermedad metastásica es particularmente común en esta variedad tumoral (19). Un sustancial porcentaje de enfermos con cáncer gástrico tiene solamente enfermedad local en el momento de la autopsia (6). Una disección ganglionar regional completa en estos enfermos es difícil si no casi imposible (12). Frecuentemente los ganglios linfáticos locales están comprometidos por la enfermedad en un porcentaje que llega a un 83% (23).

En una revisión de 107 enfermos que habían tenido una única o múltiples reoperaciones por cáncer gástrico, Gunderson y Sosin encontraron que la diseminación intraabdominal de la enfermedad no ocurre si no hay una recidiva del abdomen superior (6). Encontraron que en varios enfermos con varias reintervenciones la siembra peritoneal inicialmente estuvo localizada en el área de la lesión primaria, luego diseminó al abdomen superior, y finalmente al abdomen inferior y pelvis. Estas observaciones sugieren una historia natural progresiva para el implante metastásico o peritoneal de la enfermedad. La falla local y/o la falla regional, fue observada en aproximadamente un 50% de estos casos.

Teniendo en cuenta estos conceptos, así como que el uso de la terapia citotóxica sistémica en el cáncer gástrico como adyuvante a la cirugía se basa en los siguientes dos principios: 1) en algunas circunstancias la enfermedad ha demostrado una fuerte propensión a una diseminación precoz, y 2) se puede argumentar que algunos agentes quimioterapéuticos, especialmente el 5 FU, potencializaría el efecto de la irradiación (23) empíricamente se puede establecer que la irradiación combinada con la quimioterapia debe resultar en una mejora de la sobrevida para los enfermos con cáncer gástrico avanzado o recurrente (16, 24). La cura del cáncer gástrico se logra solamente si el grueso del tumor pudo ser removido quirúrgicamente, sin embargo residuos microscópicos en la línea de la resección (usualmente vistos en linfáticos submucosos), aunque no necesariamente garantiza una recidiva local, sin embargo muchos de esos enfermos recidivan.

Los enfermos a los que se encontró una participación microscópica en los márgenes de resección pueden ser particularmente beneficiados de una terapia adicional, es decir un mayor control de la recurrencia temprana y muerte por este cáncer (8). Como aparentemente el aumento de la extensión original de la cirugía, incluyendo la esplenectomía, omentectomía y disección radical ganglionar, no aparece como elemento que aumente la sobrevida, ni tampoco disminuye la recidiva local o regional de la enfermedad (6), la modalidad terapéutica combinada de radioterapia y quimioterapia debe mejorar estos resultados, por lo menos desde el punto de vista teórico.

Moertel y colaboradores (25) en un estudio randomizado hicieron dos grupos de enfermos: uno que luego de una resección curativa, pero que eran considerados enfermos con pobres pronósticos (invasión por el tumor de órganos adyacentes, metástasis ganglionares, participación de la región cardial del estómago) recibieron tratamiento postoperatorio con 5 Fluor Uracilo y radioterapia, mientras que otro grupo de enfermos no recibieron tratamiento postoperatorio. Aquellos que recibieron tratamiento postoperatorio mostraron una mejoría significativa de la sobrevida a 5 años (23% vs. 4%). Gunderson y colaboradores (18) realizaron un estudio piloto de modalidad combinada agresiva postoperatoria en enfermos con alta posibilidad de presentar una recidiva local. Los enfermos recibieron 5 FU y CCNU, 2 a 3 semanas después de la cirugía. Esto fue seguido por radioterapia externa (45 a 52 Gy) y luego el mantenimiento quimioterapéutico 3 a 4 semanas más tar-

de. El control local de la enfermedad logrado en 16 de los 20 enfermos tratados fue de 22.2 meses, y la sobrevida media de 24 meses para el grupo de los tratados contra 9,1 meses de progresión y 14 meses de sobrevida media para los enfermos no tratados. Sin embargo, por el momento la combinación óptima de radioterapia y quimioterapia para el tratamiento de los cánceres gástricos como modalidad adyuvante aún no ha sido bien determinada.

Abe (7, 26) repetidamente ha enfatizado que para poder curar el cáncer gástrico, el tumor primario debe ser removida quirúrgicamente. Sin embargo, altas dosis de irradiación son requeridas para erradicar grandes tumores y también dosis menores para erradicar restos microscópicos tumorales postquirúrgicos. Este autor ha impulsado la radioterapia intraoperatoria, tanto del cáncer gástrico inoperable que requiere grandes volúmenes de dosis de irradiación, así como el tratamiento adyuvante postoperatorio en los tumores resecaados que tienen alto riesgo de recidivar. Los criterios para indicar la irradiación intraoperatoria que da este autor son los siguientes: a) el tumor primario debe estar ubicado en el fundus o en el antro; b) el tumor primario debe ser resecaado; c) no deben existir metástasis peritoneales evidentes; d) no deben existir metástasis hepáticas (excepto la invasión directa por la lesión primaria); e) todas las metástasis ganglionares deben poder ser englobadas en un campo único de irradiación intraoperatorio. Sus resultados en los estadios IV de la enfermedad demostraron que todos los enfermos tratados con cirugía sola, en la Kyoto University Hospital, murieron en los primeros dos años, mientras que el 15% de los enfermos tratados con radioterapia intraoperatoria adyuvante estaban vivos a los 5 años, incluyendo 3 de 19 enfermos que habían recibido una resección incompleta. No se presentaron complicaciones inmediatas o diferidas y no hubieron desviaciones del curso normal postoperatorio.

El RTOG, Radiation Therapy Oncology Group, está llevando adelante un estudio prospectivo no randomizado de la fase 1 y 2 de la radioterapia intraoperatoria en el cáncer gástrico. El protocolo del tratamiento consiste en la resección quirúrgica + 15 a 20 GY de irradiación intraoperatoria con electrones, seguido de 45 a 50 Gy de radioterapia postoperatoria externa. La radioterapia intraoperatoria permite librar dosis importantes de irradiación sobre las zonas eventualmente afectadas por la enfermedad, con poco daño de los órganos y tejidos normales vecinos que presentan una gran radiosensibilidad y que pueden ser sacados del campo de irradiación para preservarlos.

### **Paliación del adenocarcinoma gástrico por la irradiación**

La mortalidad operatoria para enfermos con cáncer gástrico es mucho más alta para los procedimientos paliativos que para los curativos. Bodie y colaboradores encontraron 5,6% de porcentaje de mortalidad operatoria para enfermos sometidos a procedimientos curativos comparado a un 22,2% de mortalidad operatoria para enfermos que sufrieron procedimientos quirúrgicos paliativos y 11,1% para enfer-

mos que solamente recibieron una exploración y bypass.

Bizer (8) encontró una mortalidad operatoria de un 13,7% en su revisión de 154 enfermos con cáncer gástrico. Notó que la mayoría de las muertes operatorias ocurrieron en enfermos con enfermedad avanzada. Las complicaciones no fatales de la cirugía gástrica también aparecen como más importantes en enfermos que recibieron procedimientos paliativos que aquellos que recibieron procedimientos curativos. Una buena paliación es observada en solo aproximadamente 50% de los enfermos (9). La irradiación paliativa por tanto en estos enfermos con cánceres irresecables o recurrentes, aunque no mejora la sobrevida (11), mejora la sintomatología que ocasiona esta patología. Sin embargo, algunos autores ocasionalmente muestran mejores resultados en la sobrevida y una aparente cura (12). Takahashi (23) observó una mejora de 9 a 10 meses en la sobrevida de enfermos que recibieron cobaltoterapia postoperatoria luego de una resección gástrica parcial comparada con aquellos enfermos que no recibieron irradiación. En general la experiencia de distintos autores muestra que con una gastrectomía total o subtotal hay un marcado aumento del riesgo de morbilidad aguda con la irradiación del abdomen superior aun con campos extremadamente limitados.

### **Experiencia Personal**

Existe el concepto de que el cáncer gástrico no es respondedor a las radiaciones, sobre todo en su variedad histológica adenocarcinoma. Este concepto ha llevado a que en general la experiencia de irradiación en el cáncer gástrico sea muy limitada y enfocada exclusivamente como tratamiento paliativo combinando la radioterapia con la quimioterapia.

Es llamativo el concepto de la radioresistencia de estos tumores en función de su histología, ya que está claramente demostrado que otros tumores, también del grupo de adenocarcinomas, son respondedores y frecuentemente son enviados para recibir tratamiento radiante. De cualquier manera la experiencia internacional muestra que el aporte de las radiaciones eventualmente sola o combinada con la quimioterapia puede mejorar la calidad de vida de los enfermos portadores de cáncer gástrico y en algunas circunstancias mejorar la sobrevida de estos enfermos.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. ASAKAWA, H. Combination therapy of gastric carcinoma with radiation and chemotherapy. *Tohoku J. Exp. Med.* 137: 445, 1982.
2. AMES, R.G. Gastric cancer and coal mine dust exposure. A case control study. *Cancer* 52: 1346, 1983.
3. SILVERBERG, E. *Cancer statistics, 1985*, CA 35: 19, 1985.
4. GENTSCH, H.H.; GROITL, H.; GIEDL, J. Results of surgical treatment of early gastric cancer in 113 patients. *World J. Surg.* 5: 103, 1981.

5. WEED, T.E.; NUESSELE, W.; OCHSNER, A. Carcinoma of the stomach-why are we failing to improve survival? *Ann. Surg.* 193: 407, 1981.
6. GUNDERSON, L.L.; SOSIN, H. Adenocarcinoma of the stomach: Areas of failure in a reoperation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int. J. Radiat. Biol. Phys.* 8: 1, 1982.
7. ABE, M. Intraoperative radiation therapy for gastrointestinal malignancy. p. 327. In: De Cosse J.J., Sherlock P (eds.): *Clinical Management of Gastrointestinal Cancer*. Martinus Nijhoff, Boston 1984.
8. BIZER, L.S. Adenocarcinoma of the stomach: Current results of treatment. *Cancer* 53: 743, 1983.
9. MEIJER S.; DE PAKKAR, O.J.C.B.; HOITSMA, H.F. Palliative resection in gastric cancer. *J. Surg. Oncol.* 23: 77, 1983.
10. GUNDERSON, L.L.; HOSKINS, R.B. et al. Combined modality treatment of gastric cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9: 965, 1983.
11. MOERTEL, C.G. The stomach. p. 1760. In: Holland J.F., Fry E. (eds.): *Cancer Medicine*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1982.
12. GUNDERSON, L.L.; O'CONNELL, M.J. Radiation with and without chemotherapy in gastric cancer. *Clin. Oncol.* 3: 327, 1984.
13. TAKAHASHI, T. Studies on preoperative and postoperative telecobalt therapy in gastric cancer. *Nippon Acta Radiol.* 24: 129, 1964.
14. Gastrointestinal Tumor Study Group: A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. *Cancer* 49: 1771, 1982.
15. WIELAND, G.; HYMMEN, U. Megavolttherapie neoplasien des magens. *Strahlentherapie* 140: 20, 1970.
16. MOERTEL, C.G.; CHILDS, Jr. D.S.; REITEMEIER, R.J. et al. Combined 5 - Fluoruracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 2: 865, 1969.
17. MOERTEL, C.G.; LAVIN, P.T. Phase II-III chemotherapy studies in advanced gastric cancer. *Cancer Treat. Rep.* 63: 1863, 1979.
18. O'CONNELL, M.J.; GUNDERSON, L.L.; MOERTEL C.G. et al. A pilot study to determine clinical tolerability of intensive combined modality therapy for locally unresectable gastric cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 11: 1827, 1985.
19. JAMES, R.D. Radiotherapy in management of gastrointestinal carcinoma: A review. *J. R. Soc. Med.* 73: 659, 1980.
20. NAKAYAMA, K. Preoperative irradiation in the treatment of patients with carcinoma of the oesophagus and other sites. *J. Faculty Radiologists* 15: 232, 1964.
21. MAC DONALD, J.S.; GUNDERSON, L.L.; COHN, I. Jr. Carcinoma of the stomach, p. 534. In: De Vita V. T., Hellman S, Rosenberg S.A. (eds.): *Principles and Practices of Oncology*. J.B. Lippincott, Philadelphia, 1982.
22. KANO, T.; KUMASHIRO, R.; MASUDA, H. et al: Recurrent gastric Carcinoma-analysis of 100 in-patients. *Jpn. J. Surg.* 13: 106, 1983.
23. WEISSBERG, J.B. Role of radiation therapy in gastrointestinal cancer. *Arch. Surg.* 118: 96, 1983.
24. FALKSON, G.; FALKSON, H.C. Fluoruracil and radiotherapy in gastrointestinal cancer. *Lancet* 2: 125, 1969.
25. MOERTEL, C.G.; CHILDS, D.S.; O'FALLON, J.R. et al. Combined 5-fluoruracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1: 1249, 1984.
26. ABE, M.; TAKAHASHI, M. Intraoperative radiotherapy: The Japanese experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 5: 863, 1981.