Calidad metodológica de un artículo de tratamiento de cáncer gástrico adoptado como protocolo por algunos hospitales chilenos

Carlos Manterola^{1,2}, Rodrigo Torres¹, Luis Burgos¹, Manuel Vial^{1,2}, Viviana Pineda¹. Grupo MINCIR.

Methodological quality of an article on the treatment of gastric cancer adopted as protocol by some Chilean hospitals

Background: Surgery is a curative treatment for gastric cancer (GC). As relapse is frequent, adjuvant therapies such as postoperative chemo radiotherapy have been tried. In Chile, some hospitals adopted Macdonald's study as a protocol for the treatment of GC. **Aim:** To determine methodological quality and internal and external validity of the Macdonald study. **Material and method:** Three instruments were applied that assess methodological quality. A critical appraisal was done and the internal and external validity of the methodological quality was analyzed with two scales: MINCIR (Methodology and Research in Surgery), valid for therapy studies and CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), valid for randomized controlled trials (RCT). Guides and scales were applied by 5 researchers with training in clinical epidemiology. **Results:** The reader's guide verified that the Macdonald study was not directed to answer a clearly defined question. There was random assignment, but the method used is not described and the patients were not considered until the end of the study (36% of the group with surgery plus chemo radiotherapy did not complete treatment). MINCIR scale confirmed a multicentric RCT, not blinded, with an unclear randomized sequence, erroneous sample size estimation, vague objectives and no exclusion criteria. CONSORT system proved the lack of working hypothesis and specific objectives as well as an absence of exclusion criteria and identification of the primary variable, an imprecise estimation of sample size, ambiguities in the randomization process, no blinding, an absence of statistical adjustment and the omission of a subgroup analysis. **Conclusion:** The instruments applied demonstrated methodological shortcomings that compromise the internal and external validity of the study (Rev Méd Chile 2006, 134; 920-6). **(Key words:** Controlled clinical trial; Methods; Stomach neoplasms, Antineoplastic Agents, Combined, Evidence-Based Medicine)

Recibido el 4 de noviembre, 2005. Aceptado el 10 de mayo, 2006.

¹Departamento de Cirugía. ²CIGES. Capacitación, Investigación y Gestión para la Salud Basada en Evidencia. Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

Correspondencia a: Dr. Carlos Manterola. Departamento de Cirugía, Universidad de La Frontera. Casilla 54-D, Temuco, Chile. Teléfono: 45-325760. Fax: 45-325761. E mail: cmantero@ufro.cl

La cirugía continúa siendo el único tratamiento con pretensión curativa para pacientes con cáncer gástrico avanzado. Sin embargo, la recidiva tras la cirugía es frecuente, razón por la que en los últimos años se ha puesto énfasis, por una parte, en la identificación de factores pronósticos y, por otra, en la implementación de tratamientos adicionales tendientes a incrementar la supervivencia.

Los tratamientos adyuvantes farmacológicos utilizados en la última década, han mostrado escasa efectividad, lo que ha sido objetivado en metaanálisis, en los que se concluyó que éstos no incrementan significativamente la supervivencia^{1,2}. Por otra parte, existen algunos reportes con la incorporación de quimiorradioterapia adyuvante³⁻⁶. Sin embargo, se trata de series retrospectivas de reducido número de pacientes.

No obstante ello, la propuesta de administrar quimiorradioterapia tras la resección quirúrgica, publicada por MacDonald y cols⁷, ha sido incorporado en algunos hospitales chilenos como protocolo de tratamiento del cáncer gástrico.

El objetivo de este estudio es determinar calidad metodológica, validez interna y externa del estudio MacDonald, mediante la aplicación de una guía de lectura crítica y dos escores de calidad metodológica.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó lectura crítica del artículo de MacDonald⁷, aplicando una guía para artículos de terapia⁸. Posteriormente, se analizó la calidad metodológica con 2 escalas; una validada para artículos referentes a tratamiento⁹⁻¹¹ y otra utilizada para el análisis de ensayos clínicos (EC)¹².

La guía de lectura crítica es una forma rápida y concreta de conocer la validez interna y externa de un estudio. Consta de 3 ítems: el primero contiene preguntas de «eliminación» y «preguntas de detalle» que permiten valorar la validez interna; de tal forma que si el artículo no permite dar respuestas adecuadas a las preguntas de «eliminación», no se aconseja continuar la lectura del mismo. El segundo ítem se relaciona con la calidad y cuantificación de los resultados; y el tercero, con la reproducibilidad de los mismos⁸.

El sistema de puntuación MINCIR (Metodología e Investigación en Cirugía), es una escala

diseñada y validada para determinar calidad metodológica de estudios de terapia^{10,11}. Está compuesta por 3 ítems: el primero, relacionado con el diseño del estudio; el segundo, con el tamaño de la población estudiada; y el tercero, con la descripción de la metodología empleada. De esta forma, se genera una puntuación que puede fluctuar entre 6 y 36 puntos, asignando 6 puntos al estudio de menor calidad metodológica y 36 puntos al de mejor calidad metodológica, con un punto de corte de 18 puntos para dicotomizar el constructo «calidad metodológica».

El sistema CONSORT, es una propuesta acerca de cómo se debe comunicar un EC. Consta de 5 dominios (título y resumen, introducción, métodos, resultados y discusión) que incluyen 22 ítems, en los que se evalúa la descripción de una serie de variables relevantes que son inherentes a un EC¹².

La aplicación de guía y escala de calidad metodológica fue realizada de forma independiente por tres investigadores (RT, CM, LB), con formación en análisis crítico de la literatura biomédica (ACLB) y epidemiología clínica (EC). Con posterioridad, fueron discutidos en sesiones de trabajo, oportunidades en que las que se resolvieron, por consenso, situaciones en las que se generaron diferencias. Una vez obtenidos los documentos definitivos por parte del grupo de trabajo, y con el objeto de validar los resultados obtenidos, se solicitó evaluación externa a dos investigadores independientes (VP, MV), con formación en ACLB y EC. Los resultados de estas evaluaciones fueron contrastadas con los documentos previamente generados y las diferencias consensuadas en reuniones de trabajo.

RESULTADOS

I. Aplicación de la guía de lectura crítica. Preguntas de eliminación.

1. ¿Se orienta el artículo a una pregunta claramente definida?

No. Esta sólo se puede suponer. La población blanco es heterogénea, pues incluye cánceres gástrico y gastroesofágico. La intervención está claramente descrita como quimiorradioterapia postoperatoria (CQR), no así la variable de interés (no se explicita si es morbilidad, morta-

lidad, supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad o efectos tóxicos).

2. *¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes al tratamiento?*

No se puede decir. En el texto no se describe qué método de asignación fue utilizado, sólo se especifica que 281 pacientes fueron asignados a CQR y 275 pacientes a cirugía exclusiva (CE) en el postoperatorio. No se mantuvo oculta la secuencia de asignación.

3. *¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes?*

No. Los pacientes fueron analizados en los grupos a los que fueron asignados, pero el seguimiento sólo se completó en el grupo de CE (35,6% de los pacientes del grupo de CQR no completó tratamiento).

Hasta esta etapa de la lectura, se considera que el artículo no supera las preguntas de eliminación, por ende, desde el punto de vista ACLB no valdría la pena seguir adelante.

II. Aplicación del puntaje MINCIR

- *Diseño.* Se trata de un EC multicéntrico sin enmascaramiento (pacientes, personal que aplicó las terapias, ni observadores se encontraban enmascarados). Este hecho determina que, de una asignación inicial de 12 puntos, ésta descienda a 6 puntos.
- *Población.* El estudio fue conducido con una población de 556 sujetos. Se justifica la muestra utilizada, aun cuando las variables utilizadas para ello no son muy claras. Al calcular la muestra necesaria con una supervivencia de 50% para el grupo de CQR y 41% para el grupo con CE (resultados reportados en el artículo⁷), un alfa de 0,05 y una potencia de 80%, la muestra necesaria para la conducción del estudio sería de 960 sujetos (480 por grupo); por ende, por existir un error en la estimación de la muestra, en este ítem se asignan sólo 6 puntos.
- *Metodología.* Se plantean objetivos vagos: «nosotros desarrollamos un estudio para determinar la eficacia de quimiorradioterapia en pacientes con cáncer gástrico reseado» (2 puntos); se menciona, pero no se justifica, el diseño empleado «un total de 556 pacientes con adenocarcinoma del estómago o de la unión gastroesofágica reseada fueron asigna-

dos en forma aleatoria a CQR o CE» (2 puntos). Sólo se describen criterios de inclusión: «se incluyeron pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión esofagogástrica, en los que se hubiera practicado una resección completa de la neoplasia, con intento curativo» (2 puntos). No se justifica apropiadamente la muestra: «nuestro estudio fue originalmente diseñado para incluir 350 pacientes, con un alfa de 0,05, un poder de 80% para detectar 50% de diferencia relativa en supervivencia y 95% de poder para detectar 60% de diferencia relativa en supervivencia libre de enfermedad; sin embargo, dado que el reclutamiento fue mayor de lo esperado, el comité de datos y monitoreo aprobó la expansión de reclutamiento a 550 pacientes, lo que aseguró 90% de poder para detectar 40% de diferencia en supervivencia y 40% de diferencia en supervivencia libre de enfermedad»; no obstante ello, no se especificó cuál es el valor a partir del cual se calculó la diferencia que se pretendía reducir (1 punto). Se asignaron 7 puntos.

La suma de los ítems 1, 2 y 3 totaliza 19 puntos (un punto sobre el punto de corte del constructo «calidad metodológica» definido por esta escala).

III. Aplicación de pauta de evaluación CONSORT

Título y Resumen

1. *¿Se describe si los participantes fueron asignados a intervenciones?, o ¿permite el título del artículo identificar al estudio como un EC?*

No. Sólo en el resumen se menciona que se trata de un estudio de tipo aleatorio.

Introducción y Antecedentes

2. *¿Se describen los antecedentes científicos y el motivo principal de la investigación?*

Sí. Se hace mención a aspectos relacionados con el tratamiento curativo del cáncer gástrico y el potencial impacto de aplicar terapias adyuvantes; mencionándose estudios fase 3 con quimiorradioterapia^{13,14} que justificarían el empleo del esquema propuesto.

Métodos

3. *De los participantes. ¿Se describen criterios de elegibilidad y escenarios donde se realizó el estudio?*

No. Sólo se mencionan criterios de inclusión. Respecto de los escenarios, sólo se indica que

- es un estudio multicéntrico, sin que se precise en qué escenarios se realizó y de qué forma los centros involucrados, participaron en el estudio.
4. *Intervenciones. ¿Se describen las intervenciones aplicadas a cada grupo y cómo y cuándo fueron éstas empleadas?*
Sí. Se precisa que es CE o CQR (combinación de fluoruracilo, leucovorin y radiación local-regional).
 5. *Objetivos e hipótesis. ¿Se describen objetivos específicos e hipótesis?*
No. No es posible establecer objetivos específicos, pregunta de investigación ni hipótesis.
 6. *Variable resultado. ¿Se describen variables de resultado primaria y secundaria; y si aplica, se menciona cómo se pretende realizar las mediciones correspondientes?*
No. No se identifica una variable primaria (fundamental para el cálculo del tamaño de la muestra). Sólo se mencionan como variables resultado mortalidad y recurrencia.
 7. *Tamaño de la muestra. ¿Se describe cómo fue calculado el tamaño de la muestra empleado; y si aplica, se menciona si se realizó algún análisis interino?*
Sí. Describen el cálculo de la muestra, no obstante la variable de la que depende la estimación no está claramente definida. Se realizaron 2 análisis interinos; sin embargo, no se justifica por qué fue necesario practicar dos, en qué fase del estudio se realizaron, con qué tamaño de la muestra se ejecutaron, ni la conclusión a la que éstos llegaron.
 8. *Aleatorización. Secuencia de generación. ¿Se describe el método utilizado para determinar la secuencia, incluyendo la aplicación de restricciones?*
No. No se esclarece la secuencia de generación utilizada. Aplicaron estratificación en base a las variables T y N, y no al TNM.
 9. *Aleatorización. Asignación de ocultamiento. ¿Se describe el método utilizado para determinar la secuencia de ocultamiento, clarificando cómo se ocultó la secuencia mientras la intervención era asignada?*
No. No se menciona cómo se realizó la asignación de ocultamiento ni cómo se implementó el proceso.
 10. *Aleatorización. Implementación. ¿Se describe quién generó la secuencia de asignación, quién enroló a los participantes, y quién asignó los participantes a cada grupo?*
No. No se menciona quién generó la secuencia, quién enroló ni quién asignó.
 11. *Enmascaramiento. ¿Se describen el mecanismo de enmascaramiento y cómo fue evaluado?*
No. No hubo enmascaramiento.
 12. *Métodos estadísticos. ¿Se describen métodos estadísticos utilizados para la comparación de grupos en relación a la variable resultado primaria, métodos para análisis adicionales como análisis de subgrupos y ajustes?*
Sí. Se utilizan curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y regresión de Cox. En el modelo utilizado sólo se consignaron las variables T y N; pero, no se realizó ajuste por otras variables de interés como localización del tumor, invasión parietal, tipo de resección y linfadenectomía, etc.
- Resultados*
13. *Flujo de participantes. ¿Se describe el flujo de participantes según su estado (se recomienda un diagrama)?*
No. El artículo no aporta diagrama de flujos; sin embargo, se elaboró uno con los datos aportados por el estudio (Figura 1).
 14. *Reclutamiento ¿Se describen datos definiendo los períodos de reclutamiento y seguimiento?*
Sí. El reclutamiento se realizó entre 1991 y 1998. Se deduce que el promedio de seguimiento es de 5 años, con un mínimo de 3 años.
 15. *Datos básicos. ¿Se describen las características demográficas y clínicas de los sujetos de cada grupo?*
Sí. Estos se describen en la Tabla 1⁷; sin embargo, no se precisan eventuales diferencias en variables de interés como la proporción de D0, D1 y D2 en los grupos en comparación.
 16. *Números analizados. ¿Se describe el número de participantes analizados en cada grupo, incluyendo análisis con «intención de tratar»?*
Sí. Se aplicó análisis con intención de tratar (incluyendo los pacientes en los que se constataron efectos tóxicos, en los que no queda claro qué tratamiento posterior se aplicó).
 17. *Resultados y estimación. ¿Se resumen los resultados obtenidos para las variables resultado, su efecto en el tamaño de la muestra y su precisión?*
Sí. Se estimaron hazard ratios a 36 meses con intervalos de confianza y valor de p. No se

Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes del estudio. Las razones por las que 35,6% de los sujetos del grupo de quimiorradioterapia postoperatoria (100 pacientes), no continuaron el protocolo preestablecido fueron: 49 pacientes presentaron con efectos tóxicos, 23 pacientes abandonaron el tratamiento, 13 pacientes presentaron progresión de la enfermedad, 3 pacientes fallecieron y 12 pacientes fueron catalogados como «otros», sin otra explicación.

calcularon riesgos relativos, reducción absoluta de riesgos, número necesario a tratar ni número necesario a dañar. Tampoco hay resumen de los resultados principales.

18. *Análisis adicionales. ¿Se describe otro tipo de análisis realizado?*

No. No hay análisis de subgrupos ni ajuste por variables clínicas ni demográficas.

19. *Eventos adversos. ¿Se describen todos los efectos adversos ocurridos en ambos grupos?*

No. Sólo se mencionan los efectos adversos del grupo sometido a CQR, no así los del grupo de CE.

Discusión

20. *Interpretación. ¿Se realiza una interpretación de los resultados tomando en cuenta la hipótesis, fuentes de potenciales sesgos o imprecisiones y de los riesgos asociados a la multiplicidad de análisis y resultados?*

No. No se considera la interpretación de una hipótesis ni fuentes de potenciales sesgos o imprecisiones.

21. *Generalización. ¿Se considera la validez externa de los resultados obtenidos en el estudio?*

No. Las variables raza (el calificativo «others», que representa al colectivo latino, constituye el 4% de la población estudiada, siendo el resto blancos, negros y asiáticos), localización del tumor (más de 50% de los tumores son antrales) y el estadio de la enfermedad (más de 30% corresponden a T1 y T2, sin quedar claro la proporción entre ellos) no son comparables a nuestra realidad nacional.

22. *Evidencia global. ¿Se realiza una interpretación de los resultados obtenidos en el contexto de la evidencia disponible?*

No. Sólo se realiza una escueta discusión de los resultados obtenidos y una comparación con otros estudios similares, sin una interpretación de éstos a la luz de la evidencia disponible. No se hace mención a la evidencia relacionada con las diferencias existentes desde un punto de vista pronóstico en los pacientes con cáncer gástrico según histología, localización, estadio, etc. Por otra parte, sola-

mente a 10% de los pacientes se les practicó disección D2; sin embargo, los autores argumentan a su favor que en otros estudios se ha manifestado que este hecho no sería relevante. Por otra parte, si los autores decidieron estratificar por la variable «N», entonces, parece relevante el tipo de disección que se le realice a los pacientes.

DISCUSIÓN

¿Se puede evaluar la calidad metodológica de un estudio? Desde 1970, se han utilizado varios sistemas para calificar la calidad de las publicaciones científicas. Uno de los primeros fue el propuesto por Sackett, cuyo resultado son los «niveles de evidencia», herramienta útil hasta hoy para establecer la evidencia que apoya nuestra forma de actuar^{15,16}. Sin embargo, la «calidad metodológica» se ha de entender como un concepto multidimensional, en el que es posible evaluar múltiples facetas, de las que por el momento no existe un consenso. Por esta razón, parece relevante que al evaluar metodológicamente un artículo, se apliquen diferentes herramientas que permitan valorar de una forma global su validez interna y externa.

Al continuar aplicando la guía de lectura, verificamos la siguiente información: al desarrollar las preguntas de detalle referentes a la validez de los resultados, comprobamos que no hubo enmascaramiento; que no se puede decir si fue aleatoria la asignación de los pacientes; y, que los grupos no fueron tratados en forma similar (10% de los pacientes fueron resecados con D2 y 36% con D1; 35% de los pacientes sufrió alguna modificación de su esquema terapéutico original y 6,5% fue desviado a otro protocolo). Al evaluar la cuantificación de resultados, verificamos que se realizó una evaluación de las variables mediana de supervivencia global, supervivencia real a 36 meses, supervivencia global libre de enfermedad, supervivencia real libre de enfermedad a 36 meses y recurrencia; que la precisión de la estimación del efecto fue realizada mediante cálculo de *hazard ratios*, intervalos de confianza y valor de p. Al analizar las preguntas relativas a si me ayudarán estos resultados en el cuidado de mis pacientes, comprobamos que existen diferencias

biodemográficas, de localización y tamaño de las lesiones respecto de nuestra realidad. No fueron considerados todos los resultados de importancia clínica (se omitieron variables como calidad de vida, morbilidad y mortalidad quirúrgica, y costos involucrados). No creemos que los beneficios a obtener justifiquen los riesgos y costos del tratamiento.

Desde la perspectiva «calidad metodológica» aplicando el puntaje MINCIR, si bien es cierto que la sumatoria de los ítems valorados totaliza 19 puntos, hay que recordar que apenas supera el punto de corte, tiene objetivos vagos, no hay enmascaramiento, la secuencia de asignación aleatoria no es clara y la estimación de tamaño de muestra es errónea¹⁷, situación que podría estar generando un error tipo α o tipo 1.

Desde el punto de vista «calidad metodológica» aplicando la propuesta CONSORT, se ponen en evidencia problemas de forma y de fondo. Los primeros tienen relación con el inapropiado reporte de una serie de hechos inherentes a un EC (título ambiguo, ausencia de diagrama de flujo de participantes, ausencia de resumen de los resultados principales). Los segundos, con la carencia de pregunta de investigación e hipótesis de trabajo, carencia de objetivos específicos, de criterios de exclusión y de descripción de la variable primaria; y, el desconocimiento de las conclusiones de los 2 análisis interinos practicados. Tampoco, se estipulan aspectos relacionados con el proceso de asignación aleatoria; no hay enmascaramiento; no se realizó ajuste estadístico por variables de impacto pronóstico; no se precisaron eventuales diferencias de proporción de D0, D1 y D2 en los grupos; y, no se practicaron análisis de subgrupos.

A modo de conclusión, se puede plantear que se aplicaron 3 instrumentos de evaluación de un artículo, todos ellos de diferente concepción y que valoran distintos ámbitos de la metodología de un artículo. Todos, pusieron en evidencia falencias metodológicas similares que llevan al cuestionamiento de la validez interna y externa del estudio, hecho que a su vez hace poner en duda la lógica de la aplicabilidad de este protocolo en cualquier población, pues tiene particularidades relacionadas con la generalización de los resultados que no fueron salvaguardadas por el equipo de investigación. Mirado desde la perspectiva de Sackett¹⁸, su nivel de evidencia es 2b. No

obstante ello, el protocolo es factible de realizar en nuestro medio, previa aplicación de un riguroso documento de consentimiento informado a los participantes (a quienes se debe explicar no sólo los potenciales beneficios de esta alternativa terapéutica, sino también los riesgos implícitos que han sido reportados); y, una valoración de la reproducibilidad de los resultados en forma de un estudio de fase 1 ó 2, antes de tomar la decisión

de aplicarlo como protocolo a nuestros pacientes con cáncer gástrico. Otra alternativa que podría considerarse es el desarrollo de guías de práctica clínica o de protocolos basados en la mejor evidencia clínica disponible, situación que se basa, entre otras, en el análisis riguroso de la calidad metodológica y técnica de cada propuesta terapéutica, antes de su implementación clínica.

REFERENCIAS

- HERMANS J, BONENKAMP JJ, BOON MC, BUNT AMC, OHYAMA S, SASKO M ET AL. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1441-7.
- SHIMADA K, AJANI JA. Adjuvant therapy for gastric carcinoma patients in the past 15 years. A review of Western and Oriental trials. *Cancer* 1999; 86: 1657-68.
- VENTURELLI A, CARDEMIL B, DÍAZ J, AVENDAÑO R, MURÚA A, KUSCHEL C ET AL. Cirugía más quimioterapia en cáncer gástrico. Sobrevida a 5 años. *Rev Chil Cir* 1999; 51: 170-5.
- FLORES P, YÁÑEZ E, CARTES R, GRÁJEDA J, VILLASECA M, FERNÁNDEZ E ET AL. Quimiorradioterapia postoperatoria en el tratamiento del cáncer gástrico. *Rev Chil Cir* 2000; 52: 621-8.
- HUNDAHL SA, MACDONALD JS, BENEDETTI J, FITZSIMMONS T. Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 278-86.
- PARK SH, KIM DY, HEO JS, LIM DH, PARK CK, LEE KW ET AL. Postoperative chemoradiotherapy for gastric cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 1373-7.
- MACDONALD 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 the gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-30.
- MANTEROLA C, VIAL M, PINEDA V, LOSADA H. Revisión crítica de la literatura para artículos de terapia. *Rev Chil Cir* 2004; 56: 604-9.
- MANTEROLA C, PINEDA V, VIAL M, LOSADA H, MUÑOZ S. Surgery for morbid obesity: selection of operation based on evidence from literature review. *Obes Surg* 2005; 15: 106-13.
- MANTEROLA C, PINEDA V, VIAL M. Resección abierta vs laparoscópica en cáncer de colon no complicado. Revisión sistemática. *Cir Esp* 2005; 78: 17-22.
- MANTEROLA C, BUSQUETS J, PASCUAL M, GRANDE L. ¿Cuál es la calidad metodológica de los artículos sobre procedimientos terapéuticos publicados en cirugía española? *Cir Esp* 2006; 79: 95-100.
- ALTMAN DG, SCHULZ KF, MOHER D, EGGER M, DAVIDOFF F, ELBOURNE D, GOTZSCHE PC, LANG T, CONSORT GROUP (CONSOLIDATED STANDARDS OF REPORTING TRIALS). The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134: 663-94.
- MOERTEL CG, CHILDS DS JR, REITEMEIER RJ, COLBY MY JR, HOLBROOK MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969; 2: 865-7.
- No Authors Listed. A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1982; 49: 1771-7.
- SACKETT DL. Rules of evidence and clinical recommendations on use of antithrombotic agents. *Chest* 1986; 89 (2 suppl): 2S-3S.
- MEAKINS JL. Innovation in surgery: the rules of evidence. *Am J Surg* 2002; 183: 399-405.
- ELASHOTT JD. nQuery Advisor 4.0. Windows NT, version 5.15.1. Copyright 1995-2000.
- SACKETT DL, WENNBERG JE. Choosing the best research design for each question. *BMJ* 1997; 315: 1636-40.