

Evaluation of tolerance and efficacy of radiotherapy and chemoradiotherapy in recurrent gastric cancer

Ocena tolerancji i skuteczności radioterapii i radiochemioterapii u chorych ze wznową miejscową raka żołądka

© ONKOLOGIA I RADIOTERAPIA 2 (2) 2007

Original article/Artykuł oryginalny

BOŻENA CIEŚLAR, IWONA WZIĘTEK, HUBERT URBAŃCZYK, JERZY WYDMAŃSKI
Zakład Radioterapii Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Gliwicach
Kierownik Zakładu: Prof. dr hab. n. med. Bogusław Maciejewski

Address for correspondence/Adres do korespondencji:

Bożena Cieślar

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-101 Gliwice, Poland

tel. kom. 602314876; e-mail: bcieslar@interia.pl

Statistic/Statystyka

Word count/Liczba słów 1622/1324

Tables/Tabele 0

Figures/Ryciny 1

References/Piśmiennictwo 24

Received: 22.08.2007

Accepted: 14.09.2007

Published: 15.10.2007

Summary

The aim of this study was to evaluate the tolerance and effectiveness of radiotherapy and radiochemotherapy in patients of recurrent gastric cancer. We analysed history of 11 patients at the age between 46 and 68 with local recurrence of gastric cancer. As a primary treatment they all underwent partial or total gastrectomy. Four of them were treated additionally with radiochemotherapy. In the group the median time from the first operation to the relapse was 27,6 months. At that time eight of the patients were suffering from pain, dysphagia and weakness. Their performance status was estimated as good, in one case as quite good. Six patients were reoperated on. Five people in the whole group were treated radically. Every patient received radiotherapy or radiochemotherapy. A palliative effect was noted in 4 patients (36 %). The median survival time was 27,6 months, in patients treated radically it was 14,2 months, in the rest – 8,5 months.

CONCLUSION: The tolerance of the treatment was good. A partial palliative effect was brought. Since the group of patients was very small, it is reasonable to continue studies estimating the role of radiotherapy, radiochemotherapy and chemotherapy.

Key words: gastric cancer, recurrence, radiotherapy, chemoradiotherapy.

Streszczenie

Celem pracy była ocena tolerancji i skuteczności radioterapii i radiochemioterapii u chorych ze wznową raka żołądka. Analizie poddano grupę 11 chorych ze wznową raka żołądka w wieku od 46 do 68 lat. We wszystkich przypadkach leczeniem pierwotnym był zabieg operacyjny. 4 pacjentów (36%) poddanych zostało leczeniu uzupełniającemu -radiochemioterapii. Mediana czasu od pierwszej operacji do pojawienia się wznowy miejscowej w całej grupie wyniosła 27,6 miesięcy. Ośmiu badanych zgłaszało wówczas dolegliwości (dysfagię, osłabienie, ból). Stan ogólny 10 chorych był dobry, 1 dość dobry. Sześciu chorych ponownie poddano zabiegowi operacyjnemu. W 5 przypadkach podjęto próbę leczenia radykalnego. W całej grupie zastosowano radioterapię lub radiochemioterapię. Zakres dawek dla radioterapii wynosił od 20 Gy-50,4Gy, chemioterapia natomiast oparta była o 5Fu i LV. Efekt paliatywny uzyskano u 36 % chorych. Mediana przeżycia w całej analizowanej grupie wyniosła 27,6 miesięcy, w grupie leczonych radykalnie 14,2 miesięcy, u pozostałych 8,5 miesięcy.

WNIOSKI: W analizowanej grupie chorych tolerancja zastosowanego leczenia była dobra, uzyskano zadowalający efekt paliatywny polegający na zmniejszeniu dolegliwości. Ze względu na niewielką grupę chorych, uzasadnione jest kontynuowanie badań oceniających rolę radiochemioterapii i chemioterapii w leczeniu chorych ze wznową raka żołądka.

Słowa kluczowe: rak żołądka, wznowa, radioterapia, radiochemioterapia.

INTRODUCTION

As recently as twenty or thirty years ago gastric cancer occupied a second place with regard to its prevalence worldwide. Currently, the number of cases of gastric cancer has decreased in a majority of countries and it is estimated to be on the fourth place behind lung, breast and colon cancers. Irrespective of that fact it remains one of the most frequent causes of cancer deaths. Its prevalence varies significantly between individual countries [1]. In Poland, in the year 2004 there were 5436 new cases noted and 5716 deaths due to gastric cancer [2].

Surgery is the fundamental method of the gastric cancer treatment. According to the recommendation of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), either a complete or partial gastrectomy is recommended, depending on the anatomical conditions, including a D type lymph node dissection [3]. However, the extent of the surgery remains an object of the discussion [4,5,6]. A surgical tumor removal, complete with a node dissection, as the sole course of treatment, may be possible only in a small group of patients. Long term results of surgical treatment alone are unsatisfactory, and five-year survival periods are noted in only a few percent of patients [7,8,9]. Due to the fact that this disease is usually diagnosed at its advanced stage, adjuvant chemo- or chemoradiotherapy becomes necessary [7,10]. It is recommended for stage II and III gastric cancers [7]. The postoperative prognosis is believed to depend on a degree of tumor wall infiltration and occupation of the local lymph nodes [11,12]. The appearance of a relapse and/or a remote metastasis is indicative of a poor prognosis. Even though the algorithm of treatment following disease diagnosis goes unquestioned, the proceeding following a local relapse lacks consensus [13]. However, it does appear that, whenever possible, a surgical treatment should be performed [8]. The possibility of administering adjuvant radiotherapy or chemoradiation therapy remains a matter of discussion [11]. In case of a non-surgical local relapse of gastric cancer, radical chemoradiation could be administered [14].

AIMS

The aim of this study is to evaluate the tolerance and efficacy of radiotherapy and chemoradiotherapy in patients with recurrent gastric cancer.

MATERIAL AND METHOD

A group of 11 gastric cancer patients was retrospectively analysed. The patients varied in age from 46 to 68 years (average age was 54.9 years), mean - 52 years. The group under investigation included 7 men (64%) and 4 women (36%). 8 patients had total gastrectomy as the primary treatment, and three had subtotal gastrectomy. D2 type lymph node dissection was performed in 3 patients (27%), D1 in 7 (64%), and D0 in 1 patient. In 7 of the cases the primary tumor was localised in the body of the stomach, in 2 cases to the its cardia, in 2 - no informa-

WSTĘP

Jeszcze przed kilkudziesięciu laty rak żołądka znajdował się na drugim miejscu pod względem częstości zachorowań na świecie. Obecnie liczba ta zmniejsza się w większości krajów i szacuje się, iż zajmuje on miejsce czwarte za rakiem płuca, piersi i jelita grubego. Mimo to jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów z powodu choroby nowotworowej. Częstość jego występowania różni się istotnie w poszczególnych krajach [1]. W Polsce w roku 2004 zanotowano 5436 zachorowań i 5716 zgonów z powodu raka żołądka [2].

Podstawową metodą leczenia raka żołądka jest zabieg operacyjny. Zgodnie z zaleceniami National Comprehensive Cancer Network (NCCN), rekomendowana jest całkowita lub częściowa gastrektomia, zależnie od warunków anatomicznych wraz z resekcją węzłową typu D2 [3]. Zakres zabiegu operacyjnego pozostaje jednak przedmiotem dyskusji [4,5,6]. Chirurgiczne usunięcie guza wraz z resekcją węzłową, jako jedyny sposób leczenia, możliwe jest jedynie u niewielkiej grupy chorych. Wyniki odległe samego leczenia chirurgicznego są niezadowalające, a pięcioletnie przeżycia wynoszą od kilku do kilkunastu procent [7,8,9]. Jako że choroba ta rozpoznawana jest zwykle w zaawansowanym stadium, konieczna jest uzupełniająca chemioterapia lub radiochemioterapia [7,10]. Jest ona wskazana w przypadku II i III stopnia zaawansowania raka żołądka [7]. Rokowanie po zabiegu zależy w największej mierze od stopnia naciekania ściany narządu i zajęcia okolicznych węzłów chłonnych [11,12]. Bardzo złym czynnikiem rokowniczym jest także pojawienie się wznowy i/lub przerzutu odległego. O ile bezspornym pozostaje algorytm postępowania u chorych po rozpoznaniu raka żołądka, o tyle nie istnieje konsensus dotyczący postępowania w przypadku wznowy miejscowej [13]. Wydaje się jednak, iż gdy tylko jest to możliwe, należy dążyć do leczenia operacyjnego [8]. Przedmiotem dyskusji pozostaje możliwość zastosowania uzupełniającej radioterapii lub radiochemioterapii [11]. W przypadku nieoperacyjnej wznowy miejscowej raka żołądka podejmuje się próby zastosowania radykalnej radiochemioterapii [14].

CEL PRACY

Celem pracy jest ocena tolerancji i skuteczności radioterapii i radiochemioterapii u chorych ze wznową miejscową raka żołądka.

MATERIAŁ I METODA

Retrospektywnie przeanalizowano grupę 11 chorych ze wznową raka żołądka. Wiek chorych zawierał się w przedziale od 46 do 68 lat (średnio 54,9 lat), mediana 52 lata. W badanej grupie znajdowało się 7 mężczyzn (64%) i 4 kobiety (36%). Jako leczenie pierwotne u 8 chorych wykonano totalną gastrektomię, u trzech - subtotalną. Resekcję węzłową D2 wykonano u 3 (27%) chorych, D1 u 7 (64%), a D0 u 1. W 7 przypadkach guz pierwotny znajdował się w trzonie żołądka, w 2 we wpu-

tion about localization was obtained. In 6 patients the tumor infiltration of the entire depth of the wall (pT3) was noted, in 2 – its spreaded to the other organs (pT4- invasion of the diaphragm, or pancreas), in 3 no information about pT characteristics was obtained. All of the patients were diagnosed with adenocarcinoma, 6 of the them with signet ring cell carcinoma subtype. In 1 patient an R1 dissection was performed. Adjuvant chemoradiotherapy was performed in only 4 (36%) of the patients. Two of these patient received a total dose of 42.5 Gy in 25 fractions of 1.7 Gy, while two received 45Gy in 25 fractions of 1.8Gy.

The mean time of the appearance of local relapse was 27.6 months (3.8 - 114 months). In one patient a simultaneous metastasis into the liver was noted. Six patients were subjected to a surgical removal of a local relapse - in 2 cases it was a radical procedure, and non-radical in 4 of the cases (3 R1 dissections, 1 palliative surgery). Four patients were administered postoperative chemoradiotherapy. One patient was subjected to palliative teleradiotherapy following an explorative laparotomy, one was subjected to brachytherapy. In radical radiotherapy the total dose of 40.8-50.4 Gy in 24-28 fractions was administered. Simultaneously, in 3 of the cases chemotherapy based on a 5-Fluorouracyl (5-Fu) and Leucovorin (LV) was applied. Adjuvant chemotherapy was continued in all patients once radiotherapy ended. Palliative teleradiotherapy was administered at a dose of 20 Gy in 10 fractions of 2 Gy, while brachytherapy at a total dose of 20 Gy in 4 fractions of 5 Gy.

In 5 cases it was assessed that the relapse is of a non-surgical nature. In 1 patient from this group radical chemoradiotherapy was administered, while in 2 – individual radiation therapy, and palliative radiotherapy in the remaining 2 cases. Patient subjected to chemoradiotherapy received a total dose of 50.4 Gy in 28 fractions of 1.8 Gy, in association with 5-Fu and LV-based chemoradiotherapy. The independent radiation therapy was administered at a dose of 50.4 Gy in 28 fractions of 1.8 Gy. Additionally, in one of the above cases, teleradiotherapy was preceded by brachytherapy at a dose of 22.5 Gy in 3 fractions of 7.5 Gy. Palliative radiotherapy was applied at a dose of 20 Gy Gy in 10 fractions of 2 Gy.

At the time of the occurrence of the relapse patients status was ascertained as good in the majority of the cases, 4 patients scored 0 on the ZUBROD scale, 6 patients scored 1, while the status of 1 patient was assessed as 2. At that time three of the patients voiced no complaints, 4 complained of dysphagia, 3 of general weakness, and one of the epigastric pain.

RESULTS

The average time from first surgery to the appearance of a local relapse was 27.6 months in the studied population, the mean time of relapse appearance was 16.1 months (3.8-114); in the patient population additionally treated with the adjuvant chemoradiotherapy the mean increased to 19.1 months (11.1-41.4), for the remaining

ście, 2 – nie uzyskano informacji dotyczącej lokalizacji. W materiale pooperacyjnym u 6 operowanych stwierdzono obecność guza naciekającego całą grubość ściany (pT3), u 2 -jego przejście poza narząd (pT4- naciek przepony, lub trzustki), u 3 nie uzyskano informacji o cesze pT. U wszystkich badanych rozpoznano gruczolakoraka, w tym u 6 podtyp raka sygnetowatokomórkowego. U 1 chorego wykonano resekcję R1. Tylko u 4 (36%) zastosowano uzupełniającą radiochemioterapię. Dwoch z nich otrzymało całkowitą dawkę 42,5 Gy w 25 frakcjach po 1,7 Gy, dwóch natomiast 45Gy w 25 frakcjach po 1,8Gy.

Mediana czasu ujawnienia wznowy miejscowej w całej badanej grupie wyniosła 27,6 miesięcy (3,8 -114 miesięcy). U jednego chorego stwierdzono równocześnie obecność przerzutów do wątroby. U 6 chorych wykonano zabieg usunięcia wznowy miejscowej, w 2 przypadkach był to zabieg radykalny, w 4 przypadkach nieradykalny (3 resekcje R1, 1 operacja paliatywna). U 4 chorych zastosowano pooperacyjną radiochemioterapię. U 1 chorego po laparotomii eksploratywnej zastosowano paliatywną teleradioterapię, u 1 brachyterapię. W leczeniu radykalnym zastosowano radioterapię w dawce całkowitej 40,8-50,4 Gy w 24-28 frakcjach. Równocześnie zastosowano chemioterapię w oparciu o 5-Fluorouracyl (5-Fu) i Leukoworynę (LV) – w 3 przypadkach. U wszystkich tych chorych kontynuowano adjuwantową chemioterapię po zakończeniu radioterapii. Paliatywną teleradioterapię zastosowano w dawce 20 Gy w 10 frakcjach po 2 Gy, natomiast brachyterapię w dawce całkowitej 20 Gy w 4 frakcjach po 5 Gy.

U 5 chorych oceniono, iż wznowa ma charakter nieoperacyjny. U 1 spośród nich zastosowano radykalną radiochemioterapię. U 2 samodzielną radioterapię, u 2 radioterapię paliatywną. Chory poddany radiochemioterapii otrzymał dawkę całkowitą 50,4 Gy w 28 frakcjach po 1,8 Gy, w połączeniu z chemioterapią opartą o 5-Fu i LV. Samodzielną radioterapię zastosowana została w dawce 50,4 Gy w 28 frakcjach po 1,8 Gy. Dodatkowo u jednego z tych chorych teleradioterapię poprzedzono brachyterapią w dawce 22,5 Gy w 3 frakcjach po 7,5 Gy. Paliatywna radioterapia zastosowana została w dawce 20 Gy w 10 frakcjach po 2 Gy.

W momencie pojawienia się wznowy stan ogólny chorych określano w większości przypadków jako dobry, 4 osoby w skali ZUBROD oceniono na 0, sześć osób na 1, natomiast stan jednego chorego oszacowano jako 2. Trzech z nich nie zgłaszało wówczas żadnych dolegliwości, 4 chorych dysfagię, 3 osłabienie ogólne, a jeden ból okolicy nadbrzusza.

WYNIKI

Średni czas od pierwszej operacji do pojawienia się wznowy miejscowej w badanej grupie chorych wynosił 27,6 miesięcy, mediana czasu ujawnienia wznowy 16,1 miesiąca (3,8-114); w grupie chorych leczonych uzupełniająco radiochemioterapią mediana wyniosła 19,1 miesięcy (11,1-41,4), dla pozostałych, u których po pierw-

patients, who were not given any adjuvant treatments following the first surgical procedure the mean was 16.1 months (3.8-114). It should be emphasized, that the studied groups are too small to ascertain if these results are statistically significant. Six of the patients (54.5%) were reoperated on. This entire group receive adjuvant treatment: in 4 cases chemoradiotherapy, in 2 radiotherapy alone. In five patients radical therapy was attempted: 4 patients operated on due to the local relapse and 1 patient treated with chemoradiotherapy. Treatment tolerance was good. Ten (91%) of the patients completed the treatment without complications. One of the patients died during the treatment due to worsening of the overall status. In one patient disease progression was noted following the end of the treatment.

In four cases (36%) a partial palliative effect, in the form of a reduction in the pre-treatment symptoms in patients who experienced was obtained.

Within a group of 9 patients, from among the 11 observed, who were subjected to controls, the survival mean was 10.1 months (1.3-30.9), (fig.1). Within the entire patient group the survival mean was 10.1 months, and the average was 11 months (1.3-30.9). Two patients were lost of the control at the Institute of Oncology, one following 14 months and the second one following 5 months. The status of both of these patients was assessed as good during the last visit.

Within the radically treated patient group the mean survival time was 14.2 months, the average was 13 (2.9-30.9), while for the remaining patients the mean survival time was 8.5 and the average: 8.6 months (1.2-16.1).

DISCUSSION

A main threat that appears along with the occurrence of local relapse of gastric cancer, is stenosis - most frequently at the site of anastomosis following the primary

szym zabiegu nie zastosowano żadnego leczenia uzupełniającego, mediana wyniosła 16,1 miesięcy (3,8-114). Należy podkreślić, iż grupy badanych są zbyt małe, by można stwierdzić, czy wynik jest istotny statystycznie. Sześciu chorych (54,5%) poddano ponownemu zabiegowi operacyjnemu usunięcia wznowy miejscowej. W całej tej grupie zastosowano leczenie uzupełniające. W 4 przypadkach radiochemioterapię, w 2 samodzielnie radioterapię. U 5 chorych podjęto próbę leczenia radykalnego, 4 chorych operowanych z powodu wznowy miejscowej i 1 chory leczony radiochemioterapią. Tolerancje leczenia była dobra. Dziesięciu chorych (91%) zakończyło je bez powikłań. Jeden chory zmarł podczas leczenia z powodu pogorszenia się stanu ogólnego. U jednego chorego tuż po zakończeniu leczenia zaobserwowano progresję choroby.

Częściowy efekt paliatywny w postaci zmniejszenia się objawów obecnych przed leczeniem u chorych, u których one występowały, uzyskano w czterech przypadkach (36%).

W grupie 9 chorych spośród analizowanych 11, którzy poddawani byli kontrolom mediana przeżycia wyniosła 10,1 miesiąca (1,3-30,9), (ryc.1). W całej grupie chorych mediana przeżycia wyniosła 10,1 miesiąca, średnia 11 miesięcy (1,3-30,9). Dwóch chorych utracono z kontroli w Instytucie Onkologii, jednego po 14 miesiącach, a drugiego po 5 miesiącach. Stan obu tych chorych podczas ostatniej wizyty określany był jako dobry.

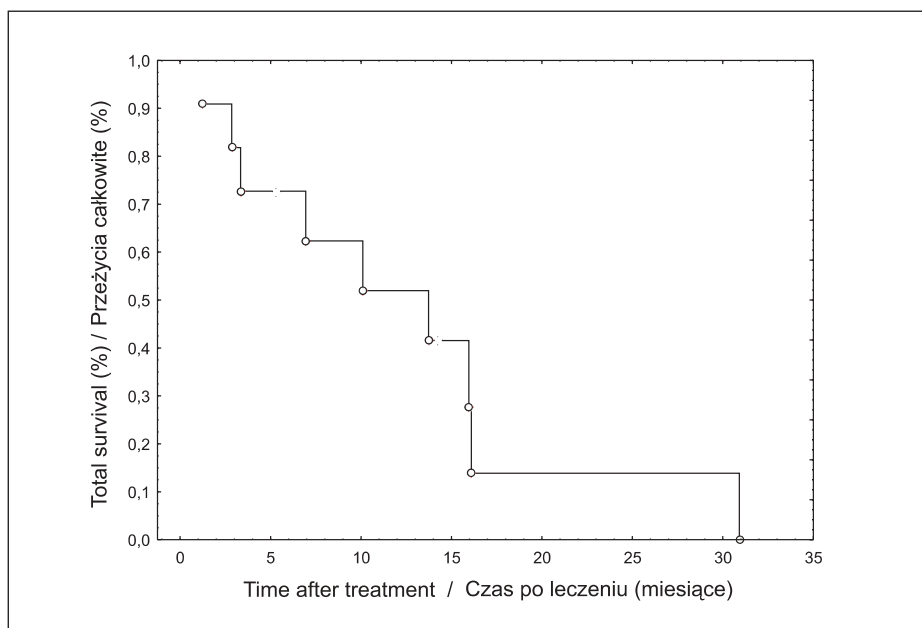
W grupie chorych leczonych radykalnie mediana przeżycia wyniosła 14,2 miesiąca, średnia 13,9 miesiąca (2,9-30,9), a u pozostałych chorych mediana przeżycia wyniosła 8,5 miesiąca, średnia 8,6 miesiąca (1,2-16,1).

DYSKUSJA

Głównym zagrożeniem, jakie powstaje wraz z pojawieniem się wznowy miejscowej raka żołądka, a więc naj-

Fig. 1. Updated percentage of total survivors in a group of 11 patients treated for gastric cancer relapse

Ryc. 1. Aktualizowany odsetek przeżyć całkowitych w grupie 11 chorych leczonych z powodu wznowy raka żołądka



gastrectomy, and, as a result, an obstruction of the gastrointestinal track. The necessity of treatment is evident and unquestionable. The method of choice should be a surgical procedure [14,15]. If anatomical conditions allow for a radical surgery, it should be performed [15]. Application of adjuvant therapy, in the form of radiation therapy (including intrasurgical), chemoradiotherapy or chemotherapy appears to be most beneficial [16]. Available publications stress the low level of toxicity and good tolerance of such treatment [14]. A lack of complications, postoperative – radical as well as palliative, in the investigated group of patients was also noted.

Performance of bypasses is a frequently performed palliative procedure. This results in a clear improvement in the quality of life of patients suffering from dysphagia following the appearance of local relapse or with a primarily advanced gastric cancer. A similar effect is achieved by implanting stents at sites where the lumen of the gastrointestinal tract narrows [17,18].

In the treatment of gastric cancer relapse Paclitaxel-based independent therapy is used with increasing frequency [19,20]. In the analysis of this group of patients 5-Fu and LV-based chemotherapy, associated with radiotherapy was applied.

Due to the fact that the appearance of gastric cancer relaps following surgery is a frequent event and indicative of poor prognosis, encouraging attempts are made to define prognostic factors of disease relapse, such as determination of blood serum levels of E-cadherin [21]. The expression of metalloproteinases as well as their tissue inhibitor was determined [22], as well as the expression of the epidermal growth factor receptor (EGFR) on tumor cells [23], which most often correlate with the size of the tumor as well as its expansion. Also subjected to an analysis was the effect of the occupation, by tumor cells, of the lymphatic and blood vessels upon gastric cancer relapse and it was ascertained that this occupation may be an unfavorable prognosis factor [24].

CONCLUSION

The tolerance of the administered treatment was good within the analysed group of patients, a satisfactory palliative effect, manifested by a reduction in discomfort, was achieved. Due to a small number of patients, it is justified that studies assessing the role of chemoradiotherapy and chemotherapy in the treatment of gastric cancer relaps patients.

częściej w miejscu zespolenia po pierwotnej gastrektomii, jest stenoza, a w konsekwencji niedrożność przewodu pokarmowego. Konieczność podjęcia leczenia jest zatem bezdyskusyjna. Postępowaniem z wyboru powinno być leczenie operacyjne [14,15]. Jeśli warunki anatomiczne umożliwiają przeprowadzenie operacji radykalnej, powinna ona zostać przeprowadzona [15]. Najkorzystniejsze wydaje się również zastosowanie leczenia uzupełniającego w postaci radioterapii (także śródoperacyjnej), radiochemioterapii lub chemioterapii [16]. W dostępnych publikacjach podkreślana jest mała toksyczność i dobra tolerancja takiego leczenia [14]. W analizowanej grupie chorych także stwierdzono brak powikłań po zabiegach operacyjnych, zarówno radykalnych, jak i paliatywnych.

Często przeprowadzanym zabiegiem paliatywnym jest wykonanie zespolen omijających. Poprawa jakości życia u chorych z dysfagią po pojawieniu się wznowy miejscowej lub w pierwotnie zaawansowanym raku żołądka jest wyraźna. Podobny efekt uzyskuje się również poprzez zakładanie stentów samorozprężalnych w miejscach zwężen światła przewodu pokarmowego [17,18].

Coraz częściej w leczeniu wznowy raka żołądka stosowana jest samodzielna chemioterapia w oparciu o Paclitaxel [19,20]. W analizowanej grupie chorych stosowana była chemioterapia w oparciu o 5-Fu i LV, skojarzona z radioterapią.

Jako że pojawienie się wznowy raka żołądka po zabiegu operacyjnym jest częstym i źle rokującym zdarzeniem, podejmowane są zachęcające próby określania czynników prognostycznych dla pojawienia się nawrotu choroby, takich jak oznaczanie poziomu E-cadheriny w surowicy krwi [21]. Oznaczano ekspresję metaloproteinaz i ich tkankowego inhibitora [22], oraz ekspresję receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) na komórkach guza [23], które jednak najczęściej korelują z rozmiarem guza i jego ekspansją. Analizowano również wpływ zajęcia przez komórki nowotworowe naczyń limfatycznych i krwionośnych na pojawienie się wznowy raka żołądka i oceniono, iż ich zajęcie może być niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [24].

WNIOSEK

W analizowanej grupie chorych tolerancja zastosowanego leczenia była dobra, uzyskano zadowalający efekt paliatywny polegający na zmniejszeniu dolegliwości. Ze względu na nieliczną grupę chorych, uzasadnione jest kontynuowanie badań oceniających rolę radiochemioterapii i chemioterapii w leczeniu chorych ze wznową raka żołądka.

References/Piśmiennictwo:

1. **D.Max Parkin, Freddie Bray, J.Ferlay, Paola Pisani** GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide
2. **Didkowska J., Wojciechowska U. Tarkowski W., Zatoński W.:** Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii-Instytut im.M.Sklodowskiej -Curie w Warszawie
3. NCCN- Clinical Practice Guidelines in Oncology v.1.2005
4. **Danielson H, Kokkola A, Kiviluoto T, Sirén J, Louhimo J, Kivilaakso E, Puolakkainen P.** Clinical outcome after D1 vs D2-3 gastrectomy for treatment of gastric cancer. *Scand J Surg* 2007;96(1):35-40
5. **Di Martino N, Izzo G, Cosenza A, Vicenzo L, Monaco L, Torelli F, Basciotti A, Brillantino A, Marra A.** Total gastrectomy for gastric cancer: can the type of lymphadenectomy condition the long-term results? *Suppl Tumori* 2005 May-Jun;4(3): S84-5.
6. **Sasaki E, Maeda Y, Sasaki T.** Comparison the standard therapies of gastric cancer in Japan with those in the West. *Gan To Kagaku Ryoho* 2007 May;34(5):700-4
7. **Macdonald JS, Smalley S, Benedetti J. et al:** Postoperativ combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival and overall survival in resected adenocarcinomas of the stomach and G.E.junction. Results of intergroup study INT-0116 (SWOG 9008). *Proc. ASCO* 2000,19,1
8. **Heemskerck VH, Lentze F, Hulsewe KW, Hoofwijk TG.** Gastric carcinoma: review of the results of treatment in a community teaching hospital. *World J Surg Oncol* 2007 Jul 20;5(1):81
9. **Nashimoto A, Yabusaki H, Nakagawa S.** Evaluation and problems of follow-up surveillance after curative gastric cancer surgery. *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* 2007 May;108(3):120-4
10. **Ng K, Meyerhardt JA, Fuchs CS.** Adjuvant and Neoadjuvant Approaches in Gastric Cancer. *Cancer J.* 2007 May/June;13(3):168-174.
11. **Otsuji E, Kobayashi S, Okamoto K, Hagiwara A, Yamagishi H.** Is timing of death from tumor recurrence predictable after curative resection for gastric cancer?: *World J Surg.* 2001 Nov;25(11):1373-6.
12. **Buzzoni r., Bajetta E., Di Bartolomeo M, Miceli r., Berretta E, Ferrario E, Mariani L.:** Pathological features as predictors of recurrence after radical resection of gastric cancer. *Br J Surg.* 2006 Feb;93(2): 205-9
13. **Whiting J, Sano T, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Sasako M.** Follow-up of gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 2006;9(2):74-81
14. **Henning GT, Schild SE, Stafford SL, Donohue JH, Burch PA, Haddock MG, Gunderson LL.** Results of irradiation or chemoradiation for primary unresectable, locally recurrent, or grossly incomplete resection of gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jan 1;46(1) 109-1814.
15. **Yamada H, Morita T, Fujita M, Miyasaka Y, Senmaru N, Oshikivi T;** Radical operation for recurring gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2006 Mar-Apr; 53(68):309-12
16. **R.C.Miller, M.G.Haddock, L.L.Gunderson, J.H.Donohue, V.F.Trastek, S.R.Alberts, C.Deschamps** Intraoperative radiotherapy for treatment of locally advanced and recurrent esophageal and gastric adenocarcinomas. *Disease of Esophagus Vol.19, Page 487-495, December 2006*
17. **Song GA, Kang DH, Kim TO, Heo J, Kim GH, Cho M, Heo JH, Kim JY, Lee JS, Jeoung YJ, Jeon TY, Kim DH, Sim MS.** Endoscopic stenting in patients with recurrent malignant obstruction after gastric surgery: uncovered versus simultaneously deployed uncovered and covered (double) self-expandable metal stents. *Gastrointest Endosc.* 2007 May;65(6):782-7. Epub 2007 Feb 26.
18. **Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, Tringali A.:** Palliation of patients with malignant gastric outlet obstruction with the enteral Wallstent : outcomes from multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2004 Dec; 60(6): 916-20.
19. **Koizumi W, Tanabe S, Higuchi K, Sasaki T, Nakayama S, Nakatani K, Nishimura K, Shimoda T, Azuma M, Ishido K, Saigenji K.** Optimal dose-finding study of bi-weekly paclitaxel in unresectable advanced or recurrent gastric cancer. *Anticancer Res.* 2006 Sep-Oct;26(5B):3797-802.
20. **Hatori S, Kunisaki C, Ono H, Sato T, Otsuka Y, Yamada R, Ohshima T, Rino Y, Imada T.** Clinical efficacy and safety of weekly paclitaxel therapy as second-line chemotherapy for patients with advanced and recurrent gastric cancer who were previously treated with TS-1 therapy. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2006 Sep;33(9):1257-60.
21. **Chan AO, Chu KM, Lam SK, Cheung KL, Law S, Kwok KF, Wong WM, Yuen MF, Wong BC;** Early prediction of tumor recurrence after curative resection of gastric carcinoma by measuring soluble E-cadherin. *Cancer* 2005, Aug 15;104(4):740-6
22. **Seo YS, Park JJ, Kim JH, Kim JY, Yeon YE, Kim JS, Byun KS, Bak YT:** Usefulness of MMP-9/TIMP-1 predicting tumor recurrence in patients undergoing curative surgical resection for gastric carcinoma. *Dig. Dis. Sci.* 2007 Mar;52(3):753-9
23. **Galizia G, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Mura AL, Imperatore V, Pinto M, Zamboli A, De Vita F, Ferraraccio F.** Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Expression is Associated With a Worse Prognosis in Gastric Cancer Patients Undergoing Curative Surgery. *World J Surg.* 2007 Jul;31(7):1458-1468.
24. **Del Casar JM, Corte MD, Alvarez A, Garcia I, Bongera M, Gonzalez LO, Garcia-Muniz JL, Allende MT, Astudillo A, Vizoso FL.** Lymphatic and/or blood vessel invasion in gastric cancer: relationship with clinicopathological parameters, biological factors and prognostic significance. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007 Jul 13.