

Follow-up postchirurgico del cancro gastrico mediante markers neoplastici e 18-FDG-PET/TC



Ann. Ital. Chir., 2007; 78: 481-485

Alberto Patrì*, Luigina Graziosi*, Nicodemo Baffa°, Eugenio Pacifico§, Papaefthimiou Lamprini*, Saverio Valiani*, Nino Gullà*, Annibale Donini*

*Università degli Studi di Perugia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Radiologiche ed Odontostomatologiche. Sezione di Chirurgia Generale e d'Urgenza.

° Azienda Ospedaliera di Perugia, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Servizio PET/TC.

§ Azienda Ospedaliera di Perugia, Laboratorio Analisi.

Postoperative follow-up of gastric adenocarcinoma with neoplastic markers and 18-FDG-PET/TC

INTRODUCTION: *The usefulness of tumour markers CEA, CA19.9 and CA72.4 in association with FDG-PET/TC were prospectively evaluated in the post-operative follow-up of gastric cancer patients.*

MATERIAL AND METHODS: *Fifty one consecutive patients were enrolled in a follow-up programme entailing with periodical clinical evaluations, instrumental examinations and tumour markers assay. FDG-PET/TC was performed only in cases of suspected recurrence.*

RESULTS: *Sensitivity of CEA, CA19.9 e CA72.4 during the follow-up period was respectively: 16%, 33.3% e 50%. Overall sensitivity was 66.6%. Specificity was 100% for CEA, 93.3% for CA19.9, 100% for CA72.4, with an overall specificity of 96.2%. FDG-PET/TC had a sensitivity of 100%.*

CONCLUSIONS: *Tumour markers in association with FDG-PET/TC allow an early identification of recurrences after surgery, with the advantage to start chemotherapy or surgical protocols before the tumour has reached an advanced stage.*

KEY WORDS: Carcinosis CA19.9, CA72.4, CEA, FDG-PET/TC, Gastrectomy, Gastric cancer, Liver metastasis, Neoplastic markers, Recurrence.

Introduzione

L'utilità di un programma di follow-up dopo chirurgia radicale per cancro dello stomaco è ancora oggi oggetto di discussione.

I principali motivi a suo sfavore sono da imputare alla particolare aggressività della neoplasia e alla mancanza di benefici in termini di sopravvivenza derivanti dal trattamento delle recidive^{1,2}.

La scarsa risposta alla terapia chirurgica e ai protocolli chemioterapici delle recidive è dovuta alla frequente diffusione per via peritoneale della malattia, difficilmente identificabile prima che si manifesti clinicamente con un

quadro occlusivo o di ascite, e alla mancanza di studi volti a verificare i reali benefici del trattamento delle metastasi epatiche^{2,3}.

Tale knowhow si sta però modificando grazie a nuovi protocolli chemioterapici e alle riscoperte potenzialità terapeutiche della chirurgia nel trattamento delle metastasi epatiche^{4,8}.

Vi è, quindi, un rinnovato interesse nella messa a punto di protocolli di follow-up che permettano una precoce identificazione delle recidive da cancro dello stomaco dopo terapia resettiva.

I markers neoplastici sono sistemi sensibili ed economici da utilizzare a tal fine, anche se il loro impiego è tuttora limitato per lo più al monitoraggio e alla diagnosi di altre neoplasie solide⁹.

L'introduzione di nuove metodiche di imaging come la 18-Fluorodesossiglucosio - Positron Emission Tomography/Computed Tomography (FDG-PET/TC), potrebbe inoltre consentire di ridurre il tempo necessario all'identificazione di una ripresa di malattia con inizio dell'eventuale trattamento nelle sue fasi iniziali^{10,12}.

Pervenuto in Redazione Ottobre 2006. Accettato per la pubblicazione Febbraio 2007.

Per la corrispondenza: Dr. Alberto Patrì, Università degli Studi di Perugia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Radiologiche ed Odontostomatologiche, Sezione di Chirurgia Generale e d'Urgenza, Ospedale Santa Maria della Misericordia, San Sisto, 06156 Perugia (e-mail: albertopatrì@gmail.com).

Il presente studio ha lo scopo di verificare prospetticamente l'utilità dei markers tumorali CEA, CA19.9 e CA72.4 nel follow-up di pazienti trattati chirurgicamente per cancro dello stomaco e di verificare l'attendibilità della FDG-PET/TC nell'identificazione di ripresa di malattia. Esso rappresenta una valutazione in itinere di uno studio prospettico che dovrà terminare al completamento di 5 anni di follow-up.

Materiali e metodi

Nello studio sono stati considerati 51 pazienti consecutivi sottoposti a resezione gastrica per adenocarcinoma dello stomaco (età media 71 ± 12 anni, rapporto maschi/femmine di 1:2).

In funzione della classificazione di Lauren sono stati trattati 17 adenocarcinomi di tipo intestinale e 34 di tipo diffuso con la distribuzione per stadi riportata in Figura 1. La distribuzione delle neoplasie per sede è riportata in Tabella I.

La linfettomia è stata eseguita secondo le regole generali della Japanese Research Society for Gastric Cancer¹³. Il tipo di resezione gastrica è stato eseguito in funzione della sede del tumore e del suo istotipo. Nei tumori prossimali è stata sempre eseguita una gastrectomia totale. Per i tumori distali è stato discriminante l'istotipo: nel tipo intestinale è stata preferita la gastrectomia mentre per l'istotipo diffuso è stata eseguita una gastrectomia totale.

Per i tumori della giunzione esofago-gastrica tipo II e III è stata eseguita una gastrectomia totale con esofagectomia distale transiatale, come descritto da Siewert et al.¹⁴.

Lo studio preoperatorio ha compreso in tutti i pazienti l'esecuzione di una gastroscopia (EGDS) con biopsia della neoplasia per la caratterizzazione istopatologica, una TC torace-addome ed il prelievo dei markers neoplastici CA72.4, CA19.9 e CEA.

A tali indagini sono seguite l'ecoendoscopia per la definizione del parametro T e la FDG-PET/TC total body, allo scopo di identificare metastasi a distanza non evidenziate alla TC e di valutare la sua attendibilità diagnostica rispetto alle altre metodiche.

TABELLA I – Distribuzione per sede delle neoplasie gastriche trattate.

Sede neoplasia	Numero
Giunzione esofago-gastrica (Siewert II-III)	4
Fondo	2
Corpo	5
Antro	39
Linite	4

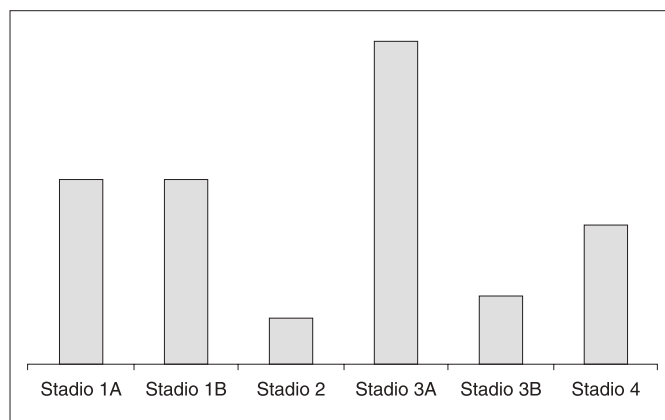


Fig. 1: Distribuzione per stadi dei pazienti arruolati nello studio.

Nessun paziente ha eseguito radio-chemio neoadiuvante. Nel post-operatorio i markers neoplastici sono stati prelevati di nuovo in 5° giornata.

Tutti i pazienti sono stati arruolati in un programma di follow-up che comprende una valutazione a 4 mesi, a 6 mesi dall'intervento e quindi con scadenza semestrale. Nelle date prefissate vengono prelevati gli esami ematochimici e i markers neoplastici, si esegue una visita medica, un'ecografia addominale ed un'EGDS. La TC torace-addome, l'ecoendoscopia e la FDG-PET/TC sono state eseguite solo in caso di sospetto di recidiva o per completarne la stadiazione. Il follow-up medio è stato di 11 ± 7.4 mesi.

La PET/TC (Discovery ST- General Electric, USA) è stata effettuata con una scansione emissiva PET con tecnica 2D dalla base cranica alla pelvi (Total body) per una durata di circa 30 minuti dopo infusione di 18-fluorodesossiglucosio. Le sezioni tomografiche sono state ricostruite con spessore di 3.75mm, e riorientate secondo un piano assiale-coronale e sagittale corrette con l'attenuazione fotonica con tecnica TC.

Il dosaggio del CA19.9 e del CEA è stato effettuato con metodo di chemiluminescenza diretta (Advia Centaurus, Bayer), quello del CA72.4 con metodo di elettrochemiluminescenza (Elecsys 2010 analyzer, Roche).

Come cut-off patologici sono stati utilizzati i seguenti valori: CEA 5U/ml, CA19.9 37U/ml, CA72.4 6U/ml.

I valori dei markers neoplastici, assieme a quelli clinici, strumentali e patologici, sono stati raccolti in una tabella Excel (Microsoft Office, USA) e sottoposti a successiva analisi con Prism 4.0 per Windows (Graphpad, USA). Per ciascuno dei markers è stata valutata la sensibilità e la specificità così come il valore predittivo positivo e negativo per la diagnosi di recidiva post-operatoria.

La sensibilità del marker è stata considerata positiva quando i livelli sierici sono aumentati oltre il cut-off sia prima che dopo la diagnosi di recidiva. La specificità è stata considerata positiva quando, in pazienti liberi da malattia, i markers sono rimasti al di sotto del cut-off per l'intera durata del follow-up.

La sensibilità della FDG-PET/TC è stata determinata

confrontando i dati forniti con quello delle altre metodiche utilizzate e, quando indicato, mediante laparotomia esplorativa ed esame istopatologico.

Risultati

La positività dei tre markers nel preoperatorio è stata 0% per il CEA, 5.8% per il CA 19.9, 20% per il CA 72.4. La sensibilità dei markers per l'identificazione di adenocarcinoma gastrico nel periodo pre-operatorio è stata dello 0% per il CEA, del 7.5% per il CA 19.9 e del 20% per il CA72.4.

La sensibilità complessiva dei tre markers è stata del 13%. Dei 51 pazienti inclusi nello studio, 6 pazienti (11.7%) hanno presentato una recidiva durante il periodo di follow-up, mentre 6 (11.7%) presentavano una localizzazione metastatica già allo studio pre-operatorio.

Le recidive sono state riscontrate nelle sedi seguenti: 2 al fegato, 1 a livello dell'anastomosi esofago-digiunale, 1 ai linfonodi addominali, 3 nel peritoneo ed un solo caso aveva una localizzazione in regione interscapolare (Fig. 2). Di questi, solo un paziente presentava localizzazioni multiple di malattia ed in un solo caso le metastasi riscontrate al follow-up erano in altra sede rispetto a quelle identificate nel preoperatorio.

Nello specifico, il paziente presentava metastasi epatiche, sottoposte a trattamento resettivo e al controllo a 12 mesi aveva sviluppato una lesione retroprancretatica ed un sospetto di carcinosi peritoneale alla FDG-PET/TC. In questi pazienti la sensibilità totale dei tre markers per l'identificazione di recidive durante il follow-up è stata del 66.6%, mentre singolarmente hanno presentato la seguente sensibilità: CEA 16%, CA19.9 33.3%, CA72.4 50%. La specificità dell'associazione dei tre markers è risultata essere del 96.2% mentre singolarmente è risultato essere la seguente: CEA 100%, CA19.9 93.3%, CA72.4 100%. Durante il periodo del follow-up, infatti, sono stati

riscontrati valori falsamente positivi solamente in 2 pazienti che mostravano un rialzo del CA19.9, in assenza di un'evidente ripresa di malattia alle indagini cliniche e strumentali. Uno di questi presentava una pancreatite cronica sintomatica, che può giustificare il valore patologico del CA19.9^{15,16}.

Nessun paziente è risultato essere falsamente positivo al CEA e al CA72.4.

Il valore predittivo positivo dei tre markers per l'identificazione di recidive post-operatorie è risultato essere del 71%, con un valore predittivo negativo del 91%.

Il tempo intercorso tra l'elevazione dei livelli plasmatici e l'identificazione della recidiva mediante indagine strumentale o in corso di laparotomia esplorativa non ha presentato variabilità tra i markers utilizzati o in funzione del tipo di recidiva.

Il tempo intercorso tra il rialzo del CA72.4 e l'identificazione della recidiva mediante FDG-PET/TC è stato di circa 8 mesi.

Il CA19.9 ha presentato un periodo finestra sovrapponibile a quello del CA72.4.

La FDG-PET/TC è stata eseguita in tutti i casi di sospetta recidiva, confermandone la presenza.

In tre pazienti le informazioni fornite dalla FDG-PET/TC sono state discordanti rispetto a quelle delle TC. In un caso la TC mostrava lesioni epatiche multiple nei segmenti VII-VIII e II, mentre la FDG-PET/TC ha evidenziato solo 2 lesioni captanti ai segmenti VII-VIII e I (Fig. 3).

La conferma della localizzazione di malattia fornita dalla FDG-PET/TC è stata eseguita mediante laparotomia esplorativa, ecografia intraoperatoria con mezzo di contrasto ed esame istopatologico.

In due casi evidenziati da rialzo del CA72.4 e del CA19.9 la FDG-PET/TC ha mostrato rispettivamente la presenza di carcinosi peritoneale, confermata alla laparotomia, e la presenza di metastasi linfonodali, confermate circa un mese dopo mediante ecografia addominale. Non sono

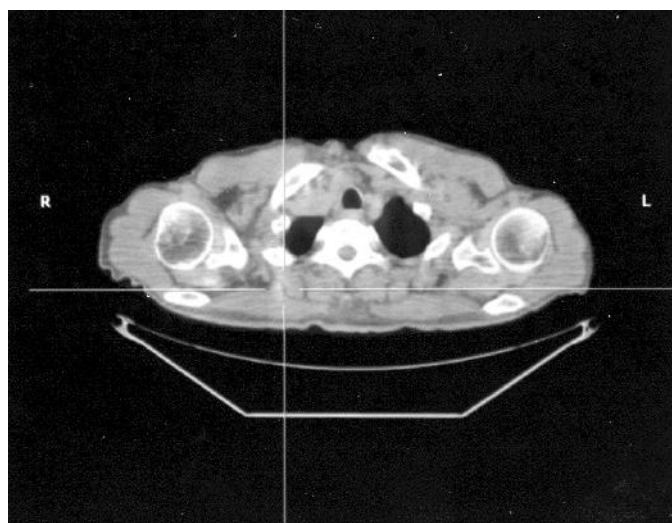


Fig. 2: Immagine PET/TC di lesione ripetitiva in regione interscapolare.

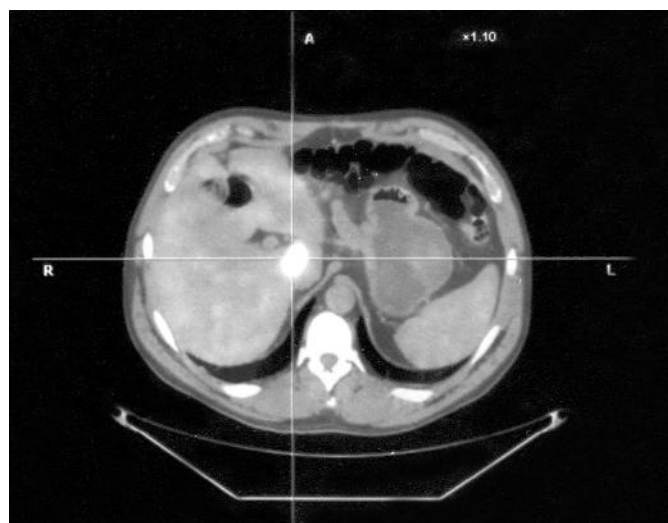


Fig. 3: Immagine PET/TC di metastasi del I segmento epatico.

stati mai registrati falsi negativi, conferendo alla FDG-PET/TC una sensibilità del 100%.

Tale protocollo diagnostico ci ha permesso di identificare due casi con metastasi epatiche tecnicamente reseccabili, che sono stati sottoposti a wedge resection multiple. Dei due pazienti uno a 4 mesi è ancora disease-free, mentre nel secondo sono state riscontrate metastasi linfonodali a 12 mesi dall'intervento, che hanno richiesto un trattamento chemioterapico.

In un caso è stata identificata una metastasi in regione interscapolare che è stata sottoposta ad escissione chirurgica e a successiva chemioterapia, con completa remissione della malattia a 5 mesi.

Conclusioni

I risultati dello studio confermano l'utilità di markers tumorali nel follow-up dei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia gastrica per neoplasia maligna.

Dei tre markers il CA72.4 ha presentato la maggiore sensibilità nell'identificazione di malattia recidiva e la sua associazione agli altri due markers ha reso possibile una sensibilità globale del 66.6%, consigliando un loro utilizzo clinico in maniera combinata.

Il CA 72.4 è risultato essere il marker con la più elevata specificità, quindi, in accordo ai dati già presenti in letteratura, va considerato come il più attendibile indicatore di recidiva di neoplasia gastrica¹⁷.

Il CEA, al contrario, ha mostrato una scarsa sensibilità specialmente in fase preoperatoria, così come precedentemente dimostrato^{17,19}.

Quindi, data la sua bassa sensibilità e la stretta correlazione dei suoi livelli serici con la massa tumorale^{20,21}, l'utilità clinica del CEA per l'identificazione precoce di recidive sembra assai modesta.

Inoltre, tale dato solleva delle perplessità sul possibile utilizzo dell'mRNA di tale molecola come marker di cellularità neoplastica circolante e peritoneale mediante metodica di Real Time – Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)²⁰.

Il sospetto di ripresa di malattia fornito dai valori patologici dei markers tumorali viene comunemente confermato con l'esecuzione di metodiche diagnostiche endoscopiche e radiologiche, e tra queste la TC viene considerata, al momento attuale, quella a più alta sensibilità per le metastasi peritoneali e parenchimali¹⁷.

L'utilizzo della FDG-PET/TC, benché valutata su un numero ristretto di pazienti, sembra possedere un'elevata sensibilità per l'identificazione di recidive in fase precoce, permettendo una riduzione dei tempi di diagnosi, e quindi di trattamento, rispetto alla TC. In un caso, infatti, la FDG-PET/TC ha identificato la presenza di metastasi linfonodali dove la TC aveva fornito un falso negativo, pur in presenza di elevati valori di CA19.9. In un secondo caso la FDG-PET/TC ha stadiato in maniera più accurata della TC la ripresa di malattia, permet-

tendo l'esecuzione di resezioni epatiche mirate.

I nostri dati, quindi, dimostrano l'utilità di protocolli intensivi di follow-up post-chirurgici con notevoli vantaggi per i pazienti che possono beneficiare di terapie mediche o chirurgiche, in netto contrasto a quanto precedentemente riportato da alcuni autori².

A conferma di ciò, anche dal punto di vista terapeutico si sta osservando un progressivo passaggio da un atteggiamento astensionistico, finora consolidato, ad una fase di sperimentazione di nuove strategie integrate per il trattamento della recidiva da cancro gastrico.

È paradigmatico lo studio di Sakamoto et al. nel quale viene descritta una casistica di 22 pazienti sottoposti a resezione epatica per metastasi da cancro gastrico con sopravvivenze a 3 e 5 anni del 38%, analogamente a quanto avviene per le metastasi da cancro del colon-retto⁵.

Nella nostra casistica due pazienti con metastasi epatiche sono stati sottoposti a resezione, con risultati a breve termine incoraggianti, e in linea con i pochi reports presenti in letteratura^{5,22-25}.

In conclusione, anche se i dati presentati sono relativi ad una valutazione preliminare di uno studio in itinere, l'utilizzo dei markers nel follow-up post-chirurgico di pazienti con cancro gastrico sembra essere utile all'identificazione precoce di una ripresa di malattia.

Il loro utilizzo va integrato con metodiche di imaging di primo livello (ecografia) e con l'EGDS al fine di indirizzare i pazienti con elevata probabilità di recidiva all'esecuzione di una TC e/o di una FDG PET-TC. Quest'ultima sembra possedere una sensibilità e un'accuratezza diagnostica maggiore della TC, anche se si impone una valutazione su un numero maggiore di casi.

Dall'analisi dei nostri dati, inoltre, risulta come un incremento dei livelli dei markers neoplastici debba innalzare il livello di allerta nel tentativo di identificare e localizzare la recidiva entro un periodo non inferiore ai 6-8 mesi.

Ringraziamenti

Si ringrazia la Fondazione Cassa di Risparmio Città di Castello.

Riassunto

INTRODUZIONE: Il fine dello studio è stato quello di valutare prospetticamente l'efficacia dei markers tumorali CEA, CA19.9 e CA72.4 in associazione alla FDG-PET/TC nel follow-up dei pazienti sottoposti a resezione gastrica per neoplasia maligna.

MATERIALI E METODI: 51 pazienti sottoposti a resezione gastrica per adenocarcinoma dello stomaco sono stati inseriti in un programma di follow-up con controlli seriali clinici, strumentali e dei markers neoplastici. La FDG-PET/TC è stata effettuata in caso di sospetto diagnostico di recidiva. È stata calcolata la sensibilità, specificità e valori predittivi dei tre markers, così come la sensibilità della FDG-PET/TC per l'identificazione di recidive.

RISULTATI: La sensibilità di CEA, CA19.9 e CA72.4 durante il periodo di follow-up è stato rispettivamente di : 16%,33.3% e 50%. La sensibilità totale è stata del 66.6%. La specificità è stata del 100% per il CEA, 93.3% per il CA19.9, 100% per il CA72.4, con una specificità totale di 96.2%. La FDG-PET/TC ha avuto una sensibilità del 100%.

CONCLUSIONI: L'utilizzo dei markers neoplastici in associazione alla FDG-PET/TC può determinare una precoce identificazione di recidiva neoplastica, permettendo di intraprendere protocolli chemioterapici e chirurgici prima che la malattia sia avanzata.

Postoperative follow-up of gastric adenocarcinoma with neoplastic markers and 18-FDG-PET/TC.

Bibliografia

- 1) Whiting J, Sano T, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Sasako M: *Follow-up of gastric cancer: a review*. Gastric Cancer, 2006; 9:74-8.
- 2) Kodera Y, Ito S, Yamamura Y, Mochizuki Y, Fujiwara M, Hibi K, Ito K, Akiyama S, Nakao A: *Follow-up surveillance for recurrence after curative gastric cancer surgery lacks survival benefit*. Ann Surg Oncol, 2003; 10:898-902.
- 3) Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS: *Recurrence following curative resection for gastric carcinoma*. Br J Surg, 2000; 87:236-42.
- 4) Kobayashi M, Tsuburaya A, Nagata N, Miyashita Y, Oba K, Sakamoto J: *A feasibility study of sequential paclitaxel and S-1 (PTX/S-1) chemotherapy as postoperative adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer*. Gastric Cancer, 2006; 9:114-19.
- 5) Sakamoto Y, Ohyama S, Yamamoto J, Yamada K, Seki M, Ohta K, Kokudo N, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M: *Surgical resection of liver metastases of gastric cancer: An analysis of a 17-year experience with 22 patients*. Surgery 2003; 133:507-11.
- 6) Sastre J, Garcia-Saenz JA, Diaz-Rubio E: *Chemotherapy for gastric cancer*. World J Gastroenterol, 2006; 12:204-13.
- 7) Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, Mori Y, Tonouchi H, Kusunoki M, Kida H, Takeda K: *Prospective study of arterial infusion chemotherapy followed by radiofrequency ablation for the treatment of liver metastasis of gastric cancer*. J Vasc Interv Radiol, 2005; 16:1747-751.
- 8) Shin SJ, Chun SH, Kim KO, Kim MK, Lee KH, Hyun MS, Bae SH, Ryoo HM, Do YR, Kwon KY, Song HS: *The efficacy of paclitaxel and cisplatin combination chemotherapy for the treatment of metastatic or recurrent gastric cancer: A multicenter phase II study*. Korean J Intern Med, 2005; 20:135-40.
- 9) Ashley T: *Using predictive value, sensitivity and specificity to interpret laboratory tests: PSA for the diagnosis of prostate cancer*. J Insur Med, 2005; 37:261-63.
- 10) Ott K, Fink U, Becker K, Stahl A, Dittler HJ, Busch R, Stein H, Lordick F, Link T, Schwaiger M, Siewert JR, Weber WA: *Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: Results of a prospective trial*. J Clin Oncol, 2003; 21:4604-610.
- 11) Ott K, Weber WA, Fink U, Helmberger H, Becker K, Stein HJ, Muller J, Schwaiger M, Siewert JR: *Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in adenocarcinomas of the distal esophagus and cardia*. World J Surg, 2003; 27:1035-1039.
- 12) Stahl A, Ott K, Weber WA, Becker K, Link T, Siewert JR, Schwaiger M, Fink U: *FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003; 30:288-95.
- 13) Cancer JRSfG: *Japanese classification of gastric carcinoma*. Tokyo: Kanehara, 1995.
- 14) Siewert JR, Feith M, Stein HJ: *Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: Relevance of a topographic-anatomic subclassification*. J Surg Oncol, 2005; 90:139-46; discussion 146.
- 15) Minghini A, Weireter LJ, Jr., Perry RR: *Specificity of elevated CA 19-9 levels in chronic pancreatitis*. Surgery, 1998; 124:103-5.
- 16) Yoshida EM, Scudamore CH, Erb SR, Owen DA, Silver HK: *Markedly elevated serum CA 19-9 levels in a case of chronic pancreatitis*. Can J Surg, 1995; 38:83-86.
- 17) Marrelli D, Pinto E, De Stefano A, Farnetani M, Garosi L, Roviello F: *Clinical utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer*. Am J Surg, 2001; 181:16-19.
- 18) Roviello F, Garosi L, Marrelli D, De Stefano A, Udhris C, Messano A, Pinto E: *Preoperative serum levels of CEA and CA19-9 in patients with gastric cancer*. Minerva Chir, 1996; 51:133-39.
- 19) Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, Touge T, Mai M, Ohkura H, Kodaira S, Okajima K, Nakazato H: *The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study*. Gastric Cancer, 2003; 6:142-45.
- 20) Wu CH, Lin SR, Hsieh JS, Chen FM, Lu CY, Yu FJ, Cheng TL, Huang TJ, Huang SY, Wang JY: *Molecular detection of disseminated tumor cells in the peripheral blood of patients with gastric cancer: evaluation of their prognostic significance*. Dis Markers, 2006; 22:103-9.
- 21) Victorzon M, Haglund C, Lundin J, Roberts PJ: *A prognostic value of CA 19-9 but not of CEA in patients with gastric cancer*. Eur J Surg Oncol, 1995; 21:379-84.
- 22) Li YM, Zhan WH, Han FH, He YL, Peng JS, Cai SR, Ma JP, Zhao G: *Clinicopathological analysis of synchronous liver metastasis in gastric cancer and evaluation of surgical outcomes*. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2006; 9:127-30.
- 23) Noda K, Umekita N, Shiba Y, Ookubo T, Inoue S, Kitamura M: *Indication and meaning of hepatic resection for metastatic liver tumors from gastric cancer*. Gan To Kagaku Ryoho, 2005; 32:1688-690.
- 24) Carditello A, Scisca C, Stilo F, Parisi A, Basile M: *The possible role of radiofrequency as complementary treatment of locally advanced gastric cancer*. Ann Ital Chir, 2005; 76:39-41.
- 25) Roh HR, Suh KS, Lee HJ, Yang HK, Choe KJ, Lee KU: *Outcome of hepatic resection for metastatic gastric cancer*. Am Surg, 2005; 71:95-99.

