

НАСЛІДКИ КОМБІНОВАНИХ СУБТОТАЛЬНИХ ДИСТАЛЬНИХ РЕЗЕКЦІЙ, ВИКОНАНИХ З ПРИВОДУ МІСЦЕВО-ПОШИРЕНОГО РАКУ ШЛУНКА

Ю.Ю. Олійник

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Кафедра онкології та радіології (зав. - проф. Т.Г. Фецич)

Реферат

Мета. Рак шлунка займає сьоме місце у світі за захворюваністю і, незважаючи на деяке зниження захворюваності в усьому світі, є третьою за значимістю причиною смерті від злоякісних новоутворів (понад 10%). Проведення аналізу безпосередніх і віддалених результатів комбінованих субтотальних дистальних резекцій для пошуку шляхів оптимізації результатів лікування місцево-поширеного раку шлунка.

Матеріал і методи. Проаналізовано безпосередні та віддалені результати комбінованих субтотальних дистальних резекцій у 238 хворих з приводу місцево-поширеного раку шлунка, зокрема ранні післяопераційні ускладнення, середній час життя після операції і загальна виживання пацієнтів. Додаткові резекції суміжних органів виконано у 281 випадках. Усі цифрові дані введено у програму для статистичного аналізу SPSS software (version 13.0, SPSS; Chicago, IL), отримані числові показники подано як $M \pm m$, а різницю показників між групами порівнювали за незалежним двобічним T-тестом. Для порівняння частотних показників між групами застосовували χ^2 -квадрат (точний критерій Фішера). Проміжок часу від моменту операції до дати смерті від раку шлунка або останнього контакту з пацієнтом був використаний для аналізу виживання за методом Kaplan-Meier і log-rank тестом. У всіх випадках статистично значимим результатом був визначений за умови, що $p < 0,05$.

Результати й обговорення. Загальне виживання при місцево-поширеному раку шлунка в Україні залишається на низькому рівні, без помітного поліпшення протягом останніх 30 років. Наші результати показують, що є залежність, передовсім, від типу хірургічного втручання, віку і статі пацієнтів. Рівень післяопераційних ускладнень становив 8,4% ($n=20$), переважно хірургічного характеру. У ранньому післяопераційному періоді діагностовано 27 ускладнень, із них хірургічних - 88,9%, не хірургічних - 11,1%. Серед хірургічних ускладнень переважали гнійно-септичні: післяопераційний перитоніт - 33,3%, внутрішньочеревні абсцеси 18,5%, неспроможність гастроентеронанастомозу і кишкова непрохідність становили 11,1%, післяопераційний гострий панкреатит - 7,4%. Показник 30-денної летальності становив 0,4%. Середня тривалість життя після операції становила $70,14 \pm 8,59$ міс. ($p < 0,0001$), медіана - 20,9 міс., при цьому у жінок вона була суттєво більшою: $98,96 \pm 17,82$ міс. проти $54,79 \pm 8,81$ міс. у чоловіків ($p > 0,016$). Показники 3- та 5-річного виживання становили, відповідно, $40,4 \pm 4,39\%$ та $35,2 \pm 4,30\%$, при цьому різниця між виживанням пацієнтів чоловічої та жіночої статі була суттєвою ($p = 0,033$). Виживання після ком-

бінованих субтотальних дистальних резекцій у порівнянні до комбінованих гастректомій і субтотальних проксимальних резекцій виявилось суттєво довшим, відповідно $p = 0,0001$ та $p = 0,026$, особливо у проміжку часу 50-250 міс. після операції.

Висновки. Комбінована субтотальна дистальна резекція рекомендована пацієнтам із місцево-поширеним раком шлунка, як головний компонент радикального лікування цих хворих.

Ключові слова: рак шлунка, комбіновані операції, результати лікування

Abstract

OUTCOMES OF THE COMBINED SUBTOTAL DISTAL RESECTION, PERFORMED FOR LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER

Yu. Yu. OLIYNYK

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. Stomach cancer is the seventh most frequent type of cancer worldwide, and, despite the declining incidence and significant advances in surgical therapy and postoperative care, is the third leading cause of death from malignant neoplasms (over 10%). The aim of the study is analysis of the immediate and follow-up results of combined distal subtotal gastrectomy to find ways of optimizing treatment outcomes of the locally advanced gastric cancer.

Material and Methods. In 238 patients who underwent curative combined distal subtotal gastrectomy for locally advanced gastric cancer, the immediate and follow-up results such as early postoperative complications, the average lifetime after surgery and overall survival were analysed. Additional resection of adjacent organs was performed in 281 cases. Statistical analyses were performed with SPSS software (version 13.0, SPSS; Chicago, IL). χ^2 -Square or Fisher's exact test was used when comparing frequencies between groups. All numerical data are expressed as $M \pm m$ (means \pm s.d.) and differences between means of groups were compared by independent sample T-test. The period from the date of surgery to the date of death or last contact (if alive) was used for survival analysis. Outcome analysis was based on patients who were alive or had died of gastric cancer. The log-rank test was used to compare Kaplan-Meier survival curves. All tests were two-sided and P-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results and Discussion. Overall survival for locally advanced gastric cancer in Ukraine remains poor, with no marked improvement over the last 30 years. Our findings indicate that it depends on the type of surgical intervention,

age and sex of patients. Of 280 patients with locally advanced gastric cancer, postoperative morbidity was 8,4% ($n=20$), mainly due to surgical complications. In the early postoperative period 27 complications were diagnosed; surgical complications amounted to 88,9%, non-surgical complications - 11,1%. The most frequent complications were purulent-septic; postoperative peritonitis - 33,3%, intra-abdominal abscesses - 18,5%, gastroenteroanastomosis failure and bowel obstruction accounted for 11,1%, postoperative acute pancreatitis - 7,4%. Postoperative 30-day mortality was 0,4%. 128 patients (45,7%) died during the time of observation. Life expectancy after surgery was $70,14 \pm 8,59$ months, ($p < 0,0001$), median - 20,9 months; in women it was considerably higher: $98,96 \pm 17,82$ months versus $54,79 \pm 8,81$ months in men ($p > 0,016$). The 3- and 5-year survival rates were $40,4 \pm 4,4\%$ and $35,2 \pm 4,3\%$, respectively, while the difference between the survival of patients of both sexes was significant ($p = 0,033$). The survival rate after the combined distal subtotal gastrectomy proved to be statistically significantly higher compared the combined total gastrectomy and combined proximal subtotal gastrectomy ($p = 0,0001$ and $p = 0,026$, respectively). This was especially pronounced in the interval of 50-250 months after surgery.

Conclusions. Combined distal subtotal gastrectomy should be recommended for patients with locally advanced gastric cancer as the main component of radical treatment of these patients.

Key words: gastric cancer; combined surgery; follow-up results

Вступ

Рак шлунка (РШ) посідає сьоме місце у світі за захворюваністю і, незважаючи на деяке зниження захворюваності в усьому світі, є третьою за значимістю причиною смерті від злоякісних новоутворів (понад 10%). В Україні РШ посідає 2-ге і 4-те рангові місця серед усіх злоякісних новоутворів чоловіків і жінок за захворюваністю, а смертність - 2-гі рангові місця серед усіх злоякісних новоутворів чоловіків і жінок [3]. Летальність до 1 року становить 62%, 5-річне виживання - 13,8% (для порівняння: у США - 21,0%) [4, 6].

Клінічні вияви, перебіг та прогноз РШ різної локалізації суттєво відрізняються через анатомічні та фізіологічні особливості його частин. У зв'язку із біологічними особливостями раку шлунка найчастіше до пухлинного процесу залучаються селезінка, поперечна ободова кишка) та її брижа, підшлункова залоза, печінка, стравохід, селезінка та хвіст підшлункової залози. Отже, виникає необхідність видалення шлунка разом із суміжними органами і анатомічними структурами, залученими до процесу [10]. Основними онкологічними показаннями до їх виконання є: 1) ураження злоякісним процесом сусіднього ор-

гана (Т4); 2) необхідність виконання лімфодисекції (D2, D2,5), пов'язана зі значними технічними труднощами; 3) ятрогенне пошкодження суміжного органа підчас операції, що унеможливило загоєння консервативними методами. При місцево-поширеному раку шлунка (МПРШ) III стадії (Т4) нерідко виникає необхідність виконання комбінованих операцій, що передбачають радикальні резекційні втручання на шлунку та зонах регіонарного метастазування (гастректомію, субтотальну дистальну й проксимальну резекції) разом із резекціями суміжних органів [8, 9]. У пацієнтів із дистальною локалізацією раку шлунка, субтотальна дистальна резекція часто досягає повної резекції пухлини R0. При цьому розширена лімфаденектомія (D2,5) у цих пацієнтів включає ретроуденальні й праві парааортальні вузли на додаток до D2-дисекції [7]. Безпосередні й віддалені результати цих операційних втручань суттєво відрізняються від таких самих, але без додаткових органних резекцій [4].

Використання сучасних методів комбінованого та комплексного лікування поширених форм РШ відповідно до чинних стандартів дозволило суттєво покращити безпосередні результати, однак віддалені наслідки їх застосування все ще залишаються невтішними [9, 14].

Метою праці було проведення власного аналізу результатів комбінованих субтотальних дистальних резекцій у хворих на МПРШ та пошук шляхів оптимізації результатів їх хірургічного лікування.

Матеріал і методи

Проаналізовано результати лікування 238 хворих на МПРШ, яким виконано комбіновані субтотальні дистальні резекції шлунка (КСДРШ), із них 147 (61,8%) чоловіків і 91 жінок. (38,2%). Співвідношення Чол.:Жін.=1,6:1 (73,6% : 26,4%); середній вік - $59,5 \pm 0,7$ р.; мінімум - 30 р.; максимум - 84 р. Розподіл хворих обох статей, яким виконана КСДРШ, за віковими групами подано у табл. 1.

Відповідно до мети дослідження ідентифіковано і підраховано ранні післяопераційні ускладнення (РПУ) за кількістю і видами, диференційовано їх за хірургічними ускладненнями (ХУ) і не хірургічними ускладненнями (НУ). Причини 30-денної летальності визначено відповідно до вимог МКХ-10.

Розподіл хворих обох статей, яким виконана КСДРШ, за віковими групами

Вікова група (роки)	Чол. п	% від усіх хворих	Жін. п	% від усіх хворих	Обидві статі п	% від усіх хворих
30-34	-	-	4	1,7	4	1,7
35-39	1	0,4	1	0,4	2	0,8
40-44	11	4,6	4	1,7	15	6,3
45-49	10	4,2	10	4,2	20	8,4
50-54	21	8,8	10	4,2	31	13,0
55-59	27	11,3	9	3,8	36	15,1
60-64	25	10,5	17	7,1	42	17,6
65-69	28	11,8	22	9,2	50	21,0
70-74	21	8,8	9	3,8	30	12,6
75-79	2	0,8	4	1,7	6	2,5
80-84	1	0,4	1	0,4	2	0,8
Всього	147	61,7	91	38,2	238	100

Усі цифрові дані введено у ліцензовану програму для статистичного аналізу SPSS software (version 13.0, SPSS; Chicago, IL), отримані числові показники подано як $M \pm m$, а різницю показників між групами порівнювали за незалежним двобічним Т-тестом. Для порівняння частотних показників між групами застосовували χ^2 -квадрат (точний критерій Фішера). Проміжок часу від моменту операції до дати смерті від раку шлунка або останнього контакту з пацієнтом простежено у 128 випадках КСДРШ і використано для розрахунку середньої тривалості життя після операції (СТЖПО), а також 3-и та 5-річного загального виживання із використанням методу Каплана-Мейєра за критеріями Log rank. Статистично значимим результатом був визначений за умови, що $p < 0,05$.

Результати й обговорення

Додаткові резекції одного зі суміжних органів під час КСДРШ виконано у 281 випадках (табл. 2). Найчастіше резектували брижу поперечної ободової кишки - (39,5%) потім - підшлункову залозу - (21,7%), ободову кишку - (16,7%), селезінку (6,8%), печінку - (6,8%), м'які тканини черевної стінки (3,2%), тонку кишку (2,8%).

У ранньому післяопераційному періоді у 20 хворих (8,4%) діагностовано 27 різних ускладнень, при цьому найбільше їх виявлено у чоловіків (20 у 13 або 74,1%), менше у жінок (7 у 7 або 25,9%). Хоча за кількістю ускладнень переважали чоловіки ($p < 0,01$), вказані відмінності, очевидно, зумовлені саме їх чисельною більшістю серед усіх оперованих хворих, однак різниця

Таблиця 2

Розподіл обстежених хворих, яким виконані комбіновані субтотальні дистальні резекції шлунка, за статтю та видом резектованого органа

Резектований орган	Стать					
	Чол.		Жін.		Обидві статі	
	п	% від усіх	п	% від усіх	п	% від усіх
Всього випадків резекцій суміжних органів	169	60,1	112	39,9	281	100
Брижа ободової кишки	59	20,9	52	18,5	111	39,5
Ободова кишка:	35	12,5	12	4,3	47	16,7
у т.ч.: ліва половина ободової кишки	-	-	1	0,35	1	0,35
права половина ободової кишки	1	0,35	1	0,35	2	0,7
поперечна ободова кишка	33	11,7	9	3,2	42	14,9
Жовчний міхур	2	0,7	1	0,35	3	1,1
Печінка	12	4,3	7	2,5	19	6,8
Підшлункова залоза:	39	13,9	22	7,8	61	21,7
у т.ч.: головка підшлункової залози	11	3,9	5	1,75	16	5,7
тіло підшлункової залози	2	0,7	3	1,1	5	1,8
хвіст підшлункової залози	1	0,35			1	0,35
Селезінка	13	4,7	6	2,1	19	6,8
Тонка кишка	5	1,75	3	1,1	8	2,8
Яечник, матка, придатки	-	-	5	1,75	5	1,75
М'які тканини черевної стінки:	5	1,75	4	1,4	9	3,2
у т.ч. парієтальна очеревина при перитонектомії	1	0,35	2	0,7	3	1,1

Таблиця 3

Структура ускладнень після КСДРШ з МПРШ*

Вид ускладнень	Стать								
	Чол			Жін			Разом		
	n ¹	n ²	% n ² /N ²	n ¹	n ²	% n ² /N ²	N ¹	N ²	% N ² від усіх
Хірургічні ускладнення	10	17	70,8	7	7	29,2	17	24	88,9
Післяопераційний гострий панкреатит	1	1	50,0	1	1	50,0	2	2	7,4
у.т.ч. панкреонекроз	1	1	100	-	-	-	1	1	3,7
Абсцес внутрішньочеревний	2	2	40,0	3	3	60,0	5	5	18,5
У.т.ч. абсцес міжкишковий	-	-	-	1	1	100	1	1	3,7
абсцес піддіафрагмальний	2	2	66,7	1	1	33,3	3	3	11,1
Перитоніт післяопераційний	6	6	66,7	3	3	33,3	9	9	33,3
у.т.ч.: перитоніт обмежений	1	1	50,0	1	1	50,0	2	2	7,4
перитоніт розлитий	5	5	71,4	2	2	28,6	7	7	25,9
Неспроможність гастроентеронастомозу	3	3	100	-	-	-	3	3	11,1
Кишкова непрохідність	3	3	100	-	-	-	3	3	11,1
Внутрішньочеревна кровотеча	1	1	100	-	-	-	1	1	3,7
Не хірургічні ускладнення	3	3	100	-	-	-	3	3	11,1
Серцево-судинні	2	2	100	-	-	-	2	2	7,4
Поліорганна недостатність	1	1	100	-	-	-	1	1	3,7
Всього	13	20	74,1	7	7	25,9	20	27	100

* - n¹ - кількість хворих, n² - кількість видів ускладнень

між питомою вагою хворих, у яких виникли ускладнення, серед усіх оперованих хворих відповідної статі не є статистично вірогідною (p>0,5). У середньому на одного пацієнта із ускладненнями припадало 1,35 різних видів ускладнень, при цьому серед чоловіків цей рівень був вищим, ніж серед жінок (1,54 проти 1).

У структурі післяопераційних ускладнень більшість припадала на хірургічні ускладнення - 24 випадки або 88,9%, не хірургічні становили меншість - 3 випадки, або 11,1%, (усі в чоловіків). Серед ХУ провідні місця посідали гнійно-септичні ускладнення: післяопераційний перитоніт - 33,3% (9), внутрішньочеревні абсцеси 18,5% (5), неспроможність гастроентеронастомозу і кишкова непрохідність - 11,1% (3), післяопераційний гострий панкреатит - 7,4% (2). Така структура ускладнень є характерною для комбінованих операційних втручань [2, 4, 9].

Серед НУ було 2 випадки гострої ССН, від якої пацієнти померли, і 1 випадок поліор-

ганної недостатності. Особливістю післяопераційних ускладнень після КСДРШ було те, що більша кількість пацієнтів була у старших вікових групах і мала низку супровідних захворювань на тлі місцево-поширеного онкологічного процесу [13]. Періопераційне лікування цих хворих потребувало використання сучасних медикаментних середників, зокрема, антибактерійних препаратів широкого спектру дії, низькомолекулярних гепаринів і засобів дезінтоксикаційної терапії [11, 14].

Всього після КСДРШ у ранньому післяопераційному періоді померли 7 (0,4%) хворих, із них 6 (85,7%) чоловіків та 1 (14,3%) жінка - p<0,001. Основними причинами післяопераційної летальності були неспроможність гастроентеронастомозу, післяопераційний перитоніт і гостра ССН (2 (28,6%) випадки), панкреонекроз - 1 (14,3%) [2, 9].

Загальне виживання при місцево-поширеному раку шлунка в Україні залишається на низькому рівні, без помітного поліпшення про-

Таблиця 4

Структура післяопераційної летальності після КСДРШ з МПРШ

Причина летальності	Стать					
	Чол.		Жін.		Разом	
	n	%	n	%	n	%
Панкреонекроз	1	100	-	-	1	14,3
Неспроможність гастроентеронастомозу	2	100	-	-	2	28,6
Перитоніт	1	50,0	1	50,0	2	28,6
Гостра ССН	2	100	-	-	2	28,6
Разом	6	85,7	1	14,3	7	100

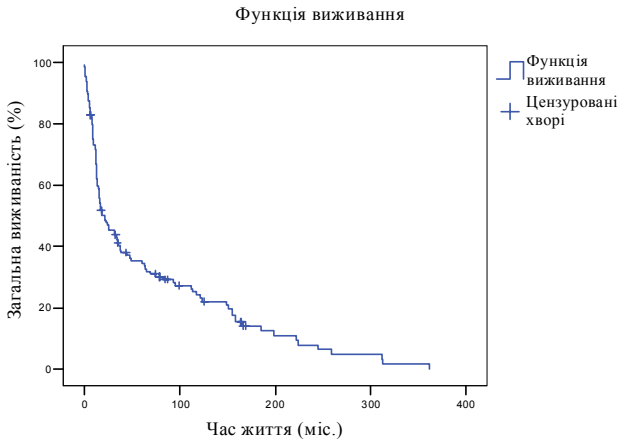


Рис. 1

Загальне виживання хворих, яким виконані комбіновані субтотальні дистальні резекції шлунка

тягом останніх 30 років. Наші результати показують, що це залежить, передовсім, від типу хірургічного втручання, віку і статі пацієнтів. При аналізі віддалених результатів у хворих, яким виконано КСДРШ, встановлено, що СТЖПО становила $70,14 \pm 8,59$ міс. ($p < 0,0001$), медіана - 20,9 міс., при цьому у хворих чоловічої статі СТЖПО була $54,79 \pm 8,81$ міс. ($p < 0,0001$), медіана - 15,5 міс., а у хворих жіночої статі - відповідно $98,96 \pm 17,82$ міс. ($p < 0,0001$), медіана - 38,2 міс. Встановлено суттєву відмінність між СТЖПО чоловіків і жінок після КСДРШ ($p > 0,016$), що цілком відповідає даним низки дослідників [8, 14].

Показники 3-и та 5-річного загального виживання усіх хворих становило $40,4 \pm 4,4\%$ й $35,2 \pm 4,3\%$, відповідно, (рис. 1), при цьому рівень 3-и та 5-річного загального виживання чоловіків становив, відповідно, $32,1 \pm 5,2\%$ і $28,1 \pm 5,1\%$, а жінок - $55,2 \pm 7,5\%$ і $48,3 \pm 7,5\%$ (рис. 2). Різниця

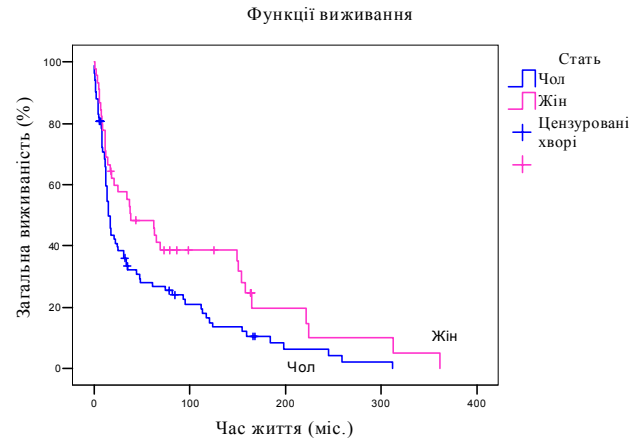


Рис. 2

Порівняння загального виживання хворих, яким виконані комбіновані субтотальні дистальні резекції шлунка, в залежності від статі

між 3-и та 5-річним загальним виживанням чоловіків й жінок була статистично вірогідною ($p = 0,033$). Із 128 пацієнтів, яким виконано КСДРШ, протягом 3 років жили 36 (28,1%), 5 років - 30 (23,4%) і 10 років - 18 (14,1%).

Різниця між загальним 3-и та 5-річним виживання хворих, яким виконано КСДРШ і комбіновані гастректомії, була статистично вірогідною ($p = 0,0001$) [1, 12]. Різниця між загальним 3-и та 5-річного виживання хворих, яким виконано КСДРШ і комбіновані субтотальні проксимальні резекції шлунка також була статистично вірогідною ($p = 0,026$), особливо це виражено у проміжку часу 50-250 міс. [2, 9, 11], що зображено на рис. 3 і свідчить про доцільність виконання такого типу операційних втручань.

Висновки

КСДРШ з приводу МПРШ в основному виконують особам старшого віку, переважно чоловікам. Це слід враховувати із огляду на сучасну тенденцію до збільшення об'єму операційних втручань і розширення рекомендацій до їх виконання. Отримані результати свідчать про доцільність виконання цього виду операційних втручань, які розширюють хірургічні можливості радикального лікування хворих на рак шлунка.

Література

1. Ahn HS., Lee HJ, Yoo MW, Jeong SH, Park DJ, Kim HH, Lee KU, Yang HK: Changes in clinicopathological features and survival after gastrectomy for gastric cancer over a 20-year period. British Journal of Surgery, 2011, 98(2), 255-260.

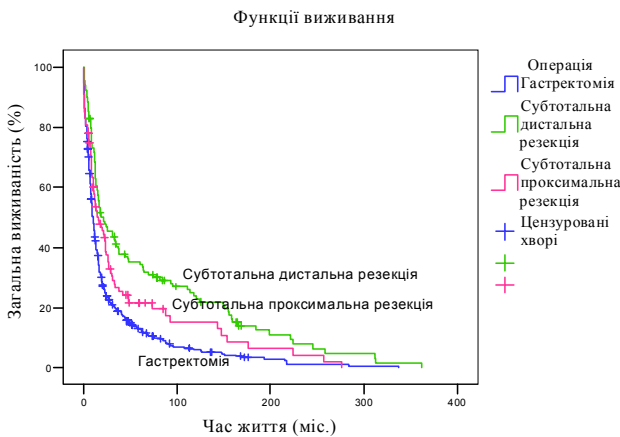


Рис. 3

Порівняння загального виживання хворих обох статей, яким виконані комбіновані субтотальні резекції шлунка і гастректомії

2. Brar SS, Seevaratnam R, Cardoso R, Yohanathan L, Law C, Helyer L, Coburn NG: Multivisceral resection for gastric cancer: a systematic review. *Gastric Cancer* 2012, 15, Suppl 1, S100-S107.
3. Cancer in Ukraine, 2013-2014. *Bulletin of National cancer registry of Ukraine* 2015, 16, 24-25. Ukrainian (Рак в Україні, 2013-2014. Бюлетень Національного канцер-реєстру України, 2015, 16, 24-25).
4. Cancer Research UK: UK Stomach Cancer statistics. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/>. Accessed 02 February 2016.
5. Coupland VH, Allum W, Blazeby JM, Mendall MA, Hardwick RH, Linklater K. M, Moller H., Davies, EA: Incidence and survival of oesophageal and gastric cancer in England between 1998 and 2007, a population-based study. *BMC Cancer* 2012, 12, 11.
6. GLOBOCAN 2012: cancer fact sheet. Lyon: IARC; c2012 [cited 2016 February 02]. Stomach Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012 Summary [Internet]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/stomach.asp>
7. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011, 14, 113-123.
8. Jeong O, Park YK: Clinicopathological features and surgical treatment of gastric cancer in South Korea: the results of 2009 nationwide survey on surgically treated gastric cancer patients. *J Gastric Cancer* 2011, 11(2), 69-77.
9. Karachun A.M. Short-term and long-term results of combined surgery for locally advanced gastric cancer. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal* 2011; 1 (43):51-55. Russian (Карачун А.М. Непосредственные и отдаленные результаты комбинированных хирургических вмешательств по поводу местнораспространенного рака 2011; 1 (43): 51-55).
10. Kim JW, Kong S-H, Kim MA, Kim WH, Lee HJ, Lee KU, Yang HK: Transverse mesocolon invasion in advanced gastric cancer: should we reconsider current T staging? *Ann Surg Oncol* 2011, 18(5), 1274-1281.
11. Messager M, Lefevre JH, Pichot-Delahaye V, Souadka A, Piessen G, Mariette C: The impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with gastric signet ring cell adenocarcinoma: a multicenter comparative study. *Ann Surg.* 2011, 254(5), 684-693.
12. Miki Y, Fujitani K, Hirao M, Kurokawa Y, Mano M, Tsujie M, Miyamoto A, Nakamori S, Tsujinaka T: Significance of surgical treatment of liver metastases from gastric cancer. *Anticancer Res.* 2012, 32, 665-670.
13. Saif MW, Makrilia N, Zalonis A, Merikas M, Syrigos K: Gastric cancer in the elderly: an overview. *Eur J Surg Oncol* 2010, 36(8), 709-717.
14. Sougioultzis S, Syrios J, Xynos ID, Bovaretos N, Kosmas C, Sarantonis J, Dokou A, Tzivras D, Zografos G, Felekouras E, Papalambros E, Tsavaris N: Palliative gastrectomy and other factors affecting overall survival in stage IV gastric adenocarcinoma patients receiving chemotherapy: a retrospective analysis. *Eur J Surg Oncol* 2011, 37(4), 312-318.