

Dr. Landherr László

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Onkoradiológiai Osztály
Budapest

A gyomordaganatok onkológiai kezelése

Összefoglalás

A gyomorrák világszerte a negyedik leggyakoribb daganatos betegség. A Nemzeti Rákregiszter adatait alapul véve Magyarországon évente 2300-2400 új esettel számolhatunk. Sajnos az incidencia és a mortalitás csaknem megegyezik mert szűrés hiányában az esetek kétharmada irreszekábilis stádiumban kerül felismerésre és még napjainkban is csak a műtét lehet kuratív célú, az előrehaladott betegség biztosan gyógyíthatatlan. Az áttétes, vagy nem operálható betegség kezelésében jelentős előrelépés 2007-ben sem történt. Bár a gyomorrák kemoszenzitív, a kezelés hatása csak rövid ideig tart. Az elmúlt év irodalmának áttekintése alapján is elmondható, hogy az ismert kemoterápiás szerek és kombinációk különféle módon és dózisintenzitással való adagolása az eredményesség tekintetében *nem tér el lényegesen* egymástól. A *gyomorrák molekuláris genetikája* még sok részletében tisztázatlan és a célzott biológiai kezelések sem hoztak még áttörést. A gyomorrákok 50-63%-ánál mutatható ki fokozott EGFR expresszió, ezért nemrég indultak fázis I-II vizsgálatok monoklonális antitestekkel és tirozin kináz inhibitorokkal (TKI), mint a *cetuximab* és *matuzumab*, vagy a VEGFR gátló *bevacizumab* valamint ezek kemoterápiával való kombinációival. A hagyományos kemoterápiás szerek közül ma a legjobb eredményeket a taxotere (T), cisplatin (C), oxaliplatin (OX), capecitabin (C) tartalmú kombinációkkal lehet elérni. A TCX protokollal például 68%-os tumorválaszt és 16,9 hónap átlag túlélést sikerült igazolni előrehaladott betegségben. A kemoterápiás kezelés jelenlegi elve az *“upfront”* adás, ami azt jelenti, hogy a legjobbnak ígérkező kombinációt lehetőleg már az első vonalban kell alkalmazni.

Az előrehaladott betegség kezelésének sikertelensége még jobban kihangsúlyozza az **adjuváns** kezelés fontosságát. A Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) vizsgálat 503 beteg bevonásával bizonyította, hogy a *perioperatív* kemoterápia szignifikánsan prolongálta a progresszió mentes (TTP) és általános túlélést (OS) egyaránt a csak sebészi ellátással szemben. Amíg az egyedüli adjuváns sugárterápia nem bizonyult hatásosnak (British Stomach Cancer Group), addig előrelépés történt viszont az **adjuváns radiokemoterápiában**. A nagy beteganyagron végzett INT 0116 vizsgálat a posztoperatív radiokemoterápia előnyét igazolta mind a lokális kontroll, mind a túlélés szempontjából. Ennek ellenére radiokemoterápiával foglalkozó közleménnyel csak alig találkozhatunk 2007 irodalmában.

Wydanski és munkatársai közleményükben kifejtik hogy a gyomorrák kezelésében az utóbbi években új stratégia kezd körvonalazódni, mely az elsődleges ellátás hatékonyabbá tételére teszi a hangsúlyt a *műtét és a radiokemoterápia kombinálásával*. (81) Néhány onkológiai centrum már közölt adatokat a műtét előtt végzett, *neoadjuváns radiokemoterápiával* szerzett tapasztalatairól. Szerzők megfontolásai szerint a preoperatív kezelés ésszerűsége azon alapul, hogy feltehetőleg csökkenti a tumor méretét és ezáltal könnyebbé teszi a reszekciós műtét elvégzését, növelheti az R0 reszekciók arányát, valószínűleg a helyi kiújulás és a távoli áttétek kialakulásának esélyét is csökkenti. Neoadjuváns kezelés után végzett műtét alatt kisebb a peritoneumon való intraoperatív tumor szóródás esélye. A preoperatív sugárkezelés feltehetően hatékonyabb mint a műtét utáni, mert a vérrellátás és ezáltal a tumor oxigenizációja jobb, mint műtét után. A preoperatív sugárkezelés jobban tervezhető a célvolumen pontosabb meghatározhatósága révén, ami azt eredményezheti hogy csökkenhet a széli recidívák aránya. A preoperatív sugárkezelés jobban tolerálható, mint a postoperatív, mert a betegek általános állapota jobb. Mindezen elvekre alapozva szerzők 40 beteget kezeltek operábilis gyomor tumor miatt 45Gy összdózisú foton besugárzással 25 frakcióban, közben az első és utolsó kezelési napokon a betegek napi 325 mg/m² 5-FU bolus infúziót kaptak. A kemoterápiás kezeléseknek négy változata fordult elő,

melyek a kezelési napok számában és 20 mg/m² leucovorin hozzáadásában különbözött. Az infúziókat általában az 1-3. és 29-31. kezelési napokon adták. A betegek a kezelést jól tolerálták és a befejezést követő 6 héten belül sor került a műtetre, amely teljes vagy parciális gastrectomiából és D2 nyirokcsomó disszekcióból állt. A válaszadást a patológiai lelet alapján értékelték. A műtétet követően további 4 ciklus fluorouracilt tartalmazó kemoterápiás kezelést terveztek. Ezután három hónaponként ellenőrizték a betegeket 5 éven keresztül vagy halálig. Minden bevont beteg komplettálta a sugárkezelést, azonban két beteg nem kapta meg a tervezett teljes kemoterápiás kezelést thrombocitopénia illetve kardiális okok miatt. Végül 32 beteget operáltak meg, közülük 30-nál R0 reszekciót sikerült végezni. Patológiaiailag komplett remisszió 7 betegnél került leírásra, patológiai parciális remisszió pedig 8 betegnél fordult elő. Az átlagos követési idő 29,9 hónap volt. Az analízis idején 40 betegből 26-an éltek, a 14 elhalálozott páciens közül 11-en haltak meg a betegség progressziója miatt, egy beteg interkurrens betegségben, kettő szívbetegségben. Az egy és két éves átlagos túlélés 75% illetve 63% volt., de a radikálisan R0-ra operált betegeknél a két éves tumor mentes túlélési arány elérte a 83%-ot. Mindezen eredményekből a szerzők azt a következtetést vonják le, hogy a *neoadjuváns kemo-radioterápia jól tolerálható és effektív kezelés* gyomorrák műtétje előtt.

A posztoperatív radiokemoterápiát illetően **Jansen** és munkatársai a *posztoperatív, capecitabin bázisú kemoradioterápiáról* számolnak be.(28) A bevezetőben említett Intergroup 0116 (INT 0116) randomizált vizsgálat az adjuváns radiokemoterápia hasznát bizonyító eredménye alapján úgy gondolták, hogy az eredmények tovább javíthatók hatásosabb és intenzifikált kemoterápia adásával. A betegeknél a műtétet követően napi 2x 1000 mg/m² capecitabint adtak 14 napon keresztül. Ezt egy hetes kezelésmentes szünet követte, majd megkezdődött a sugárkezelés (45Gy 25 frakcióban a gyomorágyra, anasztomózisra és a regionális nyirokcsomókra. Az irradiáció alatt a betegek heti öt napon keresztül napi 2x 650-1000 mg/m² capecitabint szedtek. 66 bevont betegből 64-en fejezték be a kezelést, csak négy esetben alakult ki dózist limitáló toxicitás. A capecitabin szedése utánozza hatásában a folyamatos 5-fluorouracil infúzióban való bevitelét. Az INT 0116-os vizsgálatban a betegek csak az első 4 és utolsó három napon kaptak 5-FU-t, tehát ez a kezelés nagyfokú dózis intenzifikációnak felelt meg. Az első kiértékelés időpontjában az átlag követési idő még csak 15,5 hónap volt. Ekkor 38 beteg volt életben, 28 halt meg, de közülük hárman nem tumoros progresszió miatt. Toxicitás okozta halál nem fordult elő. Szerzők a maximálisan tolerálható capecitabin dózist 1000 mg/m²-ben határozták meg.

Ugyanez a holland munkacsoport (**Jansen, Boot, et al.**) fázis I/II vizsgálatot közöl ciszlatin és capecitabin együttes adásával végzett *adjuváns radiokemoterápiáról*. (27) Az AJCC beosztás szerinti Ib-IV stádiumú betegek kerültek bevonásra. A betegek az irradiáció megkezdése előtt két hétig napi 2x 1000 mg/m² capecitabint kaptak, majd a 45 Gy összdózisú sugárkezelés alatt az alteráló dózis eszkálációs terv szerint napi 2 x 250-650 mg/m² capecitabint hetente 5 napig és 3-6 mg/m² ciszplatint iv. ugyanazon napokon. 35 bevont beteg közül 32 esetben tudták a teljes kezelést megadni, a másik három beteg sem kezelés okozta mellékhatás miatt került ki a vizsgálatból. A maximálisan tolerálható dózis 2 x 650 mg/m² capecitabin és napi 5 mg/m² ciszlatin volt. A kiértékelés átlagos ideje 14,4 hónap volt, ekkor 20 beteg volt életben és 11 halt meg a betegség progressziója miatt. Kezelés okozta halálozás nem fordult elő.

Az utóbbi években egyértelművé vált, hogy az előrehaladott gyomorrák kemoterápiás kezelése során a *legjobb eredményeket a docetaxel tartalmú kombinációkkal lehet elérni*. **Lorenzen** és munkatársai szerint is a docetaxel, ciszlatin és fluorouracil (DCF) kombináció hatásosabb, mint a ciszlatin-fluorouracil önmagában, de természetesen a haematológiai toxicitás aránya is magasabb. (42) Szerzők a toxicitás csökkentése céljából úgynevezett split-dose adagolást választottak. Egy multicentrikus, fázis II, Németország 10 intézetében szervezett vizsgálat során 60 beteget vontak be ebbe a klinikai vizsgálatba. A betegek mindegyike helyileg előrehaladott vagy áttétes gyomorrákban szenvedett és kemoterápia naív volt. A vizsgálatban alkalmazott adagolás a következő volt: 50 mg/m² docetaxel és 50 mg/m² ciszlatin az 1., 15. és 29. napon, valamint 500 mg/m² leucorovin és 2000 mg/m² 5-FU hetente, minden nyolc hétben. A betegek 80%-ánál szignifikáns dózisredukcióra kényszerültek, ezért a későbbiek során az első 15 bevont beteg után következőknek már csak 40 mg/m² docetaxelt, 40 mg/m² ciszplatint

és 200 mg/m² leucovorint adtak az 5-FU dózisának változatlan hagyása mellett. Profilaktikus G-CSF adása nem volt megengedett. Grade 3/4 toxicitás megoszlása: 22% neutropénia, 5% febrilis neutropénia, 20% diarrhoea, 18% lethargia. Az átlagos ORR: 47% volt. 23 lokálisan előrehaladott daganatban szenvedő beteget későbbiek során meg tudtak operálni és közöttük a komplett reszekciók aránya 87% volt. Az átlagos progresszióig eltelt idő 9,4 hónap, az átlagos túlélés 17,9 hónap volt.

Ugyancsak a *docetaxel* hatásosságát és tolerálhatóságát vizsgálta **Rosati** (63). Olyan betegeket vontak be a vizsgálatba akik előrehaladott gyomorrák miatt cisplatin kezelés alatt, vagy azt követően 3 hónapon belül progresszióba kerültek. 28 beteget kezeltek 3 hetente adott 60 mg/m² docetaxel és két hétig adagolt napi kétszer 1000 mg/m² capecitabin kombinációjával. Az átlagos válaszadás 28% volt, a progresszióig eltelt idő és az átlag túlélés 4 és 6 hónap. Neutropenia 78%-ban, hand-foot szindróma 53%-ban fordult elő.

A docetaxel eddig számos fázis II tanulmányban volt a vizsgálat tárgya. Monoterápiában átlagosan 20%-os, kombinációkban 33-55%-os válaszarányt értek el vele. A V325 vizsgálat egyértelműen igazolta, hogy a docetaxel-cisplatin-fluorouracil (TCF) kezelés hatásosabb, sőt jobb életminőséget is biztosít, mint a cisplatin-fluorouracil (CF) referencia kezelés. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján törzskönyvezték az USA-ban és Európában a TCF-et a metasztatikus gyomorrák kezelésére. **Ajani és a V-325 Study Group** a klinikai benefit szempontjából elemzik a ezen vizsgálat adatait. (1) A vizsgálatban 445 beteg vett részt, az elsődleges végpont a tumorválasz, a másodlagos a klinikai benefit volt. Ez utóbbi mérése a Karnofsky performance status (KPS) megfigyelésén alapult. Ha legalább egy tényezőben a kiinduláshoz képest rosszabbodás következett be, ez a klinikai benefit végpontját jelentette. A DCF kezelés szignifikánsan megnyújtotta a definitív rosszabbodásig eltelt időt a CF kezeléssel szemben (6,1 vs 4,8 hó). Az egy éves becsült valószínűség, hogy a betegek nem mutatnak rosszabbodást a KPS tekintetében DCF kezelésnél 33,1%, CF kezelésnél 15,8%.

Roth és munkatársai a ma már standardnak számító taxotere, cisplatin, fluorouracil (DCF) kezelést hasonlították háromkarú, fázis II vizsgálatban a DC vagy a korábbi standard epirubicin, cisplatin, fluorouracil ECF kezeléshez. (65) A vizsgálatot a Swiss Group for Clinical Cancer Research szervezte. Korábban kemoterápiában még nem részesült, nem operálható, de mérhető előrehaladott betegségben szenvedő betegeket vontak be a vizsgálatba. Az egyik karon epirubicin, cisplatin, fluorouracil kezelések történtek 21 napos ciklusokban. A másik karon docetaxel és cisplatin, a harmadik karon docetaxel, cisplatin és fluorouracil kezeléseket adtak 14 napos ciklusokban. Az általános válaszadás ECF kezelés esetén 25%, TC kezelés esetén 18,5%, a TCF kezelés esetén 36,6% volt (n=119). Érdekes módon az átlagos túlélés a TCF karon nem volt magasabb, mint a TC karon. A toxicitás elfogadható szinten maradt, de egy haláleset előfordult hematogén mellékhatás következtében. A grade 3/4 fokozatú neutropénia a docetaxel tartalmú kombinációkban 49 illetve 57%-os arányban jelent meg. A paclitaxel a másik, utóbbi években bevezetésre került citosztatikus szer, mellyel előrehaladott gyomorrákban monoterápiában 11-24%-os, kombinációban 22-51%-os tumorválasz és 6-14 hónapos medián túlélés érhető el. Habár a docetaxel az eredményeket tekintve hatásosabbnak mondható, sorban jelennek meg közlemények a paclitaxel-cisplatin kombinációk adásáról. Közülük egy **Jong Gwang Kim** és munkatársai közleménye a heti adagolásról. (33) 52 előrehaladott, nem előkezelt gyomorrákos betegnek adtak az 1. és 8. napon adott 100 mg/m² paclitaxelt és 35 mg/m² cisplatint, 21 napos ciklusokban. Két teljes és 17 részleges választ kaptak (36,5%), az átlagos TTP és OS 6,0 illetve 10,8 hónap volt. A leggyakoribb nem hematológiai toxicitás a nausea volt (56,9%).

Az előrehaladott gyomorrák másodvonalú kezelésében Japánban a háromhetente adott *paclitaxel monoterápia* az általánosan elfogadott kezelési mód. (**Kodera, 38**) Szerzők egy több intézetben szervezett fázis II klinikai vizsgálatot végeztek a Chubu Clinical Oncology Group szervezésével a heti paclitaxel adagolás vizsgálatára. A paclitaxel dózisa 80 mg/m² volt 90 perces infúzióban az 1., 8. és 15. napon, 28 napos ciklusokban. Minden beteg kapott korábban már valamilyen kemoterápiát. A 45 bevont betegből 44-et tudtak kiértékelni a válaszadás szempontjából. 7 betegnél (15%) alakult ki a RECIST kritérium rendszer szerinti részleges válasz, további 14 betegnél (48%) a betegség stabilizálódott. Az átlagos progresszió mentes túlélés 2,6 hónap, az átlagos túlélés 7,8 hónap volt. A mellékhatások enyhék

és jól kezelhetők voltak. A leggyakoribb toxicitást a neutropénia jelentette: 16%-ban fordult elő grade 3-4 fokozatban.

Nakajima és japán kollégái randomizált, kontrollált vizsgálatot közölnek, melyek során helyileg előrehaladott, de serosa negatív gyomorrákok műtétjét követően a csak megfigyelést hasonlítják össze az *adjuváns uracil-tegafur* kezeléssel. (52) Habár az utóbbi idők meta-analízisei azt bizonyítják, hogy az adjuváns kemoterápia szignifikáns túlélési előnyt biztosít a gyomorrák műtétjét követően, ez az eredmény viszonylag kevés számú klinikai vizsgálatra alapul. Szerzők T2, N1-2 gyomorrák miatt radikálisan operált betegeket vontak be a vizsgálatba. Az egyik ágon a betegek 360 mg/m²/nap orális uracil-tegafur kezelést kaptak folyamatosan 16 hónapon keresztül. A vizsgálat elsődleges végpontja az átlagos túlélés, és a kiújulás mentes túlélés volt, a másodlagos végpontként a kiújulás helyét határozták meg. 95 beteget randomizáltak mindkét ágon, de a vizsgálatot befejezték mielőtt a tervezett betegszámot elérték volna, mert a bevonás lassabban haladt, mint számítottak rá. A gyógyszer okozta mellékhatások enyhék voltak, kezelés okozta halálozás nem fordult elő. A 6,2 éves átlagos követési idő alapján az átlagos és kiújulás mentes túlélés is szignifikánsan magasabb volt a kemoterápiás ágon. Az 5 éves átlagos túlélés a kezelt csoportban 86%-nak adódott szemben a kezeletlen csoport 73%-os túlélésével. A szerzők is fölvetik, hogy vajon ez a nagy túlélési különbség egyértelműen csak a kemoterápiának köszönhető-e. A centrumonkénti viszonylag kis esetszám felveti, hogy esetleg allokációs hibák történhetek, de az allokációt szigorúan kontrollálták egy független adatellenőrző centrumban. A két betegcsoport klinikai karakterisztikájában nem volt lényeges különbség, csak két beteget kellett kizárni a végső analízis során, mert tumoruk korai stádiumban volt. A távoli nyirokcsomó kiújulás szignifikánsan alacsonyabb volt a kemoterápiát kapó csoportban, azt sugallva, hogy a D 2 disszekció után elvégzett kemoterápiás kezelés gátolja a minimális reziduális tumor sejtek távoli nyirokcsomóba való jutását. Habár a nyugati országokban az uracil-tegafur kombináció kevésbé elfogadott, az eredményeket alapul véve a túlélési előny ugyanúgy elérhető ezzel a kezeléssel is, mint az iv. adott 5-Fu-leucovorin kombinációval, kevesebb mellékhatás mellett.

Kínai szerzők a thymidilát szintáz (TS) és thymidin foszforiláz (TP) szintjének prognosztikai szerepét vizsgálták 5-fluorouracil bázisú adjuváns kemoterápiával kezelt T3-T4 nagyságú gyomorrák miatt operált betegeknél. (**Hua D, 25**) 51 beteget vontak be a vizsgálatba, akiknél az intratumorális TS és TP expressziót real-time kvantitatív PCR technikával határozták meg. A betegek tumor mentes túlélése átlagosan 10,2 hónap volt. Nem találtak szignifikáns különbséget a magas és alacsony TP szintet produkáló tumorok között. Mindazonáltal amikor a TS alacsony értéket adott, kissé hosszabb DFS-t lehetett mérni. Nem volt szignifikáns különbség az átlagos túlélés szempontjából sem, de ha mind a két gén expresszió alacsony volt, ez többnyire hosszabb túléléssel társult, összehasonlítva azokkal a betegekké, akiknél csak az egyik gén szintje volt alacsonyabb.

Sajnos napjainkban egyre fontosabb szemponttá válnak a költség/haszon elemzések. **Cowell** és kollégái farmako-ökonomiai vizsgálatot végeztek az Egyesült Királyságban, melynek alapján a colorectalis és emlődaganatokban már sikerrel alkalmazott peroralis 5-FU prodrug, a *capecitabine* előrehaladott gyomorrák kezelésére költségkímélő módszernek bizonyult. (12) A kezelés költségeit az intravénás fluorouracil, ciszplatin és epirubicin (EFC séma) kezeléshez hasonlítják. Nemcsak a gyógyszer beszerzésének költségei alacsonyabbak kúránként 1773 £-tal, hanem további előny jelentkezik abban is, hogy a betegek utazási költségei, szabadidejük is jobban megkímélte, kevesebb kórházi vizitre, ezáltal például infúziós felszerelésre, stb. van szükség.

Lenz HJ és munkatársai egy Európában még nem elterjedt gyógyszer, az *S-1* hatásosságáról írnak. (41) Az S-1 nevű citosztatikum egy negyedik generációs orális fluoropirimidin készítmény. Potassium oxonáttal kombinálva kevésbé okoz hasmenést, mint az egyéb 5-FU prodrug-ok, mert az OXO csökkenti a bélhámsejtekben az 5-FU foszforilációját. Szerzők az S-1 + ciszplatin kezelést hasonlították össze fázis III. vizsgálatban előrehaladott gyomorrák esetén az 5-FU- ciszplatin kezeléssel. 72 beteget vontak be a vizsgálatba, közülük 64 esetben tudták kiértékelni az általános válaszarányt. Az átlagos kezelési szám 4 volt. A betegek 25 mg/m² S-1-et kaptak folyamatosan orálisan kétszer naponta az 1-21. napig, valamint 75 mg ciszplatint az 1. napon 28 naponként. Az átlagos válaszadás ideje több

mint 5 hónap volt. A 6. hónapnál is csak a betegek 38%-ának volt progressziója. A számított átlagos túlélés 10,4 hónapnak adódott. A leggyakoribb, G 3-4 toxicitás 10%-ban fordult elő beleértve az étvágytalanságot és fogyást, hányást émelygést, diarrhoea-t és neutropéniát is. Ezek az adatok azt bizonyították hogy az S-1 cisplatinnal kombinálva effektivitást és nagyon kedvező mellékhatás profilt mutatott.

Miután a gyomorrák még mindig a második leggyakoribb oka a rákhalálozásnak világszerte és a kemoterápia hatásossága az előrehaladott betegségben igencsak korlátozott, szükség van új és kevésbé toxikus ágensek tesztelésére. Korábbi fázis II vizsgálatok bizonyították, hogy az *oxaliplatin* tartalmú FOLFOX vagy az irinotecan tartalmú FOLFIRI protokollok jó hatékonysággal és elfogadható mellékhatás profillal alkalmazhatók áttétes gyomorrákban. **Chiesa** és kollégái vizsgálatának a célja az volt, hogy az *oxaliplatin*, calcium-folinat és 5-fluorouracil valamint irinotecan (COFFI protokoll) hatásosságát és biztonságát kiértékeljék. (11) A kezelési séma a következő volt: 1. nap 85 mg/m² oxaliplatin, 140 mg/m² irinotecan, és 200 mg/m² calcium-folinat, melyet 400 mg/m² bólus 5-fluorouracil és 2400 mg/m² folyamatos infúzióban beadott 5-fluorouracil követett. A kezeléseket 2 hetenként végezték. Összesen 17 beteget kezeltek, 8 beteg korábban már más kemoterápiás kezelést is kapott előrehaladott betegsége miatt. A 9 kemoterápia naiv beteg közül egynél komplett választ, 5-nél részleges választ, 2-nél progressziót találtak. Egy beteget nem tudtak követni és kiértékelni. Az átlagos válaszadás így ebben a csoportban 67% volt. A 8 előkezelt beteg közül 6-ot tudtak kiértékelni, 1 részleges választ, 2 stabil betegséget és 3 progressziót észleltek, így az átlagos válasz arány csak 12% volt. A PFS és az OS a kemoterápia naiv betegeknél 8,2 illetve 10,2 hónap, az előkezelt betegeknél 2,7 illetve 3 hónap volt. Grade 3/4 neutropénia 55%-ban fordult elő. A legalább grade 3 fokozatú émelygés és hányinger előfordulási aránya 12% volt. A kis esetszámú vizsgálat tapasztalata alapján szerzők a COFFI kombinációt aktív és jól tolerálható kemoterápiás sémának találták, melynek alapján fázis III vizsgálatok is tervezhetők.

Neri és munkatársai ugyancsak az oxaliplatin szerepét vizsgálták. (53) Az oxaliplatin hatásosságát előrehaladott gyomorrák kezelésében már sok vizsgálatban igazolták. Ennek a fázis II vizsgálatnak a célja az volt, hogy az oxaliplatin és az epirubicin kombinációjának hatásosságát és biztonságosságát igazolja. A kezelés 100 mg/m² oxaliplatin, 400 mg/m² fluorouracil, 40 mg/m² leucovorin és 60 mg/m² epirubicin 3 hetenkénti adásából állt. 36 beteget vontak be a vizsgálatba, összesen 185 ciklus kezelés történt. A válaszadást és a toxicitást is a WHO kritériumai szerint értékelték. 46% volt az objektív válaszadás, 2 komplett választ és 14 részleges választ detektáltak. A progresszióig eltelt átlag idő 37 hét volt, az átlagos túlélés pedig 49 hét. Grade 3 neutropéniát meglepő módon csak 9 betegnél észleltek. Az oxaliplatinra jellemző szenzoros neuropátia csak 6%-ban fordult elő. Véleményük szerint ezt a kombinációt jó tolerálhatósága és hatásossága miatt további randomizált kontrollált vizsgálatokban kellene tesztelni.

Annak ellenére, hogy ma a taxotere tartalmú kombinációkat tekintjük a leghatásosabbnak az előrehaladott gyomorrák kezelésében, sorra jelennek meg közlemények a klasszikus fluorouracil-cisplatin adagolási sémákról. **Lutz és munkatársai** az EORTC 40953 vizsgálatát közlik a heti nagy dózisú FU és folinsav (FU/FA) és a HD FU/FA plusz kéthetenkénti cisplatin adásával szerzett tapasztalatokról. (44) 1996 és 1999 között 145 beteget választottak be ebbe a multicentrikus randomizált vizsgálatban. A FU dózisa 2600-3000 mg/m² volt, a kéthetenként adott cisplatin dózisa pedig 50 mg/m². a nagy dózisú FU/FA+cisplatin ágon a válasz 45,7%, az átlag túlélés 9,7 hónap volt.

Állatkísérletek és epidemiológiai vizsgálatok alapján, ma úgy tartjuk, hogy a *Helicobacter pylori* infekció rizikó faktor a korai gyomorrák (EGC) kialakulására. **Wang és munkatársai** arra vállalkoztak, hogy elsőként metaanalízist végeznek ennek az állításnak igazolására. (79) A 2006 júniusig megjelent angol nyelvű, MEDLINE és EMBASE adatbázisokban 87 releváns vizsgálatot találtak. Ezek közül 19 eset kontrollos vizsgálatot választottak be az analízisbe. Közülük 15 vizsgálat hasonlította össze a korai gyomorrákot (N=2722) a nem tumoros csoporttal (N=23976) vagy az előrehaladott gyomorrákkal (N=1130). A HP fertőzés prevalenciája szignifikánsan magasabb volt az EGC csoportban: 87,3%, szemben a nem tumoros csoport 61,4%-ával. Ugyanakkor nem

láttak szignifikáns különbséget az intestinális és diffúz típusú EGC csoportok HP fertőzöttségének aránya között.

Visszakanyarodva a bevezetőben említettekhez, a molekuláris markerek szerepe még nem kellően tisztázott, ezért sem hoztak eddig átütő sikert a célzott biológiai terápiás próbálkozások. **Skarlos** és munkatársai (Hellenic Cooperative Oncology Group) a VEGF, a TS, a topoisomerase I és IIa, valamint az E-cadherin prognosztikai szerepét vizsgálták docetaxel és irinotecan kezelésben részesülő betegeknél. (71) 45 reszekálható gyomor tumoros beteget kezeltek műtét után 6 ciklus docetaxel (30 mg/m²) és irinotecan (110 mg/m²) az első és nyolcadik napon való adásával. Egy ciklus 21 napos volt. A műtéti preparátumokból elvégezték az immunhisztokémiai vizsgálatokat a fenti markerek meghatározása céljából. A TS pozitivitás szignifikánsan korrelált az életkorral a VEGF pedig a diffúz hisztológiai típusú tumorok esetén nagyobb arányban expresszáldott. A többi marker esetén nem lehetett szignifikáns összefüggést találni az átlag- és a betegségmentes túléléssel. Az OS 31,7, a DFS 26 hónap volt. A betegség okozta halálozás rizikója továbbra is leginkább a nyirokcsomó érintettségétől függ, egyik vizsgált marker sem bizonyult önálló, független prognosztikai faktornak.

Irodalom:

1. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandín S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Marabotti C, Van Cutsem E: V-325 Study Group.: Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 1;25 (22): 3205-9.
2. Al-Batran SE, Atmaca A, Schleyer E, Pauligk C, Hosius C, Ehninger G, Jüger E: Imatinib mesylate for targeting the platelet-derived growth factor beta receptor in combination with fluorouracil and leucovorin in patients with refractory pancreatic, bile duct, colorectal, or gastric cancer--a dose-escalation Phase I trial. *Cancer.* 2007 May 1;109(9):1897-904.
3. Al-Batran SE, Kerber A, Atmaca A, Dechow C, Reitsamer E, Schmidt S, Kolassa Y, Neumann A, Weidmann E, Hartmann JT, Jüger E: Mitomycin C, 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin as a salvage therapy for patients with cisplatin-resistant advanced gastric cancer: a phase I dose escalation trial. *Onkologie.* 2007 Feb;30(1-2):29-34. Epub 2007 Jan 26. *Ann Surg Oncol.* 2007 Jul;14(7):2028-35. Epub 2007 Apr 24.
4. Aurello P, D'Angelo F, Rossi S, Bellagamba R, Cicchini C, Nigri G, Ercolani G, De Angelis R, Ramacciato G: Classification of lymph node metastases from gastric cancer: comparison between N-site and N-number systems. Our experience and review of the literature. *Am Surg.* 2007 Apr;73(4):359-66. Review.
5. Barone C, Basso M, Schinzari G, Pozzo C, Trigila N, D'Argento E, Quirino M, Astone A, Cassano A: Docetaxel and oxaliplatin combination in second-line treatment of patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2007;10(2):104-11. Epub 2007 Jun 25.
6. Cascinu S, Labianca R, Barone C, Santoro A, Carnaghi C, Cassano A, Beretta GD, Catalano V, Bertetto O, Barni S, Frontini L, Aitini E, Rota S, Torri V, Floriani I: Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer; Pozzo C, Rimassa L, Mosconi S, Giordani P, Ardizzoia A, Foa P, Rabbi C, Chiara S, Gasparini G, Nardi M, Mansutti M, Arnoldi E, Piazza E, Cortesi E, Pucci F, Silva RR, Sobrero A, Ravaoli A: Adjuvant treatment of high-risk, radically resected gastric cancer patients with 5-fluorouracil, leucovorin, cisplatin, and epidoxorubicin in a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Apr 18;99(8):601-7.
7. Cervantes A, Rodríguez Braun E, Pérez Fidalgo A, Chirivella González I: Molecular biology of gastric cancer. *Clin Transl Oncol.* 2007 Apr;9(4):208-15. Review.
8. Cesana GC, Romano F, Piacentini G, Scotti M, Brenna A, Bovo G, Vaghi M, Aletti G, Caprotti R, Kaufman H, Uggeri F: Low-dose interleukin-2 administered pre-operatively to patients with gastric cancer activates peripheral and peritumoral lymphocytes but does not affect prognosis. *Ann Surg Oncol.* 2007 Apr;14(4): 1295-304. Epub 2007 Jan 17.

9. *Chen G, Zhang FJ, Gong M, Yan M*: Effect of perioperative autologous versus allogeneic blood transfusion on the immune system in gastric cancer patients. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2007 Aug;8(8):560-5.
10. *Chen JH, Wu CW, Lo SS, Li AF, Hsieh MC, Shen KH, Lui WY*: Outcome of distal gastric cancer with pyloric stenosis after curative resection. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Jun;33(5):556-60. Epub 2007 Feb 27.
11. *Chiesa MD, Buti S, Tomasello G, Negri F, Buononato M, Brunelli A, Lazzarelli S, Brighenti M, Donati G, Passalacqua R*: A pilot phase II study of chemotherapy with oxaliplatin, folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan in metastatic gastric cancer. *Tumori*. 2007 May-Jun;93(3):244-7.
12. *Cowell W, Summerhayes M*: Pharmacoeconomic evaluation of capecitabine (Xeloda) for gastric cancer in the United Kingdom. *Pharmacoeconomics and Outcomes News* 540 p. 7; 3 November, 2007
13. *De Vita F, Giuliani F, Orditura M, Maiello E, Galizia G, Di Martino N, Montemurro F, Cartenì G, Manzione L, Romito S, Gebbia V, Ciardiello F, Catalano G, Colucci G*: Gruppo Oncologico Italia Meridionale. Adjuvant chemotherapy with epirubicin, leucovorin, 5-fluorouracil and etoposide regimen in resected gastric cancer patients: a randomized phase III trial by the Gruppo Oncologico Italia Meridionale (GOIM 9602 Study). *Ann Oncol*. 2007 Aug;18(8):1354-8. Epub 2007 May 24.
14. *Dupont J, Jensen HA, Jensen BV, Pfeiffer P*: Phase I study of short-time oxaliplatin, capecitabine and epirubicin (EXE) as first line therapy in patients with non-resectable gastric cancer. *Acta Oncol*. 2007;46(3):330-5.
15. *Enzinger PC, Benedetti JK, Meyerhardt JA, McCoy S, Hundahl SA, Macdonald JS, Fuchs CS*: Impact of hospital volume on recurrence and survival after surgery for gastric cancer. *Ann Surg*. 2007 Mar;245(3):426-34.
16. *Fahlke J, Ridwelski K, Schmidt C, Hribaschek K, Stuebs P, Kettner E, Quietzsch D, Assmann M, Deist T, Keilholz U, Lippert H*: A multicentre phase II study of docetaxel plus cisplatin for the treatment of advanced gastric cancer. *Chemotherapy*. 2007;53(6):454-60. Epub 2007 Oct 23.
17. *Farhat MH, Moumneh G, Jalloul R, El Hout Y*: Secondary adenocarcinoma of the urinary bladder from a primary gastric cancer. *J Med Liban*. 2007 Jul-Sep;55(3):162-4. Review.
18. *Findlay M, Storey D, Gebiski V, Hargreaves C, Cullingford G, Boyer M, Trotter J, Archer S, Davidson A, Johnston P, Yuen J, Dhillon H, Della-Fiorentina S, Richardson G, Truskett P, Goldstein D*: AGITG. A pilot study of preoperative and postoperative chemotherapy in patients with operable gastric cancer: Australasian Gastrointestinal Trials Group Study 9601. *ANZ J Surg*. 2007 Apr;77(4):247-52.
19. *García-González MA, Lanas A, Quintero E, Nicolás D, Parra-Blanco A, Strunk M, Benito R, Angel Simón M, Santolaria S, Sopena F, Piazuelo E, Jiménez P, Pascual C, Mas E, Irún P, Espinel J, Campo R, Manzano M, Geijo F, Pellisé M, González-Huix F, Nieto M, Espinós J, Titó L, Bujanda L, Zaballa M*: Spanish Gastroenterological Association AEG. Gastric cancer susceptibility is not linked to pro-and anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms in whites: a Nationwide Multicenter Study in Spain. *Am J Gastroenterol*. 2007 Sep;102(9):1878-92. Epub 2007 Jul 19.
20. *Goral V, Yesilbagdan H, Kaplan A, Sit D*: Evaluation of CA 72-4 as a new tumor marker in patients with gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2007 Jun;54(76):1272-5.
21. *Gretschel S, Bembenek A, Hünerbein M, Dresel S, Schneider W, Schlag PM*: Efficacy of different technical procedures for sentinel lymph node biopsy in gastric cancer staging.
22. *Hansen S, Vollset SE, Derakhshan MH, Fyfe V, Melby KK, Aase S, Jellum E, McColl KE*: Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and *Helicobacter pylori* status. *Gut*. 2007 Jul;56(7):918-25. Epub 2007 Feb 22.
23. *Hara T, Omura K, Hirano M, Asada Y, Munemoto Y, Sakamoto J*: A phase I study of paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil (TCF) for advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007 Apr;59(5):631-6. Epub 2006 Aug 22.
24. *Hou L, El-Omar EM, Chen J, Grillo P, Rabkin CS, Baccarelli A, Yeager M, Chanock SJ, Zatonski W,*

- Sobin LH, Lissowska J, Fraumeni JF Jr, Chow WH.*: Polymorphisms in Th1-type cell-mediated response genes and risk of gastric cancer. *Carcinogenesis*. 2007 Jan;28(1):118-23. Epub 2006 Aug 2.
25. *Hua D, Huang ZH, Mao Y, Deng JZ.*: Thymidylate synthase and thymidine phosphorylase gene expression as predictive parameters for the efficacy of 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2007 Oct 7;13(37):5030-4.
 26. *Idelevich E, Karminsky N, Dinerman M, Katsenelson RL, Zvi NB, Baruch NB, Biran H, Man S, Shani A.*: Phase II study of cisplatin, epirubicin, UFT, and leucovorin (PELUF) as first-line chemotherapy in metastatic gastric cancer. *Acta Oncol*. 2007;46(3):324-9.
 27. *Jansen EP, Boot H, Dubbelman R, Bartelink H, Cats A, Verheij M.*: Postoperative chemoradiotherapy in gastric cancer -- a Phase I/II dose-finding study of radiotherapy with dose escalation of cisplatin and capecitabine chemotherapy. *Br J Cancer*. 2007 Sep 17;97(6):712-6.
 28. *Jansen EP, Boot H, Saunders MP, Crosby TD, Dubbelman R, Bartelink H, Verheij M, Cats A.*: A phase I-II study of postoperative capecitabine-based chemoradiotherapy in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Dec 1;69(5):1424-8. Epub 2007 Aug 6.
 29. *Jeung HC, Rha SY, Kim HK, Lim HY, Kim S, Kim SY, Gong SJ, Park CH, Ahn JB, Noh SH, Chung HC.*: Multi-institutional phase II study of S-1 monotherapy in advanced gastric cancer with pharmacokinetic and pharmacogenomic evaluations. *Oncologist*. 2007 May;12(5):543-54.
 30. *Jeung HC, Rha SY, Noh SH, Roh JK, Chung HC.*: A phase II trial of weekly fractionated irinotecan and cisplatin for advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007 Feb;59(3):313-20. Epub 2006 Jun 13.
 31. *Jeung HC, Rha SY, Shin SJ, Ahn JB, Noh SH, Roh JK, Chung HC.*: A phase II study of S-1 monotherapy administered for 2 weeks of a 3-week cycle in advanced gastric cancer patients with poor performance status. *Br J Cancer*. 2007 Aug 20;97(4):458-63. Epub 2007 Jul 24.
 32. *Katsube T, Ogawa K, Ichikawa W, Fujii M, Tokunaga A, Takagi Y, Kochi M, Hayashi K, Kubota T, Aiba K, Arai K, Terashima M, Kitajima M.*: Phase I/II study of irinotecan (CPT-11) and S-1 in the treatment of advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs*. 2007 Jun;18(5):605-10.
 33. *Kim JG, Sohn SK, Song HS, Kwon KY, Do YR, Lee KH, Hyun MS, Ryoo HM, Bae SH, Park KU, Baek JH, Lee WS, Chung JS, Cho GJ, Sohn CH, Jang JS, Chung HY, Yu W.*: Multicenter phase II study of weekly paclitaxel plus cisplatin combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007 Nov;60(6):863-9. Epub 2007 Feb 27.
 34. *Kim JJ, Lee JH, Jung HY, Lee GH, Cho JY, Ryu CB, Chun HJ, Park JJ, Lee WS, Kim HS, Chung MG, Moon JS, Choi SR, Song GA, Jeong HY, Jee SR, Seol SY, Yoon YB.*: EMR for early gastric cancer in Korea: a multicenter retrospective study. *Gastrointest Endosc*. 2007 Oct;66(4):693-700.
 35. *Kim SG, Oh SY, Kwon HC, Lee S, Kim JH, Kim SH, Kim HJ.*: A phase II study of irinotecan with bi-weekly, low-dose leucovorin and bolus and continuous infusion 5-fluorouracil (modified FOLFIRI) as salvage therapy for patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2007 Oct;37(10):744-9. Epub 2007 Oct 8.
 36. *Kobayashi M, Oba K, Sakamoto J, Kondo K, Nagata N, Okabayashi T, Namikawa T, Hanazaki K.*: Pharmacokinetic study of weekly administration dose of paclitaxel in patients with advanced or recurrent gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer*. 2007;10(1):52-7. Epub 2007 Feb 23.
 37. *Kochi M, Fujii M, Kanamori N, Kaiga T, Aizaki K, Takahashi T, Takayama T.*: Effect of gastrectomy on the pharmacokinetics of S-1, an oral fluoropyrimidine, in resectable gastric cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007 Oct;60(5):693-701. Epub 2007 Feb 15.
 38. *Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, Fujitake S, Koshikawa K, Kanyama Y, Matsui T, Kojima H, Takase T, Ohashi N, Fujiwara M, Sakamoto J, Akimasa N; Chubu Clinical Cancer Group.*: A phase II study of weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced gastric Cancer (CCOG0302 study). *Anticancer Res*. 2007 Jul-Aug;27(4C):2667-71.

39. Kolodziejczyk P, Pituch-Noworolska A, Drabik G, Kulig J, Szczepanik A, Sierzega M, Gurda A, opiela T, Zembala M.: The effects of preoperative chemotherapy on isolated tumour cells in the blood and bone marrow of gastric cancer patients. *Br J Cancer*. 2007 Sep 3;97(5):589-92. Epub 2007 Aug 14.
40. Kulig J, Popiela T, Kolodziejczyk P, Sierzega M, Szczepanik A; Polish Gastric Cancer Study Group.: Standard D2 versus extended D2 (D2+) lymphadenectomy for gastric cancer: an interim safety analysis of a multicenter, randomized, clinical trial. *Am J Surg*. 2007 Jan;193(1):10-5.
41. Lenz HJ, Lee FC, Haller DG, Singh D, Benson AB 3rd, Strumberg D, Yanagihara R, Yao JC, Phan AT, Ajani JA.: Extended safety and efficacy data on S-1 plus cisplatin in patients with untreated, advanced gastric carcinoma in a multicenter phase II study. *Cancer*. 2007 Jan 1;109(1):33-40.
42. Lorenzen S, Hentrich M, Haberl C, Heinemann V, Schuster T, Seroneit T, Roethling N, Peschel C, Lordick F.: Split-dose docetaxel, cisplatin and leucovorin/fluorouracil as first-line therapy in advanced gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: results of a phase II trial. *Ann Oncol*. 2007 Oct;18(10):1673-9. Epub 2007 Jul 28.
43. Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, Lopes C, Lopes C, David L, Carneiro F, Barros H.: Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2007 Aug;16(4):312-27.
44. Lutz MP, Wilke H, Wagener DJ, Vanhoefer U, Jeziorski K, Hegewisch-Becker S, Balleisen L, Joossens E, Jansen RL, Debois M, Bethe U, Praet M, Wils J, Van Cutsem E: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group; Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Weekly infusional high-dose fluorouracil (HD-FU), HD-FU plus folinic acid (HD-FU/FA), or HD-FU/FA plus biweekly cisplatin in advanced gastric cancer: randomized phase II trial 40953 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group and the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 20;25(18):2580-5.
45. Makatsoris T, Papakostas P, Kalofonos HP, Xanthakis I, Tsavdaridis D, Aravantinos G, Gogas H, Klouvas G, Kosmidis P, Pectasides D, Fountzilas G.: Intensive weekly chemotherapy with docetaxel, epirubicin and carboplatin with G-CSF support in patients with advanced gastric cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) phase II study. *Med Oncol*. 2007;24(3):301-7.
46. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, Morgagni P, Garcea D, Marrelli D, Roviello F, de Manzoni G, Minicozzi A, Natalini G, De Santis F, Baiocchi L, Coniglio A, Nitti D: Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC). The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy: results from an Italian multicentric study in 1853 patients. *Ann Surg*. 2007 Apr;245(4):543-52.
47. Maruta F, Ishizone S, Hiraguri M, Fujimori Y, Shimizu F, Kumeda S, Miyagawa S.: A clinical study of docetaxel with or without 5'DFUR as a second-line chemotherapy for advanced gastric cancer. *Med Oncol*. 2007;24(1):71-5.
48. Mochiki E, Shioya M, Sakurai H, Andoh H, Ohno T, Aihara R, Asao T, Kuwano H.: Feasibility study of postoperative intraperitoneal hyperthermochemotherapy by radiofrequency capacitive heating system for advanced gastric cancer with peritoneal seeding. *Int J Hyperthermia*. 2007 Sep;23(6):493-500.
49. Mohri Y, Tonouchi H, Kobayashi M, Nakai K, Kusunoki M; Mie Surgical Infection Research Group: Randomized clinical trial of single- versus multiple-dose antimicrobial prophylaxis in gastric cancer surgery. *Br J Surg*. 2007 Jun;94(6):683-8.
50. Mukoubayashi C, Yanaoka K, Ohata H, Arii K, Tamai H, Oka M, Ichinose M.: Serum pepsinogen and gastric cancer screening. *Intern Med*. 2007;46(6):261-6. Epub 2007 Mar 15. Review.
51. Nagel G, Linseisen J, Boshuizen HC, Pera G, Del Giudice G, Westert GP, Bueno-de-Mesquita HB, Allen NE, Key TJ, Numans ME, Peeters PH, Sieri S, Siman H, Berglund G, Hallmans G, Stenling R, Martinez C, Arriola L, Barricarte A, Chirlaque MD, Quiros JR, Vineis P, Masala G, Palli D, Panico S, Tumino R, Bingham S, Boeing H, Bergmann MM, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Olsen A,

- Tjonneland A, Trichopoulou A, Bamia C, Soukara S, Sabourin JC, Carneiro F, Slimani N, Jenab M, Norat T, Riboli E, González CA.*: Socioeconomic position and the risk of gastric and oesophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Int J Epidemiol.* 2007 Feb;36(1):66-76. Epub 2007 Jan 16.
52. *Nakajima T, Kinoshita T, Nashimoto A, Sairenji M, Yamaguchi T, Sakamoto J, Fujiya T, Inada T, Sasako M, Ohashi Y; on behalf of the National Surgical Adjuvant Study of Gastric Cancer Group.*: Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. *Br J Surg.* 2007 Dec;94(12):1468-76.
 53. *Neri B, Pantaleo P, Gionmonni E, Grifoni R, Paoletti C, Rotella V, Pantalone D, Taddei A, Mercatelli A, Tonelli P.*: Oxaliplatin, 5-fluorouracil/leucovorin and epirubicin as first-line treatment in advanced gastric carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer.* 2007 Apr 10;96(7):1043-6. Epub 2007 Mar 13.
 54. *Ninomiya M, Kondo K, Matsuo K, Hirabayashi N, Kojima H, Kobayashi M, Kawamura S, Ando T, Musha N, Konno H, Nagata N, Usuki H, Miyashita Y, Oba K, Morita S, Sakamoto J; Japanese South West Oncology Group (JASWOG).*: Multicenter phase II trial of combination chemotherapy with weekly paclitaxel and 5-fluorouracil for the treatment of advanced or recurrent gastric carcinoma. *J Chemother.* 2007 Aug;19(4):444-50.
 55. *Nishikawa T, Maetani S.*: Evaluation of intensive adjuvant chemotherapy in gastric cancer using life expectancy compared with log-rank test as a measure of survival benefit. *Ann Surg Oncol.* 2007 Feb;14(2):348-54. Epub 2006 Nov 8.
 56. *Nomura S, Kaminishi M.*: Surgical treatment of early gastric cancer. *Dig Surg.* 2007;24(2):96-100. Epub 2007 Apr 25. Review.
 57. *Oh SC, Sur HY, Sung HJ, Choi IK, Park SS, Seo JH, Jeon YT, Chun HJ, Shin SW, Mok YJ, Kim JS, Kim YH.*: A phase II study of biweekly dose-intensified oral capecitabine plus irinotecan (bXELIRI) for patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Br J Cancer.* 2007 May 21;96(10):1514-9. Epub 2007 May 1.
 58. *Oh SY, Kwon HC, Seo BG, Kim SH, Kim JS, Kim HJ.*: A phase II study of oxaliplatin with low dose leucovorin and bolus and continuous infusion 5-fluorouracil (modified FOLFOX-4) as first line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Acta Oncol.* 2007;46(3):336-41.
 59. *Ozaki T, Tamura K, Satoh T, Kurata T, Shimizu T, Miyazaki M, Okamoto I, Nakagawa K, Fukuoka M.*: Phase I study of combination therapy with S-1 and weekly docetaxel for advanced gastric cancer. *Anticancer Res.* 2007 Jul-Aug;27(4C):2657-65.
 60. *Palli D, Masala G, Del Giudice G, Plebani M, Basso D, Berti D, Numans ME, Ceroti M, Peeters PH, Bueno de Mesquita HB, Buchner FL, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Krogh V, Saieva C, Vineis P, Panico S, Tumino R, Nyrén O, Simán H, Berglund G, Hallmans G, Sanchez MJ, Larránaga N, Barricarte A, Navarro C, Quiros JR, Key T, Allen N, Bingham S, Khaw KT, Boeing H, Weikert C, Linseisen J, Nagel G, Overvad K, Thomsen RW, Tjonneland A, Olsen A, Trichoupoulou A, Trichopoulos D, Arvaniti A, Pera G, Kaaks R, Jenab M, Ferrari P, Nesi G, Carneiro F, Riboli E, Gonzalez CA.*: CagA+ *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk in the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer.* 2007 Feb 15;120(4):859-67. Erratum in: *Int J Cancer.* 2007 Aug 15;121(4):928. E Numans, Mattijs
 61. *Park KW, Ahn JS, Park YS, Lee J, Kang JH, Park JO, Lim HY, Im YH, Kang WK, Park K, Lee SI.*: Phase II study of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in metastatic gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007 Jan;59(1):17-21. Epub 2006 May 24.
 62. *Petrioli R, Pascucci A, Francini E, Marsili S, Sciandivasci A, Tassi R, Civitelli S, Tanzini G, Lorenzi M, Francini G.*: Neurotoxicity of FOLFOX-4 as adjuvant treatment for patients with colon and gastric cancer: a randomized study of two different schedules of oxaliplatin. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008 Jan;61(1):105-11. Epub 2007 Apr 12.
 63. *Rosati G, Bilancia D, Germano D, Dinota A, Romano R, Reggiardo G, Manzione L.*: Reduced dose intensity of docetaxel plus capecitabine as second-line palliative chemotherapy in patients with

metastatic gastric cancer: a phase II study. *Ann Oncol.* 2007 Jun;18 Suppl 6:vi128-32.

64. *Rosero-Bixby L, Sierra R.*: X-ray screening seems to reduce gastric cancer mortality by half in a community-controlled trial in Costa Rica. *Br J Cancer.* 2007 Oct 8;97(7):837-43. Epub 2007 Oct 2.
65. *Roth AD, Fazio N, Stupp R, Falk S, Bernhard J, Saletti P, Köberle D, Borner MM, Rufibach K, Maibach R, Wernli M, Leslie M, Glynn-Jones R, Widmer L, Seymour M, de Braud F; Swiss Group for Clinical Cancer Research.*: Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 1;25(22):3217-23.
66. *Roth AD, Fazio N, Stupp R, Falk S, Bernhard J, Saletti P, Köberle D, Borner MM, Rufibach K, Maibach R, Wernli M, Leslie M, Glynn-Jones R, Widmer L, Seymour M, de Braud F; Swiss Group for Clinical Cancer Research.* Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 1;25(22):3217-23.
67. *Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K; ACTS-GC Group.*: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007 Nov 1;357(18):1810-20.
68. *Sato Y, Fujiwara T, Mine T, Shomura H, Homma S, Maeda Y, Tokunaga N, Ikeda Y, Ishihara Y, Yamada A, Tanaka N, Itoh K, Harada M, Todo S.*: Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in combination with a 5-fluorouracil derivative (TS-1) for advanced gastric or colorectal carcinoma patients. *Cancer Sci.* 2007 Jul;98(7):1113-9. Epub 2007 Apr 23.
69. *Seno H, Satoh K, Tsuji S, Shiratsuchi T, Harada Y, Hamajima N, Sugano K, Kawano S, Chiba T.*: Novel interleukin-4 and interleukin-1 receptor antagonist gene variations associated with non-cardia gastric cancer in Japan: comprehensive analysis of 207 polymorphisms of 11 cytokine genes. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 May;22(5):729-37.
70. *Shin SJ, Jeung HC, Ahn JB, Choi HJ, Cho BC, Rha SY, Yoo NC, Roh JK, Chung HC.*: Capecitabine and doxorubicin combination chemotherapy as salvage therapy in pretreated advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008 Jan;61(1):157-65. Epub 2007 Apr 11.
71. *Skarlos DV, Bai M, Goussia A, Samantas E, Galani E, Tsavdaridis D, Karina M, Papakostas P, Konstantara A, Fountzilas G.*: Expression of a molecular marker panel as a prognostic tool in gastric cancer patients treated postoperatively with docetaxel and irinotecan. A study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Anticancer Res.* 2007 Jul-Aug;27(4C):2973-83.
72. *Takayama T, Sato Y, Sagawa T, Okamoto T, Nagashima H, Takahashi Y, Ohnuma H, Kuroiwa G, Miyanishi K, Takimoto R, Matsunaga T, Kato J, Yamaguchi K, Hirata K, Niitsu Y.*: Phase I study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. *Br J Cancer.* 2007 Oct 8;97(7):851-6. Epub 2007 Sep 11.
73. *Take S, Mizuno M, Ishiki K, Nagahara Y, Yoshida T, Yokota K, Oguma K.*: Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol.* 2007 Jan;42 Suppl 17:21-7.
74. *Takenaka R, Okada H, Kato J, Makidono C, Hori S, Kawahara Y, Miyoshi M, Yumoto E, Imagawa A, Toyokawa T, Sakaguchi K, Shiratori Y.*: *Helicobacter pylori* eradication reduced the incidence of gastric cancer, especially of the intestinal type. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Apr 1;25(7):805-12.
75. *Tey J, Back MF, Shakespeare TP, Mukherjee RK, Lu JJ, Lee KM, Wong LC, Leong CN, Zhu M.*: The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Feb 1;67(2):385-8. Epub 2006 Nov 21.
76. *Thompson AM, Rapson T, Gilbert FJ, Park KG.*: Scottish Audit of Gastric and Oesophageal Cancer.

Hospital volume does not influence long-term survival of patients undergoing surgery for oesophageal or gastric cancer. *Br J Surg*. 2007 May;94(5):578-84.

77. *Tsujinaka T, Sasako M, Yamamoto S, Sano T, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Katai H, Shimizu T, Furukawa H, Inoue S, Hiratsuka M, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y*: Gastric Cancer Surgery Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Influence of overweight on surgical complications for gastric cancer: results from a randomized control trial comparing D2 and extended para-aortic D3 lymphadenectomy (JCOG9501). *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb;14(2):355-61. Epub 2006 Dec 5.
78. *Uedo N, Takeuchi Y, Yamada T, Ishihara R, Ogiyama H, Yamamoto S, Kato M, Tatsumi K, Masuda E, Tamai C, Yamamoto S, Higashino K, Iishi H, Tatsuta M.*: Effect of a proton pump inhibitor or an H2-receptor antagonist on prevention of bleeding from ulcer after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer: a prospective randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2007 Aug;102(8):1610-6. Epub 2007 Mar 31.
79. *Wang C, Yuan Y, Hunt RH.*: The association between *Helicobacter pylori* infection and early gastric cancer: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2007 Aug;102(8):1789-98. Epub 2007 May 23.
80. *Welz S, Hehr T, Kollmannsberger C, Bokemeyer C, Belka C, Budach W.*: Renal toxicity of adjuvant chemoradiotherapy with cisplatin in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Dec 1;69(5):1429-35. Epub 2007 Aug 9.
81. *Wydanski J, Suwinski R, Poltorak S, Maka B, Miszczuk L, Wolny E, Bielaczyc G, Zajusz A.*: The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study. *Radiother Oncol*. 2007 Feb;82(2):132-6. Epub 2007 Feb 6.
82. *Yamaguchi K, Nakagawa S, Yabusaki H, Nashimoto A.*: Combination chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and paclitaxel for pretreated patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Res*. 2007 Sep-Oct;27(5B):3535-9.
83. *Yeo W, Boyer M, Chung HC, Ong SY, Lim R, Zee B, Ma B, Lam KC, Mo FK, Ng EK, Ho R, Clarke S, Roh JK, Beale P, Rha SY, Jeung HC, Soo R, Goh BC, Chan AT; Cancer Therapeutics Research Group (CTRG).*: Irifolven as first line therapy in recurrent or metastatic gastric cancer: a phase II multicenter study by the Cancer Therapeutics Research Group (CTRG). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007 Feb;59(3):295-300. Epub 2006 Jun 17.
84. *Yonemura Y, Bando E, Kawamura T, Ito H, Endo Y, Miura M, Kiyosaki K, Sasaki T.*: Cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from gastric cancer. *Cancer Treat Res*. 2007;134:357-73. Review.
85. *Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, Honda I, Bandou E, Kawamura T, Kamata S, Yamamoto H, Kim BS, Matsuki N, Sawa T, Noh SH; East Asia Surgical Oncology Group.*: Metastasis in para-aortic lymph nodes in patients with advanced gastric cancer, treated with extended lymphadenectomy. *Hepatogastroenterology*. 2007 Mar;54(74):634-8.
86. *Zhang CX, Huang S, Xu N, Fang JW, Shen P, Bao YH, Mou BH, Shi MG, Zhong XL, Xiong PJ.*: Phase II study of epirubicin plus oxaliplatin and infusional 5-fluorouracil as first-line combination therapy in patients with metastatic or advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs*. 2007 Jun;18(5):581-6.
87. *Zhou Y, Ran J, Tang C, Wu J, Honghua L, Xingwen L, Ning C, Qiao L.*: Effect of celecoxib on E-cadherin, VEGF, Microvessel density and apoptosis in gastric cancer. *Cancer Biol Ther*. 2007 Feb;6(2):269-75. Epub 2007 Feb 26.