

Dr. Landherr László

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Onkoradiológiai Osztály
Budapest

A gyomordaganatok nem sebészi kezelése

Összefoglalás

A gyomorrák ma is az egyik vezető (a tüdőrák után a második) oka a rákhalálozásnak világszerte. Habár incidenciája alacsonyabb, mint a colorectalis daganatoké vagy az emlőráké, a mortalitási rátája viszont magasabb. Az optimális kezelés még mindig nem kellően determinált és az előrehaladott betegségre adható nagyszámú kemoterápiás protokollok által is csak palliatív hatás érhető el. Az orvos elhatározásától és a különböző daganatgátló szerek elérhetőségétől függően a kezelések nagyszámú variációival találkozhatunk a nemzetközi irodalomban, lényeges eredményességbeli különbség nélkül.

Azon országokban ahol a gyomorrák endémiás (Korea, Japán) a veszélyeztetett korcsoport szűrésével a betegség nagy része (Japánban 68%-a) korai stádiumban felismerésre került és műtéttel gyógyítható volt. A szűrés során észlelt rákoknak csak 15%-a volt lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, szemben a nyugati országokban az első vizsgálat során észlelt 55-65%-os aránnyal. Az elsődleges kuratív kezelés a korai gyomorrák esetén természetesen a megfelelő műtét, de ilyenkor is az esetek több mint ötven százalékában kiújulással kell számolnunk. Ez a tény szükségessé teszi az *adjuváns kezelést* (pre- vagy postoperatív kemoterápia, radiokemoterápia), melynek optimális ideje, módja és összetétele ugyancsak nem eldöntött még.

Az *adjuváns radiokemoterápia* feltételezett haszna az eddigi legnagyobb vizsgálatban (SWOG 9008/INT 0116) került bizonyításra. A 7 éves követés során a túlélési paraméterek szignifikánsan jobbak voltak a kombinált kezelésben részesülők között, mint a csak műtöttek esetén. A vizsgálatot számos kritika is érte a nem megfelelőnek tartott beteg beválasztás miatt és a kemoterápia bizonyos elavultsága (pl. bolus 5-FU infúzionális 5-FU helyett,) miatt is. Újabban ígéretes radiokemoterápiás vizsgálatok folynak a cisplatin, paclitaxel, oxaliplatin, irinotecan tartalmú protokollokkal.

Az adjuváns radiokemoterápia sikeres alternatívája lehet a *perioperatív kemoterápia*. A fázis III, MAGIC vizsgálat során adott ECF protokoll magasan szignifikáns javulást hozott a progresszió mentes túlélésben, növelte a 2 és 5 éves túlélést is.

Az előrehaladott gyomorrák kezelése során új szerek vannak kipróbálás alatt: docetaxel, capecitabine, oxaliplatin és irinotecan. A *docetaxel* az első szer, amely szignifikánsan javította a túlélést az ECF protokollal és a TAX 325 vizsgálatban a cisplatin-fluorouracil kombinációval szemben is.

Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S. et al: *Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group:*

Szerzők 445 véletlen besorolással beválasztott beteget kezeltek előrehaladott gyomorrák miatt cisplatin és 5-fluorouracil (CF) vagy docetaxel (75 mg/m²)-cisplatin-fluorouracil (DCF) kombinációval. A betegek korábban még nem részesültek más kemoterápiában. A vizsgálat elsődleges végpontja a time-to-progression (TTP) volt. Mind az átlagos válaszadás, mind a túlélés jobb volt a docetaxelt is kapó betegek csoportjában. A két éves túlélés a DCF ágon 18%, a CF ágon 9% volt, a grade 3-4 toxicitás előfordulási aránya 69% vs. 59%. Leggyakrabban neutropenia és stomatitis fordult elő.

Sadighi S, Mohagheghi MA, Montazeri A. et al: *Quality of life in patients with advanced gastric cancer: a randomized trial comparing docetaxel, cisplatin, 5-FU (TCF) with epirubicin, cisplatin, 5-FU (ECF).*

A szerzők újszerű szempontból hasonlították össze a gyomorrák kezelésében az utóbbi időig legjobbnak tartott kemoterápiás kombinációt, az ECF sémát (epirubicin, cisplatin, fluorouracil) és a TCF protokollt

(taxotere, cisplatin, fluorouracil). Elsősorban a kezelések *életminőségre gyakorolt hatását vizsgálták*. 71 harmadik vagy negyedik stádiumu gyomorrákos beteget randomizáltak a vizsgálatba. Az életminőség leméréséhez az EORTC QLQ-C30 számú kérdőívének iráni változatát használták. A TCF kombinációban részesülő betegek életminősége jobb volt, de mint kiderült, az életminőséget leginkább befolyásoló tényezőnek maga a kemoterápia hatásossága adódott.

Milano MT, Garofalo MC, Chmura SJ. et al: *Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of gastric cancer: early clinical outcome and dosimetric comparison with conventional techniques.*

A gyomorrák sugárkezelése számos technikai problémát vet fel. Az INT 0116-os vizsgálatban az adjuváns radiokemoterápia során opponáló (AP/PA) besugárzási mezőket használtak. A kényes anatómiai szituáció (vesék és máj közelsége), a céltérfogat nagysága és nehezen definiálható volta miatt jelentős toxicitással kell számolni, még nem túl magas leadott dózis esetén is. Az intenzitás modulált radioterápia (IMRT) egy új módszer, melynek során egy adott besugárzási mezőn belül is különböző dózis-eloszlást, szándékos inhomogenitást lehet létrehozni, ezzel lényegesen csökkentve a környező szervek dózisterhelését. Szerzők hét beteget kezeltek IMRT és konkurrens 5-FU, leucovorin adásával. A besugárzási összdózis 50,4 Gy volt, 1,8 Gy napi frakciókkal. 6 beteg posztoperatív kezelést kapott st.III gyomorrák műtétje után, egy betegnél preoperatív kezelést végeztek. Összehasonlítva a hagyományos 3 mezős és a háromsíkú (3D) dózistervezéssel, az IMRT során szignifikánsan csökkent a máj és a vesék dózisterhelése, míg ugyanakkor rendkívül pontos volt a célvolumen lefedettsége. A betegek a kezelést jól tolerálták, nem fordult elő grade 2-nél magasabb fokú gastrointestinális toxicitás. A súlyvesztés mértéke 0-12% között volt.

Back JH, Kim JG, Jeon SB. et al: *Phase II study of capecitabine and irinotecan combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer.*

Az 5-fluorouracil egyik prodrug-jának, a capecitabinnak és az irinotecan kombinációjának hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták. Ez a két szer együttesen adva a vastagbél tumorok esetén már számos fázis II vizsgálatban bizonyította szinergista hatását. Ebben a study-ban előkezeletlen, mérhető tumor volumenű, előrehaladott gyomorrákos betegeket kezeltek a 1000 mg/m² capecitabin per os 1-14. napig, irinotecan 100 mg/m² iv. az 1. és 8. napon -- séma szerint. A 41 vizsgálatba bevont beteg közül 16 részleges választ észleltek, az átlagos progresszióig eltelt idő 5,1 hónap, az átlagos túlélés 8,6 hónap volt. Grade 3/4 neutropenia négy betegnél fordult elő, grade 3 febrilis neutropeniát két betegnél észleltek. A capecitabinra jellemző mellékhatás, a hand-foot szindróma nyolc esetben jelentkezett.

Chao Y, Li CP, Chao TY. et al: *An open, multi-centre, phase II clinical trial to evaluate the efficacy and safety of paclitaxel, UFT, and leucovorin in patients with advanced gastric cancer.*

A szerző és munkatársai az UFT (uracil+tegafur), a paclitaxel és a leucovorin kombinációjának hatásosságát vizsgálták. 55 beteget kezeltek 100 mg/m² paclitaxel az első és nyolcadik napon, orális UFT (30 mg/m²) és 90 mg/m² leucovorin 1-14. napig séma szerint. Minden kemoterápiás ciklust hét napos szünet követett. Két betegnél komplett, 22 betegnél parciális választ értek el. Az overall response rate (ORR) 50% volt. A progresszióig eltelt átlagos idő 4,4 hónap, az átlagos túlélés 9,8 hónapnak adódott. Leginkább neutropenia fordult elő (grade 3-4: 45%-ban), diarrhoea 15%-ban, 9 betegnél pedig mellékhatások miatt fel kellett függeszteni a kezelést, de kezelés okozta halálozás nem fordult elő.

Kassam Z, Lockwood G, O'Brien C. et al: *Conformal radiotherapy in the adjuvant treatment of gastric cancer: Review of 82 cases.*

A gyomor tumorok adjuváns radio-kemoterápiás kezelésének hasznával foglalkozó Intergroup 0116 számú klinikai vizsgálat túlélési előnyt igazolt a radiokemoterápiás kezelést kapó betegek esetében az egyedüli műtéti kezeléssel szemben. Szerzők a konformális radioterápiával szerzett tapasztalataikról számolnak be 82 sugárkezelt beteg kapcsán. Az StIb-StIV stádiumú gyomorrák miatt reszekált betegek

sugárkezelésben részesültek egy 5 mezős konformális technikával, összesen 45 Gy összdózissal, melyet 25 frakcióban kaptak meg. 69 betegnél kemoterápiás kezelés is történt (5-FU, leucovorin az 1-5, 29-32, 57-59, 85-89 és 113-117 napokon). A besugárzási mező magában foglalta a primér tumor helyét, a gyomor ágyat, az anastomosist és a regionális nyirokcsomókat beleértve a léphilust, és a tumor lokalizációjától függően a retropancreaticoduodenalis nyirokcsomókat is. A sugárkezelést 10 vagy 18 MV foton besugárzás formájában adták le. A besugárzás-tervezés ún. 3 D konformális módon CT alapján történt. Minden betegnél táplálási felmérést is végeztek, és ha szükséges volt, legalább napi 1500 kalória tápszeres kezelést kaptak. Minden sugárkezelés előtt 1 órával és 3 órával utána a betegek 8 mg ondansetron terápiában részesültek antiemetikus céllal. A mellékhatások értékelésére az NCI-CTC kritérium rendszert használták. 57%-ban találtak Grade 3 mellékhatást, főleg gastrointestinalis és haematológiai toxicitás fordult elő. Egy beteg meghalt neutropéniás szepszisben. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) toxicitási kritérium rendszer szerinti, sugárkezelés okozta késői oesophagus strictura 3 betegnél fordult elő, vékonybél elzáródás pedig 1 esetben. A teljes radiokemoterápiás kezelést a betegek csak 67%-ánál tudták elvégezni, abból a 26 betegből, akinél a betegség kiújult 20 rövidesen meghalt. A 3 éves általános túlélés 69%, a kiújulásmentes túlélés 54% volt. Összességében megállapítható, hogy az adjuváns kemo-radioterapia a gyomortumor miatt operált betegeknél szignifikáns és jelentős toxicitással jár.

Ajani JA, Randolph Hecht J, HO L. et al: *An open-label, multinational, multicenter study of G17DT vaccination combined with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric or gastroesophageal cancer: the GC4 study.*

Régebb óta ismeretes, hogy a gastrin ellenes antitestek (AGA) antiproliferatív és antimetastaticus hatással rendelkeznek. Az emberi gyomorrákok gastrin géneket expresszálnak, melyek kölcsönhatásba lépnek speciális receptorokkal. G17DT vakcinációnak elvileg specifikus és nagy affinitása van az antigastrin antitestek termelésének serkentése szempontjából. Szerző és munkatársai a Houston-i MD Anderson Cancer Center-ben multicentrikus fázis II vizsgálatot végeztek, a G17DT vakcináció és cisplatin-5 FU kezelés kombinációjával korábban még nem kezelt áttétes vagy irresecabilis gyomortumoros betegeknél. A vizsgálat primér végpontja az általános válaszadás (ORR), a másodlagos végpont magában foglalta az átlagos túlélést (OS), a biztonságosságot és a vakcináció sikerességét. 103 beteget vontak be a vizsgálatba 5 országból. Az igazolt ORR 30% volt, az átlagos progressióig eltelt idő pedig 5,4 hónap. Az átlagos túlélés 9 hónapnak adódott, ami mindenképpen összehasonlítható más kemoterápiás protokollok által elérhető túlélési eredményekkel.

Murad AM, Skar NG. et al: *Phase II multicenter trial of docetaxel, epirubicin, and 5-fluorouracil (DEF) in the treatment of advanced gastric cancer: a novel, safe, and active regimen.*

A brazil szerzők közleményükben a docetaxel, epirubicin és 5-fluorouracil (DEF) kezelésről szerzett tapasztalataikról számolnak be. 37 beteget vontak be a vizsgálatba, a docetaxel dózisa 75 mg/m² volt. Csak a betegek 54%-nál tudták a tervezett kezeléseket komplettálni, 1 betegnél teljes remissiót, 12 betegnél parciális választ sikerült elérni. A 41 hónapos átlagos követési idő alatt a time to progression (TTP) 6,6 hónap, az átlagos túlélés 10,7 hónap volt. A betegek 40%-a volt életben egy év elteltével. Grade 3-4 febrilis neutropénia 8 betegnél fordult elő.

Papakostas P, Tsavdaridis D, Kosmidis P. et al: *Combination docetaxel (Taxotere), fluorouracil, and leucovorin (TFL), as first-line chemotherapy in advanced gastric cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study.*

Ugyancsak a Docetaxel szerepével foglalkozik a görög munkacsoport fázis II vizsgálata. Ők 58 előrehaladott sádiumú gyomortumoros beteget kezeltek, és 4 teljes, 11 részleges választ észleltek. Az objektív átlagos válaszadás 27%, a stabil betegség 38% volt. Az átlagos túlélés 9 hónapnak, a TTP 5,9 hónapnak bizonyult. Kezelés okozta halálozás nem fordult elő. Súlyosabb fokú toxicitást a betegek 30%-ában észleltek.

Yamaguchi K, Shimamura T, Kometsu Y. et al: *Phase I-II study of biweekly paclitaxel administration with fixed-dose-rate cisplatin in advanced gastric cancer.*

Mind a paclitaxel, mind a cisplatin egyértelmű hatásosságot mutat a gyomorrák kemoterápiás kezelése során. A paclitaxel szokásos adagolása 3 hetes periódusokban történik, de emlőrák esetén a heti vagy 2 heti adagolás alacsonyabb toxicitás mellett magasabb dózis és ezáltal jobb hatás elérését teszi lehetővé. A szerzők a paclitaxel 2 hetenkénti adásának biztonságosságát vizsgálták. Úgy találták, hogy az ajánlott dózis 140 mg/m^2 , 30 mg/m^2 cisplatinnal együtt. A vizsgálat fázis II részében 25%-os válaszadást észleltek. Grade 3-4 neutropénia a betegek 65%-ában fordult elő. A betegek negyede szorult kolónia stimuláló faktorok adására.

Fall K, Ye W, Nyren O: *Antibiotic treatment and risk of gastric cancer.*

Ma már minden kétséget kizáróan bizonyítottnak tekinthetjük, hogy a *helicobacter pylori* fertőzés fontos szerepet játszik a gyomorrák kialakulásában. Arra vonatkozólag azonban nincs még elég adatunk, hogy vajon az antibiotikum kezelés védhet-e a gyomorrák ellen. A Karolinska Egyetemen dolgozó szerzők felhasználva a svéd kórházi betegekről vezetett nyilvántartást, 501.757 beteg adatait tekintették át, akiknél különböző fertőzőes betegségek kapcsán antibiotikum kezelés történt 1970 és 2003 között. Ebben a beteganyagban nem találtak a gyomorrák rizikójának csökkenésére utaló adatot, holott voltak olyan korábbi megfigyelések, hogy a csípőprotézis beültetése előtt alkalmazott antibiotikum terápia esetleg csökkentheti a gyomorrák kialakulásának kockázatát.

Park DI, Yun JW, Park JH. et al: *HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer.*

Szerző és munkatársai az emlőrák kezelésében ma már olyan nagy jelentőséggel bíró HER-2/neu onkoprotein gyomorrákban betöltött szerepét vizsgálták. Emlőrákban a HER-2 overexpresszió korrelál a betegség lefolyásával, a prognózist rontja és a kemoterápia és hormonterápia hatástalanságának prediktív faktora. 182 műtéten átesett gyomor tumoros betegnél chromogenic vagy fluorescence in situ hibridizációs (CSH, vagy FISH) vizsgálatot végeztek. 15,9%-ban találtak HER-2 overexpressziót immunhisztokémiai módszerrel és 7 betegnél FISH vizsgálattal. A HER 2 overexpresszió alacsony átlag túléléssel társult, ezen betegeknél az 5 éves túlélés 21,4% volt. Multivariáns analízissel úgy találták, hogy a HER-2 független prognosztikai faktor a túlélésre vonatkozóan. A HER-2 pozitív betegek esetleg később alkalmasak lehetnek egy monoklonális antitestkezelésre.

Tentes AA, Markakidis SK, Karanikiotis C. et al: *Intraarterial chemotherapy as an adjuvant treatment in locally advanced gastric cancer.*

A hosszútávú kezelési eredmények vizsgálata alapján sajnos nem mondhatjuk el, hogy az operálható gyomorrák túlélési eredményei az utóbbi évtizedekben javultak volna. A D2 nyirokcsomó dissectio túlélésre való hatása továbbra is kérdéses. Napjainkig csak néhány vizsgálat foglalkozott az adjuváns intraarteriális kemoterápia szerepével a gyomorrák műtétjét követően. Szerzők prospektív randomizált vizsgálatot terveztek a helyileg előrehaladott gyomorrák potenciálisan kuratív műtétjét követően elvégzett intraarterialis kemoterápiát hasznának kimutatására. 40 beteget választottak be a vizsgálatba, a kontrol csoportnál egyedüli műtét történt. Az intraarterialis kemoterápiát az artéria coeliacába intraoperatíven beültetett katéteren keresztül adagolták. Egy kezelési ciklus az 1. napon adott 600 mg/m^2 5-FU, a 2. napon adott 15 mg/m^2 doxorubicin és a 3. napon adott 7 mg/m^2 mitomycin-c infúziójából állt. Egy hónapos szünetekkel összesen 3 ciklus kemoterápiás kezelést végeztek. Csak 3 betegnél észleltek minimális toxicitást. Az 5 éves túlélés a kezelt csoportban 60%, a nem kezeltéknél 54% volt, tehát a kezelésből szignifikáns előny nem származott.

Marcenaro M, Foppiano F, Durzu S. et al: *Kidney-sparing radiotherapy by multiple-field three-dimensional technique in the postoperative management of patients with gastric cancer: comparison with standard two-field conformal technique.*

A gyomorrák adjuváns sugárkezelése az INT0116. számú klinikai vizsgálat eredményének ismertté válása óta felkeltette a sugárterapeuták figyelmét. A hagyományos standard technika két opponáló módszert használ, de ebben az esetben a vesék korlátozott sugártűrő képessége a szükséges dózis kiszolgáltatását korlátozza. Szerzők 2001. márciusától 2004. márciusig 19 beteget kezeltek adjuváns radio-kemoterápiával az INT 0116 vizsgálat protokollja szerint. A sugárkezelést CT alapján tervezett több-mezős besugárzás formájában végezték, minden beteg *dose-volume histogram*-jának kiértékelése alapján megállapítható volt, hogy a vesék és a máj 25Gy illetve 30 Gy összdózist kaptak. Ezzel a besugárzási technikával a jobb vese nagy része megkímélhető, a bal vese pedig szignifikánsan kisebb dózist kénytelen elszenvedni. Azonban a máj dózisterhelését csökkenteni nem tudták, és ez szükségessé teszi hosszútávon a májfunkciók ellenőrzését illetve a beteg szigorú kontrollját.

Lee HS, Choi Y, Hur WJ. et al: *Pilot study of postoperative adjuvant chemoradiation for advanced gastric cancer: adjuvant 5-FU/cisplatin and chemoradiation with capecitabine.*

Szerzők 31 St.III-IV gyomorrák miatt operált beteget kezeltek adjuváns radio-kemoterápiával. A műtét után a betegek 1 ciklus fluorouracil-cisplatin (FP) kemoterápiát kaptak, majd ezt követően 3 hét múlva kezdődött a radio-kemoterápia, mikor is 15 MV fotont használva, a tumorágyra 45 Gy összdózist adtak 25 frakcióban. A sugárkezelés ideje alatt a betegek capecitabint kaptak napi 1500 mg/m² dózisban. A radio-kemoterápia befejezését követően 3 hetenként további 3 ciklus FP kezelés történt. A 3 éves betegségmentes és általános túlélés 82,7% illetve 83,4% volt. 8 beteg nem tudta befejezni a tervezett kezelést a mellékhatások miatt. A betegek felénél alakult ki grade 2/3 neutropénia, de kezelés okozta halálozás vagy febrilis neutropénia nem fordult elő. Ezek az eredmények jobbnak tűnnek, mint az eddigi adjuváns radio-kemoterápiás vizsgálatok kapcsán közöltek.

Ueda Y, Fujimura T, Kinami S. et al: *A randomized phase III trial of postoperative adjuvant therapy with S-1 alone versus s-1 plus PSK for stage II/IIIA gastric cancer. Hokuriku-Kinki Immunochemo-Therapy Study Group-Gastric Cancer (HKIT-GC).*

Egy fázis III vizsgálat megkezdéséről (!) írtak közleményt a szerzők. A vizsgálatba reszekált St. II-IIIa gyomortumorkok kuratív célú műtétjén átesett betegeket terveznek bevonni. A betegek egyik csoportjánál egy orális fluoropirimidin származék (S-1) adása történne egyedüli kezelésként (a gyógyszert 6 hónapig 2 hetes kezelési periódusokban 1 hetes szünetekkel, majd újabb 6 hónapig 2 hetes periódusokkal és 2 hetes szünetekkel tervezik adagolni). A másik betegcsoportban az S-1-et kombinálnák egy biológiai válasz módosító szerrel (PSK, KRESTIN®: Kureha Chemical Industry Co, Tokyo, Japán, protein-bound polysaccharide) Ez utóbbinak teljesen különbözik a hatásmechanizmusa a kemoterápiás szerektől. Egyrészt immunológiai hatása van az interleukin 2 és interferon gamma révén, valamint stimulálja a lymphokin aktiválta killersejteket, és direkt hatása van a daganatsejteken is, mert apoptotist indukál. Ezeknek a hatásoknak eredményeképpen a PSK különösen alkalmasnak látszik cytotoxicus szerekekkel és sugárkezeléssel való együttes alkalmazásra. Japán szerzők korábban már mitomycin-c és orális fluorouracil-hoz adott PSK hatását elemezve szignifikánsan megnövekedett túlélést észleltek operált gyomor tumoros betegeknél. A vizsgálat fő célja a kiújulásig eltelt idő és a túlélés.

Koizumi W, Tanabe S, Higuchi K. et al: *Optimal dose-finding study of bi-weekly paclitaxel in unresectable advanced or recurrent gastric cancer.*

A 3 hetenkénti és hetenkénti paclitaxel adagolás hatásosnak tűnik a nem operálható vagy kiújuló gyomorrák kezelésében. Szerzők jelen közleményben a 2 hetenként adott paclitaxel hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták. 1 órás infúzióban adtak paclitaxelt 2 hetenként, 1 ciklus 4 kezelést jelentett és mindegyik betegnél legkevesebb 2 ciklust alkalmaztak. A különböző paclitaxel dózis szintek 100, 120, 140, 160 és 180 mg/m² voltak. A 21 kiértékelt beteg közül 18 korábban már más kemoterápiás kezelést is kapott. A maximum tolerálható dózis 160 mg/m² volt. A dózist limitáló toxicitásnak a grade 3 anorexiát, neuropathiát és a grade 4 neutropéniát, valamint az allergiás reakciót tekintették. Grade 3-nál nagyobb, nem- hematológiai toxicitás azonban nem fordult elő. A CR + PR + SD összesen 87,5%

volt, az átlagos túlélés 222 nap, a TTP pedig 76 nap. A vizsgálat konklúziója, hogy a 2 hetenként adott 140 mg/m² paclitaxel biztonsággal és hatásosan alkalmazható.

Roviello F, Rossi S, Marrelli D. et al: *Number of lymph node metastases and its prognostic significance in early gastric cancer: a multicenter Italian study.*

Szerzők egy multicentrikus, retrospektív vizsgálatról számolnak be. Korai gyomorrák miatt operált 652 beteg adatait értékelték prognosztikai faktorokat keresve. A műtéti preparátumban a nyirokcsomó érintettség 14,1% volt, mely szignifikánsan korrelált a tumormérettel. A 10 éves túlélés az N0 esetekben 92% volt, 82% azokban az esetekben ha 1-3, és 73% ha 4-6 pozitív nyirokcsomót találtak. A 10 éves túlélés csak 27% volt azoknál, akiknek több mint 6 metasztatikus nyirokcsomója volt. Mindezek alapján egyértelműen megállapítható, hogy a nyirokcsomók érintettsége szignifikáns prognosztikai faktor a túlélést illetően. 15-nél több nyirokcsomó vagy D2 lymphadenectomy elvégzése lényegesen jobb és pontosabb staging-et tesz lehetővé.

Park YH, Kim BS, Byoo BY. et al: *A phase II study of capecitabine plus 3-weekly oxaliplatin as first-line therapy for patients with advanced gastric cancer.*

A capecitabin és a három hetenként adott oxaliplatin (XELOX protokoll) hatásosnak bizonyult a metasztatikus colorectalis carcinoma kezelésében. Az alkalmazott séma a következő volt: capecitabin, 2x1000 mg/m² 1-14 napig, oxaliplatin 21 naponként 130 mg/m² 2 órás infúzióban. A betegek maximum 8 ciklus kezelést kaptak. 20 kiértékelhető betegnél az ORR 65% volt, két betegnél komplett választ észleltek. Az átlagos progresszió mentes túlélés (PFS) 7,5 hónapnak adódott. A leggyakoribb mellékhatások az anaemia (65%), vomitus (65%), neuropathia (60%), diarrhoea (30%) és hand-foot szindróma (20%). Összegezve, a XELOX protokoll is hatásos az előrehaladott gyomorrák kezelésében de a PFS-t tekintve nem tűnik előnyösebbnek mint az egyéb kemoterápiás sémák.

Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C. et al: *Subsets of patients with advanced gastric cancer responding to second-line chemotherapy with docetaxel-cisplatin.*

A docetaxel-cisplatin kombináció szerepe az első vonalú kemoterápiára nem reagáló előrehaladott gyomorrák kezelésében még nem kellően tisztázott. Szerzők egy multicentrikus, prospektív, fázis II vizsgálatban értékelték e séma aktivitását és toxicitását. A kezelés három hetenként egy alkalommal, ugyanazon napon 70 mg/m² docetaxel és 70 mg/m² cisplatin adásából állt. A vizsgálatba 32 beteget választottak be, közülük hatnak volt progressziója az adjuváns kezelés alatt, 19 betegnél észleltek progressziót a first line kemoterápia után és 7 esetben már közben. 12 beteg kapott előzetesen platina tartalmú "new generation" kombinációt. A kiértékelés szerint a bevont betegek között 5 esetben érték el részleges választ. Ezek a betegek nem kaptak korábban cisplatin. Stabil betegség 8 esetben volt regisztrálható, a második vonalú kemoterápia után az átlagos válaszadási idő 4 hónap, az átlagos túlélés 6 hónap (2-24 hónap) volt. A toxicitás elfogadható szinten maradt, de a betegek 78%-ánál G-CSF támogatásra volt szükség. A docetaxel-cisplatin kombináció tehát mérsékelt aktivitást mutat és csak azon esetekben várhatunk előnyt a kezeléstől ha a beteg korábban nem részesült platina származékot tartalmazó kemoterápiában.

Jenab M, Riboli E, Ferrari P. et al: *Plasma and dietary vitamin C levels and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST).*

Az antioxidáns tulajdonsággal bíró C-vitamin a gyomorban termelődő N-nitroso vegyületek inhibitora és ezáltal elvileg akadályozhatja a gyomorrák (GC) kialakulását. Nagy mennyiségű C-vitamin rendszeres fogyasztása számos eset-kontroll tanulmány szerint csökkenti a gyomorrák rizikóját, de erre vonatkozó prospektív adatok csak nagyon korlátozott számban állnak rendelkezésre. Ennek a vizsgálatnak a célja az volt, hogy meghatározzák a C-vitamin plazma szintje és a gyomorrák rizikójának kapcsolatát. A vizsgálat 10 európai országban folyt, a C-vitamin szint mérésére fluorometriát használtak. A számításoknál figyelembe vették a testtömeg indexet, a teljes energia bevitelt, a dohányzási szokásokat

és a *helicobacter pylori* infekciót, hogy felbecsüljék a relatív rák kockázatot. Végül nem találtak összefüggést a gyomorrák rizikó és a táplálékkal bevitt C-vitamin között, viszont a GC kockázat és a plazma C-vitamin szintjének felső és alsó negyedében észlelhető értékek között fordított arányosság állt fenn még azután is, hogy a két évnél rövidebb ideig megfigyelt eseteket kizárták. A fordított arányú összefüggés még kifejezettebb volt a vörös és előkezelt húsokat nagyobb mennyiségben fogyasztók között, mert ezek emelhetik az endogén N-nitroso anyagok termelését. A plazma C-vitamin szintje nem különbözött asszerint, hogy a GC hol helyezkedett el anatómiailag (cardia – nem cardia), milyen volt a szövettani altípus (diffúz – interstitialis), de nem látszott jelentős kölcsönhatás a *Helicobacter pylori*val sem. A prospektív vizsgálat arra utal, hogy a C-vitamin magas plazma szintje és a GC kockázat fordítottan arányos, valamint a kockázat az N-nitroso vegyületek termelődését növelő vörös és előkezelt húsok fogyasztásával emelkedik.

Mammano E, Belluco C, Sciro M. et al: *Epidermal growth factor receptor (EGFR): mutational and protein expression analysis in gastric cancer.*

Mióta az EGFR (epidermal growth factor receptor) receptorok szomatikus mutációinak befolyását az anti-EGFR terápiára nem-kissejtes tüdőrákban kimutatták, azóta számos más szolid tumorféleségben is tanulmányozzák az EGFR génmutációkat. Szerzők 49 gyomorrákos betegnél vizsgálták meg az EGFR protein expresszióját és a 18,19 valamint 21-es axonokon levő esetleges génmutációkat. Csak 6%-ban találtak EGFR pozitivitást és e néhány betegnél sem találtak specifikus EGFR gén mutációval.

Japanese Gastric Cancer Association Registration Committee; Maruyama K, Kaminishi M. et al: *Gastric cancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry.*

A japán gyomorrák társaság regisztrációs bizottsága összegyűjtötte feldolgozta 1991-től kezdődően a vezető japán kórházak gyomorrákos betegeinek összes rendelkezésre álló adatát. 8851 kezelt beteget találtak összesen 113 kórházban, közülük 7935 betegnél történt valamilyen típusú gyomor műtét. A "lost to follow-up" ráta 6,9% volt. A műtéti mortalitás 1%, a kumulatív 5 éves túlélés 68,2%. Az I. stádiumú betegeknél 89,9%, a II. stádiumúaknál 69,1%, III. stádiumban 43,5%, IV. stádiumban pedig 9,9% volt az 5 éves túlélés. A kiértékelt adatok karakterisztikája szerint a kiújulást csökkentő és túlélést növelő tényezők a következők voltak: korai stádium, magas reszekciós ráta, alacsony mortalitási ráta, a felső harmadi rákok alacsony aránya, szegényes kezelési eredmények scirrhusos típusú rák esetén, jelzett nyirokér- vagy véna invázió. A D2 és kiterjesztett lymphadenectomy a japán adatok szerint valószínűleg a helyi kiújulás csökkenését és a túlélés növekedését eredményezi.

Irodalom:

1. Ajani JA, Randolph Hecht J, HO L. et al: An open-label, multinational, multicenter study of G17DT vaccination combined with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric or gastroesophageal cancer: the GC4 study. *Cancer*. 2006 May 1; 106 (9):1908-16.
2. Back JH, Kim JG, Jeon SB. et al: Phase II study of capecitabine and irinotecan combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer*. 2006 May 22;94 (10):1407-11.
3. Becker JC, Muller-Tidow C, Stolte M. et al: Acetylsalicylic acid enhances antiproliferative effects of the EGFR inhibitor in the absence of activating mutations in gastric cancer. *Int J Oncol* 2006. Sep; 29 (3):615-23.
4. Beghelli S, de Manzoni G, Barbi S. et al: Microsatellite instability in gastric cancer is associated with better prognosis in only stage II cancers. *Surgery*. 2006 Mar; 139 (3):347-56.
5. Cayanna L, Artioli F, Codignola C. et al: Oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) in patients with metastatic gastric cancer (MGC). *Am J Clin Oncol*. 2006 Aug; 29 (4):371-5.
6. Chandanos E, Lindblad M, Jia C. et al: Tamoxifen exposure and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a population-based cohort study of breast cancer patients in Sweden. *Br J Cancer*.

2006 Jul 3;95 (1):118-22.

7. Chao Y, Li CP, Chao TY. et al: An open, multi-centre, phase II clinical trial to evaluate the efficacy and safety of paclitaxel, UFT, and leucovorin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer*. 2006 Jul 17; 95 (2):159-63.
8. Cho BC, Kim JH, Kim CB et al: Paclitaxel and leucovorin-modulated infusional 5-fluorouracil combination chemotherapy for metastatic gastric cancer. *Oncol Rep*. 2006 Mar; 15 (3):621-7.
9. Dipetrillo T, Milas L, Evans D. et al: Paclitaxel poliglumex (PPX-Xyotax) and concurrent radiation for esophageal and gastric cancer: a phase I study. *Am J Clin Oncol*. 2006 Aug; 29 (4):376-9.
10. Fall K, Ye W, Nyren O: Antibiotic treatment and risk of gastric cancer. *Gut*. 2006 Jun; 55 (6):793-6.
11. Hironaka S, Zenda S, Boku N. et al: Weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2006;9 (1):14-8.
12. Jeung HC, Rha SY, Kim YT. et al: A phase II study of infusional 5-fluorouracil and low-dose leucovorin with docetaxel for advanced gastric cancer. *Oncology*. 2006;70 (1):63-70.
13. Inokochi M, Yamashita T, Yamada H. et al: Phase I/II study of S-1 combined with irinotecan for metastatic advanced gastric cancer. *Br J Cancer*. 2006 Apr 24;94 (8):1130-5.
14. Iwase H, Shimada M, Tsuzuki T. et al: A phase I study of S-1 administration and a 24-h infusion of cisplatin plus paclitaxel in patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Res*. 2006 Mar-Apr; 26 (2B):1605-9.
15. Japanese Gastric Cancer Association Registration Committee; Maruyama K, Kaminishi M. et al: Gastric cancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry. *Gastric Cancer*. 2006;9 (2):51-66.
16. Jenab M, Riboli E, Ferrari P. et al: Plasma and dietary vitamin C levels and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Carcinogenesis*. 2006 Nov;27 (11):2250-7.
17. Kassam Z, Lockwood G, O'Brien C. et al: Conformal radiotherapy in the adjuvant treatment of gastric cancer: Review of 82 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 1;65 (3):713-9.
18. Kobayashi M, Tsuburaya A, Nagata N. et al: 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 (2):114-9.
19. Koizumi W, Tanabe S, Higuchi K. et al: Optimal dose-finding study of bi-weekly paclitaxel in unresectable advanced or recurrent gastric cancer. *Anticancer Res*. 2006 Sep-Oct; 26 (5B):3797-802.
20. Kosaka T, Usami K, Ueshige N. et al: Paraaortic lymph node dissection for gastric cancer in 244 consecutive cases. *Hepatogastroenterology*. 2006 Jul-Aug;53 (70):629-33.
21. Kubben FJ, Sier CF, Meijer MJ. et al: Clinical impact of MMP and TIMP gene polymorphisms in gastric cancer. *Br J Cancer* 2006 Sep 18;95 (6):744-51.
22. Kubben FJ, Sier CF, van Duijn W. et al: Matrix metalloproteinase-2 is a consistent prognostic factor in gastric cancer. *Br J Cancer*. 2006 Apr 10;94 (7):1035-40.
23. Lee HS, Choi Y, Hur WJ. et al: Pilot study of postoperative adjuvant chemoradiation for advanced gastric cancer: adjuvant 5-FU/cisplatin and chemoradiation with capecitabine. *World J Gastroenterol*. 2006 Jan 28;12 (4):603-7.
24. Macri A, Versaci A, Loddo S. et al: Serum levels of interleukin 1beta, interleukin 8 and tumour necrosis factor alpha as markers of gastric cancer. *Biomarkers*. 2006 Mar-Apr; 11 (2):184-93.
25. Mammano E, Belluco C, Sciro M. et al: Epidermal growth factor receptor (EGFR): mutational and protein expression analysis in gastric cancer. *Anticancer Res*. 2006 Sep-Oct; 26 (5A):3547-50.
26. Marcenaro M, Foppiano F, Durzu S. et al: Kidney-sparing radiotherapy by multiple-field three-dimensional technique in the postoperative management of patients with gastric cancer: comparison with standard two-field conformal technique. *Tumori*. 2006 Jan-Feb;92 (1):34-40.
27. Milano MT, Garofalo MC, Chmura SJ. et al: Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of

- gastric cancer: early clinical outcome and dosimetric comparison with conventional techniques. *Br J Radiol.* 79 (2006), 497-503.
28. Murad AM, Skar NG. et al: Phase II multicenter trial of docetaxel, epirubicin, and 5-fluorouracil (DEF) in the treatment of advanced gastric cancer: a novel, safe, and active regimen. *Gastric Cancer.* 2006;9 (2):99-105.
 29. Murad AM, Skare NG, Vinholes J. et al: Phase II multicenter trial of docetaxel, epirubicin, and 5-fluorouracil (DEF) in the treatment of advanced gastric cancer: a novel, safe, and active regimen. *Gastric Cancer.* 2006;9 (2):99-105.
 30. Nguyen S, Rebischung C, Van Ongeval J. et al: Epirubicin-docetaxel in gastric cancer: two phase II studies as second and first line treatment *Bull Cancer.* 2006. Jan 1;93 (1):E1-6.
 31. Papakostas P, Tsavdaridis D, Kosmidis P. et al: Combination docetaxel (Taxotere), fluorouracil, and leucovorin (TFL), as first-line chemotherapy in advanced gastric cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. *Gastric Cancer.* 2006;9 (1):26-31.
 32. Park DI, Yun JW, Park JH. et al: HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig Dis Sci.* 2006 Aug; 51 (8):1371-9.
 33. Park SH, Lee WK, Chung M. et al: Paclitaxel versus docetaxel for advanced gastric cancer: a randomized phase II trial in combination with infusional 5-fluorouracil. *Anticancer Drugs.* 2006 Feb;17 (2):225-9.
 34. Park YH, Kim BS, Byoo BY. et al: A phase II study of capecitabine plus 3-weekly oxaliplatin as first-line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer.* 2006 Apr 10;94 (7):959-63.
 35. Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C. et al: Subsets of patients with advanced gastric cancer responding to second-line chemotherapy with docetaxel-cisplatin. *Anticancer Res.* 2006 Sep-Oct;26 (5B):3749-53.
 36. Rino Y, Takamashi Y, Yukawa N. et al: A phase I study of bi-weekly combination therapy with S-1 and docetaxel for advanced or recurrent gastric cancer. *Anticancer Res.* 2006 Mar-Apr;26 (2B):1455-62.
 37. Rohatgi PR, Mansfield PF, Crane CH. et al: Surgical pathology stage by American Joint Commission on Cancer criteria predicts patient survival after preoperative chemoradiation for localized gastric carcinoma. *Cancer.* 2006 Oct 1;107 (7):1475-82.
 38. Rohatgi PR, Yao JC, Hess K. et al: Outcome of gastric cancer patients after successful gastrectomy: influence of the type of recurrence and histology on survival. *Cancer.* 2006 Dec 1;107 (11):2576-80.
 39. Romano F, Cesana G, Caprotti R. et al: Preoperative IL-2 immunotherapy enhances tumor infiltrating lymphocytes (TILs) in gastric cancer patients. *Hepatogastroenterology.* 2006 Jul-Aug;53 (70):634-8.
 40. Roviello F, Rossi S, Marrelli D. et al: Number of lymph node metastases and its prognostic significance in early gastric cancer: a multicenter Italian study. *J Surg Oncol.* 2006 Sep 15;94 (4):275-80.
 41. Ruzzo A, Graziano F, Kawakami K. et al: Pharmacogenetic profiling and clinical outcome of patients with advanced gastric cancer treated with palliative chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2006 Apr 20;24 (12):1883-91.
 42. Sadighi S, Mohagheghi MA, Montazeri A. et al: Quality of life in patients with advanced gastric cancer: a randomized trial comparing docetaxel, cisplatin, 5-FU (TCF) with epirubicin, cisplatin, 5-FU (ECF). *BMC Cancer.* 2006 Dec 5;6:274.
 43. Sakamoto J, Chin K, Kondo K. et al: Phase II study of a 4-week capecitabine regimen in advanced or recurrent gastric cancer. *Anticancer Drugs.* 2006 Feb;17 (2):231-6.
 44. Takahashi T, Saikawa Y, Yoshida M. et al: A pilot study of combination chemotherapy with S-1 and low-dose cisplatin for highly advanced gastric cancer. *Anticancer Res.* 2006 Mar-Apr; 26 (2B):1631-5.
 45. Tormo Ferrero V, Andrea Martinez FJ, Cardenal Macia R. et al: Evaluation of the toxicity of chemoradiotherapy, according to the scheme of Macdonald, after radical surgery in patients diagnosed of gastric cancer. *Clin Transl Oncol.* 2006 Aug; 8 (8):611-5.
 46. Tentes AA, Markakidis SK, Karanikiotis C. et al: Intraarterial chemotherapy as an adjuvant treatment in locally advanced gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2006 Apr; 391 (2):124-9.
 47. Ueda Y, Fujimura T, Kinami S. et al: A randomized phase III trial of postoperative adjuvant therapy with

- S-1 alone versus s-1 plus PSK for stage II/IIIA gastric cancer. Hokuriku-Kinki Immunochemo-Therapy Study Group-Gastric Cancer (HKIT-GC). *Jpn J Clin Oncol.* 2006 Aug;36 (8):519-22.
48. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S. et al: Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006 Nov 1;24 (31):4991-7.
49. Wals A, Contreras J, Macias J. et al: Damage assessment in gastric cancer treatment with adjuvant radiochemotherapy: calculation of the NTCP's from the differential HDV of the organs at risk. *Clin Transl Oncol.* 2006 Apr;8 (4):271-8.
50. Yamaguchi K, Shimamura T, Kometsu Y. et al: Phase I-II study of biweekly paclitaxel administration with fixed-dose-rate cisplatin in advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2006;9 (1):36-43.
51. Yonemura Y, Bandou E, Sawa T. et al: Neoadjuvant treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *Eur J Surg Oncol.* 2006 Aug;32 (6):661-5.
52. Yoshida T, Yoshikawa T, Tsuburaya A. et al: Feasibility study of biweekly CPT-11 plus CDDP for S-1 and paclitaxel-refractory, metastatic gastric cancer. *Anticancer Res.* 2006 Mar-Apr;26 (2B):1595-8.