

Dr. Landherr László

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Onko-radiológiai Osztály

A gyomordaganatok onkológiai kezelése

Összefoglalás

Továbbra is csak a műtét jelenti a gyomorrák gyógyulásának egyetlen reális esélyét, holott viszonylag kemoszenzitív daganatnak tekinthető. Több gyógyszerrel is magas arányban lehet remissziót indukálni, de a túlélést jelentősen meghosszabbítani továbbra se sikerül. A 2005-ben napvilágot látott közlemények között sem találunk az áttörés lehetőségével kecsegtető új eredményt. Sokan, sokféle gyógyszerkombinációval próbálkoznak, beleértve az új, más lokalizációban igen hatásosnak bizonyult citotoxikus szereket, de többnyire kevés és heterogén összetételű betegcsoportokat kezelnek. Fázis III vizsgálatokat a mostani anyagban nem találunk... A gyomorrákok radiokemoterápiájának megítélése éppoly ellentmondásos, mint amennyire összehasonlíthatatlanok a különböző kezelési módzatok.

Vajon hatásos vagy ártalmas a radiokemoterápia a IV-es stádiumú gyomorrák kezelésében-teszi fel a kérdést **Saikawa** a tokiói Keio Egyetem sebészeti klinikájáról.(50) 2002-ben Macdonald és munkatársai randomizált klinikai vizsgálatot közöltek, mely szerint a posztoperatív radiokemoterápia megnövelte a túlélést. Azóta több közlemény is megjelent, mely a műtét előtti vagy utáni kombinált kezelés előnyeivel foglalkozik. Saikawa nyolc beteget kezelt, egyik betegnél sem fordult elő komorbiditás, életkoruk 37-77 év, két betegnél peritoneális disszeminációt, háromnál májáttétet mutattak ki. A sugárkezelés összdózisa 28-50 Gy volt, a besugárzási mező magában foglalta a gyomor teljes volumenét és a környező nyirokcsomókat. A veséket kitakarták. A közlemény alapján nehezen áttekinthető séma szerint az 1-5, 8-12, 15-19, 22-26 és 29-33 kezelési napokon cisplatint, a 18-21. kezelési napokon egy S-1 nevű 5-fluorouracil derivátumot adtak a betegeknek, míg a sugárkezelést az 1-5, 8-12, 15-19, 22-26 és 29-33. napokon végezték. 5 részleges választ, 2 változatlan állapotot és egy progressziót észleltek. 6 betegnél később műtét történt és közülük kettőnél pathológiailag komplett regressziót találtak. 5 beteg meghalt 10 hónapon belül a kezelés megkezdésétől számítva, míg három beteg tünetmentes 30 hónappal a terápia után is. Mellékhatásként főleg a csontvelő szupresszió és az étvágy elvesztése jelentkezett, de szerzők szerint az életminőséget a betegek megőrizték. Posztoperatív szövődeményeket nem észleltek.

S-1 és ciszplatin (CDDP) kombinációs terápiát adtak **Sakaguchi és kollégái** előrehaladott vagy kiújult betegségben szenvedő betegeknek. 63 beteget kezeltek S-1-gyel és CDDP-vel, vagy ez utóbbi nélkül.(51) Az S-1 standard dózisa 80 mg/m² 28 egymás utáni napon szájon át, majd 14 napos szünet következik. A kombinált ágon csak 21 napig adagolták, kiegészítve a nyolcadik napon adott 60 mg/m² CDDP-vel. A monoterápiás karon 25,9%, a kombinált ágon 36,8% volt a remissziós arány. A túlélésben viszont nem volt különbség, az átlagos túlélés 322, illetve 319 nap volt.

Hetente adagolt oxaliplatin és fluorouracil + leucovorin (FUFOX) adásával végzett fázis II. vizsgálatról számolnak be **Lordick** és munkatársai.(34) A vizsgálat célja a kezelés hatásosságának és biztonságának meghatározása volt. Az előzetesen nem kezelt, kemoterápia naív, áttétes gyomorrákban szenvedő betegek 50 mg/m² oxaliplatint, 2 órás infúzióban 500 mg/m² leucovorint, majd 24 órás folyamatos infúzióban 2000 mg/m² 5-FU-t kaptak. Az 5 hetes ciklus alatt a kezeléseket az 1, 8, 15. és 22. napokon végezték el. A választadást a RECIST kritérium rendszer szerint értékelték. Összesen 48 beteget vontak be a vizsgálatba, az érintett áttétes szervek átlaga 3/beteg volt. A leggyakoribb grade 3/4 mellékhatás a diarrhoea (17%), mélyvénás thrombosis (15%), neutropénia (8%) és febrilis neutropénia (4%) volt. Grade 1/2 szenzoros neuropathia a betegek 67%-ban előfordult. A response rate meglepően magasnak, 54%-nak bizonyult és két komplett válasz is előfordult. Az átlagos túlélés 11.4 hónapnak, a progresszióig eltelt átlagos idő 6.5 hónapnak adódott.

2 hetenként adott oxaliplatin, 5-FU, folinsav (FOLFOX-4) adásával végzett fázis II vizsgálatról számolnak be **De Vita** és munkatársai Nápolyból.(12) Ez a kemoterápiás protokoll előrehaladott vastagbél daganatok esetében már széles körben elterjedt. Összesen 61 kezeletlen, előrehaladott gyomor tumorban szenvedő beteget vontak be a vizsgálatba. Az oxaliplatin dózisa a standardnak tekinthető 85 mg/m² volt. 5 betegnél komplett response, 19-nél részleges response alakult ki, így az átlagos válaszadás 38%-nak bizonyult. 22 betegnél stabil betegséget igazoltak és csak 6 betegnél progrediált a tumor a kezelés alatt. A TTP (time to progression) és az átlagos túlélés 7,1 illetve 11,2 hónap volt. A mellékhatások jól kezelhetőek voltak, grade 3 perifériás neuropathia csak 5%-ban fordult elő.

Ugyancsak a fent leírt FOLFOX-4 kombinációval szerzett tapasztalataikról írnak **Correale és kollégái**.(11) Ők azonban a hármas kombinációt kiegészítették gemcitabinnal is. 36 beteget kezeltek kéthetenkénti GEM+FOLFOX-4 séma szerint. Két betegnél hyperszenzitív reakció alakult ki az oxaliplatin adása alatt, egy másiknál aszeptikus eosinophilias pneumonitis. A végül kiértékelhető 34 betegből 4-nél komplett, 15 esetben részleges regresszió alakult ki. 12 esetben stabil betegséget tudtak igazolni és csak három progrediált.

Salvage kemoterápiát végeztek metasztatikus gyomorrák esetén **Kim** és munkatársai Szöulban.(27) A kezelést irinotecan, 5-fluorouracil és leucovorin adásával végezték olyan áttétes gyomorrákos betegeknél, akik korábban már taxánt és cisplatint kaptak, de azokkal szemben refrakternek bizonyultak. A beválasztás feltételül szabták az ECOG 0-1 értéket is. Az irinotecan dózisa 2 hetenként 150 mg/m² volt. A kezelést a progresszióig folytatták. 64 beteget kezeltek ezzel a kombinációval, 57 beteget lehetett kiértékelni a válaszadás szempontjából. Komplett response nem fordult elő, 12 részleges választ tapasztaltak, az átlagos response rate 21% volt. Miután második vonalú kezelésről volt szó, nem meglepő, hogy a TTP csak 2,5 hónapnak adódott. Grade 3/4 toxicitást a diarrhoea és a hányás jelentette. Kezelés okozta haláleset nem fordult elő.

Jochen Rudi és kollégái heti fluorouracil-leucovorin (FU/FA) és három hetenkénti mitomycin (MMC) adásával szerzett tapasztalataikról írnak.(49) 28 előrehaladott gyomorrákos betegnek adtak átlagosan 3, összesen 91 ciklus kezelést, a response 43% volt, az átlagos túlélés 9,7 hónap. Nem-hematológiai grade 3-4 toxicitás csak 2 betegnél fordult elő. Szerzők szerint ezzel a protokollal a platina bázisú kombinációkkal elérhetőnél nem rosszabbak az eredmények és a mellékhatás profil nagyon kedvező.

Dél-Koreai szerzők (**Shin és mtsai**) kiújuló vagy áttétes gyomorrák paclitaxel-cisplatin kombinációval való kezeléséről írnak.(54) 4 év alatt három centrumban 37 beteget kezeltek, összesen 135 ciklus kemoterápiát adva. 24 betegnél első vonalú, a többinél másodvonálú kezelés történt. Az objektív response rate 26,5% volt, ebből két betegnél komplett regresszió alakult ki. A kemoterápia-naív betegeknél természetesen kissé magasabb volt a válaszarány. Az átlagos túlélés 14 hónap, a TTP 6 hónap, az egy éves túlélés 18,7% volt.

A másik taxán vegyülettel a docetaxellel és az emlőrákban, valamint a CRC-ben is sikerrel alkalmazott capecitabinnal kezelték betegeiket **Chun és munkatársai**.(9) Fázis II vizsgálatban tesztelték a TXregiment összesen 55 betegnél. Összesen 358 kezelést végeztek, az RR 40,4%, a válasz átlagos időtartama csak 4,5 hónap, az átlagos túlélés 12,0 hónap volt. A hematológiai toxicitás enyhe volt, leginkább stomatitis és négy betegnél pneumonitis alakult ki. A betegek 58%-ánál alakult ki grade 1-2 diarrhea.

Második vonalú, palliatív kemoterápiáról számolnak be **Stahl és munkatársai**.(55) Az általuk használt kemoterápiás protokoll cisplatin, 5-fluorouracil és folin sav összetételű volt (PLF protokoll). 27 beteget kezeltek, közülük háromnál sikerült részleges választ elérni. A progresszió mentes és átlagos túlélés 3,1 és 5,1 hónap volt. Azok a betegek, akik az első vonalú kezelés után több mint 7 hónapig remisszióban voltak jobban reagáltak a második kezelésre is. Így a progresszió mentes intervallum (PFI) szelekciós kritérium lehet a másodvonálú kezelésre alkalmas betegek kiválasztására.

Moehler és munkatársai nyílt beválasztású összehasonlító vizsgálatot végeztek irinotecan + magas dózisú 5-FU és leucovorin (ILF) vagy etoposide + 5-FU/leucovorin (ELF) adásával kezeletlen, áttétes vagy helyileg előrehaladott, irreszekábilis gyomorrákos betegeknél.(36) Összességében 56 beteg kapott ILF, és 58 beteg ELF kezelést. Beválasztáskor a Karnofsky státusz 90%-nál nem lehetett alacsonyabb. A betegség kiterjedése szempontjából a két kar összehasonlítható volt. Elsődleges végpontnak a 14 heti kezelés utáni válaszadás mértékének összehasonlítását tekintették. Az ILF kezelésnél 30%, az ELF kezelésnél 37% volt a response rate, a teljes kezelés utáni átlagos válaszadás pedig 43% illetve 24% volt. Az átlagos progresszió mentes túlélés az ILF ágon 4,5, az ELF ágon 2,3 hónapnak adódott. Az átlagos túlélés pedig 10,8 és 8,3 hónap volt. Mindkét kombinációt a betegek jól tolerálták, a leggyakoribb grade 3-4 toxicitást ILF esetén a diarrhoea (18%), ELF kezelés esetén pedig a neutropénia (57%) jelentette. Ahogy ez várható volt, az irinotecan tartalmú kombináció hatásosabbnak mutatkozott, de más kemoterápiás kezelésekhez képest ez sem tudta szignifikánsan megnyújtani a túlélést.

Yonemura és kollégái Japánból a gyomorrák peritonealis disszeminációját kezelték peritonectomiával és intraoperatíven elvégzett kemohypertermiás peritonealis perfúzióval (CHPP) vagy konvencionális sebészi beavatkozással plusz CHPP-vel.(64) 1992 és 2002 között 107 peritonealis disseminációt okozó gyomorrákos betegük volt, közülük mindenki műtetre került, A peritonealis staging-hez a Japanese General Rules for Gastric Cancer Study meghatározásait vették alapul. A peritonectomiát Sugarbaker és Yonemura által kidolgozott technikai elvek alapján végezték. Eszerint két elkülöníthető beavatkozás történt: a peritonealis és a visceralis peritonectomia. A peritoneum eltávolítását követően elvégezték a total gastrectomiát, subtotalis colectomiát, és/vagy a vékonybél reszekcióját. 65 konvencionális műtét során 18 beteget, 42 peritonectomián átesett betegből 29-et sikerült R0-ra megoperálni. A műtét után a peritonealis üregbe egy expandert helyeztek, majd 8 liter 42-43 °C-ra melegített sóoldattal mosták át a hasüreget és lokálisan mitomicint, cisplatint és etoposidot adtak 30, 300, illetve 150 mg összdózisban. A komplikációs ráta 21,5% volt, az operatív mortalitás 2,8%. Az átlagos túlélés 11,5 hónap volt, az 5 éves túlélés 6,7%. A komplett citoredukció 15,5 hónapos, az inkomplett csak 7,9 hónapos túlélést „biztosított”. Az 5 éves túlélési ráta ennek megfelelően 13% illetve 2% volt. Azoknál a betegeknél azonban, akiknél R0 reszekciót sikerült végezni és CHPP is történt, az 5 éves túlélés 27%-nak (!) adódott.

Kollmannsberger és munkatársai teljesen reszekált, magas rizikójú gyomorrákok **adjuváns radio-kemoterápiáját** végezték fázis II vizsgálat kereteiben.(29) 2000 december és 2004 október között 86 beteget vontak be a vizsgálatba, mindegyiküknél R0 reszekció történt, mely vagy D1 vagy D2 nyirokcsomó disszekciót is magában foglalt. Ezt követően a betegek az egyik ágon 2 ciklus leucovorin, 5-fluorouracil (folyamatos infúzióban, 24 óra alatt), valamint paclitaxel és ciszplatin (FLPP) kezelést, a másik ágon 2 ciklus ugyanilyen kezelést kaptak csak paclitaxel nélkül (FLP). A sugárkezelést 45 Gy összdózis eléréséig folytatták konkommittálisan adott 5-fluorouracillal együtt két kemoterápiás kezelés között. Az átlagos követési idő az FLP-vel kezelt betegeknél 10 hónap (3-25 hónap volt), az FLP-vel kezelték esetén 18 hónap. A két éves becsült progresszió mentes túlélés FLP esetén 64%, FLPP esetén 61% volt. A toxicitási profil akceptálhatónak bizonyult. A paclitaxel hozzáadása nem növelte a remissziós arányt.

Ugyancsak radiokemoterápiás kezelést végeztek **Allal és munkatársai** a genfi egyetemi kórházban, de praeoperatív céllal.(1) A T3-4 és/vagy nyirokcsomó pozitív gyomortumoros betegek 2 ciklus ciszplatin-5FU–Leucovorin protokoll szerinti kemoterápiás kezelést kaptak, majd átlagosan 38,4 Gy (31,2-45,6 Gy) hiperfrakcionált radioterápiában részesültek. A kemoterápiát a 22-25. nap között ismételték meg a sugárkezelés alatt is. Egy kemoterápiás ciklus 100 mg/m² ciszplatin az 1. napon, 800 mg/m² 5-FU az 1-4. napokon, és leucovorin napi 2 x 60 mg perorálisan, az 1-4. napokon, adásából állt. A radiokemoterápia után minden beteg total vagy subtotal gastrectomián esett át, minden esetben D2 nyirokcsomó reszekcióval együtt. A 19 kezelésbe vett beteg közül 18-an fejezték be a terápiás programot.

Kezelés vagy műtét okozta halálozás nem fordult elő. Az átlagos követési idő (8 év) alatt késői toxicitást nem észleltek. Az 5 éves helyi tünetmentesség, betegségmentes és átlagos túlélés 85%, 41% és 35% volt. A relapsus leggyakoribban a peritoneumon fordult elő. Ezek a biztató eredmények azt sugallják, hogy a neoadjuváns radiokemoterápia pontos értékét a jövőben további klinikai vizsgálatokban kellene tisztázni.

Egy új besugárzási technika az intenzitás modulált radioterápia (intensity modulated radiation therapy, IMRT) több szolid tumor vonatkozásában is kipróbálás alatt van. A kezelés lényege, hogy egy adott besugárzási mezőben tervezetten egyenlőtlen, inhomogén dóziseloszlás hozható létre és ezzel a védendő szervek, szövetek sugárterhelése csökkenthető. **Ringash és munkatársai** Torontóban az IMRT potenciális előnyét vizsgálták a hagyományos, konformális besugárzás tervezéssel szemben a gyomortumor miatt operált betegek adjuváns radioterápiája során.(47) 20 beteget részesítettek posztoperatív radioterápiában 45 Gy (Gray) összdózissal a hagyományos, ún. konformális besugárzás tervezést követően, majd később, 2000 és 2001 között ugyanezen betegeknél elvégezték az IMRT szerinti ismételt dózistervezést. A konformális sugárkezelés kapcsán 5 mezős tervek készültek, ezzel szemben az IMRT esetén 7-9 mezős „sliding-window” tervek. A kumulatív dózis-térfogat hisztogramokat és a szervekre számított dózis megoszlásokat két független sugárterapeuta szakember által bírálta el. Ők véleményezték, hogy melyik terv biztosítja inkább a jobb célvolumen lefedettséget és a kritikus szervek védelmét és eldöntötték, hogy melyik tervet választanák a kezeléshez. Az esetek 89%-ban a kezelőorvosok az IMRT szerinti besugárzást részesítették előnyben, főleg a célvolumen lefedettsége és az alacsonyabb gerincvelői terhelés miatt.

A tumoros anaemia és a gyomorrák kapcsolatával két koreai cikk is foglalkozik. Az egyik **Shen és munkatársainak** retrospektív analízise, mely szerint az 1991-1995 között több koreai intézetben megoperált I-II. stádiumú, összesen 1688 gyomor tumoros beteg túlélését vizsgálta a hgb szint függvényében.(53) Minden beteg kuratív célú műtéten ment keresztül, közülük 39,9%-ban volt már a műtét előtt is 12,0 g/dl-nél kisebb hgb érték. A 10 éves átlagos túlélés az anaemiás betegeknél csak 48,7%, míg a nem anaemiás betegeknél 62,6% volt. Mindezek alapján multivariáns analízissel a kezelés előtti anaemiát független prognosztikai faktornak véleményezték.

A másik ugyancsak az anaemiával foglalkozó közlemény **Park és munkatársai** tollából származik.(43) Ők az anaemia szerepét az előrehaladott gyomorrák 5-fluorouracil bázisú, első vonalú kemoterápiás kezelésével kapcsolatban vizsgálták. Retrospektíven két centrumból származó, 511 beteg adatait elemezték. Az 5-fluorouracilt kombinációban cisplatinnal, taxánokkal, antracyclinekkel és/vagy leucovorinnal adták együtt. A hgb érték 10,0 g/dl alatt volt a betegek 41%-ban és ezen betegek között szignifikánsan alacsonyabb volt a kezelésekre adott válaszadás (9%), mint azoknál a betegeknél, akiknél a hgb 10 g/dl fölött volt (RR: 53%). Így módon az alacsony hgb szintet egy egyértelmű és független prognosztikai faktornak tekintették a betegség kimenetele szempontjából.

A feltételezések szerint az interleukin-6 (IL-6) szerepet játszik a gyomortumor metasztatizációjának folyamatában, ezért **Ashizawa és kollégái** az IL-6 prognosztikai szerepét vizsgálták a gyomorrák disszeminációjában.(4) 60 betegnél határozták meg az IL-6 pg/ml-ben kifejezhető szérumszintjét és ezt összevetették a betegség stádiumával, szövettani eredménnyel, májmetasztázisok meglétével, hepatocita growth-faktor (HGF), IL-1- β , tumornecrosis faktor- α és TGF- β eredményekkel. Ugyancsak megvizsgálták, hogy együtt jár-e az IL-6 szint emelkedése a nyirokcsomó metasztázisok gyakoriságával. Végül szignifikáns kapcsolatot találtak az IL-6 szint és a tumor mélységi inváziója, nyirokér- és véna inváziója, a nyirokcsomó- és májmetasztázisok számával, valamint a HGF jelenlétével, illetve szintjével. Az 1 és 3 éves túlélés az 1,97 pg/ml értéknél magasabb IL-6 szint esetén 69% illetve 43% volt, szignifikánsan alacsonyabb, mint azon betegek között, akiknél az IL-6 érték 1,97 pg/ml alatt volt (94% és 87%) Mindezek alapján az IL-6 immunhisztokémiai módszerrel történő meghatározása prognosztikai faktor lehet a túlélésre vonatkozóan.

A neoadjuváns kemoterápia nem széles körben elfogadott metodika, habár az ireszekabilis gyomor tumoroknál számos esetben oly mértékű downstaging-et eredményezhet, amely a beteget műtetre alkalmassá teheti. **Persiani és munkatársai** a neoadjuváns kemoterápia által kiváltott patológiai válasz prognosztikai szerepét vizsgálták. (44) 33 lokálisan előrehaladott, de operálhatónak ítélt gyomorrákos betegüknél történt praeoperatív kemoterápia etoposid-epirubicin és cisplatin, vagy epirubicin-cisplatin-fluorouracil kombinációkkal. A kemoterápiát követően minden betegnél gastrectomiát és D2 lymphadenectomiát végeztek. R0-ra tudták operálni a betegek 81,8%-át. Komplet vagy szubkomplet patológiai választ észleltek 3% illetve 6%-ban. A túlélést 12, 24 és 36 hónapnál értékelve 81%, 67% és 59%-ot találtak. Az analízisek szerint csak az R0 reszekció bizonyult független prognosztikai faktornak a túlélés szempontjából. A közleményhez Oliver F. Bathe a Calgary Egyetemről (Kanada) írt kommentárt. Mióta az US Intergroup trial a posztoperatív radiokemoterápia hasznát igazolta, ezt Észak Amerikában standard terápiás módszernek tekintik. Másrészt a Persiani-ék által adott preoperatív kemoterápia csökkenti az életminőséget, kétségtelen toxicitással jár és ez kihatással lehet a sebészi beavatkozás sikerére is. A tervezett műtét halasztása is veszélyes lehet, ha a tumor a kezelés ellenére progrediál. Kétségtelen előnye viszont, hogy in vivo információt ad a tumor kemoszenzitivitásáról, ami hasznos lehet az adjuváns kezelés optimalizálása szempontjából, valamint növeli a hisztológiailag negatív sebszélek esélyét. Érdekes, hogy a hisztológiai response-nak a fenti cikk szerint nem volt szignifikáns befolyása a túlélésre, pedig erre több irodalmi adat is van. Más szolid tumorokkal szemben a gyomortumorkok kezelésre adott válaszában objektív mérése a nehezen meghatározható tumorvolumen miatt nem könnyű feladat. Sajnos a kemoterápia hisztomorfológiai hatásai nem mindig korrelálnak a klinikai vagy patológiai válasszal. Az FDG-PET ebben talán majd segítséget nyújthat. Mindazonáltal az ideális kemoterápia megtalálása és jól megtervezett fázis III vizsgálatokban való kipróbálása szükséges, hogy a neoadjuváns kezelés szerepét tisztázhassuk.

Ide kapcsolódhat **Iwahashi és munkacsoportjának** közleménye, ami az egyéni kemoszenzitivitáson alapuló adjuváns kemoterápiáról szól. (22) Gastrectomiát és kiterjesztett nyirokcsomó disszekciót végeztek 64 esetben, majd egy bonyolult eljárásban inkubálták a betegekből nyert tumorsejteket és kemoszenzitivitási tesztet végeztek cisplatin, mitomycin, doxorubicin és fluorouracil használatával. Az általuk használt MTT (3-(4,5-di-methylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide) assay egy gyors és kvantitív kolorimetrikus rendszer a sejtek kemoszenzitivitásának meghatározására. A 64 beteg közül csak 40-nél végezték el a tesztet és közülük is csak 38 esetben volt a vizsgálat sikeres. 32 beteget kezeltek a teszt eredménye alapján (chemosensitivity-guided chemotherapy group, CSC), 17 beteg a standard kemoterápiát kapta (standard chemotherapy group, SC). A CSC csoport túlélési eredményei szignifikánsan jobbak voltak, mint a SC, vagy kemoterápiát nem kapó (NC) csoporté. A IV-es stádiumú betegek között a CSC csoportban az 5 éves túlélés 38,1% volt, míg az SC+NC csoportban 0%! Ha a paraaortikus nyirokcsomó érintettség szempontjából vizsgálták a két csoportot, érdekes eredményt kaptak. Csak akkor volt szignifikáns előnye a kemoszenzitív teszten alapuló kezelésnek, ha a nyirokcsomók érintettek voltak.

Az ASCO 2005. évi kongresszusán mutatták be az előrehaladott gyomorrák kezelésével kapcsolatos ez évi egyetlen fázis 3 vizsgálat korai eredményeit. (Moiseyenko és mtsai, 37) Szerzők helyileg előrehaladott vagy metasztatikus gyomorrákos betegeket randomizáltak egyrészt cisplatin + fluorouracil (CF) vagy CF + docetaxel (TCF) kezelési ágakra. Összesen 457 beteget kezeltek, 227-et a TCF és 230-at a CF ágon. A progresszióig eltelt idő (TTP) szignifikánsan hosszabbnak bizonyult a docetaxelt is kapó betegeknél (5,6 hónap vs. 3,7 hónap). A két éves túlélés a docetaxel ágon 18%, docetaxel nélkül 9% volt. A válaszadás a TCF kombináció adása esetén 37%, csak CF adása esetén 25%-nak adódott.

Irodalom:

1. ALLAL AS, ZWAHLEN D, BRUNDLER MA. ET AL: *Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: long-term results of a phase I trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Dec 1;63(5):1286-9.

2. ALTINBAS M, ER O, OZKAN M. ET AL: *Irinotecan plus cisplatin combination against metastatic gastric cancer: phase II study*. Med Oncol. 2005;22(2):153-60.
3. AOYAGI K, KOUHUI K, YANO S. ET AL: *VEGF significance in peritoneal recurrence from gastric cancer*. Gastric Cancer. 2005;8(3):155-63.
4. ASHIZAWA T, OKADA R, SUZUKI Y. ET AL: *Clinical significance of interleukin-6 (IL-6) in the spread of gastric cancer: role of IL-6 as a prognostic factor*. Gastric Cancer. 2005;8(2):124-31.
5. BACANI J, ZWINGERMANN R, DI NICOLA N.ET AL: *Tumor microsatellite instability in early onset gastric cancer*. J Mol Diagn. 2005 Oct;7(4):465-77.
6. CHANG HM, KIM TW, RYU BY. ET AL: *Phase II study of paclitaxel and carboplatin in advanced gastric cancer previously treated with 5-fluorouracil and platinum*. Jpn J Clin Oncol. 2005 May;35(5):251-5.
7. CHEN JS, HUANG JS, YANG TS. ET AL: *Phase I dose escalation study of oxaliplatin combined with oral tegafur-uracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer*. Anticancer Drugs. 2005 Jan;16(1):47-51.
8. CHO EK, LEE WK, IM SA. ET AL: *A phase II study of epirubicin, cisplatin and capecitabine combination chemotherapy in patients with metastatic or advanced gastric cancer*. Oncology. 2005;68(4-6):333-40.
9. CHUN JH, KIM HK, LEE JS. ET AL: *Weekly docetaxel in combination with capecitabine in patients with metastatic gastric cancer*. Am J Clin Oncol. 2005 Apr;28(2):188-94.
10. COPIE-BERGMAN C, LOCHER C, LEVY M. ET AL: *Metachronous gastric MALT lymphoma and early gastric cancer: is residual lymphoma a risk factor for the development of gastric carcinoma?* Ann Oncol. 2005 Aug;16(8):1232-6.
11. CORREALE P, FULFARO F, MARSILI S. ET AL: *Gemcitabine (GEM) plus oxaliplatin, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFOX-4) in patients with advanced gastric cancer*. Cancer Chemother Pharmacol. 2005 Dec;56(6):563-8.
12. DE VITA F, ORDITURA M, MATANO E. ET AL: *A phase II study of biweekly oxaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients*. Br J Cancer. 2005 May 9;92(9):1644-9.
13. DOEKHIE FS, MESKER WE, VAN KRIEKEN JH. ET AL: *Clinical relevance of occult tumor cells in lymph nodes from gastric cancer patients*. Am J Surg Pathol. 2005 Sep;29(9):1135-44.
14. FELICI A, CARLINI P, RUGGERI EM .ET AL: *Bi-weekly chemotherapy with cisplatin, epirubicin, folinic acid and 5-fluorouracil continuous infusion plus g-csf in advanced gastric cancer: a multicentric phase II study*. Cancer Chemother Pharmacol. 2006 Jan;57(1):59-64.
15. FUJITANI K, NARAHARA H, TAKIUCHI H.ET AL: *Phase I and pharmacokinetic study of S-1 combined with weekly paclitaxel in patients with advanced gastric cancer*. Oncology. 2005;69(5): 414-20.
16. GIULIANI F, MOLICA S, MAIELLO E.ET AL: *Irinotecan (CPT-11) and mitomycin-C (MMC) as second-line therapy in advanced gastric cancer a phase II study of the Gruppo Oncologico dell' Italia Meridionale (prot.2106)*. Am J Clin Oncol. 2005 Dec;28(6):581-5.
17. GNAD-VOGT SU, HOFHEINZ RD, SAUSSELE S. ET AL: *Pegylated liposomal doxorubicin and mitomycin C in combination with infusional 5-fluorouracil and sodium folinic acid in the treatment of advanced gastric cancer: results of a phase II trial*. Anticancer Drugs. 2005 Apr;16(4): 435-40.
18. GOTO Y, ANDO T, GOTO H.ET AL: *No association between EGF gene polymorphism and gastric cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Oct;14(10):2454-6.
19. HAMADA M, TSUJI A, TWATA J. ET AL: *Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and surgical resection for a mucinous gastric cancer with peritoneal dissemination*. Gastric Cancer. 2005;8(1): 50-4.
20. IKEGUCHI M, MATSUMOTO S, YOSHIOKA S. ET AL: *Laparoscopic-assisted intraperitoneal chemotherapy for patients with scirrhus gastric cancer*. Chemotherapy. 2005 Mar;51(1):15-20.
21. ISHIZAWA T, YAMAMOTO T, NISHIDA K .ET AL: *Diagnostic value of measuring liver volume for detecting occult hepatic metastases from colorectal or gastric cancer*. World J Surg. 2005 Jun; 29(6):719-22.

22. IWAHASHI M, NAKAMORI M, NAKAMURA M. ET AL: *Individualized adjuvant chemotherapy guided by chemosensitivity test sequential to extended surgery for advanced gastric cancer*. Anticancer Res. 2005 Sep-Oct;25(5):3453-9.
23. IWASE H, SHIMADA M, TSUZUKI T. ET AL: *A phase II multicentric trial of S-1 combined with 24 h-infusion of cisplatin in patients with advanced gastric cancer*. Anticancer Res. 2005 Mar-Apr;25(2B):1297-301.
24. KANG HJ, CHANG HM, KIM TW. ET AL: *Phase II study of capecitabine and cisplatin as first-line combination therapy in patients with gastric cancer recurrent after fluoropyrimidine-based adjuvant chemotherapy*. Br J Cancer. 2005 Jan 31;92(2):246-51.
25. KAWAKAMI K, GRAZIANO F, WATANABE G. ET AL: *Prognostic role of thymidylate synthase polymorphisms in gastric cancer patients treated with surgery and adjuvant chemotherapy*. Clin Cancer Res. 2005 May 15;11(10):37778-83.
26. KIM JG, SOHN SK, KIM DH. ET AL: *Phase II study of docetaxel and capecitabine in patients with metastatic or recurrent gastric cancer*. Oncology. 2005;68(2-3):190-5.
27. KIM ST, KANG WK, KANG JH. ET AL: *Salvage chemotherapy with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin for taxane-and cisplatin-refractory, metastatic gastric cancer*. Br J Cancer. 2005 May 23;92(10):1850-4.
28. KOIZUMI W, KURIHARA M, SATOH A. ET AL: *Phase 1/11 study of bi-weekly irinotecan plus cisplatin in the treatment of advanced gastric cancer*. Anticancer Res. 2005 Mar-Apr;25(2B):1257-62.
29. KOLLMANNSSBERGER C, BUDACH W, STAHL M. ET AL: *Adjuvant chemoradiation using 5-fluorouracil/folinic acid/cisplatin with or without paclitaxel and radiation in patients with completely resected high-risk gastric cancer: two cooperative phase II studies of the AIO/ARO/ACO*. Ann Oncol. 2005 Aug; 16(8):1326-33.
30. KONDO K, KOBAYASHI M, KOJIMA H. ET AL: *Phase I evaluation of continuous 5-fluorouracil infusion followed by weekly paclitaxel in patients with advanced or recurrent gastric cancer*. Jpn J Clin Oncol. 2005 Jun;35(6):332-7.
31. KUNISAKI C, SHIMADA H, NOMURA M. ET AL: *Therapeutic strategy for scirrhus type gastric cancer*. Hepatogastroenterology. 2005 Jan-Feb;52(61):310-3.
32. LEE JH, KIM J, CHEONG JH. ET AL: *Gastric cancer surgery in cirrhotic patients: result of gastrectomy with D2 lymph node dissection*. World J Gastroenterol. 2005 Aug 14;11(30):4623-7.
33. LIU P, ZHANG XY, SHAO Y. ET AL: *Microsatellite instability in gastric cancer and pre-cancerous lesions*. World J Gastroenterol. 2005 Aug 21;11(31):4904-7.
34. LORDICK F, LORENZEN S, STOLLFUSS J. ET AL: *Phase II study of weekly oxaliplatin plus infusional fluorouracil and folinic acid (FUFOX regimen) as first-line treatment in metastatic gastric cancer*. Br J Cancer. 2005 Jul 25;93(2):190-4.
35. MARIANI L, MICELI R, LUSA L. ET AL: *A modified prognostic score for patients with curatively resected gastric cancer*. Tumor. 2005 May-Jun;91(2):221-6.
36. MOEHLER M, EIMERMACHER A, SIEBLER J. ET AL: *Randomised phase II evaluation of irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (ILF) vs 5-fluorouracil, leucovorin, and etoposide (ELF) in untreated metastatic gastric cancer*. Br J Cancer. 2005 Jun 20;92(12):2122-8.
37. Moiseyenko VM, Ajani SA, Tjulandin A et al: *Final results of a randomized controlled phase III trial (TAX 325) comparing docetaxel (T) combined with cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) to CF in patients (pts) with metastatic gastric adenocarcinoma (MGC)*. American Society of Clinical Oncology Meeting Proceedings, Volume 24, 2005.
38. MORIWAKI T, HYODO I, NISHINA T. ET AL: *A phase I study of doxifluridine combined with weekly paclitaxel for metastatic gastric cancer*. Cancer Chemother Pharmacol. 2005 Aug;56(2):138-44.
39. NITTI D, MARCHET A, MAMMANO E. ET AL: *Extended lymphadenectomy (D2) in patients with early gastric cancer*. Eur J Surg Oncol. 2005 Oct;31(8):875-81.
40. OH DY, KIM TY, KWON JH. ET AL: *Docetaxel + 5-fluorouracil + cisplatin 3-day combination chemotherapy as a first-line treatment in patients with unresectable gastric cancer*. Jpn J Clin Oncol. 2005 Jul;35(7):380-5.

41. OH SC, PARK KH, CHOI IK. ET AL: *Docetaxel (Taxotere), cisplatin, UFT, and leucovorin combination chemotherapy in advanced gastric cancer.* Br J Cancer. 2005 Mar 14;92(5):827-31.
42. OTSUJI E, FUJIYAMA J, TAKAGI T. ET AL: *Results of total gastrectomy with extended lymphadenectomy for gastric cancer in elderly patients.* J Surg Oncol. 2005 Sep 15;91(4):232-6.
43. PARK SH, LEE J, LEE SH. ET AL: *Anaemia is the strongest prognostic factor for outcomes of 5-fluorouracil-based first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer.* Cancer Chemother Pharmacol. 2006 Jan;57(1):91-6.
44. PERSIANI R, D'UGO D, RAUSEI S. ET AL: *Prognostic indicators in locally advanced gastric cancer (LAGC) treated with preoperative chemotherapy and D2-gastrectomy.* J Surg Oncol. 2005 Mar 15;89(4):227-36. discussion 237-8.
45. PETRIOLI R, SABATINO M, ROVIELLO F. ET AL: *Folinic acid, 5-fluorouracil and etoposide after curative resection for gastric cancer.* Hepatogastroenterology. 2005 Sep-Oct;52(65):1626-30.
46. PUTTER H, SASAKO M, HARTGRINK HH. ET AL: *Long-term survival with non-proportional hazards: results from the Dutch Gastric Cancer Trial.* Stat Med. 2005 Sep 30;24(18):2807-21.
47. RINGASH J, KHAKSART SJ, OZA A ET AL: *Post-operative radiochemotherapy for gastric cancer: adoption and adaptation.* Clin Oncol (R Coll Radiol). 2005 Apr;17(2):91-5.
48. RINGASH J, PERKINS G, BRIERLEY J. ET AL: *IMRT for adjuvant radiation in gastric cancer: a preferred plan?* Int J Radiat Oncol Phys. 2005 Nov 1;63(3):732-8.
49. RUDI J, WERLE S, BERGTHOLDT D. ET AL: *Infusional 5-fluorouracil and mitomycin C: an effective regimen in the treatment of advanced gastric cancer.* Onkologie. 2005 Mar;28(3): 128-32.
50. SAIKAWA Y, KUBOTA T, TAKAHASHI T. ET AL: *Is chemoradiation effective of harmful for stage IV gastric cancer patients?* Oncol Rep. 2005 May;13(5):865-70.
51. SAKAGUCHI Y, KABASHIMA A, OKITA K. ET AL: *Long-term outcome of S-1 and cisplatin combination therapy in patients with advanced or recurrent gastric cancer.* Gastric Cancer. 2005;8(2): 111-6.
52. SATO Y, KONDO H, HONDA K. ET AL: *A phase I/II study of S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric cancer: 2-week S-1 administration regimen.* Int J Clin Oncol. 2005 Feb;10(1):40-4.
53. SHEN JG, CHEONG JH, HYUNG WJ. ET AL: *Pretreatment anaemia is associated with poorer survival in patients with stage I and II gastric cancer.* J Surg Oncol. 2005 Aug 1;91(2):126-30.
54. SHIN SJ, CHUN SH, KIM KO. ET AL: *The efficacy of paclitaxel and cisplatin combination chemotherapy for the treatment of metastatic or recurrent gastric cancer: a multicenter phase II study.* Korean J Intern Med. 2005 Jun;20(2):135-40.
55. STAHL M, MULLER C, KOSTER W. ET AL: *Second-line chemotherapy of advanced disseminated gastric cancer after cisplatin, infusional 5-fluorouracil, folinic acid (PLF): benefit dependent on progression-free interval after first-line therapy.* Onkologie. 2005 Oct;28(10):499-502.
56. TAKAHASHI N, KASHIWAGI H, IWABUCHI S. ET AL: *Phase I study of a weekly schedule of fixed-dose paclitaxel and escalating doses of cisplatin for recurrent or unresectable gastric cancer in Japan.* Am J Clin Oncol. 2005 Jun;28(3):242-7.
57. TAKAHASHI N, SUZUKI H, TWABUCHI S. ET AL: *Third-line chemotherapy with paclitaxel, irinotecan hydrochloride and cisplatin for recurrent gastric cancer a case report.* Hepatogastroenterology. 2005 Jan-Feb;52(61):326-8.
58. TAKEYOSHI I, IWANAMI K, YAMADA T. ET AL: *Advanced gastric cancer with peritoneal dissemination successfully treated with paclitaxel and doxifluridine: a case report.* Hepatogastroenterology. 2005 Jan-Feb;52(61):322-5.
59. TAKEYOSHI I, MAKITA F, TANAHASHI Y. ET AL: *A combination phase I study of weekly paclitaxel and doxifluridine in advanced gastric cancer patients.* Anticancer Res. 2005 Mar-Apr;25(2B):1291-6.
60. TAKIUCHI H, NARAHARA H, TSUJINAKA T. ET AL: *Phase I study of S-1 combined with irinotecan (CPT-11) in patients with advanced gastric cancer (OGSG 0002)* Jpn J Clin Oncol. 2005 Sep;35(9):520-5.
61. TROJAN J, KIM SZ, ENGELS K. ET AL: *In vitro chemosensitivity to gemcitabine, oxaliplatin and zoledronic acid predicts treatment response in metastatic gastric cancer.* Anticancer Drugs. 2005 Jan;16(1):87-91.

62. UEDA Y, YAMAGISHI H, ICHIKAWA D. ET AL: *Phase I study of a combination of s-1 and weekly paclitaxel in patients with advanced or recurrent gastric cancer*. Oncology. 2005;69(3):261-8.
63. YEH KH, LU YS, HSU CH. ET AL: *Phase II study of weekly paclitaxel and 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of recurrent or metastatic gastric cancer*. Oncology.2005;69(1):88-95.
64. YONEMURA Y, KAWAMURA T, BANDO E. ET AL: *Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion*. Br J Surg 2005 Mar;92(3):370-5.