

Dr. Landherr László

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Onkoradiológiai Osztály
Budapest

A gyomordaganatok nem sebészi kezelése

Di Costanzo F, Gasperioni S. et al: Adjuvant chemotherapy in completely resected gastric cancer a randomized phased III trial conducted by GOIRC. J. Natl Cancer Inst. 2008 Mar 19; 100 (6):388-98.

Habár az incidencia csökken, a gyomorrák továbbra is világszerte az újonnan felismert rákok 10%-át teszi ki és a rákhalálozás 12%-áért felelős. Továbbra is csak a műtét az egyetlen kuratív kezelés. Számos klinikai vizsgálat foglalkozott a preoperatív, vagy posztoperatív kemoterápia és a radio-kemoterápia szerepével, melyek célja, hogy a túlélési eredményeket javítsák. A metaanalízisek alapján azt mondhatjuk, hogy az adjuváns kezelés 15-25%-kal csökkenti a mortalitást az egyedüli műtéttel szemben, mely abszolút értelemben 4%-os túlélési előnyt jelent.

A PELF regimen (cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil és leucovorin) évekkel ezelőtt az egyik legjobb hatásosságot mutatta az előrehaladott betegség kezelésében, így az Italian Oncology Group for Cancer Research (GOICR) vizsgálatot tervezett a PELF kezelés adjuváns settingben való alkalmazásának hasznát bizonyítandó. 1995 és 2000 között 258, különböző stádiumú gyomorrák miatt operált beteget véletlenszerű besorolással két csoportra osztottak. Az egyik csoportban csak utánkötés, a másikban 4 ciklus PELF protokoll szerinti kemoterápiás kezelés történt. Az átlag 73 hónapos követési idő során 139 beteg halt meg, 69 a kemoterápiás, 70 a követéses ágon. Kaplan-Meier módszerrel meghatározva a becsült 5-éves túlélési ráta a CT ágon 47.6%, a követéses ágon 48.7% volt, tehát nem sikerült igazolni a hasznát ennek az adjuváns kezelésnek.

Dank M, Zaluski J. et al: Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or exophagoastric junction. Ann Oncol 2008. Aug; 19 (8):1450-7.

Dank Magdolna és szerzőtársai egy fázis III vizsgálatról számolnak be, melynek során az irinotecan, calcium folinat és 5-fluorouracil (IF) kezelés hatásosságát hasonlították össze a klasszikus, standard, bázisterápiának számító cisplatin, fluorouracil (CF) kezeléssel kemoterápia naiv áttétes, vagy lokálisan előrehaladott gyomorrákos betegeknél. A vizsgálat elsődleges végpontja, hogy statisztikailag igazolja az IF kezelés előnyét a kontroll CF kezeléssel szemben a progresszióig eltelt idő (TTP) vonatkozásában. A másodlagos végpontok a válaszarány, a válasz időtartama, a *time to treatment failure* (TTF) és az általános túlélés voltak. 333 beteget randomizáltak a két karra. Az egyik karon a kezelés állt 80 mg/m² irinotecan 30 perc alatt, calcium folinat 500 mg/m² 2 óra alatt és 2000 mg/m² 5-FU 22 óra alatt történő beadásából, a másik ágra sorolt betegek 1-3 óra alatt 100 mg/m² cisplatin, és 24 óra alatt 1000 mg/m² 5-FU-t, 5 napon keresztül folyamatos infúzióban részesültek. Az IF kezelést minden héten ismételték 6 hétig, majd egy hét szünetet tartottak, míg a CF kezelést 4 hetenként ismételték. A két betegcsoport karakterisztikája kiegyensúlyozott volt, kivéve a Karnofsky PS-t, mert az IF kezelésben részesülők között több volt a jó állapotban levő (KPS 100) beteg. Eredmények: a TTP az IF csoportban 5,0 hónap, míg a CF csoportban 4,2 hónap. Az átlagos túlélés 9,0 vs. 8,7 hónap, a válaszadás 31,8% vs. 25,8%, a TTF 4,0 hónap vs. 4,3 hónap. Az IF kezelés a toxikus mellékhatások tekintetében szignifikánsan előnyösebbnek mutatkozott, a diarreha-t kivéve. Mindezek alapján, habár az IF kezelés a túlélés szempontjából nem hozott szignifikáns előnyt, mindenképpen alternatívája lehet a klasszikus platina tartalmú kezeléseknél az áttétes gyomorrákos betegeknél.

Narahara H, Fuhitani K. et al: Phase II study of a combination of S-1 and paclitaxel in patients with unresectable or metastatic gastric cancer. *Oncology*. 2008; 74(1-2):37-41.

Szerzők a heti paclitaxel adagolás és a perorális fluoropirimidin származék, az S-1 kombinációjával szerzett tapasztalatokról számolnak be. 29 nem reszekálható vagy áttétes gyomorrákos beteget vontak be a vizsgálatba, akiknek 50mg/m² paclitaxelt adtak az 1. és 8. napon, 80mg/m² S-1 14 napos folyamatos adása mellé. A kezelési napokat 1 hét szünet követte. Az általános válaszadás 48,3% volt, a nem differenciált tumorok nagyobb arányban reagáltak a kezelésre, mint a jól differenciáltak (55,6% vs. 36,4%). Az átlagos túlélés 13,9 hónap volt. Grade 3 vagy nagyobb toxicitás kevesebb, mint 4%-ban alakult ki.

Nakayama N, Koizumi W. et al: A multicenter, phase, I dose-escalating study of docetaxel, cisplatin and S-1 for advanced gastric cancer (KDOG0601). *Oncology*. 2008;75(1-2)1-7.

Szerző és munkatársai docetaxel, cisplatin és S-1 kombinációjának dózist limitáló toxicitását, a maximum tolerálható dózis és ajánlott dózis kititrálását tekintették vizsgálatuk céljának. A betegek 40 mg/m² cisplatin kaptak az 1. nap, majd 80 mg/m² S-1 tablettát szedtek folyamatosan 14 napig, minden ciklus a 28. napon ismétlődött. A cisplatin kezdő dózisa 60 mg/m² volt, melyet eszkaláltak 70 illetve később 80 mg/m²-re. 14 beteget kezeltek, a válaszadás aránya 69,2%-nak bizonyult. A cisplatin ajánlott dózisát 70 mg/m²-ben határozták meg. Szerzők szerint a docetaxel-cisplatin kombináció hatékonyan és megbízhatóan alkalmazható gyomorrákos betegeknél.

Matsubara J, Shimada Y. et al: A phase I study of bolus 5-fluorouracil and leucovorin combined with weekly paclitaxel (FLTAX) as first-line therapy for advanced gastric cancer. *Jpn J.Clin.Oncol*. 2008.Aug.;38(8);540-6.

Szerzők az IGF-1R (insulin-like growth factor type-1), az EGFR és HER2 expresszió szerepét vizsgálták gyomorrákos betegeknél. 86 beteg paraffinos blokkjából végezték el real-time RT-PCR technikával a receptorok messenger RNS-ének meghatározását. Egyváltozós statisztikai analízissel azt az eredményt kapták, hogy alacsonyabb mértékű IGF és EGFR expresszió szignifikánsan hosszabb túléléssel járt együtt (24,6 hó vs. 12,8 hó). A több változós analízissel úgy találták, hogy a magas EGFR expresszió és a rossz általános állapot szignifikáns prediktora volt a rövid túlélésnek. Az S-1 monoterápiában részesülő betegek között azok, akiknél az IGF és EGFR expresszió alacsony volt, jobb arányban reagáltak a kezelésre, de szignifikáns túlélési előny nem jelent meg.

Tsuji A, Sima Y. et al: Combination chemotherapy of S-1 and low-dose twice-weekly cisplatin for advanced and recurrent gastric cancer in an outpatient setting: a retrospective study. *Anticancer Res*. 2008.Mar-Apr; 28(2B):1433-8.

Japán szerzők korábban már igazolták a naponta kétszer adagolt, alkalmanként 6 mg/m² dózisú cisplatin kezelés hatásosságát lokálisan előrehaladott illetve áttétes gyomorrákos betegeknél. Jelen vizsgálatban napi 2 alkalommal adott kisdózisú cisplatin és folyamatos S-1 kombinációját vizsgálták. 32 beteget kezeltek, minden ciklus 4 kezelési hétből és 2 hét szünetből állt. Összesen 146 ciklus-kezelést végeztek, egy esetben komplett remissziót, 24 esetben parciális remissziót, 5 betegnél stabil állapotot értek el. Így a válaszadás nagyon magasnak, 78,1%-nak adódott, de az átlagos túlélés nem tért el a más kombinációkkal elért eredményektől. (12,0 hónap). Kiemelendő, hogy a válaszadási arány ugyanolyan mértékű volt a korábban már kezelt, vagy a kemoterápia naiv betegcsoportban. A grade 3/4 fokú mellékhatások aránya 15,6% volt.

Seo MD, Lee KW et al: Irinotecan combined with 5-fluorouracil and leucovorin as second-line chemotherapy for metastatic or relapsed gastric cancer. Jpn J Clin Oncol. 2008.Sep; 38(9);589-95.

Szerzők a vastagbél daganatok kezelésében már jól bevált FOLFIRI protokoll hatásosságát és toxicitását vizsgálták helyileg előrehaladott vagy áttétes gyomorrákos betegek másodvonalú kezelésében. Összesen 282 ciklus-kezelést végeztek 51 betegnél. 9 esetben volt részleges válaszadás, 15-nél stabil állapot alakult ki. Az átlagos progressziómentes túlélés és az átlagos túlélés (OS) 3,2 illetve 9,1 hónap volt. Mindezek alapján megállapítják, hogy a FOLFIRI kezelés ugyan alacsony toxicitási mutatókkal járt, de a túlélés sem volt jobb, mint ami más gyógyszer kombinációkkal elérhető.

Hwang J, Cho SH. et al: Phase II study of paclitaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. J Korean Med Sci. 2008.Aug; 23(4);586-91.

Szerzők a paclitaxel-cisplatin és 5-FU kombinációjának hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták előrehaladott gyomorrákos betegeknél. A kezelés 175 mg/m² paclitaxel és 75 mg/m² cisplatin egy órás intravénás infúziójából, valamint ezt követően 750 mg/m² 5-FU 24 órás folyamatos infúziójából állt. A kezelést 3 hetente ismételték. 45 beteget kezeltek ezzel a kombinációval, közülük 41 beteg volt kiértékelhető, az objektív válaszadási arány 51,2%-nak mutatkozott, 2 esetben komplett választ, 19 betegnél részleges választ értek el. Az átlagos progressziómentes túlélés 6,9 hónap, az átlagos túlélés 12,7 hónap volt. A betegek 54%-ánál fejlődött ki grade 3/4 neutropénia.

Crusius JB, Canzian F. et al: Cytokine gene polymorphisms and the risk of adenocarcinoma of the stomach in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC-EUR-GAST) Ann Oncol. 2008. Nov;19(11)_1894-902.

Annak ellenére, hogy a gyomorrák incidencia a legtöbb országban az utóbbi 10 évben folyamatosan csökken, továbbra is a második leggyakoribb daganatos halálok maradt világszerte. A nem-cardia lokalizációjú gyomorrákok szoros összefüggésbe hozhatók a HP fertőzéssel, valamint a dohányzás és bizonyos diétás faktorok ugyancsak fontos szerepet játszanak a carcinogenezisben. A cytokin receptor gének és a cytokinek polimorfizmusa döntő tényező a gyomor nyálkahártya gyulladásos folyamataiban, mely viszont fontos rizikótényezője a gyomorráknak. Az utóbbi években sokan vizsgálták az interleukin és a polimorfizmus gyomorrákkal való összefüggését, de az adatok ellentmondásosak voltak. Ebben a vizsgálatban 248 gyomorrákos betegnél és 770 fős kontroll csoportnál végeztek génpolimorfizmus vizsgálatot. A 20 leggyakoribb polimorfizmus az interleukin (*IL*)1A, *IL*1B, *IL*1RM, *IL*4, *IL*4R, *IL*6, *IL*8, *IL*10, *IL*12A, *IL*12B, a lymphotoxin-a és tumor nekrosis faktor (TNF) géneknél jelenik meg. Ugyancsak figyelték a HP antitestet is. Úgy találták, hogy az *IL*1RM 2R/2 genotípus és az *IL*1RM EX5-35C allél megnövekedett nem-cardia lokalizációjú gyomorrák rizikóval járt együtt a HP pozitív esetekben. Az *IL*8-251AA genotípus viszont alacsonyabb rizikót jelentett, különösen az intesztinalis típusú rákoknál.

Hejna M, Raderer M. et al: Phase II study of docetaxel in combination with oxaliplatin in patients with metastatic or locally advanced esophagogastric cancer previously untreated with chemotherapy for advanced disease: results of the Central European Cooperative Oncology Group Study ESGAS 1.2.001. Anticancer Drugs. 2008. Jun; 19 (5);535-9.

Mind a docetaxel, mind az oxaliplatin aktivitást mutat a gyomorrák ellen in vitro és in vivo egyaránt. Számos fázis II vizsgálat igazolta, hogy a docetaxel monoterápiára adott válasz aránya 17-24%. A docetaxelt oxaliplatinnal együttadva 37-56%-os válaszadással számolhatunk. Sajnos ez a kezelés egyben magas toxicitással is jár, főleg myelotoxicitást okoz. Szerzők a Central European Cooperative Oncology Group szervezésében ESGAS.1.2.001. elnevezéssel fázis II vizsgálatot végeztek előkezeletlen

előrehaladott gyomorrákban szenvedő betegeknél. A kezelés 3 hetente adott 80 mg/m² docetaxel és 100 mg/m² oxaliplatin, valamint profilaktikus humán granulocita kolóniasztimuláló faktor (5/mikrogramm/kg/nap) 5 napon keresztül és erythroprotein 10000 IU, háromszor hetente adásából állt. Az epo-t csak akkor indikálták, ha a hemoglobinszint 12mg/dl alá csökkent. 35 beteget vontak be a vizsgálatba, az átlagos válaszadási arány 34% volt, beleértve azt a két esetet is, amikor komplett választ sikerült elérni. 15 betegnél alakult ki stabil betegség. A válaszadás átlagos ideje 2.5 hónap, a progresszióig eltelt átlag idő 8.9 (4-42.5) hónap, az átlag túlélés 11.6 (2.5-51) hónap volt. Grade 3-4 neutropénia és anaemia 6-6 betegnél fordult elő.

Jeong J, Jeung HC.et al: Phase II study of combination chemotherapy of 5-fluorouracil low-dose leucovorin, and oxaliplatin (FLOX regimen) in pretreated advanced gastric cancer. Ann Oncol. 2008.Jun;19(6):1135-40.

Szerzők 52 már előkezelt betegnek adtak másod, harmad,- sőt negyedvonalú kezelést a FLOX protokoll szerint. A kezelés 75 mg/m² oxaliplatin az első napon, 1000mg/m² 5-FU és 20mg/m² leucovorin az 1-3. napon való adásából állt. A kezeléseket 3 hetente ismételték. Összesen 203 ciklus kemoterápiát adtak, az átlagos *overall survival* (OS) 6.6 hónap, a PFS 2.5 hónap volt. A válaszadási ráta kiábrándítóan mindössze 4%-nak adódott.

Luo HY, Xu RH.et al: A pilot study of oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-6) as first-line chemotherapy in advanced or recurrent gastric cancer. Chemotherapy 2008; 54 (3):228-35.

Szerzők a vastagbél-daganatok kezelésében széleskörűen használt FOLFOX6 protokoll hatékonyságát és toxicitását vizsgálták előkezeletlen, előrehaladott vagy kiújult gyomorrákos betegeknél. A kezelés állt 100 mg/m² oxaliplatin és 400mg/m² leucovorin 2 órás infúziójából, melyet 400 mg/m² bólus 5-FU és 2600-3000 mg/m² tartós (46 órás) folyamatos infúzióban adott 5-FU követett. A kezelést 14 naponként ismételték. 51 beteget vontak be a vizsgálatba, közülük 3 komplett remisszióba, 18 részleges remisszióba jutott. Így az átlagos válasz 41.2% volt. SD-t figyeltek meg 11 esetben és 14 betegnél progrediált a betegség a kezelés ellenére. A TTP (time to progression) 5.4 hónapnak, a medián OS (overall survival) 12.1 hónapnak bizonyult. 3-4 fokozatú hematológiai toxicitás kevesebb, mint 10%-ban, az oxaliplatinra jellemző neurotoxicitás 3. Fokozata mindössze 3 betegnél fordult elő.

Cunningham D, Staring N.et al: Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008.Jan 3; 358 (1):36-46.

Szerzők az orális capecitabin és az oxaliplatin szerepét, mint az infuzionális fluorouracil és cisplatin alternatíváit vizsgálták 1002, irrezekábilis, előkezeletlen, szövettanilag igazolt oesophagus, gastrooesophageális junctio és gyomor tumoros betegnél. A betegeket négyféle kezelésre randomizálták:

- 1. Epirubicin, cisplatin, fluorouracil (ECF)
- 2. Epirubicin, cisplatin, *capecitabin* (ECX)
- 3. Epirubicin, oxaliplatin, fluorouracil (EOF)
- 4. Epirubicin, oxaliplatin, *capecitabin* (EOX)

A vizsgálat elsődleges végpontja az átlagos túlélésben un. *noninferiorty* volt, tehát az akarták bizonyítani, hogy az orális capecitabint tartalmazó protokollal a kezelés legalább olyan hatékony, mint az infúzióban adott fluorouracillal. Az eredmények a következőképpen alakultak: az átlag túlélési idő az ECF, ECX, EOF, EOX csoportokban: 9.9, 9.9, 9.3, és 11.2 hónap, az egy éves túlélés 37.7%, 40.8%, 40.4%, és 46.8%. a progressziómentes túlélésben és a válaszadási arányban nem volt szignifikáns különbség a különböző kezelési csoportok között. A capecitabin és a vénás fluorouracil toxicitása is hasonló volt. A cisplatinhoz képest az oxaliplatin kevesebb grade 3-4 neutropeniát, renális toxicitást, alopeciát és thromboemboliát okozott, de a diarrhoea és a neurotoxicitás magasabb arányban fordult

elő. Tehát az oxaliplatin és a capecitabine ugyanolyan effektív kezelési alternatívát jelent, mint a standard kezelésnek számító cisplatin, fluorouracil.

Persiani R, Rauseri S. et al: 7-Year survival results of perioperative chemotherapy with epidoxorubicin, etoposide, and cisplatin (EEO) in locally advanced resectable gastric cancer: up-to-date analysis of a phase-II study. Ann Surg Oncol. 2008. Aug; 15(8):2146-52.

Az utóbbi évekig a gyomorrák műtétje előtt adott kemoterápia hasznosságát illetően nem volt egységes az álláspont, az adatok is ellentmondóak voltak. A MAGIC vizsgálat áttörést jelentett, mert igazolta, hogy az ECF regimen perioperatív alkalmazása 13%-kal növelte az 5 éves túlélést és 25%-os relatív mortalitás redukciónak eredményezett. Részben ezekre az adatokra is alapozva közlik a szerzők 7 éves eredményeiket az epidoxorubicin, etoposid, cisplatin (EEP) kombináció helyileg előrehaladott gyomorrák műtét előtti és utáni alkalmazásával. 1996. február és 2000. május között 24 beteget operáltak lokálisan kiterjedt gyomorrák miatt, total gastrectomiát és D2 lymphadenectomiát végezve. Mindegyik beteg kapott 3 ciklus kemoterápiát a műtét előtt, de csak 17 részesült posztoperatív kemoterápiában, mégpedig azok akiknél a preoperatív kezelésre objektív választ, vagy stabil állapotot észleltek. A betegek 83,3%-ánál tudtak R0 reszekciót végezni. Komplettszintű patológiai remissziót nem értek el, de 10 betegnél lehetett downstaging-et kimutatni. Az átlagos medián túlélés 40 hónap, a 7 éves túlélési arány 46% lett. A legfontosabb prognosztikai faktornak a tumor átmérője és az R0 reszekció bizonyult.

Koizumi W, Narahara H. et al: S-1 cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. Lancet Oncol. 2008. Mar; 9(3):215-21.

Az S-1 már jól ismert orális 5-FU prodrug, mely az 5-fluorouracilhoz hasonlóan használható, főleg Ázsiában terjedt el, Európában nem törzskönyvezték. Japán szerzők 375 beteget választottak be a vizsgálatba. A véletlen besorolású vizsgálatban a betegek két karra kerülhettek: az egyik ágon cisplatin és S-1 adása történt, a másik ágon *csak* S-1 tablettát adtak. Egyáltalán nem meglepő módon a progressziómentes túlélés szignifikánsan hosszabb volt azon betegek között akik cisplatin is kaptak. A kombinált karon egy esetben CR-t észleltek, a betegek 54%-ánál alakult ki parciális válasz. Az S-1 monoterápiában részesítettek közül a parciális válasz mindössze 31% volt. *(Szinte érthetetlen, hogy amikor a cisplatin tartalmú kombinációk évek óta standard bázisterápiának számítanak, hogy lehetett S-1 monoterápiát alkalmazni több mint száz betegnél....)*

Al-Batran SE, Hartmann JT. et al: Phase III trial metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. J Clin Oncol 2008. May 20;2(9):1436-42.

Az előrehaladott gyomorrák palliatív kemoterápiája során a platina tartalmú kombinációk tekinthetők az egyik standard terápiának. Szerzők a fluorouracil, leucovorin és oxaliplatin (FLO) tartalmú kombinációt hasonlították össze a fluorouracil, leucovorin és cisplatin (FLP) protokollal. A véletlen besorolású vizsgálatba előzetesen nem kezelt, előrehaladott gyomor tumoros betegeket vontak be. Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés volt. Az FLO kezelést kapók között szignifikánsan kevesebb volt az anémia, az émelygés és hányás, alopecia és a renális toxicitás, mint az FLP ágon. Kétségtelen ugyan, hogy a perifériás neuropátia aránya emelkedett: 63%-ban fordult elő a platina tartalmú kezelése során észlelt 22%-kal szemben. Összességében nem volt szignifikáns különbség az átlagos túlélésben, de a 65 évnél idősebbek között az FLO kezelés szignifikánsan magasabb válaszarással járt (41,3% vs. 16,7%). Ebben az alcsoportban ugyancsak szignifikánsan hosszabb volt a progresszióig eltelt idő és megnövekedett az általános túlélés is (13,9 vs 7,2 hónap). Szerzők összegzőképpen megállapítják, hogy az FLO kombináció kedvezőbb

toxicitási mutatók mellett a 65. év felettiéknél megnövelt hatékonyságot mutatott az FLP kezeléssel szemben.

Scott LC, Yao JC. et al: A phase II study of pegylated-camptothecin (pegamotecan) in the treatment of locally advanced and metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. *Cancer Chemoter Pharmacol.* 2009. Jan; 63(2):363-70.

Annak ellenére, hogy a kombinált kemoterápia viszonylag magas százalékban képes remissziót előidézni az előrehaladott gyomorrák kezelése során, a betegség prognózisa továbbra is igen rossz, az átlagos túlélés nem több mint 8-10 hónap. Tudjuk, hogy a topoizomeráz I inhibitorok (camptotecin, irinotecan, topotecan) hatásosak az előrehaladott gyomorrákban. Ezek a szerek antiproliferatív hatásukat a sejtciklus S fázisában fejtik ki és DNS törést okoznak. Az irinotecan monoterápia 14-23%-ban hatásos, ugyanakkor a topotecan csak minimális aktivitást mutat. A *pegylált camptotecin (pegamotecan)* egy szintetikus úton előállított konjugált polyetilén glycol makromolekula, mely a camptotecinhez kapcsolódik. Ez a molekulaszervezet magas fokú vízdékonyságot biztosít. A hidrolízis során a camptotecin közvetlenül a szövetekbe és a biológiai nedvekbe jut. A többi topoizomeráz bénítókhoz képest előnye, hogy hosszabb a fél-élet ideje és a nagy molekulásúly miatt passzív tumor általi akkumuláció is történik. Preklinikai vizsgálatok során a pegamotecan kifejezett aktivitást mutatott emberi (vastagbél, tüdő, emlő és hasnyálmirigy) tumor-sejtvonalak ellen. Ebben a vizsgálatban helyileg előrehaladott, inoperábilis vagy áttétes gyomordaganatos betegeknek nyílt, több centrumú kétlépcsős vizsgálat során 7000 mg/m² pegamotecant adtak egy órás infúzióban 21 naponként a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig. 35 beteget választottak be a vizsgálatba, közülük 5 esetben alakult ki részleges tumorválasz, melynek átlagos időtartama 11,9 hét, az átlagos túlélés 38,1 hét. Toxikus halál vagy febrilis neutropénia nem fordult elő, grade 3-4 haematológiai toxicitást 17%-ban észleltek. Összességében a pegamotecan effektívnek bizonyult és jól tolerálható volt. Előnyös tulajdonságai miatt szerzők a jövőben más szerekkel történő kombinációjának vizsgálatát javasolják.

Drognitz O, Henne K. et al: Long-term results after intraoperative radiation therapy for gastric cancer. *Int J Radial. Oncol Biol.Phys.* 2008. Mar 1; 70(3):715-21.

Az intraoperatív radioterápia (IORT) lehetőséget biztosít a tumorágy besugárzására a környező szövetek károsítása nélkül. Ezt a technikát először Claude Beck alkalmazta 1907-ben, de gyomor műtétek alatti használatát 1960-ban Abe és munkatársai vezették be. Az elektron sugarak homogén nagy energiájú sugárzást biztosítanak, melyet egy kollimátor rendszerrel könnyen lehet applikálni az előre definiált célvolumenre. Az elektron sugárzás dózisa maximuma néhány cm-rel a felszín alatt alakul ki, az elnyelt dózis gyorsan csökken a szöveti mélységgel arányosan. Az 1970-es évek elejétől kezdve főleg japán intézetekben használták ezt a technikát gyomorrák kezelésében. Szerzők a freiburgi egyetemen 1991 és 2001 között 81 beteget soroltak be ebbe a vizsgálatba. Közülük 20-at kizártak a későbbi analízisből, mert neoadjuváns kemoterápiát kaptak vagy a műtét után szövettanilag igazolódott, hogy a reszekció nem volt komplett. A maradék 61 beteg adatait retrospektíven összehasonlították másik olyan 61 betegével, akik nem kaptak IORT-t. A sugárkezelést a műtétbe telepített lineáris gyorsítóval végezték, hogy elkerüljék a beteg szállításával járó kellemetlenségeket. A besugárzási energia 6-21 MeV volt, az egyszeri alkalommal kiszolgáltatót dózis 15-25 Gy. A magas, 6 Gy/perc dózis intenzitás azt eredményezte, hogy a besugárzás összes időtartama mindössze 3-4 perc volt. A betegek átlag követési ideje 4,8 év, az átlag 5 éves túlélési ráta 58% volt az IORT csoportban és 59% az egyedüli műtétben részesítettek csoportjában. Az alsó csoport analízis sem igazolta az IORT előnyét a túlélésben, viszont a sebészeti komplikációk gyakoribbak voltak a sugárkezelték között. A lokoregionális kiújulás ráta a sugárkezelt csoportban 9,8%-nak bizonyult.

Kozak KR, Moody JS: The survival impact of the intergroup 0116 trial on patients with gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Oct 1; 72 (2):517-21.

A korábbi évekből már jól ismert Intergroup 0116 (INT 0116) számú klinikai vizsgálat túlélési előnyt igazolt a gyomorrák miatt operált betegek posztoperatív radio-kemoterápiája javára. Szerzők 1995 és 2004 között diagnosztizált gyomorrákos betegek adatait gyűjtötték ki a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) adatbázisból. Az értékelésbe ugyanúgy bekerültek az átlag populációból származó betegek, mint az INT 0116 számú vizsgálatban részt vettek. Az eseteket két csoportra bontották: 1995-1999-ig kezelték és a 2000-2004-ig kezelték. Összesen 22 982 beteg adatait elemezték. A két vizsgálati csoport minden szempontból kiegyensúlyozott volt. 1995-től 1999-ig 11.495, 2000 és 2004 között 11.487 beteg adatai kerültek elemzésre. Az irradiációban részesült betegek aránya az évek előrehaladtával emelkedett ugyan, de a nagyszámú minta miatt statisztikailag összehasonlítható volt. A sugárterápia használata szignifikánsan nőtt (6,5%-ról 13,3%-ra) az INT 0116 vizsgálat eredményeinek publikálását követően. Az utóbbi években a gyomorrákos betegek átlagos túlélése szignifikánsan megnövekedett (az amerikai adatbázis szerint). Hasonló javulást lehetett megfigyelni azoknál a betegcsoportban, akik potenciálisan alkalmasak voltak az INT 0116 vizsgálatba. Mind az egy-, mind a több változós analízis azt bizonyította, hogy a sugárkezelés szignifikáns túlélési javulást eredményezett. Mindez azt is jelenti, hogy a klinikai vizsgálat "üzenete" sikeresen átkerült az orvostársadalom tudatába.

Kang HJ, Chang HM. et al: A phase II study of paclitaxel and capecitabine as a first-line combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Br.J Cancer.* 2008.Jan 29; 98(2):316-22.

A paclitaxel és capecitabine hatásmechanizmusa és toxicitási profilja különbözik ugyan, de mindkettő aktivitást mutat a gyomorrákkal szemben monoterápia alkalmazása során. A két szer közötti szinergista interakció elméletileg fokozza az antitumor aktivitást. Szerzők szövettanilag igazolt áttétes vagy irrezekábilis gyomor tumoros betegeket kezelték ezzel a kombinációval. 2002 és 2004 között 45 beteg került bevételezésre, akik átlagosan 6 ciklus kezelést kaptak. 43 betegnél tudták kiértékelni a toxicitási és válaszadási adatokat. 2 betegnél komplett választ, 20-nál parciális választ észleltek. Az átlagos válaszadási arány 48,9%-nak bizonyult. Az átlag progresszióig eltelt idő 5,6 hónap, az átlagos általános túlélés 11,3 hónap volt. A betegek csaknem felénél alakult ki grade 3-4 fokozatú neutropénia.

Kim JG, Sohn SK. et al: Chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: Daegu Gyeongbuk Oncology Group. *Br J Cancer.* 2008.Feb 12;98(3):642-6.

A docetaxel, ciszplatin, és 5-fluorouracil tartalmú kombináció hatásosságát fázis III vizsgálatban már igazolták (Van Cutsem et al, 2006.) Jelen vizsgálatban szerzők 3 hetenként 65 mg/m² docetaxelt és 120 mg/m² oxaliplatint adtak mérhető tumorról rendelkező gyomorrákos betegeknél. 42 beteget kezelték, 39 volt kiértékelhető, 1 teljes és 18 részleges remissziót találtak. Az átlagos válaszadás 45,2% volt. A viszonylag magas válaszarány ellenére az átlagos túlélés mindössze 9,9 hónap volt.

Park SR, Kim KH. et al: Phase I-II study of S-1 combined with weekly docetaxel in patients with metastatic gastric carcinoma. *Br J. Cancer.* 2008.Apr 22;98(9):1305-11.

Koreai szerzők az Ázsiában igen közkedvelt S-1 nevű 5-FU prodrug és a heti kisdózisú docetaxel kombinációját vizsgálták a maximum tolerálható dózis meghatározása céljából. Az S-1 tablettát a beteg 14 napon keresztül kapta, a docetaxelt az 1. és 8. napon adták, majd a kezelést a 3. héten ismételték. Az átlag válaszadás 66,7% volt, a progresszióig eltelt idő és az átlagos túlélés 6,5 hónap illetve 13,7 hónap. A nem-hematológiai mellékhatások enyhék voltak, leggyakrabban neutropénia fordult elő (grade 3-4: 29,4%).

Koizumi W, Okayasu I. et al: Prediction of the effect of capecitabine in gastric cancer by immunohistochemical staining of thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase. *Anticancer Drugs*. 2008. Sep;19(9);819-24.

A capecitabine egy orálisan adható fluorupirimidin-karbamát, amely a tumorszövetben metabolizálódik 5-fluorouracillá. A szer gyorsan és kiterjedten abszorbeálódik a bélfalon keresztül, majd alakul 5-FU-vá. A metabolizációhoz timidin foszforiláz (TP) szükséges, mely a tumorszövetben nagyobb koncentrációban van jelen, mint az egészséges szövetekben. A klinikai vizsgálatokból már tudjuk, hogy a capecitabine sikerrel képes helyettesíteni az intravénás FU/FA kezelést előrehaladott CRC-ben szenvedő betegeknél. Ugyancsak hasonló antitumor aktivitást mutat gyomorrák esetében is, akár mint monoterápia, akár cisplatinnal illetve doxetaxellal kombinálva. Részletes tanulmányok ismertek már a TS és a dihidropirimidin dehidrogenáz. (DPD) prediktív szerepének tisztázására. Xenograft modellekben a capecitabine hatásossága korrelációt mutat a TP és DPD aktivitással. Szerzők ebben a vizsgálatban a TP és DPD fehérjék szerepét vizsgálták egy újonnan kifejlesztett immunhisztokémiai festési technikával, mely az anti-TP és anti-DPD monoklonális antitesteket mutatja ki. Előrehaladott vagy kiújult gyomorrákos betegek capecitabine kezelése során az átlagos válaszadás 32%-nak bizonyult. A TP pozitív betegeknél azonban 76%, a DPD pozitív esetekben 52% volt a response rate. Ez szignifikáns különbséget jelentett, tehát a TP- és DPD-expressziós profil hasznos lehet a capecitabine kezelésre adott válasz előjelzésében.

Navarro Silvera SA, Mayne ST. et al: Food group intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Int J Cancer*. 2008.Aug;15:123(4):852-60.

Az Egyesült Államokban és más fejlett országokban a nyelőcső és cardia adenocarcinomák előfordulási gyakorisága drámai módon emelkedik. Ugyanakkor a gyomor egyéb anatómiai régióiból kiinduló adenocarcinomák száma csökkenő tendenciát mutat. Számos populáció- bázisú, vagy eset-kontrollos tanulmány foglalkozott már ezzel a jelenséggel. Az eredmények azt mutatják, hogy a reflux betegség, az elhízás és a dohányzás fontos etiológiai faktorok. Jelen közlemény is egy eset-kontrollos tanulmányról számol be, mely az Egyesült Államok három különböző földrajzi területéről származó tumorregiszter adataira támaszkodik. A statisztikai analízis alapján megállapították, hogy a kontroll csoporthoz képest a nyelőcső mirigyhám rákban szenvedő betegek kevesebb zöldséget és gyümölcsöt, valamint teljes kiőrlésű gabonát, de több *baromfihúst*, finomított gabonát és magas zsírtartalmú tejterméket fogyasztottak. A cardia adenocarcinoma kialakulásában a napi többszöri húsevés, finomliszt és magas zsírtartalmú termékek fogyasztása játszik szerepet. A laphámsejtes nyelőcsőrák esetén ugyancsak sikerült statisztikailag igazolni a zöldségfogyasztás szerepét. Ez a nyelőcső mirigyrák esetén csökkentette a rizikót, a fokozott húsfogyasztás (főleg baromfi) pedig növelte. Ugyancsak megfigyelhető a túlzott húsfogyasztás rizikónövelő hatása a cardia és a non-cardia adenocarcinomák esetében is. Ebben az esetben a legszorosabb összefüggést a vörös húsok fogyasztása esetén igazolták. A fogyasztott gabonafélék minősége szoros összefüggést mutatott a cardia adenocarcinoma és a non-cardia adenocarcinoma kialakulásával. A magas zsírtartalmú tejtermékek fogyasztása mind a nyelőcső, mind a gyomor mirigyhámrák esetén fokozta a rizikót.

Feng GS, MA JL. et al: Celecoxib-related gastroduodenal ulcer and cardiovascular events in a randomized trial for gastric cancer prevention. *World J Gastroenterol*. 2008: Jul 28;14(28); 4535-9.

A COX-2 enzim-bénító családba tartozó celecoxib-ot 1998-ban engedélyezte az FDA osteoarthritis és rheumatoid arthritis kezelésére. Jól ismert a COX-2 bénítóknak azon hatása, hogy gátolják az angiogenezist és mivel pro-apoptotikus hatásuk is van, gátolják a tumor növekedést. Az eddigi preventív vizsgálatok nem voltak sikeresek a tartós szedés alatt jelentkező súlyos mellékhatások

miatt. Szerzők prevenciós vizsgálatot terveztek, 2004 és 2006 között 1024 súlyos atrophias gastritisben, intestinális metaplasziában vagy dysplasiában szenvedő kínai betegnek adtak napi 2x200 mg celecoxib-ot, vagy placebót folyamatosan. A celecoxib-ot szedő és kiértékelhető összesen 463 betegből 19 esetben észleltek gastro-duodenális ulcust, a placebót kapók között 17 ilyen eset fordult elő. A cardiovascularis események előfordulási gyakorisága sem mutatott szignifikáns különbséget.

Irodalom:

1. *Al-Batran SE, Hartmann JT.et al:* Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or oesophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol.* 2008. Nov;19(11):1982-7.
2. *Al-Batran SE, Hartmann JT.et al:* Phase III trial metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008. May 20;29(9):1436-42.
3. *Bonassi S, Norppa H.et al:* Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries. *Carcinogenesis.* 2008. jun; 29(6): 1178-83.
4. *Cangiano J, Centeno BA.et al:* Signal transduction proteins in tumors from Puerto Rican and Caucasian gastric adenocarcinoma patients expression differences with potential for specific targeted therapies. *Dig Dis Sci.*2008.Aug;53(8):2090-100.
5. *Cho H, Tsuburaya A.et al:* A randomized phase II trial of preoperative exercise to reduce operative risk in gastric cancer patients with metabolic syndrome: adjuvant exercise for general elective surgery (AEGES) study group. *Jpn J Clin Oncol.* 2008. Jan; 38(1):71-3.
6. *Cho H, Tsuburaya A.et al:* A randomized phase II trial of preoperative exercise to reduce operative risk in gastric cancer patients with metabolic syndrome: adjuvant exercise for general elective surgery (AEGES) study group. *Jpn J Clin Oncol.* 2008. Jan;38(1):71-3.
7. *Cisco RM, Norton JA:* Hereditary diffuse gastric cancer: surgery, surveillance and unanswered questions. *Future Oncol.* 2008. Aug. 4(4),553-9.
8. *Crusius JB, Canzian F.et al:* Cytokine gene polymorphisms and the risk of adenocarcinoma of the stomach in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC-EURGAST) *Ann Oncol.* 2008. Nov;19(11)_1894-902.
9. *Cunningham D, Staring N.et al:* Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008.Jan 3;358(1):36-46.
10. *Dank M, Zaluski J.et al:* Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or exophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008.Aug; 19(8):1450-7.
11. *Di Costanzo F,Gasperioni S.et al:* Adjuvant chemotherapy in completely resected gastric cancer a randomized phased III trial conducted by GOIRC. *J.Natl Cancer Inst.* 2008 Mar 19; 100(6):388-98.
12. *Drognitz O, Henne K.et al:* Long-term results after intraoperative radiation therapy for gastric cancer. *Int J Radial.Oncol Biol.Phys.* 2008. Mar 1;70(3):715-21.
13. *Fan YJ, Song X.et al:* Esophageal and gastric cardia cancers on 4238 Chinese patients reading in municipal and rural regions: a histopathological comparison during 24-year period.. *World J Surg.* 2008.Sep;32(9):1980-8.
14. *Farran L, Liop J.et al:* Efficacy of enteral decontamination in the prevention of anastomotic dehiscence and pulmonary infection in esophagogastric surgery. *Dis Esophagus.*2008;21(2);159-64.
15. *Feng GS, MA JL.et al:* Celecoxib-related gastroduodenal ulcer and cardiovascular events in a randomized

- trial for gastric cancer prevention. *World J Gastroenterol.* 2008;Jul 28;14(28):4535-9.
16. *Feng Y, Zhang J.et al:* Inflammatory cytokine gene polymorphisms in gastric cancer cases and controls family members from Chinese areas at high cancer prevalence. *Cancer Lett.*2008.Nov 8;270(2):250-9.
 17. *Galateros G, Simatos G, et al:* Stromal tumors of the stomach,: a clinicopathological study of 15 cases and review of the literature. *Tumori.* 2008. Jul-Aug;94(4);459-63.
 18. *Hamaguchi T, Shirao K.et al:* A phase II study of sequential methothrexate and 5-fluorouracil chemotherapy in previously treated gastric cancer a report from the Gastrointestinal Oncology Group. JCOG 9207 trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2008.Jun;38(6):432-7.
 19. *Hamaguchi T, Sirao K.et al:* A phase I study of sequential methothrexate and 5-fluorouracil chemotherapy in previously treated gastric cancer a report from the Gastrintestinal Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group; JCOG 9207 trial. *Jpn J.Clin Oncol.* 2008.Jun;38(6):432-7.
 20. *Hejna M, Raderer M.et al:* Phase II study of docetaxel in combination with oxaliplatin in patients with metastatic or locally advanced esophagogastric cancer previously untreated with chemotherapy for advanced disease: results of the Central European Cooperative Oncology Group Study ESGAS 1.2.001. *Anticancer Drugs.* 2008.Jun;19(5):535-9.
 21. *Huguet KL, Rush RM Jr. et al:* Laparoscopic gastric gastrointestinal stromal tumor resection: the Mayo Clinic experience. *Arch Surg.*2008.Jun;143(6):587-90.discussion 691.
 22. *Hwang J, Cho SH. et al:* Phase II study of paclitaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *J Korean Med Sci.*2008.Aug;23(4);586-91.
 23. *Hwang J, Cho SH.et al:* Phase II study of paclitaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *J Korean Med Sci.* 2008.Aug;23(4):586-91.
 24. *Hwang WS, Chao TY.et al:* Phase II study of oxaliplatin in combination with continuous infusion of 5-fluorouracil/leucovorin as first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs.* 2008.Mar;19(3):283-8.
 25. *Jatoi A, Daknil SR.et al:* Bortezomib, paclitaxel and carboplatin as a first-line regimen for patients with metastatic esophageal, gastric and gastroesophageal cancer phase II results from the North Central Cancer Treatment Group (N0448) *J Thorac Oncol* 2008.May;3(5):516-20.
 26. *Jeong J, Jeung HC.et al:* Phase II study of combination chemotherapy of 5-fluorouracil low-dose leucovorin, and oxaliplatin (FLOX regimen) in pretreated advanced gastric cancer. *Ann Oncol.* 2008.Jun;19(6):1135-40.
 27. *Kang HJ, Chang HM. et al:* A phase II study of paclitaxel and capecitabine as a first-line combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Br.J Cancer.* 2008.Jan 29;98(2):316-22.
 28. *Karin-Kos HE, de Vries E.et al:* Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer.* 2008.Jul;44(10):1345-89.
 29. *Keam B, Im SA.et al:* Modified FOLFOX-6 chemotherapy in advanced gastric cancer. Results of phase II study and comprehensive analysis of polymorphisms as a predictive and prognostic marker. *BMC Cancer.*2008.May27;8:148.
 30. *Kim JG, Sohn SK.et al:* Chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: Daegu Gyeongbuk Oncology Group. *Br J Cancer.* 2008.Feb 12;98(3):642-6.
 31. *Kim MC, Kim W.et al:* Risk factors associated with complication following laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer: a large-scale Korean multicenter study. *Ann Surg.Oncol.* 2008 Oct;15(10):2692-700.
 32. *Kim N, Park RY.et al:* Helicobacter pylori infection and development of gastric cancer in Korea long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2008.May-Jun;42(5):448-54.

33. *Kim YH, Seo HY.et al:* Phase I dose escalation study of docetaxel with a fixed dose of S-1 in combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009.jan;63(2):253-60.
34. *Koizumi W, Okayasu I. et al:* Prediction of the effect of capecitabine in gastric cancer by immunohistochemical staining of thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase. *Anticancer Drugs.*2008.Sep;19(9);819-24.
35. *Koizumi W, Narahara H.et al:* S-1 cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol.* 2008.Mar;9(3):215-21.
36. *Kozak KR, Moody JS.:* The survival impact of the intergroup 0116 trial on patients with gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2008 Oct 1;72(2):517-21.
37. *Leung WK, Wu MS. Et al:* Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol* 2008.Mar;9(3):279-87.
38. *Liu C, Sun Q. et al:* Multicenter phase II study of capecitabine plus oxaliplatin as a first-line therapy in Chinese patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs.* 2008.Sep;19(8);825-31.
39. *Luo HY, Xu RH.et al:* A pilot study of oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-6) as first-line chemotherapy in advanced or recurrent gastric cancer. *Chemotherapy* 2008;54(3):228-35.
40. *Matsubara J, Shimada Y.et al:* A phase I.study of bolus 5-fluorouracil and leucovorin combined with weekly paclitaxel (FLTAX) as first-line therapy for advanced gastric cancer. *Jpn J.Clin.Oncol.* 2008.Aug.;38(8);540-6.
41. *Matsubara J, Yamada Y.et al:* Clinical significance of insulin-like growth factor type 1 receptor and epidermal growth factor receptor in patients with advanced gastric cancer.*Oncology.*2008;74(1-2):76-83.
42. *Nakayama N, Koizumi W.et al:* A multicenter, phase, I dose-escalating study of docetaxel, cisplatin and S-1 for advanced gastric cancer (KDOG0601). *Oncology.* 2008;75(1-2)1-7.
43. *Narahara H, FuhitaniK.et al:* Phase II study of a combination of S-1 and paclitaxel in patients with unresectable or metastatic gastric cancer. *Oncology.*2008;74(1-2):37-41.
44. *Navarro Silvera SA, Mayne ST.et al:* Food group intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Int J Cancer.*2008.Aug;15:123(4):852-60.
45. *Park SH, Kim YS.et al:* Mitomycin C plus S-1 as second-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a non-comparative phase II study. *Anticancer Drugs.* 2008 Mar;19(3):303-7.
46. *Park SR, Kim KH. et al:* Phase I-II study of S-1 combined with weekly docetaxel in patients with metastatic gastric carcinoma. *Br J.Cancer* 2008.Apr 22;98(9):1305-11.
47. *Park SR, Lee JS.et al:* Endoscopic ultrasound and computed tomography in restaging and predicting prognosis after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Cancer.*2008.Jun;112(11):2368-76.
48. *Persiani R, Rausei S.et al:* 7-Year survival results of perioperative chemotherapy with epidoxorubicin, etoposide, and cisplatin (EEO) in locally advanced resectable gastric cancer: up-to-date analysis of a phase-II study. *Ann Surg Oncol.* 2008.Aug;15(8):2146-52.
49. *Sasako M., Sano T. et al:* D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N.Engl.J.Med.*2008.Jul31;359(5);453-62.
50. *Scott LC, Yao JC.et al:* A phase II study of pegylated-camptothecin (pegamotecan) in the treatment of locally advanced and metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. *Cancer Chemoter Pharmacol.* 2009. Jan:63(2):363-70.
51. *Seo MD, Lee KW et al:* Irinotecan combined with 5-fluorouracil and leucovorin as second-line chemotherapy for metastatic or relapsed gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2008.Sep;38(9);589-95.

52. *Shin SJ, Jeung HC.et al:* Mobilized CD34+ cells as a biomarker candidate for the efficacy of combined maximal tolerance dose and continuous infusional chemotherapy and G-CSF surge in gastric cancer. *Cancer Lett.* 2008.Nov 8;270(2):269-76.
53. *Sitas F, Parkin DM.et al:* Part II. Cancer in indigenous Africans-causes and control. *Lancet Oncol.* 2008.Aug;9(8);786-95.
54. *Song KY, Hyung WJ.et al:* Is gastrectomy mandatory for all residual or recurrent gastric cancer following endoscopic resection? A large-scale Korean multi-center study. *J.Surg.Oncol.* 2008.Jul 1;98(1):6-10.
55. *Sym SJ, Chang HM.et al:* A phase II study of irinotecan and docetaxel combination chemotherapy for patients with previously treated metastatic or recurrent advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008.Dec;63(1):1-8.
56. *Tsuji A, Sima Y.et al:* Combination chemotherapy of S-1 and low-dose twice-weekly cisplatin for advanced and recurrent gastric cancer in an outpatient setting: a retrospective study. *Anticancer Res.* 2008.Mar-Apr;28(2B):1433-8.
57. *Wang B, Zhang W.et al:* Phase I dose-escalating study of 24-h continuous infusion of 5-fluorouracil in combination with weekly docetaxel and cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008.Nov;62(6):1076-83.
58. *Yanaoka K, Oka M.et al:* Cancer high-risk subjects identified by serum pepsinogen tests: outcomes after 10-year follow-up in asymptomatic middle-aged males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008.Apr; 17(4):838-45.
59. *Zhu X, Leaw J.et al:* Phase II clinical trial of advanced and metastatic gastric cancer based on continuous infusion of 5-fluorouracil combined with epirubicin and oxaliplatin. *J Cancer-Res Clin Oncol.* 2008.Sep;134(9):929-36.