

RAKOVINA ŽALÚDKA

Tomáš Šálek

Interná klinika NOÚ, Bratislava

Rakovina žalúdka je stále veľkým medicínskym problémom a vedúcou príčinou úmrtí napriek celosvetovému poklesu v jej incidencii. Výsledky terapie sa zlepšili v Japonsku, Kórei a niektorých západných centrách najmä vďaka skorej detekcii ochorenia. Chirurgia dosahuje výborné výsledky dlhodobého prežívania najmä u skorého karcinómu žalúdka (EGC). Na západe má ale viac než 80 % pacientov v čase stanovenia diagnózy pokročilé ochorenie so zlou prognózou. Cieľom chirurgie je kompletne odstránenie nádoru (UICC-R0 resekcia), čo je jediná dokázaná efektívna terapeutická modalita a najdôležitejší prognostický faktor. Prognóza po chirurgickom zákroku je zlá. Neoadjuvantná chemoterapia je novou možnosťou pri lokálne pokročilom karcinóme žalúdka. Adjuvantná chemoradiácia sa ukazuje prínosnou u pacientov so suboptimálnou resekciou. Benefit adjuvantnej chemoterapie je veľmi malý. Neliečená rakovina žalúdka má medián prežívania iba 3 – 4 mesiace, tento sa dá zvýšiť kombinovanou chemoterapiou na 8 – 10 mesiacov so zlepšením kvality života. V súčasnosti neexistuje žiaden štandardný chemoterapeutický režim, ale režimy používajúce cisplatínu a 5-fluorouracil, ako epirubicín/cisplatína/fluorouracil (ECF) alebo docetaxel/cisplatína/fluorouracil (DCF) patria medzi najaktívnejšie. Novšie chemoterapeutiká ako irinotekan, oxaliplatin a taxány sa javia ako sľubné a sú skúšané spolu s biopreparátmi v klinických štúdiách.

Kľúčové slová: rakovina žalúdka, epidemiológia, patogenéza, diagnostika, chirurgická terapia, rádioterapia, chemoterapia.

Kľúčové slová MeSH: nádory žalúdka – epidemiológia, diagnostika, terapia; nádory žalúdka – klasifikácia, farmakoterapia, chirurgia.

GASTRIC CANCER

Gastric cancer is still a major health problem and a leading cause of cancer mortality despite a worldwide decline in incidence. Primarily due to early detection of the disease, the results of treatment for gastric cancer have improved in Japan, Korea and several specialized Western centres. Surgery offers excellent long-term survival results for early gastric cancer (EGC). In the Western world, however more than 80 % of patients at diagnosis have an advanced gastric cancer with a poor prognosis. The aim of surgery is the complete removal of the tumour (UICC R0-resection), which is known to be the only proven, effective treatment modality and the most important treatment-related prognostic factor. The prognosis after surgical treatment of gastric cancer remains poor. Neoadjuvant chemotherapy is a rising option in locally advanced gastric cancer. Adjuvant chemoradiation has been shown to be beneficial in gastric cancer patients who have undergone suboptimal surgical resection. The benefits of adjuvant chemotherapy alone seem to be very small. Untreated metastatic gastric cancer is associated with a median survival of only 3 – 4 months, but this can be increased to 8 – 10 months, associated with improved quality of life, with combination chemotherapy. Currently, no standard combination chemotherapy regimen exists, although regimens utilizing both cisplatin and 5-fluorouracil, such as epirubicin/cisplatin/fluorouracil (ECF) or docetaxel/cisplatin/fluorouracil (DCF) are amongst the most active. Newer chemotherapeutic agents, including irinotecan, oxaliplatin and taxanes, show promising activity, and are currently being tested with biologics in clinical trials.

Key words: gastric cancer, epidemiology, pathogenesis, diagnostic, surgery, radiotherapy, chemotherapy.

Key words MeSH: stomach neoplasms – epidemiology, diagnosis, therapy; stomach neoplasms – classification, drug therapy, surgery.

Onkológia (Bratisl.), 2007, roč. 2 (2): 68–72

Úvod

V priebehu posledného polstoročia došlo vo vyspelých a neskôr aj v rozvojových krajinách k výraznému, v onkológii doteraz nepozorovanému, poklesu výskytu zhubných nádorov žalúdka, a to najmä u žien. V určitých krajinách sa zaznamenal v období posledných 70 – 80 rokov pokles výskytu tohto ochorenia až na menej ako 10 % pôvodných počtov. Podľa analýz predstavovali nádory žalúdka počtom približne 670 000 prípadov novoizistených ochorení ročne do roku 1980 najčastejšie onkologické ochorenie spolu u mužov i žien. Geografická distribúcia rakoviny žalúdka výrazne varíruje. V roku 2000 sa približne dve tretiny prípadov vyskytovali v rozvojových krajinách, najmä v Latinskej Amerike a Východnej Ázii. Prvé miesto a najvyššie riziko vzniku týchto nádorov si však zachováva Japonsko, ktoré určite nepatrí medzi rozvojové krajiny.

Čo sa týka pohlavia, u mužov je incidencia tohto ochorenia dvojnásobne vyššia ako u žien a to

v krajinách s nízkym i vysokým výskytom (graf 1). Pomerne vysokú incidenciu zaznamenávame vo východnej Európe. Slovensko sa hodnotami incidence a mortality zaraďuje medzi stredo- a západoeurópske štáty. Zhubné nádory žalúdka sa vyskytujú najmä v populácii starších ľudí. Hodnoty incidence podľa veku javia rýchly rast približne od štvrtej dekády života s vrcholom a stabilizáciou v najvyšších vekových skupinách.

Intestinálny typ karcinómu žalúdka dominuje v rizikových geografických oblastiach (Japonsko, Kórea, Chile...), pričom je dependentný od identifikovaných prekancerózných stavov (napr. atrofická gastritída s inkompletnou intestinálnou metapláziou a dyspláziou), je častejšie lokalizovaný v distálnych partiách žalúdka s výskytom v pokročilejšom veku.

Difúzny typ adenokarcinómu žalúdka má pomerne konštantnú incidenciu v rôznych krajinách s približne rovnakým výskytom u mužov a žien. Vzniká bez jednoznačne známych prekursorov s lo-

kalizáciou v celom žalúdku a s výskytom prevažne v nižšom veku.

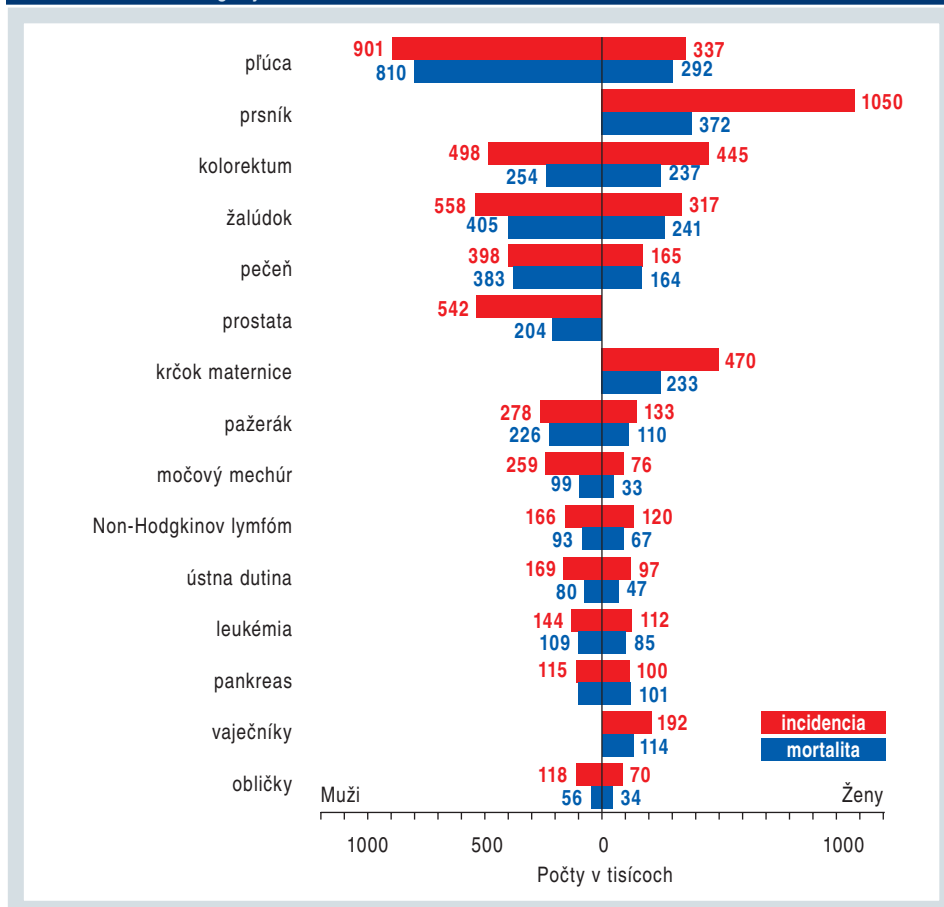
Rozšírené používanie chladničiek v USA a ich neskôršie zavedenie v Japonsku koreluje s rozdielnym poklesom nádorov žalúdka v oboch krajinách. Významnú a rozhodujúcu úlohu zloženia stravy určoval aj dramatický pokles počtu adenokarcinómov žalúdka u imigrantov z Japonska, z krajiny s vysokým výskytom, do USA. U Japoncov, ktorí sa narodili v USA sa ich výskyt už prispôsobuje nízkej incidencii tohto ochorenia u obyvateľov USA.

Patogenéza rakoviny žalúdka

Patogenéza rakoviny žalúdka je multifaktoriálna, dôležitú úlohu hrajú environmentálne a genetické faktory.

Z environmentálnych faktorov sa udáva na prvom mieste životospráva a spôsob stravovania (zvýšený príjem solí a nitrózo-zlúčenín). Ochranné faktory sú: ovocie, zelenina, kyselina askorbová,

Graf 1. Incidencia onkologických ochorení vo svete.



alfa-tokoferol, selén, betakarotén, strava bohatá na vlákničky, pričom ochrannou bariérou je aj žalúdočná kyselina. Významným faktorom poklesu intestinálneho typu karcinómu žalúdka je používanie konzervácie potravín zmrazovaním (ktoré postupne vytlača konzerváciu údením a solením), čím sa výrazne redukuje možnosť ich kontaminácie baktériami a hubami.

Baktéria *H. pylori* je v súčasnosti považovaná za dôležitý etiologický faktor v karcinogéze tak u adenokarcinómu žalúdka, ako i u non-Hodgkinových lymfómov žalúdka. Infekcia *H. pylori* s následnou inflamáciou a tkanivovou regeneráciou smeruje k „intestinálnemu fenotypu“, ktorý je považovaný za prekancerózu vedúcu k intestinálnemu typu karcinómu žalúdka. Z množstva popisovaných mechanizmov karcinogézy infekcie *H. pylori* sú dôležité jej mutácia tumor supresorového génu p-53-Rb a reaktivácia telomerázy, ako aj zvýšená expresia ornitín dekarboxylázy, gastrínu a cyklooxygenázy – 2. Dôležitým faktorom je aj stupeň a distribúcia zápalu spôsobeného infekciou *H. pylori*. Hoci vzťah medzi *H. pylori* a karcinómom žalúdka je pomerne jasný, zatiaľ sa nepodarilo jednoznačne identifikovať ostatné kofaktory. Jedinou dobre zdokumentovanou genetickou predispozíciou vedúcou ku vzniku žalúdočného karcinómu je HNPCC (*Hereditary Non*

Polyposis Colorectal Cancer) spôsobený poškodením reparačných génov. Z environmentálnych faktorov sú riziková pacienti s vyšším príjmom solí, N-nitroso-zlúčenín (nitritov a nitrátov hlavne v údennej strave), nízkou konzumáciou ovocia a zeleniny, pracovníci s azbestom a žiarením a veľmi pravdepodobne aj fajčiari.

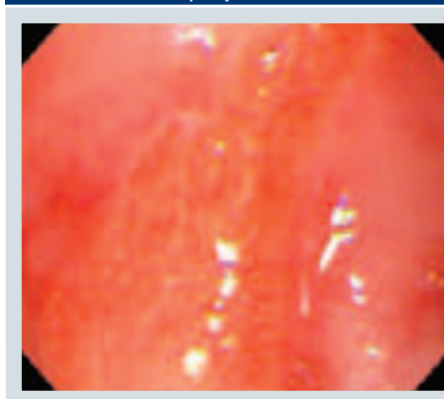
Diagnostika rakoviny žalúdka

Výrazný rozdiel pozorujeme v prognóze pacienta v závislosti od štádia, v ktorom je ochorenie diagnostikované. Pri pokročilom karcinóme pozorujeme päťročné prežítie len v 20 % prípadov, u včasného karcinómu sa päťročné prežítie zlepšiť až na 95 % pacientov. Tieto dôvody nás vedú k snahe o včasnú diagnózu. Neustále sa hľadá vhodný test na aktívne vyhľadávanie ochorenia, ktorý by bol lacný, dobre dostupný a nezaťažoval by pacienta.

Testy typu CEA, CA 72-4, sialy 1, Lewis A, sialy 1 Tn, NCC-ST-A39 sú vo včasných štádiách ochorenia negatívne, a preto sa používajú v následnom sledovaní efektivity liečby. Pri včasnej karcinogéze pozorujeme zvýšenú aktivitu telomerázy, génovú instabilitu, mutáciu p 53.

V súčasnosti bohužiaľ nemáme žiaden marker, ktorý by spoľahlivo a s nízkymi nákladmi odhalil karcinóm vo včasných štádiách. Diagnostika sa opiera o klinické prejavy, ktoré pripomínajú vredovú choro-

Obrázok 1. Gastroskopickej obraz sliznice žalúdka.



Obrázok 2. NBI obraz sliznice žalúdka.



bu duodena. Ochorenie sa najčastejšie prejaví až príznakmi, akými sú chudnutie, slabosť, subfebrília, bolesti epigastria a krvácanie z tráviacej rúry. Vtedy však ide už o pokročilé štádium.

Prvým vyšetrením v diagnostike je **gastroskopia** (obrázok 1). Tá umožní biopsiu, následne histologické vyšetrenie, ktoré určí presný typ nádoru. Časť neoplázií v žalúdku sa prejaví v podobe rezistentných vredov, preto sa odporúča u každého vredu žalúdka, ktorý sa nezahojí do 8 týždňov od začiatku antiulkusovej liečby alebo je na atypickom mieste, alebo opakovane recidivuje, realizácia gastroskopie. V poslednej dobe sa objavila virtuálna CT gastrografia, zoom endoskopia, čo je nová metóda užitočná najmä v diferenciálnej diagnostike medzi skorým karcinómom žalúdka a gastritídou. **NBI (narrow-band imaging)** je nový progresívny endoskopický systém, ktorý vizualizuje najmä mikroskopické cievy a je schopný identifikovať veľmi skoré lézie žalúdočnej sliznice (obrázok 2).

Najpoužívanější klasifikáciou je **TMN klasifikácia**, ktorá spolu s histologickým vyšetrením podáva najviac informácií pri rozhodovaní procese o stratégii terapie.

1. T parameter hodnotí hĺbku prieniku tumoru

Pre T klasifikáciu vo včasných štádiách sa považuje za najlepšiu endoskopickú ultrasonografia. U pokročilých tumorov, to jest T 3 – 4, je vhodnejšia počítačová tomografia (CT vyšetrenie v oblasti T klasifikácie presnosť 88 – 95 %).

2. N parameter hodnotí postihnutie lymfatických uzlín

EUS je opäť najvýhodnejšie vo včasných štádiách, kde dosahuje presnosť pri N0 až 90 %. Pri podozrení na metastázu vzdialenejších uzlín používame CT a PET.

3. M parameter hodnotí prítomnosť vzdialených metastáz

Štandardnou metódou v diagnostike metastáz je počítačová tomografia. Pre lézie väčšie ako 1cm má citlivosť až 96 %. Menšie ložiská však často nebývajú identifikované a k najproblematickejšiemu patrí peritoneálny rozsev, ktorý je pomocou CT rozpoznateľný len v 20 %. PET dosahuje väčšiu presnosť ako CT vyšetrenie, avšak ani PET – rovnako ako CT – sa nehodí na posudzovanie peritoneálneho rozsevu. MRI patrí k veľmi citlivým a presným vyšetrovacím metódam, ani táto metóda nie je schopná dostatočne efektívne diagnostikovať postihnutie peritonea. Pre posudzovanie peritoneálneho rozsevu je optimálna **diagnostická laparoskopia**.

Liečba

Kľúčovou liečebnou modalitou karcinómu žalúdka zostáva chirurgický zákrok, ktorý ako jediný poskytuje šancu na vyliečenie pacienta. **Chirurgická liečba** je štandardnou liečbou pre karcinóm žalúdka, či už ako kuratívna alebo paliatívna. Pre včasný karcinóm žalúdka sa odporúčajú operácie zachovávajúce funkciu žalúdka: *proximálna gastrektómia s jejunálnou interpozíciou*, ak je karcinóm lokalizovaný v proximálnej tretine žalúdka, *gastrektómia zachovávajúca pylorus*, ak je karcinóm lokalizovaný v strednej tretine žalúdka, *distálna gastrektómia s Billroth 1 rekonštrukciou*, ak je karcinóm lokalizovaný v distálnej tretine, alebo v dvoch distálnych tretinách žalúdka, *totálna gastrektómia s jejunálnou interpozíciou* pre povrchovo sa šíriaci karcinóm alebo pre multilokálne karcinómy.

Pokročilý karcinóm žalúdka sa odporúča liečiť *gastrektómiou v kombinácii s disekciou lymfatických uzlín*. Chirurgická liečba je štandardnou liečbou pre karcinóm žalúdka, či už ako kuratívna alebo paliatívna. Rádioterapia a chemoterapia sa používajú buď spolu v kombinácii s chirurgickým zákrokom alebo ako paliatívna terapia u pacienta s nerezekabilným ochorením. Prognóza pacientov s karcinómom žalúdka závisí od štádia ochorenia, údaje z posledného desaťročia hovoria len o cca 20 % pacientov s lokalizovaným ochorením v čase stanovenia diagnózy.

Chemoterapia zostáva liečebnou metódou voľby v štádiu diseminácie ochorenia, kedy používame rádioterapiu a chirurgickú terapiu ako paliáciu len za určitých okolností. V posledných desaťročiach sa skúšalo v liečbe karcinómu žalúdka mnoho cytosta-

tických preparátov. Problém efektivity systémovej terapie sa diskutoval najmä v 80. – 90. rokoch, kedy sa vzhľadom na malé percentá dosahovaných liečebných odpovedí a zlé prežívanie liečených pacientov skúšala v klinických štúdiách chemoterapia voči tzv. BSC (Best supportive care – najlepšia podporná starostlivosť), kde výsledky jasne dokázali význam chemoterapie v liečbe pokročilého karcinómu žalúdka.

5-Fluorouracil zostáva najviac preštudovaným a najčastejšie používaným liekom v chemoterapii karcinómu žalúdka. Dosahovaná liečebná odpoveď je cca 20 %. 5-Fluorouracil sa podáva v rámci rozličných liečebných schém ako bolus injekcia 5 dní po sebe v 3 – 4-týždňových intervaloch, bolus injekcia 1 x týždenne alebo ako kontinuálna infúzia. *Orálne fluorované pyrimidíny* ako UFT, S1 a kapecitabín sa ukazujú rovnako efektívne ako parenterálne podávané preparáty, ale s výhodou miernej toxicity. *Mitomycín C*, protinádorové antibiotikum sa používa v liečbe rakoviny žalúdka už od 70-tych rokov. Efektivita pri pokročilom karcinóme žalúdka sa udáva cca 30 %. Hlavnou toxicitou tohto preparátu je myelotoxicita a riziko hemolyticko-uremického syndrómu. *Doxorubicín* je antracyklínové antibiotikum s efektivitou cca 17 %. Hlavnou toxicitou je myelosupresia, alopecia a kardiotoxicita kumulatívneho charakteru. *Epidoxorubicín* je antracyklínové antibiotikum s podobným spektrom účinnosti ako doxorubicín, ale s menšou intenzitou vedľajších účinkov. *Cisplatina*, platínová soľ, dosahuje okolo 19 % liečebných odpovedí, a to i u predliečených pacientov. Hlavnou toxicitou je nauzea, vomitus, nefrotoxicita a periférna neuropatia.

Najväčší význam spomedzi nových liekov pre liečbu rakoviny žalúdka majú *taxány* – docetaxel a paklitaxel a *kamptotekan Irinotekan*. Docetaxel dosahuje cca 20 – 25 % liečebných odpovedí, najčastejšie sa používa v 3-týždňovej liečebnej schéme. Toxicita je hematologická a neurologická. Paklitaxel dosahuje okolo 20 % liečebných odpovedí a používa sa najmä v 3-hodinovej, resp. 24-hodinovej infúzii, podávanej každé 3 týždne. Toxicitý profil je podobný ako pri docetaxele. Irinotekan, blokátor topoizomérázy I., dosahuje v priemere 15 – 20 % liečebných odpovedí, takisto ako cisplatina a taxány dosahuje liečebné odpovede i u predliečených pacientov. Hlavnými nežiaducimi účinkami tohto preparátu sú myelosupresia a hnačka.

Tak ako pri liečbe iných malignít, je snaha spájať jednotlivé efektívne preparáty do kombinácií i v liečbe rakoviny žalúdka, a to z dôvodu dosiahnutia zvýšenia percenta odpovedajúcich pacientov, predĺženia trvania liečebnej odpovede a dosiahnutia tzv. kompletnej remisie ochorenia (kompletného vymiznutia všetkých príznakov nádorového ochorenia). Spoločným menovateľom kombinácií sú liečebné odpovede v rozmedzí 20 – 50 % a medián prežívania pacientov od 6 do 10 mesiacov pri prijateľnom toxickom profile. Súčasná

metaanalýza ukázala, že kombináčnne režimy dosahujú lepšie výsledky v prežití ako 5-FU monoterapia a za najúčinnnejšie sa pokladajú kombinácie obsahujúce 5FU, cisplatínu a antracyklíny. Inkorporovaním nových liečiv, ako sú taxány (docetaxel a paklitaxel) a irinotekan, do liečebných schém v rámci klinického skúšania fázy II, došlo k zvýšeniu počtu dosiahnutých odpovedí. Jeden z najsľubnejších nových preparátov je docetaxel. Výsledky štúdie TAX 325 a SAKK 42/99 stanovili triplet DCF (docetaxel, cisplatina, 5-fluorouracil) ako nový referenčný režim u pokročilého karcinómu žalúdka. DCF jednoznačne znamená krok vpred, avšak celkové prežívanie nepresiahlo 1 rok a značná toxicita uvedenej kombinácie, aj keď s príspevom rastového faktora „manažovateľná“, vedú k snahe hľadať ešte efektívnejšie a hlavne tolerovateľnejšie režimy. Jednou z ciest je modifikácia DCF dávkovania (týždňové režimy s priaznivejším toxickým profilom – hlavne menej febrilných neutropenií), ako aj použitie iných platínových derivátov (napr. oxalipatinu) a fluoropyrimidínových preparátov (predovšetkým perorálne formy ako kapecitabín, S-1, UFT).

Výsledky štúdie REAL-2 porovnávajúcej 4 režimy – ECF, ECX, EOF, EOX – preukázali podobnú efektivitu oxaliplatiny a cisplatiny, ako aj kapecitabínu a kontinuálnej infúzie 5F, čím ponúkajú pohodlnejšiu a menej toxickú alternatívu pre pacienta.

Na základe týchto výsledkov sú plánované štúdie skúmajúce tieto nové kombinácie navzájom, ako aj s pridaním nových – tzv. *targetových terapeutík*, ako sú monoklonálne protilátky, signál transdukcii inhibitory, antiangiogénové preparáty a mnohé iné.

Príkladom účinnosti takejto kombinácie je bevacizumab + irinotekan + cisplatina s odpoveďou 65 %, historicky zatiaľ najdlhším časom do progresie 8,9 mesiacov a celkovým prežitím 12,3 mesiaca. Iná kombinácia FOLFIRI + cetuximab dosiahla odpoveď 56 %, stabilizáciu 44 %.

Napriek kuratívnej resekcie viac ako 50 % pacientov zrecidivuje. V snahe ovplyvniť tento nepriaznivý fakt je **použitie adjuvantnej alebo neoadjuvantnej liečby**. Žiaľ, mnohé klinické štúdie, skúmajúce prínos adjuvantnej chemoterapie boli poddimenzované na dokázanie benefitu v prežívaní a používali zastaralé (málo efektívne) chemoterapeutické režimy. Napriek tomu metaanalýza preukázala malú redukciu (12 – 18 %) rizika smrti pri použití adjuvantnej liečby v porovnaní s kontrolou bez liečby.

Veľká randomizovaná fáza III, štúdia SWOG 9008/INT 0116 preukázala signifikantný benefit v celkovom prežívaní v prospech adjuvantnej chemorádioterapie v porovnaní so samotnou chirurgickou resekciou u I. B-IV, M0 štádia (medián celkového prežitia 35 vs. 26 mesiacov pri 6-ročnom sledovaní). Hoci štúdia mala dostatočnú silu na detekciu rozdielov v prežívaní, výsledky sú brané s rezervou, vzhľadom na metodoló-

giu: nedostatky v kontrole chirurgickej procedúry (len 10 % pacientov malo D2 resekciu a až 54 % nemalo ani D1 resekciu), použitie starých rádioterapeutických liečebno-plánovacích modelov, starého chemoterapeutického režimu (bolus 5-FU/leukovorin) a neistý prínos u D2 adekvátne zresekovaných pacientov. Veľká observačná štúdia z Kórey však v zhode s výsledkami INT 0116 potvrdila benefity adjuvantnej chemorádioterapie po D2 resekcii.

MAGIC štúdia (503 pacientov, >II. št.) skúmajúca prínos perioperačnej chemoterapie typu ECF (3 cykly pred a 3 cykly po operácii) preukázala signifikantne

lepšie prežívanie (24 vs. 20 mesiacov, 5-ročné prežitie 36 vs. 23 %) a signifikantne lepšie bezrelapsové prežívanie, ako aj vyššie percento kuratívnych resekcii (79 vs. 69 %) v prospech chemoterapie, a to aj napriek tomu, že až 40 % pacientov pooperačnú časť liečby nebolo schopných absolvovať.

Tieto výsledky podporujú prínos perioperačnej chemoterapie predovšetkým dosiahnutím tzv. downstagingu (zmenšenia rozsahu nádoru), a tým zlepšením resekability nádoru.

Aktuálne prebiehajúce štúdie skúmajú aktivitu nových chemoterapeutických režimov (novšie lieko-

vé kombinácie a radiačné techniky) a schém (vrátane neoadjuvantnej stratégie) a ich prínos v skupine adekvátne zresekovaných pacientov. Na základe súčasných dát sa vidí byť práve kombinácia cytostatík s targetovými liekmi najperspektívnejší spôsob ďalšieho zvyšovania efektivity terapie s prijateľným toxickým profilom.

MUDr. Tomáš Šálek

Interná klinika NOÚ, Klenová 1, 833 10 Bratislava
e-mail: tomas.salek@nou.sk

Literatúra

- Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001, 37: S4 – S68.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J et al (eds.). Cancer incidence in five continents Vol. VIII. IARC Scientific publications No. 155, Lyon IARC 2002, 781 s.
- Howson CP, Hiyama T, Wynder EL. The decline of gastric cancer: Epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1986, 8: 1 – 27.
- Lauren P. The two main histological types of gastric carcinoma: An attempt at an histological classification. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand. (A)*, 1965, 64: 31 – 49.
- Correa P, Chen VW. Gastric cancer. In: *Cancer Surveys, Trends in cancer incidence and mortality* 1994, 19/20: 55 – 78.
- Ye W, Held M, Lagergren J et al. Helicobacter pylori infection and gastric atrophy: Risk of adenocarcinoma and squamous – cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of gastric cardia. *J Natl Cancer Inst.*, 2004, 96: 388 – 396.
- Shitaka K, Kiyohara Y, Kubo M et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: The Hisayama study. *Int J Cancer* 2006, 119: 196 – 201.
- Nyren O, Blot JW. Helicobacter pylori infection: mainly foe but also friend. *J Natl. Cancer Inst* 2006, 98: 1431 – 1432.
- Engel IS, Chow WH, Vaughan TL. Population attributable risk of esophageal and gastric cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95: 1404 – 1413.
- Abnett CC, Kamangar F, Dawsey SM et al. Tooth loss is associated with increasing risk of gastric non-cardia adenocarcinoma in a cohort of Finnish smokers. *Scand J Gastroenterol* 2005, 40: 681 – 687.
- Munoz N, Franceschi S. Epidemiology of gastric cancer and perspectives for prevention. *Salud Publ Mex* 1997, 39: 318 – 330.
- Chen F, Ni YC, Zheng KE, Ju SH, Sun J, Ou XL, Xu MH, Zhang H, Marchal G. Spiral CT in gastric carcinoma: comparison with barium study, fiberoptic gastroscopy and histopathology. *World J Gastroenterol*. 2003 Jul, 9 (7): 1404 – 1408.
- Inamoto K, Kouzai K, Ueda T, Marukawa T. CT virtual endoscopy of the stomach: comparison study with gastric fiberoscopy. *Abdom Imaging*. 2005 Jul – Aug, 30 (4): 473 – 479.
- Kim HJ, Kim AY, Oh ST, Kim JS, Kim KW, Kim PN, Lee MG, Ha HK. Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning. *Radiology*. 2005 Sep, 236 (3): 879 – 885.
- Kim JH, Park SH, Hong HS, Auh YH. CT gastrography. *Abdom Imaging* 2005 Sep – Oct, 30 (5): 509 – 517.
- Kim SK, Kang KW, Lee JS, Kim HK, Chang HJ, Choi JY, Lee JH, Ryu KW, Kim YW, Bae JM. Assessment of lymph node metastases using (18)F-FDG PET in patients with advanced gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Feb, 33 (2): 148 – 55.
- Lim JS, Yun MJ, Kim MJ, Hyung WJ, Park MS, Choi JY, Kim TS, Lee JD, Noh SH, Kim KW. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics*. 2006 Jan – Feb, 26 (1): 143 – 56.
- Sotiropoulos GC, Kaiser GM, Lang H, Treckmann J, Brokalaki EI, Pottgen C, Gerken G, Paul A, Broelsch CE. Staging laparoscopy in gastric cancer. *Eur J Med Res*. 2005 Feb 28, 10 (2): 88 – 91.
- Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006 Jan 7, 12 (1): 43 – 47.
- Zhong L, Li L, Sun JH, Xu JR. Preoperative diagnosis of gastric cancer using 2-D magnetic resonance imaging with 3-D reconstruction techniques. *Chin J Dig Dis*. 2005, 6 (4): 159 – 164.
- Schandl L, Malfertheiner P, Ebert MP. Prevention of gastric Cancer. *Dig Dis* 2002, 20: 18 – 22.
- Correa P, Chen V. Gastric cancer. *Cancer Surv* 1994, 19: 55 – 76.
- Kodana Y, Inokuchi K et al. Growth patterns and prognosis in early gastric carcinoma. *Cancer* 1998, 61: 520 – 528.
- Cai L, Zheng ZL. Risk factors for gastric cancers. *World Journal of Gastroenterology* 2003, 9 (2): 172 – 178.
- Lan J, Xiong YY et al. H. p. infection generated gastric cancer through p53-Rb tumor-suppressor system mutation and telomerase reactivation. *World J gastroent* 2003, 9 (1): 54 – 58.
- Murad AM, Santiago FF, Petroianu A et al. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer*, 1993, 72: 37.
- Pyrhonen S, Kuitunen T, Kouri M. A randomized, phase III trial comparing fluorouracil, epirubicin and methotrexate (FEMTX) with best supportive care in non-resectable gastric cancer. *Ann Oncol*. 1992, 3 (suppl 5): 12. Abstract.
- Wils JA, Klein HO, Wagener DJ et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin: a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer. A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1991, 9: 827 – 831.
- Kelsen D, Atiq O, Saltz L et al. FAMTX (fluorouracil, methotrexate, adriamycin) is as effective and less toxic than EAP (etoposide, adriamycin, cisplatin): a random assignment trial in gastric cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1991, 10: 137. Abstract.
- Webb A, Cunningham D, Scarffe JH et al. A randomized trial comparing ECF with FAMTX in advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol*. 1996, 7 (suppl): 50.
- Wilke H, Wils J, Rougier P et al. Preliminary analysis of a randomized phase III trial of FAMTX versus ELF versus cisplatin/FU in advanced gastric cancer (gastric cancer): a trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group and the AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1995, 14: 206. Abstract.
- Cascinu S, Labianca R, Alessandrini P et al. Intensive weekly chemotherapy for advanced gastric cancer using fluorouracil, cisplatin, epi-doxorubicin, 6S-leucovorin, glutathione, and filgrastim: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer. *J Clin Oncol*. 1997, 15: 3313 – 3319.
- Kingston DG, Samaranyake G, Ivey CA. The chemistry of Taxol, a clinically useful anticancer agent. *J Nat Prod*, 1990, 53: 1 – 12.
- McGuire WP, Rowinsky EK, Ronsenshein NB et al. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Intern Med*. 1989, 111: 273 – 279.
- Einzig AI, Wiernik PH, Lipsitz S et al. Phase II trial of Taxol in patients with adenocarcinoma of upper gastrointestinal tract (UGIT): the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1993, 12: A566. Abstract.
- Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K et al. Activity of Taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst*. 1994, 86: 1086 – 1091.
- Ajani JA, Fairweather J, Dumas P et al. A phase II study of Taxol in patients with advanced untreated gastric carcinoma. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1997, 16: A933. Abstract.
- Tamura F, Ohtsu A, Boku N et al. Three-hour infusion of paclitaxel for advanced gastric cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1997, 16: A1091. Abstract.
- Sulkes A, Smyth J, Sessa C et al. Docetaxel (Taxotere) in advanced gastric cancer: results of a phase II clinical trial. EORTC Early Clinical Trials Group. *Br J Cancer*. 1994, 70: 380 – 383.
- Furie H, Taguchi T. A late phase II study of RP56976 (docetaxel) in advanced or recurrent gastric cancer. *Ann Oncol*. 1998 (suppl 4), 9: 49. Abstract.
- Roth AD, Maibach R, Martinelli N et al. Taxotere-cisplatin in advanced gastric carcinoma (Gastric cancer): an active drug combination. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1998, 17: 283. Abstract.
- Köhne CH, Thusspatience P, Catane R et al. A phase II trial of CPT-11 in patients (pts) with advanced gastric carcinoma (Agastatic cancer). *Ann Oncol*. 1998, 9 (suppl 4): 46.
- Ridwelski K, Gebauer T, Fahlke J, Kroning H, Kettner E, Meyer F et al. Combination chemotherapy with docetaxel and cisplatin for locally advanced and metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2001, 12: 47 – 51.
- Roth AD, Maibach R, Martinelli G, Fazio N, Aapro MS, Pagani O et al. Docetaxel (Taxotere)-cisplatin (TC): an effective drug combination in gastric carcinoma. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), and the European Institute of Oncology (EIO). *Ann Oncol* 2000, 11: 301 – 306.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92: 205 – 216.
- Roth AD, Maibach R, Fazio N, Sessa C, Stupp R, Morant R et al. 5-Fluorouracil as protracted continuous intravenous infusion can be added to full-dose docetaxel (Taxotere)-cisplatin in advanced gastric carcinoma: a phase I-II trial. *Ann Oncol* 2004, 15: 759 – 764.
- Eguchi T, Fujii M, Wakabayashi K, Aisaki K, Tsuneda Y, Kochi M et al. Docetaxel plus 5-fluorouracil for terminal gastric cancer patients with peritoneal dissemination. *Hepatogastroenterology* 2003, 50: 1735 – 1738.
- Yoshioka T, Sakata Y, Terashima M, Sekikawa K, Gamoh M, Mitachi Y et al. Biweekly administration regimen of docetaxel combined with CPT-11 in patients with inoperable or recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer* 2003, 6: 153 – 158.
- Mitachi Y, Sakata Y, Ohtsu A, Hyodo I, Katsu K, Sairenji M et al. Docetaxel and cisplatin in patients with advanced or recurrent gastric cancer: a multicenter phase I/II study. *Gastric Cancer* 2002, 5: 160 – 167.
- Chen LT, Liu TW, Wu CW, Chung TR, Shiah HS, Jan CM et al. A phase I study of weekly docetaxel, 24-hour infusion of high-dose fluorouracil/leucovorin and cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Oncology*.
- Shah MA, Ilson D, Ramanathan RK et al. A multicenter phase II study of irinotecan (CPT), cisplatin (CIS) and bevacizumab (BEV) in patients with unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005, 23: 314 s. Abstract 4025.