

KEMOTERAPIJA RAKA ŽELODCA

Borut Štabuc

Izveček

Stadij bolezni in radikalnost (R0) resekcije sta najpomembnejša prognostična dejavnika pri bolnikih z želodčnim rakom. Še pred kratkim so mnogi menili, da kemoterapija in obsevanje ne moreta izboljšati prognoze teh bolnikov.

Klinične raziskave niso potrdile, da pooperativna kemoterapija izboljša preživetje radikalno operiranih bolnikov. Pooperativno sistemsko in regionalno zdravljenje se v okvirih kliničnih raziskav priporočajo predvsem pri radikalno operiranih bolnikih s stadijema III in IV.

Predoperativna kemoterapija izboljša prognozo bolnikov, pri katerih tumorjev nimogoče odstraniti, in pri bolnikih z lokalno napredovalim rakom. Po predoperativnem zdravljenju je mogoča radikalna (R0) resekcija pri več kot 50 % teh bolnikov. Srednje preživetje je 12 do 18 mesecev, kar je dvakrat več kot pri nezdravljenih bolnikih.

Kemoterapija s kombinacijo FAMTX (fluorouracil, doksorubicin, metotreksat) je standardni način zdravljenja bolnikov z metastatskim rakom želodca. Kljub temu, da dobimo pri več kot 50 % bolnikov objektivni odgovor na zdravljenje, so dolgotrajna preživetja redka. Iz teh razlogov in zaradi neželenih učinkov zdravljenja je takšno zdravljenje umestno le v okviru prospektivnih kliničnih raziskav.

Uvod

Zadnje epidemiološke raziskave kažejo, da kljub stalnemu zmanjševanju incidence želodčnega raka narašča število bolnikov s prognostično manj ugodnimi tumorji, kot so difuzni, infiltrativni tipi tumorjev ter tumorji v zgornji tretjini želodca. Večino tumorjev še vedno odkrijemo v kasnih stadijih, ne glede na boljšo predoperativno diagnostiko, ki jo omogočajo gastroskopija, endoskopski ultrazvok, računalniška tomografija in laparoskopija.

Kirurško zdravljenje je najučinkovitejši način zdravljenja bolnikov z želodčnim rakom. Vendar pa je kljub visokemu odstotku odstranljivih tumorjev (70-80%) in majhni pooperativni smrtnosti (3-5%) celokupno 5-letno preživetje le 20 in 30%. Radikalna (R0) resekcija z razširjeno limfadenektomijo statistično značilno izboljša 5-letno preživetje le pri bolnikih s stadijem II (50-60%) in stadijem IIIA (30-40%). Prognoza bolnikov s stadijem IIIB in IV je kljub radikalni (R0) resekciji še vedno zelo slaba (5-letno preživetje je <5%) (1).

Pri bolnikih z želodčnim rakom ne poznamo standardnega onkološkega zdravljenja s citotoksičnimi učinkovinami in obsevanjem. Dosedanje prospektivne klinične raziskave niso potrdile, da predoperativno, pooperativno zdravljenje in zdravljenje metastatskega raka s citotoksičnimi učinkovinami in obsevanjem

pomembno izboljša prognozo oziroma preživetje bolnikov. Natančna analiza teh raziskav je pokazala, da so bile med zdravljenimi bolniki velike razlike v stadijih in vrstah radikalnega zdravljenja. Stadij in vrsta radikalne operacije sta najpomembnejša neodvisna prognostična dejavnika. Šele od 1989. leta se uporablja novi UICC/AJC sistem za določanje stadijev in šele nekaj let je standardno kirurško zdravljenje subtotalna ali totalna gastrektomija z razširjeno limfadenektomijo.

Zdravljenje želodčnega raka s posameznimi citostatiki je neučinkovito, zato so te tumorje uvrščali v skupino kemorezistentnih tumorjev. Med najpomembnejšimi citostatiki, s katerimi dosežemo več kot 15 % objektivnih odgovorov, so: cisplatin, 5-fluorouracil, doksorubicin, mitomicin, etopozid, taksoter in CPT-11. Novejše raziskave so pokazale, da je želodčni rak vendarle kemosenzibilen tumor, saj z novimi kombinacijami citostatikov dosežemo 50 do 70 % objektivnih odgovorov na zdravljenje.

ADJUVANTNO (PODPORNO) POOPERATIVNO ZDRAVLJENJE

Kirurško zdravljenje je v zadnjem desetletju verjetno doseglo svoj vrh. Nedvomno sta totalna in subtotalna gastrektomija z razširjeno limfadenektomijo izboljšali prognozo bolnikov s stadijem II in IIIA, vendar je prognoza mnogih bolnikov, predvsem bolnikov s stadijem A III in IV, kljub radikalnemu kirurškemu posegu slaba. Adjuvantno zdravljenje je sistemsko in/ali regionalno zdravljenje bolnikov po radikalni (R0) resekciji. S tem zdravljenjem želimo izboljšati preživetje radikalno operiranih bolnikov z želodčnim rakom v stadijih II, III in IV.

Do sedaj je le nekaj prospektivnih kliničnih raziskav potrdilo, da adjuvantno zdravljenje pomembno podaljša preživetje. V več japonskih raziskavah so ugotovili, da adjuvantno zdravljenje z mitomicinom, intraperitonealno in intravensko, ter s 5-fluorouracilom, intravensko, pomembno podaljša preživetje radikalno operiranih bolnikov s stadijem III. Petletno preživetje zdravljenih bolnikov je bilo 55%, nezdravljenih bolnikov 35%. Pri 157 bolnikih s stadijema III in IV in pri 138 bolnikih s stadijem III so ugotovili, da adjuvantno zdravljenje z mitomicinom, 5-fluorouracilom in PSK (nespecifični imunostimulans) ali z mitomicinom in OK-432 (nespecifični imunostimulans) pomembno podaljša preživetje. Petletno preživetje zdravljenih bolnikov je bilo 53 in 45%, nezdravljenih 27 in 23 % (2,3).

V Evropi in v Ameriki so le v dveh kliničnih raziskavah ugotovili, da adjuvantno zdravljenje pomembno podaljša preživetje. GITSG (Gastrointestinal Tumor Study Group) je randomizirala 142 bolnikov s stadijema II in III v skupino, zdravljeno z dve leti trajajočo adjuvantno kemoterapijo, s 5-fluorouracilom in metil CCNU (nitrozo urea), in v kontrolno skupino. Bolnike so razvrstili tudi po tipu operacije (subtotalna ali totalna resekcija) in glede na prisotnost zasevkov v regionalnih bezgavkah. Ugotovili so, da adjuvantna kemoterapija pomembno izboljša pet- in desetletno preživetje, ne glede na zasevke v regionalnih bezgavkah. Petletno in desetletno preživetje zdravljene skupine je bilo 50 in 29%, kontrolne skupine 30 in 15 % (4). Žal v drugih raziskavah, kjer so uporabljali iste citostatike, niso potrdili rezultatov GITSG raziskave (5). Na osnovi teh raziskav, in ker MeCCNU zelo malo poveča učinkovitost 5-fluorouracila, ob tem pa poveča verjetnost nastanka levkemije, tovrstno zdravljenje ni umestno.

Alcobendas in sod. so pri 70 bolnikih, med katerimi je 33 bolnikov prejelo visoke odmerke mitomicina (20 mg/m² vsakih 6 tednov), ugotovili daljše preživetje kot v skupini bolnikov, ki niso bili pooperativno zdravljeni (6). Do sedaj teh rezultatov še niso potrdili z raziskavo, v katero bi bilo vključeno večje število bolnikov. Večina dosedanjih prospektivnih kliničnih raziskav ni pokazala, da adjuvantno zdravljenje pomembno podaljša preživetje in preživetje brez znamenj bolezni pri radikalno operiranih bolnikih. Meta analiza 13 randomiziranih raziskav, v katere je bilo vključenih več kot 2000 bolnikov, je kljub temu pokazala, da je preživetje bolnikov, zdravljenih z adjuvantno kemoterapijo, daljše kot pri nezdravljenih bolnikih (tabela 1).

Tabela 1. Adjuvantno sistemsko zdravljenje bolnikov z operabilnim rakom želodca

Raziskava	Vrsta	Število bolnikov	5-letno preživetje	p %
VASAG 1(7)	FUDR	100	32	
	kontrola	129	34	0,16
GITSG(4)	Me CCNU+5-FU	71	50	
	kontrola	71	31	0,06
ECOG (5)	MeCCNU+5-FU	91	57	0,7
	kontrola	89	57	
ALLUM(8)	MITO-C+5-FU	140	28	
	kontrola	130	18	0,9
COOMBES(9)	FAM	133	46	
	kontrola	148	35	0,1
NAKAJIMA(10)	MITO-C+5-FU+ARA-C	81	62	
	kontrola	79	51	0,09
ALLUM 1(1)	RT(45-50Gy)	153	22	
	RT+FAM	138	30	
	kontrola	145	22	0,01
OIGIT4 (13)	FAC	33	42	
	kontrola	41	34	0,09

VASAG-Veterans Administration Surgical Adjuvant Study Group, GITSG-Gastrointestinal Tumor Study Group, ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group, OIGIT=Onkološki inštitut, gastrointestinalni tumorji, 5-FU=5-fluorouracil, MeCCNU=lomustin, MITO-C=mitomicin-C, FAM=5-fluorouracil, doksorubicin, mitomicin-C, ARA-C=arabinozin-C, RT=pooperativno obsevanje, FAC=5-fluorouracil, doksorubicin, cisplatin.

Natančnejša analiza kliničnih raziskav kaže, da je za neučinkovitost adjuvantnega zdravljenja več vzrokov.

Bolniki so v raziskave običajno razvrščeni po stadijih, ne pa po TNM klasifikaciji oziroma zasevkih v regionalnih bezgavkah. Pri razvrščanju bolnikov po stadijih se moramo zavedati, da so pozitivne regionalne bezgavke lahko v stadiju IB in da jih v stadijih II in III morda ni. Prizadetost bezgavk in velikost tumorja pa sta pomembna prognostična dejavnika. Zasevke v paraaortalnih, hepatoduodenalnih, retropankreatičnih in mezenteričnih bezgavkah danes pojmuje kot oddaljene zasevke (M1), zato pooperativnega zdravljenja takih bolnikov po radikalni operaciji ne smemo imenovati adjuvantno zdravljenje(7).

Neenotno kirurško zdravljenje teh bolnikov, nesistematične limfadenektomije, neupoštevanje pomembnejših prognostičnih dejavnikov, kot so velikost tumorja, način rasti, stopnje diferenciacije in invazije, so pomemben razlog neučinkovitosti adjuvantnega zdravljenja.

Številne predklinične in klinične raziskave so pokazale, da je adjuvantno zdravljenje najbolj učinkovito takoj po operaciji, ker je takrat mitotski indeks rakavih celic največji. Takojšnja kemoterapija zmanjša verjetnost nastanka klonov celic, rezistentnih na citotoksične učinkovine, ki potencialno narašča z časom. Žal se v večini kliničnih raziskav adjuvantno zdravljenje prične prepozno (4 do 12 tednov po operaciji).

Bolniki po radikalni resekciji umirajo zaradi oddaljenih zasevkov in zasevkov v trebušni votlini. Lokalno (intrapertonealno) ponovitev bolezni odkrijemo pri več kot 50 % radikalno operiranih bolnikov s stadijema III in IV. Sistemsko zdravljenje je skoraj učinkovito pri zasevkih v trebušni votlini. Intrapertonealna kemoterapija ter pooperativno in intraoperativno obsevanje pomembno zmanjšajo odstotek lokalnih ponovitev bolezni, predvsem pri radikalno zdravljenih bolnikih s številnimi zasevki v regionalnih bezgavkah. Allum in sod. so po pooperativnem obsevanju ugotovili manj lokalnih ponovitev bolezni, pri kombiniranem pooperativnem zdravljenju s kemoterapijo in obsevanjem pa tudi daljše preživetje (10).

NEOADJUVANTNO PREDOPERATIVNO ZDRAVLJENJE

Radikalna R0 resekcija je mogoča le pri 50 % bolnikov. Prognoza bolnikov z neradikalno operacijo je slaba in je sedaj ne moremo izboljšati s pooperativnim zdravljenjem. Predoperativno dajemo kemoterapevtike bolnikom z lokalno napredujimi, potencialno resektabilnimi in bolnike z neresektabilnimi tumorji želodca. Neresektabilni tumorji so tisti, ki jih zaradi vraščanja v okolne organe in zaradi povečanih trebušnih bezgavk ne moremo radikalno odstraniti. Lokalno napredujajoči tumorji so sicer potencialno odstranljivi, vendar imajo zaradi svoje velikosti in umestitve zelo slabo prognozo. V to skupino uvrščamo bolnike, pri katerih smo klinično, endoskopsko, z endoskopskim ultrazvokom in z računalniško tomografijo ugotovili tumor v predelu kardije, večji od 7 cm, in povečane hepatoduodenalne, retropankreatične, paraortalne ali mezenterične bezgavke. S predoperativnim zdravljenjem želimo znižati tumorski stadij in s tem povečati možnost odstranitve tumorja in preživetje bolnikov. Glede na od-

ziv tumorja po predoperativni kemoterapiji lahko izberemo skupino bolnikov, kjer je smiselno tudi še pooperativno zdravljenje (14).

Neoadjuvantna kemoterapija bolnikov z neresektabilnim rakom

S predoperativno kemoterapijo so v petih kliničnih raziskavah omogočili radikalno resekcijo 40 do 60 % bolnikov z neodstranljivimi tumorji. Najvišji odstotek objektivnih odgovorov (70%, od tega 21 % popolnih odgovorov) so ugotovili pri bolnikih, zdravljenih z EAP kombinacijo citostatikov (etopozid, doksorubicin, cisplatin). Zaradi hudih stranskih učinkov in ker v primerjavi z drugimi kombinacijami citostatikov ta bistveno ne podaljša preživetja, se ta kombinacija zdravil ne priporoča. Zadnje raziskave so pokazale, da je kombinacija metotreksata s 5-fluorouracilom bolj učinkovita od EAP. Srednje preživetje bolnikov, zdravljenih s predoperativno kemoterapijo, je statistično značilno daljše od preživetja bolnikov v kontrolni skupini (zdravljeni 12 do 18 mesecev, nezdravljeni 4 do 6 mesecev) in ni bistveno daljše od preživetja bolnikov, ki so bili po neradikalni operaciji zdravljeni adjuvantno s kemoterapevtiki (tabela 2).

Tabela 2. Neoadjuvantna kemoterapija bolnikov z neresektabilnim rakom želodca

Raziskava	Število bolnikov	Zdravljenje	Odgovor %	R0 %	Srednje preživetje
Plukker (15)	20	FM	47	40	12 mes.
Wilke(16)	34	EAP	70	47	18 mes.
Popiela(17)	10	EAP	70	70	NN

M-metotreksat, F-5-fluorouracil, E-etopozid, A-doksorubicin, P-cisplatin, NN-ni podatkov

Neoadjuvantna kemoterapija bolnikov z lokalno napredovalim rakom želodca

Pri bolnikih z lokalno napredovalimi, potencialno odstranljivimi tumorji želodca je po predoperativni kemoterapiji R0 resekcija mogoča pri več kot 70 % bolnikov. Objektivni odgovor na zdravljenje s kemoterapevtiki ugotavljajo pri 25 do 69 % bolnikov, popolni odgovor le pri 13 do 31 % bolnikov. Najboljši odziv, vendar tudi največ hudih stranskih učinkov, so ugotovili po zdravljenju z EAP kombinacijo citostatikov. Srednje preživetje je 15 do 28 mesecev, 5-letno preživetje okrog 30 %. Pri predoperativno nezdravljenih bolnikih z lokalno napredovalim rakom je 5-letno preživetje manjše od 5 %. Tovrstne klinične raziskave kažejo, da s predoperativno kemoterapijo in radikalnim kirurškim zdravljenjem lahko izboljšamo prognozo bolnikov z neresektabilnim ali lokalno napredovalim rakom želodca (tabela 3).

Tabela 3. Neoadjuvantna kemoterapija pri lokalno napredovalem raku želodca

Raziskava	Število bolnikov	Zdravljenje	Odgovor %	R0 %	Srednje preživetje
Ajani (14)	25	EPF	25	72	15 mes.
Ajani(14)	48	EAP	44	77	16 mes.
Rougier(14)	30	FP	56	77	16 mes.
Sugiyama(14)	13	FAM-AN	69	100	28 mes.
Schwartz(18)	23	FAMTXP	NN	57	NN
OIGIT5(13)	17	EAP	40	25	12 mes.

R0-radikalna (R0) resekcija, E-etopozid, P-cisplatin, A-doksorubicin, F-5-fluorouracil, MTX-metotreksat, M-mitomycin-C, AN-angiotenzin, OIGIT5 -Onkološki inštitut gastrointestinalni tumorji

ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA RAKA

Metastatski rak želodca je neozdravljiva bolezen. Sistemsko zdravljenje (kemoterapija) je metoda izbora, čeprav bistveno ne izboljša prognoze. Srednje preživetje tako zdravljenih bolnikov je med 5 in 20 mesecev. V zadnjih letih poskušamo izboljšati učinkovitost zdravljenja in prognozo teh bolnikov z novimi citotoksičnimi učinkovinami, novimi kombinacijami zdravil in uporabo višjih odmerkov citostatikov.

Najučinkovitejši citostatiki so cisplatin, doksorubicin, 5-fluorouracil, mitomicin, nitrozo urea, taksoter in CPT-11. Z njimi dosežemo več kot 15 % objektivnih odgovorov na zdravljenje. Največ popolnih odgovorov na zdravljenje je po cisplatinu (14%) in po doksorubicinu (8%). Pri bolnikih, kjer je bilo prvo zdravljenje s kombinacijo citostatikov FAM (fluorouracil, doksorubicin, mitomicin) neuspeš-no, ugotavljajo 20 % objektivnih odgovorov na zdravljenje s cisplatinom. S 5-fluorouracilom so zdravili največje število bolnikov z rakom želodca. Odsto-tek objektivnih odgovorov na zdravljenje je med 17 in 25%, srednje preživetje pa med 5 in 10 meseci. Ker je med zdravljenjem s 5-fluorouracilom najmanj stranskih učinkov, odstotek objektivnih odgovorov in preživetje pa nista bi-stveno slabša kot pri drugih citostatikih, je 5-fluorouracil še vedno citostatik izbora (1).

Z idarubicinom, taksolom, karboplatinom, mitoksantronom in vindezinom dosežemo manj kot 10 % objektivnih odgovorov, zato jih za zdravljenje bolnikov z rakom želodca ne uporabljamo.

Ker zdravljenje s posameznimi citostatiki bistveno ne podaljša preživetja, se pri nekaterih bolnikih z metastatskim rakom priporoča zdravljenje s kombinacijami citostatikov (19).

Najbolj učinkovita kemoterapija je kombinacija FAMTX (5-fluorouracil, doksorubicin, metotreksat). Klein in sodelavci so pri 100 zdravljenih bolnikih ugotovili 59 % objektivnih in 12 % popolnih odgovorov na zdravljenje. Srednje pre-

živetje je bilo 9 mesecev. 6 % bolnikov je preživel več kot 5 let. Zaradi stranskih učinkov zdravljenja je umrlo 3 % bolnikov (20). V naslednjih kliničnih raziskavah, v katere je bilo vključenih 364 bolnikov, zdravljenih s kombinacijo FAMTX, je bil kumulativen objektivni odgovor 41%. V dveh prospektivnih raziskavah so ugotovili, da je kombinacija FAMTX bolj učinkovita kot kombinacija EAP (etopozid, doksorubicin, cisplatin) in kombinacija FAM (fluorouracil, doksorubicin, mitomicin). Pri 60 bolnikih z metastatskim rakom je bil objektivni odgovor na FAMTX 33 % (10 % popolnih odgovorov), na EAP 20 % (brez popolnega odgovora). Srednje preživetje je bilo v prvi skupini 7 mesecev, v drugi pa 6 mesecev. Zaradi stranskih učinkov zdravljenja v skupini FAMTX ni umrl noben bolnik, v skupini EAP je umrlo 13 % bolnikov (21).

Pri 208 bolnikih, zdravljenih s kombinacijo FAMTX ali FAM, sta bila odstotek odgovorov na zdravljenje in preživetje statistično značilno boljša v skupini FAMTX. 9 % bolnikov, zdravljenih s kombinacijo FAMTX, je živel dlje kot dve leti, v drugi skupini bolnikov nobeden ni preživel 2 let (20).

Glede na rezultate kliničnih raziskav se kot standardno zdravljenje za večino bolnikov z metastatskim rakom priporoča kombinacija FAMTX. Pri bolnikih, starejših od 65 let, z blagimi okvarami srca in ožilja priporočajo kombinacijo ELF (etopozid, fluorouracil levkovorin). To zdravljenje ima malo stranskih učinkov. Objektivni odgovor ima 49 % bolnikov, srednje preživetje je 6 do 9 mesecev (22).

Kljub temu da po kombiniranem zdravljenju z več citostatiki dosežemo visok odstotek objektivnih odgovorov (28 do 59%), tovrstno zdravljenje spričo večjega števila stranskih učinkov ne podaljša preživetja bistveno bolj kot zdravljenje s 5-fluorouracilom (1) (tabela 4).

Tabela 4. Sistemsko zdravljenje metastatskega raka želodca

Protokol zdravljenja	Število bolnikov	Odgovor %	CR %	Srednje preživetje	Toksične smrti (%)
5-FU (1)	416	21	1	7 mes	NN
FAM (19)	792	27	1	6-9 mes	3
FAMTX (23)	364	41	10	3-10 mes	4
EAP (19,23)	562	44	10	3-16 mes	11
ELF (19)	119	40	7	8-11 mes	NN
OI-FAPE	27	48	4	11 mes	8

CR=popolni odgovor, NN=ni podatkov, F, 5FU=5-fluorouracil, A=doksorubicin, M=mitomicin, MTX=metotretksat, P=cisplatin, E=etopozid, L=levkovorin, OI Onkološki inštitut v Ljubljani.

Zaključek

Čeprav je bil želodčni rak zaradi neučinkovitega onkološkega zdravljenja še do nedavna za onkologe nezanimiv, je bil v zadnjih letih dosežen velik napredek v razumevanju molekularnih in biokemičnih značilnosti, prognostičnih dejavnikov in terapevtskih možnosti pri tej vrsti raka. Danes je zdravljenje bolnikov z rakom želodca s kemoterapevtiki in obsevanjem umestno le v okviru prospektivnih kliničnih raziskav, saj le tako lahko ugotovimo pravo vrednost kemoterapije in obsevanja. Morda bodo novi citostatiki in biokemični modulatorji 5-fluorouracila ter kemoterapija v velikih dozah, ki jo omogočajo rastni dejavniki in nove generacije antiemetikov, izboljšali prognozo teh bolnikov.

Literatura

1. Alexander H.R, Kelsen D.P, Tepper J.E: Cancer of the stomach. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer principles & practice of oncology. Vol 2. 4th ed. Philadelphia: Lippincott 1993: 818-48.
2. Nakajima T, Nishi M, Kajitani T. Improvement in treatment results of gastric cancer with surgery and chemotherapy: Experience of 9700 cases in the Cancer institute Hospital, Tokyo. *Semin Surg Oncol* 1991;7:365-72.
3. Kyoto Research Group for Digestive Organ Surgery. A comprehensive multi-institutional study on post-operative adjuvant immunotherapy with oral streptococcal preparation OK-432 for patients after gastric cancer surgery. *Ann Surg* 1992;216:44-54.
4. Gastrointestinal Tumor Study Group. Controlled trial of adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer. *Cancer* 1982; 49:1116-22.
5. Engstrom PF, Lavin PT, Douglass HO, et al. Postoperative adjuvant 5-fluorouracil plus methyl-CCNU therapy for gastric cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer* 1985;55:186-73.
6. Alcobendas F, Milla A, Estape J, et al. Mitomycin C as adjuvant in resected gastric cancer. *Ann Surg* 1983;198:13-7.
7. Serlin O, Wolkoff J, Amadeo J in sod. Use of 5 fluorodeoxyuridine (FUDR) as an adjuvant to the surgical management of carcinoma of the stomach. *Cancer* 1969; 25:223-8.
8. Allum W, Hallisey N, Kelly K. Adjuvant chemotherapy in operable gastric cancer: 5-year follow-up of first British Stomach Cancer Group trial. *Lancet* 1989; 1:571-4.
9. Coombes R, Schein P, Chilvers C in sod. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8:1362-9.
10. Nakajima T, Takahashi T, Takagi K in sod. Comparison of 5-fluorouracil with Ftorafur in adjuvant chemotherapies with combined inductive and maintenance therapies for gastric cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2:1366-71.

11. Allum WH, Hallissey MT, Ward LC in sod. A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: Interim report. *British Stomach Cancer Group. Br J Cancer* 1989; 60:739-44.
12. Douglass HO. Adjuvant therapy of gastric cancer: Have we made any progress? *Annals of Oncology* 1994; 5(Suppl.3):49-57.
13. Štabuc B. Sistemsko zdravljenje želodčnega raka. Repše S: Kirurgija želodca. Ljubljana 1995: 152-9.
14. Rougier P, Lasser P, Ducreux M in sod. Preoperative chemotherapy of locally advanced gastric cancer. *Annals of Oncology* 1994; 5(Suppl.3):59-68.
15. Plukker JT, Mulder NH, Sleijfer DTH et al. Chemotherapy and surgery for locally advanced cancer of the cardia and fundus. *Br J Surg* 1991;78;955-8.
16. Wilke H, Preuser P, Fink U, et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1989;7;1318-26.
17. Popiela T, Kulig J, Skucinski J, et al. Advances in treatment of seriously advanced gastric cancer using aggressive EAP chemotherapy. In: *Proceedings of an international symposium on gastric cancer* 1992:108-116.
18. Schwartz G, Kelsen D, Christman K, et al. A phase II study of neoadjuvant FAMTX and postoperative intraperitoneal 5-FU and cisplatin in high risk patients with gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993;12;195.
19. Stahl M, Wilke H, Meyer HJ, et al. Chemotherapy of gastric cancer. *Acta Chir Austriaca* 1995;1;28-32.
20. Wils JA, Klein HO, Wagener DTJ in sod. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin-a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: A trial of the European organisation for Research and treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991; 9:827-31.
21. Kelsen D, Atiq O, Saltz L, et al. FAMTX is as effective and less toxic than EAP. A random assignment trial in gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991;10;137.
22. Wilke H, Preusser P, Fink U, et al. New developments in the treatment of gastric carcinoma. *Semin Oncol* 1990;17;61-70.
23. Kelsen D, Atiq O. Therapy of upper gastrointestinal tract cancers. In: *Haskell CM ed. Current problems in cancer*. Chicago. Mosby Yearbook 1991;15;239-94.