

# Az előrehaladott gyomorrák gyógyszeres kezelésének lehetőségei 2007-ben

Dank Magdolna, Torgyík László, Szentmártoni Gyöngyvér

Semmelweis Egyetem, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Budapest

Hazánkban a gyomorrák a negyedik leggyakoribb rosszindulatú daganatos megbetegedés. Bár a sebészeti beavatkozás az egyetlen terápiás lehetőség, mely a gyógyulás esélyével kecsegtet, felismeréskor azonban a gyomordaganatok mintegy 2/3-a inoperábilis (helyileg előrehaladott/metasztatikus). Ekkor már a palliatív gyógyszeres kezelése a főszerep. A gyomorrák lokalizációját, etiológiáját, szövettani megjelenését, természetes lefolyását tekintve igen változatos daganatcsoport, s ez a randomizált, kontrollált vizsgálatok tervezésében, eredményeiben is megnyilvánul. A klinikai vizsgálatok ugyanis heterogének a beválasztott betegpopuláció, a primer tumor lokalizációja, a daganat stádiuma, előkezeltsége szempontjából. Nem összehasonlíthatóak a vizsgálatok a sokszor eltérő referencia-kezelés, stratifikáció és a végpontok következtében sem. Bár az elmúlt évtizedek klinikai vizsgálatainak eredményei alapján elmondható, hogy a gyomorrák a kemoszenzitív daganatok közé tartozik, a kezelések hatékonysága még mindig alacsony (a legtöbb vizsgálatban a medián túlélés nem éri el az 1 évet), melyhez sokszor jelentős toxicitás társul. Mindezek következtében nem alakult ki egyértelmű, a világ minden részén elfogadott standard kezelés. A legújabb szerek, illetve célzott biológiai terápiák megjelenése azonban hatékonyabb, kevésbé toxikus, individualizált kezelési sémák kidolgozását teszi lehetővé. *Magyar Onkológia 51:209–217, 2007*

Gastric cancer is the fourth most common malignancy in Hungary. Surgery remains the mainstay of any curative treatment, however, approximately two-thirds of patients diagnosed with gastric cancer have unresectable (locally advanced and/or metastatic) disease. In that stage, palliative chemotherapy is of crucial importance. Gastric cancer is heterogeneous regarding location, etiology, histology and natural course. This diversity is reflected in the results of randomized controlled trials as well. Patient selection, location of primary, stage and pretreatment of the tumor, as well as the reference treatment, patient stratification and endpoints have varied among trials. Based on the results of the clinical trials of the past decades, gastric cancer is chemosensitive, however, patient prognosis remains very poor, with a median survival of less than one year, and therapy-associated toxicity remains an issue. Based on the afore-mentioned, no standard regimens have yet been established worldwide. New compounds and targeted biological treatment make the development of more effective, less toxic, individualized treatment modalities possible. *Dank M, Torgyík L, Szentmártoni G. Chemotherapy for advanced gastric cancer – our possibilities in 2007. Hungarian Oncology 51:209–217, 2007*



## Bevezetés

A gyomorrák világszerte a negyedik leggyakoribb daganat, mortalitását tekintve azonban a tüdőrák után a második helyen áll. Gyakoribb Kelet-Ázsiában, Dél-Amerikában, Közép-Kelet-Európában, valamint a volt Szovjetunió tagállamaiban (3).

Magyarországon a gyomorrák a kilencedik leggyakrabban diagnosztizált rosszindulatú

daganattípus, a Nemzeti Rákregiszter adatai szerint 2006-ban 2356 új esetet fedeztek fel, ennek megfelelően incidenciája 23,3/100 000 lakos (28,2/100 000 férfi, 18,9/100 000 nő). Mortalitása 2004-ben 1938 volt, ezzel a negyedik helyen állt. A gyomorrák megyénkénti eloszlását és incidenciáját az 1. táblázat mutatja, melynek elemzése során számos kérdés merülhet fel, azonban ezek végiggondolása meghaladná a jelen dolgozat kereteit.

Hazánkban – mint ahogy a világ sok más országában is – a gyomorrák incidenciája és mortalitása nem mutat jelentős eltérést. Ennek okai – mivel előrehaladott esetekben eredményes kezelésre nincs módunk – elsősorban a hatékony szűrés hiányában, a késői diagnózisban keresendők. Felismeréskor a daganatok mintegy 2/3-a előre-

Közlésre érkezett: 2007. június 5.  
Elfogadva: 2007. szeptember 10.

Levelezési cím: Dr. Dank Magdolna,  
Semmelweis Egyetem, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika,  
1082 Budapest, Üllői út 78/a, Telefon: 1-210-0300/3312,  
Fax: 1-210-0300/3171, E-mail: dank@radi.sote.hu

haladott (III, IV) stádiumban van (2. táblázat) (21). A kimagaslóan jó japán túlélési eredmények (22) elsősorban az 1960-as években bevezetésre került szervezett fotofluorográfiás szűrésnek köszönhető, melynek szenzitivitása 70-90%, specificitása 80-90% (53). Egyes szerzők szerint a magas 5 éves túlélés másik oka esetleg a sebészi beavatkozás radikalitása (41), ezt azonban Európában nem sikerült igazolni (6, 12).

A daganat kiindulása szerint distalis (noncardia) és proximális (cardia) tumorokat különböztünk meg. A distalis daganatok (22) rizikófaktoraik közül kiemelendők a *Helicobacter pylori*-infekció, alacsony szocioökonómiai státusz, dohányzás, sós, füstölt ételek fogyasztása, csökkent antioxidáns-, zöldség- és gyümölcsbevitel. A proximális daganatok rizikófaktoraik közül igen fontosak a férfi nem, dohányzás, obesitas és a gastrooesophagealis reflux-betegség (24).

Az előrehaladott gyomorrák kezelésében jelentős előrehaladást, áttörő eredményeket az első randomizált vizsgálatok óta nem sikerült elérni. A gyomorrák etiológiáját, patológiáját, lokalizációját, szövettani megjelenését, természetes lefolyását tekintve igen heterogén daganatcsoport. A randomizált fázis III vizsgálatok száma viszonylag csekély, eredményeik sokszor nehezen összehasonlíthatók, illetve ellentmondóak. Változatos a betegpopuláció (primer tumor elhelyezkedése (distalis vs. proximális, nyelöcsődaganatok bevéasztása), helyileg előrehaladott vs. metasztatikus, potenciálisan rezekábilis vs. nem rezekábilis tumor, előkezeltség kérdése). Sokszor jelentősen eltérőek a vizsgálati tervek (referencia-kezelés megválasztása, stratifikáció, végpontok, statisztikai analízis). Több vizsgálat kettős kombinációt hasonlít össze hármas kombinációval. Talán ezzel is magyarázható, hogy ugyan léteznek referencia-gyógyszerek ill. -gyógyszerkombinációk, de a gyomorráknak igazi standard kezelése nem alakult ki, ill. nem került nevesítésre. A daganatok lokalizációjában világszerte jelentős különbségek kezdenek kialakulni. Ázsiában csekély a gastrooesophagealis, valamint a lokálisan előrehaladott daganatok száma, ugyanakkor pl. Európában emelkedő tendenciát mutat a gastrooesophagealis junctio tumorainak előfordulása. Mindezek az eltérések megnehezítik globális vizsgálatok tervezését (41).

Bár a klinikai vizsgálatok eredményei alapján elmondható, hogy a gyomorrák a kemoszenzitív daganatok közé tartozik, a kezelések hatékonysága még mindig alacsony (a legtöbb vizsgálatban a medián túlélés nem éri el az 1 évet), melyhez sokszor jelentős toxicitás társul. Mindezek következtében nem áll rendelkezésünkre a mindennapok gyakorlatában alkalmazható kezelési algoritmus.

Az alábbi megválaszolendő alapvető kérdések ismertek:

- Kit, hogyan kell kezelni? A kezelést, illetve annak agresszivitását meghatározó mutatók: primer tumor lokalizációja, stádium, szövettan, társult betegségek, performance státusz,

életkor, általános állapot, korábbi kezelések, molekuláris vizsgálatok eredménye, betegpreferencia.

- Mivel érdemes kezelni? A rendelkezésünkre álló bázisszerek: platina-vegyületek (ciszpaltin, oxaliplatin), flouropirimidinek (parenterális, ill. a napjainkban már preferálandó orális), taxánok, irinotecan.
- Kettős, vagy hármas kombinációt alkalmazunk?

A gyomorrák molekuláris biológiájának mélyebb ismerete megerősíti célzott biológiai szerek alkalmazásának lehetőségét. A gyakorlat szempontjából legfontosabb potenciális targetek az EGFR, HER2, VEGF. Farmakogenetikai vizsgálatok ered-

1. táblázat.

A gyomorrák meggyékenti megoszlása és incidenciája Magyarországon

Megye neve	Népesség (1000 fő)	Gyomorrák (esetszám)	Gyomorrák (incidencia)
Budapest	1696	397	23,4
Bács-Kiskun megye	536	97	18,1
Baranya megye	397	70	17,6
Békés megye	382	53	13,9
Borsod-Abaúj-Zemplén megye	720	182	25,3
Csongrád megye	423	88	20,8
Fejér megye	428	106	24,8
Győr-Moson-Sopron megye	443	90	20,3
Hajdú-Bihar megye	546	205	37,5
Heves megye	320	82	25,6
Jász-Nagykun-Szolnok megye	404	120	29,7
Komárom-Esztergom megye	315	73	23,2
Nógrád megye	213	43	20,2
Pest megye	1174	261	22,2
Somogy megye	328	92	28,0
Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	576	93	16,1
Tolna megye	241	48	19,9
Vas megye	264	72	27,3
Veszprém megye	365	88	24,1
Zala megye	293	96	32,8
<b>Összesen</b>	<b>10064</b>	<b>2356</b>	<b>23,3</b>

2. táblázat. A gyomorrák stádiumának megoszlása, az egyes stádiumok túlélése

Stádium	Megoszlás (%)	Túlélés (%)		
		1 éves	2 éves	5 éves
IA	9	78	74	71
IB	10	81	72	56
II	14	72	55	37
IIIA	16	54	33	18
IIIB	10	49	28	11
IV	39	23	9	5

ményei optimalizálhatják az individuális kezelést. A klasszikus paraméterek mellett a stádiumbeosztást a közeljövőben vélhetően genetikai, ill. molekuláris markervizsgálatok fogják kiegészíteni. A jövő kihívása az adott egyén adott tumora adekvát terápiájának megtervezése lesz (52).

### Gyógyszeres terápiák áttekintése

A platina-éra előtt legkiterjedtebben vizsgált, monoterápia formájában adagolt első generációs szerek az 5-fluorouracil (5-FU), antraciklinek (doxorubicin, epirubicin), mitomicin-C és az etopozid, melyekkel BSC-hez (best supportive care) viszonyítva 10-20%-os tumorválasz volt elérhető (1).

Az 1970-es évektől kombinációs sémák alkalmazásával igyekeztek a hatékonyságot növelni. Számos randomizált vizsgálatot végeztek, melyek során monoterápiával hasonlították össze a kombinációs kezeléseket. Bár teljes túlélésben jelentős javulás nem volt mérhető, a tumorválasz általában a kombinációk hatékonyabb voltát támasztotta alá. A kombinációs kezelések BSC-hez viszonyítva 3-9 hónapos túlélési előnyt mutattak (60).

#### *5-FU, antraciklin (doxorubicin, epirubicin) és etopozid-alapú kombinációk*

##### **FAM**

Az egyik legelső kombinációval (FAM: 5-FU, doxorubicin és mitomycin-C) mintegy 40%-os tumorválasz volt elérhető (38).

##### **FAMTX**

Az EORTC 213 betegen végzett multicentrikus randomizált vizsgálatot, melyben a FAMTX-et (magas dózisú metotrexát, 5-FU és doxorubicin) FAM-kezeléssel hasonlította össze. A FAMTX kezelés hatékonyabbnak bizonyult (59) lényegében hasonló toxicitás mellett, így ez lett az egyik referencia-kombináció.

##### **ELF**

2000-ben az EORTC által indított nagy, randomizált vizsgálat az ELF (epirubicin, leukovorin, 5-FU), ill. a FUP (iv. 5-FU, CDDP) sémákat hasonlította össze a referenciának számító FAMTX-szel. Ez a vizsgálat nem hozott pozitív eredményt, így új gyógyszer-kombinációk kipróbálását tette szükségessé (56).

#### *Második generációs sémák*

##### **EAP**

Az EAP (etopozid, doxorubicin és ciszplatin) egy új kombináció volt, melyet a FAMTX-szel hasonlítottak össze, azonban ez sem hozta meg a várt sikert (29, 40).

##### **ECF**

Az ECF (epirubicin, ciszplatin és tartós infúzióban adagolt 5-FU) kombinációt Cunningham és mtsai alkalmazták először annak alapján, hogy monoterápiában mindhárom szer hatásosnak bizonyult, sőt, állatkísérletekben 5-FU és ciszplatin között szin-

nergizmust írtak le (50). Az ECF hatékonyságát ezután több fázis II vizsgálat is igazolta (61). A báziskezelésnek tekintett FAMTX-szel összehasonlítva annál mind a válaszarányt (45% vs. 21%), mind a medián túlélést (8,9 vs. 5,7 hónap) tekintve hatásosabbnak bizonyult (58). Waters és mtsai ugyancsak FAMTX-hez hasonlították az ECF kombinációt 237 inoperábilis nyelőcső, junction vagy gyomor-adenocarcinómában szenvedő beteg adatai alapján. Lokálisan előrehaladott esetekben a tumorválasz 58% (ECF), ill. 20% (FAMTX), metastatikus daganatok esetében 40% vs. 21% volt. A medián túlélés 8,7 hónap (ECF), ill. 6,1 hónap (FAMTX) (57). Az ECF kombinációval a CMF-hez viszonyítva is igen jó eredményeket értek el (44). Az ECF rezsimmel kapcsolatos vizsgálatok túlnyomó többsége az Egyesült Királysághoz köthető, ahol a 90-es évek második felétől az ECF-et tekintik mértékadó kezelésnek.

#### *További platina-alapú sémák*

##### **PELF**

Cocconi és mtsai 1994-ben és 2003-ban két randomizált fázis III vizsgálatot folytattak, melyekben a PELF (ciszplatin, epirubicin, leukovorin és 5-FU) kezelési sémát a FAM, illetve FAMTX rezsimmel hasonlították össze. A hatékonyság nem bizonyult megfelelőnek, viszont súlyos toxicitásokat tapasztaltak (9, 10).

##### **FP**

Abból a célból, hogy a ciszplatin-tartalmú kombinációk magas hatékonyságát alacsonyabb mértékű toxicitás mellett is megtartsák, a ciszplatint kettős kombinációban, tartós infúzióban adagolt 5-FU-val kombinálták több fázis II, majd fázis III vizsgálatban. Bár a Kim és mtsai által közölt randomizált fázis III vizsgálatban az FP (5-FU, ciszplatin) kombináció a tumorválaszt tekintve szignifikánsan jobbnak mutatkozott, mint akár a FAM, akár az 5-FU monoterápia, teljes túlélésben nem volt közöttük jelentős különbség (30). Az EORTC által vezényelt randomizált fázis III vizsgálat az FP kombinációt ELF-fel és FAMTX-szel hasonlította össze. Az igen szigorúan tervezett vizsgálat mindhárom karon viszonylag szerény hatékonyságot mutatott.

Az eddig elmondottak alapján megállapítható, hogy nem alakult ki egyértelmű, a világ minden részén elfogadott mértékadó kezelési forma. Az ECF séma elsősorban az Egyesült Királyságban és Európa néhány egyéb országában nyert teret, másutt a ciszplatin, 5-FU kombináció terjedt el. Ez utóbbi – viszonylag kedvezőbb toxicitásprofilja miatt – elsősorban a rosszabb általános állapotú betegek számára ideális. Bár ezeket a kezeléseket „standard”-nak nevezték, valódi mértékadó kezeléssé nem váltak.

#### *Harmadik generációs sémák*

##### **Paclitaxel**

A paclitaxellel monoterápiában 11-24%-os, kombinációban 22-51%-os tumorválasz és 6-14 hónapos medián túlélés érhető el. A paclitaxel-alapú

kombinációk jól tolerálhatók, a toxicitások közül a mieloszuppresszió emelhető ki (48).

### Docetaxel

8 fázis II tanulmányban monoterápiában átlagosan 19% válaszadási arányt értek el. Első vonalban, kombinációban számos fázis II tanulmányban vizsgálták, melyekben 33-55% között volt a válaszadási arány. A medián túlélés 8-11 hónapnak bizonyult (3). Az eredmények alapján a DC kombinációt alkalmasnak tartották arra, hogy az ECF mellett egy új hármas kombináció alapja legyen.

A SAKK (Swiss Group for Clinical Cancer Research) fázis II vizsgálatában a bevont 121 beteget három csoportba randomizálták: TC (docetaxel, ciszplatin), TCF (TC + 5-FU tartós infúzióban) és ECF karcokra (45). A vizsgálat célja annak eldöntése volt, hogy a válaszráta alapján melyik docetaxel-tartalmú kombinációval érdemes az ECF-fel szemben fázis III vizsgálatot végezni. A TCF-kar hatékonyabbnak mutatkozott a TC-karnál (ORR: 37%, TTP: 4,6 hó és OS: 10,4 hó). Ugyanakkor a fő mellékhatás, a neutropenia is a TCF-karon bizonyult a legmagasabbnak (80%). Lázás neutropenia (41% a TCF-karon) miatt a docetaxel adagját 85 mg/m<sup>2</sup>-ről 75 mg/m<sup>2</sup>-re csökkentették az első 21 beteg bevonása után.

A V325 vizsgálat kétszakaszos volt. A fázis II szakasz célja, hogy összehasonlítsa a TCF (docetaxel, ciszplatin, 5-FU) és TC (docetaxel, ciszplatin) kombinációkat előrehaladott gyomor- vagy gastrooesophagealis adenocarcinoma esetében. Elsődleges végpont a tumorválasz, másodlagos a biztonságossági profil, a progresszióig eltelt idő és a teljes túlélés. A tumorválasz és a biztonságossági adatok figyelembevételével független vizsgálóbizottság döntése alapján a V325 fázis III szakaszában a TCF volt a vizsgálati kombináció.

Fázis III vizsgálati szakasz: A vizsgálat célja, hogy a fázis II vizsgálatban kiválasztott TCF hármas kombinációt összehasonlítsa a CF referencia-kombinációval, és bizonyítsa a hatékonyabb voltát. A vizsgálat elsődleges végpontja a progresszióig eltelt idő volt. A bevont betegek átlagéletkora 55 év volt, és 99%-uk Karnofsky-indexe legalább 80% volt mindkét karon. Súlyvesztésük átlag 7 kg volt a megelőző 3 hónapban, és 96, ill. 97%-uk metasztatikus stádiumban volt. Ebben az igen jól randomizált vizsgálatban mindkét karon a betegek 45%-ának volt legalább 2 szerve érintett. A fenti adatokból látható, hogy meglehetősen rossz prognózisú, metasztatikus daganatos betegeket vizsgáltak, akik 84%-ának már a kezelés megkezdése előtt tüneteik voltak.

Az elsődleges végpont teljesült: a progresszióig eltelt idő hosszabb volt a DCF-nél (5,6 vs. 3,7 hó). A rizikócsökkenés 32% volt. A másodlagos végpont is teljesült: a medián OS tekintetében kicsiny, de szignifikáns különbség mutatkozott a TCF-kar javára (9,2 vs. 8,6 hó), rizikócsökkenés 23%. A medián időpontjában ez a különbség valóban csak néhány hét volt, de 2 évnél kétszer annyira beteg volt életben a TCF-karon, mint a CF-karon (18,4 vs. 8,8%). A másik másodlagos végpont a válaszadási arány volt, ez is szignifikáns kü-

lönbséget mutatott a TCF-kar javára (36,7 vs. 25,4%). A betegek 82%-ánál észleltek grade 3-4 fokozatú neutropeniát a TCF-csoportban, míg a CF-csoportban csak 57%-ban. A vizsgálatban csak másodlagosan volt megengedett granulocytastimuláló faktor alkalmazása, 29%-ban fordult elő (G-CSF nélkül) a TCF-karon szövődményes neutropenia, a CF-karon pedig 12%-ban. (Jelenleg a Taxotere magyar alkalmazási előírása gyomorrák indikációban előírja a G-CSF profilaktikus alkalmazását.) A 65 évnél idősebb populáció esetén gyakoribbak a grade 3-4 infekciók a TCF-csoportban (40,7 vs. 14,0%), de megjegyzendő, hogy itt kis betegszámú alcsoportokról van szó (54, ill. 55 fő) (55). A meglehetősen gyakori toxicitások ellenére az életminőség jobbnak bizonyult a TCF-karon. A vizsgálat eredményei alapján mind az USA-ban, mind Európában törzskönyvezték a TCF kombinációt metasztatikus gyomorrák kezelésére.

### Oxaliplatin

Az oxaliplatin számos daganat esetében igazolta hatásosságát, melyhez a ciszplatinhoz képest kevesebb mellékhatás társul (19). Metasztatikus vastagbélrákok esetében az oxaliplatin aktív komponense 5-FU/LV-alapú kombinációknak. Eltérő adagolás mellett több fázis II vizsgálat bizonyította hatékonyságát előrehaladott gyomorrák kezelése során. Louvet és mtsai a FOLFOX-6 sémát vizsgálták, mellyel medián túlélésben 8,6 hónapot értek el, 45%-os tumorválasszal. A 3-4. fokozatú neutropenia ill. neuropathia aránya 38%, ill. 21% volt (37). De Vita és mtsai FOLFOX-4 kezeléssel 11,2 hónapos medián túlélést, 38%-os válaszarányt közöltek. 3-4. fokozatú neutropenia 36%-ban, 3-4. fokozatú neuropathia 5%-ban fordult elő (14). Lordick és mtsai a FULFOX-kombinációt vizsgálták. A medián túlélés 11,4 hónap, a tumorválasz 54% volt. Ehhez csupán 8%-os 3-4 fokú neutropenia társult, 3-4. fokozatú neuropathiát nem figyeltek meg (35).

Al-Batran a 2006-os ASCO-n mutatta be annak a fázis III vizsgálatnak az eredményeit, mely FLO kombinációt (5-FU/leukovorin, oxaliplatin) hasonlít össze FLP kombinációval (5-FU/leukovorin, ciszplatin). 220 beteg adatai alapján a tumorválasz 34% (FLO) vs. 25% (FLP). Az elsődleges végpont a progresszióig eltelt idő volt (FLO: 5,7 hónap, FLP: 3,8 hónap). Az FLO rezsim esetében kevesebb 1-4 fokozatú leukopeniát, hányingert, alopeciát, fáradékonyságot és veseelégtelenséget észleltek, míg FLP-vel szignifikánsan kevesebb perifériás neuropathia volt megfigyelhető (25% FLP vs. 60% FLO). Kezeléssel összefüggésbe hozható súlyos nemkívánatos események szignifikánsan alacsonyabb számban fordultak elő az FLO-kezelt csoportban (8,9% FLO vs. 18,6% FLP, p=0,046) (4). Az eredmények alapján az oxaliplatin-tartalmú kombinációk ésszerű alternatívát jelentenek előrehaladott gyomorrákok kezelésében (1).

### Irinotecan

A 2005. évi ASCO-n számoltak be az irinotecan-5-FU-FA (IF) kombinációt az 5-FU-ciszplatinnal összehasonlító III. fázisú, nyílt, randomizált vizs-

gálat eredményeiről. Az elsődleges végpont, a progresszióig eltelt idő vonatkozásában az IF legálább olyan hatékony volt (5,0 hónap), mint az 5-FU-ciszplatin (4,2 hónap), ugyanakkor kevésbé toxikusnak bizonyult. A másodlagos végpontként választott TTF (sikertelenségig eltelt idő) szignifikánsan hosszabb volt az IF karon (5,0 vs. 4,2 hónap). Az IF előnye, hogy kettős kombináció, mely nem tartalmaz platinát, így rosszabb performance status esetén, társbetegségek fennállása esetén is biztonságosan alkalmazható kezelés előrehaladott gyomorrákban (13).

#### Orális fluoropirimidinek

##### S-1

Az S-1 egy negyedik generációs orális fluoropirimidin, mely tegafurt (FT), 5-kloro-2,4-dihidropiridint (CDHP) és kálium-oxonátot (OXO) tartalmaz. Az FT az 5-FU prekürzora, a CDHP gátolja az FT lebomlását, míg az OXO az FT-indukált hasmenést korlátozza (34).

Az S-1 monoterápiával 26-45%-os tumorválasz volt elérhető (8, 31, 47). Ajani és munkacsoportja észak-amerikai és európai centrumok bevonásával fázis II vizsgálatban értékelte az S-1/ciszplatin kombináció hatékonyságát és biztonságosságát előrehaladott, inoperábilis gyomor- vagy gastrooesophagealis adenocarcinomás betegekben. 2006-ban publikálták a 47 beteg adatai alapuló eredményeket (2), azonban – mivel S-1 vonatkozásában Európában kevés tapasztalat állt rendelkezésre – a betegszámot 72-re emelték, és a kiterjesztett biztonságossági és hatékonysági adatokat egy következő munkában Lenz és mtsai közölték (34). Az elsődleges végpont a tumorválasz meghatározása volt, mely mind a vizsgálok, mind a független vizsgálóbizottság szerint 55%-nak bizonyult. A medián túlélés 10,4 hónap volt. A leggyakoribb, ill. legfontosabb 3-4. fokozatú mellékhatások fáradékonyság (24%), hányás (17%), hányinger (15%), hasmenés (13%), neutropenia (19%), lázas neutropenia (2%). A fázis II vizsgálat kezdeti eredményeinek ismeretében indították a „First-line Advanced Gastric Cancer Study (FLAGS)” fázis III vizsgálatot, mely jelenleg bevásztási fázisban van (34).

#### Kapecitabin

A kapecitabin több enzimikus lépésben, elsősorban a daganatszövetben alakul hatékony 5-FU-vá, hatásában a tartós infúzióban adagolt 5-FU-nak felel meg. A kapecitabin kifejezett aktivitást mutatott gyomorrák-sejtvonalakon (23), 5-FU-rezisztens xenograft modellen (7), valamint 5-FU/leukovorin-rezisztens metasztatikus colorectalis rákban szenvedő betegekben (33). Több fázis II vizsgálatban a monoterápiával elért tumorválasz 6-32%, a medián túlélés 8,1-10,0 hónap volt (20, 32, 46).

#### XELOX, XELIRI

Az XP (kapecitabin + ciszplatin), vs. XELIRI (kapecitabin + irinotecan) fázis II vizsgálatban a tumorválasz 42% (XP), ill. 39% (XELIRI) volt. A progressziómentes túlélés 5,1 hónap (XP), ill. 5,3

hónap (XELIRI), míg a medián túlélés 9,6 hónap (XP), és 9,0 hónap (XELIRI) volt (39).

Egy fázis II XELOX (kapecitabin + oxaliplatin) vizsgálatban a tumorválasz 63%, a progressziómentes túlélés 5,8 hónap, a medián túlélés 11,9 hónap volt (42).

#### Kapecitabin-taxán kombinációk

Kang az ASCO 2004-en mutatta be a kapecitabin-paclitaxel fázis II vizsgálatát, melyben 13,6 hónapos medián túlélést sikerült elérni. 50%-os tumorválasz mellett a progressziómentes túlélés 6,8 hónap volt. A leggyakoribb 3-4. fokozatú toxicitás a neutropenia volt (41%) (25).

A TCX (docetaxel, ciszplatin, kapecitabin) kombinációt fázis I/II vizsgálat értékelték. 40 beteg adatai alapján a TCX kimagasló hatékonyságot mutatott (tumorválasz: 68%, 4 komplett remisszióval, medián túlélés: 16,9 hónap) (26).

#### Kapecitabin-platina kombinációk

Mivel a kapecitabin és a ciszplatin toxicitás-profilja a legfontosabb mellékhatásokat tekintve eltérő, az XP kombináció ésszerű, kényelmes alternatívája lehet az igen elterjedt FP sémának. Kang és mtsai fázis III vizsgálatban 316 beteg bevonásával igazolták ciszplatin kombinációban a kapecitabin non-inferioritását 5-FU-val szemben. Elsődleges végpont a progressziómentes túlélés volt, mely teljesült (XP: 5,6 vs. FP: 5,0 hónap). Non-inferioritás a teljes túlélésben is igazolható volt (XP: 10,5 vs. FP: 9,3 hónap). Tumorválasz tekintetében az XP szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult (41 vs. 29%,  $P=0,033$ ). A kezeléssel összefüggésbe hozható 3-4. fokozatú mellékhatások (XP vs. FP) a következők voltak: neutropenia (16 vs. 19%), hányás (7 vs. 9%), stomatitis (2 vs. 7%). A kéz-láb-szindróma aránya viszonylag alacsony volt (22 vs. 4%). Mindezek alapján a szerzők megítélése szerint előrehaladott gyomorrákok kezelésében a jövőben a kapecitabin kell legyen a választandó fluoropirimidin (27).

Nagy-Britanniában, ahol az ECF kombináció tekinthető a standard kezelésnek, Cunningham és mtsai ún. „2x2 faktoriális” vizsgálati tervet készítettek, melyben a ciszplatin oxaliplatinra, az 5-FU-t pedig kapecitabinra cserélték. Így 4 kombinációt (ECF, EOF, ECX, EOX) hasonlítottak össze. Az 1002 oesophagogastricus adenocarcinómában szenvedő beteggel lefolytatott REAL-2 fázis III vizsgálat elsődleges célja annak bizonyítása volt, hogy az oxaliplatin-, ill. kapecitabin-kombinációk nem kevésbé hatékonyak, mint a ciszplatin- és 5-FU-kombinációk (non-inferioritás és vizsgálata), a teljes túlélés tekintetében, mely kapecitabin-kombinációkkal 10,9 hónap, 5-FU-kombinációk esetén 9,6 hónap volt. Az ECF és EOX összehasonlítása során megállapítható volt, hogy az utóbbi a teljes túlélést vizsgálva szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult (ECF: 9,9 vs. EOX: 11,2 hónap,  $p=0,02$ ). ECX-kezeléssel 46, EOX-kezeléssel 48%-os tumorválasz volt elérhető. A kapecitabin-kombinációk előnyösebb toxicitási profilt mutatnak. Az EOX-sémát az ECF (referencia) karral összevetve, EOX-kezelés során szignifikánsan ke-

vesebb 3-4. fokozatú neutropenia jelentkezett. Kevesebb volt emellett a lázas neutropenia, valamint a kéz-láb-szindróma (!) is, magasabb volt azonban a hasmenések száma. A szerzők értékelése szerint a kapecitabin, ill. oxaliplatin ésszerű alternatívái az 5-FU-nak, ill. ciszpatinnak előrehaladott gyomorrákok kezelésében (11).

Kang és mtsai alcsoport-analízisekben is meg tudták erősíteni az XP hatékonyságát FP-vel szemben (27). A REAL-2 vizsgálat multivariációs analízis eredményei is igazolták a kapecitabin-tartalmú kombinációk hatékonyságát (11). Ahhoz azonban, hogy a bevezetésben vázolt, a terápiát meghatározó tényezők értékelését követően individuális kezelést lehetővé tevő alcsoport-meghatározásra kerülhessen sor, további, jelenleg már folyamatban lévő vizsgálatok eredményei szükségesek. Ezek közül kiemelkedő a Van Cutsem és mtsai által vezetett fázis I/II vizsgálat, mely egy kettős (docetaxel/oxaliplatin) kombinációt hasonlít össze két hármas kombinációval (docetaxel/oxaliplatin/5-FU/LV, ill. docetaxel/oxaliplatin/kapecitabin).

### Célzott biológiai terápiák

#### EGFR-ellenes monoklonális antitestek

Konvencionális kemoterápiás rezsimek mellett számos daganattípus esetén illeszthető célzott, biológiai terápia a kezelési algoritmusba. A gyomorrákok 50-63%-ánál igazolható EGFR-overexpresszió (43). Az egyik legszélesebb körben vizsgált EGFR-ellenes monoklonális antitest a cetuximab. Lordick és mtsai fázis II vizsgálatban FUFOX + cetuximab kezelést alkalmaztak 28 betegben. 64%-os tumorválaszt értek el, a kezelést a betegek jól tolerálták (36). Egy másik EGFR-ellenes monoklonális antitest, a matuzumab több fázis I/II vizsgálatban bizonyította hatékonyságát. A Royal Marsden Hospital által vezetett, jelenleg is futó fázis I/II vizsgálat előzetes eredményei szerint az ECX + matuzumab kombinációval 53%-os tumorválasz érhető el. Az eredmények alapján a közelmúltban randomizált fázis II vizsgálatot (MATRIX) indítottak (54).

#### EGFR-tirozinkináz-inhibitorok (TKI)

Bár több vizsgálatot végeztek EGFR TKI-val, mind az erlotinibbel (16), mind a gefitinibbel (15), szerény eredményeket értek el. Nem-kissejtes tüdőrákok esetében az EGFR-TKI kezelés hatékonyságát több tanulmány szerint a EGFR-mutáció prediktálja. Gyomorrákok esetében az EGFR-overexpresszió hátterében azonban mutáció nem igazolható (5).

A gyomordaganatok mintegy 18%-a mutat HER2-overexpressziót. In vitro kísérletekben és xenograft modellekben az anti-HER2 trastuzumab hatékonyan gátolja HER2-pozitív gyomordaganatos sejtvonalak növekedését. Érdekes módon a daganatok nagy részében a topoizomeráz-II $\alpha$  ko-amplifikációja volt kimutatható (51). A báziskezelésnek tartott 5-FU/ciszplatin sémához adott trastuzumab hatékonyságát nemzetközi, randomizált fázis III vizsgálat fogja meghatározni. A betegbevonás 2007 júliusában zárul.

#### VEGF-gátlók

A daganatos éréjdonképződés gátlása tűnik ma az egyik legígéretesebb tumorelles terápiának. A gyomorrákok vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) expressziója jó korrelációt mutat a daganat stádiumával, tömegével, prognózisával és kiújulásával (18, 28). A bevacizumab egy rekombináns humanizált anti-VEGF antitest, mely már eddig is számos daganat esetében bizonyult hatékonyan.

Shah és munkatársai fázis II vizsgálatban értékelték az irinotecan, ciszplatin és bevacizumab kombinációs kezelés hatékonyságát és biztonságosságát 47 metasztatikus gyomor- és junctio-adenocarcinomás beteg bevonásával. A progresszióig eltelt idő medián értéke 8,3 hónap, a tumorválasz 65%, a medián túlélés 12,3 hónap volt. A bevacizumab-kezeléshez társuló mellékhatások közül kiemelendő a 3. fokozatú hypertensio (28%), 3-4. fokozatú thromboemboliás esemény (25%). Gyomorperforáció 2 beteg esetében következett be, 1 esetben pedig felső gastrointestinalis vérzést figyeltek meg (49).

Enzinger és mtsai 26 beteg bevonásával fázis II vizsgálatban értékelték az AVATAX (bevacizumab + docetaxel) hatékonyságát és tolerálhatóságát. Előzetes adjuváns és elsővonalbeli kezelés megengedett volt. A leggyakoribb 3-4. fokozatú mellékhatások: anaemia (15%), fáradékonyság (12%), gastrointestinalis vérzés (12%), neutropenia (12%) és artériás thrombosis (8%). A tumorválasz 47% volt (17). A szerzők véleménye szerint az AVATAX kombináció jól tolerálható és ciszplatin, irinotecan kezelés után is hatékonyan alkalmazható.

Bár az eredmények ígéretesek, további fázis II/III vizsgálatok szükségesek. A MAGIC II vizsgálat a bevacizumab neoadjuváns kezelésben betöltött szerepét fogja meghatározni.

#### Megbeszélés

2005-ig a gyomorrákot ugyan kemoszenzitív betegségnek tekintették, azonban a kezelési eredmények jelentős áttörést nem hoztak, az egy éves medián túlélés álomhatárnak tűnt.

A 2005-ös ASCO-n hangzott el az első olyan fázis III vizsgálat eredményéről szóló előadás, mely a TCF esetében szignifikáns, 9,2 hónapos medián túlélésről számolt be (55). Egy évvel később a REAL-2 vizsgálat már az egy évet megközelítő, 11,2 hónapos medián túlélést közölt EOX protokoll esetében.

Ma már ismert olyan fázis II vizsgálat, melyben a medián túlélés jelentősen meghaladja az egy évet – TCX kezeléssel 16,9 hónapos medián túlélésről számolnak be (26). A biológiai válaszmódosítókkal szemben felállított jogos elvárásaink alapján úgy tűnik, a jövőben talán már a 1,5 éves medián túlélés is túlszárnyalható lesz. Tekintettel arra, hogy a biológiai válaszmódosítók alkalmazása egyelőre csak fázis II vizsgálatokban történik, a túlélésre való hatásokról még nem lehet beszélni.

Ugyanakkor a gyomorrák az a betegség, ahol kiemelten fontos a lehető legkorábbi stádiumban tör-

ténő diagnosztizálás. Ilyenkor még általában megfelelő a beteg általános állapota, és a kezelések tolerálhatósága is jobb. Előrehaladott esetekben sokszor a performance status az, ami miatt nem adható megfelelő kombinációs kezelés, mivel azt a beteg nem képes elviselni a toxicitás miatt. Ebből adódik a másik fontos szempont: a tolerálhatóság kérdése. Úgy tűnik, a hatékonyabb, jobb tumorválaszt elérő kombinációs – elsősorban a triplet – kezelések upfront adandók, de ma már beszélni kell a másodvonalbeli kezelésekről is, hiszen sok beteg esetében a progresszió jó/ megfelelő általános állapot mellett következik be. Itt kaphatnak szerepet a kettős kombinációk, melyek még hatékonyak, de kevesebb mellékhatással bírnak.

Jelenleg még nincs egyértelmű konszenzus az előrehaladott gyomorrák kezelésében. A báziszszerek változtak, mivel bekerült a docetaxel, az 5-FU lecserélődik capecitabinra, esetleg S-1-re, a ciszplatin pedig oxaliplatinra. A kezelés megválasztásánál elsődleges szempont kell legyen a beteg életminőségének megtartása, ill. lehetőség szerinti növelése.

## Irodalom

- Ajani JA. Evolving chemotherapy for advanced gastric cancer. *Oncologist* 10(Suppl 3):49-58, 2005
- Ajani JA, Lee FC, Singh DA, et al. Multicenter phase II trial of S-1 plus cisplatin in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 24:663-667, 2006
- Ajani JA. Chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal cancer: defining the contributions of docetaxel. *Expert Opin Pharmacother* 7:1627-1631, 2006
- Al-Batran S, Hartmann J, Probst S, et al. A randomized phase III trial in patients with advanced adenocarcinoma of the stomach receiving first-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FLO) vs. fluorouracil, leucovorin and cisplatin (FLP). *Proc Am Soc Clin Oncol abstr. LBA4016*, 2006
- Becker JC, Muller-Tidow C, Serve H, et al. Role of receptor tyrosine kinases in gastric cancer: new targets for a selective therapy. *World J Gastroenterol* 12:3297-3305, 2006
- Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 340:908-914, 1999
- Cao S, Lu K, Ishitsuka H, et al. Antitumor efficacy of capecitabine against fluorouracil-sensitive and -resistant tumours. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16:226a (abstr. 795), 1997
- Chollet P, Schöffski P, Weigang-Kohler K, et al. Phase II trial with S-1 in chemotherapy-naive patients with gastric cancer. A trial performed by the EORTC Early Clinical Studies Group (ECSG). *Eur J Cancer* 39:1264-1270, 2003
- Cocconi G, Bella M, Zironi S, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin combination vs. PELF chemotherapy in advanced gastric cancer: a prospective randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. *J Clin Oncol* 12:2687-2693, 1994
- Cocconi G, Carlini P, Gamboni A, et al. Cisplatin, epirubicin, leucovorin and 5-fluorouracil (PELF) is more active than 5-fluorouracil, doxorubicin and methotrexate (FAMTX) in advanced gastric carcinoma. *Ann Oncol* 14:1258-1263, 2003
- Cunningham D, Rao S, Starling N, et al. Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 24(18S): abstr. LBA4017, 2006
- Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group. Br J Cancer* 79:1522-1530, 1999
- Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase 3 trial of irinotecan (CPT-11) + 5FU/folinic acid (FA) vs CDDP + 5FU in 1st-line advanced gastric cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol Gastrointestinal Cancers Symposium (abstr. 61)*, 2005
- De Vita F, Orditura M, Matano E, et al. A phase II study of biweekly oxaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients. *Br J Cancer* 92:1644-1649, 2005
- Doi T, Koizumi W, Siena S et al. Efficacy, tolerability, and pharmacokinetics of gefitinib (Iressa<sup>®</sup>, ZD1839) in pretreated patients with metastatic gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol (abstr. 1036)*, 2004
- Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, et al. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J Clin Oncol* 24:4922-4927, 2006
- Enzinger PC, Fidias P, Meyerhardt J, et al. Phase II study of bevacizumab and docetaxel in metastatic esophageal and gastric cancer. *ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium (abstr. 68)*, 2006
- Eroglu A, Demirci S, Ayyıldız A, et al. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor and nitrite as an estimate of in vivo nitric oxide in patients with gastric cancer. *Br J Cancer* 80:1630-1634, 1999
- Hoff PM, Fuchs CS. The experience with oxaliplatin in the treatment of upper gastrointestinal carcinomas. *Semin Oncol* 30(4 Suppl 15):54-61, 2003
- Hong YS, Song SY, Lee SI, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 15:1344-1347, 2004
- Hundahl SA, Menck HR, Mansour EG, et al. The National Cancer Data Base report on gastric carcinoma. *Cancer* 80:2333-2341, 1997
- Inoue M, Tsugane S. Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Postgrad Med J* 81:419-424, 2005
- Ishitsuka H. Capecitabine: preclinical pharmacology studies. *Invest New Drugs* 18:343-354, 2000
- Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 24:2137-2150, 2006
- Kang HJ, Kim W, Chang HM, et al. A phase II study of paclitaxel and capecitabine combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer as a first-line therapy. *J Clin Oncol*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 22(14S):4051, 2004
- Kang YK, Kim TW, Chang HM, et al. A phase I/II trial of docetaxel, capecitabine, and cisplatin as a first line chemotherapy for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 22(14S):4066, 2004
- Kang Y, Kang WK, Shin DB, et al. Randomized phase III trial of capecitabine/cisplatin (XP) vs. continuous infusion of 5-FU/cisplatin (FP) as first-line therapy in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC): Efficacy and safety results. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings 24(18S):abstr. LBA4018, 2006
- Karayiannakis A, Syrigos KN, Polychronidis A, et al. Circulating VEGF levels in the serum of gastric cancer patients. *Ann Surg* 236:37-42, 2002
- Kelsen D, Atiq OT, Saltz L, et al. FAMTX vs. etoposide, doxorubicin, and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer. *J Clin Oncol* 10:541-548, 1992
- Kim NK, Park YS, Heo DS, et al. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin vs. 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C vs. 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 71:3813-3818, 1993
- Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, et al. Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 Cooperative Gastric Cancer Study Group. *Oncology* 58:191-197, 2000

32. Koizumi W, Saigenji K, Ujiie S, et al. A pilot phase II study of capecitabine in advanced or recurrent gastric cancer. *Oncology* 64:232-236, 2003
33. Lee JJ, Kim T, Kim D, et al. Single-agent capecitabine in patients with metastatic colorectal cancer refractory to 5-fluorouracil/leucovorin chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:355a (abstr. 1425), 2003
34. Lenz HJ, Lee FC, Haller DG, et al. Extended safety and efficacy data on S-1 plus cisplatin in patients with untreated, advanced gastric carcinoma in a multicenter phase II study. *Cancer* 109:33-40, 2007
35. Lordick F, Lorenzen S, Stollfuss J, et al. Phase II study of weekly oxaliplatin plus infusional fluorouracil and folinic acid (FUFOX regimen) as first-line treatment in metastatic gastric cancer. *Br J Cancer* 93:190-194, 2005
36. Lordick F, Lorenzen S, Hegewisch-Becker S, et al. Cetuximab plus weekly oxaliplatin/5FU/FA (FUFOX) in 1st line advanced gastric cancer. First results from a multicenter phase II study of the AIO upper GI study group. *Ann Oncol* 17 (Suppl 9):ix309, 2006
37. Louvet C, Andre T, Tigaud JM, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol* 20:4543-4548, 2002
38. MacDonald JS, Schein PS, Woolley PV, et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Intern Med* 93:533-536, 1980
39. Moehler M, Kanzler S, Geissler M, et al. Irinotecan/capecitabine versus cisplatin/capecitabine in advanced adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: interim analysis of a German AIO phase II study. *Ann Oncol* 17(Suppl 9):ix313, 2006
40. O'Connell MJ. Etoposide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for advanced gastric cancer: an old lesson revisited. *J Clin Oncol* 10:515-516, 1992
41. Ohtsu A, Yoshida S, Saijo N. Disparities in gastric cancer chemotherapy between the East and West. *J Clin Oncol* 24:2188-2196, 2006
42. Park YH, Lee JL, Ryo BY, et al. Capecitabine in combination with Oxaliplatin (XELOX) as a first-line therapy for advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* DOI 10.1007/s00280-007-515-7, 2007
43. Rojo F, Albanell J, Sauleda S, et al. Characterization of epidermal growth factor (EGF) receptor and transforming growth factor (TGF) alpha expression in gastric cancer and its association with activation of mitogen-activated protein kinase (MAPK). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:430a (abstr. 1717), 2001
44. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 20:1996-2004, 2002
45. Roth AD, Fazio N, Stupp R, et al. Docetaxel, cisplatin and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 25:3217-3223, 2007
46. Sakamoto J, Chin K, Kondo K, et al. Phase II study of a 4-week capecitabine regimen in advanced or recurrent gastric cancer. *Anticancer Drugs* 17:231-236, 2006
47. Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, et al. Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur-0.4 M gimestat-1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 34:1715-1720, 1998
48. Scartozzi M, Galizia E, Verdecchia L, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer: across the years for a standard of care. *Expert Opin Pharmacother* 8:797-808, 2007
49. Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 24:5201-5206, 2006
50. Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, et al. Metabolic basis of the synergistic antitumor activities of 5-fluorouracil and cisplatin in rodent tumor models in vivo. *Cancer Chemother Pharmacol* 32:167-172, 1993
51. Tanner M, Hollmén M, Junttila TT, et al. Amplification of Her-2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase IIa gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 16:273-278, 2004
52. Toffoli G, Cecchin E. Pharmacogenetics and stomach cancer: an update. *Pharmacogenomics* 8:497-505, 2007
53. Tsubono Y, Hisamichi S. Screening for gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer* 3:9-18, 2000
54. Valverde CM, Macarulla T, Casado E, et al. Novel targets in gastric and esophageal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 59:128-138, 2006
55. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandini S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 24:4991-4997, 2006
56. Vanhoef U, Rougier P, Wilke H, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin vs. etoposide, leucovorin, and fluorouracil vs. infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 18:2648-2657, 2000
57. Waters JS, Norman A, Cunningham D, et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 80:269-272, 1999
58. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil vs. fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 15:261-267, 1997
59. 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* 9:827-831, 1991
60. Wohrer SS, Raderer M, Hejna M. Palliative chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 15:1585-1595, 2004
61. Zaniboni A, Barni S, Labianca R, et al. Epirubicin, cisplatin, and continuous infusion 5-fluorouracil is an active and safe regimen for patients with advanced gastric cancer. An Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD) report. *Cancer* 76:1694-1699, 1995