

A GYOMORRÁK KEZELÉSÉNEK AKTUALITÁSAI

I. rész. Gyógyszeres terápia

Dank Magdolna

Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Budapest

A gyomorrák a 9. leggyakoribb daganat Magyarországon, halálozásban pedig a 4. helyen áll. A hagyományos kezelési módszerek az előrehaladott gyomorrák ellátásában nem hoznak jelentős eredményt. A tumor molekuláris biológiai jellemzőinek megismerésével azonban ma már lehetőség van célzott terápia adására is, mellyel jelenleg a leghosszabb túlélési időt lehet elérni. Magyar Onkológia 54: 337–341, 2010

Kulcsszavak: gyomorrák, gyógyszeres kezelés, célzott terápia, biológiai markerek

Gastric cancer is the 9th most common malignancy in Hungary, being the 4th most frequent cause of death among all cancers. The traditional treatment approaches did not turn out to be effective against advanced gastric cancer. On the other hand, due to better understanding of the underlying molecular biology of tumors, targeted therapeutics emerge resulting in longer survival times. Dank M. Recent advances in the treatment of gastric cancer. Hungarian Oncology 54: 337–341, 2010

Keywords: gastric cancer, chemotherapy, targeted therapy, biological markers

Közlésre érkezett:
2010. november 17.

Elfogadva:
2010. november 23.

Levelezési cím:
Dr. Dank Magdolna
SE ÁOK Radiológiai
és Onkoterápiás Klinika
1082 Budapest
Üllői út 78/a.
Telefon: 2100-300/53175
Fax: 459-1593
E-mail:
magdolna.dank@
gmail.com

EPIDEMIOLOGIA ÉS RIZIKÓTÉNYEZŐK

A gyomorrák a negyedik leggyakrabban diagnosztizált rák a világon (934 000 eset évente), a daganatos halálokok között pedig még mindig a második helyen áll (770 000 halálozeset évente) (18). A gyomorrák incidenciája világszerte változó: Japánban, Dél-Kelet-Európában, Dél-Amerikában gyakoribb, míg Nyugat-Európában, Észak-Amerikában, Óceániában kisebb a betegség előfordulása. Eltérés található a gyomor és a gastro-oesophagealis junctio incidenciájában is, utóbbi az elmúlt években emelkedést mutat. A fejlett országokban a gyomorrák incidenciája és mortalitása csökkent az elmúlt 5 évtizedben. Ennek hátterében a kedvezőbb szociális státus, a hűtőszekrények általános elterjedése, a *Helicobacter pylori* eradikációja és az ételek alacsony baktérium- és nitráttartalma áll (7, 13).

Magasabb incidencia található:

- férfiaknál (a férfi-nő arány 2:1)
- idősebb életkorban (70 év felett)
- a rosszabb szociális státusú csoportoknál.

Genetikai rizikófaktornak tekinthetőek:

- „A” vércsoport
- anaemia perniciosa
- a gyomorrák családi előfordulása
- hereditaer non-polyposus vastagbélrák
- Li-Fraumeni-szindróma

Egyéb rizikótényezők:

- nagy mennyiségű só- és nitrátbevitel, valamint csökkent A- és C-vitamin-bevitel
- dohányzás
- vírusinfekciók (Epstein-Barr), *Helicobacter pylori* infektio
- megelőző sebészi beavatkozás gyomorfekély miatt
- sugárhatás (sugárkezelés) (8)

Hazánkban az utóbbi félévszázadban a gyomorrák előfordulása lényegesen csökkent, 2009-ben 2369 gyomorrákos esetet jelentettek, ezzel a 9. leggyakoribb rosszindulatú daganat. 2008-ban 1725-en haltak meg gyomorrák következtében, tehát az eddig alkalmazott kezelési módszerekkel a morbiditás és mortalitás „ollója” jelentősen nem vált el, ezért új, hatékonyabb terápiás lehetőségek kidolgozására és bevezetésére van szükség.

A GYOMORRÁK KEZELÉSE

Korai gyomorrák

A korai gyomorrák kezelése alapvetően sebészi, mely komplett tumoreltávolítást jelent a környező nyirokcsomókkal együtt. Ez tekinthető az egyetlen kuratív ellátásnak. Tekintve, hogy a cikk a gyomorrák gyógyszeres kezelését tekinti át, a sebészi ellátás részleteivel a továbbiakban nem foglalkozunk.

Adjuváns kezelés: Az eddig végzett klinikai vizsgálatok meta-analízise alapján a kemoterápia haszna nem egyértelmű, de meg kell említeni, hogy a vizsgálatok kis betegszámmal, régi készítményekkel történtek. Ázsiai szerzők egy meta-analízisben 22 vizsgálat adatait elemezték, vizsgálva az adjuváns 5-fluorouracil (5FU) alapú kezeléseket hatását a túlélésre. Az ázsiai és a nyugati országok adatait szeparáltan vizsgálva megállapították, hogy a túlélésre gyakorolt kedvező hatás az ázsiai betegeken kifejezettebb (11). Nagy betegszámot bevonó, korszerű kemoterápiás ágensekkel végzett prospektív vizsgálatok szükségesek a haszon/kockázat megítéléshez. Japán szerzők S-1-gyel végzett adjuváns vizsgálatában (az S-1 egy orális fluoropirimidin-származék) a csak sebészi ellátásban részesült betegekhez viszonyítva az adjuváns S-1-kezeléssel szignifikáns túlélési előnyt tudtak kimutatni (3 éves után követésben a túlélés 80,1% volt az S-1 karon, 70,1% a csak sebészileg ellátottak csoportjában, $p=0,002$ szinten). A kelet-ázsiai betegek számára a D2 reszekciót követően az S-1-kezelés standardnak tekinthető (19).

Neoadjuváns, preoperatív kemoterápia: A neoadjuváns kezelés elvi alapja a „downstaging” és a reszekabilitás növelése. Több II. fázisú vizsgálatban alkalmaztak preoperatív kemoterápiát, többnyire ciszplatin-alapút (1, 4, 14, 23). A betegek általában jól tolerálták a kezelést, és a vizsgálatokban az R0 reszekció aránya 29–83% volt, a medián túlélése pedig 13–48 hónap (9).

A legtöbbet idézett tanulmányban, a MAGIC (Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy) vizsgálatban egyik karon preoperatív epirubicin-ciszplatin-5FU (ECF) kombinációt adtak műtét előtt, majd posztoperatív módon ugyancsak 3 ciklus ECF kezelést. A másik karon csak műtéti ellátást kaptak a betegek. A perioperatív kemoterápia mind az 5 éves túlélést (36% vs. 23%), mind a teljes túlélést (24 vs. 20 hónap) javította (5) (ESMO ajánlás I A) (6).

A posztoperatív radiokemoterápiát nem részletezzük, csupán annyit jegyzünk meg, hogy az Intergroup 0116 vizsgálat eredményei (melyben az 5-fluorouracil és leucovorin öt ciklusa megelőzően – sugárkezelés alatt – sugárkezelés után adva, 45 Gy radioterápia mellett, melyet öt héten át adnak) alapján a kemoradioterápiát kapottaknál ~15%-kal növekedett az 5 éves túlélés (15) (ESMO ajánlás I A) (16). A protokoll inkább az USA-ban elfogadott, Európában számos kritika érte a nem megfelelő számú nyirokcsomó eltávolítása miatt.

Előrehaladott gyomorrák

Elsővonalbeli terápia

Az előrehaladott gyomorrák kezelése a mai napig komoly kihívást jelent. Míg az optimális sebészi megoldás mellett a korai II. stádiumú gyomorrákos betegek öt éves túlélése 30–50%, a metasztatikus folyamatban szenvedő betegek várható öt éves túlélése csupán 4%. A gyomor-adenocarcinoma viszonylag kemoszenzitív (válaszarány 30–40%), mégis a kemoterápiára adott válasz időtartama nem hosszú, a teljes remisszió aránya alacsony, a leggyakrabban használt protokollok toxikusak, és kevésbé javítják az amúgy is rossz általános állapotú gyomorrákos betegek életminőségét. A legjobb támogató kezeléshez (BSC: best supportive care) képest a kemoterápia 4–6 hónappal hosszabbítja meg a beteg életét (2). Mindezen nehézségek miatt standard kezelés egészen a legutóbbi időig nem alakult ki, bár természetesen léteznek gyakrabban használt protokollok. A legtöbb kombináció ciszplatin-5FU-alapú. Európában a leggyakrabban alkalmazott kezelés az epirubicin-ciszplatin-5FU (ECF), az 5FU-doxorubicin-metothrexat (FAMTX), az 5FU-doxorubicin-mitomycin (FAM), az 5FU-ciszplatin (FUP) és az etoposid-leucovorin-5FU (ELF) voltak hosszú ideig. Vanhoefér és mtsai tanulmányukban randomizált összehasonlító vizsgálat alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a FUP, ELF és FAMTX kombinációk szerény hatékonyságot mutattak, és nem különböztek szignifikánsan egymástól. Ennek alapján a szerzők véleménye szerint az előbbieken felsorolt kombinációk egyike sem tekinthető az előrehaladott gyomorrák standard kezelésének (22).

A platinakészítmény és fluoropirimidin-származék kombinációja lett a későbbiekben a legáltalánosabban elfogadott ellátás. Meta-analízis azonban bizonyította az előbb említett két gyógyszerhez hozzáadott epirubicin hatásosságát, és napjainkban is az ECF az egyik legaktívabb (ESMO ajánlás I A) (16).

Kérdésként merült fel, hogy a kettős kombináció helyett szükség van-e hármas kombinációkra. A 2005. évi ASCO-konferencián két új, korszerű citotoxikus készítmény metasztatikus gyomorrákban történő alkalmazásával végzett klinikai vizsgálatok eredményeit mutatták be.

Dank és mtsai irinotecan-5FU-FA (IF) kombinációt 5FU-ciszplatinnal összehasonlító III. fázisú, nyílt, randomizált vizsgálat eredményeiről számoltak be. Az elsődleges végpont, a progresszióig eltelt idő (TTP) vonatkozásában az IF kombináció legalább olyan hatékony volt, mint az 5FU-ciszplatin (5 hónap versus 4,2 hónap), miközben kevésbé toxikusnak bizonyult. A másodlagos végpontként választott TTF (a kezelés sikertelenségéig eltelt idő) szignifikánsan hosszabb volt az irinotecan karon. Túlélési előnyt nem lehetett kimutatni az IF karon. Ezt a kezelést leginkább a rosszabb teljesítménystátusú betegek első vonalbeli ellátására alkalmazzák, ahol a platina mellékhatásaitól akarjuk megkímélni a beteget (ESMO ajánlás IA) (16) avagy másodvonalbeli ellátásként (6).

Moiseenko és mtsai ugyancsak III. fázisú vizsgálatban mutatták be a docetaxel-alapú triplet kezelés hatékonyságát. Egy megelőző II. fázisú klinikai vizsgálat eredményeként a docetaxel-cisplatin-5FU (TCF) kart választották további tesztelésre, és a cisplatin-5FU kombinációval hasonlították össze. A TCF kombináció statisztikailag szignifikáns módon meghosszabbította a progresszióig eltelt időt (5,6 hónap versus 3,7 hónap), csökkentette a halálozás kockázatát (9,2 vs 8,6 hónap) (21) (ESMO ajánlás I A) (16). A hematológiai toxicitás csökkenthető, ha a docetaxel hetenként kerül alkalmazásra.

Az 5FU orális capecitabinre, a cisplatin oxaliplatinra történő cseréjét egy 2x2 faktoriális vizsgálatban elemezték. Négy karra randomizálták a betegeket (ECF: epirubicin + cisplatin + 5-fluorouracil, ECX: epirubicin + cisplatin + capecitabin, EOF: epirubicin + oxaliplatin + 5FU, és EOX: epirubicin + oxaliplatin + capecitabin). A túlélés a leghosszabb az EOX karon volt, 11,2 hónap, az ECF karon 9,9 hónap ($p = 0,02$). A cisplatin tehát eredményesen helyettesíthető oxaliplatinnal, a vénás szövődmények pedig csökkenthetőek, ha az 5FU-t capecitabinra cserélik (17) (ESMO ajánlás I A) (16).

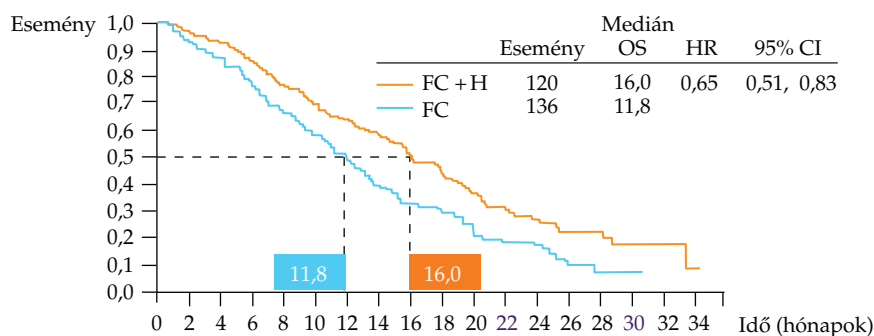
Összességében elmondható, hogy a kemoterápiás kombinációkkal maximálisan elérhető teljes túlélés jelenleg körülbelül 10–11 hónap. Igazi áttörést a kemoterápiás szerek egymással történő kombinálása vagy az újabb hármas kombinációk megjelenése nem hozott az előrehaladott gyomorrák kezelésében. A túlélés növekedésében jelentős javulást kizárólag a célzott biológiai szerektől várhatunk. A VEGF-et neutralizáló antitest, bevacizumab hozzáadása a cisplatin + capecitabin rezsimhez jobb progressziómentes túlélést és kedvezőbb válaszarányt biztosított a kettős kemoterápiás kombinációval szemben, de a teljes túlélés növekedését nem tapasztalták (12). A cetuximab fázis III eredményére pedig még várnunk kell. Biológiai szerek közül elsőként a trastuzumab (Herceptin[®]) mutatott kedvező hatékonysági eredményeket előrehaladott gyomorrákban, melyet most részletesen tárgyalunk.

A ToGA elnevezésű multinacionális, multicentrikus, prospektív, randomizált fázis III vizsgálatba HER2-pozitív inoperábilis, lokáisan előrehaladott vagy kiújuló vagy metasztatikus gyomorrákos betegeket választottak be (3). A központilag kiértékelt HER2-tesztelést a szűrés os-

rán 3807 betegnél végezték el, melyek közül 810 beteg bizonyult HER2-pozitívnak. Ezek közül 594 beteget 1:1 arányban két karra randomizáltak. A betegek 97%-ának betegsége metasztatikus volt, akik javarészt korábban kemoterápiát nem kaptak. Az egyik kezelési kar csak kemoterápiát kapott [5FU (800 mg/m²/nap folyamatos iv. infúzióban 5 napig 3 hetes ciklusokban adagolva 6 cikluson keresztül) vagy capecitabin (1000 mg/m² 2 héten keresztül adva egy hét szünettel 3 hetes ciklusokban 6 cikluson át) cisplatinnal (80 mg/m² 3 hetes ciklusokban adagolva 6 cikluson keresztül)] kombinálva, míg a másik kar ugyanezt a kemoterápiás kombinációt kapta Herceptinnel (8 mg/kg telítő dózis, majd 3 hetenként 6 mg/kg) kiegészítve. A fluoropirimidin választását a vizsgálókra bízta, akiknek közel 90%-a az orális capecitabin-terápia és cisplatin kombinációja (CX) mellett döntött. Ha a kemoterápia okozta toxicitás miatt a kezelést megszakították, ezt követően a Herceptin adagolása monoterápia formájában a betegség progressziójáig folytatódik. Az első vonalas kezelést követő progresszió esetén keresztezett kezelés nem volt megengedett. Elsődleges végpont a teljes túlélés (OS) volt. Másodlagos végpontok a progressziómentes túlélés (PFS), a progresszióig eltelt idő (TTP), a tumorválasz (ORR), a tumorválasz időtartama, az életminőség paraméterei (QoL), a biztonságosság, a fájdalom intenzitása, az analgetikum-fogyasztás, a testsúlycsökkenés mértéke és a farmakokinetikai paraméterek voltak.

Az elsődleges végpontnak számító medián teljes túlélés szignifikánsan, 11,1 hónapról 13,8 hónapra nőtt a Herceptinnel kiegészített kezelési kar javára (HR = 0,74, 95%-os CI: 0,6–0,91; $p = 0,0046$). A terápiás hatás csaknem az összes előre meghatározott alcsoportban megjelent.

A ToGA vizsgálat túlélésbeli eredménye a napi gyakorlatban használt HER2-tesztelés algoritmusa alapján HER2-pozitív (IHC2+ /FISH+ vagy IHC3+) betegek alcsoportjában volt a legkifejezettebb. A betegek 76%-a tartozott ebbe az alcsoportba, melyben a medián teljes túlélés értéke a 11,8 hónapról 16 hónapra nőtt a Herceptinnel kiegészített kemoterápiás kar javára (HR = 0,65 (95% CI: 0,51–0,83) (10). A 16 hónapos teljes túlélés a Herceptinnel kombinált karon az eddig elért legnagyobb érték ebben a betegcsoportban (1.ábra). A teljes



1. ábra. Medián teljes túlélés az IHC2+/FISH+ vagy IHC3+ betegekben. OS: teljes túlélés; HR: relatív kockázat; CI: konfidencia intervallum; FC: fluoropirimidin/cisplatin; FC+H: Herceptinnel kiegészített fluoropirimidin/cisplatin

1. táblázat. A ToGA vizsgálat további hatásossági eredményei

Paraméter	FP N = 290	FP + H N = 294	HR (95%-os CI)	p-érték
Progressziómentes túlélés, medián hónapok	5,5	6,7	0,71 (0,59–0,85)	0,0002
Betegség progressziójáig eltelt idő, medián hónapok	5,6	7,1	0,70 (0,58–0,85)	0,0003
Teljes válaszráta, %	34,5	47,3	1,70 (1,22, 2,38)	0,0017
Válasz időtartama, medián hónapok	4,8	6,9	0,54 (0,40–0,73)	< 0,0001

túlélés mintegy féléves növekedése az előrehaladott gyomorrák kezelésében a jelenlegi kemoterápiás kombinációkkal maximálisan elérhető körülbelül 10 hónapos értékhez képest ugyanakkora előrelépést jelent, mint a kemoterápiás kombinációk 10–15 évvel ezelőtti megjelenése a BSC-hez képest.

A másodlagos végpontokban úgyszintén kedvezőbb eredmény született a Herceptinnel kiegészített kemoterápiás karon, mint a csak önmagában kemoterápiát kapó csoportban (1. táblázat).

A mellékhatások a két kezelési csoportban egyforma arányban fordultak elő. A leggyakoribb mellékhatások a hányinger, neutropenia, hányás és anorexia voltak. Súlyos mellékhatást a Herceptinnel kombinált karon a betegek 32%-ában, míg a csak kemoterápiás karon a betegek 28%-ában észleltek. Kardiális mellékhatások előfordulása a két karban ugyancsak hasonlóképpen alakult. Szívelégtelenség nagyon ritka volt, a betegek csupán kevesebb, mint 1%-ában fordult elő. A Herceptin hozzáadása az életminőség romlása nélkül jelentősen javította a HER2-pozitív metasztatikus gyomorrák betegek túlélését (20).

Jelenleg a Herceptinnel kiegészített fluoropirimidin-alapú kettős kombinációval történő kezelés eredményezi a Herceptin-kezelésre alkalmas betegek esetében a leghosszabb medián teljes túlélést, így ma ez a hármas kombináció tekinthető a standard kezelésnek a HER2-pozitív metasztatikus gyomorrák terápiájában (ESMO ajánlás I B) (16).

Másodvonalbeli terápiák

Az irinotecan megnövelte a túlélést a BSC-vel összevetve egy vizsgálatban, ahol a betegek az elsővonalbeli terápia után 6 hónapon belül progrediáltak (medián túlélés 6 hónap versus 2,4 hónap, $p = 0,023$). A betegek beválasztásának azonban a megfelelő teljesítménystátus feltétele volt (ESMO ajánlás IIA) (23). Esetlegesen még felmerülhet az elsővonalbeli terápia után több mint 3 hónappal progrediáló betegeknél a megelőző terápia visszaadása (ESMO ajánlás IV C) (16).

ÖSSZEFOGLALÁS

A gyomorrák incidenciája örvendetes módon csökkent, de a betegség mortalitása még mindig rendkívül magas. Kezdeti rejtett tünetei miatt általában helyileg előrehaladott vagy áttétes stádiumban kerül felismerésre.

Ebben a stádiumban a jelenleg egyedül kuratívnak tartható műtét csak kis arányban végezhető el, és a relapszusarány úgyszintén magas. Az előrehaladott betegségben az eddig rutinszerűen alkalmazott 5-fluorouracil-cisplatin kettős citosztatikus kombináció, vagy ennek más kemoterápiás szerekekkel történő kiegészítése 10–11 hónapos túlélést eredményezett. Igazi áttörést a gyomorrákok 15–20%-át kitevő HER2-pozitív esetek Herceptinnel történő kombinált kezelése hozott. Az ösztülélés az eddig nem látott 16 hónapos értéket elérte, mely a korábbi apró túlélésbeli eredményeket messze felülmúlja. A jövő egyértelműen – más tumor-típusokhoz hasonlóan – a célzott terápia további térnyerése. Ahhoz pedig még pár évet várunk kell, hogy megtudjuk, vajon a Herceptinen kívül mely szerekekkel bővül biológiai terápia fegyvertárunk.

IRODALOM

- Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 85:1839–1844, 1993
- Ajani JA. Evolving chemotherapy for advanced gastric cancer. *Oncologist* 10(Suppl 3):49–58, 2005
- Bang Y, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 376:687–697, 2010
- Crookes P, Leichman CG, Leichman L, et al. Systemic chemotherapy for gastric carcinoma followed by postoperative intraperitoneal therapy: a final report. *Cancer* 79:1767–1775, 1997
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Weeden S. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: final results of a randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971). *J Clin Oncol* 23(16S):308, 2005 (abstr. 4001)
- Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 19:1450–1457, 2008
- Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 83: 2049–2053, 1998
- Devesa SS, Fraumeni JF Jr. The rising incidence of gastric cardiac cancer. *J Natl Cancer Inst* 91:747–749, 1999
- Dickson JL, Cunningham D. Systemic treatment of gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16:255–263, 2004
- Herceptin – Alkalmazási Előírás, 2010. 10. 25.
- Hu JK, Li CM, Chen XZ, et al. The effectiveness of intravenous 5-fluorouracil-containing chemotherapy after curative resection for gastric carcinoma: A systematic review of published randomized controlled trials. *J Chemother* 19:359–375, 2007

12. Kang Y, Ohtsu A, Van Cutsem E, et al. AVAGAST: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol* 28:18s, 2010 (abstr. LBA4007)
13. Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. In: *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Eds: De Vita VT et al, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA, 2001, pp. 1092–1126
14. Kelsen D, Karpeh M, Schwartz G, et al. Neoadjuvant therapy of high-risk gastric cancer a Phase II trial of preoperative FAMTX and postoperative intraperitoneal fluorouracil-cisplatin plus intravenous fluorouracil. *J Clin Oncol* 14:1818–1828, 1996
15. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345:725–730, 2001
16. Okines A, Verheij M, Allum W, et al on behalf of the ESMO Guidelines Working Group Gastric cancer. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21(Suppl 5): v50–v54, 2010
17. Okines AF, Norman AR, McCloud P, et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 20:1529–1534, 2009
18. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74–108, 2005
19. Sakuramoto S, Salako M, Yamaguchi T, et al. ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357:1810–1820, 2007
20. Satoh T, Leon J, Lopez RI, et al. Quality of life results from a phase III trial of trastuzumab plus chemotherapy in first-line HER2-positive advanced gastric and GE junction cancer. *Gastrointestinal Cancers Symposium Abstract No. 7*, 2010
21. Van Cutsem E, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized Phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 19:1450–1457, 2008
22. Vanhoefer 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
23. Wilke H, Preusser P, Fink U, et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer a Phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol* 7:1318–1326, 1989