

# Chemo- und Chemo-/Radiotherapie des Magenkarzinoms

## Aktuelle Behandlungsstrategien

Die Diagnose eines Magenkarzinoms erfolgt zumeist in fortgeschrittenen Stadien und zirka 60% der initial kurativ operierten Patienten entwickeln ein Rezidiv. Die Wertigkeit der adjuvanten Therapie (Chemotherapie oder Chemo-/Radiotherapie) wie auch der kombinierten neoadjuvanten plus adjuvanten Chemotherapie ist heute noch kontrovers. Der Einsatz einer palliativen Chemotherapie ist der alleinigen supportiven Therapie überlegen.

KRISTIN ZEIDLER, BERNHARD PESTALOZZI

---

Die Inzidenz und Mortalität des Magenkarzinoms hat in den letzten Jahren in der westlichen Welt stark abgenommen. So starben in der Schweiz von 1981 bis 1984 im Mittel 1063 Patienten/Jahr, im Zeitraum von 1997 bis 2001 durchschnittlich «nur» 624 Patienten/Jahr (1). Dennoch steht das Magenkarzinom weltweit noch immer an zweiter Stelle der tumorbedingten Todesfälle (vgl. auch *Tabelle 1*).

Wie bei vielen Krebserkrankungen verlaufen die Frühstadien des Magenkarzinoms zumeist klinisch inapparent. Beschwerden wie epigastrische Schmerzen, Hämatemesis oder Dysphagie treten häufig erst bei fortgeschrittenen Befunden auf.

Der derzeit einzige kurative Therapieansatz ist die komplette chirurgische Resektion. Jedoch präsentieren mehr als 50% der operierten Patienten metastatische Absiedlungen im lymphatischen Gewebe zum Zeitpunkt der Resektion und haben daher ein sehr hohes Rezidivrisiko.

---

### **Multidisziplinäre Therapie des operablen Magenkarzinoms**

Bei sicher resektablen Tumorbefunden (T1–2) ist eine neoadjuvante Chemotherapie nicht indiziert. Die möglichst komplette Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand inklusive der lokalen Lymphknotenstationen ist essenziell für die Wahl der weiteren therapeutischen Schritte. Eine D2-Resektion (D2 = Resektion der perigastrischen und der regionalen Lymphknotenstationen) ist bei potenziell kurativem Ansatz anzustreben (vgl. Beitrag «Chirurgische Therapie des Magenkarzinoms», Seite 14 bis 17).

Aber selbst Patienten, welche initial kurativ operiert worden sind, entwickeln in zwei Dritteln der Fälle Me-

tastasen innerhalb von zwei bis drei Jahren (3). Die meisten Patienten präsentieren jedoch T3- bis T4-Tumoren, häufig mit lokalem Lymphknotenbefall. Ob bei diesen lokal fortgeschrittenen Stadien eine zusätzliche postoperative (adjuvante), eine präoperative (neoadjuvante) oder die Kombination von beidem Vorteile bringt, wurde vielfach studiert.

Die *adjuvante Chemotherapie* wurde in 22 mittelgrossen randomisierten Studien (n = 50–600) untersucht. Trotz positiver Berichte mit Überlebensvorteil in 6 von 22 Studien und suggestiver Metaanalysen kann *die adjuvante Chemotherapie allein heute nicht generell als Standard gelten*, obwohl sie in gewissen Ländern Asiens und Europas durchgeführt wird. In den USA hat sich die *adjuvante Chemoradiotherapie* aufgrund der Intergroup-Studie (INT-0116) von MacDonald et al. (4) durchgesetzt. Die Patienten erhielten hier postoperativ eine Chemotherapie mit 5-FU (5-FU, Fluorouracil Valeant<sup>®</sup>) und Folsäure (Leucovorin<sup>®</sup>), kombiniert mit Bestrahlung (total 45 Gy), und wurden mit einer Beobachtungsgruppe verglichen. Dabei wurden die Ergebnisse von insgesamt 556 Patienten mit einem mittleren Follow-up von sieben Jahren ausgewertet. 85% der Studienpatienten in beiden Gruppen hatten nodalpositive Tumorstadien. Sowohl in den Parametern krankheitsfreies Überleben als auch Gesamtüberleben zeigte sich die Radiochemotherapie der Beobachtung deutlich überlegen mit 30 versus 19 Monaten (p = < 0,001) respektive 35 versus 26 Monaten (p = 0,006) (4). Zu beachten ist allerdings die suboptimale chirurgische Therapie innerhalb der Patientenpopulation. Bei nur 10% der Patienten konnte eine D2-Resektion erreicht werden und bei 54% nicht einmal eine D1-Resektion (D1 =

Tabelle 1:  
**Stadieneinteilung und Prognosen bei Magenkarzinom (2)**

Stadium	TNM	5-Jahres-Überleben
I A	T1 N0 M0	78%
I B	T1 N1 M0	58%
	T2 N0 M0	
II	T1 N2 M0	34%
	T2 N1 M0	
	T3 N0 M0	
III A	T2 N2 M0	20%
	T3 N1 M0	
	T4 N0 M0	
III B	T3 N2 M0	8%
IV	T4 N1 M0	< 7%
	T4 N2 M0	
	jedes M1	

Resektion nur der perigastrischen Lymphknoten), was der nicht vollständigen Resektion von N1-Lymphknoten entspricht. Deshalb sollte unseres Erachtens diese nebenwirkungsreiche Therapie nur bei ungenügend operierten Patienten in Erwägung gezogen werden.

Verschiedentlich wurde die *neoadjuvante Chemotherapie* eingesetzt, um fraglich resektable Tumoren operieren zu können. Seit kurzem kommt die *neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie* auch für die Behandlung des operablen Karzinoms infrage. Die Ergebnisse des Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy Trials wurden 2005 an der Jahresversammlung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt (5). Hierbei erhielten die Patienten drei prä- und drei postoperative Chemotherapiezyklen mit ECF, verglichen mit der alleinigen Chirurgie. Das ECF-Schema setzt sich aus Epirubicin (Farmorubicin<sup>®</sup>) und Cisplatin (Platinol<sup>®</sup>) an Tag 1 sowie einer kontinuierlichen Gabe von 5-FU über drei Wochen zusammen. In Bezug auf die Parameter postoperative Komplikationen, Tod innerhalb von 30 Tagen postoperativ und Länge des Spitalaufenthaltes zeigten sich beide Patientengruppen gleichwertig. Jedoch war die Gruppe mit perioperativer Chemotherapie im progressionsfreien Überleben signifikant ( $p = 0,0001$ ) überlegen. Im Gesamtüberleben zeigte sich ebenfalls ein eindrücklicher Vorteil

für die zytostatisch behandelte Patientengruppe. So liegen die Fünfjahresüberlebensraten bei 36% gegenüber 23% in der rein chirurgisch therapierten Gruppe ( $p = 0,0001$ ). Zu vermerken ist, dass in der MAGIC-Studie Adenokarzinome des Magens und auch des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen worden sind. Bisher wurde die MAGIC-Studie noch nicht definitiv publiziert, sodass diese Therapie noch nicht als Standard gelten darf.

### Chemotherapie des inoperablen und metastasierten Magenkarzinoms

Mitte der Neunzigerjahre wurden in mehreren Studien *verschiedene* zytostatische Regime gegen «Best Supportive Care» verglichen (vgl. Tabelle 2).

Hierbei zeigten sich deutliche Vorteile im Gesamtüberleben unter Chemotherapie. Häufig war auch die Lebensqualität bezüglich Schmerzfreiheit, Schlaf und Appetit trotz therapieassoziierter Toxizität stärker in der zytostatisch therapierten Patientengruppe (10) verbessert. Im letzten Jahr veröffentlichten Wagner et al. (11) eine Metaanalyse mit Daten von insgesamt 184 Patienten aus Studien der Cochrane Library, MEDLINE und EM-BASE. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben bei Chemotherapie gegenüber supportiver Therapie (HR 0,39, 95%-KI 0,28–0,52). Insgesamt kann das Magenkarzinom als Chemotherapie-sensibel angesehen werden.

Seit etwa 20 Jahren wird versucht, die optimale Systemtherapie des Magenkarzinoms zu definieren. Ende der Achtzigerjahre setzte das FAMtx-Regime, bestehend aus 5-FU, Methothrexa (Mtx,

Methotrexat<sup>®</sup>) und Doxorubicin (Adriblastin<sup>®</sup>), den ersten Standard mit Ansprech-raten von 41% und einem mittleren Überleben von 42 Wochen (12). An Toxizitäten wurden neben Thrombozytopenie, WHO-Grad-3-Nausea (63%), Mukositis (51%) und Diarrhö (26%) beobachtet. Bei etwa einem Viertel der Patienten entwickelte sich eine Alopezie.

ELF, ein Regime mit Folsäure, Etoposid (Etopophos<sup>®</sup>) und 5-FU, zeigte ein ähnliches Ansprechen bei weniger Toxizität. Diese Kombination zeigte sich in kleineren Phase-II-Studienserien auch effektiv und tolerabel bei Patienten, welche sich aufgrund von Alter, schlechtem Performance-Status oder kardialen Komorbiditäten nicht für platin- respektive anthracyklinhaltige Therapien eigneten. Das Nebenwirkungsspektrum aus vorrangig gastrointestinalen Beschwerden und Myelosuppression zeigte sich mild bis moderat. Dennoch konnten Ansprech-raten von 48% bei einem mittleren Überleben von 10,5 Monaten erreicht werden (13).

Einzig das Schema ECF (bestehend aus Epirubicin, Cisplatin und kontinuierlich infundiertem Fluorouracil, wie im Magic Trial) konnte in einer randomisierten Phase-III-Studie eine Überlegenheit gegenüber FAMtx belegen (18). Die Gruppe schloss 274 Patienten innerhalb Grossbritanniens ein. Sowohl im Gesamtansprechen mit 46% gegenüber 21% als auch im Überleben mit 8,7 Monaten gegenüber 6,1 Monaten zeigte sich das ECF-Schema überlegen. Die Zweijahresüberlebensrate und der Anteil kompletter chirurgischer Resektionen konnten deutlich verbessert werden. Das ECF-Schema nimmt seither eine zentrale Rolle in der neoadjuvanten Therapie ein. In einer randomisierten Phase-II-Studie

Tabelle 2:

### Chemotherapie versus Best Supportive Care (BSC) bei inoperablem bzw. metastasiertem Magenkarzinom

Autor	Therapie	Patienten	Medianes Überleben (Monate)
Glimelius et al. (6)	ELF vs. BSC	61	8 vs. 5 ( $p = 0,12$ )
Pyrhonen et al. (7)	FEMtx vs. BSC	41	12,3 vs. 3,1 ( $p = 0,0006$ )
Murad et al. (8)	FAMtx vs. BSC	40	9 vs. 3 ( $p = 0,001$ )
Scheithauer et al. (9)	ELF vs. BSC	103	10,2 vs. 5,0 ( $p = 0,0001$ )

BSC = Best Supportive Care  
 FEMtx: F = 5-FU, E = Epirubicin, Mtx = Methotrexat  
 ELF: E = Etoposid, L = Leukovorin, F = 5-FU  
 FAMtx: F = 5-FU, A = Doxorubicin (Adriblastin), Mtx = Methotrexat

Tabelle 3:

**Chemotherapie-Regime bei inoperablem bzw. metastasiertem Magenkarzinom in aktuellen Studien im Vergleich**

Quelle	Regime	Phase	Patienten	ORR (%)	mTTP	mOS
Waters et al., 1999 (18)	ECF	III	126	46	7,4	8,7
Vanhoefer et al., 2000 (19)	FAMtx	III	133	12	3,3	6,7
Vanhoefer et al., 2000	FLP	III	134	20	4,1	7,2
Vanhoefer et al., 2000	ELF	III	132	9	3,3	7,2
Ajani et al., 2002 (20)	Cisplatin/Irinotecan	II	36	58	6	9
Honecker et al., 2002 (15)	5-FU/LV/Cisplatin/Paclitaxel	II	29	48	8	11
Al-Batran et al., 2004 (21)	FLO	II	37	43	5,6	9,6
Roth et al., 2004 (16)	5-FU/Cisplatin/Docetaxel	I-II	41	51	—	9,3
Bouche et al., 2004 (10)	5-FU/LV/Irinotecan	II	45	40	6,9	11,3
Mitry et al., 2004 (22)	5-FU/LV/Cisplatin	II	43	43	7,2	13,3
Ajani et al., 2006 (23)	Cisplatin/S-1	II	47	51	4,9	10,9
Park et al., 2006 (17)	Oxaliplatin/Capecitabin	II	20	65	7,5	—

ORR: Gesamtansprechrage (overall response rate)  
 mTTP: mittlere Zeit bis zur Progression (median time to progression)  
 mOS: mittlere Überlebenszeit (median overall survival)

konnte für die Kombination von Oxaliplatin (Eloxatin<sup>®</sup>) mit 5-FU/Folsäure (FLO) eine weniger stark ausgeprägte Toxizität belegt werden gegenüber Cisplatin/5-FU/Folsäure (FLP) (21). Eine vergleichende Studie, welche das FLP- mit dem FLO-Schema vergleicht, hat kürzlich die Patientenrekrutierung abgeschlossen. Insgesamt zeigt jedoch auch ECF innerhalb der platinhaltigen Schemata ein günstiges Nebenwirkungsprofil (11).

**Neue Ansätze**

In den letzten Jahren wurden weitere Zytostatika beim Magenkarzinom untersucht. Aus diesen Phase-II-Studien können aber keine Therapieempfehlungen abgeleitet werden, da die berichteten Ansprechraten und Überlebenszeiten von der Patientenselektion abhängig sind und Vergleiche zwischen verschiedenen Studien nicht statthaft sind.

Die einzige Phase-III-Studie der letzten Jahre wurde am ASCO-Kongress 2003 von Ajani et al. vorgestellt (29). Dabei zeigte sich ein Überlebensvorteil von DCF (Docetaxel, Cisplatin, Fluorouracil) gegenüber CF (Cisplatin, Fluorouracil), bei allerdings erheblich höherer Toxizität. Es ist auffällig, dass diese Resultate in den vergangenen drei Jahren nicht in einer Originalarbeit publiziert worden sind. Aus diesem Grund kann DCF auch nicht als Standard angesehen werden. Auch in der Schweiz wurde eine Phase-I/II-Studie mit DCF durchgeführt. Hier

war dieses Regime ebenfalls mit einer hohen Toxizität (insbesondere febriler Neutropenie) verbunden (16). Unter Paclitaxel wurde ein Ansprechen von 48% bei einem mittleren Überleben von 11 Monaten erreicht. Die wöchentliche Gabe von Paclitaxel scheint gegenüber einer Anwendung im Abstand von drei Wochen ein günstigeres Nebenwirkungsprofil zu haben (15).

Irinotecan (Campto<sup>®</sup>) hat in der Kombination mit 5-FU/Folsäure im Vergleich zu 5-FU/Folsäure/Cisplatin und 5-FU/Folsäure allein die höchste Ansprechrage (41%) mit einem mittleren Überleben von 11,3 Monaten. Häufigste Nebenwirkungen (WHO-Grad 3/4) waren Neutropenie (40%), Diarrhö (22%) sowie Alopezie (11%). Pharmakokinetische Untersuchungen deuten auf eine verbesserte gastrointestinale Verträglichkeit bei kontinuierlicher Gabe von Irinotecan hin (14). Derzeit wird diese Kombination in einer randomisierten Phase-III-Studie geprüft. S-1 ist ein orales Fluoropyrimidin aus einer 5-FU-Vorstufe, kombiniert mit abbauehemmenden Substanzen, womit dessen zytostatische Wirksamkeit verlängert wird. Es zeigte gute Resultate in zahlreichen Phase-I bis II-Studien im asiatischen Raum. Die Gruppe von Ajani veröffentlichte Anfang 2006 erste Daten aus der westlichen Welt im Rahmen einer Phase-II-Studie mit Cisplatin und S-1. Bei einem Ansprechen von 51% konnten bisher Überlebensraten von 10,9 Monaten

im Mittel erreicht werden. Im Nebenwirkungsprofil zeigt sich das Auftreten von febrilen Neutropenien und Stomatitis im Vergleich selten (jeweils 2%). Derzeit rekrutiert eine grosse Phase-III-Studie, welche dieses Schema gegen 5-FU/Cisplatin vergleicht.

Capecitabin (Xeloda<sup>®</sup>) zeigte in verschiedenen Kombinationen gutes Ansprechen und gute Verträglichkeit in mehreren Phase-II-Serien. Erste Daten aus Korea aus einer Studie mit einer Kombination von Capecitabin und Oxaliplatin wurden kürzlich mit einer Ansprechrage von 65% und einem krankheitsfreien Überleben von 7,3 Monaten veröffentlicht. Daten zum mittleren Gesamtüberleben konnten bis anhin noch nicht erhoben werden. Bisher wurden keine Nebenwirkungen Grad 3/4 beobachtet. Eine grosse Phase-III-Studie zu dieser Kombination wird derzeit lanciert (17).

**Radiotherapie**

Lokalrezidive treten häufig im Bereich der Anastomose oder in den lokoregionalen Lymphknoten auf. 2002 stellten Skoropad und Mitarbeiter die Langzeitergebnisse einer Studie mit neoadjuvanter Bestrahlung versus Chirurgie allein vor. Dabei wurden 152 Patienten bis zu 20 Jahre nachbeobachtet: Es konnte kein signifikanter Benefit durch neoadjuvante Radiatio nachgewiesen werden (24). Zhang et al. verglichen den Effekt einer neoadjuvanten Bestrahlung versus Chirurgie allein. Im Fünfjahres- und Zehnjahresüberleben zeigte sich ein deutlicher Vorteil für die kombinierte Therapie mit 30,1% versus 19,8% beziehungsweise 20,3% versus 13,3%. Radiatio allein im adjuvanten Setting konnte jedoch keinen Überlebensvorteil zeigen (25).

Der Einsatz der adjuvanten kombinierten Radio-/Chemotherapie wurde oben besprochen (4).

Sowohl Irinotecan als auch Paclitaxel besitzen radiosensibilisierende Eigenschaften. In ersten Kombinationen zeigten sich Ansprechraten von 58% (26) respektive 56% (27). Auch diese Ergebnisse bedürfen noch der Bestätigung durch grössere Serien. Intraoperative Radiotherapie konnte ebenfalls keinen Vorteil hinsichtlich des Überlebens zeigen (28). ▲

## Zusammenfassung

Das Magenkarzinom stellt noch immer eine Tumorentität mit einer insgesamt schlechten Prognose dar. Bei den fortgeschrittenen Stadien soll eine palliative Chemotherapie eingesetzt werden. 5-Fluorouracil ist das am häufigsten verwendete Zytostatikum, insbesondere in Kombination mit Cisplatin. Bei fehlenden Kontraindikationen sind Cisplatin-haltige Schemata zu wählen.

Als Standard gelten ECF oder FLP. Oxaliplatin ist besser verträglich als Cisplatin und möglicherweise ähnlich wirksam. Endgültige Daten hierzu stehen aber noch aus. Insgesamt zeigen sich jedoch bei allen randomisiert geprüften Regime niedrige Ansprechraten mit medianen Überlebenszeiten von weniger als 12 Monaten. Des Weiteren sind Nebenwirkungsprofile und Praktikabilität von intravenösen versus oralen Zytostatika bei insgesamt fast gleichwertigen Ansprechraten in den Therapieentscheid miteinzubeziehen. Insgesamt ist eine Chemotherapie gegenüber «Best Supportive Care» im Gesamtüberleben signifikant überlegen. In verschiedenen Serien konnte zusätzlich eine Verbesserung der individuellen Lebensqualität trotz therapieassoziierter Nebenwirkungen nachgewiesen werden.

Bei den resektablen Stadien sollen die Ergebnisse der MAGIC-Studie (5) sowie eventuell der Intergroup-Studie von MacDonald (4) für den Therapieentscheid berücksichtigt werden.

Dr. med. Kristin Zeidler,  
PD Dr. med. Bernhard Pestalozzi  
Klinik und Poliklinik für Onkologie  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistr. 100  
8091 Zürich  
Tel. 044-255 11 11  
E-Mail:  
kristin.zeidler@usz.ch  
bernhard.pestalozzi@usz.ch

### Quellen:

1. Cancer in Switzerland, Volume 2 – Statistics of Mortality, 1981–2001, January 2005.
2. Prout, M.K.: Gastric cancer studies focus on prolonging survival and finding molecular markers for targeted therapies. *Onco Log* 2004; 49(4).
3. Rougier, P. et al.: Chemotherapy of locally advanced gastric cancer. *Ann Onc* 1994; 5(3): 59–68.
4. MacDonald, J.S.: Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725–730.
5. Cunningham, D. et al.: Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: final results of a randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971). In: Allum, W. et al.: *Proc of ASCO* 2003; Vol 22, abstract 998.
6. Glimmerli, B. et al.: Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8(2): 163–168.
7. Pyrhonen, S. et al.: Randomized comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 71(3): 587–591.

8. Murad, A.M. et al.: Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993; 72(1): 37–41.
9. Scheithauer, W. et al.: Palliative chemotherapy versus supportive care in patients with metastatic gastric cancer. A randomized trial. *Ann Hemato* 1996; 73 (suppl. II): A181.
10. Bouche, A. et al.: Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer. *JCO* 2004; 22: 4319–4328.
11. Wagner, A. et al.: Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005.
12. Wils, J.A. et al.: Sequential high-dose methotrexate and Fluorouracil combined with doxorubicin – a step forward in the treatment of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 1991, 9 (5): 827–831.
13. Wilke, H. et al.: High dose folinic acid/etoposide/5-fluorouracil in advanced gastric cancer – a phase II study in elderly patients or patients with cardiac risks. *Invest New Drugs* 1990, 8(1): 65–70.
14. Roth, A. 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(5): 759–764.
15. Honecker, et al: Phase II study of weekly paclitaxel plus 24-h continuous infusion 5-fluorouracil, folinic acid and 3-weekly cisplatin for the treatment of patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs* 2002, 13(5): 4497–4503.
16. Fujitani, K. et al.: Pharmacokinetic study of two schedules of irinotecan combined with cisplatin in

patients with advanced gastric cancer. *Oncology* 2003, 64: 111–115.

17. Park, J.G. et al.: A phase II study of capecitabine plus 3-weekly Oxaliplatin as first-line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Br J Oncol* 2006, advanced online publication.

18. Waters et al.: Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 1999, 80(1–2): 269–272.

19. Vanhoef, U. et al.: Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and Doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer. *JCO* 2000, 18 (14): 2648–2657.

20. Ajani, J.A. et al.: CPT-11 plus Cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma: results of a phase II study. *Cancer* 2002, 94(3): 641–646.

21. Al-Batran, et al.: Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and Oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *JCO* 2004, 22(4): 658–663.

22. Mity, et al.: Combination of folinic acid, 5-fluorouracil bolus and infusion, and cisplatin (LV5FU2-P) regimen in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *Ann Oncol* 2004, 15(5): 765–769.

23. Ajani, J.A. et al.: Multicenter phase II trial of S-1 plus cisplatin in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *JCO* 2006, 24(4): 663–667.

24. Skoropad, V. et al.: Concentrated preoperative radiotherapy for resectable gastric cancer: 20-years follow-up of a randomized trial. *J Surg Oncol* 2002, 80(2): 72–78.

25. Zhang, et al.: Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)-report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, 44(5): 1185.

26. Komaki, et al.: Phase I study of irinotecan and concurrent radiation therapy for upper GI tumors. *Oncology* 2000, 14: 34–37.

27. Safran, H. et al.: Paclitaxel and concurrent radiation therapy for gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 46: 889–894.

28. Kramling, H.J. et al.: Adjuvant intraoperative radiotherapy of stomach carcinoma. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1996; 113: 211.

29. Ajani, J.A., van Cutsem, E., Moiseyenko, V. et al.: Docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil compared to cisplatin and fluorouracil for chemotherapy-naïve patients with metastatic or locally recurrent unresectable gastric carcinoma: Interim results of a randomized phase III trial (V325). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 249 (abstr 999).