

Magen- und gastroösophageales Übergangskarzinom

Diagnostik und Therapieoptionen des frühen bis metastasierten Tumorstadiums

Die Adenokarzinome am Übergang vom Magen zum Ösophagus unterscheiden sich biologisch klar von den Magenkarzinomen. In diesem Beitrag stellen wir die beiden Tumorentitäten einander bezüglich Pathogenese, Diagnostik und Therapie gegenüber.

ROMAN INAUEEN, THOMAS RUHSTALLER



Roman Inauen



Thomas Ruhstaller

Das Magenkarzinom ist eine klar definierte Tumorgruppe, hingegen ist die Klassifizierung der gastroösophagealen Übergangskarzinome nicht einheitlich. Teilweise werden sie zu den Ösophagus-, teilweise zu den Magenkarzinomen hinzugerechnet. Es handelt sich um Adenokarzinome des distalen Ösophagus, die meist aus einem Barrett-Ösophagus entstanden sind, sowie um Übergangskarzinome aus dem Magen mit Infiltration des Ösophagus. In diesem Artikel verwenden wir zur besseren Übersicht den Terminus Übergangskarzinome für beide Typen. Diese unterscheiden sich klar von den Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus hinsichtlich der Genese, des Ausbreitungsmusters und des Verlaufs; ebenfalls unterscheiden sie sich biologisch von den Adenokarzinomen des Magens. Je nach Studiengruppe wurden sie bisher entweder zusammen mit den Ösophagus- oder mit den Magenkarzinomen untersucht. Durch die *starke Zunahme ihrer Inzidenz in der westlichen Welt* (vgl. Artikel hierzu, Seite 6 bis 7) kann diese Tumorgruppe innerhalb von Studien zunehmend auch isoliert betrachtet und untersucht werden.

Pathologie und Stadieneinteilung

Um einen adäquaten Therapieplan erstellen zu können, ist die Kenntnis des TNM-Tumorstadiums (Tabelle 1) und der Histologie unabdingbar. Auch hier widerspiegeln sich die gegenwärtigen Unsicherheiten bezüglich der gastroösophagealen Übergangskarzinome. Klinisch wird häufig die Siewert-Klassifikation benutzt (Tabelle 2, Abbildung). Bei Lokalisation im distalen Ösophagus (Siewert I) werden sie häufig analog den Ösophaguskarzinomen, sobald die Haupttumorlast in der Kardia liegt (Siewert II und III) entsprechend den Magenkarzinomen beurteilt.

Beim Magenkarzinom ist die zusätzliche Einteilung nach Lauren (Tabelle 3) für die Prognose und auch Operationsplanung (Festlegung der Sicherheitsabstände) hilfreich. Bei den gastroösophagealen Übergangskarzinomen Siewert I ist speziell der Befall des zöliakalen Lymphknotens (Stadium M1a) zu erwähnen, der formal einer Fernmetastasierung entspricht, sich aber prognostisch deutlich günstiger verhält.

Diagnostik

Wegen des Fehlens von Frühsymptomen liegt leider bei zwei Drittel der Patienten mit Magenkarzinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung entweder ein lokal fortgeschrittenes (> T3 und/oder N+) oder ein bereits metastasiertes Tumorstadium vor. Bei den gastroösophagealen Übergangskarzinomen ist das Leitsymptom die Dysphagie, aber auch hier liegt bei Diagnosestellung meist schon ein lokal fortgeschrittenes Stadium vor.

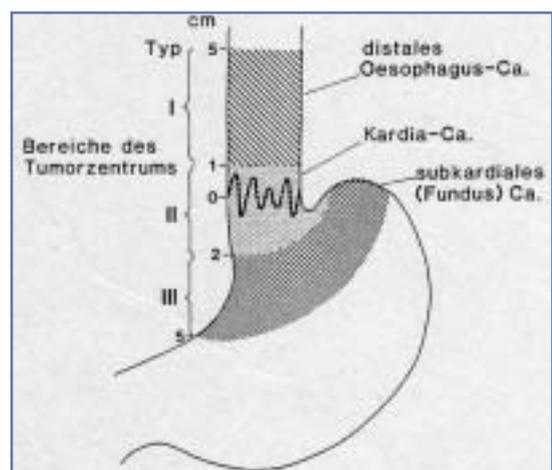


Abbildung: Schematische Einteilung der gastroösophagealen Übergangskarzinome nach Siewert.

Tabelle 1:
TNM-Klassifikation der Ösophagus- und Magenkarzinome

TNM	Ösophagus	Magen
T0	kein Anhaltspunkt für Primärtumor	
Tis	Intraepithelialer Tumor ohne Infiltration der Lamina propria	
T1	Tumor infiltriert L. propria oder Submukosa	
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria	Tumor infiltriert M. propria (T2a) oder Subserosa (T2b)
T3	Tumor infiltriert Adventitia	Tumor penetriert Serosa (viszerales Peritoneum)
T4	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen	
N0	keine regionären LK-Metastasen	
N1	regionäre LK-Metastasen	1–6 LK-Metastasen
N2	–	7–15 LK-Metastasen
N3	–	mehr als 15 LK-Metastasen
M0	keine Fernmetastasen	
M1	M1a: Metastase im zervikalen LK beim proximalen Karzinom oder Metastase im zöliakalen LK beim distalen Karzinom M1b: Fernmetastasen	Fernmetastasen

Tabelle 2:
Einteilung der gastroösophagealen Übergangskarzinome nach Siewert

Typ I	Tumorzentrum 5–1 cm oral der anatomischen Kardial, im Bereich des distalen Ösophagus, typischerweise Adenokarzinom mit intestinaler Differenzierung
Typ II	Tumorzentrum zwischen 1 cm oral und 2 cm aboral; sogenanntes echtes Kardiakarzinom im Bereich des anatomischen gastroösophagealen Übergangs (Beginn der Magenfalten), häufig histologisch einem Barrett-Karzinom entsprechend
Typ III	Tumorzentrum 2–5 cm aboral der Übergangzone, Infiltration der Übergangzone von aboral, in der Regel ein diffus infiltrierendes Karzinom (nach Lauren)

Tabelle 3:
Einteilung nach Lauren (1965)

Intestinaler Typ	polypöses Wachstum, gut abgrenzbar, günstigere Prognose
Diffuser Typ	infiltratives Wachstum, schlecht abgrenzbar, ungünstige Prognose
Mischtyp	Bewertung ähnlich Karzinom vom diffusen Typ

Das Ziel der prätherapeutischen Abklärungen besteht im Erkennen von Patienten, welche von einer Operation, allenfalls in Kombination mit einer Chemo-/Radiotherapie in kurativer Absicht, profitieren können. Neben der üblichen Diagnostik (Labor inkl. CEA, CA 19-9 und CT Thorax/Abdomen) sollte eine Endosonografie durchgeführt werden. Mit dieser Untersuchung kann das T-Stadium am genauesten beurteilt werden. Eine diagnostische Laparoskopie mit peritonealer Lavage sollte ebenfalls bei allen Pa-

tienten erfolgen, die für eine Resektion infrage kommen. Durch die Laparoskopie kann eine sonst schwierig zu diagnostizierende Peritonealkarzinose weitgehend ausgeschlossen werden. Das PET-CT hat beim Magenkarzinom keinen gesicherten Stellenwert. Bei den Übergangskarzinomen hingegen können oft weiter entfernte Lymphknotenmetastasen detektiert werden, insbesondere der zytologisch schwierig zu erreichende, zöliakale Lymphknoten.

Therapieoptionen

Grundsätzlich kommen folgende Optionen therapeutisch infrage:

- ▲ eine alleinige Operation
- ▲ ein multimodaler Therapieansatz (Operation zusammen mit Chemo- und/oder Radiotherapie)
- ▲ rein palliative Massnahmen mit Chemo- und Radiotherapie in Abhängigkeit des Tumorstadiums.

Lokal begrenztes Tumorstadium (T1/2, N0)

Bei diesen seltenen, meist als Zufallsbefund entdeckten Stadien ist sowohl beim Magen- wie auch beim Übergangskarzinom ein chirurgisches Vorgehen die Therapie der Wahl. Das optimale Ausmass der Lymphadenektomie wurde vor allem bei den Magenkarzinomen untersucht und wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Während japanische Chirurgen in der Regel eine erweiterte Lymphknotenresektion (D2) bevorzugen (En-bloc-Resektion von Lymphknoten entlang der Aa. splenica, hepatica communis und gastrica sinistra, dazu Splenektomie und Pankreasteilresektion), entfernen vor allem amerikanische Chirurgen standardmässig lediglich die perigastralen Lymphknoten (D1). Bisherige Studien konnten keinen eindeutigen Vorteil für die erweiterte Lymphadenektomie zeigen (1), weshalb weiterhin beide Modalitäten zur Anwendung kommen. Die erhöhte Morbidität der D2-Resektion ist vor allem durch die Splenektomie und Pankreasteilresektion bedingt, neuerdings wird deshalb meist eine D2-Resektion ohne Organresektionen durchgeführt. Es scheint, dass Patienten mit einem höheren Rezidivrisiko allenfalls von einer D2-Resektion profitieren könnten. Dies hängt aber stark von der Erfahrung des betreffenden Zentrums hinsichtlich Durchführung von D2-Lymphadenektomien ab.

Lokal fortgeschrittenes Tumorstadium (> T3, N+)

Die Operation ist auch bei lokal fortgeschrittenen Tumoren der «cornerstone» jeder Therapie, sowohl beim Magenkarzinom als auch beim Übergangskarzinom. Aber die Überlebenszahlen sinken in entsprechenden Studien auf unter 50%, insbesondere beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen. Deshalb wird

seit Jahren versucht, mit zusätzlicher Chemo- und/oder Strahlentherapie diese Resultate zu verbessern, sofern der Allgemeinzustand, die Komorbiditäten und das Alter des Patienten ein multimodales Therapiekonzept zulassen.

Magenkarzinome

Bei den Magenkarzinomen wurde in Europa vor allem die zusätzliche Chemotherapie untersucht. Die wichtigste und grösste Studie kommt aus England. Im Rahmen dieser Studie von Cunningham wurde bei 500 Patienten mit Stadium II–IV (M0) eine perioperative Chemotherapie mit 3 prä- und 3 postoperativen Zyklen mit Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil, das sogenannte ECF-Regime, versus eine alleinige Operation mit systematischer Lymphknotendisektion verglichen (2). Durch die perioperative Chemotherapie konnte die Überlebenschance deutlich verbessert werden. Nach fünf Jahren lebten noch 36%, während dies nach einer alleinigen Operation nur bei 23% der Patienten der Fall war. Die Befürchtung von vermehrten postoperativen Komplikationen durch die neoadjuvante Chemotherapie liess sich nicht bestätigen. Aus verschiedenen Gründen (Tumorprogression, Patientenwunsch, postoperative Komplikationen) begannen nur 66% der Patienten die postoperative Chemotherapie, und lediglich 42% komplettierten die Therapie mit den vorgesehenen 6 Zyklen. Generell wird die Studie so interpretiert, dass vor allem der neoadjuvante Anteil für den Effekt verantwortlich war und die postoperative Chemotherapie nach dieser Operation oft nicht möglich ist. Neuere Studienkonzepte konzentrieren sich nun auf eine alleinige präoperative Chemotherapie. Mit Capecitabin, einem oralen 5-FU-Analogen, kann die dreiwöchige, kontinuierliche i.v.-Gabe des 5-FU über eine Pumpe im ECF-Regime umgangen werden. Allerdings ist Capecitabin in dieser Indikation in der Schweiz nicht zugelassen und benötigt deshalb vor dem Einsatz eine Kostengutsprache (3).

Im Gegensatz dazu wurde in den USA der Einsatz einer postoperativen Radiochemotherapie untersucht. Die von der Southwest Oncology Group durchgeführte Studie von Macdonald schloss 556 Patienten mit operiertem Adenokarzi-

nom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Stadium IB–IVM0 ein (4). Die Patienten wurden in einen Therapiearm mit insgesamt 5 Zyklen Chemotherapie mit 5-Fluorouracil und Leucovorin sowie einer perkutanen Radiotherapie des ganzen Tumorbetts, der Resektionsränder und regionären Lymphknoten über fünf Wochen mit 45 Gy oder in einen Beobachtungsarm randomisiert. Durch die Radiochemotherapie konnte sowohl das Gesamt- wie auch das rezidivfreie Überleben hochsignifikant verbessert werden. Nach drei Jahren waren im Therapiearm noch 48% der Patienten am Leben und rezidivfrei, während dies im Beobachtungsarm nur bei 31% der Fall war. Allerdings waren die therapieassoziierten und hier vor allem hämatologischen und gastrointestinalen Nebenwirkungen beträchtlich, bei 73% der Patienten konnte eine Grad-3- oder -4-Toxizität beobachtet werden, 3 Patienten (1%) verstarben an den Folgen der Radiochemotherapie. Diese Toxizität ist gut erklärt mit dem grossen abdominalen Bestrahlungsfeld. Aufgrund dieser Studie hat sich die adjuvante Radiochemotherapie in den USA als klinischer Standard etabliert.

Die Europäer interpretieren diese Studie aber eher so, dass mit der hoch toxischen Radiochemotherapie hauptsächlich die suboptimale chirurgische Qualität innerhalb der Studie kompensiert wurde. Bei 54% der Patienten wurde nämlich lediglich eine Gastrektomie ohne grössere Lymphadenektomie (D0) und nur bei 36% respektive 10% eine D1-respektive D2-Dissektion durchgeführt (wie dies in der Studie gefordert und in Europa/Japan chirurgischer Standard ist). In der Zwischenzeit laufen verschiedene Studien, die bei vorgeschriebener optimaler Chirurgie die neoadjuvante Chemotherapie mit der adjuvanten Chemoradiotherapie randomisiert vergleichen.

Übergangskarzinome

Bei den Übergangskarzinomen sind die Meinungen noch kontroverser. Dieser Tumortyp wurde teilweise zusammen mit den Ösophaguskarzinomen, teilweise mit den Magenkarzinomen, untersucht. Die meisten Zentren behandeln diese Tumoren multimodal mit neoadjuvanter

Chemotherapie analog den Magenkarzinomen oder neoadjuvanter Chemoradiotherapie analog den Ösophaguskarzinomen. Hier ist sicherlich die bisher einzige randomisierte Studie (POET) von der deutschen Gruppe um Michael Stahl zu erwähnen, welche eine neoadjuvante Chemotherapie mit einer neoadjuvanten Chemoradiotherapie spezifisch bei den Tumoren des gastroösophagealen Übergangs verglichen hat. Obwohl die Studie frühzeitig mangels schlechten Accruals geschlossen werden musste, zeigte sich mit dem Zusatz der Radiotherapie ein deutlicher Trend zu besserem Überleben. Die Resultate der Studie wurden am ASCO 2007 präsentiert (5) und werden in Kürze im «Journal of Clinical Oncology» publiziert werden. Die bei den Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus zusätzlich bestehende Option einer alleinigen Chemoradiotherapie kommt bei den Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs nur bei aus medizinischen Gründen nicht operablen Patienten zum Zug.

Insgesamt bleiben die Fortschritte bei den lokal fortgeschrittenen Tumoren trotz multimodalen Therapieansätzen aber eher klein. Hingegen konnte über die letzten Jahre die therapiebedingte Morbidität deutlich gesenkt werden, dies nicht zuletzt dank besserer Selektion der Patienten.

Metastasiertes Tumorstadium (Stadium IV)

Beim metastasierenden Leiden werden die Übergangskarzinome zu den Magenkarzinomen subsummiert. Vier randomisierte Studien, publiziert 1993 bis 1997, konnten nachweisen, dass durch eine palliative Chemotherapie das Überleben (8–12 vs. 3–5 Monate) wie auch die Lebensqualität im Vergleich zur «best supportive care» signifikant verbessert werden kann (6–9). Daher sollte mit den Patienten im Stadium IV eine palliative Chemotherapie besprochen und ihnen angeboten werden.

Durch Verwendung neuerer Therapeutika und Kombinationen konnte in den letzten Jahren das mittlere Überleben gegen elf Monate angehoben werden (Tabelle 4). Anfang der Neunzigerjahre wurde der damalige Goldstandard 5-FU/Adriamycin/Mitomycin C (FAM) durch

5-FU/Adriamycin/Methotrexat (FAMTX) ersetzt, basierend auf einer Phase-III-EORTC-Studie, welche eine signifikante Verbesserung der Ansprechrate und des Überlebens bei geringerer hämatologischer Toxizität nachweisen konnte (10). In einer in England durchgeführten randomisierten Studie wurde 1997 nachgewiesen, dass mit ECF im Vergleich zu FAMTX das Überleben, die Ansprechrate und die Lebensqualität bei tolerabler Toxizität weiter verbessert werden kann (11). Diese Studie führte dazu, dass ECF in Europa zum Standard wurde, insbesondere da in weiteren randomisierten Studien die Resultate (Ansprechrate \approx 40%, mittleres Überleben $>$ 9 Monate, Ein-Jahres-Überleben \approx 40%) bestätigt werden konnten (12–13). Die Schweizerische Arbeitsgruppe für Klinische Krebsforschung (SAKK) untersuchte in einer randomisierten Phase-II-Studie, ob der Ersatz des Anthrazyklins im ECF-Regime mit einem Taxan die Effektivität erhöht (14). Es scheint, dass dadurch die Ansprechrate und die Zeit bis zur Response etwas verbessert werden können, allerdings auf Kosten einer erhöhten Toxizität. Eine definitive Beurteilung ist allerdings nicht möglich, da ein direkter Vergleich im Rahmen einer Phase-III-Studie fehlt. Trotzdem werden auch in den USA häufig zusätzlich Taxane verabreicht. Docetaxel/Cisplatin/Fluorouracil (DCF) stellt insgesamt eine mögliche Alternative bei Patienten in gutem Allgemeinzustand dar, da die Ansprechrate mit 37% vergleichbar ist und erstmalig eine Verbesserung der Lebensqualität und des klinischen Benefits durch die Therapie im Vergleich zum Kontrollarm dokumentiert werden konnte (15–17). Obwohl wie oben erwähnt Capecitabin und Oxaliplatin bis anhin für die Behandlung in dieser Indikation in der Schweiz nicht kassenpflichtig sind, stellen beide Medikamente eine interessante Erweiterung der therapeutischen Optionen dar. Im Rahmen der grössten je beim Magenkarzinom durchgeführten Studie wurden in einem Vier-Arm-Design die Elemente 5-FU (mit Capecitabin) und Cisplatin (mit Oxaliplatin) aus dem ECF-Regime ersetzt und mit dem Original-ECF verglichen (3). Es wurde gezeigt, dass der Ersatz beider Medikamente bei gleicher Effektivität möglich ist. Dies erhöht vor

Tabelle 4:

Fortschritte der palliativen Chemotherapie bei Magenkarzinom über die Zeit

Chemotherapieregime	Medianes Überleben
Best Supportive Care	3–4 Monate
Anthrazyklin/5-FU-haltige Regime (FAM)	5–6 Monate
Zusatz von Methotrexat (FAMTX)	7–10 Monate
Einführung von Cisplatin (ECF), Taxane	8–11 Monate

allem die Patientenfreundlichkeit, indem sowohl auf die dreiwöchige Pumpe verzichtet als auch die oft starken Nebenwirkungen von Cisplatin vermieden werden können.

In der Metaanalyse von Wagner et al. wurde nachgewiesen, dass durch eine kombinierte Chemotherapie eine geringe, aber statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber einer Monochemotherapie erreicht wird (18). Im klinischen Alltag muss allerdings der mögliche Benefit gegenüber der erhöhten therapieassoziierten Toxizität einer kombinierten Chemotherapie beim individuellen Patienten genau abgewogen werden, da viele Patienten aufgrund des Alters und der Begleiterkrankungen nicht der ursprünglichen Studienpopulation entsprechen. Ob eine Monochemotherapie gegenüber «best supportive care» einen signifikanten Vorteil bringt, ist schlecht untersucht. Bis auf die Arbeit von Glimelius et al. (9), in der bei einem Teil der Patienten eine Randomisierung zwischen Monochemotherapie und «Best Supportive Care» durchgeführt, diese Subgruppen aber nicht separat ausgewertet wurden, sind keine randomisierten Studien zu dieser Fragestellung vorhanden. Da Einzelsubstanzen Ansprechraten bis zirka 20% erreichen (19), sollte auf individueller Basis bei Patienten mit einem ausgeprägten Therapiewunsch, welche nicht für eine Kombinationstherapie qualifizieren, zumindest eine Monochemotherapie erwogen werden.

Für eine *Zweitlinienchemotherapie* bei Rezidiv nach einer platinhaltigen Chemotherapie sind keine ausreichenden Daten für ein bevorzugtes Regime vorhanden. Insbesondere bei längerem rezidivfreiem Überleben nach Erstlinientherapie wird üblicherweise eine Zweitlinientherapie diskutiert. Es gibt mehrere

Phase-II-Studien, die eine gewisse Wirksamkeit zum Beispiel von Irinotecan, Taxanen oder Oxaliplatin nachweisen konnten, allerdings sind die Ansprechraten und die Zeit bis zur Progression in der Regel bescheiden, sodass die Vor- und Nachteile einer solchen Therapie mit dem jeweiligen Patienten genau besprochen werden sollten (20–22). Ähnlich wie bei anderen Tumorentitäten hat sich in den letzten Jahren das Verständnis der molekularen Abläufe beim Magenkarzinom verbessert, sodass der Einsatz verschiedener zielgerichteter Therapeutika (EGFR-Inhibitoren, Angiogeneseinhibitoren, Tyrosinkinaseinhibitoren etc.) neue Perspektiven eröffnet, verbunden mit der Hoffnung, dadurch die Resultate bei Patienten mit Magenkarzinom verbessern zu können (23). Es gibt inzwischen bereits erste Daten, die eine gewisse Wirksamkeit von Cetuximab (24), Bevacizumab (25) und Trastuzumab (26) zeigen, allerdings ist es noch zu früh, um deren Stellenwert (bezüglich optimalen Einsatzzeitpunkts, idealen Kombinationspartners, Therapiedauer) genauer definieren zu können. ▲

Dr. med. Roman Inauen
 Fachbereich Onkologie und Hämatologie
 Departement Innere Medizin
 Kantonsspital
 9007 St. Gallen
 E-Mail: roman.inauen@kssg.ch

Dr. med. Thomas Ruhstaller
 Fachbereich Onkologie und Hämatologie
 Departement Innere Medizin
 Kantonsspital
 9007 St. Gallen
 E-Mail: thomas.ruhstaller@kssg.ch

Quellen:

1. McCulloch P, Eidi Niita M et al.: Gastrectomy with extended lymphadenectomy for primary treatment of gastric cancer. *Br J Surg*. 2005; 92(1): 5–13.
2. Cunningham D, Allum WH et al.: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *NEJM* 2006; 355(1): 11–20.

3. Cunningham D, Starling N et al.: Capecitabine and Oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008; 358(1): 36–46.
4. Macdonald JS, Smalley SR et al.: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *NEJM* 2001; 345(10): 725–30.
5. Stahl M, Walz MK et al.: Preoperative chemotherapy (CTX) versus preoperative chemoradiotherapy (CRTX) in locally advanced esophagogastric adenocarcinomas: First results of a randomized phase III trial. *ASCO Annual Meeting 2007*, Abstract No: 4511.
6. Murad AM, Santiago FF et al.: Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993; 72: 37–41.
7. Pyrhönen S, Kuitunen T et al.: Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 587–91.
8. Scheithauer W, Kornek G et al.: Palliative chemotherapy versus best supportive care in patients with metastatic gastric cancer: A randomized trial. *Ann Hematol* 1994; 73: A181.
9. Glimelius B, Ekström K et al.: Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8(2): 163–8.
10. Wils JA, Klein HO et al.: Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin – a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European organization for research and treatment of cancer gastrointestinal tract cooperative group. *J Clin Oncol* 1991; 9: 827–31.
11. Webb A, Cunningham D et al.: Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 261–7.
12. Kim TW, Choi SJ et al.: A prospective randomized phase III trial of 5-fluorouracil and cisplatin (FP) versus epirubicin, cisplatin and 5-FU (ECF) in the treatment of patients with previously untreated advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: S314.
13. Ross P, Nicolson M 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* 2002; 20: 1996–2004.
14. Roth AD, Fazio N 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* 2007; 25: 3217–23.
15. Van Cutsem E, Moiseyenko VM 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* 2006; 24: 4991–97.
16. Ajani JA, Moiseyenko VM et al.: Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: The V-325 study group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3210–16.
17. Ajani JA, Moiseyenko VM et al.: Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: The V-325 study group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3205–09.
18. Wagner A D, Grothe W et al.: Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903–9.
19. Kelsen DP, Minsky BD: Gastric cancer: clinical management. In: Kelsen DP, Daly JM, Kern SE, et al., eds. *Gastrointestinal oncology: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 383.
20. Zhong H, Zhang Y et al.: Docetaxel plus oxaliplatin (DOCOX) as a second-line treatment after failure of fluoropyrimidine and platinum in Chinese patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs* 2008; 19(10): 1013–8.
21. Sym SJ, Ryu MH et al.: Salvage chemotherapy with biweekly irinotecan, plus 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine, platinum, and taxane. *Am J Clin Oncol* 2008; 31(2): 151–6.
22. Takiuchi H, Goto M et al.: Second-line chemotherapy in gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2005; 32(1): 19–23.
23. Valverde CM, Macarulla T et al.: Novel targets in gastric and esophageal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 59(2): 128–38.
24. Pinto C, Di Fabio F et al.: Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol* 2007; 18(3): 510–7.
25. Shah MA, Ramanathan RK et al.: Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(33): 5201–6.
26. Fujimoto-Ouchi K, Sekiguchi F et al.: Antitumor activity of trastuzumab in combination with chemotherapy in human gastric cancer xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59: 795–805.