

Nuevas alternativas en el tratamiento del cancer gástrico avanzado

Marcelo Garrido, Geraldine Melgoza, Héctor Galindo,
Jorge Madrid, César Sánchez, Bruno Nervi, Manuel
Alvarez, Eric Orellana.

Treatment of advanced gastric cancer with oxaliplatin plus 5-fluorouracil/ leucovorin (FOLFOX-4 chemotherapy)

Background: Chemotherapy improves survival in advanced gastric cancer. However the most active combinations have a high level of toxicity that limits their use. **Aim:** To assess the response, toxicity and survival of patients with advanced gastric cancer, treated with oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX-4 chemotherapy). **Material and methods:** Patients with stage IV gastric cancer, according to the American Joint Committee on Cancer or with relapsed disease and functional capacity 0-2 of the South West Oncology Group, were included. FOLFOX-4 chemotherapy was used as first or second line treatment. The response to treatment and survival were assessed. **Results:** Between 2003 and 2006, 29 patients (median age 52.5 years, 69% males) were treated. FOLFOX-4 was given as first line treatment in 65% patients and as second line in 35%. There was a complete response in 4.6%, partial response in 68%, stable disease in 20.6% and progression in 6.8%. Toxicity was observed in 51% of patients, that was hematological and non hematological grade 3/4 in 14%. Median survival was 12.5 months. **Conclusions:** FOLFOX-4 chemotherapy was active in advanced gastric cancer and had a low level of toxicity (Rev Méd Chile 2007; 135: 1380-7). **(Key words:** Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Organo platinum compounds; Stomach neoplasms)

Recibido el 11 de abril, 2007. Aceptado el 28 de junio, 2007.

Departamento de Hematología-Oncología, Centro de Cáncer, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile.

El cáncer gástrico (CG) es el segundo tumor maligno más frecuente y una de las principales causas de muerte por cáncer en el mundo¹, en

Chile representa la primera causa de mortalidad por neoplasia maligna².

Es un tumor agresivo que se presenta en el 65% de los casos en forma avanzada (T3 o T4) y en 85% con ganglios comprometidos. La supervivida global (SG) a 5 años de los pacientes con enfermedad reseca es de 30% y en enfermedad avanzada la supervivida media sin tratamiento es de 5,4 meses³.

Correspondencia a: Eric Orellana Ulunque. Centro de Cáncer, Pontificia Universidad Católica de Chile. Diagonal Paraguay 319, Santiago, Chile. Fono: 56-2-3546919. Fax: 56-2-2472327. E mail: eric@med.puc.cl

En enfermedad metastásica la quimioterapia (QMT) basada en 5-fluorouracilo (5-FU) ha demostrado prolongar la sobrevida y mejorar la calidad de vida en relación al mejor soporte paliativo⁴ y metaanálisis han demostrado una reducción en la mortalidad de 61%⁵.

Varios estudios randomizados han evaluado la superioridad de un régimen de quimioterapia sobre otro, logrando tasas de respuesta entre 8,6% y 45% con medianas de SG entre 5 y 9,4 meses, de ellos el esquema que incluye irinotecan se presentó en el Congreso de la *American Society of Oncology* (ASCO) y aún no ha sido publicado⁶⁻¹⁴.

Las comparaciones entre las quimioterapias más activas han mostrado tasas de respuesta global de 46% (95% IC, 37-55%) con FEC (5-FU, epirubicina y cisplatino) y 21% (95% IC, 13-28%) con FAMTX (5-FU, adriamicina y metotrexato) ($p=0,00003$), con sobrevida mediana de 8,7 y 6,1 meses ($p=0,0005$) y SG a 2 años de 14% (95% IC, 8-20%) y 5% (95% IC, 2-10%) ($p=0,03$), respectivamente¹⁰.

El estudio fase III V325 que comparó DCF (docetaxel, cisplatino y 5-FU) con FC (5-FU y cisplatino) demostró que el esquema con docetaxel tenía una tasa de respuesta, sobrevida libre de eventos y SG superior, pero presentó una mayor incidencia de toxicidad hematológica con neutropenia, neutropenia febril e infección neutropénica de 84%, 16% y 14%, respectivamente¹⁴.

Debido al limitado beneficio y la alta toxicidad de los esquemas más activos en CG es necesaria la búsqueda de nuevos protocolos de QMT. Como agentes únicos existen varias drogas con buena actividad como irinotecan, S-1, paclitaxel y oxaliplatino con respuestas entre 18% y 45% y medianas de sobrevida entre 8,3 y 11,5 meses. Combinaciones de drogas en estudios fase II como irinotecan-cisplatino, irinotecan-5-fluorouracilo/leucovorina, S-1-irinotecan, oxaliplatino-5-fluorouracilo/leucovorina han mostrado respuestas de 40%-59% con sobrevida mediana de 9 a 12 meses¹⁵.

El esquema FOLFOX-4 ampliamente usado en cáncer de colon, se ha utilizado en un estudio fase II en cáncer gástrico mostrando una respuesta global de 38%, enfermedad estable de 36%, toxicidad hematológica grado 3/4 36% y neuropatía periférica grado 3 de 5%¹⁶. Además en pacientes refractarios a 5-fluorouracilo o cisplatino este esquema ha mostrado respuestas de 26%, sobrevi-

da mediana de 7,3 meses, toxicidad hematológica grado 2 y neuropatía periférica grado 2¹⁷.

Nuestro objetivo fue evaluar la respuesta, toxicidad y sobrevida de pacientes con cáncer gástrico avanzado tratados con FOLFOX 4 en primera o segunda línea.

PACIENTES Y MÉTODOS

Fueron incluidos pacientes con adenocarcinoma gástrico o gastroesofágico irreseccable o metastásico, confirmado histológicamente, con lesiones tumorales medibles por tomografía axial computada (TAC) o cintigrama óseo, mayores de 18 años, en etapa IV de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) o enfermedad recurrente, capacidad funcional 0-2 de la SWOG (*South West Oncology Group*); con función renal, medular, hepática, cardíaca y pulmonar normal y estado nutricional normal. Fueron tratados en los Departamentos de Cirugía Digestiva y Hemato-Oncología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, entre noviembre de 2003 y junio de 2006. Se incluyó a pacientes con recaída de enfermedad, sometidos a cirugía, radioterapia o quimioterapia excepto que contraindicara el uso de FOLFOX 4 en primera o segunda línea. Se excluyeron a pacientes con embarazo o lactancia en curso, con otro cáncer en tratamiento, excepto cáncer de piel no melanoma y carcinoma *in situ* de cérvix y aquellos pacientes que no desearan expresamente someterse a esta QMT o que tuvieran contraindicaciones desde el punto de vista psiquiátrico.

Se usó quimioterapia con FOLFOX-4 en primera o segunda línea administrada cada dos semanas y consistía en oxaliplatino 85 mg/m² iv el día 1, leucovorina 200 mg/m² iv el día 1 y 2, y 5-FU 400 mg/m² iv en bolo y 600 mg/m² en infusión continua de 22 horas durante día 1 y 2.

El estado basal de la enfermedad se evaluó con TAC de tórax, abdomen, pelvis (TAC-TAP) y cintigrama óseo; la evaluación de la respuesta se realizó por criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con TAC de tórax abdomen y pelvis o cintigrama óseo según corresponda cada 8 semanas. La medición de toxicidad se realizó según los criterios del NCI (*National Cancer Institute*).

Por el método de Kaplan-Meier se evaluó la SG desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa.

RESULTADOS

Fueron incluidos 29 pacientes entre noviembre de 2003 y junio de 2006, 69% hombres, con edad promedio de 52,5 años. Los pacientes tenían antecedentes familiares de cáncer en 34% de los casos (gástrico 5, mama 4, esófago 2, pulmón 2) y antecedentes de cáncer gástrico en familiares de primer o segundo grado en 17% (5 pacientes).

El 48% de los pacientes había recaído después de haber sido sometido a cirugía, de ellos 10 casos habían recibido cirugía curativa y 4 casos cirugía paliativa.

El intervalo entre inicio de síntomas y diagnóstico fue de 3,7 meses con un rango entre 1 y 12 meses. Al diagnóstico el tumor se ubicaba en el tercio superior en 37% (2 gastro-esofágicos), en el tercio medio 20% y en el tercio inferior 27%, había 16% de los pacientes con compromiso difuso del estómago.

El sitio principal de metástasis fue hígado en 15 pacientes, pulmonar o pleural en 2, óseas en 3 y peritoneo en 10 casos.

La respuesta a la quimioterapia con FOLFOX-4 en primera línea observada a las 8 semanas de tratamiento en 19 pacientes fue: respuesta completa 5%, respuesta parcial 73%, enfermedad estable 11% y progresión en 11%. En 10 pacientes con FOLFOX-4 en segunda línea de tratamiento fue: respuesta parcial de 60% y enfermedad estable en 40%. La tasa global de respuesta fue de: 72% y la tasa de respuesta global más enfermedad estable fue de 92%. El promedio de duración de la respuesta en el total de pacientes fue de 5,5 meses, posterior a lo cual todos los pacientes tuvieron progresión y fueron sometidos a otras líneas de quimioterapia o cuidados paliativos según correspondiera (Tabla 1) (Figura 1).

La toxicidad observada fue grado 1 en 15 pacientes (51%) fundamentalmente neuropatía y

Tabla 1. Respuesta a la quimioterapia con FOLFOX-4 en pacientes con adenocarcinoma gástrico observada en primera y segunda línea

Respuesta en primera línea (%) N: 19				Respuesta en segunda línea (%) N: 10			
RC	RP	EE	P	RC	RP	EE	P
5	73	11	11	0	60	40	0

RC: Respuesta completa. RP: Respuesta parcial. EE: Enfermedad estable. P: Progresión.

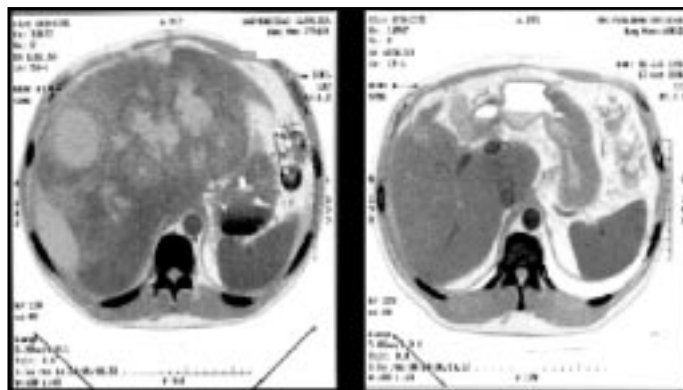


Figura 1. Tomografía axial computada de un paciente con cáncer gástrico tratado con FOLFOX-4, la imagen A corresponde al diagnóstico y la imagen B a la realizada como parte de la segunda evaluación a la semana 16 de tratamiento.

toxicidad hematológica, grado 2 en 8 pacientes (27%) especialmente neurológica y reacciones de hipersensibilidad, grado 3 en 4 pacientes (14%) neurológica y hematológica; no hubo pacientes con toxicidad grado 4 (Tabla 2).

La SG estimada por el método de Kaplan-Meier fue de 12,5 meses (Figura 2).

DISCUSIÓN

El pronóstico de los pacientes con CG avanzado es pobre a pesar del desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas. En estudios fase III con distintos regímenes de QMT, las tasas de respuesta

oscilan entre 8,6% y 45% con una SG que no excede los 9,4 meses (6-14) (Tabla 3). La toxicidad hematológica grado 3/4 de los protocolos que demostraron beneficio en SG fue de 32% y 84% (6,8-14) (Tabla 4). Estos estudios tienen importantes limitaciones metodológicas, algunos un número de pacientes insuficiente para demostrar efecto en la SG, no han evaluado calidad de vida exhaustivamente y los esquemas más activos como FEC y DCF tienen una toxicidad considerable que limita su uso. Es por ello que esquemas de tratamiento más efectivos y menos tóxicos son necesarios.

Los esquemas de QMT que han sido evaluados en estudios fase II en CG avanzado han mostrado

Tabla 2. Toxicidad observada en pacientes con adenocarcinoma gástrico tratados con quimioterapia FOLFOX-4 expresada en grados según clasificación del NCI

Toxicidad	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hematológica	4	0	2	0
Gastrointestinal	1	2	0	0
Neuropatía sensorial	8	3	2	0
Hepática	0	0	0	0
Cardiaca	0	0	0	0
Renal	0	0	0	0
Cutánea	0	1	0	0
Hipersensibilidad	0	2	0	0
Fatiga	2	0	0	0

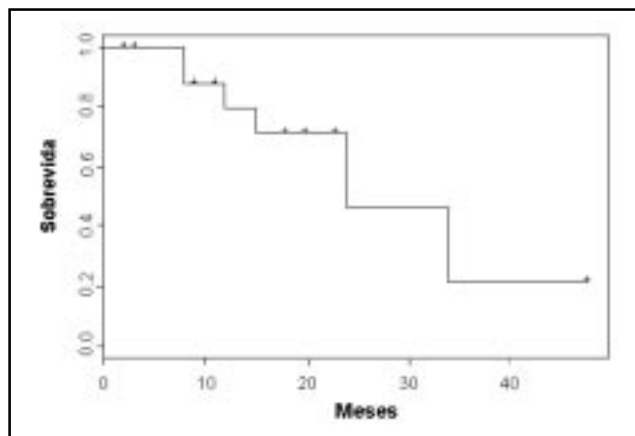


Figura 2. Curva de sobrevida de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado tratados con FOLFOX-4 en primera y segunda línea.

Tabla 3. Estudios randomizados que comparan esquemas de QMT en cáncer gástrico avanzado

Año	Revista	Autor	N por cada rama de tto.		Respuesta (%)	SLE (m)	SG (m)	P en SG		
1991	JCO ⁶	Wils	FAMc	NR	9	NR	7,2	0,004		
			FAMTX	NR	41		10,5			
1993	Cancer ⁷	Kim	FP	103	51	5,45	NR	>0,05 (SLE)		
			FA Mc	98	25				3	
			F	94	26				2,27	
1998	Cancer ⁸	Icli	EEP	64	20,3	6	6	>0,05		
			FEC	67	15,3				7	5
2002	Ann Oncol ⁹	Tebbutt	PVIF	125	16,1	3,9	6,3	1		
			PVIF Mc	129	19,1				3,8	5,3
1997	JCO ¹⁰	Webb	FEC	126	45	7,4	8,9	0,0009		
2000	JCO ¹¹	Vanhoefer	FAMTX	130	21	3,4	5,7	0,73		
			ELF	132	9				3,3	7,2
			FP	134	20				4,1	7,2
2002	JCO ¹²	Ross	FAMTX	133	12	3,3	6,7	0,315		
			FEC	289	42,4				7	9,4
			McCF	285	44,1				7	8,7
2003	JCO ¹³	Ohtsu	F	105	11,4	1,9	7,1	0,34		
			FP	105	34				3,9	7,3
			UFTMc	70	8,6				2,4	6,0
2005	Proc Am Soc Clin Oncol	Dank	FLI	170	NR	5	NR	0,088 (SLE)		
			FP	163					4,2	
2006	JCO ¹⁴	Van Cutsem	DCF	227	37	5,6	9,2	0,02		
			FP	230	25				3,7	8,6

FAMc : 5-FU, adriamicina, mitomicina C
 FAMTX : 5-FU, adriamicina, metotretaxo
 FP : 5-FU, cisplatino
 F : 5-FU
 EEP : Etoposido, epirrubicina, cisplatino
 FEC : 5-FU, epirrubicina, cisplatino
 SLE : Sobrevida libre de eventos
 NR : No registrado

PVIF : 5-FU en infusión continua
 PVIFMc : 5-FU en infusión continua, mitomicina C
 McCF : Mitomicina C, 5-FU, cisplatino
 UFTMc : Uracilo tegafur, mitomicina C
 DCF : Docetaxel, 5-FU, cisplatino
 FLI : 5-FU, leucovorina, irinotecan
 SG : Sobrevida global

respuestas entre 40% y 76% con una mediana de sobrevida entre 9 y 17 meses, de ellos los esquemas que combinan oxaliplatino con fluorouracilo y leucovorina alcanzaron altas tasas de respuesta y baja toxicidad. El protocolo FOLFOX-6¹⁸ mostró respuesta en 44,9% de los pacientes con una toxicidad hematológica grado 3/4 de 38% y neuropatía grado 3 en 21%. El esquema FLO¹⁹ reportó respuestas en 43% con aun menos toxicidad hematológica grado 3/4 (4,9%) que lo hace un esquema atractivo en este tipo de patologías.

En el mundo y en nuestro medio, el esquema de QMT FOLFOX-4 es ampliamente usado en cáncer colorrectal (CC), debido a que este protocolo mostró tasas de respuesta entre 50% y 60%, con prolongación de la sobrevida en comparación a 5-FU y leucovorina²⁰. En un estudio fase II de CG avanzado con FOLFOX-4 en primera línea, las tasas de respuesta global fueron de 38%, enfermedad estable 36%, toxicidad hematológica grado 3/4 36% y neuropatía periférica grado 3 de 5%¹⁶.

Tabla 4. Toxicidad grado 3 ó 4 observada en estudios randomizados de QMT en cáncer gástrico avanzado

Año	Revista	N por cada rama de tto.	Diarrea	Mucositis	Trombocitopenia	Neutropenia	Náuseas vómitos	Alopecia	Muerte	
1991	JCO ⁶	FAMc	NR	17	1	NR	NR	74	20	2
		FAMTX	NR	26	10			63	24	1
1998	Cancer ⁸	EEP	64	1,6	1,6	9,4	9,4	6,3	0	NR
		FEC	67	1,5	1,5	6	6	9	0	
2002	Ann Oncol ⁹	PVIF	125	4,3	6	1	2,9	4,3	NR	0
		PVIF Mc	129	5,0	6,7	1,9	5,6	3,3		0
1997	JCO ¹⁰	FEC	126	6	6	4	36	17	56	1
		FAMTX	130	7	7	8	59	5	42	2
2000	JCO ¹¹	ELF	132	5	3	2	39	7	27	0
		FP	134	6	12	9	35	26	16	1
2002	JCO ¹²	FAMTX	133	3	9	5	43	8	19	3
		FEC	289	6	5	4	32	11	59	0,34
2003	JCO ¹³	McCF	285	5	5	15	24	11	10	0,35
		F	105	0	1	2	5	5	0	1
2005	Proc Am Soc Clin Oncol	FP	105	3	6	17	53	7,9	0	3,8
		UFTMc	70	0	1,5	29	37	10,6	0	1,4
2005	Proc Am Soc Clin Oncol	FLI	170	21,6	16,9	NR	52	9,0		0,6
		FP	163	7,2	2,4		25	4,8	NR	2,9
2006	JCO ¹⁴	DCF	227	19	21	8	82	14	NR	2,7
		FP	224	8	27	13	57	17		4,5

FAMc : 5-FU, adriamicina, mitomicina C

FAMTX : 5-FU, adriamicina, metotrexato

FP : 5-FU, cisplatino

F : 5-FU

EEP : Etoposido, epirrubicina, cisplatino

FEC : 5-FU, epirrubicina, cisplatino

NR : No registrado

PVIF : 5-FU en infusión continua

PVIFMc : 5-FU en infusión continua, mitomicina C

McCF : Mitomicina C, 5-FU, cisplatino

UFTMc : Uracilo tegafur, mitomicina C

DCF : Docetaxel, 5-FU, cisplatino

FLI : 5-FU, leucovorina, irinotecan

En nuestro estudio usando FOLFOX-4 encontramos una tasa de respuesta de 73%, considerablemente mayor que en los estudios publicados previamente, esto puede explicarse sólo a sesgo debido al bajo número de pacientes o a que existen diferencias en la sensibilidad a esta combinación de drogas en nuestra población. El 20% de los pacientes logra enfermedad estable sin progresión, lo que es similar a lo alcanzado por otros esquemas publicados¹⁶⁻¹⁹.

La toxicidad que se observó en este estudio fue similar a lo publicado con el esquema FLO y FOLFOX-4, pero inferior a FOLFOX-6, la toxicidad hematológica y no hematológica grado 3/4 fue

6,8%^{16,18,19}. No hubo muertes relacionadas al tratamiento. Los protocolos de estudios fase III más activos han mostrado entre 1% y 4,5% de mortalidad y aumento considerable de la toxicidad hematológica lo cual puede deteriorar la calidad de vida de los pacientes.

La duración de la respuesta es limitada, con un promedio de 5,5 meses, posterior a lo cual todos los pacientes progresan y fallecen a causa de la enfermedad, confirmando la agresividad del CG y su capacidad de lograr resistencia al tratamiento. La resistencia a la QMT ha sido evaluada en estudios de miles de genes con perfiles genéticos o *microarray* donde se detectaron 250 genes

asociados a la resistencia a una droga y 8 genes asociados a multirresistencia²¹, lo que demuestra la complejidad de vías moleculares que condiciona este fenómeno.

Sin embargo, el conocimiento de los mecanismos de multirresistencia abre nuevas perspectivas terapéuticas usando terapias moleculares tendientes a revertir o sobrepasar la resistencia a drogas como el uso de ARN de interferencia específico para MDR1, compuestos heterocíclicos y neferina, los cuales se han utilizado *in vitro* hasta ahora²²⁻²⁴.

La búsqueda de mejores respuestas en cáncer gástrico ha llevado a la incorporación de terapias moleculares como tratamiento único o asociado a QMT. Se ha utilizado inhibidores de tirosina kinasas como erlotinib que mostró respuestas en 11% y enfermedad estable en 11%²⁵. Las asociaciones con QMT que se han usado son: bevacizumab y irinotecan/cisplatino con respuestas de

66,7%, matuzumab y epirrubicina/cisplatino/capecitabina con respuestas de 52%, cetuximab y 5-FU/leucovorina/oxaliplatino con respuestas de 64%. El impacto que estas terapias tendrán en la sobrevida aún se desconoce.

Actualmente no existe QMT estándar en segunda y tercera línea en CG por lo que estos esquemas activos y de baja toxicidad son una alternativa a evaluar en este ámbito.

En conclusión, la QMT con FOLFOX-4 tiene una alta tasa de respuesta, es un régimen de baja toxicidad y creemos debe ser evaluado en un estudio fase III.

Agradecimientos

Agradecemos en forma especial a nuestra Secretaria Académica, Sra. Nancy Lamig Hutt por su valioso aporte en la confección de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. GLOBOCAN. International agency for research on cancer. 2002.
2. MEDINA E, KAEMPFFER A. Mortalidad por cáncer en Chile: consideraciones epidemiológicas. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 1195-202.
3. DICKEN BJ, BIGAM DL, CASS C, MACKAY JR, JOY AA, HAMILTON SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005; 241: 27-39.
4. GLIMELIUS B, HOFFMAN K, HAGLUND U, NYREN O, SJODEN PO. Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1994; 5: 189-90.
5. WAGNER AD, GROTHE W, BEHL S, KLEBER G, GROTHEY A, HAERTING J ET AL. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18: CD004064.
6. WILS JA, KLEIN HO, WAGENER DJ, BLEIBERG H, REIS H, KORSTEN F 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.
7. KIM NK, PARK YS, HEO DS, SUH C, KIM SY, PARK KC ET AL. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 1993; 71: 3813-8.
8. ICLI F, CELIK I, AYKAN F, UNER A, DEMIRKAZIK A, OZET A ET AL. A randomized Phase III trial of etoposide, epirubicin, and cisplatin versus 5-fluorouracil, epirubicin, and cisplatin in the treatment of patients with advanced gastric carcinoma. Turkish Oncology Group. *Cancer* 1998; 83: 2475-80.
9. TEBBUTT NC, NORMAN A, CUNNINGHAM D, IVESON T, SEYMOUR M, HICKISH T ET AL. A multicentre, randomized phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) 5-fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin C in patients with inoperable oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 1568-75.
10. WEBB A, CUNNINGHAM D, SCARFFE JH, HARPER P, NORMAN A, JOFFE JK ET AL. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate.

- te in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 261-7.
11. VANHOEFFER U, ROUGIER P, WILKE H, DUCREUX MP, LACAVE AJ, VAN CUTSEM E 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: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2648-57.
 12. ROSS P, NICOLSON M, CUNNINGHAM D, VALLE J, SEYMOUR M, HARPER P, PRICE T 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.
 13. OHTSU A, SHIMADA Y, SHIRAO K, BOKU N, HYODO I, SAITO H ET AL. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 2003; 21: 54-9.
 14. VAN CUTSEM E, MOISEYENKO VM, TJULANDIN S, MAJLIS A, CONSTENLA M, BONI C 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. *JCO* 2006; 24: 4991-7.
 15. OHTSU A. Current status and future prospects of chemotherapy for metastasis gastric cancer. *Gastric Cancer* 2005; 8: 95-102.
 16. DE VITA F, ORDITURA M, MATANO E, BIANCO R, CARLOMAGNO C, INFUSINO S 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* 2005; 92: 1644-9.
 17. KIM DY, KIM JH, LEE SH, KIM TY, HEO DS, BANG YJ ET AL. Phase II study of oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin in previously platinum-treated patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2003;14:383-7.
 18. LOUVET C, ANDRE T, TIGAUD JM, GAMELIN E, DOUILLARD JY, BRUNET R ET AL. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4543-8.
 19. AL-BATRAN SE, ATMACA A, HEGEWISCH-BECKER S, JAEGER D, HAHNFELD S, RUMMEL MJ ET AL. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 658-63.
 20. ANDRE T, BONI C, MOUNEDJJI-BOUDIAF L, NAVARRO M, TABERNEO J, HICKISH T ET AL. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-51.
 21. KANG HC, KIM IJ, PARK JH, SHIN Y, KU JL, JUNG MS ET AL. Identification of genes with differential expression in acquired drug-resistant gastric cancer cells using high-density oligonucleotide microarrays. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 272-84.
 22. GAO FL, WANG F, WU JL, LE XP, ZHANG QX. Screening effective sequences of small interfering RNAs targeting MDR1 gene in human gastric cancer SGC7901/VCR cells. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2006; 28: 178-82.
 23. LAGE H, AKI-SENER E, YALCIN I. High antineoplastic activity of new heterocyclic compounds in cancer cells with resistance against classical DNA topoisomerase II-targeting drugs. *Int J Cancer* 2006; 119: 213-20.
 24. CAO JG, TANG XQ, SHI SH. Multidrug resistance reversal in human gastric carcinoma cells by neferine. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3062-4.
 25. DRAGOVICH T, MCCOY S, FENOGGIO-PREISER CM, WANG J, BENEDETTI JK, BAKER AF ET AL. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4922-7.