Araştırma Makalesi / *Research Article*

Ege Tıp Dergisi / *Ege Journal of Medicine* 2022; 61 (1): 99-104

Metastatik mide kanserinde karsinoembriyonik antijen (cea) prediktif midir?

Is carcinoembryonic antigen (cea) predictive in metastatic gastric cancer?

Serkan Yıldırım[1] Gülcan Bulut[2]

[1] Başkent Üniversitesi, Konya, Türkiye

[2] Medicana International İzmir Hastanesi, İzmir, Türkiye

ÖZ

Giriş: Mide kanseri dünya genelinde kanser sıklığında beşinci sırada, kansere bağlı ölümlerde de dördüncü sıradadır. Karsinoembriyonik antijen (CEA) mide kanserinin takibinde sıklıkla kullanılan bir tümör markeridir. Daha önce prognostik yönü çok çalışılmış olan bu markerin tedaviyi belirleyici (prediktif) yönünü araştırmak amacıyla çalışmamız şekillendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif, Türkiye'den beş merkezin katıldığı, 2015-2020 yılları arasında tıbbi onkoloji polikliniğine başvuran hastaların dahil edildiği bir çalışmadır. Karsinoembriyonik antijen serum seviyelerinin kestirim (cut-off) değeri belirlendi. Hastalar serum CEA düzeyi kestirim değerinin altında ve üstünde olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu gruplarda sisplatin temelli kemoterapiler ile sisplatin temelli olmayan kemoterapilerin genel sağ kalım üzerine etkisi karşılaştırıldı.

Bulgular: CEA kestirim değerinin altındaki hastalarda (n=166) sisplatin temelli kemoterapi alan olguların (n=94) genel sağ kalımı medyan 11,8 ay, sisplatin temelli olmayan kemoterapi alan olguların (n=72) 8,1 ay olarak hesaplandı (p=0,037). CEA kestirim değerinin üzerindeki hastalarda (n=140) sisplatin temelli kemoterapi alan olguların (n=85) medyan genel sağ kalımı 10,4 ay, sisplatin temelli olmayan kemoterapi alan hastalarda (n=55) 10,6 ay olarak hesaplandı (p=0,36).

Sonuç: Çalışmamızda serum CEA düzeyi kestirim değerinin altında saptanan olgularda, birinci basamak tedavide sisplatin temelli kemoterapi alan hastaların genel sağ kalımı, sisplatin temelli olmayan kemoterapi alan hastaların genel sağ kalımına göre istatistiki olarak anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur. Bu sonuca göre CEA tedavi tercihini etkileyen prediktif bir tümör markeri olarak değerlendirilebilir. CEA düzeyi düşük olan hasta popülasyonunda sisplatin temelli tedavilerin tercih edilmesi daha uygun olabilir.

Anahtar Sözcükler: Mide kanseri, karsinoembriyonik antijen, sisplatin.

ABSTRACT

***Aim**: Background: Gastric cancer ranks fifth in cancer incidence and fourth in cancer-related deaths worldwide. Carcinoembryonic antigen (CEA) is a tumor marker that has been used for a long time in the diagnosis and follow-up of gastric cancer. We designed our study to investigate the predictive aspect of this marker, whose prognostic aspect has been studied extensively before.*

***Materials and Methods:** Our study is a retrospective study in which five centers from Turkey participated. Patients who applied to the medical oncology outpatient clinic with the diagnosis of gastric cancer between 2015 and 2020 were included in the study. The cut-off value of CEA serum levels was found and the patients were divided into two groups. The effect of cisplatin-based chemotherapy on overall survival in these two groups was investigated.*

Sorumlu yazar: Serkan Yıldırım
Başkent Üniversitesi, Konya, Türkiye
E-posta: *serkan9128@yahoo.com*
Başvuru tarihi: 08.10.2021 Kabul tarihi: 12.01.2022

Results: *In patients whose serum CEA level below the cut-off value (n=166), median overall survival of patients who received cisplatin-based chemotherapy (n=94) was calculated as 11.8 months, and 8.1 months in patients who received non-cisplatin-based chemotherapy (n=72) (p=0.037). In patients whose serum CEA level above the cut-off value (n=140) median overall survival of patients who received cisplatin-based chemotherapy (n=85) was calculated as 10.4 months, and 10.6 months in patients who received non-cisplatin-based chemotherapy (n=55) (p=0.36).*

Conclusion: *In cases with CEA levels below the cut-off value, the overall survival of patients who received cisplatin-based chemotherapy in first-line therapy was found to be statistically significantly longer than patients who received non-cisplatin-based chemotherapy. CEA level can be a predictive tumor marker that affects treatment choice beyond being just prognostic. For this reason, it may be more appropriate to prefer cisplatin-based treatments in the patient population with low CEA levels.*

Keywords: *Gastric cancer, carcinoembryonic antigen, cisplatin.*

GİRİŞ

Mide kanseri dünya genelinde kanser sıklığında beşinci sırada, kansere bağlı ölümlerde de dördüncü sıradadır (1). Cerrahi tekniklerin gelişmesi, adjuvant kemoterapi ve radyoterapinin rutin pratiğe girmesi gibi olumlu gelişmelere rağmen mide kanserinin sağ kalımı halen beklenenden düşüktür (2). Erken evrede bile prognozu kötü seyreden bu hastalık metastatik evrede çok ölümcül olmaktadır. Metastatik mide kanserinde medyan genel sağ kalım bir yıldan kısadır (3). Prognozun kötü olması nedeniyle birçok moleküler analiz ve sınıflama yapılmıştır ancak tedaviye ve hastalık gidişatına katkısı fazla olamamıştır (4, 5).

Tümör markerleri serumda, idrarda ya da diğer vücut dokularında tespit edilebilen kanser tanı ve takibinde kullanılabilen belirteçlerdir. Bu markerlerin büyük kısmı düşük sensitivite ve spesifisite sebebiyle tanıda kullanılmazlar ancak adjuvant tedaviler sonrası hastalığın takibinde ve rekürrensin tespitinde kullanılabilirler (6, 7). Karsinoembriyonik antijen (CEA) gastrointestinal kaynaklı tümörlerde yükselebilen ve üzerine en çok araştırma yapılmış olan tümör markeridir. Karsinoembriyonik antijen embriyonun gastrointestinal sisteminde bulunan bir beta glikoporteindir ve tümör dokusunda intersellüler adezyon molekülü olarak vazife görür (8). Karsinoembriyonik antijen mide adenokarsinomlarında umumiyetle yüksek olarak tespit edilebilir (9). Bu yüksekliğe birçok faktör sebep olabilir. Tümörün evresi, büyüklüğü, karaciğerdeki metabolizması bu faktörlerdendir (10).

Karsinoembriyonik antijen metastatik mide kanserinin takibinde de kullanılabilmektedir. Metastatik hastalıkta kemoterapi sonrası umumiyetle radyolojik görüntüleme ile tedavi cevabı değerlendirilmektedir. Ancak CEA markerinin seri takip esnasında yükselmesi veya düşmesi de tedavinin değerlendirilmesinde kıymetlidir (11). Sadece CEA markerinin serumdaki seviyesi ile tedavi cevabı değerlendirilmesi uygun olmasa da, radyolojik görüntülemeye ek olarak CEA takibi değerli klinik ipuçları verebilir.

Mide kanserinde CEA üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu erken hastalık tespiti için ya da CEA markerinin prognostik değerini göstermek için yapılmıştır. Biz de serumda ölçülen CEA markerinin mide kanserinde tedavi belirleyici (prediktif) etkisinin olup olmadığını araştırmak maksadıyla çalışmamızı şekillendirdik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif, Türkiye'den beş merkezin katıldığı, 2015-2020 yılları arasında tıbbi onkoloji polikliniğine başvuran hastaların dosyalarının tetkik edilerek dahil edildiği bir çalışmadır. Çalışmamıza mide kanseri için cerrahi veya radyoterapi yapılmamış, radyolojik olarak metastaz tespit edilmiş hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri: mide adenokarsinom patolojisine sahip olmak, en az bir ölçülebilir metastatik lezyonu bulunmak (radyolojik olarak), metastatik hastalık için kemoterapi almış olmak, tanı anında CEA markerinin serumda bakılmış olması, metastatik hastalık için en az bir sıra kemoterapi almış olmak olarak belirlendi.

Hastaların tanıda bakılan serum CEA değerleri incelenerek kestirim değeri (cut-off) belirlendi. Serum CEA değeri kestirim değerinin üzerinde tespit edilen olgular ve kestirim değerinin altındaki olgular olmak üzere hastalar iki ana gruba ayrıldı. Bu iki gruptaki hastalar ilk sıra

almış oldukları tedaviye göre yine iki ayrı gruba ayrıldı. İlk sıra aldıkları kemoterapiye göre sisplatin temelli kemoterapi alan hastalar ve sisplatin temelli olmayan kemoterapi alan hastalar olmak üzere iki alt grup tayini yapıldı. Toplamda hastalar dört gruba ayrılmış oldular. Bunlar: CEA kestirim değeri altında ve sisplatin temelli kemoterapi alan hastalar, CEA kestirim değeri altında ve sisplatin temelli olmayan kemoterapi alan hastalar, CEA kestirim değeri üstünde ve sisplatin temelli kemoterapi alan hastalar, CEA kestirim değeri üstünde ve sisplatin temelli olmayan kemoterapi alan hastalar. İlk olarak ana iki grup genel sağ kalım açısından karşılaştırıldı (CEA kestirim değeri üzerindeki ve altındaki hastalar). İkinci olarak CEA kestirim değerinin altındaki ve kestirim değerinin üzerindeki hastalarda, sisplatin temelli olan kemoterapiler ve sisplatin temelli olmayan kemoterapiler karşılaştırılarak genel sağ kalım üzerindeki etkileri incelendi.

Hastaların genel sağ kalımını etkileyebilecek faktörler belirlenerek bunlar regresyon analizi ile incelendi. Genel sağ kalıma tesir edebileceği düşünülen parametreler: Yaş, cinsiyet, metastaz yerleri (karaciğer, akciğer, periton, rejyonel olmayan lenf nodu, kemik) olarak belirlendi. Bu parametrelerden yaş 65 yaş üstü ve altı, metastaz yerleri de metastaz var ve yok şeklinde iki kategori halinde sınıflandırıldı. Bu parametrelerin iki ana gruptaki dağılımına bakıldı. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu ile uyumlu şekilde yapılandırılmış ve etik kurul onayı alınmıştır (Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi 143/22.03.2021).

Tüm analizler SPSS istatistiksel yazılım program paketi (Windows için SPSS sürüm 20,0) kullanılarak gerçekleştirildi. Ki-kare testi ile iki grup arasındaki klinik özelliklerdeki farklılıkları analiz edildi. Receiver operating characteristic (ROC) eğri analizi ile CEA için eğri çizdirildi. Sonrasında spesifite ve sensitivite değerleri Microsoft Excel programına aktarılarak sensitivite ve spesifitenin toplam en büyük skora ulaştığı değer kestirim değeri olarak belirlendi. Genel sağ kalım, Log-Rank testi ile hesaplandı. Sağ kalım eğrilerini çizmek için Kaplan – Meier yöntemi, genel sağ kalıma tesir eden parametreleri değerlendirmek için Cox regresyon analizi kullanıldı. P değeri 0,05'ten küçük olduğunda farkların istatistiki olarak anlamlı olduğu varsayılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza toplamda 306 hasta dâhil edildi. ROC eğri analizi, sensitivite ve spesifite değerleri göz önüne alınarak kestirim değeri 5,91 ng/ml olarak hesaplandı. CEA kestirim değeri üzerinde 140 hasta var iken kestirim değeri altında 166 hasta var idi. Bu iki grubun karakteristik özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir. CEA kestirim değerine göre ayrılan bu iki gruptaki hastalar genel sağ kalım açısından incelendi. CEA kestirim değeri altındaki hastalarda genel sağ kalım medyan 10,8 ay, kestirim değeri üstündeki hastalarda 10,5 ay (p=0,54) olarak hesaplandı. İki grup arasında genel sağ kalım açısından istatistiki anlamlı fark saptanmadı (Şekil-1).

CEA kestirim değerinin altındaki hastalarda (n=166) sisplatin bazlı kemoterapinin genel sağ kalım üzerindeki etkisine bakıldığında: bu hastalarda sisplatin temelli kemoterapi alan hastaların (n=94) genel sağ kalımı medyan 11,8 ay, sisplatin temelli olmayan kemoterapi alan hastalarda (n=72) 8,1 ay olarak hesaplandı (p=0,037). İki grup arasında genel sağ kalım açısından istatistiki anlamlı fark saptandı (şekil-2). CEA kestirim değerinin üzerindeki hastalarda (n=140) sisplatin temelli kemoterapi alan hastaların (n=85) medyan genel sağ kalımı 10,4 ay, sisplatin temelli olmayan kemoterapi alan hastalarda (n=55) 10,6 ay olarak hesaplandı (p=0,36). İki grup arasında genel sağ kalım açısından istatistiki anlamlı fark saptanmadı (Şekil-3).

Yaş, cinsiyet, metastaz yerleri (karaciğer, akciğer, periton, rejyonel olmayan lenf nodu, kemik) parametreleri regresyon analizinde incelendiğinde sadece kemik metastazı değişkeninin genel sağ kalımı istatistiki şekilde tesir ettiği görüldü (p=0,046) (Tablo-2). Kemik metastazı olan hastaların gruplar arasındaki dağılımına baktığımızda: CEA kestirim değeri altındaki hastalarda kemik metastazı olan hastaların sisplatin temelli tedavi olan hastalarda istatistiki olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu hesaplandı (p=0,032) (Tablo-1).

Tablo-1. Hastaların karakteristik özellikleri.

	CEA < 5.91 Siplatin temelli kemoterapi (n=94)	**CEA < 5.91** Sisplatin temelli olmayan kemoterapi (n=72)	**CEA > 5.91** Siplatin temelli kemoterapi (n=85)	**CEA > 5.91** Sisplatin temelli olmayan kemoterapi (n=55)
Yaş (ortalama)	59.9	62.1	60.3	58.1
Cinsiyet				
	27	26	28	16
Kadın	67	46	57	39
Erkek				
Metastaz Bölgeleri				
Karaciğer	**30** ***p=0.344***	**26**	**50** ***p=0.013***	**21**
Akciğer	**16** ***p =0.467***	**11**	**15** ***p =0.345***	**12**
Periton	**72** ***p =0.338***	**58**	**55** ***p =0.282***	**39**
Lenf nodu	**78** ***p =0.561***	**60**	**61** ***p =0.344***	**42**
Kemik	**15** ***p =0.032***	**4**	**11** ***p =0.371***	**9**

* *p* değerleri CEA kestirim değerinden düşük olan ve yüksek olan iki grup için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Sisplatin temelli kemoterapi alan ve almayan hastalarda değişkenin dağılım oranlarının karşılaştırma sonucudur.

Tablo-2. Hastaların tamamında genel sağ kalımı etkileyen parametreler.

	Sig. (p)	Hazard oranı	95,0% hazard oranı	
			Alt limit	Üst limit
Yaş dağılımı	0,850	0,976	0,757	1,258
Cinsiyet	0,832	1,029	0,792	1,335
Karaciğer metastazı	0,559	0,924	0,710	1,203
Periton metastazı	0,135	0,789	0,578	1,076
Akciğer metastazı	0,848	0,968	0,697	1,346
Kemik metastazı*	**0,046**	**0,691**	**0,481**	**0,993**
Lenf nodu metastazı	0,302	0,852	0,630	1,154

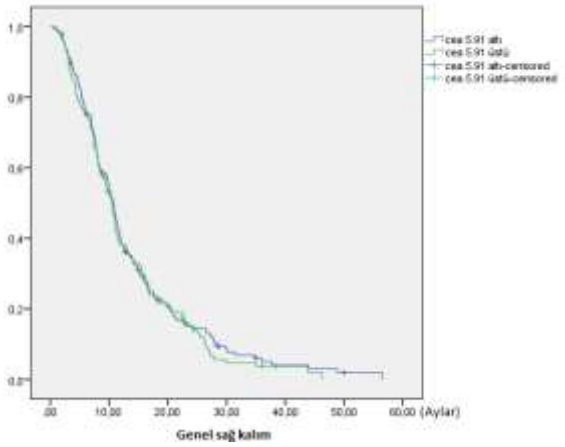
* Cox regresyon analize sonuçlarına göre sadece kemik metastazı parametresi genel sağ kalım üzerinde istatistiki anlamlı olarak etkili bulunmuştur (Sig=significance).

TARTIŞMA

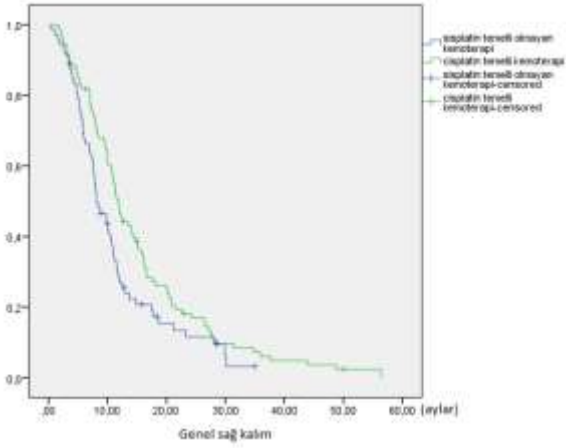
Çalışmamızın sonuçlarına göre CEA değeri kestirim değerinin (5,91 ng/ml) altında olan hastalarda sisplatin temelli tedavi alanların genel sağ kalımı istatistiki olarak anlamlı şekilde sisplatin temelli tedavi almayanlara göre daha uzun bulunmuştur. CEA değeri kestirim değerinin üstünde olan hastalarda ise sisplatin temelli tedavi genel sağ kalımda fark yaratamamıştır. Genel sağ kalım üzerinde tesir gösterebilecek parametrelerden sadece kemik metastazı varlığı genel sağ kalımda istatistiki anlamlı şekilde kısalmaya sebep olmuştur. Kemik metastazının gruplar arasında dağılımına bakıldığında kemik metastazı olan hastaların CEA kestirim değerinin altında sisplatin temelli tedavi alan grupta istatistiki anlamlı şekilde daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Sisplatin temelli kemoterapiler daha önce bir çok çalışmada diğer kemoterapi rejimleriyle karşılaştırılmıştır. Özellikle okzaliplatin temelli kemoterapiler ile birebir karşılaştırıldığı faz 3 çalışmalar bulunmaktadır. 2008 yılında yapılan çalışmada sisplatin-fluorourasil-lökovorin kombinasyonu okzaliplatin-fluorourasil-lökovorin ile kıyas edilmiştir. İki rejim arasında genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım arasında bir fark bulunamamıştır (12). Daha sonra yapılan iki adet faz 3 çalışmada da sisplatin temelli rejimler ile okzaliplatin temelli rejimler arasında istatistiki anlamlı fark bulunamamıştır (13-14). Ancak 2020 yılında yapılan SOLAR çalışmasında TAS-118 ile birlikte verilen okzaliplatin, sisplatin ile birlikte verilen S-1 tedavisine göre istatistiki anlamlı bir şekilde genel sağ kalımda uzama sağlamıştır (15). Bu çalışmada sisplatin ile okzaliplatin direkt olarak karşılaştırılmış olmasa da okzaliplatin içeren bir kombinasyonun sisplatin içeren bir kombinasyona üstünlüğün gösterildiği önemli bir çalışmadır.

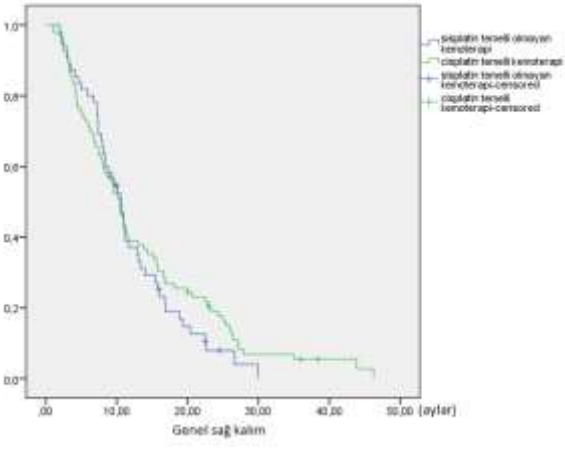
Bahsettiğimiz bu çalışmaların aksine sisplatin tedavisinin CEA kestirim değerinin altındaki hastalarda daha etkili olmasının birkaç sebebi olabilir. Bunlardan ilki genellikle sisplatin ile tercih edilen rejimin üçlü kemoterapi ajanı içermesi ve okzaliplatin ya da diğer kemoterapi ajanlarının genellikle ikili kemoterapi olarak verilmesi olabilir. Bunun en mühim delili cisplatin-dosetaksel-fluorourasil ile cisplatin-fluorourasil rejimlerinin metastatik mide kanserinde karşılaştırıldığı faz 3 çalışmadır (16). Bu çalışmaya göre üçlü kemoterapi rejimi genel sağ kalımda ikili rejime göre istatistiki anlamlı uzama sağlamıştır. Diğer bir sebep olarak hasta dağılımındaki heterojenite gösterilebilir.



Şekil-1: Tüm hastaların genel sağ kalım eğrisi. Kaplan-Meier yöntemiyle çizdirilmiştir.



Şekil-2: CEA düzeyi kestirim değeri altındaki hastaların genel sağ kalım eğrisi.



Şekil-3: CEA düzeyi kestirim değeri üzerinde olan hastaların genel sağ kalım eğrisi

Çalışmamız retrospektif ve az hasta sayısına sahiptir. Ayrıca gruplar arası heterojeniteler mevcuttur. Genel sağ kalıma tesir eden kemik metastazlı hasta sayısı gruplar arası heterojenitenin göstergesidir. Ancak kemik metastazlı hasta oranı fazla olmasına rağmen sisplatin temelli tedaviler daha iyi sonuç vermiş olması mühim bir neticedir. Çalışmamıza göre kati sonuçlara hükmetmek mümkün olmasa da CEA düzeyi yüksek olmayan olgularda kemoterapi tercihlerinde sisplatinin seçilmesi uygun olabilir ancak bu mecrada daha büyük çaplı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Çalışmamızda serum CEA düzeyi kestirim değerinin altında saptanan olgularda, birinci basamak tedavide sisplatin temelli kemoterapi alan hastaların genel sağ kalımı, sisplatin temelli olmayan kemoterapi alan hastaların genel sağ kalımına göre istatistiki olarak anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur. Bu sonuca göre CEA tedavi tercihini etkileyen prediktif bir tümör markeri olarak değerlendirilebilir. CEA düzeyi düşük olan hasta popülasyonunda sisplatin temelli tedavilerin tercih edilmesi daha uygun olabilir.

Çıkar çatışması: Tüm yazarlar bu makalenin içeriğinde hemfikirdirler. Ayrıca tüm yazarlar aralarında çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics 2014. CA Cancer J Clin 2014; 64 (1): 9-29
2. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, Burzykowski T et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. JAMA 2010; 303 (17): 1729–37.
3. Group G, Oba K, Paoletti X, Bang YJ, Bleiberg H, Burzykowski T, et al. Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: an individual patient-data meta-analysis. Eur J Cancer.2013; 49 (7): 1565–77.
4. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. Nat Med. 2015; 21 (5): 449–56.
5. Chivu-Economescu M, Matei L, Necula LG, Dragu DL, Bleotu C, Diaconu CC. New therapeutic options opened by themolecular classification of gastric cancer. World J Gastroenterol. 2018; 24 (18): 1942–61.
6. Posner MR, Mayer RJ. The use of serologic tumor markers in gastrointestinal malignancies. Hematol Oncol Clin N Am. 1994; 8 (3): 533–53.
7. Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, et al. The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study. Gastric Cancer.2003; 6 (3): 142–5.
8. Benchimol S, Fuks A, Jothy S, Beauchemin N, Shirota K, Stanners CP. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. Cell 1989;/57:/327-34.
9. Thompson J, Zimmermann W, Osthus-Bugat P, et al. Long-range chromosomal mapping of the carcinoembryonic antigen (CEA) gene family cluster. Genomics. 1992; 12 (4): 761–72.
10. Tamada R, Hiramoto Y, Tsujitani S, et al. Serum CEA levels facilitate detection of recurrences of cancer in patients after gastrectomy. Jpn J Surg. 1985; 15 (1): 23–9.
11. Caponetti R, Caponetti T, Vici P. Changes in tumor markers CEA, Ca 19-9 and Ca 125 in monitoring of response to chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. Clin Ter 2002; 153: 373-5.
12. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. J Clin Oncol 2008; 26: 1435.
13. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008; 358: 36.
14. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. Ann Oncol 2015; 26: 141.
15. Kang YK, Chin K, Chung HC, et al. S-1 plus leucovorin and oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer (SOLAR): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020; 21: 1045.
16. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol 2006; 24: 4991–7.