

Landherr László dr.
Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház, Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Budapest

Gyomortumorkok

A gyomorrák sajnos még ma is *világszerte* a negyedik leggyakoribb ráktípus és a rákhalálozás második leggyakoribb oka. Különösen magas az incidencia Ázsiában, Dél-Amerikában és Kelet Európában. Az utóbbi évtizedekben bekövetkezett általános gyakoriság csökkenés ellenére a cardia és a gastrooesophagealis junctio-tumorkok aránya növekedett. Habár számos előrelépés történt a tumorbiológia, etiológiai faktorok megismerése, sugár- és chemoterapia terén, a betegség prognózisa továbbra is igen rossz maradt.

Kochi és mtsai. az alpha-foetoproteint termelő gyomorrák chemoterapiájával szerzett tapasztalataikról írnak.⁵⁴ Ezt a gyomorrák típust először 1971-ben közölték az irodalomban. Ezen tumorok igen gyakran adnak májjáttétet, és még korai stádiumban felismerve is nagyon rossz prognózisúak. Szerzők 1989 és 2002 között 57, IV. stádiumú inoperabilis beteget kezeltek **FLFP** (fluorouracil, leucovorin, etoposid, cisplatin) chemoterapiával. Az AFP pozitív, illetve negatív betegcsoportot hasonlították össze. Az AFP-t produkáló betegek között szignifikánsan magasabb volt a válaszadás (70 vs. 31.9%) és a műtétet lehetővé tevő ún. downstaging (40 vs. 12,8%). Ugyancsak magasabb volt a betegségmentes és az átlagos túlélés is.

A *Chung* által vezetett, Vancouverben és Szingapurbán dolgozó munkacsoport a nagy jelentőségű és már az elmúlt évben is idézett, a gyomorrák adjuvans kezelését vizsgáló INT0116 jelű klinikai vizsgálatot elemzi.¹⁹ Ez a vizsgálat a nagy rizikójú gyomorrák műtétjét követő **radio-chemoterapia hasznát** vizsgálta, és 9%-os, szignifikáns túlélés növekedést igazolt. Szerzők a sugárkezelt 45 beteg közül kettőnek a sugárterápiás paramétereit elemzik rendkívül részletesen. Például a betegek eredetileg két síkban (2D) történt besugárzási tervét utólag elvégzett háromsíkú (3D) besugárzási tervekkel vetették össze, és megállapították, hogy szignifikáns eltérés volt az átlagos céltérfogatok (clinical target volume, CTV) között ugyanazon betegeknél és egymáshoz viszonyítva is. A különböző sugárterapeuták különböző mezőket használtak, a kezelések nem voltak teljesen egységesek ezért a radiotherapia ezen vizsgálatban nem volt standardizáltnak tekinthető.

*Berardi és mtsai.*⁷ áttekintik a ma is egyik vezető daganatos halálokot képező gyomorrák kezelési lehetőségeit. Tényként emelik ki, hogy a total és partialis gastrectomia egyenértékű műtéti megoldásnak tekinthető, míg a nyirokcsomó dissectio kiterjesztésének mértéke még kérdéses. Két, 400, ill. 711 beteget bevásztó randomizált vizsgálat sem igazolta a D2 dissectio *túlélési előnyét* a D1 dissectióval szemben, viszont az operatív mortalitas magasabb volt. Mivel a node pozitív gyomorrákos betegek 5 éves túlélése mindössze 20-30%, számos klinikai vizsgálat próbálta igazolni az adjuvans kezelés hatásosságát. Egymásnak ellentmondó eredmények születtek, és egy 1993-ban publikált meta-analysis nem tudta igazolni az adjuvans chemoterapia előnyét a csak műtétben részesülőkkel szemben. Az újabb vizsgálatok közül több is kimutatótt egy enyhe fokú túlélés javulást a chemoterapiás ágon. A kérdés megítélését nehezíti, hogy a chemoterapia összetétele is folyamatosan változik. Bár sokan vannak, akik rutinszerűen adnak cytostaticus kezelést a magas rizikójú betegeknek műtét után, a kérdés még nincs véglegesen lezárva. A már felismeréskor is előrehaladott stádiumban levő betegek többnyire heterogén csoportot képeznek. A csak lokálisan kiterjedt betegség esetén szóba jön a praeoperatív chemoterapia. Szerzők szerint az — egyébként leghatásosabbnak tartott — ECF kombináció (epirubicin, cisplatin, fluorouracil) alkalmazásáról szóló adatok kiábrándítóak. Más sémák alkalmazásával is csak kis betegszámú közlemények jelentek meg, amelyek 24-44%-os resectiós ráta eléréséről számoltak be. Hangsúlyozzák a pontos praeoperatív staging fontosságát, a CT, a laparoscopia és az endosonographia jelentőségét. Mindazonáltal a szerzők szerint még nem vonható le végleges tanulság a neoadjuvans chemoterapia hasznát illetően, habár az eddigi eredmények biztatónak tűnnek. A palliatív célból adott cytostaticus kezelés két leghatékonyabb összetevője a fluorouracil és a cisplatin. Azon vizsgálatokban, ahol a *best supportive care* vs. chemoterapia túlélési eredményeit hasonlították össze, a kezelt ágon hosszabbak voltak a túlélések. Az újabban bevezetett szerek, mint pl. a taxanok, oxaliplatin, irinotecan 25-50%-os válaszadást produkálnak és 7-11 hónapra emelik az átlagos túlélést. Az utóbbi években az onkológiai kutatás olyan target-specifikus szerek kifejlesztésén fáradozott, melyek csak a daganatsejt speciális molekula-profilját támadják. Ilyenek például a teljesség nélkül az epidermal growth factor receptor ellen kifejlesztett monoclonalis antitest, az *erbitux*, az angiogenesis inhibitorok, mint pl. az avastin, ZD 1839, OSI-774 és PTK-787. Az orálisan adagolható matrix metalloprotease inhibitor *Marimastat* most került klinikai vizsgálatokban kipróbálásra gyomorrákos betegeken is, és

használatával szignifikáns túlélési előnyt lehetett igazolni. A biológiai válasz módosítók közül a streptococcus preparátumnak (*OK-432*) a gyomorrák műtétjét követő adjuvans használatával 6 randomizált klinikai vizsgálat foglalkozott 1522 beteg bevonásával, és biztató eredmények születtek. Újabban a gyomorrák sejtei által termelt epithelialis sejt adhaesiós molekula (EpCAM) ellen kifejlesztett génterápia került a praeklinikai vizsgálatok fázisába.

Az előzőleg említett taxan vegyületek egyik generikus *paclitaxel* változatával végeztek multicentrikus, fázis II vizsgálatot előrehaladott gyomorrák esetén koreai belgyógyászok (*Park és mtsai*, 89.). A vizsgálat során kezeletlen, előrehaladott gyomorrákos betegeknek adtak 175 mg/m² paclitaxelt és 75 mg/m² cisplatint a kezelés első napján, majd három hetente. 33 beteget kezeltek és értékelték a hatásosság és toxicitás szempontjából. 16 betegnél alakult ki partialis remissio (46%), hétnél stabil betegség (20%), tíznél (29%) pedig progressio. A válaszadás átlagos ideje 7,1 hónap, az átlagos túlélés 13,8 hónapnak adódott. A fő mellékhatás a neutropenia volt, 3-4-es fokozatú 29%-ban fordult elő. A nem-haematológiai toxicitás enyhe volt. Végül is a paclitaxel kezelés biztonságosnak és relative hatásosnak bizonyult.

Az előrehaladott gyomorrák kezelésében az irinotecannal és oxaliplatinnal végzett fázis II vizsgálatról számol be *Souglakos* görög kollégáival.¹⁰⁸ 32 beteget kezeltek 85 mg/m² oxaliplatinnal és 200 mg/m² irinotecannal az első és 21. napon, 21 napos ciklusokban. Egy betegnél komplett, 15-nél partialis remissiót, 8-nál a betegség stabil állapotát sikerült elérni. A progressióig eltelt idő átlagosan 5,5 hónap, az átlagos túlélés 8,5 hónap volt.

A *neo-adjuvans chemotherapia* hasznát vizsgálta egy leideni (Hollandia) munkacsoport *Hartgrink* vezetésével.³⁶ 59 szövettanilag igazolt gyomorrákos beteget randomizáltak 4 ciklus FAMTX protokoll (fluorouracil, doxorubicin, methotrexat) plusz műtét vagy egyedüli műtét ágra. A kizárási kritériumok között szerepeltek a T1 nagyságú és cardia táji tumorok, valamint természetesen a metastaticus esetek. Minden stádium egyenlő arányban volt képviselve a két ágon. A chemotherapiás csoportban 32%-os komplett vagy részleges választ észleltek, a resecabilitási rátában nem volt különbség. Nem volt szignifikáns előny a túlélésben a chemotherapiás ágon még a cytostasisra reagáló csoportba tartozó betegek esetén sem, sőt az átlagos túlélés még kevesebb is volt (25 vs 30 hó). A vizsgálat konklúziója, hogy amíg nagy randomizált klinikai vizsgálatok az ellenkezőjét nem igazolják, az *azonnali műtét a legjobb megoldás*.

Ugyancsak a *neoadjuvans chemotherapiával* foglalkozik az Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD) vizsgálata (*Cascinu*, 13). 82 laparotomia, CT-vizsgálat vagy endoscopos ultrahang során resecálhatatlannak ítélt gyomor tumoros beteget kezeltek ún. PELF kombinációval. Ez lényegében ugyanaz a kombináció, amit már az első cikk idézésénél leírtak (ott FLEP). 40 betegnél figyeltek meg választ, közülük 6 komplett remissióba került. Négy esetben pathológiailag is CR-t igazoltak! A reagáló betegek közül 37-nél lehetett potenciálisan curatív műtétet elvégezni, akik közül a 48 hónapos követési idő végén 24 tünetmentes volt.

Praeoperativ interleukin-2 (IL-2) kezelést végeztek *Romano és kollégái*.⁹⁵ Eddigi ismeretek szerint a sebészeti beavatkozások okozta lymphocytopenia és a szervezet védekező képességének ezáltal csökkenése a postoperatív szakban az IL-2 egyensúly megbomlásán alapul, és elősegítheti a micrometastasisok kialakulását, valamint az implantált tumorsejtek megtapadását. Szerzők 69 egymás után diagnosztizált, szövettanilag igazolt operabilis gyomorrákos beteget randomizáltak IL-2 + műtét, vagy egyedüli műtét ágra. Az interleukin csoportban a műtét előtt 3 napon át 9 ME aldesleukint adtak sc, majd 4 nap szünet után került sor a műtetre. Minden beteget radicalisan operáltak és D2 lymphadenectomiát is végeztek. A kiértékelés kiterjedt a lymphocyták szám, a T helper lymphocyták (CD4), a cytotoxicus lymphocyták (CD8) és a kettő aránya (CD4/CD8), a peritumoralis stromalis reakció, a tumor eosinophil infiltrációjának és a túlélésnek meghatározására. Az IL-2 csoportban lényegesen kevesebb volt a postoperatív komplikáció (2/34 vs. 11/35), és habár a különbség nem volt szignifikáns, az IL-2 kezelést kapók között hosszabb volt az átlagos és a tumormentes túlélés is.

Az *intraperitonealis chemotherapiával* foglalkozó klinikai vizsgálatok meta-analysisét végezték el *Da-Zhi Xu és társai*.¹³¹ A kínai és angol nyelvű irodalmat áttekintve 11, ezzel a kérdéssel foglalkozó vizsgálatot találtak. Ezen vizsgálatokban a betegek a helyileg előrehaladott gyomorrák curatív célú műtétét követően kapták az intraperitonealis chemotherapiát hyperthermiával vagy aktív szén részecskékkal vagy ezek nélkül. A kontroll csoportot a csak operáltak alkották. A használt cytostaticumok főleg mitomycin, cisplatin és fluorouracil voltak. Az 1161 kiértékelhető beteg két európai és kilenc ázsiai vizsgálatban szerepelt. Az ázsiai vizsgálatok túlélési benefit-et igazoltak, míg a két európai *nem*. Mindebből talán a különböző etiológiára és biológiai sajátosságokra lehet következtetni.

Ugyancsak kínaiak a szerzői annak a közleménynek, mely a *praeoperativ intraarterialis chemotherapia* túlélésre gyakorolt hatását vizsgálja (*Zhang*, 139). 91 kezelt betegükből 37-nél először coeliacographiát készítettek, majd a

gyomrot ellátó fő arteriába vezették a katétert, amelyen keresztül 1 g 5-Fu-t, 30-50 mg doxorubicint, 40-60 mg cisplatint, másoknak a doxorubicin helyett mitomycint adtak egy vagy két alkalommal, 6-10 napos különbséggel. A közlemény nem említi, hogy milyen szempontok alapján választották ki a kezelendő betegeket, habár nem volt szignifikáns különbség a két csoport között a stádium, tumor differenciáltsági foka, ér- és nyirokér invasio, stb. szempontjából. Minden betegnél történt adjuvans chemoterapia is, de nem lehet tudni, hogy mit és hogyan adtak. A túlélést illetően az intraarterialis csoportban az 5 éves túlélés 52,5%, a kontroll csoportban 39,8% volt.

Melichar és mtsai. gyomorrák májjáttéteinek arteria hepatica-ba adott (HAI) chemoterapiájával szerzett tapasztalataikról számolnak be.⁷² Mindösszesen négy korábban már operált és metastatisáló gyomorrákos férfibeteget kezeltek regionalis 5-FU, leucovorin, doxorubicin, mitomycin, cisplatin adagolásával. Mind a négy beteg másféle kezelést kapott. Egy betegnél komplett remissiót észleltek, ő 41 hónappal a májjáttét felismerése után is életben van. Szerzők áttekintik az ezzel a témakörrel foglalkozó irodalmat, mely kis esetszámú statisztikákban 8-71%-os válaszadásról és 8-23 hónapos túlélésről számol be.

Van Cutsem a taxanoknak az előrehaladott gyomorrák kezelésében betöltött szerepét taglalja.²³ Több klinikai vizsgálat bizonyította a chemoterapia hatásosságát a *best supportive care*-rel szemben az előrehaladott stádiumú betegség esetén (7,5-12 hó vs 3-5 hó). Annak ellenére, hogy a gyomorrák relative chemosensitiv, a komplett válasz ritka, a válasz időtartama pedig rövid. Az utóbbi években számos új szer került fázis II vizsgálatokba, így például a microtubulus stabilizáló *taxan* vegyületek. A *paclitaxel*nek a *docetaxel*től eltérő a rezisztencia és toxicitási profilja, tehát nincs kereszt rezisztencia és "overlapping" a mellékhatások tekintetében. Mindkét vegyület 15-24%-os aktivitást mutat a gyomorrákban mind elsővonalú, mind másodvonalú kezelésben. A paclitaxel synergista hatást mutat a platina vegyületekkel, ezek a kombinációk most vannak fázis II studyk-ban. A paclitaxel+fluorouracil adásával 22-65%-os válaszadást lehetett elérni. A docetaxellel is számos vizsgálat folyik, melyek közül a Swiss Group for Clinical Cancer Research és a European Institute for Oncology in Milan közös munkájában 48 előrehaladott tumoros betegnél cisplatin hozzáadásával 2 esetben komplett remissiót sikerült elérni. Az átlag, progressióig eltelt idő 6,6 hó, az átlagos túlélés 9 hónap volt. A legnagyobb fázis III vizsgálat (V325) áttétes vagy lokálisan előrehaladott esetekben adott docetaxel, 5-FU, cisplatin (DCF) vagy csak CF hatásosságát hasonlítja össze. Nagyobb toxicitás mellett a DCF kombináció szignifikánsan magasabb túlélést eredményezett.

A *docetaxel*t is tartalmazó kombinációval szerzett tapasztalataikról írnak koreai szerzők (*Lee, 62.*). Nem resecálható, chemoterapia naív gyomor tumoros betegeknek epirubicin, docetaxel, cisplatin (EDP) kombinációt adtak. 30 beteg közül egyenél komplett választ, 13-nál részleges választ tapasztaltak. Másik 13 betegnél a betegség egy időre stabil állapotba került. A response átlagos ideje 5 hónap, az átlagos túlélés 11 hónap volt. Grade 4 neutropenia a betegek 41%-ánál fordult elő.

A systemás chemoterapia hatásossága a *peritonealis szórás* esetén nehezen mérhető. Egy tokioi munkacsoport *Takekazu Yamao* vezetésével¹³³ heti 100 mg/² methotrexat és 600 mg/² 5-FU ún. dózis-denz kezelésével szerzett tapasztalatairól számol be. 37 chemoterapia naív beteget kezeltek, az ascites csökkenését 35%-ban észlelték, de az objektív komplett válasz CT-vel és UH-val igazolva csak 5,7% volt.

Hetente adott oxaliplatin és nagy dózisu 5-fluorouracil + leucovorin kezelésről számolnak be taiwani szerzők (*Y Chao, 14.*). 55 áttétes, vagy lokálisan előrehaladott beteget kezeltek az 1. és 8.napon adott 65 mg/m² oxaliplatin és 24 órás infúzióban adagolt 2600 mg/m² 5-FU, valamint 300 mg/m² leucovorin kombinációjával. A kezelést 3 hetente ismételték. 50 kiértékelhető beteg közül 28-nál volt részleges válasz. A progressióig eltelt idő és az átlagos túlélés 5,2 ill. 10,0 hónap volt. 8 betegnél a kezelést meg kellett szakítani az oxaliplatin miatt kialakult neurotoxicitás miatt.

A Fédération Francophone de Cancérologie Digestive Group 9803 számú fázis II vizsgálata előrehaladott gyomorrák fluorouracil, leucovorin (A) vs. plusz cisplatin (B) vs. plusz irinotecan (C) adását hasonlította össze előzetesen nem kezelt betegeknek (*Bouche, 10*). 136 beteget vontak be a multicentrikus, három karú vizsgálatba, akik két hetente kapták a kezeléseket. Az átlagos válaszadás az A karon 13%, a B karon 27%, a C-n 40% volt. Az átlagos túlélés 6,8 hó, 9,5 hó, illetve nem meglepő módon az irinotecan ágon 11,3 hónapnak adódott. A haematologiai mellékhatások a B ágon, a gastrointestinalis toxicitás a C karon volt a legmagasabb.

Az *S-1* egy új orális fluoropyrimidin származék, mely a gyomorrák vonatkozásában már két fázis II vizsgálatban mutatott hatékonyságot, igen enyhe toxicitás mellett. Japán munkacsoport (*Ichikawa, 43*) irinotecannal együtt vagy egyedüli alkalmazásában vizsgálta a thymidylat synthase (TS) és a dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) gén expressiókat és

ezek esetleges praedictiv szerepét. 26 beteg kapta a kombinált kezelést és 26 csak az S-1 monoterapiát. A DPD expressio tekintetében nem volt szignifikáns különbség a reagáló és nem reagáló csoport között, de a TS overexpressiót mutatók között lényegesen *alacsonyabb* volt a válaszadás (8% vs 50%). Az S-1 monoterapia hatásosságát tehát meghatározta az alacsony vagy magas TS szint, tekintet nélkül a DPD szintre. A praedictiv szerep azonban nem érvényesült a kombinált kezelést kapók között, ahol egyébként 50% volt a response rate, míg az S-1 monoterapiában részesülők között csak 29,6%.

Az újabban nagy érdeklődést kiváltó *adjuvans radiochemoterapiával* foglalkozik közleményében Michael Stahl.¹⁰⁹ Az adjuvans chemoterapiára vonatkozólag az utóbbi években számos klinikai vizsgálatot folytattak, melyek nem tudták igazolni a műtét utáni chemoterapia benefitjét. A nyugat-európai vizsgálatok meta-analysise azonban több ezer beteg kapcsán mégis bizonyított egy stádiumtól függő 2-5%-os 5 éves túlélés növekedést. Mindazonáltal ezek az eredmények óvatosan kezelendők, mert a műtétek típusa nem volt egyértelműen definiálva. Mostanáig 5 kisebb randomizált vizsgálat foglalkozott az adjuvans radiochemoterapiával, melyekből úgy tűnt, hogy a lokális kiújulás csökkenthető volt 10-20%-kal, de a túlélésben ez az előny nem jelent meg. Az öt vizsgálatból viszont egyben szignifikánsan magasabb volt a radiotherapia okozta morbiditás és mortalitás. 2001-ben publikálták az Intergroup US (INT 116) vizsgálat eredményeit, mellyel sokat foglalkozik az irodalom. A 45 Gy irradiációt és 3 ciklus 5-fluorouracil, leucovorin kezelést kapó ágon 27-ről 36 hónapra nőtt az átlagos túlélés és 31-ről 48%-ra a három éves tünetmentes túlélés. Ezek az eredmények annak árán voltak elérhetők, hogy a betegek 73%-ánál súlyos mellékhatások alakultak ki, 3 beteg a kezelés miatt meg is halt. A csaknem háromszáz kombinált kezelést kapó betegeknek 30%-ánál a kezelést nem is tudták complettálni. A vizsgálat sok kritikát kapott mind Európában, mind Japánban mert a betegek 54%-ánál nem is történt lymphadenectomya holott a protokoll D2 dissectiót írt elő. Amikor ennek figyelembevételével újra értékelték az eredményeket, kiderült hogy nem volt szignifikáns prognosztikai értéke a D2 dissectiónak. Két másik hasonló nagy európai vizsgálat (FFCD és ITMO) *nem* tudott semmilyen előnyt igazolni a chemoradiotherapiás ágon. Mindezek alapján még *nem tekinthető standard módszernek* az adjuvans chemoradiotherapia a radicalisan operált gyomortumorok kezelésében. További vizsgálatokra van szükség, mint például a közeljövőben elindításra kerülő Paneuropai trial 5-FU/Irinotecan és radiotherapia vs. egyedüli műtét összehasonlítására.

Az adjuvans chemoterapia hasznát vizsgálta Chipponi és mtsai. által lefolytatott francia randomizált trial.¹⁶ A vizsgálatba olyan betegeket választottak be, akiknél serosa és/vagy nyirokcsomó érintettség volt. Partialis vagy total gastrectomiát végeztek D1 vagy D2 dissectióval. 205 beteg került beválasztásra, a chemoterapiás ágra kerültek (101 beteg) 9 ciklus 5 napos fluorouracil és cisplatin kezelést kaptak. A betegek karakterisztikája azonos volt. A toxicitás miatt csak 46%-uk tudta befejezni a tervezett kezelést (!), és az öt éves *túlélésben nem volt különbség*.

Végezetül említést kell tenni egy igazán új kezdeményezésről, a *praeoperativ radiochemoterapiáról*.

Miután a gyomorrák resectiós rátája a nyugati országokban is csak 50% körül van, és az R0-ra operált betegek közül is 60% hal meg az alapbetegség kiújulása miatt, Ajani és mtsai. resecabilis gyomorrákos betegeket vontak be egy multi-institutionalis vizsgálatba Amerikában.¹ A laparoscopián és endoscopos ultrahangvizsgálaton is alapuló részletes kivizsgáláson átesett T2-3 nagyságú tumoros betegeknél a nodal-statustól függetlenül bevezetesképpen 2 ciklus fluorouracil, leucovorin, cisplatin tartalmú systemás chemoterapiás kezelést végeztek. Ezt követően linearis gyorsítóval 45 Gy összdózisú (1,8 Gy/nap, 5 héten keresztül) 6-10 MV energiájú photon besugárzást adtak opponáló mezőkből a teljes gyomorra és a hozzá tartozó nyirokcsomókra (gastricus, coeliacalis, portalis, gastroduodenalis, splenicus, supra- és retropancreaticus). Az irradiációval egyidejűleg minden héten 5 napon át tartós infúzióban fluorouracilt is adtak. Összesen 34 beteget regisztráltak a vizsgálatba három intézetben, 85%-nál tudták elvégezni a műtétet, az R0-ráta 70% volt. 30%-ban *pathologiailag complet remissiót* észleltek, 8 betegnél 10%-nál kevesebb volt a residualis tumortömeg, őket pathologiailag részleges választ adónak értékelték. Az összes beteg átlag túlélése 33,7 hónap volt, míg azok között, akiknél pathologiai remissiót is megfigyeltek, ez szignifikánsan hosszabb, 63,9 hónap volt. A sugárkezeléstől nem észleltek grade 4 toxicitást, az indukciós chemoterapiától egy betegnél alakult ki halállal végződő neutropeniás sepsis.

IRODALOM

1. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan J, et al.: Multi-Institutional Trial of Preoperative Chemoradiotherapy in Patients With Potentially Resectable Gastric Carcinoma. *J Clin Oncol* 2004 Jul;22:2774-2780.
2. Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, Jaeger D, Hahnfeld S, Rummel MJ, Seipelt G, Rost A, Orth J, Knuth A, Jaeger E.: Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2004 Feb 15;22(4):658-63.

3. Allegrini G, Falcone A, Di Marsico R, Lencioni M, Masi G, Galli C, Cupini S, Pfanner E, Marcucci L, Conte PF.: 5-fluorouracil administered as a 48-hour semiintermittent infusion in combination with leucovorin, cisplatin and epirubicin: phase II study in advanced gastric cancer patients. *Am J Clin Oncol*. 2004 Feb;27(1):101-5.
4. Alpen B, Kuse R, Parwaresch R, Muller-Hermelink HK, Stolte M, Neubauer A.: Ongoing monoclonal B-cell proliferation is not common in gastric B-cell lymphoma after combined radiochemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 1;22(15):3039-45.
5. Arai W, Hosoya Y, Hyodo M, Yokoyama T, Hirashima Y, Yasuda Y, Nagai H, Shirasaka T.: Alternate-day oral therapy with TS-1 for advanced gastric cancer. *Int J Clin Oncol*. 2004 Jun;9(3):143-8.
6. Barone C, Cassano A, Pozzo C, D'Ugo D, Schinzari G, Persiani R, Basso M, Brunetti IM, Longo R, Picciocchi A.: Long-term follow-up of a pilot phase II study with neoadjuvant epidoxorubicin, etoposide and cisplatin in gastric cancer. *Oncology*. 2004;67(1):48-53.
7. Berardi R, Scartozzi M, Romagnoli E, Antognoli S, Cascinu S.: Gastric cancer treatment: a systematic review. *Oncol Rep*. 2004 Apr;11(4):911-6. Review.
8. Blazeby JM, Conroy T, Bottomley A, Vickery C, Arraras J, Sezer O, Moore J, Koller M, Turhal NS, Stuart R, Van Cutsem E, D'haese S, Coens C; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal and Quality of Life Groups. Clinical and psychometric validation of a questionnaire module, the EORTC QLQ-STO 22, to assess quality of life in patients with gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2004 Oct;40(15):2260-8.
9. Bora H, Unsal D, Akmansu M.: Results of chemoradiation after curative resection of locally advanced gastric cancer. *Int J Clin Pract*. 2004 May;58(5):451-6.
10. Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G, Arsene D, Paitel JF, Guerin-Meyer V, Mitry E, Buecher B, Kaminsky MC, Seitz JF, Rougier P, Bedenne L, Milan C: Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or V5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol*. 2004 Nov 1;22(21):4319-28.
11. Camp ER, Li J, Minnich DJ, Brank A, Moldawer LL, MacKay SL, Hochwald SN.: Inducible nuclear factor-kappaB activation contributes to chemotherapy resistance in gastric cancer. *J Am Coll Surg*. 2004 Aug;199(2):249-58.
12. Cao JG, Tang XQ, Shi SH.: Multidrug resistance reversal in human gastric carcinoma cells by neferine. *World J Gastroenterol*. 2004 Oct 15;10(20):3062-4.
13. Cascinu S, Scartozzi M, Labianca R, Catalano V, Silva RR, Barni S, Zaniboni A, D'Angelo A, Salvagni S, Martignoni G, Beretta GD, Graziano F, Berardi R, Franciosi V; Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). High curative resection rate with weekly cisplatin, 5-fluorouracil, epirubicin, 6S-leucovorin, glutathione, and filgrastim in patients with locally advanced, unresectable gastric cancer: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Br. J. Cancer*. 2004 Apr 19;90(8):1521-5.
14. Chao Y, Yeh KH, Chang CJ, Chen LT, Chao TY, Wu MF, Chang CS, Chang JY, Chung CY, Kao WY, Hsieh RK, Cheng AL.: Phase II study of weekly oxaliplatin and 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil and folinic acid in the treatment of advanced gastric cancer. *Br. J. Cancer*. 2004 Aug 2;91(3):453-8.
15. Cheong JH, Hyung WJ, Chen J, Kim J, Choi SH, Noh SH.: Survival benefit of metastasectomy for Krukenberg tumors from gastric cancer. *Gynecol Oncol*. 2004 Aug;94(2):477-82.
16. Chipponi J, Huguier M, Pezet D, Basso N, Hay JM, Quandalle P, Jaeck D, Fagniez PL, Gainant A.: Randomized trial of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Am. J. Surg*. 2004 Mar;187(3):440-5.
17. Chun JH, Kim HK, Kim E, Kim IH, Kim JH, Chang HJ, Choi IJ, Lim HS, Kim IJ, Kang HC, Park JH, Bae JM, Park JG.: Increased expression of metallothionein is associated with irinotecan resistance in gastric cancer. *Cancer Res*. 2004 Jul 15;64(14):4703-6.
18. Chun JH, Kim HK, Lee JS, Choi JY, Lee HG, Yoon SM, Choi IJ, Ryu KW, Kim YW, Bae JM.: Weekly irinotecan in patients with metastatic gastric cancer failing cisplatin-based chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2004 Jan;34(1):8-13.
19. Chung HT, Shakespeare TP, Wynne CJ, Lu JJ, Mukherjee RK, Back MF.: Evaluation of a radiotherapy protocol based on INT0116 for completely resected gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Aug 1;59(5):1446-53.
20. Ciacci C, Sabbatini F, Cavallaro R, Castiglione F, Di Bella S, Iovino P, Palumbo A, Tortora R, Amoroso D, Mazzacca G.: Helicobacter pylori impairs iron absorption in infected individuals. *Dig Liver Dis*. 2004 Jul;36(7):455-60.
21. Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC.: The future of gastric cancer prevention. *Gastric Cancer*. 2004;7(1):9-16. Review.
22. Correa P.: Is gastric cancer preventable? *Gut*. 2004 Sep;53(9):1217-9. Review.
23. van Cutsem E.: The treatment of advanced gastric cancer: new findings on the activity of the taxanes. *Oncologist*. 2004;9 Suppl 2:9-15. Review.

24. **Detroz B, Laurent S, Honore P, Blaffart F, Limet R, Meurisse.:** Rationale for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment or prevention of peritoneal carcinomatosis. *Acta Chir Belg.* 2004 Aug;104(4):377-83. Review.
25. **Deutsch F, Zilberstein B, Yagi OK, Crescentini F, Deutsch CR, Gama-Rodrigues JJ.:** Gastric carcinoma in a 13-year-old girl. *Gastric Cancer.* 2004;7(3):178-82.
26. **Dickson JL, Cunningham D.:** Systemic treatment of gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Mar;16(3):255-63. Review.
27. **Duck WM, Sobel J, Pruckler JM, Song Q, Swerdlow D, Friedman C, Sulka A, Swaminathan B, Taylor T, Hoekstra M, Griffin P, Smoot D, Peek R, Metz DC, Bloom PB, Goldschmidt S, Parsonnet J, Triadafilopoulos G, Perez-Perez GI, Vakil N, Ernst P, Czinn S, Dunne D, Gold BD.:** Antimicrobial resistance incidence and risk factors among *Helicobacter pylori*-infected persons, United States. *Emerg Infect Dis.* 2004 Jun;10(6):1088-94.
28. **Fondevila C, Metges JP, Fuster J, Grau JJ, Palacin A, Castells A, Volant A, Pera M.:** p53 and VEGF expression are independent predictors of tumour recurrence and survival following curative resection of gastric cancer. *Br. J. Cancer.* 2004 Jan 12;90(1):206-15.
29. **Fu SL, Wu YL, Zhang YP, Qiao MM, Chen Y.:** Anti-cancer effects of COX-2 inhibitors and their correlation with angiogenesis and invasion in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2004 Jul 1;10(13):1971-4.
30. **Gilliam AD, Watson SA, Henwood M, McKenzie AJ, Humphreys JE, Elder J, Iftikhar SY, Welch N, Fielding J, Broome P, Michaeli D.:** A phase II study of G17DT in gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2004 Jun;30(5):536-43.
31. **Glehen O, Mohamed F, Gilly FN.:** Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol.* 2004 Apr;5(4):219-28. Review.
32. **Grau JJ, Domingo-Domenech J, Morente V, Pera M, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, Bombi A, Mellado B, Albanell J, Gascon P.:** Low thymidylate synthase expression in the primary tumor predicts favorable clinical outcome in resected gastric cancer patients treated with adjuvant tegafur. *Oncology.* 2004;66(3):226-33.
33. **Graziano F, Mandolesi A, Ruzzo A, Bearzi I, Testa E, Arduini F, Silva R, Muretto P, Mari D, Berardi R, Scartozzi M, Lai V, Cascinu S, Magnani.:** Predictive and prognostic role of E-cadherin protein expression in patients with advanced gastric carcinomas treated with palliative chemotherapy. *Tumour Biol.* 2004 May-Jun;25(3):106-10.
34. **Hall JJ, Loggie BW, Shen P, Beamer S, Douglas Case L, McQuellon R, Geisinger KR, Levine EA.:** Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2004 May-Jun;8(4):454-63.
35. **Hamaguchi K, Ogawa K, Katsube T, Konno S, Aiba M.:** Does eradication of *Helicobacter pylori* reduce the risk of carcinogenesis in the residual stomach after gastrectomy for early gastric cancer? Comparison of mucosal lesions in the residual stomach before and after *Helicobacter pylori* eradication. *Langenbecks Arch. Surg.* 2004 Apr;389(2):83-91. Epub 2004 Feb 06.
36. **Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Songun I, Tesselaar ME, Kranenbarg EK, de Vries JE, Wils JA, van der Bijl J, van Krieken JH; Cooperating Investigators of The Dutch Gastric Cancer Group.:** Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol.* 2004 Aug;30(6):643-9.
37. **Hinoda Y, Sasaki S, Ishida T, Imai K.:** Monoclonal antibodies as effective therapeutic agents for solid tumors. *Cancer Sci.* 2004 Aug;95(8):621-5. Review.
38. **Hirao K, Hirasaki S, Tsuzuki T, Kajiwarra T, Hyodo I.:** Unresectable alpha fetoprotein-producing gastric cancer successfully treated with irinotecan and mitomycin C after S-1 failure. *Intern Med.* 2004 Feb;43(2):106-10.
39. **Hofheinz RD, Willer A, Weisser A, Gnad U, Saussele S, Kreil S, Hartmann JT, Hehlmann R, Hochhaus A.:** Pegylated liposomal doxorubicin in combination with mitomycin C, infusional 5-fluorouracil and sodium folinic acid. A phase-I-study in patients with upper gastrointestinal cancer. *Br. J. Cancer.* 2004 May 17;90(10):1893-7.
40. **Hotta T, Taniguchi K, Kobayashi Y, Johata K, Sahara M, Naka T, Watanabe T, Ochiai M, Tanimura H, Tsubota YT.:** Comparative analysis of thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase expression in gastric and colorectal cancers. *Oncol Rep.* 2004 May;11(5):1045-51.
41. **Hunt R, Fallone C, Veldhuyzan van Zanten S, Sherman P, Smail F, Flook N, Thomson A; CHSG 2004 participants. Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference.:** Update on the management of *Helicobacter pylori*--an evidence-based evaluation of six topics relevant to clinical outcomes in patients evaluated for H pylori infection. *Can J Gastroenterol.* 2004 Sep;18(9):547-54. Review.
42. **Hunt RH.:** Will eradication of *Helicobacter pylori* infection influence the risk of gastric cancer? *Am J Med.* 2004 Sep 6;117 Suppl 5A:86S-91S. Review.
43. **Ichikawa W, Takahashi T, Suto K, Yamashita T, Nihei Z, Shirota Y, Shimizu M, Sasaki Y, Hirayama R.:** Thymidylate synthase predictive power is overcome by irinotecan combination therapy with S-1 for gastric cancer. *Br. J. Cancer.* 2004 Oct 4;91(7):1245-50.

44. Iijima K, Sekine H, Koike T, Imatani A, Ohara S, Shimosegawa T.: Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on the reversibility of acid secretion in profound hypochlorhydria. *Aliment. Pharm. Ther.* 2004 Jun 1;19(11):1181-8.
45. Inoue K, Onishi H, Kato Y, Michiura T, Nakai K, Sato M, Yamamichi K, Machida Y, Nakane Y.: Comparison of intraperitoneal continuous infusion of floxuridine and bolus administration in a peritoneal gastric cancer xenograft model. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2004 May;53(5):415-22.
46. Itoh T, Kusaka K, Kawaura K, Kashimura K, Yamakawa J, Takahashi T, Kanda T.: Selective binding of sucralfate to endoscopic mucosal resection-induced gastric ulcer: evaluation of aluminium adherence. *J Int Med Res.* 2004 Sep-Oct;32(5):520-9.
47. Kamitsuji Y, Mori S, Kami M, Yamada H, Shirakawa K, Kishi Y, Murashige N, Kim SW, Heike Y, Takaue Y.: Fatal deep vein thrombosis after allogeneic reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of metastatic gastric cancer. *Ann. Hematol.* 2004 Aug;83(8):533-5. Epub 2003 Dec 19.
48. Kang HC, Kim IJ, Park JH, Shin Y, Ku JL, Jung MS, Yoo BC, Kim HK, Park JG.: Identification of genes with differential expression in acquired drug-resistant gastric cancer cells using high-density oligonucleotide microarrays. *Clin Cancer Res.* 2004 Jan 1;10(1 Pt 1):272-84.
49. Kaubisch A, Kaleya R, Haynes H, Rozenblit A, Wadler S.: Phase II clinical trial of parenteral hydroxyurea in combination with fluorouracil, interferon and filgrastim in the treatment of advanced pancreatic, gastric and neuroendocrine tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2004 Apr;53(4):337-40. Epub 2003 Dec 24.
50. Kawashima R, Haisa M, Kimura M, Takaoka M, Shirakawa Y, Takeda H, Uetsuka H, Gunduz M, Nagai N, Tanaka N, Naomoto Y.: Cyclin A correlates with the sensitivity of human cancer cells to cytotoxic effects of 5-FU. *Int J Oncol.* 2004 Feb;24(2):273-8.
51. Kawata K, Kanai M, Sasada T, Iwata S, Yamamoto N, Takabayashi A.: Usefulness of ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy in suggesting the therapeutic effect of chemotherapy against gastric cancer. *Clin Cancer Res.* 2004 Jun 1;10(11):3788-93.
52. Kim HS, Kim MH, Jeong M, Hwang YS, Lim SH, Shin BA, Ahn BW, Jung YD.: EGCG blocks tumor promoter-induced MMP-9 expression via suppression of MAPK and AP-1 activation in human gastric AGS cells. *Anticancer Res.* 2004 Mar-Apr;24(2B):747-53.
53. Kindler HL, Avadhani A, Wade-Oliver K, Karrison T, Mani S, Vokes EE.: 9-Aminocamptothecin (9-AC) given as a 120-hour continuous infusion in patients with advanced adenocarcinomas of the stomach and gastroesophageal junction: A phase II trial of the University of Chicago phase II consortium. *Invest New Drugs.* 2004 Aug;22(3):323-7.
54. Kochi M, Fujii M, Kaiga T, Takahashi T, Morishita Y, Kobayashi M, Kasakura Y, Takayama T.: FLEP chemotherapy for alpha-fetoprotein-producing gastric cancer. *Oncology.* 2004;66(6):445-9.
55. Koizumi W, Fukuyama Y, Fukuda T, Akiya T, Hasegawa K, Kojima Y, Ohno N, Kurihara M.: Randomized phase II study comparing mitomycin, cisplatin plus doxifluridine with cisplatin plus doxifluridine in advanced unresectable gastric cancer. *Anticancer Res.* 2004 Jul-Aug;24(4):2465-70.
56. Koizumi W, Kurihara M, Hasegawa K, Chonan A, Kubo Y, Maekawa R, Iwasaki R, Sasai T, Fukuyama Y, Ishikawa K, Miyoshi K, Yasutake K, Hayakawa M.: Sequence-dependence of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced and recurrent gastric cancer. *Oncol Rep.* 2004 Sep;12(3):557-61.
57. Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, Snel P, Goldfain D, Kolkman JJ, Festen HP, Dent J, Zeitoun P, Havu N, Lamm M, Walan A.: Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. *Gut.* 2004 Jan;53(1):12-20.
58. Kwok CM, Wu CW, Lo SS, Shen KH, Hsieh MC, Lui WY.: Survival of gastric cancer with concomitant liver metastases. *Hepatogastroenterology.* 2004 Sep-Oct;51(59):1527-30.
59. de Lange SM, van Groeningen CJ, Kroep JR, Van Bochove A, Snijders JF, Peters GJ, Pinedo HM, Giaccone G.: Phase II trial of cisplatin and gemcitabine in patients with advanced gastric cancer. *Ann. Oncol.* 2004 Mar;15(3):484-8.
60. Layke JC, Lopez PP.: Gastric cancer: diagnosis and treatment options. *Am Fam Physician.* 2004 Mar 1;69(5):1133-40. Review.
61. Lee JL, Kang YK, Kim TW, Chang HM, Lee GW, Ryu MH, Kim E, Oh SJ, Lee JH, Kim SB, Kim SW, Suh C, Lee KH, Lee JS, Kim WK, Kim H.: Leptomeningeal carcinomatosis in gastric cancer. *J Neurooncol.* 2004 Jan;66(1-2):167-74.
62. Lee SH, Kang WK, Park J, Kim HY, Kim JH, Lee SI, Park JO, Kim K, Jung CW, Park YS, Im YH, Lee MH, Park K.: Combination chemotherapy with epirubicin, docetaxel and cisplatin (EDP) in metastatic or recurrent, unresectable gastric cancer. *Br. J. Cancer.* 2004 Jul 5;91(1):18-22.
63. Leong T.: Evolving role of chemoradiation in the adjuvant treatment of gastric cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2004 Aug;4(4):585-94. Review.

64. Leung WK, Bai AH, Chan VY, Yu J, Chan MW, To KF, Wu JR, Chan KK, Fu YG, Chan FK, Sung JJ.: Effect of peroxisome proliferator activated receptor gamma ligands on growth and gene expression profiles of gastric cancer cells. *Gut*. 2004 Mar;53(3):331-8.
65. Leung WK, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, Lau JY, Sung.: Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on Helicobacter pylori eradication. *Gut*. 2004 Sep;53(9):1244-9.
66. Lindsey H.: Preoperative chemoradiotherapy shows promise in gastric cancer. *Lancet Oncol*. 2004 Sep;5(9):519.
67. Liu N, Bi F, Pan Y, Sun L, Xue Y, Shi Y, Yao X, Zheng Y, Fan D.: Reversal of the malignant phenotype of gastric cancer cells by inhibition of RhoA expression and activity. *Clin Cancer Res*. 2004 Sep 15;10(18 Pt 1):6239-47.
68. Lordick F, Stein HJ, Peschel C, Siewert JR.: Neoadjuvant therapy for oesophagogastric cancer. *Br. J. Surg*. 2004 May;91(5):540-51. Review.
69. Macdonald JS.: Clinical overview: adjuvant therapy of gastrointestinal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2004 Sep;54 Suppl 1:S4-11. Review.
70. Macdonald JS.: Treatment of localized gastric cancer. *Semin Oncol*. 2004 Aug;31(4):566-73. Review.
71. Matsushashi N, Saio M, Matsuo A, Sugiyama Y, Saji S.: Expression of p53 protein as a predictor of the response to 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy in human gastrointestinal cancer cell lines evaluated with apoptosis by use of thin layer collagen gel. *Int J Oncol*. 2004 Apr;24(4):807-13.
72. Melichar B, Voboril Z, Cerman J Jr, Melicharova K, Nozicka J, Mergancova J, Voboril R, Jandik P.: Hepatic arterial infusion chemotherapy in gastric cancer: a report of four cases and analysis of the literature. *Tumori*. 2004 Jul-Aug;90(4):428-34. Review.
73. Menges M, Hoehler T.: Innovative drugs and strategies in the treatment of upper gastrointestinal tract carcinomas. *Onkologie*. 2004 Feb;27(1):47-53. Review.
74. Mimatsu K, Oida T, Kuboi Y, Kawasaki A, Kanou H, Kaneda H, Amano S.: A long-surviving patient with unresectable advanced gastric cancer responding to S-1 after receiving improved gastrectomy. *Int J Clin Oncol*. 2004 Jun;9(3):193-6.
75. Min YJ, Bang SJ, Shin JW, Kim do H, Park JH, Kim GY, Ko BK, Choi DH, Cho HR.: Combination chemotherapy with 5-fluorouracil and heptaplatin as first-line treatment in patients with advanced gastric cancer. *J Korean Med Sci*. 2004 Jun;19(3):369-73.
76. Mori T, Fujiwara Y, Sugita Y, Azama T, Ishii T, Taniguchi K, Yamazaki K, Takiguchi S, Yasuda T, Yano M, Monden M.: Application of molecular diagnosis for detection of peritoneal micrometastasis and evaluation of preoperative chemotherapy in advanced gastric carcinoma. *Ann. Surg. Oncol*. 2004 Jan;11(1):14-20.
77. Morita S, Ohashi Y, Hirakawa K, Nakata B, Saji S, Sakamoto J.: Phase I/II study of combination therapy of oral fluorinated pyrimidine compound S-1 with low-dose cisplatin in patients with unresectable and/or recurrent advanced gastric cancer: a novel study design to evaluate safety and efficacy. *Jpn J Clin Oncol*. 2004 Mar;34(3):159-61.
78. Nakajima S, Hattori T.: Oesophageal adenocarcinoma or gastric cancer with or without eradication of Helicobacter pylori infection in chronic atrophic gastritis patients: a hypothetical opinion from a systematic review. *Aliment. Pharm. Ther*. 2004 Jul;20 Suppl 1:S4-61. Review.
79. Nakamura M, Tsuji N, Asanuma K, Kobayashi D, Yagihashi A, Hirata K, Torigoe T, Sato N, Watanabe N.: Survivin as a predictor of cis-diamminedichloroplatinum sensitivity in gastric cancer patients. *Cancer Sci*. 2004 Jan;95(1):44-51.
80. Nakane Y, Inoue K, Michiura T, Nakai K, Sato M, Baden T, Okumura S, Yamamichi K.: Combined S-1 and cisplatin preoperative chemotherapy for patients with advanced gastric cancer: report of five cases. *Hepatogastroenterology*. 2004 Jan-Feb;51(55):289-93.
81. Nakata B, Mitachi Y, Tsuji A, Yamamitsu S, Hirata K, Shirasaka T, Hirakawa K.: Combination phase I trial of a novel oral fluorouracil derivative S-1 with low-dose cisplatin for unresectable and recurrent gastric cancer (JFMC27-9902). *Clin Cancer Res*. 2004 Mar 1;10(5):1664-9.
82. Nakayama Y, Graham DY.: Helicobacter pylori infection: diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004 Aug;2(4):599-610. Review.
83. Nardone G, Rocco A, Vaira D, Staibano S, Budillon A, Tatangelo F, Sciulli MG, Perna F, Salvatore G, Di Benedetto M, De Rosa G, Patrignani P.: Expression of COX-2, mPGE-synthase1, MDR-1 (P-gp), and Bcl-xL: a molecular pathway of H pylori-related gastric carcinogenesis. *J Pathol*. 2004 Mar;202(3):305-12.
84. Nio Y, Koike M, Omori H, Hashimoto K, Itakura M, Yano S, Higami T, Maruyama R.: A randomized consent design trial of neoadjuvant chemotherapy with tegafur plus uracil (UFT) for gastric cancer--a single institute study. *Anticancer Res*. 2004 May-Jun;24(3b):1879-87.
85. Nishina T, Hyodo I, Miyaike J, Inaba T, Suzuki S, Shiratori Y.: The ratio of thymidine phosphorylase to dihydropyrimidine dehydrogenase in tumour tissues of patients with metastatic gastric cancer is predictive of the clinical response to 5'-deoxy-5-fluorouridine. *Eur J Cancer*. 2004 Jul;40(10):1566-71.
86. Panter SJ, O'Flanagan H, Bramble MG, Hungin AP.: Empirical use of antisecretory drug therapy delays diagnosis of upper gastrointestinal adenocarcinoma but does not effect outcome. *Aliment. Pharm. Ther*. 2004 May 1;19(9):981-8.

87. **Park JK, Lee SH, Kang JH, Nishio K, Saijo N, Kuh HJ.:** Synergistic interaction between gefitinib (Iressa, ZD1839) and paclitaxel against human gastric carcinoma cells. **Anticancer Drugs.** 2004 Sep;15(8):809-18.
88. **Park JS, Young Yoon S, Kim JM, Yeom YI, Kim YS, Kim NS.:** Identification of novel genes associated with the response to 5-FU treatment in gastric cancer cell lines using a cDNA microarray. **Cancer Lett.** 2004 Oct 8;214(1):19-33.
89. **Park SR, Oh DY, Kim DW, Kim TY, Heo DS, Bang YJ, Kim NK, Kang WK, Kim HT, Im SA, Suh JH, Kim HK, Kim HK.:** A multi-center, late phase II clinical trial of Genexol (paclitaxel) and cisplatin for patients with advanced gastric cancer. **Oncol Rep.** 2004 Nov;12(5):1059-64.
90. **Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, Kim HT.:** A phase II study of capecitabine and docetaxel combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. **Br. J. Cancer.** 2004 Apr 5;90(7):1329-33.
91. **Parsonnet J, Forman D.:** Helicobacter pylori infection and gastric cancer--for want of more outcomes. **JAMA.** 2004 Jan 14;291(2):244-5.
92. **Ramnath N, Creaven PJ.:** Matrix metalloproteinase inhibitors. **Curr Oncol Rep.** 2004 Mar;6(2):96-102. **Review.**
93. **Ramos-De la Medina A, Salgado-Nesme N, Torres-Villalobos G, Medina-Franco H.:** Clinicopathologic characteristics of gastric cancer in a young patient population. **J Gastrointest Surg.** 2004 Mar-Apr;8(3):240-4.
94. **Rautelin H, Kosunen TU.:** Helicobacter pylori infection in Finland. **Ann. Med.** 2004;36(2):82-8. **Review.**
95. **Romano F, Cesana G, Berselli M, Gaia Piacentini M, Caprotti R, Bovo G, Uggeri F.:** Biological, histological, and clinical impact of preoperative IL-2 administration in radically operable gastric cancer patients. **J Surg Oncol.** 2004 Dec 15;88(4):240-7.
96. **Roth AD, Maibach R, Fazio N, Sessa C, Stupp R, Morant R, Herrmann R, Borner MM, Goldhirsch A, de Braud F.:** 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 May;15(5):759-64.
97. **Roukos DH.:** Early-stage gastric cancer: a highly treatable disease. **Ann. Surg. Oncol.** 2004 Feb;11(2):127-9.
98. **Saikawa Y, Kubota T, Maeda S, Otani Y, Kumai K, Kitajima M.:** Inhibition of DNA methyltransferase by antisense oligodeoxynucleotide modifies cell characteristics in gastric cancer cell lines. **Oncol Rep.** 2004 Sep;12(3):527-31.
99. **Sakakura C, Takemura M, Hagiwara A, Shimomura K, Miyagawa K, Nakashima S, Yoshikawa T, Takagi T, Kin S, Nakase Y, Fujiyama J, Hayasizaki Y, Okazaki Y, Yamagishi H.:** Overexpression of dopa decarboxylase in peritoneal dissemination of gastric cancer and its potential as a novel marker for the detection of peritoneal micrometastases with real-time RT-PCR. **Br. J. Cancer.** 2004 Feb 9;90(3):665-71.
100. **Sakamoto J, Morita S, Kodera Y, Rahman M, Nakao A.:** Adjuvant chemotherapy for gastric cancer in Japan: global and Japanese perspectives. **Cancer Chemother Pharmacol.** 2004 Sep;54 Suppl 1:S25-31. **Review.**
101. **Sawai M, Yashiro M, Nishiguchi Y, Ohira M, Hirakawa K.:** Growth-inhibitory effects of the ketone body, monoacetoacetin, on human gastric cancer cells with succinyl-CoA: 3-oxoacid CoA-transferase (SCOT) deficiency. **Anticancer Res.** 2004 Jul-Aug;24(4):2213-7.
102. **Schoffski P.:** The modulated oral fluoropyrimidine prodrug S-1, and its use in gastrointestinal cancer and other solid tumors. **Anticancer Drugs.** 2004 Feb;15(2):85-106. **Review.**
103. **Shah MA, Schwartz GK.:** Treatment of metastatic esophagus and gastric cancer. **Semin Oncol.** 2004 Aug;31(4):574-87. **Review.**
104. **Sherman PM.:** Appropriate strategies for testing and treating Helicobacter pylori in children: when and how? **Am J Med.** 2004 Sep 6;117 Suppl 5A:30S-35S. **Review.**
105. **Shi Y, Hu W, Yin F, Sun L, Liu C, Lan M, Fan D.:** Regulation of drug sensitivity of gastric cancer cells by human calyculin-binding protein (CacyBP). **Gastric Cancer.** 2004;7(3):160-6.
106. **Shin YH, Kim TI, Shin MS, Juon HS.:** Effect of acupressure on nausea and vomiting during chemotherapy cycle for Korean postoperative stomach cancer patients. **Cancer Nurs.** 2004 Jul-Aug;27(4):267-74.
107. **Shirin H, Birkenfeld S, Shevah O, Levine A, Epstein J, Boaz M, Niv Y, Avni Y.:** Application of Maastricht 2-2000 guidelines for the management of Helicobacter pylori among specialists and primary care physicians in israel: are we missing the malignant potential of Helicobacter pylori? **J Clin Gastroenterol.** 2004 Apr;38(4):322-5.
108. **Souglakos J, Syrigos K, Potamianou A, Polyzos A, Boukovinas I, Androulakis N, Kouroussis Ch, Vardakis N, Christophilakis Ch, Kotsakis A, Georgoulas V.:** Combination of irinotecan (CPT-11) plus oxaliplatin (L-OHP) as first-line treatment in locally advanced or metastatic gastric cancer: a multicentre phase II trial. **Ann. Oncol.** 2004 Aug;15(8):1204-9.
109. **Stahl M.:** Adjuvant chemoradiotherapy in gastric cancer and carcinoma of the oesophago-gastric junction. **Onkologie.** 2004 Feb;27(1):33-6.
110. **Sulkes A.:** Chemotherapy in gastric cancer: a brief chronicle with emphasis on recent developments. **Isr Med Assoc J.** 2004 Jul;6(7):415-9. **Review.**
111. **Sullivan T, Ashbury FD, Fallone CA, Naja F, Schabas R, Hebert PC, Hunt R, Jones N.:** Helicobacter pylori and the prevention of gastric cancer. **Can J Gastroenterol.** 2004 May;18(5):295-302. **Review.**

112. **Sutter AP, Zeitz M, Scherubl H.:** Recent results in understanding molecular pathways in the medical treatment of esophageal and gastric cancer. **Onkologie.** 2004 Feb;27(1):17-21.
113. **Suzuki M, Suzuki H, Masaoka T, Tanaka S, Suzuki K, Ishii H.:** Helicobacter pylori eradication treatment modulates epithelial cell proliferation and tissue content of hepatocyte growth factor in the gastric mucosa. **Aliment. Pharm. Ther.** 2004 Jul;20 Suppl 1:158-64.
114. **Suzuki N, Aoki D, Oie S, Horiuchi M, Hasegawa Y, Ezawa S, Suzuki A, Susumu N, Hosoi F, Kitazato K, Nozawa S.:** A novel retinoid, 4-(3,5-bis (trimethylsilyl) benzamido) benzoic acid (TAC-101), induces apoptosis of human ovarian carcinoma cells and shows potential as a new antitumor agent for clear cell adenocarcinoma. **Gynecol Oncol.** 2004 Sep;94(3):643-9.
115. **Tahara M, Ochiai A, Fujimoto J, Boku N, Yasui W, Ohtsu A, Tahara E, Yoshida S.:** Expression of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase, dihydropyrimidine dehydrogenase, E2F-1, Bak, Bcl-X, and Bcl-2, and clinical outcomes for gastric cancer patients treated with bolus 5-fluorouracil. **Oncol Rep.** 2004 Jan;11(1):9-15.
116. **Takahashi Y, Kitakata H, Yamashita K, Yasumoto K, Omote K, Minamoto T, Mai M.:** Pilot study of low-dose, divided maximum tolerated dose of CPT-11 in 21 consecutive patients with metastatic colorectal or gastric cancer. **Surg Today.** 2004;34(3):246-50.
117. **Takahashi Y, Sakamoto J, Takeuchi T, Mai M, Kubota T, Kitajima M, Tanigawara Y, Komatsu Y, Toge T, Saji S.:** A randomized phase II clinical trial of tailored CPT-11 + S-1 vs S-1 in patients with advanced or recurrent gastric carcinoma as the first line chemotherapy. **Jpn J Clin Oncol.** 2004 Jun;34(6):342-5.
118. **Takano S, Honda I, Watanabe S, Soda H, Nagata M, Hoshino I, Takenouchi T, Miyazaki M.:** PIVKA-II-producing advanced gastric cancer. **Int J Clin Oncol.** 2004 Aug;9(4):330-3. Review.
119. **Tanaka T, Tanimoto K, Otani K, Satoh K, Ohtaki M, Yoshida K, Toge T, Yahata H, Tanaka S, Chayama K, Okazaki Y, Hayashizaki Y, Hiyama K, Nishiyama M.:** Concise prediction models of anticancer efficacy of 8 drugs using expression data from 12 selected genes. **Int J Cancer.** 2004 Sep 10;111(4):617-26.
120. **Tang C, Liu C, Zhou X, Wang C.:** Enhanced inhibitive effects of combination of rofecoxib and octreotide on the growth of human gastric cancer. **Int J Cancer.** 2004 Nov 10;112(3):470-4.
121. **Tominaga K, Higuchi K, Okazaki H, Suto R, Hamaguchi M, Tanigawa T, Sasaki E, Shiba M, Watanabe T, Fujiwara Y, Oshitani N, Matsumoto T, Arakawa T.:** Safety and efficacy of S-1, a novel oral fluorouracil antitumor drug, for a chronic renal failure patient maintained on hemodialysis. **Oncology.** 2004;66(5):358-64.
122. **Toriumi F, Kubota T, Saikawa Y, Yoshida M, Otani Y, Watanabe M, Kumai K, Kitajima M.:** Thymidylate synthetase (TS) genotype and TS/dihydropyrimidine dehydrogenase mRNA level as an indicator in determining chemosensitivity to 5-fluorouracil in advanced gastric carcinoma. **Anticancer Res.** 2004 Jul-Aug;24(4):2455-63.
123. **Ueda Y, Yamagishi H, Yamashita T, Itoh N, Itoi H, Shirasaka T, Ajani JA.:** S-1-induced, prolonged complete regression of lung metastasis from gastric cancer refractory to 5'-DFUR: a case report with pharmacokinetic study. **Jpn J Clin Oncol.** 2004 May;34(5):282-6.
124. **Ushijima T, Sasako M.:** Focus on gastric cancer. **Cancer Cell.** 2004 Feb;5(2):121-5. Review.
125. **Uslu A, Karaca C, Nart A, Adagulu H, Aykas A, Gurkan A, Dogan.:** Adjuvant chemotherapy in a unique population of patients with gastric cancer undergoing surgery. **Hepatogastroenterology.** 2004 Jul-Aug;51(58):1245-8.
126. **Vannelli A, Fiore F, Del Conte C, Rivolta U, Corsi C.:** Pylethrombosis associated with gastric cancer in Moschcowitz's disease: successful management with anticoagulant. Report of a case. **Tumori.** 2004 Mar-Apr;90(2):259-61.
127. **Weber WA, Ott K.:** Imaging of esophageal and gastric cancer. **Semin Oncol.** 2004 Aug;31(4):530-41. Review.
128. **Wilson D, Hiller L, Geh I.:** ECF in gastric cancer. **Clin Oncol (R Coll Radiol).** 2004 Aug;16(5):381-2.
129. **Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, Ching CK, Chen JS; China Gastric Cancer Study Group.:** Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. **JAMA.** 2004 Jan 14;291(2):187-94.
130. **Wood LA, Fields AL.:** Chemotherapy in metastatic gastric cancer: population-based perceptions and practice patterns of medical oncologists. **Br. J. Cancer.** 2004 May 17;90(10):1885-7.
131. **Xu DZ, Zhan YQ, Sun XW, Cao SM, Geng QR.:** Meta-analysis of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer. **World J Gastroenterol.** 2004 Sep 15;10(18):2727-30.
132. **Yamao T, Ohta K, Ohyama S, Ishihara S, Chin K, Maruyama M, Takahashi T, Nakajima T.:** A preliminary study of preoperative chemotherapy combining irinotecan and cisplatin in patients with gastric cancer with unresectable para-aortic lymph node metastases. **Jpn J Clin Oncol.** 2004 May;34(5):255-61.
133. **Yamao T, Shimada Y, Shirao K, Ohtsu A, Ikeda N, Hyodo I, Saito H, Iwase H, Tsuji Y, Tamura T, Yamamoto S, Yoshida S.:** Phase II study of sequential methotrexate and 5-fluorouracil chemotherapy against peritoneally disseminated gastric cancer with malignant ascites: a report from the Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group, JCOG 9603 Trial. **Jpn J Clin Oncol.** 2004 Jun;34(6):316-22.
134. **Yano M, Yasuda T, Fujiwara Y, Takiguchi S, Miyata H, Monden.:** Preoperative intraperitoneal chemotherapy for patients with serosa-infiltrating gastric cancer. **J Surg Oncol.** 2004 Oct 1;88(1):39-43.

135. **Ye M, Pan HM, Wang HY, Lou F, Jin W, Zheng Y, Wu JM.:** Catheterization-associated complications of intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. **World J Gastroenterol.** 2004 May 1;10(9):1372-4.
136. **Yeh KH, Cheng AL.:** Recent advances in therapy for gastric cancer. **J Formos Med Assoc.** 2004 Mar;103(3):171-85. Review.
137. **Yoshida K, Hirabayashi N, Takiyama W, Ninomiya M, Takakura N, Sakamoto J, Nishiyama M, Toge T.:** Phase I study of combination therapy with S-1 and docetaxel (TXT) for advanced or recurrent gastric cancer. **Anticancer Res.** 2004 May-Jun;24(3b):1843-51.
138. **Yoshimizu N, Otani Y, Saikawa Y, Kubota T, Yoshida M, Furukawa T, Kumai K, Kameyama K, Fujii M, Yano M, Sato T, Ito A, Kitajima.:** Anti-tumour effects of nobiletin, a citrus flavonoid, on gastric cancer include: antiproliferative effects, induction of apoptosis and cell cycle deregulation. **Aliment. Pharm. Ther.** 2004 Jul;20 Suppl 1:95-101.
139. **Zhang CW, Zou SC, Shi D, Zhao DJ.:** Clinical significance of preoperative regional intra-arterial infusion chemotherapy for advanced gastric cancer. **World J Gastroenterol.** 2004 Oct 15;10(20):3070-2.