

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14 и 43/14), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ
ДИЈАГНОЗАТА, ТРЕТМАНОТ И СЛЕДЕЊЕТО НА КАРЦИНОМОТ НА
ЖЕЛУДНИКОТ

Член 1

Со ова упатство се пропишува дијагнозата, третманот и следењето на карциномот на желудникот.

Член 2

Начинот на дијагнозата, третманот и следењето на карциномот на желудникот е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на дијагноза, третман и следење на карциномот на желудникот, по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот, може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на дијагнозата, третманот и следењето, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2883/1
12 март 2014 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Годоров

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА КАРЦИНОМ НА ЖЕЛУДНИКОТ

МЗД Упатства
Мај 2010

Инциденца

Иако инциденцата на ракот на желудникот се намалува, во Европа во 2006 година имало 159 900 нови случаи и ~ 118 200 смртни случаи, што претставува петта највисока инциденца и четврта највисока причина за смрт, поврзана со рак. Свкупната инциденца на ракот на желудникот е во опаѓање, но сепак, има релативен пораст на инциденцата на тумори на гастроэзофагеалниот спој и кардијата. Пикот на инциденцата е во седмата деценија, а болеста е двапати почеста кај мажите од жените. Забележана е географска варијација, со највисока стапка во источна Азија, Јужна Америка и источна Европа, а најниски стапки во САД и во западна Европа. Ризик фактори се: машки пол, цигари, *Helicobacter pylori* инфекција, атрофичен гастритис, делумна гастректомија, Menetrier-ова болест и генетските фактори, како што се наследниот неполипозен колоректален карцином, фамилијарна аденоматозна полипоза, наследен дифузен карцином на желудник и Peutz-Jeghers синдром. Дебелината, исто така, може да биде фактор на ризик за тумор на ГЕ спој/кардија.

Дијагноза

Скрининг за рак на желудник е рутина во Јапонија и во Кореја, каде што инциденцата е многу повисока отколку во западните земји.

Дијагнозата треба да се направи со гастроскопска или со хируршка биопсија, прегледана од страна на искусен патолог, а хистологијата треба да се репортира според критериумите на Светската здравствена организација [IV, C].

Деведесет проценти од гастричниот карцином се аденокарциноми, кои се поделени на дифузни (недиференцирани) и интестинални (добро диференцирани) типови. Овие препораки не се однесуваат на поретки гастрични малигноми, како што се гастроинтестиналните стромални тумори, лимфоми и неуроендокрините тумори.

Одредување на стадиумот на болеста

Одредување на стадиумот на болеста се состои од физикален преглед, основна и диференцијална крвна слика, функционални тестови за црниот дроб и за бубрезите, ендоскопија и КТ –компјутеризирана томографија на градниот кош, стомакот и на карлицата. Ендоскопскиот ултразвук е корисен во одредувањето на проксималниот и на дисталниот степен на туморот, како и неговиот Т стадиум, иако е помалку корисен кај антралните тумори [III, B].

Лапароскопија, со или без перитонеални промивки за малигни клетки, се препорачува кај оние кои се сметаат за потенцијално ресектибилни, со цел да се исклучи метастатската болест [III, B].

Одредување на стадиумот на болеста треба да се даде во согласност со TNM 2002 систем и AJCC класификациона група (Табела 1 и 2).

Табела 1.

TNM класификација на рак на желудник

Примарен тумор (T)		Регионални лимфни јазли(N)		Далечни метастази (M)	
TX	Примарен тумор не може да се евалуира	NX	Регионални лимфни јазли не може да се евалуираат	MX	Далечни метастази не може да се евалуираат
T0	Нема доказ за примарен тумор	N0	Без метастази во регионални лимфни јазли	M0	Без далечни метастази
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : интраепителијален тумор без инвазија на lamina propria	N1	Метастази во 1–6 регионални лимфни јазли	M1	Далечни метастази
T1	Туморот ја инвадира lamina propria или submucosa	N2	Метастази во 7–15 регионални лимфни јазли		
T2	Туморот ја инвадира muscularis propria или subserosa	N3	Метастази во >15 регионални лимфни јазли		
T2a	Туморот ја инвадира muscularis propria				
T2b	Туморот ја инвадира subserosa				
T3	Туморот пенетрира во serosa (висцерален перитонеум) без инвазија на блиски структури				
T4	Туморот инвадира блиски структури				

Табела 2

AJCC класификациони групи

Стадиум група	T-стадиум	N-стадиум	M-стадиум
Стадиум 0	Tis	N0	M0
Стадиум IA	T1	N0	M0
Стадиум IB	T1	N1	M0
	T2a/b	N0	M0
Стадиум II	T1	N2	M0
	T2a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадиум IIIA	T2a/b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Стадиум IIIB	T3	N2	M0
Стадиум IV	T4	N1–3	M0
	T1–3	N3	M0
	Кој било T	Кој било N	M1

Планирање на третманот

Мултидисциплинарен план за терапија е задолжителен, составен од хирурзи, онколози, гастроентеролози, радиолози и патолози [IV, C].

Лекување на локализирана болест

Хируршки третман

Хируршката ресекција е единствениот модалитет кој е потенцијално куративен. Степенот на ресекција е определен со предоперативниот стадиум. Ран карцином на желудник, ограничен на слузницата, сè повеќе се ресецира ендоскопски. Утврдените критериуми за ендоскопска мукозна ресекција (EMR) се мукозни карциноми ≤ 2 cm кои се хистолошки диференцирани и не улцерираат [III, B]. Таа неодамна е проширена со поголеми карциноми, улцерации и недиференцирани тумори, но ова сè уште се евалуира.

Радикалната гастректомија е индицирана за стадиум на болеста 1b-III. Ако макроскопски може да се постигне проксимална маргина од 5 cm меѓу туморот и GE спој, супротална гастректомија може да се изврши. Инаку тотална гастректомија е индицирана [III, A]. Степенот на дисекција на јазлите широко се дебатира. Тековната TNM класификација препорачува (шесто издание) ексцизија на минимум 15 лимфни јазли за да се овозможи сигурен стејџинг.

Искуство од Далечниот Исток во две опсервациони и рандомизирани студии покажа дека D2 дисекција со ексцизија на N1 и N2 лимфни јазли е супериорен во однос на D1 дисекција [II, B]. Две студии ја испитуваа екстензивната лимфонодална дисекција. Yu et al. репортираа супериорно преживување со D2 плус парааортна дисекција на јазли (D3), во споредба со D1 [II, B]. Поголема JCOG 9501 студија репортираше еквивалентно преживување на D2, споредено со D2 и парааортна дисекција на јазли, но со поголем морбидитет кај екстензивната постапка. На Запад, две рандомизирани контролирани студии покажаа мала почетна разлика помеѓу D1 и D2 лимфаденектомија. Долгорочно следење во холандска студија покажа подобро преживување по D2. Помали серии од специјализирани центри покажаа еквивалентни резултати со Далечниот Исток. Консензусите на Запад сметаат дека D2 дисекција треба да биде стандардна процедура и да се врши во специјализирани центри со соодветна хируршка експертиза и постоперативната нега, за оние пациенти кои се смета дека можат да ја поднесат постапката. Ресекција на слезината и на панкреасот е индицирана само ако постои директна инвазија. Спленектомијата е индицирана за тумори на проксималната голема кривина и на гастричниот фундус, главно, за да се отстранат хиларните јазли на слезината. Ресекција на соседните органи е индицирана кога постои дефинитивна или потенцијална трансмурална инвазија и пациентот е во добра кондиција за таква радикална хирургија [II, B].

Местото на лапароскопската хирургија сè уште се евалуира. Мал број на рандомизирани контролирани студии ја потврдија безбедноста и побрзото закрепнување, како и еквивалентно нодално отстранување кај дисталната гастректомија. Меѓутоа, метаанализа покажа подолго траење на хирургија и намалено отстранување на јазли на лапароскопска, споредбено со отворена операција [I, A].

Хемотерапија и хеморадијација

УК СКРМ рандомизирана студија покажа дека третман со три циклуси на предоперативен и постоперативен epirubicin (E) 50 mg / m², cisplatin (B) 60 mg / m² и континуирана интравенска инфузија на 5-флуороурацил (F) 200 mg / m² / ден (ECF) значително го подобрува 5-годишното преживување од 23,0% само со операција до 36,3%. Главните нехематолошки токсичности биле алопесија, гадење и повраќање. Овие резултати се поддржани од страна на FFCD студијата [I, A]. Овој периоперативен пристап е прифатен како стандард на нега во поголемиот дел од Велика Британија и во делови од Европа. Заради неинфериорноста на

capecitabine (X) со 5-флуороурацил (5-ФУ) во напредната фаза на болеста и оралната употреба, многу центри користат есх како периперативен третман [IV, C].

Северноамериканска рандомизирана студија покажа дека пет циклуси на постоперативна хемотерапија со 5-fluorouracil/leucovorin пред, за време и по радиотерапија (45 Gy во 25 фракции во текот на 5 недели) резултираше со ~ 15% подобрување во 5-годишно вкупно преживување [I, A]. Иако овој пристап во лекувањето се смета за стандардна терапија во САД, тој не е широко прифатен во Европа поради загриженоста за (доцна) токсичност со абдоминална хеморадијација, како и квалитетот на хирургијата која се користи. Само 10% од учесниците биле подложени на пропишаната D2 дисекција, со оглед на тоа дека бенефит од постоперативна хеморадијација имало најмногу кај оние пациенти кои добиле D1 дисекција (36% од пациентите) или помалку од D1 (54% од пациентите), иако разликата не била статистички значајна [II, B]. Иако ова сугерира дека постоперативната хеморадијација компензира за субоптималната хирургија, голема нерандомизирана опсервациона студија сугерира потенцијален клинички бенефит од постоперативна хеморадијација по оптимална D2 дисекција [III, B]. Покрај тоа, модерно високо прецизно зрачење и поинтензивни хеморадијационски режими најверојатно и понатаму би ги подобриле резултатите од постоперативната хеморадијација [IV, D].

Метаанализи покажаа мал бенефит во преживувањето за адјувантната хемотерапија, со поголем забележан бенефит во пет студии од Азија [релативниот ризик 0,74, 95% интервал на доверба (CI) 0,64-0,85], во споредба со 14 студии, спроведени надвор Азија (релативниот ризик 0,90, 95% CI 0,85-0,96) [I, A]. Во јапонска студија со вклучени 1059 пациенти со целосно ресециран рак на желудник стадиум II/III (јапонска класификација) кои биле подложени на D2 или поголема дисекција, биле рандомизирани да примаат или 12 месеци орален флуоропиримидин S-1 или само набљудувани: 27% не го завршиле 12-месечениот третман поради несакани појави. Тригодишното ВП било 70,1% во групата само со операција и 81,1% [(HR) 0,68, 95% CI 0,52-0,87; P = 0,003] во групата која примала адјувантна терапија. Третманот, главно, спречил релапс во јазлите и перитонеален релапс [I, A]. Овие резултати ќе треба да се повторат и кај населението на Запад пред да се генерализира за оваа група.

Иако неoadјувантната хеморадијација нуди теоретски предности во однос на постоперативните стратегии (ограничени зрачни полиња, поголеми шанси за радикална хирургија), останува експериментална и нејзината вредност не е потврдена во компаративни рандомизирани студии [III, C].

Третман на локално напредната иноперабилна болест

Пациенти со иноперабилен, локално напреднат карцином на желудник треба да се третираат со палијативна хемотерапија и може да се реevaluираат за операција ако се постигне поволен одговор [III, B].

Неoadјувантна хеморадијација со cisplatin и etoposide по индукционата хемотерапија со cisplatin, 5-ФУ и леуковорин е изводлива за локално напреднат карцином на ГЕ спој. Сепак, направената студија не била моќна поради слабото регрутирање и не постоела статистички значајна предност во преживувањето [III, B].

Третман на метастатска болест

Палијативна хемотерапија

За пациентите со стадиум IV треба да се земе предвид палијативна хемотерапија, која го подобрува преживувањето, во споредба само со најдобрата нега [I, A].

Комбинирани режими вклучуваат платинумски агенс и флуоропиримидин. Останува контроверзно дали троен режим е потребен. Меѓутоа, метаанализа покажа значајна корист од додавањето на антрациклини на платина и флуоропиримидински дублет [I, A] и ЕЦФ (epirubicin плус cisplatin плус континуирана инфузија 5-ФУ) е еден од најактивните и добро толерирани режими.

Доцетаксел ја зголемува активноста на 5-FU/cisplatin, но е исто така и повеќе токсичен кога се користи во 3-неделен режим, со 29% на пријавена комплицирана неутропенија. Една рандомизирана Фаза II студијата покажа одржана активност со намалена токсичност со неделен распоред на доцетаксел во комбинација со cisplatin и инфузионен 5-ФУ или capecitabine.

Irinotecan во комбинација со 5-FU/LV има слична активност со 5-FU/cisplatin и затоа можат исто така да се земат во предвид кај селектирани пациенти [I, A].

Замена на capecitabine (X) за 5-флуороурацил (F) и оксалиплатин (O) за cisplatin (C), во EOX режим беше испитуван во Велика Британија во NCR1 студија, која ја покажа неинфериорноста помеѓу ECF, ECX, EOF и EOX. EOX режимот бил поврзан со подолго преживување (11,2 наспроти 9,9 месеци, со HR 0,80; 95% CI 0,66-0,97; P = 0,02) од референтниот ECF режим и стапката на тромбемболија е исто така значително намалена кај замената со оксалиплатин (7,6% во споредба со 15,1%, P = 0,0003). ECX останува опција која исто така ја избегнува потребата за венски пристапен уред. Други студии исто така покажуваат дека оксалиплатин може да биде замена за cisplatin [I, A] и capecitabine за 5-ФУ во хемотераписките дублети [I, A], со зачувување на ефикасноста и бенефициите во однос на токсичноста. Една неодамнешна метаанализа покажа дека capecitabine е супериорен во однос на инфузионен 5-ФУ за ВП во рамките на двојни и тројни режими за напреднат рак на желудникот [I, A].

Целна терапија

Клинички и статистички значајно подобрување на стапката на одговор, средното ПБП и ВП е докажано од додавање на трастузумаб на хемотерапија со cisplatin плус флуоропиримидин кај пациенти со HER2 позитивен рак на желудникот (средно ВП 13,8 наспроти 11,1 месеци, HR 0,74, 95% CI 0,60-0,91; P = 0,0048) [I, B]. Затоа, пациентите со докажана HER2 експресија со FISH и/или имунохистохемија, треба да се третираат со оваа комбинација.

Втора линија на хемотерапија

Irinotecan го подобрува преживувањето во споредба со најдобрата нега кај пациенти со напреднат гастричен и карцином на ГЕ спој кои прогредирале во рок од 6 месеци по првата линија на хемотерапија (медијана 4,0, наспроти 2,4 месеци, со HR 0.48, 95% CI 0,25-0,92; P = 0,023) [II, B].

Алтернативно, кај пациентите со релапс > 3 месеци по првата линија на хемотерапија, треба да се размисли за истиот хемотераписки режим [IV, C].

Палијативна радиотерапија и хирургија

Третманот на пациентите со нецелосно ресецирана болест останува палијативен. Кај пациентите со симптоматски локално напредната или рекурентна болест, радиотерапијата е ефикасна и добро се толерира за да го намали крвавењето, опструкцијата или болката [III, B]. Палијативната ресекција е индицирана за ублажување на компликациите на карцином на желудникот, како опструкција, крвавење и перфорација, но треба да се разгледа мултидисциплинарно.

Постари пациенти

Пациенти на возраст ≥ 70 години се недоволно застапени во клиничките испитувања, сепак, обединета анализа на три рандомизирани студии покажа значителни разлики во ефикасноста или подносливоста на палијативната хемотерапија. Годишите сами по себе не се контраиндикација за палијативната хемотерапија, меѓутоа, коморбидитетот, функцијата на органите и перформанс-статусот мора да бидат земени во предвид [II, B].

Следење

Нема докази дека редовно интензивно следење ги подобрува резултатите. Посетите, поврзани со симптоми, се препорачуваат во повеќето случаи [III, B].

Ако се појават симптоми на релапс, историја на пациентот, физикален преглед и крвни тестови треба да се направат. Радиолошки испитувања треба да се извршат кај пациенти кои се кандидати за палијативна хемо-или радиотерапија [IV, B].

Забелешка

Нивото на докази [I-V] и степенот на препораките [A-D] кои се користат од страна на Американското друштво за клиничка онкологија се дадени во квадратните загради. Изјави без степен се сметаат за оправдан стандард на клиничка пракса од страна на експерти и факултетот на ESMO.

Табела 2. Нивоа на доказ и градуси на препораки на ESMO¹ и ASCO²

НИВОА НА ДОКАЗ

- I.** Доказ, добиен од метаанализа на повеќе, добро дизајнирани, контролирани студии. Рандомизирани студии со низок степен на лажно позитивни и низок степен на лажно негативни грешки (висока моќност).
- II.** Доказ, кој е добиен од барем една добро дизајнирана експериментална студија. Рандомизирани студии со висок степен на лажно позитивни и/или лажно негативни грешки (ниска моќност).
- III.** Доказ, кој е добиен од добро дизајнирани, квази експериментални студии, како што се нерандомизирани, контролирани, студии со една група, кохорти временски или случај-контрола студии.
- IV.** Доказ, кој е од добро дизајниран, неекспериментални студии, како што се компаративните и корелационски дескриптивните студии, како и случај-контрола студии (серија на случаи).
- V.** Доказот е од прикази на случаи и од клинички примери.

ГРАДУСИ НА ПРЕПОРАКИ

- A.** Постои доказ од ниво I или конзистентен заклучок од повеќе студии со ниво на доказ II, III и IV.
- B.** Постои доказ од ниво II, III и IV и заклучокот се генерално конзистентни.
- C.** Постои доказ од ниво II, III и IV, но заклучокот се неконзистентни.
- D.** Постои мало или нема систематско емпириско ниво на доказ.

¹ ESMO - European Society of Medical Oncology.

² ASCO - American Society of Clinical Oncology.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581–592.
2. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 633–649.
3. Kubo A, Corley DA. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 872–878.
4. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 354–362.
5. Sobin LW. *TNM Classification of Malignant Tumours, 6th Edition (UICC)*. 2002. The American Joint Committee on Cancer's Cancer Staging Handbook. Springer 2009.
6. Sano T, Kobori O, Muto T. Lymph node metastasis from early gastric cancer: endoscopic resection of tumour. *Br J Surg* 1992; 79: 241–244.
7. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 309–315.
8. Sasako M, Sano T, Yamamoto S et al. D2 lymphadenectomy alone or with paraaortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 453–462.
9. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 908–914.
10. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet* 1996; 347: 995–999.
11. Songun IPH, Meershoek-Klein Kranenbarg E, van de Velde CJH. on behalf of the DGCG. 15-years follow-up results of the randomized Dutch D1D2 trial: lower cancer-related morbidity after D2. *ECCO 15-ESMO34, Berlin*. *Eur J Cancer* 2009; 20 (Suppl): 46LBA.
12. In International Gastric Cancer Association Consensus meeting 2009. Krakow: Poland 2009.
13. Memon MA, Khan S, Yunus RM et al. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma. *Surg Endosc* 2008; 22: 1781–1789.
14. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.
15. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial (Meeting Abstracts). *J Clin Oncol* 2007; 25: 4510.
16. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725–730.
17. Kim S, Lim DH, Lee J et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1279–1285.
18. Jansen EP, Boot H, Verheij M, van de Velde CJ. Optimal locoregional treatment in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4509–4517.
19. Liu TS, Wang Y, Chen SY, Sun YH. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1208–1216.
20. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810–1820.
21. Ajani JA, Winter K, Okawara GS et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3953–3958.
22. Stahl M, Walz MK, Stuschke M et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851–856.

24. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber J, Grothey A, Haerting J et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD004064.
25. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as firstline therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991–4997.
26. Tebbutt N, Strickland A, Van Hazel G et al. ATTAX: randomised phase II study evaluating weekly docetaxel-based chemotherapy combinations in advanced esophago-gastric cancer, final results of an AGITG trial In ASCO 2007. *ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol* 2007: 4528.
27. Dank M, Zaluski J, Barone C et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008; 19: 1450–1457.
28. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36–46.
29. Starling N, Rao S, Cunningham D et al. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3786–3793.
30. Kang YK, Kang WK, Shin DB et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/ cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20: 666–673.
31. 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: 1435–1442.
32. Okines AF, Norman AR, McCloud P et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1529–1534.
33. Van Cutsem E, Chung H, Shen L. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC) In ASCO Annual Meeting, Orlando, FL, USA. *J Clin Oncol* 2009; LBA4509.
34. Thuss-Patience PC, Deist T, Hinke A. Irinotecan versus best supportive care (BSC) as second-line therapy in gastric cancer: a randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) In ASCO Annual Meeting, Orlando, FL, USA. *J Clin Oncol* 2009; Abstr 4540.
35. Tey J, Back MF, Shakespeare TP et al. The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 385–388.
36. Trumper M, Ross PJ, Cunningham D et al. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *Eur J Cancer* 2006; 42: 827–834.
37. Lacueva FJ, Calpena R, Medrano J et al. Follow-up of patients resected for gastric cancer. *J Surg Oncol* 1995; 60: 174–179.

1. **Gastic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Maj 2010. www.esmo.org**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до 2015 година.**