



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Nº 650-2013-J/INEN



REPÚBLICA DEL PERÚ



RESOLUCION JEFATURAL

Lima, 31 de DICIEMBRE del 2013



VISTOS: El Informe N° 148-2013-DNCC-DICON/INEN, de fecha 27 de diciembre del 2013, suscrito por la Directora Ejecutiva del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, y el Informe N° 147-2013-DIMED/INEN, emitido por el Director General de la Dirección de Medicina.



CONSIDERANDO:



Que, mediante Ley N° 28748 se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, con personería jurídica de derecho público interno con autonomía, entre otros, de carácter normativo, adscrito al Sector Salud, hoy Organismo Público Ejecutor;



Que, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente, a nivel nacional los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas, y realizar las actividades de investigación y docencia propias del Instituto;



Que, el Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del INEN aprobado con Decreto Supremo N° 001-2007-SA, precisa en el literal g) del Artículo 6° que es función general del INEN, el innovar, emitir y difundir, a nivel nacional, las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares de los procesos de promoción de la salud, prevención de enfermedades neoplásicas, recuperación de la salud, rehabilitación y otros procesos relacionados específicamente con el campo oncológico;



Que, del mismo modo, el Artículo 24° del ROF, precisa que la Dirección de Control del Cáncer es el órgano técnico-normativo encargado de planificar, proponer las normas y conducir, a nivel nacional, los procesos de promoción de la salud en el campo oncológico; de prevención de enfermedades neoplásicas, de epidemiología, de información para la salud, de investigación en oncología y de docencia y educación especializada en oncología; así como de conducir la formulación, sistematización y difusión de las normas técnicas oncológicas y de los estándares de calidad de los servicios de salud oncológicos a nivel nacional, a los que controla técnicamente en cumplimiento a las normas vigentes;



Que, como es de apreciarse de los documentos de vistos, la Dirección de Medicina, ha solicitado la aprobación de las siguientes Guías de Práctica Clínica Oncológica: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, LEUCEMIA LINFÁTICA AGUDA, MIELOMA MÚLTIPLE, MESOTELIOMA MALIGNO, TIMOMA, CARCINOMA TIMICO, PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS, NEOPLASIAS MALIGNAS DE LA VULVA, TROBOBLASTICA GESTACIONAL, CANCER



DE PULMON DE CELULAS PEQUEÑAS, CANCER DE ESOFAGO, CANCER HEPATOCELULAR, CANCER DE ENDOMETRIO 1.2, CANCER DE OVARIO, CANCER GASTRICO, CANCER DE MAMA, CANCER DE COLON, CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO, CANCER DE CUELLO UTERINO, NEOPLASIAS MALIGNAS DE RIÑON, EXCEPTO DE LA PELVIS RENAL, CANCER DE PROSTATA, NEOPLASIA MALIGNA VEJIGA URINARIA, CANCER TESTICULAR, LINFOMA NO HODGKIN DE CELULAS T, NO ESPECÍFICO (LNH, PTCL, NOS), emitidas por el Departamento de Oncología Médica del INEN, las mismas que cuentan con los vistos buenos de las áreas competentes, correspondiendo se genere el acto resolutivo respectivo, aprobándose las respectivas guías para su difusión y aplicación en cumplimiento de la norma precitada;



Con el visto bueno de la Sub Jefatura, Secretaría General, Dirección de Control del Cáncer, Dirección de Medicina, Dirección de Cirugía, Dirección de Radioterapia, Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, Departamento de Oncología Médica, Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, y de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;



De conformidad con las atribuciones establecidas en la Resolución Suprema N° 008-2012-SA y el literal x) del Artículo 9° concordante con en el literal g) del Artículo 6° del Reglamento de Organización y Funciones del INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA;



SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Aprobar las siguientes Guías de Práctica Clínica Oncológica:



1. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA.
2. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.
3. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFÁTICA AGUDA.
4. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE MIELOMA MÚLTIPLE.
5. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE MESOTELIOMA MALIGNO.
6. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TIMOMA, CARCINOMA TIMICO.
7. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS.
8. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS DE LA VULVA.
9. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TROBOBLASTICA GESTACIONAL.
10. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE PULMON DE CELULAS PEQUEÑAS.
11. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE ESOFAGO.
12. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER HEPATOCELULAR.
13. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE ENDOMETRIO 1.2.
14. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE OVARIO.
15. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER GASTRICO.
16. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE MAMA.
17. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE COLON.
18. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO.
19. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE CUELLO UTERINO.
20. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS DE RIÑON, EXCEPTO DE LA PELVIS RENAL.
21. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE PROSTATA.
22. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE NEOPLASIA MALIGNA VEJIGA URINARIA.
23. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER TESTICULAR.
24. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LINFOMA NO HODGKIN DE CELULAS T, NO ESPECÍFICO (LNH, PTCL, NOS).



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Nº 650-2013-J/INEN



ARTÍCULO SEGUNDO: Encargar la difusión de la presente Resolución a la Dirección de Control del Cáncer en el marco de la autonomía normativa del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, conforme a su Ley de creación.



ARTÍCULO TERCERO: Disponer a la Oficina de Comunicaciones de la Secretaría General del INEN, la difusión de las Guías de Práctica Clínica aprobadas en el Portal Web Institucional, www.inen.sld.pe.

ARTÍCULO CUARTO: Déjese sin efecto las disposiciones que se opongan a la presente Resolución.



REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE



Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Tatiana Vidaurre
MC. Tatiana Vidaurre Rojas
Jefe Institucional





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

DIRECCIÓN DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CÁNCER GÁSTRICO

Lima- Perú
2013



Jefa Institucional

M.C. Tatiana Vidaurre Rojas
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Subjefe Institucional

Mg. Julio Abugattas Saba
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Director General de la Dirección de Medicina

Dr. Henry Gómez Moreno
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Director General de la Dirección de Control del Cáncer

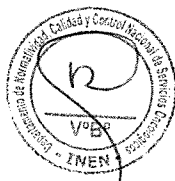
M.C. Carlos Santos Ortiz
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

**Autores:**

Departamento de Oncología Médica

**Revisión y Validación:**

Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos



GUÍA DE PRACTICA CLINICA CÁNCER GÁSTRICO
NOMBRE Y CÓDIGO
1.1. NOMBRE CÁNCER GÁSTRICO
1.2. CODIGO CIE-10 C16 TUMOR MALIGNO DEL ESTOMAGO⁽¹⁾

C16.0	Tumor maligno del cardias
C16.1	Tumor maligno del fundus gástrico
C16.2	Tumor maligno del cuerpo del estómago
C16.3	Tumor maligno del antro pilórico
C16.4	Tumor maligno del píloro
C16.5	Tumor maligno de la curvatura menor del estómago, sin otra especificación
C16.6	Tumor maligno de la curvatura mayor del estómago, sin otra especificación
C16.8	Lesión de sitios contiguos del estómago
C16.9	Tumor maligno del estómago, parte no especificada

II DEFINICIÓN
2.1. DEFINICIÓN

Cáncer que se forma en los tejidos que revisten el estómago y que afecta a los diversos tejidos de la unión esofagogástrica y estómago con distinto origen embriológico y diferenciación histológica.⁽¹⁾

2.2. ETIOLOGÍA

- Dieta: alimentos ricos en grasa animales (sobre todo carnes preservadas, ahumadas, persegantes químicos, etc.), consumo disminuido de vegetales y frutas frescas.
- Infecciosas: *Helicobacter pylori*.
- Condiciones médicas: Gastritis atrófica, Anemia perniciosa, gastritis crónica, pólipos gástricos, gastrectomía parcial, enfermedad de Menetrier, obesidad.
- Hábitos nocivos: tabaquismo, tabaquismo asociado a alta ingesta de alcohol.
- Hereditarios: Cáncer gástrico difuso hereditario (mutaciones de la E-caderina, mutación truncada de la línea germinal del CDH1), cáncer colo-rectal hereditario no polipósico, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Peutz-Jeghers.^(2,3)

2.3. FISIOPATOLOGÍA

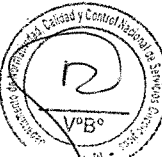
Helicobacter pylori (*H. pylori*) es un tipo de bacteria que se encuentra en el estómago de aproximadamente dos tercios de la población mundial.^(2,3,4)

La infección por *Helicobacter pylori* es una causa principal del cáncer gástrico y está asociada con un mayor riesgo de linfoma gástrico de tejido linfoide relacionado con la mucosa.⁽⁵⁾

Estudios de epidemiología han indicado que los individuos infectados por *Helicobacter pylori* tienen un riesgo mayor de adenocarcinoma gástrico. En 2001, un análisis combinado de 12 estudios de cáncer gástrico y de la bacteria *H. pylori* se calculó que el riesgo de adenocarcinoma en las zonas no cardíacas del estómago era casi seis veces mayor para las personas infectadas por *H. pylori* que para personas sin la infección.⁽⁶⁾

Las aminas heterocíclicas (AHC) y los hidrocarburos aromáticos poli cíclicos (HAP) son sustancias químicas que se forman al cocinar carne de músculo, ya sea carne de res, de cerdo, de pescado o de aves, y al usar métodos de cocción a altas temperaturas, como freír en sartén o asar a la parrilla a fuego directo.

La formación de aminas heterocíclicas y de hidrocarburos aromáticos poli cíclicos está influenciada por el tipo de carne, el tiempo de cocción, la temperatura y el método de cocinar.^(2,3)



2.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS IMPORTANTES

Enfermedad con predominio masculino (relación 2-3:1), la incidencia aumenta con la edad, alcanzando un pico en la séptima década de la vida. Los adenocarcinomas gástricos que no provienen del cardias muestran una variación geográfica marcada; por lo tanto, en países como Japón, Costa Rica, Perú, Brasil, China, Corea, Chile, Taiwán y la antes llamada Unión Soviética muestran una alta incidencia de cáncer. En contraste al aumento de la incidencia de los tumores proximales en Occidente, los tumores no proximales continúan predominando en Japón y otras partes del mundo. Se desconocen las causas de este cambio y podría tener un origen multifactorial.

EPIDEMIOLOGÍA

EEUU 1999-2005 ⁽⁷⁾

Incidencia: Hombres: 10.2 x 100 000 habitantes/año
Mujeres: 5.9 x 100 000 habitantes/año

Tasa de Mortalidad: Hombres: 5.9 x 100 000 habitantes/año
Mujeres: 3.0 x 100 000 habitantes/año

Edad Mediana: 70 años

PERU

Lima metropolitana 1994-1997 (TC) ⁽⁸⁾

Incidencia: Hombres: 16.55 x 100 000 habitantes/año
Mujeres: 14.04 x 100 000 habitantes/año
Mortalidad: Hombres: 12.72 x 100 000 habitantes/año
Mujeres: 10.50 x 100 000 habitantes/año

Arequipa 2002-2003 (TC) ⁽⁹⁾

Incidencia: Hombres: 8.66 x 100 000 habitantes/año
Mujeres: 9.13 x 100 000 habitantes/año
Mortalidad: Hombres: 3.62 x 100 000 habitantes/año
Mujeres: 3.42 x 100 000 habitantes/año

Trujillo 1996-2002 (TC) ⁽¹⁰⁾

Incidencia: Hombres: 15.0 x 100 000 habitantes/año
Mujeres: 12.4 x 100 000 habitantes/año
Mortalidad: Hombres: 12.9 x 100 000 habitantes/año
Mujeres: 11.5 x 100 000 habitantes/año

III. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

3.1. MEDIO AMBIENTE.

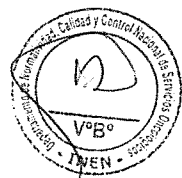
Las variaciones geográficas en la presentación del Cáncer Gástrico sugieren que los estilos de vida y la dieta pueden tener impacto en su presentación. ^(1,2,3)

3.2. ESTILOS DE VIDA

El Cáncer Gástrico se correlaciona con la ingesta crónica de vegetales encurtidos, pescado salado, dieta rica en sal, carnes ahumadas y tabaquismo. ^(1,2,3)

3.3. FACTORES HEREDITARIOS (CONSEJO GENÉTICO).

La mayoría de los casos de cáncer gástrico ocurren esporádicamente



Hasta un 10% de los casos está asociado a factores hereditarios con un patrón de mutaciones autosómicas dominantes con alta penetrancia.
Las mutaciones afectan en la línea germinal a los genes ATM5, TP53 y BRCA2⁽¹¹⁾

CÁNCER GÁSTRICO FAMILIAR⁽¹²⁾:

Una proporción de los casos de cáncer gástrico tienen factores hereditarios en su desarrollo.

The International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) ha definido la clasificación del cáncer gástrico familiar.

En los países con alta incidencia de cáncer de tipo intestinal, se usa los criterios análogos a los criterios de Ámsterdam para síndrome de Lynch.

- 03 familiares con cáncer gástrico del tipo intestinal, por lo menos uno en primer grado.
- Dos generaciones sucesivas afectadas.
- Cáncer gástrico diagnosticado antes de los 50 años en cualquier individuo

En los países con baja incidencia de cáncer gástrico de tipo intestinal:

- Al menos dos familiares de primero o segundo grado afectados por cáncer gástrico de tipo intestinal antes de la edad de 50 años.
- 03 ó más familiares con cáncer gástrico de tipo intestinal a cualquier edad.

CÁNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITARIO ^(11,12,13)

Se ha identificado mutaciones inactivadoras en el gen de la E-cadherina (CDH1), el patrón de herencia es autosómico dominante con penetrancia incompleta

Criterios Clínicos para estudio de E-cadherina (CDH1) definidos por IGCLC 2010

- Dos casos de cáncer gástrico en la familia uno confirmado del tipo difuso y a la edad menor de 50 años.
- 03 casos de cáncer gástrico difuso en familiares de primero o segundo grado independiente de la edad.
- Cáncer gástrico difuso diagnosticado a la edad menor de 40 años.
- Historia familiar o personal en primero o segundo grado de cáncer gástrico difuso y cáncer lobular de la mama diagnosticado a la edad menor de 50 años.
- Otros síndromes con incremento de susceptibilidad de riesgo de cáncer gástrico incluyen^(11,12)
- Síndrome de Lynch
- Síndrome hereditario de cáncer de mama/ ovario
- Poliposis familiar adenomatosis
- Síndrome de Li-Fraumeni
- Síndrome de Peutz-Jeghers
- Síndrome de Poliposis Juvenil

IV. CUADRO CLÍNICO

4.1. SIGNOS Y SÍNTOMAS

En los estadios iniciales del cáncer del estómago pueden presentarse los siguientes síntomas^(1,2,3,4):

- Sensación de llenura precoz
- Dispepsia (indigestión progresiva)
- Náuseas
- Hiporexia (sobre todo a ciertos alimentos)
- Epigastralgia



En estadios más avanzados del cáncer del estómago pueden presentarse los siguientes síntomas:

- Hemorragia digestiva alta.
- Vómitos.
- Pérdida de peso.
- Mayor epigastralgia y / o dolor abdominal.
- Masa abdominal.
- Ictericia
- Ascitis
- Disfagia

4.2. CONDICIONES ASOCIADAS

Factores de riesgo^(1,2,3,4)

- Infección gástrica por *Helicobacter pylori*.
- Edad avanzada.
- Género masculino.
- Alimentación pobre en frutas y verduras.
- Alimentación alta en sal o comidas ahumadas o en conserva.
- Gastritis atrófica crónica.
- Metaplasia intestinal.
- Anemia perniciosa.
- Pólipos adenomatosos gástricos.
- Antecedentes familiares de cáncer de estómago.
- Tabaquismo.
- Enfermedad de Menetrier (gastritis hipertrófica gigante).
- Poliposis adenomatosa familiar.

V. DIAGNÓSTICO

5.1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

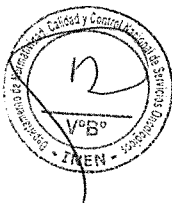
El diagnóstico definitivo de cáncer gástrico requiere de una biopsia quirúrgica.^(1,2,3)

Los métodos para establecer el diagnóstico de cáncer gástrico incluyen la gastroscopia y la endoscopia con ultrasonido.

El diagnóstico patológico debería hacerse de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

El 90% de los cánceres gástricos son adenocarcinomas, dividiéndose estos en tipo difuso (indiferenciado) e intestinal (bien diferenciado).

Estas recomendaciones no se aplican para los tumores gastrointestinales estromales, linfomas y tumores neuroendocrinos.^(1,2,3)



CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES GÁSTRICOS DE ACUERDO A LA OMS⁽¹⁾

TIPO HISTOLÓGICO	ICD-O
Tumores Epiteliales	
Adenoma – neoplasia intraepitelial	8140/0
Carcinoma	
Adenocarcinoma	8140/3
Tipo intestinal	8144/3
Tipo difuso	8145/3
Adenocarcinoma papilar	8260/3
Adenocarcinoma tubular	8211/3
Adenocarcinoma mucinoso	8480/3
Carcinoma en células de anillo de sello	8490/3
Carcinoma adenoescamoso	8560/3
Carcinoma de células escamosas	8070/3
Carcinoma de células pequeñas	8041/3
Carcinoma indiferenciado	8020/3
Otros	
Carcinoide (neoplasia endocrina bien diferenciada)	8240/3
Tumores no epiteliales	
Leiomioma	8890/0
Schwanoma	9560/0
Tumor de células granulares	9580/0
Tumor glomus	8711/0
Leiomiosarcoma	8890/3
Tumor stromal gastrointestinal	8936/1
benigno	8936/0
potencial maligno incierto	8936/1
maligno	8936/3
sarcoma de Kaposi	9140/3
Otros	
Linfomas malignos	
Linfoma B de la zona marginal	9699/3
Linfoma MALT	9673/3
Linfoma de células del Manto	9680/3
Linfoma de células grandes B difuso	
Otros	

Tumores secundarios
FRECUENCIA DE PRESENTACIONES DE TUMORES GÁSTRICOS⁽¹⁾

Adenocarcinoma	95%
Carcinoma epidermoide	5%
GIST	
Linfomas	
Tumor carcinoide	
Adenoacantoma	
Leiomiosarcoma	

FRECUENCIA DE LOCALIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD⁽²⁾

Antro píloro	50%
Curvatura menor	20%
Cardias	10%
Fundus	5%
Curvatura mayor	5%
Linitis plástica	10%



CLASIFICACIÓN DE LAUREN⁽¹⁵⁾

Clasifica a los tumores basados en su histología. Existen diferencias epidemiológicas, de patogenia y evolución clínica.

- **Adenocarcinoma tipo intestinal.** Se asocia a lesiones pre malignas como gastritis atrófica y metaplasia intestinal. Habitualmente lesiones ulcerativas en cuerpo y antro gástrico.
- **Adenocarcinoma tipo difuso.** Crecimiento infiltrativo con compromiso de la submucosa, tendencia a la diseminación y desarrollar metástasis precozmente. Generalmente las lesiones se ubican en el cardias y la unión gastroesofágica.

CLASIFICACIÓN DE CÁNCER GÁSTRICO TEMPRANO⁽¹⁶⁾

Tipo I	• protruido
Tipo IIa	• elevado
Tipo IIb	• plano
Tipo IIc	• deprimido
Tipo III	• escavado

CLASIFICACIÓN DE BORRMANN⁽¹⁷⁾

Divide a cáncer gástrico en 5 tipos de acuerdo a su apariencia macroscópica:

- Polipoideo
- Ulcerado, bien delimitado y con bordes sobre elevados
- Ulcerado-infiltrante, zonas planas de diseminación difusa.
- Difuso-infiltrativo
- No clasificable

DIFERENCIAS EN EL CARCINOMA GÁSTRICO EN FUNCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN^(18,19)

	Cardias	Cuerpo
H. pylori	+	+++
A. patológica	Difuso	Intestinal
Biológica	Aneuploidia	Gran actividad proliferativa
Diseminación	Hematógena	Loco regional

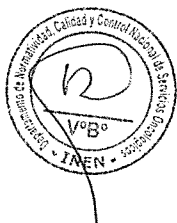
5.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe descartar compromiso de otras neoplasias primarias del tracto gastrointestinal con ubicación a nivel del estómago.^(1,2,3)

- Tumores no epiteliales: sarcomas, tumor estromal gastrointestinal, leiomiomas
- Tumores del tejido linfóide: linfomas

VI. EXÁMENES AUXILIARES
6.1. PATOLOGÍA CLÍNICA.

- Historia clínica y examen físico completo.
- Análisis de sangre: hemograma completo con conteo plaquetario, perfil de coagulación, bioquímica hepática y renal.



6.2. IMÁGENES

- Estudios de imágenes: Tomografía computada de tórax y abdomen con contraste oral y endovenoso. Tomografía de pelvis cuando este clínicamente indicado.
- La endoscopia con ultrasonido es opcional, útil para determinar la extensión proximal y distal de un tumor así como su clasificación T, sin embargo tiene menor utilidad en los tumores antrales.

6.3. EXÁMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS

- Esófago-gastro-duodenoscopia.^(1,2,3,4)
- Test para H. pylori, si el paciente tiene síntomas de infección por H. pylori, luego tratar.
- PET-CT o PET Scan no es de rutina y no reemplaza las tomografías (puede aumentar el estadio de los pacientes y dar resultados negativos en tumores difusos y mucinosos).
- Revisión del material de patología y determinación de la expresión del Gen HER-2 (manejo de enfermedad avanzada)
- Evaluación y consejo nutricional

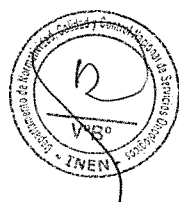
VII. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

7.1. ESTRATIFICACIÓN POR ESTADIOS CLÍNICOS

CLASIFICACIÓN AJCC.⁽²⁰⁾

El American Joint Committee on Cáncer ha designado los estadios mediante la clasificación TNM para definir el cáncer de estómago

Tumor primario(T)	
TX	El tumor primario no puede ser evaluado.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ: Tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia
T1	Tumor invade la lámina propia o submucosa
T2	Tumor invade la muscularis propia o subserosa
T2a	Tumor invade la muscularis propia
T2b	Tumor invade la subserosa
T3	Tumor penetra la serosa (peritoneo visceral) Invasión de las estructuras adyacentes.
T4	Tumor invade las estructuras adyacentes.
Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en 1 - 6 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en 7 - 15 ganglios linfáticos regionales
N3	Metástasis en más de 15 ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia (M)	
Mx	No se puede evaluar metástasis a distancia.
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia



Agrupación por Estadios Clínicos

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2a/b	N0	M0
II	T1	N2	M0
	T2a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T2a/b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB	T3	N2	M0
IV	T4	N1-3	M0
	T1-3	N3	M0
	Cualq T	Cualq N	M1

7.2. PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO

- Es mandatorio el planeamiento de tratamiento por un equipo multidisciplinario, que comprometa a cirujanos, médicos oncólogos, radio-oncólogos, gastroenterólogos, radiólogos y patólogos.
- La selección del tipo de cirugía y el tratamiento post-operatorio depende sobre todo del estadio clínico y de otros factores pronósticos clínico-patológicos.

NIVELES DE EVIDENCIA DE ACUERDO AL DISEÑO DE LOS ESTUDIOS
(US Preventive Task Force)

- Evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo aleatorizado y controlado diseñado de forma apropiada
- Evidencia:
 - Obtenida de ensayos controlados bien diseñados, sin aleatorización.
 - Obtenida a partir de estudios de cohorte o caso-control bien diseñados, realizados preferentemente en más de un centro o por un grupo de investigación.
 - Obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo con o sin intervención.
 - Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos^(3,4)

7.3. TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO EC 0

Recomendación^(3,4)

- Tratamiento quirúrgico, gastrectomía o mucosectomía

7.4. TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO EC I

Recomendación:^(3,4)

Tratamiento quirúrgico:

- Gastrectomía distal subtotal (si la lesión no está en el fondo o en la unión cardioesofágica).
- Gastrectomía proximal subtotal o gastrectomía total, ambas con esofagectomía distal (si la lesión compromete el cardias). Estos tumores a menudo incluyen los linfáticos de la submucosa del esófago.^(23,24)



- Gastrectomía total (si el tumor compromete difusamente el estómago o surge en el cuerpo del estómago y se extiende dentro de los 6 cm del cardias o el antro distal).⁽²³⁾
- Se recomienda la linfadenectomía regional con todos los procedimientos anteriores.⁽²⁶⁾
- La esplenectomía no se realiza en forma rutinaria.
- Tratamiento adyuvante con QT-RT post-operatoria para los pacientes con ganglios positivos (T1 N1) y enfermedad músculo-invasora (T2 N0)

7.5. TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO EC II

Recomendación:^(3,4)

Tratamiento quirúrgico:

- Gastrectomía distal subtotal (si la lesión no está en el fondo o en la unión cardioesofágica).
- Gastrectomía subtotal proximal o gastrectomía total (si la lesión compromete el cardias).
- Gastrectomía total (si el tumor compromete difusamente el estómago o surge en el cuerpo del estómago y no se extiende más allá de 6 cm del cardias).
- No se realiza en forma rutinaria la esplenectomía.

Tratamiento adyuvante:

- Quimio-radioterapia post-operatoria.
- Quimio-radioterapia pre-operatoria.
- Quimioterapia adyuvante.

7.6. TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO EC III

Recomendación^(3,4)

Todos los pacientes con tumores resecables deben ser sometidos a cirugía. Una de pacientes seleccionados en estadio III puede curarse con cirugía.

Tratamiento adyuvante:

- Quimio-radioterapia post-operatoria.
- Quimio-radioterapia pre-operatoria.
- Quimioterapia adyuvante.

7.7. TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO -EC IV

Recomendación^(3,4)

- Tratamiento quirúrgico paliativo reservado para las condiciones donde exista sangrado u obstrucción
- Radioterapia paliativa para aliviar dolor, sangrado u obstrucción.
- Quimioterapia sistémica de primera línea
- Procedimientos paliativos como colocación de endoprotesis o derivaciones gastro-entericas para aliviar la obstrucción

7.8. PRINCIPIOS DE CIRUGÍA

CRITERIOS DE IRRESECABILIDAD PARA INTENTO CURATIVO.

- Sospecha de compromiso en los niveles ganglionares 3 ó 4 por imágenes o confirmado por biopsia.
- Invasión o encarcelamiento de las estructuras vasculares mayores.
- Metástasis a distancia o diseminación peritoneal (incluyendo citología peritoneal positiva)^(22,23)

7.8.1. TUMORES RESECABLES.

- Los tumores Tis o T1 limitados a la mucosa (T1a, menores de 2cm), bien diferenciados, no ulcerados pueden ser candidatos a una mucosectomía endoscópica (en centros experimentados).⁽²¹⁾



- T1b-T3, resección gástrica adecuada para alcanzar márgenes microscópicos negativos (típicamente mayor o igual de 4cm del tumor).^(22,23)
 - Gastrectomía distal.
 - Gastrectomía subtotal.
 - Gastrectomía total.
- Los tumores T4 requieren una resección en bloque con las estructuras involucradas.
- La resección gástrica debe incluir los ganglios linfáticos regionales, ganglios peri gástricos (D1) y aquellos que van a lo largo del eje de los vasos celiacos (D2), teniendo como objetivo examinar 15 o más ganglios linfáticos.⁽²⁴⁾
- No se requiere de esplenectomía de rutina o profiláctica. La esplenectomía es aceptada cuando el bazo o el hilio esplénico está comprometido.⁽²⁷⁾
- Considerar la colocación de una sonda de alimentación en pacientes seleccionados (especialmente si la quimio radioterapia post-operatoria se plantea como una opción)

7.8.2. TUMORES IRRESECABLES (PROCEDIMIENTOS PALIATIVOS).

- La resección tumoral no debe realizarse a menos que el paciente esté sintomático.
- No se requiere de disección ganglionar.
- El by-pass gástrico con gastroyeyunostomía al estómago proximal puede ser útil en paliar los síntomas obstructivos en pacientes sintomáticos.⁽⁴⁾

7.9. PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA

- Los regímenes de tratamiento con quimioterapia deben ser elegidos de acuerdo al estado de actividad del pacientes, la presencia de comorbilidades, el perfil de toxicidad y la sobre-expresión de Her-2
- Se prefieren los esquema de combinación de dos drogas por su perfil de toxicidad
- Los esquemas que combinan tres drogas deben ser reservados para los pacientes en mejores condiciones.⁽⁴⁾

7.10. QUIMIO-RADIOTERAPIA PRE -OPERATORIA.

(Incluidos los casos de adenocarcinoma de la UGE)

- La quimio-radioterapia es la modalidad de tratamiento pre-operatorio recomendado para el tratamiento de adenocarcinoma de la unión gastroesofágica.⁽⁴⁾
- Los esquemas que combinan **QUIMIOTERAPIA + RADIOTERAPIA** sugeridos son:⁽⁴⁾

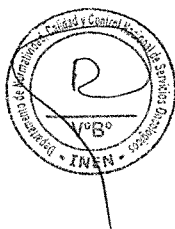
PACLITAXEL – CARBOPLATINO⁽²⁸⁾

- Paclitaxel: 50 mg/m² endovenoso
- Carboplatino: AUC 2 endovenoso

Administrar semanalmente por 5 semanas conjuntamente con radioterapia.
(nivel de evidencia: I)

CISPLATINO – FLUORURACILO⁽²⁹⁾

- Cisplatino 75 – 100 mg/m² endovenoso días 1 y 29



- 5-Flururacilo 750 – 1000 mg/m² infusión continua de 24 horas los días 1 al 4 y 29 al 32

(nivel de evidencia: I)

OXALIPLATINO – FLUORURACILO⁽³⁰⁾

- Oxaliplatino 85 mg/m² endovenoso día 1
- Leucovorina 400 mg/m² endovenoso día 1
- 5-FU 400 mg/m² endovenoso bolo día 1
- 5-FU 800 mg/m² endovenoso en infusión de 24 horas días 1 y 2

Repetir el ciclo cada 14 días por 3 ciclos conjuntamente con la radioterapia y completar 3 ciclos adicionales posteriores a la RT

(nivel de evidencia: I)

CISPLATINO – CAPECITABINA⁽³¹⁾

- Cisplatino 30 mg/m² endovenoso día 1
- Capecitabine 800 mg/m² po bid x 5 días

Administrar semanalmente por 5 semanas

(nivel de evidencia: II)

OXALIPLATINO – CAPECITABINA⁽³²⁾

- Oxaliplatino 85 mg/m² endovenoso días 1 – 15 – 29
- Capecitabine 625 mg/m² po bid x 5 días semanalmente por 5 semanas

(nivel de evidencia: II)

7.11. QUIMIOTERAPIA PRE-OPERATORIA

ECF

- | | | | | |
|----------------|-------------------------|----|---------|----------|
| • Epirrubicina | 50mg/m ² | EV | bolo | día 1 |
| • Cisplatino | 60mg/m ² | EV | bolo | día 1 |
| • 5-FU | 200mg/m ² /d | EV | If cont | día 1-21 |

Tres ciclos pre y post-operatorios.

(nivel de evidencia: I)

Modificaciones del ECF

EPIRRUBICINA – CISPLATINO + CAPECITABINE⁽³⁴⁾

- | | | | | |
|----------------|-----------------------|----|------|----------|
| • Epirrubicina | 50mg/m ² | EV | bolo | día 1 |
| • Cisplatino | 60mg/m ² | EV | bolo | día 1 |
| • Capecitabina | 625 mg/m ² | VO | BID | día 1-21 |

Cada 21 días 3 ciclos pre-operatorios y 3 ciclos post-operatorios

(nivel de evidencia: I)

EPIRRUBICINA – OXALIPLATINO + CAPECITABINE⁽³⁴⁾

- | | | | | |
|----------------|-----------------------|----|------|----------|
| • Epirrubicina | 50mg/m ² | EV | bolo | día 1 |
| • Oxaliplatino | 130mg/m ² | EV | bolo | día 1 |
| • Capecitabina | 625 mg/m ² | VO | BID | día 1-21 |

Cada 21 días 3 ciclos pre-operatorios y 3 ciclos post-operatorios

(nivel de evidencia: I)



EPIRRUBICINA – OXALIPLATINO + 5-FU⁽³⁵⁾

- | | | | | |
|----------------|------------|----|---------|----------|
| • Epirrubicina | 50mg/m2 | EV | bolo | día 1 |
| • Oxaliplatino | 130mg/m2 | EV | bolo | día 1 |
| • 5-FU | 200mg/m2/d | EV | If cont | día 1-21 |

Tres ciclos pre y post-operatorios.

(nivel de evidencia: I)

7.12. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Mc Donald^(36,37,38,39)

Quimioterapia previa a la radioterapia:

- | | | | | |
|-------------|------------|----|--------------|---------|
| 5-FU | 425mg/m2/d | EV | inf 5-30 min | día 1-5 |
| Leucovorina | 20mg/m2/d | EV | inf 5-15 min | día 1-5 |

Quimioterapia + radioterapia:

Inicia a los 28 días del último curso de quimioterapia:

- | | | | | |
|-------------|------------|----|--------------|---------|
| 5-FU | 400mg/m2/d | EV | inf 5-30 min | día 1-4 |
| Leucovorina | 20mg/m2/d | EV | inf 5-15 min | día 1-4 |

Ambos durante la primera semana de radioterapia.

Radioterapia 180cGy/d por 5 días/ semana por 5 semanas consecutivas

Dosis total: 4500cGy en 25 fracciones.

- | | | | | |
|-------------|------------|----|--------------|-------------|
| 5-FU | 400mg/m2/d | EV | inf 5-30 min | día 3 al 5 |
| Leucovorina | 20mg/m2/d | EV | inf 5-15 min | días 3 al 5 |

Ambos durante la quinta semana de radioterapia.

Quimioterapia luego de la radioterapia:

Inicia un mes después de completada la radioterapia.

- | | | | | |
|-------------|------------|----|--------------|-------------|
| 5-FU | 425mg/m2/d | EV | inf 5-30 min | días 1 al 5 |
| Leucovorina | 20mg/m2/d | EV | inf 5-15 min | días 1 al 5 |

Cada 4 semanas por 2 ciclos

(nivel de evidencia: I)

7.13. CÁNCER LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO

DCF⁽⁴⁰⁾

- | | | | | |
|--------------|------------|----|---------------|---------|
| • Docetaxel | 75mg/m2 | EV | inf 30-60 min | día 1 |
| • Cisplatino | 75mg/m2 | EV | inf 30-60 min | día 1 |
| • 5-FU | 750mg/m2/d | EV | inf continua | día 1-5 |

Cada 3 semanas

(nivel de evidencia: I)

ECF⁽⁴¹⁾

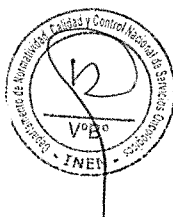
- | | | | | |
|----------------|------------|----|-------------|----------|
| • Epirrubicina | 50mg/m2 | EV | bolo | día 1 |
| • Cisplatino | 60mg/m2 | EV | bolo | día 1 |
| • 5-FU | 200mg/m2/d | EV | If continua | día 1-21 |

Tres ciclos pre y post-operatorios.

(nivel de evidencia: I)

Modificaciones del ECF (ECX)⁽⁴²⁾

- | | | | | |
|----------------|---------|----|------|-------|
| • Epirrubicina | 50mg/m2 | EV | bolo | día 1 |
|----------------|---------|----|------|-------|



- Cisplatino 60mg/m2 EV bolo día 1
 - Capecitabine 1250mg/m2 VO día 1-21 (dividido en 2 dosis)
- (nivel de evidencia: II)

EOX⁽⁴²⁾

- Epirubicina 50 mg/m2 EV bolo día 1
- Oxaliplatino 130 mg/m2 EV inf 2h día 1
- Capecitabine 1250mg/m2/d VO día 1-21 (dividido en 2 dosis)

Cada 3 semanas

(nivel de evidencia: II)

FOLFOX-4^(44,60)

- Oxaliplatino 85mg/m2 EV inf 2h día 1
- Leucovorina 200mg/m2 EV inf 2h día 1-2 (*)
- 5-FU 400mg/m2 EV bolo día 1-2
- 5-FU 600mg/m2 EV inf 22h días 1-2

Cada 2 semanas.

(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino.

(nivel de evidencia: II)

FP⁽⁴³⁾

- 5-FU 1000mg/m2 EV inf cont día 1-5
- Cisplatino 100mg/m2 EV inf 1h día 2

Cada 4 semanas.

(nivel de evidencia: I)

Regímenes que contienen trastuzumab^(56,57)

(solo para tumores con sobre-expresión del HER-2)

- Cisplatino 80mg/m2 EV día 1
- 5-FU 800mg/m2/d EV día 1-5
- Trastuzumab 6mg/kg EV

(*) La dosis de carga de es 8mg/kg

Cada 3 semanas

(nivel de evidencia: II)

- Cisplatino 80mg/m2 EV día 1
- Capecitabina 1000mg/m2 EV día 1-14
- Trastuzumab 6mg/kg EV día 1

(*) La dosis de carga de es 8mg/kg

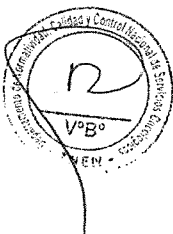
Cada 3 semanas.

(nivel de evidencia: II)

Régimen de segunda línea.^(58,59,64,65)
IRINOTECAN + CISPLATINO

- Irinotecan 65mg/m2 EV inf 90min semanal en semanas 1-4
- Cisplatino 30mg/m2 EV inf 60min semanal en semanas 1-4

Repetir cada 6 semanas.



(nivel de evidencia: II)

VIII. COMPLICACIONES

La toxicidad de los esquemas que combinan QT + RT principalmente es del tipo hematológico: anemia y neutropenia.

Gastrointestinal: náuseas, vómitos, mucositis, diarreas

La toxicidad de los esquemas de QT pre-operatoria principalmente presentan toxicidad hematológica y gastrointestinal

La toxicidad de los esquemas utilizados en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado incluyen neutropenia, mucositis, diarrea, neuropatía, alopecia, náuseas, vómitos y astenia

IX. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA

La referencia y contra-referencia deben seguir lo establecido en la norma técnica N° 018-MINSA / DGSP-V.01 : " norma técnica del sistema de referencia y contra-referencia de los establecimientos del Ministerio de Salud"

REFERENCIA

Los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico deben ser referidos para su tratamiento a un centro médico especializado que cuente con un equipo multidisciplinario entrenado y con experiencia en el tratamiento del cáncer del aparato digestivo.

CONTRA-REFERENCIA

Terminado el tratamiento el paciente debe ser referido a su centro hospitalario de origen con un documento de resumen de todas las medidas de tratamiento instaladas

SEGUIMIENTO.

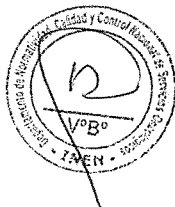
Se recomienda las citas regulares para observación de los síntomas.

Evaluación médica: historia clínica y examen físico cada 3 a 6 meses por 2 años, luego cada 6 a 12 meses por 3 años, hasta el 5to año post tratamiento, luego evaluación anual.

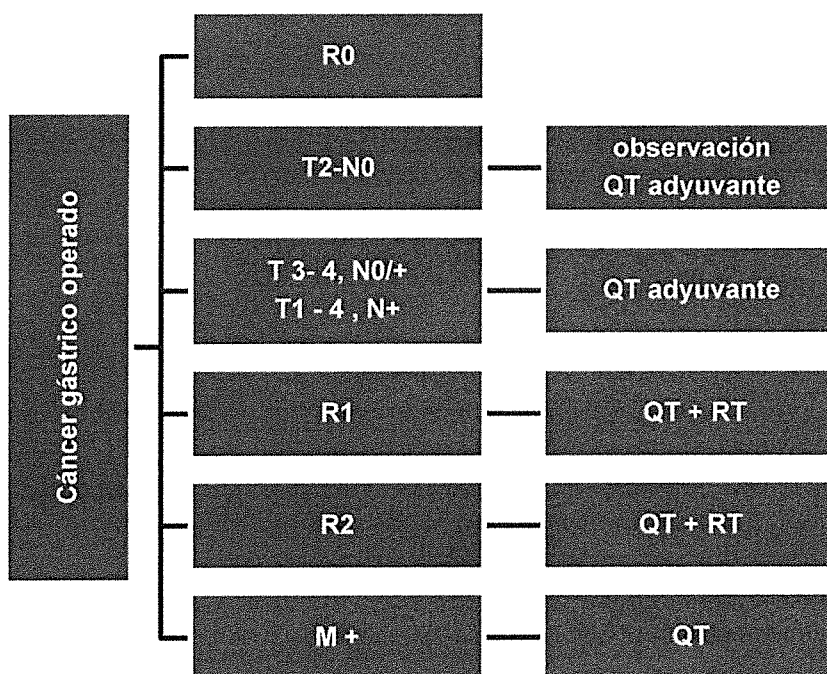
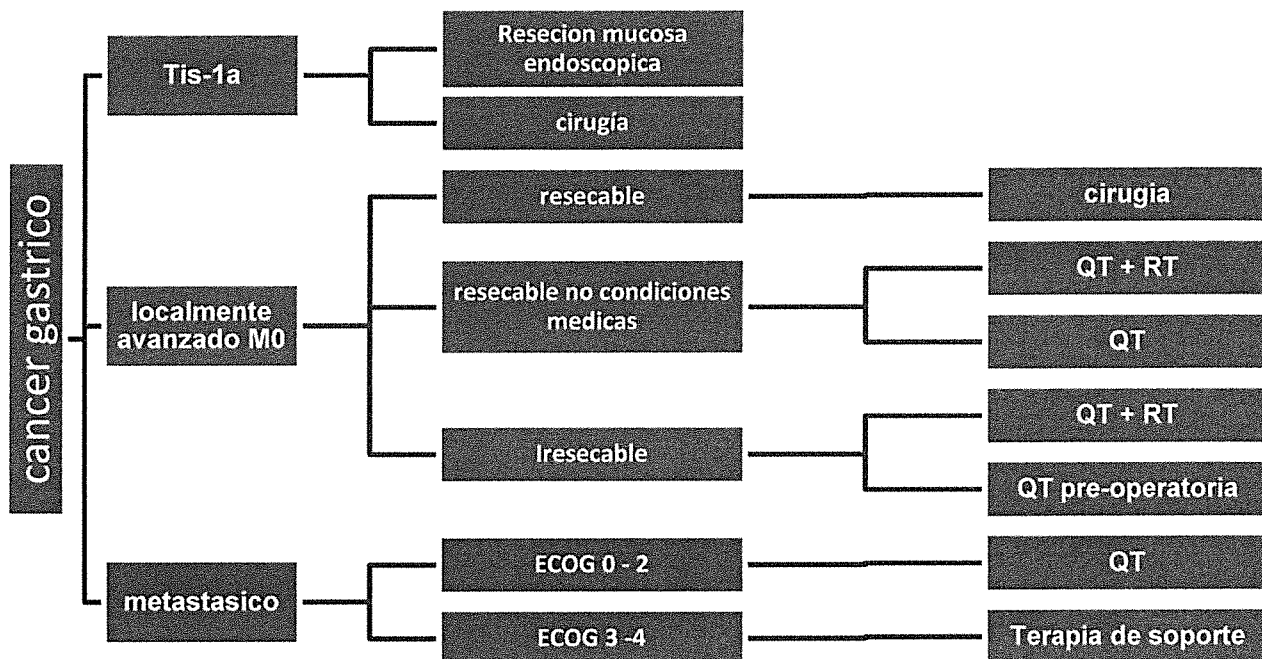
Pruebas de laboratorio clínico de acuerdo a la evolución médica.

Estudios de imágenes según lo indicado clínicamente.

De haber síntomas sospechosos de recaída se debe hacer una HC, examen físico y hematológico dirigido.

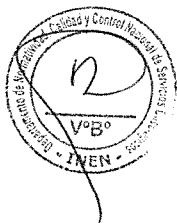


X. FLUXOGRAMA / ALGORITMO

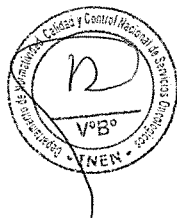


XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

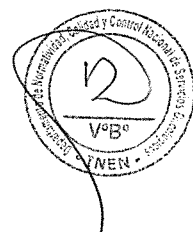
1. Fenoglio-Preiser CM, Carneiro F, Correa P et.al. Gastric cáncer. In: Hamilton SR, Aaltonen LA (eds). World Health Organization Clasification of Tumours, Pathology and Genetics. Tumours of the Digestive System. Lyon: Frances: IARC Press, 2000 pp 38-52
2. Ruiz E. et.al. Cancer gastrico, Concytec, Lima , Perú 2010
3. Gastric Cancer Treatment (PDQ®) Health Professional Version Last Update: February 15, 2013.
4. NCCN guidelines for treatment of cancer by site: Gastric cancer V2.2013
5. Scheiman JM, Cutler AF: Helicobacter pylori and gastric cancer. Am J Med 106 (2): 222-6, 1999
6. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. Gut 2001; 49(3):347-353
7. United States Cancer Statistics: 1999 - 2005 Mortality, WONDER On-line Database. United States Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.
8. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana.
9. Registro de Cáncer Poblacional de Arequipa 2002-2003.
10. Registro de Cáncer de Trujillo. El Cáncer en Trujillo 1996-2002.
11. Matloff, E Handbook of clinical cáncer genetics, Wolkers Kluwer / Lippincott Williams Wilkins, Phyladelphia. 2013, pp 167-186
12. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. J Med Genet. 2010;47:436-444
13. Hamilton JP, Meltzer SJ. A review of the genomics of gastric cancer. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:416-425.
14. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. N Engl J Med. 2001;344:1904-1909.
15. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand. 1965;64:31-49
16. Anon. (1995). Japanese Research Society for Gastric Cancer, Japanese Classification of Gastric Carcinoma. Kanehara: Tokyo.
17. Borrmann R (1926). Geshwulste des Magens und Duodenums. In: Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie, Henke F, Lubarsch O (eds), Springer-Verlag: Berlin.
18. Roukos DH. Current status and future perspectives in gastric cancer managment. Cancer Treat Rey 2000; 26: 243—25 5.
19. Shah MA, Khanin R, Tang L, Janjigian YY, Klimstra DS, Gerdes H, Kelsen DP. Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm. Clin Cancer Res. 2011 May 1;17(9):2693-701.
20. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 117-26.
21. Soetikno R, Kaltenbac T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. J Clin Oncol. 2005;23:4490-4498.
22. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial. Lancet Oncol 2010;11:439-449.
23. Brennan MF, Karpeh MS Jr. Surgery for gastric cancer: the American view. Semin Oncol 23 (3): 352-9, 1996
24. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. Ann Surg Oncol 2007;14:317-328
25. Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, et al. How many lymph nodes should be assessed in patients with gastric cancer? A systematic review. Gastric Cancer 2012;15 Suppl 1:S70-88
26. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-



- aortic lymphadenectomy--Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 2004;22:2767-2773
27. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg* 2006;93:559-563
 28. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084.
 29. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26:1086-1092
 30. Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:2844-2850
 31. Lee SS, Kim SB, Park SI, et al. Capecitabine and cisplatin chemotherapy (XP) alone or sequentially combined chemoradiotherapy containing XP regimen in patients with three different settings of stage IV esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:829-835.
 32. Javle MM, Yang G, Nwogu CE, et al. Capecitabine oxaliplatin and radiotherapy: a phase IB neoadjuvant study for esophageal cancer with gene expression analysis *Cancer Invest* 2009;27:193-200.
 33. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al.: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355 (1): 11-20, 2006
 34. Sumpster K, Harper-Wynne C, Cunningham D, et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomized multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer* 2005;92:1976-1983
 35. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721.
 36. 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.
 37. 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* 24 (24): 3953-8, 2006
 38. Man E, Floriani 1, Tinazzi A et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000; 11: 837—843.
 39. Janunger KG, Hafstrom L, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 2001; 40:309—326.
 40. Wehb A, Cunningham D, Scarffe JH et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 261
 41. Waters JS, Norman A, and Cunningham D, et al.: Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 80 (1-2): 269-72, 1999. [
 42. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al.: Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 358 (1): 36-46, 2008
 43. 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.
 44. Enzinger PC, Burtness B, Hollis D, et al. CALGB80403/ECOG 1206: A randomized phase II study of three standard chemotherapy regimens (ECF, IC, FOLFOX) plus cetuximab in metastatic esophageal and GE junction cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28 (Suppl 15):Abstract 4006
 45. Souglakos J, Syrigos K, Potamianou A et al. 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; 1 5: 1204—1209.



46. Jordan K, Kellner O, Kegel T et al. Phase II trial of capecitabine/irinotecan and capecitabine/oxaliplatin in advanced gastrointestinal cancers. *Clin Colorectal Cancer* 2004; 4: 46—50.
47. 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* 24 (31): 4991-7, 2006.
48. Roth AD, Maibach R, Fazio N et al. 5-Fluorouracil as protracted continuous intravenous infusion can be added to full-dose docetaxel (Taxotere)- cisplatin in advanced gastric carcinoma: a phase III trial. *Ann Oncol* 2004; 15: 759—764.
49. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11-20.
50. Okines AFC, Norman AR, McCloud P, Kang Y-K, Cunningham D. 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.
51. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, 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(24):3953-3958.
52. 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.
53. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(8):1996-2004.
54. Cunningham D, Starling N., Rao S., Iveson, T., et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:36-46.
55. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer*. 2005;92:1976-1983.
56. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, et al. 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). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts). 2009;27:LBA4509
57. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-neu-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 2010; 376(9742): 687-697,
58. Ilson DH. Phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer. *Oncology* (Williston Park) 2004;18(14 Suppl 14):22-25.
59. Ajani JA, Baker J, Pisters PW, Ho L, et al. Irinotecan plus cisplatin in advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *Oncology* (Williston Park) 2001;15(3 Suppl 5):52-54.
60. Al-Batran S-E, 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(9):1435-1442.
61. Kang Y-K, Kang W-K, Shin D-B, 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.
62. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Hofheinz R, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol*. 2008; 19:1882-1887.



63. Shankaran V, Mulcahy MF, Hochster HS, Ryan T, Choi H, Benson AB. Docetaxel, oxaliplatin, and 5-fluorouracil for the treatment of metastatic or unresectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinomas: Preliminary results of a phase II study. Gastrointestinal Cancers Symposium 2009:Abstract 47.
64. 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(8):1450-1457.
65. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Deist T, et al. Irinotecan versus best supportive care (BSC) as second-line therapy in gastric cancer: A randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2009;27:4540-.

