

ARTÍCULO ORIGINAL

Cáncer Gástrico Metastásico. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología De Colombia, 2014 - 2016

Experience In Metastatic Gastric Cancer at National Cancer Institute of Colombia between 2014 To 2016

Miller Lasso Carlosama, Handerson Rafael Osma Charris, Carlos Eduardo Bonilla González 

Fecha de sometimiento: 12/01/2021, fecha de aceptación: 16/06/2021

Disponible en internet: 17/07/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.760>

Abstract

Background: Gastric cancer is a leading cause of cancer related morbidity and mortality worldwide. It is the first cause of cancer related mortality in Colombia. The aim of the present manuscript is to describe epidemiological characteristics of patients with metastatic gastric.

Materials and Methods: This is a retrospective case series of patients diagnosed with metastatic gastric adenocarcinoma older than 18 years old who were treated with first-line chemotherapy between 2014 and 2016 period at National Cancer Institute. Sociodemographic, clinic, management characteristics, overall survival and progression-free survival are described.

Results: 118 patients fulfilled eligibility criteria, they had mean age of 58-years old. This study found in order of frequency intestinal histological subtype (48%) followed by diffuse subtype (25%). Respect to differentiation poor differentiate grade were in 55% of cases and moderate grade in 35%. The human epidermal growth factor receptor (HER-2) oncogene overexpression was reported in 10% of patients. The organs of metastasis were peritoneum (49%) and liver (42%). First-line chemotherapy more used were platinum-based doublets in 81% of patients, between these, cisplatin plus capecitabine (XP) 70%, carboplatin plus 5-fluorouracil (CBP-5FU) 25%, capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) 4%. The 39% of patients were treated with second line chemotherapy. Mean overall survival (OS) was 6.7 months and mean progression-free survival (PFS) of 4.9 months.

Conclusions: Demographic characteristics of patients studied with metastatic gastric cancer in this manuscript were similar to that reported in general world literature, however a lesser overall survival and progression-free survival was found.

Keywords: Gastric cancer, metastases, survival, mortality

Resumen

Introducción: El cáncer gástrico es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En Colombia, es la primera causa de muerte por cáncer. El objetivo de este estudio es describir las características epidemiológicas de pacientes con cáncer gástrico metastásico.

Métodos: Se realiza una serie de casos retrospectivos de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico, mayores de 18 años y que iniciaron en el Instituto nacional de Cancerología (INC) quimioterapia primera línea en el periodo entre el 2014 y 2016. Se presenta descripción de características sociodemográficas, clínicas, tratamiento, supervivencia global y libre de progresión.

Resultados: 118 pacientes cumplieron los criterios de elegibilidad. Edad promedio de 58 años. El subtipo histológico más frecuente fue el intestinal (48%), seguido del difuso (25%); el grado de diferenciación pobremente diferenciado en el

55% de los casos y moderadamente diferenciado en el 35%. Se confirmó positividad para sobreexpresión del oncogén del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en el 10%. Los sitios de metástasis fueron: peritoneo en el 49%, seguido de hígado en el 42%. Las quimioterapias de primera línea más usadas fueron dupletas basadas en platino en el 81% de los pacientes, los esquemas fueron capecitabina más cisplatino (XP) 70%, carboplatino más 5-Fluorouracilo (CBP-5FU) 25% y capecitabina más oxaliplatino (CAPOX) 4%. El 39% de los pacientes recibieron quimioterapia de segunda línea. Se encontró una mediana supervivencia global (SG) de 6.7 meses, y una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 4.9 meses.

Conclusiones: Las características demográficas y clínicas de los pacientes con cáncer gástrico metastásico en la presente serie son similares a las reportadas a nivel mundial. Sin embargo, la supervivencia global y libre de progresión es menor.

Palabras clave: cáncer gástrico, metástasis, supervivencia, mortalidad

Introducción

El adenocarcinoma gástrico es una causa importante de morbilidad y mortalidad, representando la quinta causa más frecuente de cáncer y la cuarta de muerte por cáncer a nivel mundial, con más de un millón de casos nuevos y setecientos ochenta mil muertes por año. En las últimas décadas, presenta una tendencia general a disminuir, excepto en los pacientes de edades tempranas (entre los 25 y 39 años) en quienes aumenta (1). Su presentación tiene una amplia variabilidad geográfica, encontrando las mayores tasas de incidencia y mortalidad en Asia oriental, Europa oriental, y Sur América. (2)(3).

En Colombia, es la cuarta causa de casos nuevos de cáncer, con 8.200 casos nuevos que representan el 7.3% de todos los casos nuevos de cáncer en el país, para una tasa de incidencia de 11.7 casos por 100.000 habitantes año en el 2020. En cuanto a mortalidad, es la primera causa de muerte por cáncer en el país, con un estimado de 6.451 muertes, que corresponden al 11.7% de las muertes anuales por cáncer en el país (2) (4).

Los factores de riesgo para cáncer gástrico más importantes son: la infección por *H. pylori*, los antecedentes familiares de cáncer gástrico, la dieta rica en sal, obesidad, el tabaquismo, estado socioeconómico bajo, el sexo masculino, la raza, la edad, y ubicación geográfica montañosa (5) (6) (7) (8).

Los factores de riesgo sociodemográficos, para cáncer gástrico en la población colombiana, se asocian con un estado socioeconómico en vías de desarrollo, con un índice de pobreza del 35.7% para el año 2019 (9); un sistema de salud integral con muchas debilidades, como el difícil acceso a la salud para las comunidades más

vulnerables económicamente; otro de los factores de riesgo es la geografía, con un gran territorio montañoso. Por otra parte, en Colombia existe una ausencia de datos de caracterización de nuestra población con esta patología y la supervivencia.

Generalmente, el diagnóstico de cáncer gástrico en el 50% de los pacientes es tardío, debutando con estadios avanzados locorregionales y la mitad de estos irresecables (10). El patrón histológico más frecuente es el adenocarcinoma, en un 90% (11).

En presencia de enfermedad metastásica el tratamiento es multidisciplinario, con los objetivos de mejorar los síntomas y el tiempo de supervivencia (12). Con el uso de quimioterapia combinada por una sal de platino y fluoropirimidinas, se encuentran medianas de supervivencia global cercanas a 11 meses (13). El tratamiento dirigido antiHER2 mejora la SG superior a 13 meses (14)

El objetivo de esta investigación es realizar una descripción de las características clínico-epidemiológicas, histológicas y de tratamiento, así como de la supervivencia global y libre de progresión de los pacientes con adenocarcinoma metastásico que iniciaron tratamiento con quimioterapia de primera línea en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, entre los años 2014 y 2016.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de tipo serie de casos retrospectivo. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con confirmación histológica de adenocarcinoma gástrico metastásico definido según AJCC 7e estadio

IV, que iniciaron quimioterapia de primera línea para enfermedad metastásica en el INC entre el 01 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2016. Se excluyeron los pacientes con antecedente de cáncer en los 5 años previos a la confirmación de cáncer gástrico metastásico, los pacientes con historia clínica no verificable o ausencia de datos, en estado de gestación o lactancia, y aquellos que no continuaron tratamiento en el INC (n:118).

El estudio tuvo aprobación del Comité de ética en investigaciones de la institución y cumplió con los lineamientos establecidos por la declaración de Helsinki, con las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (-CIOMS-) y con los parámetros establecidos por la normatividad nacional. Para la recolección de la información, se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico CIE 10 de cáncer gástrico metastásico (K31, C17, C159, C160, C161, C162, C163, C164, C16, C165, C166, C168, C169, C170, C171, C172, D00, D002, D371, K312, K316, K319). Se obtuvo la información de las variables demográficas (edad, sexo); clínicas (fecha de diagnóstico, estado funcional por la escala de ECOG -Eastern Cooperative. Oncology Group-, estadificación TNM del American Joint Committee on Cancer 7^o edición (AJCC 7e), sitios de compromiso metastásico); histopatología (subtipo, grado de diferenciación); datos de laboratorio al inicio del tratamiento (niveles de deshidrogenasa láctica (LDH), albumina); de tratamiento (tipo de terapia inicial recibida, tipo de quimioterapia recibida en primera, segunda y tercera línea) y finalmente, variables de supervivencia (estado vital a 1 año y 3 años) y fecha de primera progresión. Las fuentes de información fueron secundarias (historia clínica institucional) y primarias (paciente o familiar). Los datos se consignaron en un instrumento de recolección diseñado para tal fin en la plataforma RedCapTM, con monitoria independiente y revisión concurrente de la calidad. El estado vital del paciente al año y a los tres años se verificó inicialmente en la historia clínica. Para los casos en los que no se encontraba dicha información, se procedió a contactar telefónicamente al paciente o familiar y a verificar la información en los registros de mortalidad Institucional, siguiendo las normas de habeas data vigentes al momento del estudio.

Para la descripción estadística de las características sociodemográficas, clínicas y de tratamiento se realizó un análisis de regresión de Cox. Para las variables categóricas se emplearon medidas de tendencia central, dispersión y distribuciones de frecuencias. La SG se definió como el intervalo de tiempo comprendido desde la fecha del inicio del tratamiento con quimioterapia primera línea hasta la fecha de muerte por cualquier causa. Se censuraron los casos en los que no se pudo constatar el estado de salud. La SLP se tomó como el intervalo desde el inicio de tratamiento hasta la fecha de la progresión en el sitio primario, o a distancia de la enfermedad reportada por imágenes o por biopsia, o muerte por cualquier causa. La estimación de la supervivencia se analizó a 1 y 3 años y las funciones de supervivencia se estimaron con el método de Kaplan-Meier, la distribución de las funciones con la mediana, el intervalo de confianza del 95% y se realiza análisis de regresión de Cox. El análisis de la información se llevó a cabo con el programa R - Project versión 3.6.2 (licencia libre).

Resultados

Se revisaron 556 historias clínicas de pacientes con cáncer gástrico metastásico atendidos en el INC en el periodo descrito, de las cuales se incluyeron 118 pacientes.

Se excluyeron 438 pacientes por no cumplimiento de criterios de inclusión, o presencia de algún criterio de exclusión. Las tres principales causas fueron: inicio de terapia sistémica extrainstitucional, estadio clínico metastásico no confirmado y ausencia de soporte histopatológico claro.

La Tabla 1 presenta las características demográficas y clínicas de los pacientes. La mediana de edad fue de 58 años, con un rango de 21 a 85 años. La relación hombre /mujer fue de 1,5:1. El 73% de la población estudiada reportaba procedencia urbana. La afiliación al régimen de seguridad social reportado fue principalmente al régimen subsidiado en 84 paciente (71%) y contributivo en 24 pacientes (18%). Los niveles educativos más frecuentemente reportados de la población estudiada fue básica primaria (46%) y secundaria (20%).

El estado funcional evaluado por ECOG PS en el 78% de los pacientes estaba entre 0 y 1. La Mediana del estado nutricional reportada por índice de masa corporal (IMC) fue de 21 kg/m². La distribución anatómica de las metástasis fue generalmente simultánea en más de un órgano o sistema, específicamente 55 pacientes (49%) en peritoneo, 41 pacientes (42%) en hígado, 26 pacientes (22%) en retroperitoneo y 15 pacientes (13%) en ovario.

En los hallazgos paraclínicos se encontró una deshidrogenasa láctica (LDH) elevada en el 30% de los pacientes, hipoalbuminemia en el 60%, elevación de la fosfatasa alcalina en el 42%. La histopatología se distribuyó así: adenocarcinoma de subtipo histológico intestinal (48%), difuso (25%); el grado de diferenciación: (35%) moderadamente y (55%) pobremente diferenciado. Se encontró sobreexpresión del HER2 en el 10% de la muestra.

Tratamiento

El 98% de los pacientes recibió quimioterapia convencional con intención paliativa y el 2% recibió tratamiento en el contexto de un ensayo clínico. La mediana de tiempo de inicio de la terapia desde el momento de la valoración oncológica fue de 3.6 semanas (rango entre 0 y 20 semanas). El tipo de quimioterapia administrada en primera línea más frecuente correspondió a las combinaciones en dupletas de fluoropirimidina más derivado de platino en 96 pacientes (81%), tripletas en 13 pacientes (11%) y también se ordenó terapia monoagente en 13 pacientes (7%).

El 39% (46) de los pacientes ingresados recibieron una segunda línea de tratamiento, y entre ellos los regímenes más utilizados fueron: Taxanos en el 56%, Irinotecan en el 30%, Platinos en el 17%, Fluoropirimidinas en el 15% y Ramucirumab en el 2%. El 9% de los pacientes recibió una tercera línea de quimioterapia.

En el 9% de los pacientes se practicó cirugía de resección del tumor primario en contexto de enfermedad metastásica (gastrectomía paliativa) y en el 8% se realizó cirugía de resección de metástasis. En la Tabla 2 se presentan las características de los tratamientos de los pacientes incluidos.

Supervivencia

La mediana de supervivencia global fue 6.7 meses, con un rango de 0.1 a 65 meses; la SG a 1 año fue de 26.2% (IC del 95% 15.3% a 30.7%) y a 3 años de 2.5% (IC del 95%: 0.24% a 6.12%). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4.9 meses con un rango de 0.1 a 69 meses, a 1 año fue de 9.48 (IC del 95%: 5.4% a 16.64%). En la Tabla 3 se presentan los desenlaces de SG y SLP, y en las Figuras 1 y 2 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para SLP y SG.

Se realiza análisis de regresión de Cox multivariado para evaluar el impacto en la mediana de SG, según características como edad (menores de 45 años versus mayores de 45 años), niveles de deshidrogenasa láctica (LDH), fosfatasa alcalina (FA), albumina, subtipo histológico (intestinal versus difuso) y grado de diferenciación, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas por el valor de p. teniendo en cuenta solo el hazard ratio; las variables asociadas con mayor SG son la FA en rango normal (HR: 0.74) y el subtipo histológico intestinal (HR: 0.68) (ver Tabla 4).

Se presentan datos de la mediana SLP y SG en algunos subgrupos de pacientes según cirugía de tumor primario, cirugía de resección de metástasis y sobreexpresión de HER2 y el grupo contraste. En los pacientes que recibieron cirugía de metastasectomía, se encontró (11 pacientes) que fue 6.5 meses y los pacientes sin metastasectomía 6.1 meses; en los pacientes HER2 positivos (12 pacientes) fue 9.9 meses, el grupo de pacientes HER2 negativo 6.5 meses. No se realiza un análisis estadístico formal por el bajo número de pacientes con estas características (ver la Tabla 5).

Discusión

La presente es una serie de casos de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico que iniciaron primera línea de quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, Colombia, entre el 01 de enero de 2014 y el 31 de diciembre del año 2016. En total se incluyeron 118 pacientes, en quienes se realiza una descripción de características clínicas, epidemiológicas y de tratamiento, así como de la supervivencia global y libre de progresión. La mediana de presentación fue de 58 años, con un

rango de 21 a 85 años, con una predominancia del sexo masculino, residentes en zona urbana. Los sitios más frecuentes de metástasis fueron: peritoneo, hígado y retroperitoneo en el 49%, 42% y 22% respectivamente. El subtipo histológico más frecuente fue el intestinal en 48% de los casos, seguido del difuso en un 25% y no específico en el 23%; el 10% de pacientes tenía sobreexpresión del HER2. Las características sociodemográficas (2), clínicas, histopatológicas según la clasificación de Lauren (17), y la frecuencia de sobreexpresión de HER2 (14), de los pacientes con cáncer gástrico metastásico son similares a las descritas a nivel mundial.

El tratamiento de primera línea más utilizado correspondió a dupletas de fluoropirimidina más platino en el 81% de pacientes, y entre estos, los esquemas más frecuentes fueron XP en el 70%, CBP-5FU en el 25%, CAPEOX en el 4% y FOLFOX en el 1%. El 39% de los pacientes incluidos recibió segunda línea de quimioterapia, generalmente en monoagente, siendo los taxanos el grupo más utilizado, y sólo el 9% recibió una tercera línea de tratamiento. Las terapias paliativas actuales XELOX, CAPEOX y FOLFOX tienen la actual evidencia en la primera línea para el tratamiento de cáncer gástrico metastásico (18) (19), que consiste en una Fluoropirimidina oral o intravenosa en combinación con un agente platino, específicamente Oxaliplatino, a diferencia de las combinaciones usadas en este estudio, a base de cisplatino (20) y carboplatino. La proporción de pacientes que recibió tratamiento de segunda línea fue menor a los ensayos clínicos (21), y difería del indicado actualmente, el cual se basa en la aplicación de agentes anti VEGF como el Ramucirumab, combinados con un Taxano (22). Las características de tratamiento difieren en lo actualmente usado, pues por motivos de autorización en esa época se tenía dificultad para usar oxaliplatino por no aprobación regulatoria en Colombia; además, no se disponía aún de registro para Ramucirumab y por tal motivo sólo se utilizó en uno o dos pacientes (13).

En la presente serie, con un seguimiento superior a 3 años, en la población incluida se encontró una mediana de supervivencia global de 6.7 meses, con un porcentaje de supervivencia a 1 y 3 años de 26.2% y 2.5%, respectivamente. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4.9 meses.

Estos datos de SG y SLP de los pacientes de la presente serie son menores que los reportados en ensayos clínicos multicéntricos internacionales de terapia sistémica de

primera línea (2) (16) (18). Sin embargo, los estudios nacionales reportan SG para cáncer gástrico localmente avanzado y metastásico en tratamiento paliativo a los dos años de 7.4% para un estudio realizado en Bogotá (23), y en un estudio descriptivo realizado en el departamento de Antioquia, el pequeño subgrupo de pacientes en estadio metastásico la SG a los tres años fue de 11% (24).

En el análisis de supervivencia global por subgrupos, los pacientes con sobreexpresión de receptores HER2 es menor a la reportada en ensayos clínicos que evidencian mejor SG para el grupo que se trató con quimioterapia convencional más terapia dirigida anti HER2 (14). Sin embargo, al comparar el grupo de pacientes, HER2 positivo es mayor al grupo negativo. Los subgrupos que se realizaron cirugía del tumor primario o metastasectomía presentaron mayor supervivencia en contraste a la mediana de SG de esta serie. Estudios observacionales han sugerido un beneficio de supervivencia con la gastrectomía paliativa; sin embargo, el único estudio prospectivo aleatorizado de fase III a la fecha no mostro beneficio en la supervivencia. Actualmente, se recomienda esta conducta con los objetivos de mejorar calidad de vida, en caso de hemorragia tumoral u obstrucción intestinal (25) (26) (27) (28).

Las causas que impactaron en la supervivencia en esta serie fueron: el mayor número de pacientes con un estado funcional ECOG PS 2, a diferencia a los ensayos clínicos; el tiempo promedio entre las ordenes de la quimioterapia y la aplicación; las diferencias entre los esquemas usados en la serie y los actuales. Algunas causas, de manera hipotética, que se pueden reflejar en los desenlaces de supervivencia son: el bajo nivel educativo de la población colombiana en cáncer gástrico, potenciales problemas de acceso de índole administrativo y de aseguramiento (29)

Limitaciones del estudio: la heterogeneidad de los pacientes y tratamiento administrado en esta serie, no se describió en número de ciclos administrados de cada quimioterapia. No se tuvieron en cuenta los factores de riesgo conocidos como el consumo de tabaco (8), los antecedentes familiares de cáncer y la infección por *Helicobacter pylori* (5). El hecho de ser una serie realizada en una única institución hace que la muestra no sea representativa de la población en general e impacte en su validez externa. Sin embargo, consideramos que los resultados pueden tener un grado importante de aplicabilidad para los pacientes tratados en el INC.

Algunas de las fortalezas: el seguimiento prolongado de los pacientes y, es de resaltar, el gran tamaño de la esta serie.

Teniendo en cuenta la gran morbimortalidad de esta enfermedad para Colombia se propone realizar registros epidemiológicos actualizados en cáncer gástrico, programas de tamización de la enfermedad, a nivel de las IPS la conformación de grupos multidisciplinarios como las juntas multidisciplinarias periódicas, e incluso una guía nacional de cáncer gástrico.

En conclusión, los resultados de este estudio muestran que las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas son similares con las reportadas a nivel mundial. Sin embargo, la supervivencia global y supervivencia libre de progresión de los pacientes con cáncer gástrico metastásico en el INC fue menor en comparación con los datos mundiales.

Agradecimientos

Dr. Jose A. Carreño - Dueñas, Msc. Epidemiología.

Departamento: Epidemiología.

Institución: Instituto Nacional de Cancerología

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales. Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Los autores han obtenido el consentimiento informado de las pacientes referidas en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Fuente de financiación

Ninguna

Conflicto de intereses

Ninguno que declarar.

Referencias

1. Zhu ALM, Sonnenberg AM. Is gastric cancer again rising? *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46(804). <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182604254>.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 Feb 4. doi: 10.3322/caac.21660. Epub ahead of print. PMID: 33538338. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
3. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet.* 2020; 396(635). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5)
4. International agency for research on Cancer. GLOBOCAN Colombia. file:///C:/Users/Home/Downloads/170-colombia-fact-sheets.pdf. wordl health organization; 2020.
5. Pormohammad A, Mohtavinejad N, Gholizadeh P, Dabiri H, Salimi Chirani A, Hashemi A et al. Global estimate of gastric cancer in Helicobacter pylori-infected population: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol.* 2019 feb; 234(2). <https://doi.org/10.1002/jcp.27114>
6. Research W. C. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington DC: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research; 2007.
7. Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan HW, Jia GQ. Overweight, obesity and gastric cancer risk: Results from. *Eur J Cancer.* 2009; 45(2867). <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.04.019>.
8. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control.* 2008; 19(689). <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9132-y>
9. Análisis de los Gastos de los Hogares Colombianos E22. Pobreza Monetaria y Multidimensional en Colombia 2019. , DANE informacion para todos; 2020.
10. Paul F. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. 2020 UpToDate; 2020.
11. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Gastric Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2020 May 7. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). [Online].; 2002 [cited 2020 diciembre 26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih>.

12. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer*. 1995; 71(587). <https://doi.org/10.1038/bjc.1995.114>
13. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 8(CD004064). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004064.pub4>
14. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376(687). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X).
15. Montero-Oleas N, Núñez-González S, Simancas-Racines D. The remarkable geographical pattern of gastric cancer mortality in Ecuador. *Cancer Epidemiol*. 2017 Dec; 51(92-97). <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.10.014>
16. Martínez J, Garzón M, Lizarazo J, Marulanda J, Molano J, Rey M et al. Características de los pacientes con cáncer gástrico del departamento de Cundinamarca remitidos al Hospital universitario de la Samaritana entre los años 2004-2009. *Rev Col Gastroenterol*. 2010; 25(344).
17. Laurent 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). <https://doi.org/10.1111/apm.1965.64.1.31>.
18. Popov I, Radosevic-Jelic L, Jezdic S, Milovic M, Borojevic N, Stojanovic S et al. Biweekly oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin versus cisplatin, fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer. *J BUON*. 2008; 13(505).
19. Montagnani F, Turrisi G, Marinozzi C, Aliberti C, Fiorentini G. Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2011; 14(50). <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0007-7>
20. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J 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). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn717>.
21. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R et al. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. 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). <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9378>
22. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y. RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(1224). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6)
23. Ortega M, Alzate S, Restrepo A, Barragán A. Cáncer gástrico en pacientes de méderi - hospital. Bogotá: Universidad del Rosario, Escuela de medicina y ciencias de la salud; 2016.
24. Montoyaa M, Gómez R, Ahumadaa F, Marteloc A, Toro J, Pérez E et al. Caracterización de 130 pacientes sometidos a gastrectomía por cáncer gástrico en el Instituto de Cancerología--- Clínica Las Américas de Medellín. *Rev Colomb Cancerol*. 2016; 20(73).
25. Kawabata H, Hitomi M, Motoi S. Management of bleeding from unresectable gastric cancer. *Biomedicines*. 2019; 7(e54). <https://doi.org/10.3390/biomedicines7030054>
26. Kahlke V, Bestmann B, Schmid A, Doniec JM, Küchler T, Kremer B et al. Palliation of metastatic gastric cancer: impact of preoperative symptoms and the type of operation on survival and quality of life. *World J Surg*. 2004 Apr; 28(4)(369-75). <https://doi.org/10.1007/s00268-003-7119-0>
27. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, Kim YW, Terashima M, Han SU et al. REGATTA study investigators. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 Mar; 17(309-318). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00553-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00553-7)
28. Uribe C, Amado A, Rueda A, Mantilla L. Barriers to Health Care for Gastric Cancer Patients in Santander, Colombia. *Rev Colomb Gastroenterología*. 2019; 34 (1)(17). <https://doi.org/10.1590/1413-81232018245.04432019>.
29. Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, Azmi AS. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. *Springer Science*. 2020 June; 39:(1179-1203). <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09925-3>