

## Neoangiogénesis en el cáncer gástrico

Victor Amezcua 1, Kevin Doello 1, Cristina Mesas 2,3

1 Medical Oncology Service, Virgen de las Nieves Hospital, Granada, Spain

2 Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Center of Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada, Spain

3 Department of Anatomy and Embryology, University of Granada, Granada, Spain

\*Corresponding author: Victor Amezcua, euroncame@gmail.com

### Introducción

Se entiende como angiogénesis tumoral, el fenómeno biológico consistente en la síntesis organizada de una red capilar nueva (neovasos) que permite al tumor surtirse de nutrientes y oxígeno y exportar sus productos celulares (p.ej. hormonas, citoquinas, materiales vasoactivos o productos de desecho metabólicos). Para iniciar el proceso, es necesaria la presencia y la acción biológica de factores de crecimiento. Estos, contribuyen a la atracción de pericitos y macrófagos estimulación de la proliferación y migración de células de músculo liso, así como a la formación, elongación y sellado de las estructuras vasculares nuevas. Entre los más representativos en este fenómeno carcinogénico, podemos encontrar el VEGF (factor de crecimiento endotelial), FGF (factor de crecimiento de fibroblastos), HGF (factor de crecimiento hepatocitario), el sistema insulin-like factor de crecimiento (IGF) y otros factores inducibles por hipoxia como el HIF-1 [1,2].

El más representativo de todos ellos, sería la familia el VEGF. Llega a comprender hasta un total de 5 miembros, incluyendo VEGF-A, PlGF, VEGF-B, VEGF-C, VEGF.D [3]. Actuarían como ligandos uniéndose a su respectivo receptor: VEGF-A ligaría tanto VEGFR-1 y VEGFR-2; PlGF y VEGF-B ligaría VEGFR-1.

Grosso modo, VEGF fomenta la pérdida de las conexiones entre células endoteliales mediante la producción de óxido nítrico. Esto permite un incremento de la permeabilidad y la vasodilatación [64]. Así mismo, VEGF va a funcionar induciendo la expresión de múltiples proteasas, incluyendo metaloproteinasas de matriz (MMPs) que dirigirán la disolución de la matriz extracelular alrededor de los vasos [65]. Una tercera función, sería el reclutamiento de progenitores de células endoteliales y otras células derivadas de la médula ósea, que dirigen de una manera “quimiotáctica” a los sitios donde los nuevos vasos se están formando [66].

PlGF y VEGF-B parece que juegan un papel secundario en la regulación de la angiogénesis, en comparación con la acción de VEGF-A. Destacar también que VEGF-C y D, interactúan con los receptores VEGFR-2 y 3, teniendo como papel fundamental la regulación de la linfangiogénesis en concreto [4].

La cascada bioquímica de mayor potencia en el proceso de la angiogénesis es la dependiente del receptor VEGFR-2 (también conocido como FLK-1) [5], ya que regula la proliferación endotelial a través de diferentes vías moleculares (figura 1). Cuando se produce la interacción entre VEGF-A y

VEGFR-2, se inicia un proceso de dimerización del receptor y una autofosforilación del dominio tirosina-kinasa, lo que permite la hidrólisis del fosfatidilinositol 4,5 bifosfato. Esta cascada, tiene como resultado la producción de Inositol 3,4,5 trifosfato y diacilglicerol, lo que eventualmente activa una cascada de señalización corriente abajo permitiendo la activación de ERK1 y ERK 2, p38 quinasa, c-Jun, proteínas activadas por estrés como JNK/SAPK). Todas ellas pertenecen a la familia de las MAPKs quinasa [6]. El resultado biológico de esta cascada, es una regulación de la proliferación, migración, permeabilidad, invasión y disposición tubular de las células endoteliales.

Interrumpir este círculo usando drogas antiangiogénicas, dirigidas fundamentalmente a bloquear VEGFs y VEGFR-2 es actualmente considerado un punto clave como modalidad de tratamiento en el cáncer de estómago, habiéndose investigado extensamente el papel de varias moléculas para tal fin. Entre muchas otras, bevacizumab, sorafenib y sunitinib han sido probadas en ensayos clínicos. Recientemente, se ha informado que ramucirumab es el primer antiangiogénico capaz de mejorar supervivencia global en pacientes pretratados con cáncer gástrico avanzado [7,8].

Sin embargo, aunque la eficacia clínica de los antiangiogénicos ha sido claramente demostrada en algunos tipos de tumores sólidos, aún está por constatar si ese beneficio es mantenido a lo largo del tiempo. Existe la resistencia a la terapia antiangiogénica, cuyo origen es multifactorial y depende de varios mecanismos podríamos destacar:

1. Dependencia de otros factores antiangiogénicos para iniciar los neovasos, como el FGF.
2. Síntesis de neovasos de manera independiente a la vía de regulación del

VEGF.

3. Existencia de células madre cancerígenas o desarrollo de alteraciones citogenéticas en las células endoteliales.

Sobre lo anterior, reseñar que los vasos sanguíneos neoformados y los capilares, tienen un trayecto tortuoso y la red vascular está dispuesta de una forma caótica. Esto confiere dificultades a la hora de la liberación de las drogas citotóxicas, ya que pueden producirse filtraciones que hacen que el caudal de quimioterapia sea distinto en el centro que en la periferia del tumor [9]. Esas anomalías de flujo sanguíneo, también limitan el acceso de las células inmunes efectoras en los tumores.

La falta de riego sanguíneo en algunas regiones produce hipoxia. Esta situación fomenta la liberación de manera reactiva el factor 1 inducible por hipoxia (HIF1-Alpha), el cual juega un papel clave en la promoción de la progresión tumoral y la metástasis mediante la inducción de la angiogénesis, inmunosupresión, inflamación, resistencia de la célula a la muerte por apoptosis, autofagia y alteraciones del metabolismo. Así mismo, esta situación de hipoxia, causa resistencia a los tratamientos por sí misma, incluidos la radiación, quimioterapia o incluso inmunoterapia, ya en condiciones normales requieren de oxígeno para ser efectivas [10].

En cáncer gástrico, se han desarrollado estudios [11] que han demostrado que la activación de HIF-1 alpha, se correlaciona con un fenotipo más agresivo de tumor y que confiere por tanto peor pronóstico. El racional que se le ha dado a esto, es que se activan mecanismos independientes de la hipoxia como la activación de la vía PI3K/AKT/mTOR y la producción de especies reductoras de oxígeno (ROS, radicales libres). Por lo tanto, no es descabellado pensar que la supresión de la secreción de HIF-1 alpha promueve una disminución de la secreción

de VEGF en células de cáncer gástrico.

Hay datos publicados sobre este aspecto [11], concluyendo que HIF-1 alpha contribuye a la formación de un complejo que modula el microambiente en tumores gástricos para la formación progangiogénica afectando a la morfología vascular y función.

### Farmacogenómica de los fármacos antiangiogénicos

A pesar de que se han realizado numerosos estudios tanto clínicos como preclínicos para intentar identificar un marcador predictivo, hasta la presente no hay biomarcadores validados para seleccionar los candidatos a recibir terapia antiangiogénica. Tampoco los hay para predecir su respuesta a la terapia. Sí que se han podido describir varios marcadores subrogados.

Los datos obtenidos de modelos celulares in vivo e in vitro, han llegado a excluir que exista correlación entre los niveles de marcadores angiogénicos, fosforilación de VEGFR, densidad microvascular tumoral y polimorfismos del gen VEGF. Se ha

demostrado una asociación entre resistencia al tratamiento antiangiogénico y niveles elevados de factor de crecimiento asociado a fibroblastos (FGF), o entre la ratio VEGF/bFGF que se correlaciona más estrechamente con la sensibilidad al tratamiento antiangiogénico, en particular bevacizumab [12].

Otros datos publicados, han identificado la expresión de VEGF como marcador pronóstico, demostrando que la evolución clínica fue significativamente peor en aquellos pacientes que tenían un elevado conteo de microvasos (MVC), superior a 16 o más, comparados con aquellos pacientes que tenían un nivel bajo. También analizaban la cantidad de antígeno asociado a la proliferación nuclear (PCNA), estableciendo como punto de corte el 42% y viendo que aquellos pacientes que tenían un PCNA alto, tenían peor pronóstico que los que tenían un PCNA más bajo. Se concluye por tanto que MVC y PCNA pudieran ser usados como indicadores pronósticos en carcinoma de estómago [13].

Existe un trabajo, en el cual se consideraron 91 pacientes con adenocarcinoma gástrico

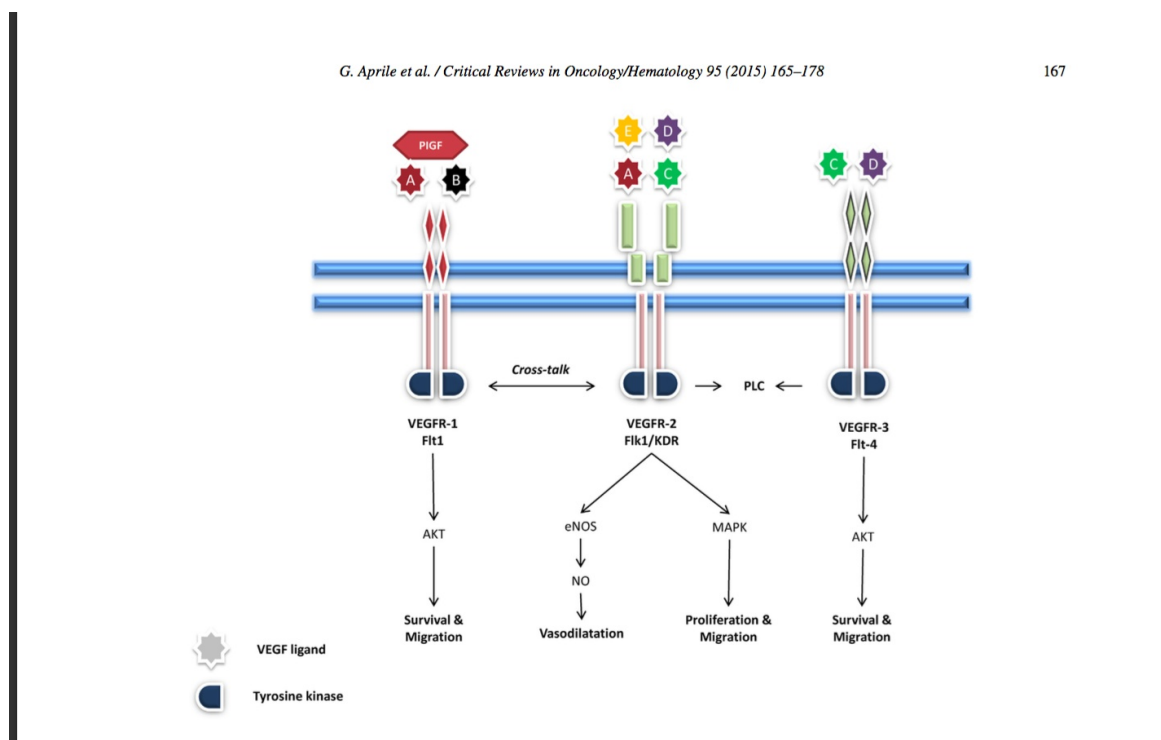


Figura 1.- Vía de señalización de la angiogénesis [67]

radicalmente resecado y se intentó establecer una relación entre la positividad por inmunohistoquímica de VEGF-D, VEGF-C y VEGFR-3, niveles de mRNA y la evolución clínica de los pacientes.

De aquellos que tenían tumor, se observó una sobreexpresión de VEGF-D en un 67% de los pacientes. VEGF-C se encontraba presente en un 50.5% de los mismos. En los controles sanos, VEGF-C era negativo y VEGF-D era positivo en un 12.5% de los controles.

Se concluye diciendo, que debido al análisis practicado, niveles elevados de VEGF-C se correlacionan con un mayor riesgo de diseminación linfática y un descenso de la supervivencia. Además, la presencia de abundante expresión de VEGF-C/VEGF-D/VEGFR-3 fue asociada con un peor pronóstico, permitiendo una identificación temprana del grupo de pacientes desfavorable y podría ser considerado como un potencial factor pronóstico negativo [14]. Destacar también, que el análisis IHQ de la expresión de VEGF-A y VEGF-C en 51 especímenes de carcinoma gástrico demostraron que también la expresión de VEGF-C en tejido tumoral, era indicativa de metástasis linfáticas, mientras que la expresión de VEGF-A estaba más asociada con la diseminación hematológica [15].

A causa de estos resultados discordantes, muchos grupos focalizaron su atención en el análisis de los polimorfismos del gen VEGF, de manera que se pudieran identificar los subgrupos de pacientes que tenían de entrada peor pronóstico. Pero los resultados fueron inconsistentes. 424 pacientes con CCRm tratados en primera línea con esquema FOLFIRI - Bevacizumab, fueron reclutados para determinar polimorfismos de VEGF-A, VEGFR1, VEGFR2 y EPAS 1 en línea germinal. No se observaron diferencias en supervivencia libre de progresión (PFS) y supervivencia global (OS) en ninguno de los polimorfismos, con la excepción de VEGFR2,

el cual se asociaba con una PFS acortada y con mejor OS [16].

503 Pacientes sometidos a una resección de una adenocarcinoma gástrico, fueron reclutados a determinar en biopsia los polimorfismos de VEGF. El análisis de supervivencia no demostró asociación entre los polimorfismos y el pronóstico de los pacientes. Sólo un polimorfismo –el c.+936TT- se correlaciono con una peor OS que el genotipo CC [17].

Otros análisis multivariantes asociaron ciertos polimorfismos con diseminación hematológica y otros polimorfismos con tendencia a la difusión única peritoneal [18].

Globalmente la conclusión de todos los estudios anteriores es que combinar información de la expresión y análisis de genotipo e histología tumoral, puede ayudar a los clínicos a saber quien y quien no puede responder a los antiangiogénicos. Aún así, hay que decir que este abordaje aún está lejos de ser introducido en la práctica clínica habitual.

### **Bloqueo VEGF en cáncer gástrico: Bevacizumab**

Bevacizumab (BVZ), es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra el VEGF-A. Se ha estudiado en numerosas ocasiones para ver su actividad y seguridad en cáncer gástrico avanzado.

Se realizaron dos ensayos clínicos fase II para evaluar la conveniencia de añadir bevacizumab a regímenes basados en platino. Ambos ensayos informaron una tasas de respuestas (RR) Similares, del 67%, pero demostraban una supervivencia global (OS) diferente. El brazo de combinación de BVZ con cisplatino y CPT-11 [19] demostró una supervivencia global de 12.3 meses vs el brazo de combinación de BVZ más docetaxel semanal, 5 fluoracilo y cisplatino [20] que demostró 16.2 meses.

La actividad de BVZ se evaluó también en combinación con un régimen basado en un triplete, incluyendo docetaxel, cisplatino e irinotecan [21] o regímenes basados en oxaliplatino [22,23]. También, se desarrolló un estudio prospectivo multicéntrico fase II diseñado para evaluar la actividad y seguridad de capecitabina, oxaliplatino y bevacizumab en primera línea de cáncer esofagogástrico avanzado. Para el brazo de BVZ demostró una mediana de PFS de 7.2 meses, una mediana de OS de 10.8 meses y una tasa de respuestas (RR) de 51.4%.

Dados los resultados prometedores de estos estudios pivotaes fase II, se desarrolló el estudio fase III con 774 pacientes reclutados conocido como AVAGAST [24].

En AVAGAST, se randomizaron los pacientes a recibir 5-fluoracilo/capecitabina y cisplatino con o sin bevacizumab. A los 6 ciclos eran reevaluados y aquellos que no habían progresado continuaban con 5-fluoracilo/capecitabina hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El estudio mostró un incremento de la tasa de respuestas (RR) En el brazo de bevacizumab (46% vs 37.4%;  $p=0.031$ ) y prolongó también la PFS (6.7 meses vs 5.3; HR= 0.80;  $P=0.0037$ ). Sin embargo el estudio no cumplió su endpoint primario y no demostró diferencias significativas en OS en la población completa por intención de tratar (OS mediana 12.1 vs 10.1 meses; HR 0.87;  $P=0.1$ ). Globalmente AVAGAST sugirió que la adición de BVZ a la quimioterapia no incrementó sustancialmente los efectos secundarios relacionados con la quimioterapia, con la posible excepción de la diarrea (8% vs 4%). La toxicidad específica de grupo de BVZ sólo se manifestó en forma de hipertensión arterial (6% vs 1%). Sin embargo los demás efectos secundarios fueron prácticamente similares en ambos grupos (hemorragia, proteinuria, perforaciones intestinales y alteraciones de la cicatrización).

De AVAGAST, destacar también que se observaron en el análisis por subgrupos, diferencias en la estratificación por zona geográfica. Los asiáticos, en comparación con el resto de las etnias experimentaban mayores medianas de supervivencia (12.1 meses en el brazo estándar vs 13.9 meses en el brazo experimental). Se ha postulado, que probablemente esto se debe a que estos pacientes, por protocolo de sus centros, habían recibido mayor número de segundas líneas de tratamiento. Otras hipótesis sugieren que puede haber influido el hecho de que hubiera diferencias en la proporción de pacientes con cáncer de la unión gastroesofágica, diferencias en histología del tumor, o diferencias farmacogenéticas o genómicas [24].

En el mismo estudio, se destacaba también el papel potencial de los biomarcadores en angiogénesis de cara a predecir respuestas –en términos de eficacia- en pacientes tratados con Bevacizumab en cada una de los tipos histológicos (proximal, no difuso, difuso y distal no difuso).

Translacionalmente, se analizó el papel de VEGF y de Neuropilina-1 (NRP-1). Se asoció de manera estadística un mejor pronóstico y mejora OS EN aquellos pacientes que tenían una alta expresión de VEGF (HR 0.72, IC95 [0.57-0.93]  $P= 0.07$ ) y simultáneamente una baja expresión de NRP1 (HR 0.75; IC 95[0.59-0,97]  $P=0,06$ ).

Los datos estadísticos son significativos para la población caucásica. En este grupo étnico, es más frecuente la presencia de tumores difusos y distales no difusos, en comparación con la raza asiática. Los orientales también difieren en la caracterización biomolecular de sus tumores(mayores niveles de NRP-1 y menores de VEGF-A). Este aspecto, puede explicar el beneficio en términos de supervivencia que experimenta el brazo de caucásicos tratados con BVZ (OS de 11.4 en el brazo de BVZ vs 7.3 en el brazo del

placebo) [25].

Debido al hallazgo de diferencias en el perfil de genes implicados en la angiogénesis dependiendo de la etnia del paciente y que ello impactara en supervivencia, se realizó un estudio [26] orientado a determinar el papel de siete polimorfismos genéticos capaces de predecir el efecto del bevacizumab.

Demostó que los caucásicos estaban genéticamente favorecidos para tener mayor efecto con el tratamiento antiangiogénico. Como dato curioso, aquellos pacientes que desarrollaban hipertensión arterial durante el tratamiento parece que tenían un pronóstico mejor que los que no lo desarrollaban [26]. Lo cierto es que este aspecto se analizó más en pacientes que usaban BVZ en cáncer colorrectal metastásico, pero aún sigue siendo un ítem controvertido del que no se pueden sacar conclusiones contundentes [27]. Sin embargo, el hecho de que ocurra hipertensión arterial, en cáncer gástrico parece que no influye en el beneficio consecuencia de BVZ [28]. Con el objeto de aclarar las diferencias en cuanto a supervivencia de las distintas etnias, se realizó el estudio AVATAR. Investigó el papel de BVZ en combinación con capecitabina y cisplatino en 202 pacientes chinos con cáncer gástrico avanzado [29]. El estudio no alcanzó su endpoint primario (HR para OS fue 1.1), no demostrando beneficio en añadir tratamiento antiangiogénico a la quimioterapia estándar en esta población.

A La luz de los resultados reportados en AVAGAST y en AVATAR, el uso global de bevacizumab en pacientes con cáncer gástrico avanzado no ha sido consolidado, de manera que la droga no ha sido licenciada para el uso en este contexto.

Los resultados, como hemos visto antes, producían una importante tasa de respuestas. Esto es crucial para aquellos pacientes que presentan una enfermedad

localmente avanzada, pero que pueden ser candidatos a una cirugía oncológica efectiva de rescate. En este contexto (neoadyuvancia), la quimioterapia perioperativa es una opción universalmente aceptada, teniéndose en cuenta en la práctica clínica habitual el ensayo MAGIC [30] y el ensayo del grupo cooperativo de FNCLCC-FFCD [31]. Ambos dos muestran un incremento absoluto en supervivencia global a 5 años en aquellos pacientes que se someten a una quimioterapia perioperativa del 13 y 14% respectivamente.

En el escenario de la neoadyuvancia, se ha desarrollado un estudio fase II donde se examina el posible papel de bevacizumab y erlotinib [32]. 62 Pacientes fueron reclutados y recibieron un esquema de quimioradioterapia neoadyuvante, combinado con bevacizumab (15mg/kg/IV) y erlotinib (100 mg oral). El estudio falló porque no alcanzó su endpoint primario, que era la tasa de respuestas patológicas completas (pCR).

El añadir BVZ a la quimioterapia neoadyuvante, se está actualmente desarrollando en el estudio fase II/III UKST03 (MAGIC-B). Este estudio ha reclutado 1100 pacientes con cáncer esofagogástrico resecable que son randomizados a recibir QT perioperativa con o sin bevacizumab. También se posibilitaba un esquema de mantenimiento con bevacizumab durante 18 semanas en pacientes que completaban su quimioterapia postoperativa. Los resultados de este estudio, pueden clarificar qué papel tiene BVZ en la neoadyuvancia. [33]

También se están probando antiangiogénicos (BVZ) en pacientes fit con cáncer gástrico localmente avanzado HER2 negativo, a priori irresecable. Todo ello se está desarrollando en un fase II (NCT01471470), siendo el endpoint primario la tasa de resecciones R0 y de manera secundaria, los endpoints serían OS, PFS,

biomarcadores angiogénicos y toxicidad.

### **Bloqueo VEGFR-2 en cáncer gástrico: Ramucirumab**

Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal novedoso, completamente humanizado IgG1 dirigido específicamente contra VEGFR-2. El fase III, controlado con placebo, doble ciego estudio REGARD [34] se desarrolló con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de ramucirumab como tratamiento de segunda línea en 355 pacientes con cáncer gástrico o carcinoma de la unión gastroesofágica avanzado e irresecable. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados 2:1 a recibir ramucirumab y tratamiento de soporte, o placebo y tratamiento de soporte hasta la progresión, tolerancia inaceptable o muerte. El end-point primario fue supervivencia global (OS). El brazo con ramucirumab, impactó en OS de manera estadísticamente significativa (HR 0.77, IC 95: [0.60-0.99]; P= 0.047) con una mediana de OS de 5.2 meses para el brazo de ramucirumab vs 3.8 meses para el brazo placebo.

Además, se apreció un incremento en PFS (2.1 meses para el brazo de ramucirumab vs 1.3 meses para el brazo placebo; HR=0.48, P<0.0001).

Ramucirumab tiene una tolerancia aceptable, con una tasa similar de efectos adversos grados 3-4 comparando ambos brazos (56.8% ramucirumab vs 58.3% placebo). El único aspecto destacable sobre la toxicidad, es que las tasas de eventos tromboembólicos arteriales fueron más frecuentes en el brazo de antiangiogénico (2% vs 0%). La mayoría de efectos secundarios observados en este estudio de grado 3 o mayores fueron: hipertensión arterial (8% ramucirumab vs 3% en brazo placebo), anemia (6% vs 8), dolor abdominal (6% vs 3%), fatiga (6% vs 10%) y anorexia (3% vs 3%) [35]

El estudio RAINBOW, es un estudio internacional fase III que prueba el papel de ramucirumab combinado con paclitaxel como

tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer gástrico o de la unión metastásico, en los que ha fracasado una primera línea de tratamiento con platino o fluorpirimidina [36]. El ensayo comparó ramucirumab más paclitaxel vs placebo más paclitaxel en segunda línea [37]. La proporción de pacientes asiáticos randomizados, era mayor que la que se reclutó para el estudio REGARD.

El brazo de combinación de ramucirumab y paclitaxel, resultó superior en mediana de supervivencia (OS) (9.6 meses vs 7.4 meses; HR 0.81, IC95 [0.68-0.96]; P=0.017), mediana PFS (4.4 meses en brazo Ramucirumab vs 2.8 meses; HR 0.63, IC95 [0.53-0.75]; P<0.0001) y tasa de respuestas (RR) (28% vs 16%; p< 0.0001).

El análisis preplaneado, confirmó ventajas de supervivencia en todos los subgrupos.

Analizando los efectos secundarios, se han reportado mayor número de casos con HTA severa en el brazo experimental (14.1% vs 2.4%), fatiga (7 vs 4%) y neutropenia febril (3.1 vs 2.4%). La mediana de tratamiento fue 18 semanas para el brazo de ramucirumab más taxol y 12 semanas para el grupo que recibió placebo. Esta diferencia de exposición, justifica el hechos de que la tasa de neuropatía de cualquier grado, sea mayor en el grupo del tratamiento experimental que en el de placebo (14.4% vs 5%)

De manera independiente, tanto en el estudio REGARD como en el RAINBOW se demostraron una mejora de la calidad de vida y un mayor tiempo hasta el deterioro clínico cuando los pacientes fueron randomizados a recibir ramucirumab.

En consecuencia, y por todo lo anterior además de por un contundente mecanismo de acción, ramucirumab consiguió su primera aprobación para el uso como monoterapia o en combinación con

paclitaxel, tras progresar o no tolerar una primera línea con fluoropirimidinas o platino.

En primera línea, también se está ensayando. Se está llevando a cabo un estudio randomizado doble ciego, controlado con placebo fase III con capecitabina y cisplatino con o sin ramucirumab en primera línea de pacientes con cáncer esofagogástrico o gástrico metastásico (estudio RAINFALL) [38]

Más actualmente, se está desarrollando un estudio fase II comparando una primera línea de FOLFOX 6 modificado con ramucirumab vs FOLFOX6 modificado vs placebo en el contexto de la enfermedad avanzada. El endpoint primario es PFS y se estima que van a poder enrolar en el ensayo un total de 166 pacientes [39].

### **Bloqueo angiogénesis con inhibidores de tirosin-quinasa orales y otros inhibidores de la angiogénesis**

Los inhibidores de tirosin quinasa multidiaria, representan otro grupo farmacológico para el bloqueo de angiogénesis en cáncer gástrico.

Tienen la ventaja de que están diseñados para bloquear selectivamente tanto VEGFR como otras cascadas moleculares downstream. Además, tienen la ventaja de ser administrados vía oral sin comprometer sus propiedades antiangiogénicas por su buena biodisponibilidad. La mayoría de ellos han sido probados en tumores mamarios, pulmón o cáncer de páncreas con resultados limitados, especialmente cuando son usados en combinación con quimioterapia sistémica. Los más interesantes para los tumores de origen gástrico serían los siguientes (tabla 2):

#### **4.1. Sunitinib**

Es un inhibidor oral multi-quinasa que ha demostrado efectos en diferentes tumores sólidos. Su actividad depende de la capacidad de interferir la acción de PDGFR, VEGFR, KIT, Flt-3 y RET, intermediarios que actúan como segundos mensajeros en la proliferación y angiogénesis [40].

En cáncer gástrico se ensayó en un fase II con Sunitinib a dosis de 50mg/día, 4 semanas ON y 2 semanas OFF en un total

Estudio	Línea tratamiento	Target	Regimen	OS (HR)	PFS (HR)	RR (%)
ST03 (N)	Adyuvante	VEGF	ECX +/- BVZ	33.2 m vs 34.5 m (1.07)	ND	42% vs 40%
AVAGAST (N)	Primera línea	VEGF	XP +/- BVZ	12.1 m vs 10.1 m (0.87)	6.7 m vs 5.3 m (0.80)	46% vs 37%
REGARD	Segunda línea	VEGFR2	BSC +/- ramucirumab	5.2 m vs 3.8 m (0.78)	2.1 m vs 1.3 m (0.48)	3% vs 3%
RAINBOW	Segunda línea	VEGFR2	Paclitaxel +/- ramucirumab	9.6 m vs 7.4 m (0.81)	4.4 m vs 2.9 m (0.63)	28% vs 16%
APATINIB TRIAL	Tercera línea	VEGFR2	BSC +/- Apatinib	6.5 m vs 4.7 m (0.71)	2.6 m vs 1.8 m (0.44)	1.7% vs 0%

**Tabla 1.-** Comparativa principales ensayos clínicos de inhibidores de angiogénesis para cáncer gástrico. (BSC: Best supportive care; ECX: Epirubicina, cisplatino y capecitabina; HR: Hazard ratio; ND: No disponible. OS: Supervivencia global; PFS: Supervivencia libre de progresión; RR: Tasa de respuestas; XP: capecitabina y cisplatino. (N): Ensayo clínico con resultados negativos para alcanzar sus endpoint primario)



de 78 pacientes en segunda línea. Se observó respuesta parcial en 2 pacientes (2.6%) y 25 pacientes (32.1%) mantenían la enfermedad estable durante al menos 6 semanas. La mediana de PFS fue 2.3 meses y la mediana de OS fue 6.8 meses. Toxicidad hematológica grado 3-4 fue reportada en un 34.6% de los pacientes, siendo los efectos adversos más comunes no hematológicos la fatiga, anorexia, náusea, diarrea y mucositis oral [41].

Otro estudio [42] fue desarrollado con 52 pacientes y demostró una tasa global de respuestas (RR) limitada, del 3.9%, con PFS de 1.28 meses y mediana de OS de 5.81 meses. Se reportaron efectos adversos severos en 26 pacientes e incluso 13 muertes relacionadas con el tratamiento.

A la luz de los datos ,se concluye que sunitinib en monoterapia y en segunda no es un buen fármaco por su falta de actividad.

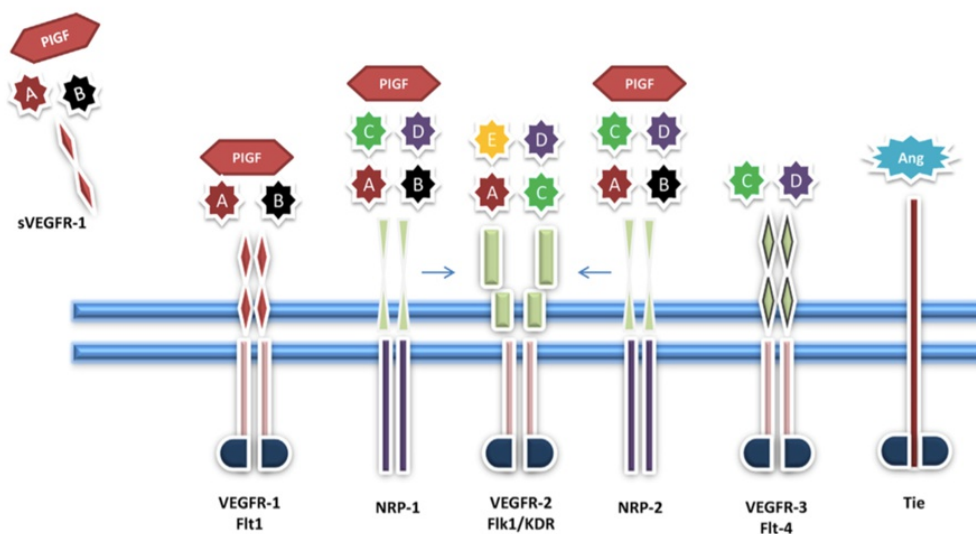
Se combinó con quimioterapia. En Korea se realizó un ensayo clínico randomizado con 107 pacientes cáncer gástrico irresecable o metastásico en combinación con docetaxel vs docetaxel en monoterapia. El endpoint primario de este estudio fue TTP y endpoints

secundarios incluían tasa de respuestas (RR) global, tasa de control de la enfermedad, OS y toxicidad. No se prolongó la TTP en el brazo de combinación de manera significativa (3.9 meses vs 2.6 meses; HR 0.77). Destacar que aunque fuera un endpoint secundario, la RR fue significativamente mayor en el grupo de combinación (41.1% vs 14.3%; p=0.002).

Un reciente estudio fase I, evalúa la máxima dosis tolerada (MTD), seguridad, farmacocinética y actividad antitumoral de sunitinib más S1 y cisplatino en pacientes con cáncer gástrico metastásico. Se administraba sunitinib con un esquema 2 semanas ON y dos semanas OFF. Se alcanzó el objetivo primario, estableciendo 25 mg/día como la dosis máxima tolerada de Sunitinib, con un aceptable perfil de seguridad. Destacar que prácticamente un 93.8% de los pacientes en tratamiento con este régimen, desarrollaron neutropenia. La RR objetiva, fue de un 37.5%, y seis pacientes no experimentaron progresión a más de 24 semanas. La mediana de PFS fue 12.5 meses. [43]

## 4.2 Sorafenib

Es otro ITK oral que interfiere por



**Figura 2.** Esquema representando angiogénesis y sus vías de señalización junto con los target más representativos para inhibir farmacológicamente.

mecanismo de acción en el crecimiento tumoral, progresión y angiogénesis. Se desarrolló un estudio fase II [44] para determinar la actividad y toxicidad del esquema trisemanal formado por Sorafenib (400 mg cada 12 horas continuo), docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> día 1) y CDDP (75 mg/m<sup>2</sup> día 1) en 44 pacientes con enfermedad avanzada. El objetivo primario de este estudio fue la respuesta parcial. Se consiguió en un 41% de los pacientes (18 pacientes) de un 32% (14 pacientes) alcanzaron enfermedad estable. La mediana de PFS fue de 5.8 meses y una mediana de OS de 13.6 meses fueron también reportados [44]

#### **4.3 Ceridanib (AZD2171)**

Es un ITK selectivo de alta potencia y oral cuyo mecanismo de acción es la competencia con el ATP como ligando del dominio intracelular de los receptores de VEGF [45]. En combinación con cisplatino y S-1 o capecitabina, ceridanib fue testado en 14 paciente en primera línea. Un análisis preliminar demostró una conformada y tres no confirmadas respuestas parciales [46]. Los efectos adversos más comunes fue anorexia, astenia y fatiga (92.9%). Destacar, un punto interesante de este fármaco, que pese a ser un antiangiogénico, parece tener actividad en pacientes con efusión pleural o ascitis abdominal [47] aspecto frecuente en pacientes con cáncer gástrico.

#### **4.4. Trebananib**

También conocido como AMG386. Es una proteína de fusión-peptido FC administrado de manera intravenosa cuyo mecanismo de acción es la neutralización de la interacción entre angiopoietina 1 y 2 y el receptor Tie2 [48]. Su actividad antiangiogénica ha sido estudiada en cáncer gastrointestinal, ginecológico y renal. Existe un ensayo clínico fase II randomizado, prospectivo, doble ciego y controlado por placebo donde 171 pacientes con cáncer gástrico fueron randomizados a recibir cisplatino más capecitabina más AMG386 vs doblete con placebo.

El objetivo primario del estudio fue la PFS. Su resultado fue prácticamente similar en ambos brazos (4.2 meses vs 4.9 meses; HR 0.98; IC95 [0.67-1.43]; P=0.92). La tasa de respuestas fue también similar. Los efectos adversos más frecuentes fueron fatiga, dolor abdominal y toxicidad gastrointestinal [49].

#### **4.5. Apatinib (YND968D1)**

Se trata de un novedoso y altamente potente inhibidor de VEGFR-2 con una afinidad de ligando 10 veces superior al sorafenib [50]. Los resultados de su fase I demostraron alguna actividad anticancerígena en población China con cáncer gástrico metastásico. Esos datos, llevaron a realizar un fase II randomizado, doble ciego, controlado con placebo, dirigido a probar esta nueva droga en pacientes fuertemente pretratados, también con cáncer gástrico. El objetivo de este estudio era determinar la actividad y seguridad de la administración diaria en un régimen basado en apatinib en tercera línea. 144 pacientes fueron randomizados a recibir apatinib en un brazo a dosis de 850 mg/día, otro brazo recibían 425 mg/cada 12 horas. La mediana de OS fue de 4.8 meses para la administración de apatinib 850 diario (IC 4.03- 5.97), 4.3 meses para el brazo de apatinib 425 mg cada 12 hs (IC95: 3.83-4.77) y 2.5 meses para el placebo (IC95 1.87-3.70). Las medianas de PFS son 3.7 meses para el brazo de 850 (IC95: 2.17-6.80), 3.2 meses (IC95: 2.37-4.53) para el grupo de 425mg/12 horas y 1.4 meses para el grupo placebo. Tanto las OS como la PFS alcanzaron la significación estadística con una p<0.001 en todos los grupos tratados con apatinib.

Fue aceptablemente tolerado de manera global, con sus efectos secundarios manejados sin complicaciones. Los más comunes de grado 3-4 fueron síndrome pie-mano e hipertensión arterial. La toxicidad hematológica fue rara [51]

Parece tener un perfil de seguridad

favorable, consecuencia de ser un inhibidor de tirosina quinasa altamente selectiva. Dados los resultados demostrados, en la actualidad la molécula está siendo probada en un ensayo clínico fase III con mayor número de pacientes. [52]

#### 4.6 Regorafenib

Es un TKI multitarget que ha sido aprobado como opción de rescate para pacientes con cáncer colorrectal metastásico y GIST, en ambos casos en tercera línea. Parece ser activo en estudios preclínicos en cáncer gástrico, demostrando inhibición del crecimiento tumoral. La comunidad científica exige avance en los ensayos clínicos, recomendando diseñar con este producto ensayos clínicos fase II y fase III para poder aclarar su potencial rol en este contexto [53]

#### 4.7 Foretinib (GSK 136089)

Es otro inhibidor oral multiquinasa con propiedades antiangiogénicas, conocido por ligar MET, RON, AXL y VEGFRs [54]. Además, puede llegar a inhibir reordenamientos ROS1 potentemente [55]. Originalmente fue estudiado en carcinomas papilares renales, probado después en cáncer gástrico ligando tanto MET como la amplificación de FGFR2 debido a su actividad bloqueando las redes de señalización inter-RTK en su core [56]. Se realizó un estudio fase II para determinar dos esquemas diferentes de foretinib oral;

uno intermitente y otro de administración continua. Estabilizaciones de la enfermedad fueron reportadas en el 23% de los 74 pacientes randomizados con dosis intermitente y en el 20% de los pacientes con dosis diaria.

A pesar de la gran evidencia preclínica de la inhibición de MET, foretinib en monoterapia no demuestra eficacia alguna en pacientes no seleccionados con cáncer gástrico metastásico. Se debería hacer notar que el papel de MET como diana potencial novedosa ha sido desafiado por dos resultados decepcionantes de dos ensayos diferentes investigando onartuzumab y rilotumumab respectivamente en cáncer gástrico [57,58]

#### 4.8 TSU-68: Orantinib

Agente novedoso TKI que impide la fosforilación de VEGFR-2, PDGFR y FGFR-1. La actividad intratumoral de TSU-68 fue inicialmente evaluada en pacientes asiáticos [59]. Se realizó un ensayo fase II que incluyó pacientes con cáncer gástrico para evaluar la actividad de TSU-68 en combinación con S1 y cisplatino. No se han observado diferencias en PFS entre los dos brazos de QT con TSU y con QT sola. (6.8 meses vs 7 meses). Del mismo modo, la OS y la tasa objetiva de respuestas son prácticamente similares en ambos brazos. No hay tampoco diferencias en toxicidades grado III o

BEVAZIZUMAB	RAMUCIRUMAB	APATINIB FORETINIB MGCD265 REGORAFENIB PAZOPANIB SUNITINIB SORAFENIB TSU-68	CERIDANIB (AZD2171)	TREBANANIB (AMG 386)
Anticuerpo monoclonal humano contra VEGF-A	Anticuerpo monoclonal humano contra VEGFR-2	Inhibidor de tirosina-quinasa FGFR-1 PDGFR VEGFR KIT Ftl-3 RET	Inhibidor tirosina quinasa contra VEGF	Peptidocuerpo contra angiopoyetina 1 y 2 y TieR

**Tabla 2.** Resumen nuevas drogas prometedoras para cáncer gástrico con sus correspondientes dianas farmacológicas

superiores en ambos grupos. Se requieren por tanto, otros estudios para explorar el papel potencial de esta molécula en cáncer gástrico.

#### **4.9. Pazopanib**

Es una molécula novedosa pero bien conocida [60]. Un fase II está actualmente siendo evaluado tanto su seguridad como su eficacia en combinación con un esquema de oxaliplatino en pacientes con cáncer gástrico avanzado [61].

#### **Perspectivas futuras del tratamiento antiangiogénico**

Mientras que la quimioterapia sistémica paliativa en el contexto de la enfermedad incurable, ha alcanzado una situación de meseta en las pasadas dos décadas, ha emergido una posibilidad útil con la aparición de antiangiogénicos. El avance de la bioquímica o de la biología molecular, está permitiendo el descubrimiento de potenciales dianas, cuyo papel fisiológico es importante para el inicio y mantenimiento de la carcinogénesis.

La codificación del genoma del Cáncer (TCGA), cobra especial interés de cara a identificar potenciales patrones de expresión génica que justifiquen la más que patente heterogeneidad tumoral.

El estudio del gen que codifica los distintos VEGF, estudio de mutaciones drivers o passenger en el genoma del cáncer gástrico, amplificaciones de RTK entre otros, pueden vislumbrar un camino de segundos mensajeros cuya interceptación farmacológica puede producir eficacia clínica en pacientes con cáncer gástrico.

Entender e inhibir los distintos mecanismos de resistencia a las distintas drogas antiangiogénicas, es otro punto clave a la hora de mejorar el pronóstico de pacientes con cáncer gástrico avanzado. Actualmente se están haciendo investigaciones preclínicas orientadas a determinar

mecanismos de resistencia dependientes del eje VEGF, dependientes del microambiente tumoral, exosomas, miRNA y mecanismos asociados con moduladores no VEGF. Cuando se perfilen y caractericen estos fenómenos biológicos, así como sus potenciales biomarcadores, se podrá ampliar más la lista del arsenal terapéutico disponible para el cáncer gástrico.

#### **Conclusiones**

La angiogénesis es un fenómeno biológico que promueve el crecimiento y el sostenimiento de la célula tumoral. Está presente en muchos tumores en general y en el cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica en particular. Se han realizado numerosos estudios exploradores orientados a la caracterización bioquímica y biomolecular de la familia de ligandos y receptores del VEGF. Esto ha conllevado al desarrollo de fármacos orientados a interrumpir el funcionamiento de las cascadas de segundos mensajeros que dependen de ellas.

Aunque los ensayos clínicos pivotaes probando bevacizumab en cáncer gástrico, proporcionaron inicialmente resultados decepcionantes, una importante y emergente cantidad de datos procedentes de estos ensayos, confirman que hay múltiples mecanismos que intervienen en la eficacia de los inhibidores de la angiogénesis. Esto hace que despierte de nuevo el interés de la terapia antiangiogénica en este grupo de pacientes.

Ramucirumab es un inhibidor novedoso de VEGFR2, demostró impacto en supervivencia global y en supervivencia libre de progresión tanto en monoterapia como en combinación con paclitaxel semanal. Actualmente se está desarrollando un ensayo clínico fase III con el objetivo de aclarar el papel de este antiangiogénico asociado a quimioterapia, pero en primera línea.

De un modo similar, Apatinib –otro inhibidor de VEGFR2 – demostró resultados prometedores en ensayos clínicos fase II, sugiriendo que VEGFR2 juega un papel clave en cáncer gástrico y su inhibición puede estar asociada con mejoras en el pronóstico.

Los futuros esfuerzos en el marco de la investigación traslacional están orientados a esclarecer qué pacientes puede específicamente beneficiarse de los tratamientos antiangiogénicos aclarando el papel de los biomarcadores, determinando el papel de la resistencia intrínseca o adquirida y qué combinación/secuencia es la mejor para maximizar el beneficio clínico en la práctica médica diaria.

Siguiendo esta línea, el desarrollo de otros inhibidores de la angiogénesis, puede engrandecer el paisaje de tratamientos disponibles para el tratamiento del carcinoma gástrico y el carcinoma de la unión gastroesofágica.

## Bibliografía

1. Avramides CJ, Garmy-Susini B, Varner JA. Integrins in angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2008; 8:618.
2. Murdoch C, Muthana M, Coffelt SB, Lewis CE. The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2008; 8:618.
3. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25(4):581–611.
4. Alitalo K, Carmeliet P. Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in health and disease. *Cancer Cell* 2002;1(3):219–27.
5. Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature* 1995;376(6535):62–6.
6. Takahashi T, Yamaguchi S, Chida K, et al. A single autophosphorylation site on KDR/Flk-1 is essential for VEGF-A-dependent activation of PLC-gamma and DNA synthesis in vascular endothelial cells. *EMBO J* 2001;20:2768–78.
7. Kasper S, Schuler M. Targeted therapies in gastroesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2014;50(7):1247–58.
8. Kim JG. Molecular targeted therapy for advanced gastric cancer. *Korean J Intern Med* 2013;28(2):149–55.
9. Endrich B, Reinhold HS, Gross JF, Intaglietta M. Tissue perfusion inhomogeneity during early tumor growth in rats. *J Natl Cancer Inst* 1979;62(2):387–95.
10. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci* 2012;33(4):207–14.
11. Teicher BA. Hypoxia and drug resistance. *Cancer Metastasis Rev* 1994;13(2):139–68.
12. Yamashita-Kashima Y, Fujimoto-Ouchi K, Yorozu K, et al. Biomarkers for antitumor activity of bevacizumab in gastric cancer models. *BMC Cancer* 2012;12:37.
13. Maeda K, Chung YS, Takatsuka S, et al. Tumor angiogenesis and tumor cell proliferation as prognostic indicators in gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1995;72(2):319–23.
14. Jüttner S, Wissmann C, Jöns T, et al. Vascular endothelial growth factor-D and its receptor VEGFR-3: two novel independent prognostic markers in gastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(2):228–40.
15. Ding S, Li C, Lin S, et al. Distinct roles of VEGF-A and VEGF-C in tumor metastasis of gastric carcinoma. *Oncol Rep*

2007;17(2):369–75.

16. Loupakis F, Cremolini C, Yang D, et al. Prospective validation of candidate SNPs of VEGF/VEGFR pathway in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line FOLFIRI plus bevacizumab. *PLOS ONE* 2013;8(7):e66774.

17. Kim JG, Sohn SK, Chae YS, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms associated with prognosis for patients with gastric cancer. *Ann Oncol* 2007;18(6):1030–6.

18. Scartozzi M, Loretelli C, Galizia E, et al. Role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-R genotyping in guiding the metastatic process in pT4a resected gastric cancer patients. *PLoS ONE* 2012;7(7):e38192.

19. Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(33):5201–6.

20. Shah MA, Jhaver M, Ilson DH, et al. Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29(7):868–74.

21. El-Rayes BF, Zalupski M, Bekai-Saab T, et al. A phase II study of bevacizumab, oxaliplatin, and docetaxel in locally advanced and metastatic gastric and gastroesophageal junction cancers. *Ann Oncol* 2010;21(10):1999–2004.

22. Cohenuram MK, Lacy J. FOLFOX6 and bevacizumab (FOLFOX6/B) for metastatic esophageal (E), gastroesophageal (GE), and gastric (G) adenocarcinoma: a single institution's initial clinical experience [abstract 74]. Presented in 2008 American Society of Clinical Oncology gastrointestinal cancers

symposium; Orlando, FL, January 25–27, 2008.

23. Enzinger PC, Ryan DP, Regan EM, et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin, irinotecan, and bevacizumab in metastatic esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(15 Suppl):4552.

24. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29(30):3968–76.

25. Uronis HE, Bendell JC, Altomare I, et al. A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in the treatment of metastatic esophagogastric adenocarcinomas. *Oncologist* 2013;18(3):271–2.

26. Wakatsuki T, Zhang W, Yang D, et al. Ethnic gene profile of genes involved in angiogenesis to predict regional bevacizumab efficacy difference in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(15 Suppl) [abstr 4026].

27. Hurwitz HI, Douglas PS, Middleton JP, et al. Analysis of early hypertension and clinical outcome with bevacizumab: results from seven phase III studies. *Oncologist* 2013;18(3):273–80.

28. Okines AFC, Reynolds AR, Cunningham D. Targeting angiogenesis in esophagogastric adenocarcinoma. *Oncologist* 2011;16(6):844–58.

29. Shen L, Li J, Xu J, et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric Cancer* 2014 [epub ahead of print].

30. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus

- surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11–20. %
31. 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(13):1715–21.
32. Bendell JC, Meluch A, Peyton J, et al. A phase II trial of preoperative concurrent chemotherapy/radiation therapy plus bevacizumab/erlotinib in the treatment of localized esophageal cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012;10(7):430–7.
33. Smyth CE, Langley RE, Stenning SP, et al. ST03: a randomized trial of perioperative epirubicin, cisplatin plus capecitabine (ECX) with or without bevacizumab (B) in patients (pts) with operable gastric, oesophagogastric junction (OGJ) or lower oesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2012;30(15 Suppl) [abstr TPS4143].
34. Aprile G, Bonotto M, Ongaro E, Pozzo C, Giuliani F. Critical appraisal of ramucirumab (IMC-1121B) for cancer treatment: from bench side to clinical use. *Drugs* 2013;73(18):2003–15.
35. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383(9911):31–9.
36. A study of paclitaxel with or without ramucirumab in metastatic gastric adenocarcinoma. Available from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01170663?term=NCT01170663&rank=1> [accessed 17.05.14].
37. Wilke H, Van Cutsem E, Oh SC, et al. RAINBOW: a global, phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy rainbow IMCL CP 12-0922 (I4T-IE-JVBE). Presented at the 2014 American Society of Clinical Oncology gastrointestinal cancers symposium.
38. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of capecitabine and cisplatin with or without ramucirumab as first-line therapy in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINFALL). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT02314117. Disponible en <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01246960?term=NCT01246960&rank=1> [accessed 16.07.2016].
39. A study of ramucirumab in patients with gastric, esophageal and gastroesophageal cancer. Available from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01246960?term=NCT01246960&rank=1> [accessed 16.07.16]. %
40. O'Farrell A-M, Abrams TJ, Yuen HA, et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 2003;101(9):3597–605.
41. Bang Y-J, Kang Y-K, Kang WK, et al. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Investig New Drugs* 2011;29(6):1449–58. %
42. Moehler M, Mueller A, Hartmann JT, et al. An open-label, multicentre biomarker-oriented AIO phase II trial of sunitinib for patients with chemo-refractory advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2011;47(10):1511–20.
43. Boku N, Muro K, Machida N, et al. Phase I study of sunitinib plus S-1 and cisplatin in Japanese patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Investig New*

44. Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, Catalano P, Ansari RH, Benson 3rd AB. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203. *J Clin Oncol* 2010;28(18):2947–51.

45. Takeda M, Arao T, Yokote H, et al. AZD2171 shows potent antitumor activity against gastric cancer over-expressing fibroblast growth factor receptor 2/keratinocyte growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2007;13(10):3051–7.

46. Satoh T, Yamada Y, Muro K, et al. Phase I study of cediranib in combination with cisplatin plus fluoropyrimidine (S-1 or capecitabine) in Japanese patients with previously untreated advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69(2):439–46.

47. Mulder SF, Boers-Sonderen MJ, Van der Heijden HFM, et al. A phase II study of cediranib as palliative treatment in patients with symptomatic malignant ascites or pleural effusion. *Target Oncol* 2014 [epub ahead of print].

48. Neal J, Wakelee H. AMG-386, a selective angiopoietin-1/-2- neutralizing peptibody for the potential treatment of cancer. *Curr Opin Mol Ther* 2010;12(4):487–95.

49. Eatock MM, Tebbutt NC, Bampton CL, et al. Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study of AMG 386 (trebananib) in combination with cisplatin and capecitabine in patients with metastatic gastroesophageal cancer. *Ann Oncol* 2013;24(3):710–8.

50. Tian S, Quan H, Xie C, et al. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo. *Cancer Sci* 2011;102(7):1374–80.

51. Li J, Qin S, Xu J, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial. *J Clin Oncol* 2013;31(26):3219–25.

52. Phase III study of apatinib tablets in the treatment of advanced or metastatic gastric cancer. Available from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01512745?term=NCT01512745&rank=1> [accessed 10.06.16].

53. Hung HT, Ong R, Soo KC, et al. Regorafenib, an oral multi-kinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases, potently inhibits tumor growth and angiogenesis in patient-derived xenograft models of gastric cancer. *Molecular cancer therapeutics* 2011; 10(Suppl 1): Abstract AACR-NCI-EORTC international conference: molecular targets and cancer therapeutics – November 12–16, 2011; San Francisco, CA.

54. Dufies M, Jacquelin A, Robert G, et al. Mechanism of action of the multikinase inhibitor foretinib. *Cell Cycle* 2011;10(23):4138–48.

55. Davare MA, Saborowski A, Eide CA, et al. Foretinib is a potent inhibitor of oncogenic ROS1 fusion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(48):19519–24.

56. Kataoka Y, Mukohara T, Tomioka H, et al. Foretinib (GSK1363089), a multi-kinase inhibitor of MET and VEGFRs, inhibits growth of gastric cancer cell lines by blocking inter-receptor tyrosine kinase networks. *Investig New Drugs* 2012;30(4):1352–60.

57. Press release. [http://www.roche.com/media/media\\_releases/med-cor-2014-03-03.htm](http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2014-03-03.htm)

58. Press release. [http://www.amgen.com/media/media\\_pr](http://www.amgen.com/media/media_pr)



59. Kanai F, Yoshida H, Tateishi R, et al. A phase I/II trial of the oral antiangiogenic agent TSU-68 in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67(2): 315–24.

60. Hurwitz HI, Dowlati A, Saini S, et al. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(12):4220–7. %

61. FLO +/- pazopanib as first-line treatment in advanced gastric cancer (PaFLO). Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01503372?term=NCT01503372&rank=1> [accessed 17.05.16].